

Suplencia hormonal durante el climaterio en el Hospital Infantil Universitario «Lorencita Villegas de Santos»

Germán Barón Castañeda M.D.*; Ernesto Posada Torres**; Juan Carlos Ramírez Mejía***

RESUMEN: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo de 92 pacientes a quienes se les instituyó terapia de suplencia hormonal con estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona en la Unidad de Investigación Clínica en Reproducción Humana del Hospital Infantil «Lorencita Villegas de Santos» en los últimos años. Se demostró una tolerancia adecuada a la droga, con disminución en la sintomatología. En el momento de ingreso el principal antecedente encontrado fue la hipertensión arterial (23.9%). Las complicaciones fueron ausentes en 96.7% de las pacientes; en un solo caso hubo necesidad de suspender la medicación por aparición de enfermedad fibroquística severa del seno. Las otras complicaciones no pueden ser atribuidas directamente al uso de estrógenos. Se concluye que la terapia de suplencia combinada estrógeno-progestacional durante el climaterio es segura.

PALABRAS CLAVES: Climaterio, menopausia, suplencia, estrógenos, progesterona.

SUMMARY: This is a descriptive, retrospective study with 92 patients, who were using hormonal replacement therapy with conjugated estrogens and medroxiprogesterone acetate in the Unit for Clinical Investigation in Reproductive Medicine, Hospital Infantil Universitario «Lorencita Villegas de Santos» during the last two years. An adequate tolerance to the oral drug was found, with decrease in symptoms. Before treatment arterial hypertension was the principal finding in their past medical history (23.9%). Complications were absent in 96.7% of the patients; in only one case the replacement therapy was abandoned for severe fibrocystic disease of the breast. The other complications cannot be directly attributed to the use of estrogens. The conclusion is that combined estrogen-progesterone replacement therapy is safe in the climateric woman.

KEY WORDS: Climateric, menopause, replacement, estrogens, progesterone.

Introducción

Desde hace varios años a nivel mundial se ha utilizado en forma rutinaria la suplencia hormonal estrogénica, progestacional y combinada en pacientes que llegan al climaterio. En Colombia ha existido recelo para el uso de esta terapia por los riesgos potenciales que conlleva.

En la Unidad de Investigación Clínica en Reproducción Humana del Hospital Infantil Universitario «Lorencita Villegas de Santos» se introdujo la terapia de suplencia hormonal en el climaterio alrededor de 1986. En este trabajo pretendimos analizar las posibles complicaciones de este tipo de suplencia en nuestra Unidad, con el fin de poderla utilizar en el futuro con mayor confianza.

Los folículos en la premenopausia producen cantidades de estradiol inferiores a lo normal; no se sabe si realmente en estos ciclos puede darse ovulación, pero la posibilidad de concepción es mínima. (8,11)

Las alteraciones hormonales se dan a nivel de andrógenos, de estrógenos, de progesterona y de gonadotro-

pinas. Durante la vida reproductiva el principal andrógeno ovárico es la androstendiona. En la menopausia los niveles circulantes se reducen aproximadamente a la mitad con relación a la mujer joven. El ovario postmenopáusico continúa secretando testosterona en concentraciones promedio algo inferiores a la de la mujer premenopáusica, pero mucho mayores que en las mujeres jóvenes ooforectomizadas. (11,27,33). Esta secreción androgénica continúa, más la reducción en la producción de estrógenos explicaría la pérdida de características sexuales secundarias y el hirsutismo que se da en mujeres de mayor edad.

Entre otros hallazgos disminuyen así mismo la dehidroepiandrosterona y su sulfato durante la cuarta década, alcanzando niveles 60 a 80% más bajos; estos andrógenos son producidos por la glándula suprarrenal contribuyendo el ovario en 25%. (11,33,36).

