

# TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN RELACION A LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (HORMONAL REPLACEMENT THERAPY IN RELATION TO ALZHEIMER'S DISEASE)

\* Kenneth Bermúdez Salas

## RESUMEN

La menopausia es una etapa natural en la que no existe una receta o protocolo para establecer la indicación de la terapia de estrógeno. El estudio KEEPS enfatiza la necesidad de terapia de reemplazo hormonal. Es una decisión exclusiva entre el médico y el paciente, por lo que es de vital importancia como médico considerar sus implicaciones para la salud de forma individualizada.

## DESCRIPTORES

Terapia de reemplazo hormonal, estrógeno, estradiol, neurotransmisores, alzheimer.

## SUMMARY

Menopause is a natural stage where there is no recipe or protocol to establish the indication of estrogen therapy. The KEEPS study emphasizes the need for hormone replacement therapy. It is an exclusive decision between the doctor and the patient, so it is of vital importance as a doctor to consider their health implications in an individualized way.

## KEYWORDS

Hormone replacement therapy, estrogen, estradiol, neurotransmitters, alzheimer.

\*Médico General.  
Universidad de Iberoamérica  
(UNIBE). San José - Costa  
Rica

## INTRODUCCION

Todos los estudios hasta la fecha muestran una relación entre la terapia de reemplazo estrogénico, déficit cognitivo, y la enfermedad de Alzheimer.

El significado de esta relación varía de forma significativa entre los expertos, creando disparidad de criterio en cuanto al beneficio cognitivo y modulador de la enfermedad. La razón del porqué existe gran disparidad entre las ciencias básicas,

estudios epidemiológicos que muestran que la terapia estrogénica puede eventualmente proteger neuronas contra daños degenerativos y así reducir el riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer, y estudios que muestran que la terapia de reemplazo hormonal no tiene ningún beneficio e incluso podría llegar a tener un efecto deletéreo, se debe fundamentalmente a las características propias de la terapia estrogénica en cuestión.

## DISCUSION

El tipo de estrógeno, el uso de progestina, el momento de inicio de la terapia estrogénica, y el método de administración, asociados a las manifestaciones clínicas de la paciente son características claves que pueden explicar la variabilidad de resultados entre los diferentes estudios, y por lo tanto cambiar la perspectiva de la terapia.

### *Inicio de la terapia como prevención*

Gran cantidad de evidencia demuestra que la patología de la enfermedad de Alzheimer (AD) empieza décadas antes del inicio de los síntomas que la caracterizan, dando así una irreversible pérdida neuronal desde el momento del diagnóstico. Esto hace que la detección e intervención temprana durante el periodo prodrómico de la enfermedad, sea una de las importantes características a tomar en cuenta antes de iniciar la terapia hormonal.

Neurotransmisores influenciados por estrógenos tales como la acetilcolina, serotonina, dopamina y norepinefrina están íntimamente relacionados con la afectación cognitiva evidente en AD. El sistema colinérgico, cuya acción es modulada por estrógenos, y que está involucrado en las funciones de atención, memoria y aprendizaje, se encuentra principalmente en el proencéfalo basal, área que presenta cambios patológicos tempranos en AD.

A pesar que los diferentes estudios aun no detallan con exactitud el punto exacto en el que los cambios neuropatológicos se empiezan a dar, existe una gran cantidad de evidencia que implica la caída drástica de niveles estrogénicos durante la transición menopáusica con un elevado riesgo de pérdida cognitiva y subsecuente

enfermedad de Alzheimer en mujeres. Estudios observacionales y retrospectivos son consistentes con resultados beneficiosos en mujeres que iniciaron la terapia durante este periodo de transición.

Mucha de la controversia existente basada en resultados negativos derivados fundamentalmente de estudios como el Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) y un sub-estudio del Women's health Initiative Study (WHI), reportaron un aumento de riesgo para desarrollar demencia y pérdida cognitiva asociada a la terapia estrogénica, sin embargo también han sido desacreditados por muchos investigadores, en parte por la edad avanzada de las participantes del estudio, dando la posibilidad de que ya se encontraran más allá del periodo temprano para prevenir la enfermedad.

