

Unidad 1.4 - Terapia Hormonal de Reemplazo (THR / HRT)

La terapia hormonal de reemplazo (THR), también denominada **terapia hormonal menopáusica (MHT, Menopausal Hormone Therapy)**, constituye el tratamiento más eficaz disponible para el manejo de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia y para la prevención de la pérdida acelerada de masa ósea que ocurre en los primeros años posteriores al cese de la función ovárica.

A pesar de su eficacia clínica, el uso de la terapia hormonal ha sido objeto de intensos debates en las últimas décadas, particularmente tras la publicación de los resultados iniciales del **Women's Health Initiative (WHI)** en 2002, que generaron una reducción significativa en su prescripción a nivel mundial.

Sin embargo, el análisis posterior de estos datos, junto con la acumulación de nueva evidencia científica, ha permitido redefinir el papel de la terapia hormonal dentro del manejo clínico de la menopausia, estableciendo criterios más precisos para su indicación y optimizando su perfil de seguridad mediante una selección adecuada de pacientes.

Conceptos endocrinológicos fundamentales

Desde el punto de vista fisiopatológico, la terapia hormonal tiene como objetivo **reponer parcialmente la deficiencia estrogénica** que se produce tras el agotamiento de la función ovárica.

Los estrógenos ejercen efectos biológicos en múltiples órganos y tejidos a través de su interacción con los receptores estrogénicos **ERα y ERβ**, que se encuentran ampliamente distribuidos en:

- sistema nervioso central
- sistema cardiovascular
- hueso
- aparato urogenital
- tejido adiposo

La administración de estrógenos exógenos permite restaurar parcialmente algunas de las funciones reguladas por estas hormonas, contribuyendo a la mejora de diversos síntomas y parámetros fisiológicos.

Estrógenos utilizados en terapia hormonal

Los principales estrógenos utilizados en terapia hormonal incluyen:

- **estradiol (E2)**
- **estradiol valerato**
- **estrógenos conjugados equinos (CEE)**

El estradiol es la forma de estrógeno más fisiológicamente similar al producido por el ovario durante la vida reproductiva.

La elección del tipo de estrógeno puede influir en diversos aspectos farmacocinéticos y farmacodinámicos, así como en el perfil de seguridad cardiovascular y metabólica.

Progestágenos

En mujeres con útero intacto, la administración de estrógenos debe asociarse con un **progestágeno**, con el objetivo de prevenir la hiperplasia endometrial inducida por la estimulación estrogénica no contrarrestada.

Entre los progestágenos utilizados se incluyen:

- progesterona micronizada
- acetato de medroxiprogesterona
- didrogesterona
- levonorgestrel

La progesterona micronizada ha ganado creciente interés en los últimos años debido a su perfil metabólico y cardiovascular más favorable en comparación con algunos progestágenos sintéticos.

Terapias combinadas

En mujeres con útero intacto, la terapia hormonal se administra generalmente en forma de **terapia combinada estrógeno-progestágeno**, que puede utilizarse en distintos esquemas:

Esquema secuencial

En este esquema el estrógeno se administra de forma continua, mientras que el progestágeno se introduce durante parte del ciclo.

Este régimen suele producir sangrado uterino cíclico y se utiliza principalmente en mujeres en transición menopáusica.

Esquema combinado continuo

En este esquema ambos componentes hormonales se administran de forma continua, lo que generalmente conduce a amenorrea después de algunos meses de tratamiento.

Este esquema se utiliza con mayor frecuencia en mujeres postmenopáusicas establecidas.

Indicaciones actuales de la terapia hormonal

Las guías clínicas actuales coinciden en que la terapia hormonal está indicada principalmente para:

Síntomas vasomotores moderados a severos

Los sofocos y la sudoración nocturna constituyen la indicación más frecuente para el inicio de terapia hormonal.

Los estrógenos son capaces de reducir la frecuencia e intensidad de los sofocos en aproximadamente **75–90% de las pacientes**, lo que los convierte en el tratamiento más eficaz disponible.

Síndrome genitourinario de la menopausia

La deficiencia estrogénica produce cambios significativos en el epitelio vaginal, incluyendo:

- atrofia
- disminución de la lubricación
- aumento del pH vaginal

Estos cambios pueden generar síntomas como:

- sequedad vaginal
- dispareunia
- infecciones urinarias recurrentes

En estos casos, los estrógenos tópicos vaginales representan una terapia altamente eficaz y con mínima absorción sistémica.