En cuanto a la producción estrogénica se encuentra principalmente disminución de estradiol (38). La estrona circulante es mayor que el estradiol en la etapa postmenopáusica. Estas dos hormonas son producidas en menor concentración por la suprarrenal y por el ovario: la mayor cantidad está dada por la aromatización periférica de la androstendiona a nivel de grasa, músculo, hígado, médula ósea, cerebro, fibroblastos y folículos

* Coordinador Unidad de Investigación Clínica en Reproducción Humana, Hospital Infantil «Lorencita Villegas de Santos»

** Interno Rotatorio Universidad del Rosario

*** Interno Rotatorio Universidad del Rosario

pilosos. El estradiol en esta etapa es producido por la conversión periférica de estrona y en menor porcentaje por la testosterona. (11,14,33,37).

La cantidad de progesterona es aproximadamente del 30% de la encontrada en la base folicular; durante el climaterio es producida por la suprarrenal. Después de la menopausia se pierden los mecanismos de retro-alimentación negativa por parte de los esteroides aváricos sobre la hipófisis y el hipotálamo, por lo cual las ganadotropinas, FSH y LH, se encuentran elevadas. (14,27,32,39).

Se ha postulado que la suplencia hormonal adecuada con estrógenos y progesterona mejora la calidad de vida de las pacientes que llegan a esta etapa del climaterio, sin que los riesgos probables superen sus beneficios.

La ausencia de estrógenos da como resultado la pérdida del crecimiento epitelial, el cual se corrobora con la presencia de células parabasales en el frotis vaginal. Existe alteración en la producción de glucógeno por las células superficiales, que a su vez hacen que el pH se eleve de 4.0-5.5. hasta 6.0-8.0; asociado a esto, los Bacilos de Dodeylein disminuyen su producción de ácido láctico. (21, 30, 33).

No es una novedad que la insuficiencia ovárica o la extirpación de los dos ovarios en pacientes premenopáusicas traiga como consecuencia osteoporosis temprana. Al administrar estrógenos la reducción de la frecuencia de las fracturas oscila alrededor del 50% y casi llega a cifras similares con los de la población senil en general. Varios autores afirman que entre más pronto se administren los estrógenos durante la post-menopausia mayor eficacia van a tener. (10,12,17)

Se desconoce el mecanismo de acción estrogénica en el esqueleto, ya que no han identificado receptores. Algunos autores proponen la teoría de un grupo celular con capacidad de respuesta a los estrógenos. Sería un grupo de células que comunique el mensaje con las efectoras, posiblemente osteoblastos (23,32). Se ha propuesto la Calcitonina como posible mediador de la acción estrogénica, ya que es la única hormona con acción directa sobre los osteoblastos en mamíferos.

Para evitar la pérdida ósea se requieren dosis mínimas eficaces de estrógeno de 0.625 mgrs de estrógeno equino conjugado, aunque la dosis puede ser menor si la ingesta del ciclo es adecuada. La adición de un progestágeno debe seguir las pautas para proteger el endometrio. (37,39).

Materiales y Métodos

Para el presente trabajo se revisaron las historias clínicas de las pacientes que han asistido a la Unidad de Investigación Clínica en Reproducción Humana del Hospital Infantil Universitario «Lorencita Villegas de Santos» y en las cuales se ha utilizado la suplencia hormonal con estrógenos conjugados y acetato de medroxi-progesterona durante los años de 1990 a 1992.

Se incluyeron inicialmente todas las historias registradas en la Unidad y el único criterio de exclusión fue aquellas pacientes que no retornaron para el control clínico.

Resultados

Al hacer la revisión encontramos un total de 92 pacientes que fueron incluidas en el presente estudio, después de utilizar los criterios de exclusión. Vale la pena anotar que la tasa de deserción de la consulta de este tipo de pacientes es mínima (3 pacientes de las historias revisadas), lo cual nos garantiza que el seguimiento que podemos hacer en ellas es bastante óptimo.

La edad al ingreso a la Unidad de Investigación Clínica de Reproducción Humana fue de 46.97 ± 5.19 , con un mínimo de 32 años y un máximo de 56 años. Las pacientes que ingresaron con menor edad fueron aquellas sometidas a ooforectomía bilateral. (Figura 1).

Tomamos como fecha de corte para el estudio noviembre de 1992. La primera consulta de estas pacientes en la Unidad fue hace 31.53 ± 22.62 meses con un máximo de 90 meses y un mínimo de 1. (Figura 2).