Estos estudios realizados por la WHIMS incluyeron mujeres de 65 años de edad o mayores, con posibles cambios degenerativos en la arquitectura neural, que ante la exposición a estrógenos exógenos presentaron mayores efectos degenerativos.

Así mismo, Daniel JM y colaboradores corroboraron en su hipótesis que la respuesta al estrógeno es desfavorable si es iniciado después de un periodo prolongado de privación ovárica hormonal, siendo esto consistente con las características de la mayoría de mujeres tomadas en cuenta en los ensayos. Erickson y colaboradores demostraron que los beneficios en el aumento de volumen hipocampal asociado a la terapia estrogénica se evidencia solo si la terapia se inicia dentro de un periodo de tiempo cercano al cese de la menstruación, por lo que la edad de la paciente juega un papel

fundamental. Por lo que empezar terapia durante este periodo pre-menopáusico tiene el potencial de retardar el inicio de la enfermedad, e incluso puede llegar a prevenirlo en un gran número de mujeres.

### **Tipo de terapia**

Las diferencias farmacológicas entre el estradiol y los estrógenos equinos conjugados (CEE) utilizados en la terapia, son una de las variables importantes que caracterizan la gran disparidad de resultados entre los diferentes estudios.

En cuatro meta-análisis analizados, además de demostrarse una significativa reducción en el riesgo de desarrollar demencia en mujeres que utilizaban terapia hormonal, también se demostró que el efecto neuroprotector del tratamiento con estradiol era superior al tratamiento con CEE, y que la adición de medroxiprogesterona (MPA) a la terapia tenía un efecto perjudicial.

En un meta-análisis en particular, se pudo apreciar como la gran mayoría de los estudios con estradiol muestran un beneficio cognitivo, mientras que 5 de 20 estudios no mostraron beneficio, y ninguno mostró efecto perjudicial, en comparación a la terapia con CEE que muestra 6 de 14 estudios con efecto beneficioso, 8 de 14 estudios sin beneficio, y 2 de 8 con efectos cognitivos perjudiciales. Ambos efectos perjudiciales fueron resultado del estudio WHIMS, donde se encontró un aumento de riesgo leve en la alteración cognitiva y demencia en mujeres mayores de 65 años posmenopáusicas, quienes recibieron terapia hormonal con CEE y MPA. Posteriormente en el 2009, el WHIMS publica un reporte actualizado en donde concluye que los CEE como monoterapia (sin medroxiprogesterona) no tiene efecto perjudicial sobre la memoria verbal y no

tienen un efecto de riesgo agregado para AD, lo que implica la adición de MPA como factor causal de resultados deletéreos. Esto posiblemente se explica por los estudios realizados por Ronald W. Irwin, Jia Yao, y Roberta Díaz Brinton en ratas ovariectomizadas con MPA, E2, E2 + MPA, o ratas con ovarios intactos como grupo control. Donde se demostró que MPA como monoterapia o MPA + E2 resultó en una disminución de niveles de proteína mitocondrial para piruvato deshidrogenasa, citocromo oxidasa y ATP sintetasa.

La MPA por sí sola mostró mejoría en la función mitocondrial inducida por la ovariectomía, mientras que la coadministración de E2 y MPA exhibió moderada eficacia. Sin embargo, la coadministración de MPA fue perjudicial para la defensa antioxidante, concluyendo posteriormente que la medroxiprogesterona acetato antagoniza la regulación de la función mitocondrial cerebral. Tonita E, Wroolie y colaboradores estudiaron las diferencias de la memoria verbal en mujeres posmenopáusicas recibiendo terapia hormonal con estradiol versus CEE que contienen principalmente estrona.