Prevención de osteoporosis

La terapia hormonal reduce la resorción ósea y contribuye a preservar la densidad mineral ósea, especialmente durante los primeros años posteriores a la menopausia.

Sin embargo, en la actualidad no se considera la primera línea terapéutica para el tratamiento de osteoporosis en mujeres mayores, debido a la disponibilidad de otros fármacos específicos.

Tipos de administración de terapia hormonal

La terapia hormonal puede administrarse a través de diferentes vías, cada una con características farmacológicas particulares.

Administración oral

La vía oral ha sido tradicionalmente la más utilizada.

Sin embargo, el metabolismo hepático de primer paso puede influir en diversos parámetros metabólicos, incluyendo:

- aumento de proteínas de coagulación
 - cambios en triglicéridos
 - alteraciones en proteínas transportadoras
-

Administración transdérmica

Los estrógenos transdérmicos, administrados mediante parches o geles, evitan el metabolismo hepático de primer paso.

Esto se asocia con:

- menor impacto sobre factores de coagulación
- menor efecto sobre triglicéridos
- menor riesgo trombótico en comparación con la vía oral

Por esta razón, muchas guías recomiendan la vía transdérmica en mujeres con mayor riesgo cardiovascular.

Administración vaginal

Los estrógenos vaginales se utilizan principalmente para el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia.

Su absorción sistémica es mínima y su perfil de seguridad es favorable incluso en mujeres que no pueden recibir terapia hormonal sistémica.

Beneficios clínicos de la terapia hormonal

Los beneficios clínicos de la terapia hormonal incluyen:

- reducción de síntomas vasomotores
- mejora del sueño
- mejora del estado de ánimo
- protección de la masa ósea
- mejora de la calidad de vida

Algunas evidencias sugieren también posibles beneficios sobre la función cognitiva cuando el tratamiento se inicia en etapas tempranas de la menopausia.

Riesgos asociados a la terapia hormonal

La evaluación de riesgos constituye un aspecto central en la toma de decisiones clínicas.

Entre los riesgos potenciales se incluyen:

Riesgo cardiovascular

Los estudios iniciales del WHI sugirieron un aumento del riesgo cardiovascular en mujeres tratadas con terapia hormonal.

Sin embargo, análisis posteriores demostraron que este riesgo depende en gran medida de la **edad al inicio del tratamiento**.

Tromboembolismo venoso

El riesgo de tromboembolismo venoso puede aumentar con la terapia hormonal, especialmente con estrógenos administrados por vía oral.

El riesgo absoluto es bajo en mujeres jóvenes y sanas, pero aumenta en presencia de factores predisponentes.

Cáncer de mama

La relación entre terapia hormonal y cáncer de mama ha sido objeto de extensos debates.

La evidencia sugiere que el riesgo puede aumentar ligeramente con el uso prolongado de terapias combinadas estrógeno-progestágeno.

Sin embargo, el riesgo absoluto es relativamente pequeño y debe evaluarse en el contexto del perfil individual de cada paciente.

Concepto de ventana terapéutica

Uno de los avances conceptuales más importantes en el campo de la terapia hormonal ha sido el desarrollo de la **hipótesis de la ventana de oportunidad terapéutica**.

Esta hipótesis plantea que los efectos cardiovasculares de los estrógenos dependen en gran medida del momento en que se inicia la terapia.

Los estudios sugieren que cuando la terapia hormonal se inicia:

- antes de los 60 años
- dentro de los primeros 10 años posteriores a la menopausia

los beneficios pueden superar los riesgos en muchas pacientes.

Por el contrario, el inicio tardío del tratamiento puede asociarse con mayor riesgo cardiovascular.

Perspectivas actuales

En la actualidad, la mayoría de las sociedades científicas coinciden en que la terapia hormonal continúa siendo una herramienta terapéutica valiosa cuando se utiliza de forma adecuada y en pacientes correctamente seleccionadas.

El enfoque moderno se basa en el principio de **individualización del tratamiento**, considerando:

- edad de la paciente
- tiempo desde la menopausia
- perfil de riesgo cardiovascular
- antecedentes oncológicos
- severidad de los síntomas

En este contexto, la terapia hormonal puede desempeñar un papel central dentro de un abordaje integral de la salud de la mujer durante la transición menopáusica.