Los síntomas referidos en el momento de la consulta fueron, en orden de frecuencia, alteraciones vasomotoras (80.4%), cambios en el estado de ánimo (62%), sudoración (46.8%), alteración de la esfera genital (27.2%), cefalea (26.1%), dolores óseos (21.7%) y otros (14.1%). Con menor frecuencia se encontraron alteraciones del tracto urinario (9.8%) y palpitaciones (6.5%). (Figura 3).

Dentro de los antecedentes en el momento de ingreso en nuestras pacientes el principal fue el de Hipertensión arterial referido por 23.9% de las mujeres. En orden de frecuencia siguen farmacológicos (17.4%) para tratamiento de hipertensión, tabaquismo (14.1%), alteraciones vasculares (4.3%), cáncer, diabetes y alteraciones óseas cada uno con 1.1%. (Figura 4).

Los antecedentes ginecobstetricios llaman la atención ya que un 17.4% de las pacientes refería trastornos previos al ciclo. La edad de la menarquia fue de 13.72 ± 1.78 años con un mínimo de 11 y un máximo de 19 años. (Figura 5) El 53.3% de las pacientes no había utilizado ningún tipo de método de planificación familiar previo; el 6.5% había utilizado anticonceptivos orales, el 17.4% dispositivo intrauterino y 22.8% ligadura de trompas.

La edad de la menopausia fue de 46.42 ± 4.59 años, con un mínimo de 32 y un máximo de 55 años. (Figura 6) De estas pacientes la menopausia fue espontánea en 67.4% y en 32.6% fue iatrogénica por ooforectomía bilateral.

En el examen físico inicial encontramos un promedio de peso de 62.1 ± 11.27 kg. En 69.6% de las pacientes se encontró elevación de las cifras de tensión arterial. Alteraciones cardiopulmonares fueron halladas en 1.1%. En ninguna paciente hubo alteraciones abdominales. Alteraciones genitourinarias fueron aparentes en 46.7%, representadas especialmente por la presencia de celes y de signos de atrofia. En 13% se encontraron alteraciones en las extremidades, principalmente várices.

Dentro de la evaluación paraclínica realizada encontramos que se midió glicemia en 64 mujeres (69.6%); 59 resultados (92.2%) fueron inferiores a 110 mg/dl y 5 (7.8%) fueron alterados. El perfil lipídico fue evaluado en 76 pacientes (82.6%), encontrándose colesterol alterado en 24 casos (31.6%) y triglicéridos anormales en 17 pacientes (22.4%). Las transaminasas fueron evaluadas