Estudiaron a 68 mujeres sanas, con edades entre los 49-68 años, recibiendo tratamiento con estradiol o CEE por al menos un año y con riesgo elevado para AD. Midieron mediante exámenes neuropsicológicos la atención, memoria, memoria visual y funcionamiento ejecutivo y se concluyó que las mujeres que se encontraban recibiendo estradiol, demostraron significativamente un mejor desempeño verbal en comparación a las mujeres que recibieron CEE, todo esto sin importar la edad, el coeficiente intelectual, los años de educación, la presencia de factores de riesgo para AD, la duración endógena y exógena a exposición

estrogénica, el uso concomitante de progesterona o el estado quirúrgico o natural de la menopausia. El tejido cerebral es rico en receptores para estradiol, y este es el estrógeno más abundante durante la premenopausia. Una vez que la paciente ingresa a la menopausia, los niveles de estradiol disminuyen de forma precipitada aproximadamente 1/10 de lo que se encuentran en mujeres menstruantes, mientras que los niveles de estrona disminuyen en menor grado. Es por esta razón que para mejorar las acciones de los receptores cognitivos de estradiol en el tejido cerebral, y poder asimilar de mejor forma el estado premenopáusico, el estradiol parece ser una mejor opción que los CEE.

### **Administración**

Estudios demuestran que el estradiol aplicado de forma transdérmica ofrece ventajas sobre el estradiol oral o los CEE. La administración transdérmica evita el efecto nocivo del metabolismo de primer paso, que incluye aumento de niveles de estrona en relación a estradiol, menores niveles de estradiol, y aumento en marcadores procoagulantes e inflamatorios. Decensi y colaboradores demostraron que la terapia oral, ya sea con CEE o estradiol oral, causan elevación plasmática de los niveles de proteína C-reactiva (PCR), mientras que las mujeres que utilizaban estradiol transdérmico no elevaron niveles de PCR.

La importancia de esto radica en la teoría de que la inflamación juega un papel significativo en el desarrollo de AD. Estudios realizados por Karantzoulis y colaboradores concluyeron que pacientes afectados por demencia presentan niveles mucho mayores de PCR en relación a los grupos control. El estradiol oral causa un aumento de los factores de coagulación,

incrementando la activación de la protrombina, disminuyendo la actividad de la antitrombina y disminuyendo el plasminógeno, mientras que el estradiol transdérmico no tiene efectos procoagulantes e incluso llega a disminuir los niveles de fibrinógeno. Speroff y colaboradores también agregan en su estudio observacional que el uso de estradiol transdérmico a dosis de 50 microgramos al día o menos, no incrementan el riesgo de presentar un evento cerebro vascular, al contrario del estrógeno oral.

Se ha demostrado que el estradiol transdérmico aporta mayores niveles plasmáticos que la terapia oral, y consecuentemente mayores niveles de estradiol se correlacionan con una mejor salud neuronal en mujeres posmenopáusicas. Gleason y colaboradores encontraron un mejor desempeño verbal en mujeres premenopáusicas con historia familiar de AD que utilizaron estradiol tópico, en comparación a quienes utilizaron CEE o que nunca utilizaron ningún tipo de terapia. Joffe y colaboradores demostraron efectos positivos en su estudio de resonancia magnética (MRI) con mujeres recientemente menopáusicas después del uso de estradiol tópico, esto en comparación al grupo que utilizaba placebo tópico. Los estudios demostraron un aumento de la activación de la corteza frontal durante exámenes verbales de memoria con el uso de estradiol tópico, y no con placebo tópico.

Por lo tanto se concluyó que la memoria y la función ejecutiva precedente de la corteza frontal mejoraron con el uso de estradiol tópico. El estudio KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) y KEEPS

C/A (KEEPS estudio afectivo y cognitivo) son estudios longitudinales de gran escala que utilizaron estradiol transdérmico como una de sus grandes variables hormonales en la comparación entre CEE y E2.

Los estudios fueron publicados en el 2012 y reportaron que la administración de ambas formas de terapia a mujeres recientemente menopausias, no creó ningún efecto adverso detectable sobre la cognición. En comparación al placebo, el grupo con CEE orales mostró una tendencia de mejora en términos de depresión y ansiedad, además de la memoria asociada a información impresa. Por otro lado el grupo de estroenos tópicos demostró una tendencia adversa en la memoria de eventos pasados y su severidad. Sin embargo, ninguna de las dos terapias mostró evidencia clara de un beneficio en la cognición. Le Blanc y colaboradores, en su meta-análisis preparado para el departamento de salud y servicios humanos de los Estados Unidos, encontraron que el beneficio cognitivo a corto plazo era más probable que ocurriera en mujeres sintomáticas recibiendo estrógenos en comparación a aquellas sin síntomas, que no mostraron un beneficio mayor.