Figura 1
EDAD DE LAS PACIENTES

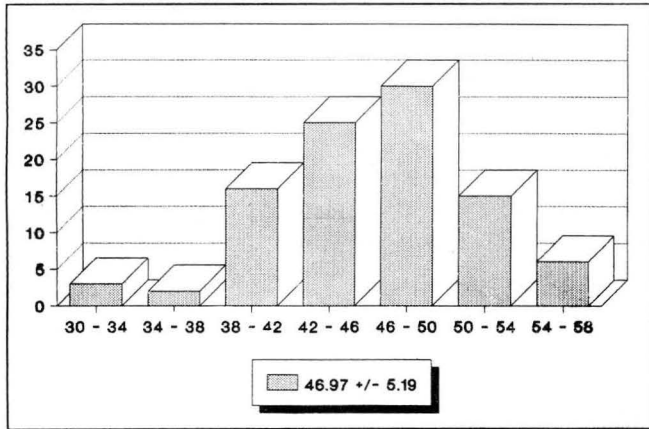


Figura 4
ANTECEDENTES

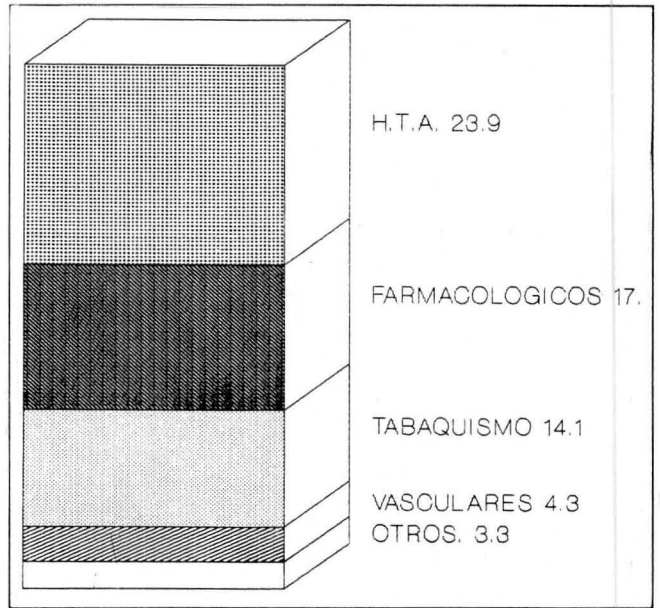


Figura 2
TIEMPO DE INGRESO

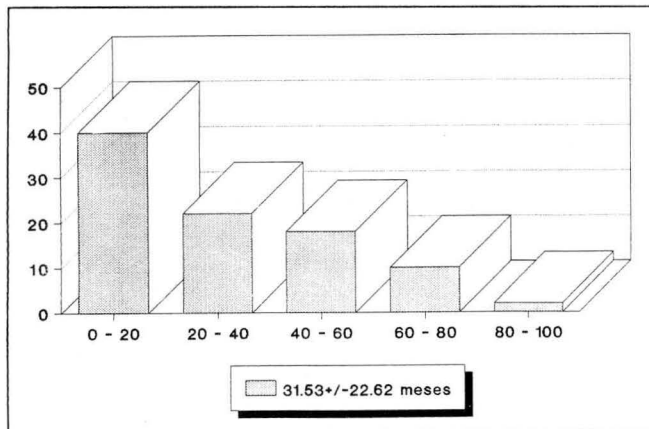


Figura 5
EDAD DE LA MENARQUIA

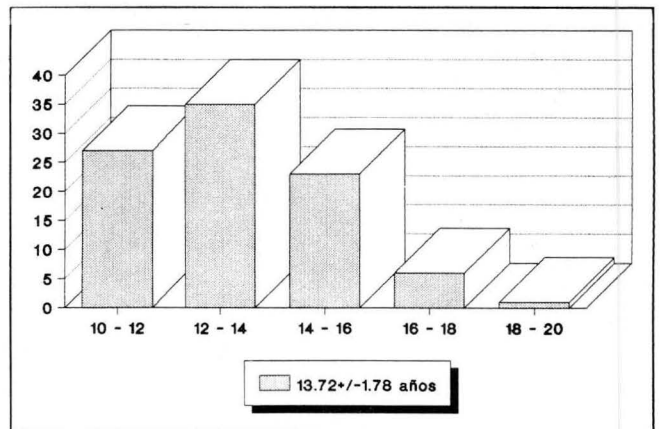


Figura 3
SINTOMAS AL INGRESO

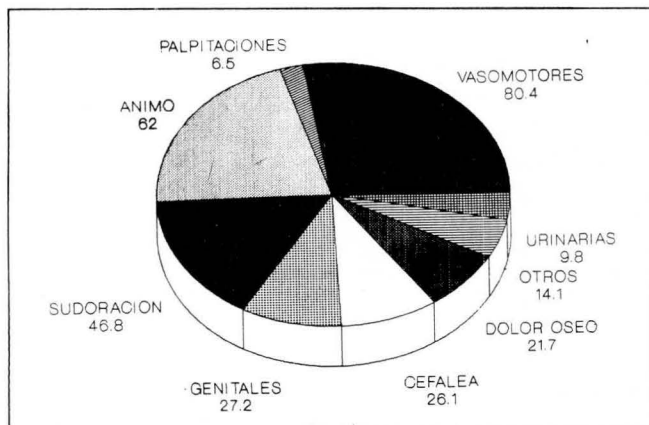
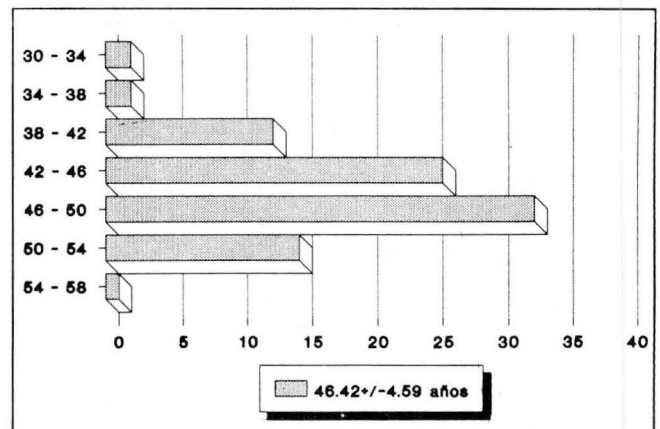


Figura 6
EDAD DE LA MENOPAUSIA



en 53 pacientes (57.6%), encontrándose alteraciones en 7 casos (13%). El calcio sérico fue medido en 59 pacientes (64.1%); ninguno de los valores mostró hipocalcemia y se encontraron 5 casos de elevación, correspondiendo a 8.5%. El fósforo fue medido en 61 pacientes (66.3%), encontrándose sólo dos casos con alteración (3.3%). La función renal fue evaluada con creatinina sérica en 16 casos (17.4%), siendo en todos ellos normales. En 63 casos (68.5%) se evaluó la mineralización ósea con radiografía de columna lumbosacra; en 13% se evidenció osteopenia y en 12% cambios compatibles con artrosis (Figura 7). En la mamografía se realizó en 75 pacientes (81.5%); es llamativo que en 67.4% de estos casos hubo cambios compatibles con mastopatía fibroquística; en ningún caso se encontraron lesiones premalignas o malignas. (Figura 8).

En todas nuestras pacientes se utilizó como esquema para la suplencia hormonal los estrógenos equinos conjugados 0.625 mg diarios por 21 días al mes y acetato de medroxiprogesterona 10 mg diarios por 12 días al mes. El tiempo que han recibido esta suplencia es de 28.24 ± 21.3 meses con un mínimo de un mes y un máximo de 90 meses

(Figura 9). De las 92 pacientes solo una ha suspendido el tratamiento; la causa de terminar la suplencia fue por presentar cambios de mastopatía fibroquística severa.

Las complicaciones que hemos observado hasta el momento son mínimas. No ha existido ninguna en 96.7% de los casos; aparición de várices se ha encontrado en 3.2% de los casos. En 1.1% de los casos ha aparecido hipertensión arterial que no pudo ser atribuida directamente al uso de estrógenos y en 1.1% de los casos alteraciones en el patrón mamográfico, motivo por el cual se suspendió la suplencia. (Figura 10).

Discusión

Los resultados obtenidos a lo largo de esta revisión son bastante similares a los reportados en la literatura universal. La sintomatología por la cual consultan las pacientes es muy variada, pero en todos los trabajos es notorio que la primordial molestia es la aparición de oleadas de calor. Las pueden presentar entre el 15 y 85% de las mujeres en este período. Se inician como una sensación de presión cefálica que va progresando, cuya duración varía de segundos a minutos. Su frecuencia oscila entre 10 y 30