En los cuatro ensayos clínicos realizados en mujeres con síntomas somáticos, la terapia estrogénica hormonal mejoró al menos una función cognitiva, siendo la memoria verbal la más consistente. También demostraron beneficio a nivel de la vigilia, el razonamiento, y la velocidad motora. Le Blanc y colaboradores atribuyen la posibilidad de que el mejor desempeño se deba a que la mayoría de los exámenes realizados son fuertemente influenciados por el nivel de atención, que a su vez es influenciado por el estado de ánimo de la paciente, y que al recibir estrógenos y

disminuir los síntomas, las pacientes exhiben menor fatiga, menos síntomas vasomotores y por lo tanto mejor estado de ánimo y consecuentemente mejores resultados cognitivos.

Es importante tener en cuenta que muchos de estos síntomas son dependientes de estrógeno, y que mujeres asintomáticas posiblemente ya presentan mayores niveles estrogénicos en comparación a mujeres sintomáticas, lo que podría explicar porque no se encontró mayor incremento en el desempeño cognitivo de las mujeres asintomáticas con la administración de terapia hormonal.

En relación a la demencia y AD, basado en la información de 12 estudios cohorte, Le Blanc y asociados observan una disminución de riesgo para presentar demencia del 34% entre pacientes que toman terapia de reemplazo estrogénico. No hay suficiente información del uso asociado de progestinas. Aún faltan estudios que correlacionen los síntomas al efecto cognitivo a largo plazo, en especial relacionado a AD.

## CONCLUSIONES

El estudio KEEPS hace énfasis en la necesidad de una terapia individualizada a la hora de tomar la decisión de iniciar una terapia de reemplazo hormonal. La gran disparidad de resultados entre los diferentes estudios puede ser explicada por la variabilidad de las características en la terapia, como lo es el momento de inicio de la terapia de forma preventiva, el tipo de terapia, el modo de administración y la clínica de la paciente.

La caída drástica de niveles estrogénicos durante la transición menopáusica está asociada con un elevado riesgo de pérdida

cognitiva y un subsecuente desarrollo de AD, sobre todo en personas predispuestas. Sin embargo, es difícil comparar estudios acerca la terapia de reemplazo estrogénico y la función cognitiva de forma definitiva y reportar una conclusión global, esto debido a que los estudios utilizan diferentes

poblaciones femeninas y reportan diferentes resultados de exámenes cognitivos, por lo que faltan más estudios para determinar con certeza si la terapia estrogénica tiene un efecto preventivo sobre la patología de AD, sobre todo si interviene durante la menopausia temprana.

## BIBLIOGRAFIA

- Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I & Grady D. (1998) Estrogen therapy in postmenopausal women: Effects on cognitive function and dementia. JAMA; 279: 688-695.
- Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. (2002) Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. Jama; 288: 2123-2129.
- Bhavnani BR. (2003) Estrogens and menopause: pharmacology of conjugated equine estrogens and their potential role in the prevention of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's. J Steroid Biochem Mol Biol; 85: 473-482.
- Sherwin BB. (2009) Estrogen therapy: is time of initiation critical for neuroprotection. Nat Rev Endocrinol. 620-627. PubMed:19844249.
- Daniel JM, Bohacek J. (2010) The critical period hypothesis of estrogen effects on cognition: Insights from basic research. Biochimica et Biophysica Acta. 1800:1068-1076.
- Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, et al. (2006) A cross-sectional study of hormone treatment and hippocampal volume in postmenopausal women: evidence for a limited window of opportunity. Neuropsychology. 24:68-76. PubMed:3947.
- Wharton W, Gleason CE, Lorenze KR, et al. (2009) Potential role of estrogen in the pathobiology and prevention of Alzheimer's disease. Amy Transl Res. 2:1 31-147.

Recepción: 28 Octubre de 2016

Aprobación: 10 Noviembre de 2016