Figura 7
Rx DE COLUMNA

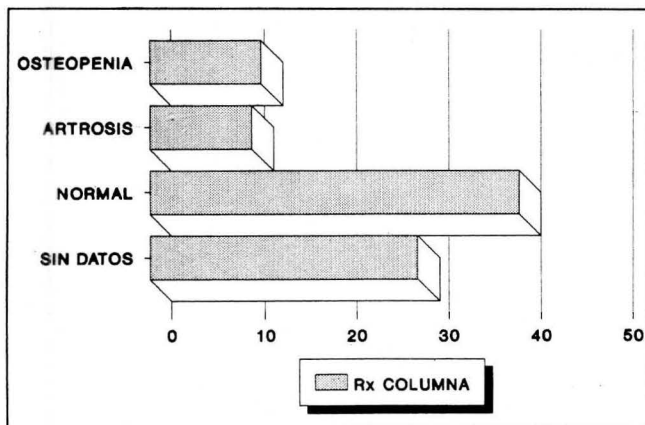


Figura 8
MAMOGRAFIA

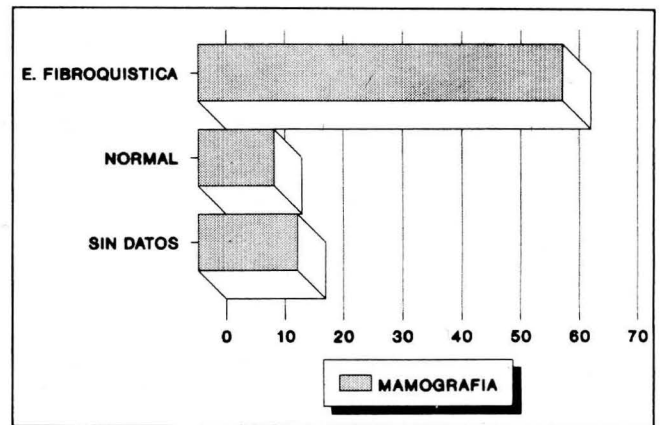


Figura 9
TIEMPO DE SUPLENCIA

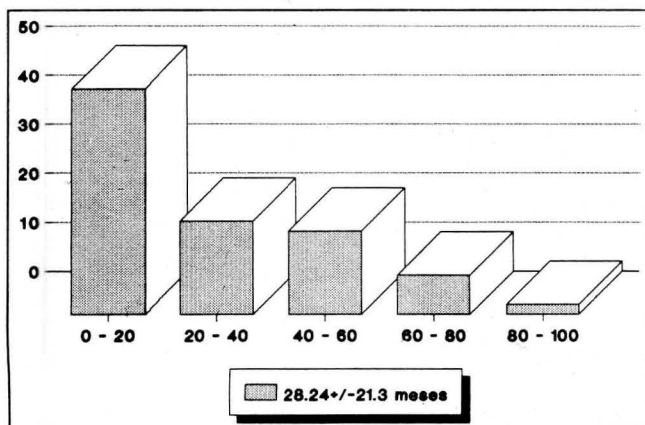
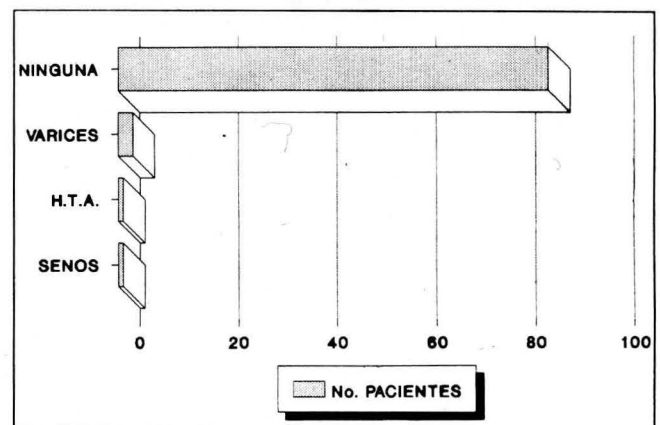


Figura 10
COMPLICACIONES



minutos, son más severos en la noche y se incrementan con el stress (7, 9, 11,15,22).

Los cambios genitales durante la menopausia y etapas posteriores son: disminución en la capacidad muscular perineal, atrofia vaginal y ausencia de lubricación, disminución del tiempo de orgasmo, aumento en el tiempo para estimulación sexual, disminución en la capacidad de reacción del clítoris, disminución o ausencia de secreción de las glándulas de Bartholin, disminución en la capacidad de expansión vaginal, dispareunia, dolorosas contracciones uterinas con el orgasmo y distensión del meato urinario. En el 45% de los casos esto se acompaña de disminución en la libido y en 10% ausencia de la misma. Se ha notado correlación directa entre la aparición de problemas sexuales y los niveles de estradiol; cuando estos son menores de 50 pg/ml las pacientes refieren resequeza vaginal, dolor con la penetración y sensación de quemazón. Por este motivo, una suplenencia estrogénica adecuada disminuye en forma notoria todas estas molestias.

Las complicaciones del tratamiento con estrógenos han sido discutidas desde hace varias décadas. Respecto a la aparición de neoplasias, no hay resultados concluyentes hasta el momento; los estrógenos sin estar contrarrestados por progesterona conducen a proliferación, hiperplasia y en determinados casos a displasia endometrial por el aumento de la mitosis celular (26).

A nivel hepático hay alteración del metabolismo lipídico y de la síntesis proteica; se pueden producir diversas complicaciones de manera directa e indirecta, sobre todo aumentando el riesgo de enfermedad tromboembólica. Puede aumentar la incidencia de patología del tracto biliar en 1.5 a 2 veces en comparación con la población general. (11, 37).

Inicialmente se creyó que los estrógenos indician la aparición de hipertensión arterial. Esto se ha demostrado únicamente en casos contados, explicada su etiopatogenia por el estrecho vínculo con el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Los estrógenos hacen una estimulación

directa de la síntesis de la proteína renina en el hígado, por lo cual hay elevación de angiotensina I y aldosterona con su acción directa en la retención de agua y sodio (9).

En un estudio las pacientes a quienes se les administró terapia de suplenencia entre 50 y 65 años tenían un riesgo de aproximadamente 1% en desarrollar carcinoma endometrial, mientras que las pacientes con terapia hormonal tenían riesgo de 7%. Otros investigadores concluyeron que la terapia cíclica incrementaba el riesgo de carcinoma endometrial de 1:1000 a 4:1000, el cual sigue siendo un riesgo bajo (19,26).

Definitivamente es notorio que la tasa de complicaciones es mínima, lo cual nos permite asegurarle a las pacientes que es mucho mayor el beneficio obtenido con la suplenencia que los posibles riesgos inherentes a la misma.

El tipo de droga utilizada en nuestra Unidad, a pesar de ser oral es muy bien tolerada por las pacientes, hecho demostrado por la baja tasa de deserción de la consulta.

La mayoría de complicaciones que observamos no pueden ser atribuidas en todos los casos al uso de la droga, ya que son propias de las edad de las pacientes estudiadas, tales como hipertensión arterial.

A los largo de los años se le ha imputado a los estrógenos conjugados una mayor tasa de complicaciones que el parche transdérmico, debido al metabolismo hepático de la droga oral. En esta revisión podemos demostrar que sus complicaciones son pocas. Esto tiene gran importancia para nuestro medio porque el grupo de población que tratamos es de bajos recursos económicos, siendo este un impedimento para el uso del parche transdérmico.

Por las razones expuestas nos atrevemos a reafirmar lo que ha sido expuesto en la literatura en múltiples ocasiones: la terapia de suplenencia hormonal para pacientes en climaterio es segura. La terapia no sólo debe ser farmacológica, sino debe hacerse un manejo integral, acompañado de asesoría psicológica, terapia física y ejercicio.

BIBLIOGRAFIA

1. Barlow H., Abdalla J. Long term implant therapy: Hormonal and Clinical effects. *Obstet. and Gynecol.* 1986; 67: 321-325.
2. Barret A., Wingard H. Postmenopausal estrogen use and heart disease. Risk factors in the '80s. *JAMA*, 1989; 261: 2095-2100.
3. Body JJ., Struelens M., Borkowsky, E. Effects of estrogens and calcium on calcitonin secretion in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1989; 68: 223-226.
4. Bone H. The future of osteoporosis therapy. *N. A. Clin. Gynecol. Obstet.* 1984; 1: 64-66.
5. Bourne T., Hillard TC., Whitehead MI. Estrogens, arterial status and postmenopausal women. *Lancet*, 1990; 335: 1470.
6. Brian M., Henderson JF. Estrogen use and cardiovascular disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1986; 154: 1181-1186.
7. Campbell S., Whitehead M. Estrogen therapy and the post-menopausal syndrome. *Clin. Obstet. Gynecol.* 1987; 4: 31-35.
8. Criqui N., Barret B. Post-menopausal estrogen use and mortality: results from a prospective study in a defined homogenous community. *Am. J. Epidemiol.* 1988; 128: 606-614.
9. Ettinger C., Friedman E. Gynecologic consequences of long term unopposed estrogen replacement therapy. *Maturitas*, 1988; 10: 271-282.
10. Genant HK., Baylink DJ., Gallagher JC. Estrogens in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1842-1846.
11. Hacker J., George M. Compendio de Ginecología y Obstetricia. Ed. Interamericana, (4a) 1986; 483-493.
12. Hartwell D., Riis BJ., Christiansen C. Changes in vitamin D metabolism during natural and medical menopause. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1990; 71: 127-132.
13. Hazzard W.R. Estrogen replacement and cardiovascular disease: serum lipids and blood pressure effects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1847-1853.
14. Henderson BE. The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1859-1864.

15. Hutton W. Current perspectives in the management of the menopausal and postmenopausal patient: introduction. *Gynecol. Obstet.* 1990; 75(4): 1-3.
16. Judd HL., Meldrum DR., Deftos LJ. Estrogen replacement therapy indications and complications. *Annals. Int. Med.* 1983; 98: 195-199.
17. Lindsay R., Hart DM., Forrest C. Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomized women. *Lancet* 1980; 2: 1151-1154.
18. Lobo RA. Cardiovascular implication of estrogen replacement therapy. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75 (4 suppl): 18-24.
19. Marslew U., Riis BJ., Christiansen C. Bleeding patterns during continuous combined estrogen-progestagen therapy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 164 5(1): 1163-1168.
20. Meir J., Stampfer W. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N. Eng. J. Med.* 1985; 313: 1044-1049.
21. Mitchell DR. Estrogen replacement therapy: an overview. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1825-1827.
22. Nachtigall LE. Enhancing patient compliance with hormone replacement therapy at menopause. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75 (4 suppl): 77-80.
23. Nordin C., Morris HA., Need AG. Relationships between plasma calcium fractions, other bone-related variables, and serum follicle stimulating hormone levels in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 163: 140-145.
24. Notelovitz M. Estrogen replacement therapy: indications, contraindications and agent selection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1832-1841.
25. Paganini T., Ross M. Post-menopausal estrogens treatment and stroke: a prospective study. *Br. Med. J.* 1988; 297: 519-522.
26. Persson G. Bregkvist V. Risk of endometrial cancer after treatment with estrogens alone or in conjunction with progestogens: results of a prospective study. *Br. Med. J.* 1989; 298: 147-151.
27. Ravnkar V. Physiology and treatment of hot flushes. *Obstet Gynecol.* 1990; 75 (4 suppl): 3-7.
28. Ribot C., Tremolieres F., Pouielles J.M. Preventive effects of transdermal administration of 17- β estradiol on postmenopausal bone loss: a two years prospective study. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75 (4 suppl): 42-45.
29. Sarrel P.M. Sexuality and menopause. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75 (4 suppl): 26-30.
30. Shangold MM. Exercise in the menopausal woman. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75 (4 suppl): 53-57.
31. Stevenson JC. Pathogenesis, prevention and treatment of osteoporosis. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75 (4 suppl): 36-40.
32. Strumpf P.G. Pharmacocynetics of estrogen. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75 (4 suppl): 9-23.
33. Tobias JH., Maxwell JD., Chambers TJ. Hormone replacement for osteoporosis. *Lancet*, 1990; 335: 1471-1476.
34. Urban RJ., Pavlov SN., Rivier JE. Suppressive action of a gonadotropin releasing hormone antagonist on luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, and prolactin releasing in estrogen deficient postmenopausal women. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990; 162: 1255-1260.
35. Uthian WH. Biosynthesis and physiologic effects of estrogen and pathophysiologic effects of estrogen deficiency: A review. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989; 161: 1828-1831.
36. Varma TR., Patel RH., Rosemberg D. Effect of hormone replacement therapy on antitrombin III activity in postmenopausal women. *In Jour Gynecol. Obstet.* 1986; 24(1): 69-73.
37. Weinstein L. Hormonal therapy in the patient with surgical menopause. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75 (4 suppl): 47-49.
38. Whitehead MI., Hillard TC., Crock D. The role and use of progestagens. *Obstet. Gynecol.* 1990; 75 (4 suppl): 59-74.