



## Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

**Ginecol. obstet.** 2001; 47 (2) : 96-101

Artículos Originales

### **IMPACTO CLÍNICO DE ESTROGENOTERAPIA RESIDUAL EN POSMENOPÁUSICAS**

Percy Bellido-Sotillo, Percy Bellido-Benavente

#### **Resumen**

**Objetivos:** a) Determinar la concentración plasmática residual de estrógeno después de siete días de culminada su administración en la mujer posmenopáusica. b) Precisar si hay diferencia de concentración plasmática según administración oral (0, 625mg de estrógenos conjugados) o transdérmica (50 mg 17 beta estradiol). c) Estudiar el impacto clínico de la concentración plasmática residual con el índice Posmenopáusico de Blatt Kupperman (IMBK) **MATERIAL Y MÉTODOS:** Se efectuó dosaje de concentración plasmática de estrógenos pretratamiento y a los 7 días postratamiento de dos y cuatro meses, usando vía oral y transdérmica; se evaluó sintomatología en esos tres momentos con el IMBK. **RESULTADOS:** La concentración plasmática de estrógenos, a siete días de concluida la estrogenoterapia, se mantiene por encima de la basal, luego de dos y cuatro meses de tratamiento. El IMBK disminuye en 70%, independiente de la concentración plasmática residual de estrógenos y de la vía de administración. **CONCLUSIONES .** La concentración plasmática de estrógenos se mantiene por encima de la basal a 7 días de culminada la estrogenoterapia, siendo mayor cuando se usa vía transdérmica, con notable mejoría según IMBK, independientemente de la vía de administración y concentración plasmática de estrógenos.

**Palabras clave:** Posmenopausia, terapia de reemplazo hormonal, climaterio, índice Blatt Kupperman.

#### **Summary**

**Objective:** a) To determine residual estrogen plasma levels seven days after conclusion of estrogen administration in postmenopausal women. b) To confirm if there is any difference in plasma levels between oral (0, 625mg conjugated estrogen) and transdermal (50 mg 17 beta estradiol) administration. c) To assess the clinical impact of residual plasma levels with the Blatt Kupperman Postmenopausal Index (BKMI). **MATERIAL AND METHODS:** Measurements of estrogen plasma levels were done previous to treatment, and in the seventh day following two or four months treatment with oral and transdermal administration. Symptoms were assessed in each three instances. **RESULTS:** Estrogen plasma levels remain above basal levels after two and four months treatment. The BKMI decreases 70% independently of estrogen plasma levels and route of administration. **Conclusions:** Estrogen plasma levels remain above basal levels seven days after discontinuation of estrogen therapy, more so when administered transdermally, with marked symptomatology improvement as measured by BKMI, independent of route of administration and estrogen plasma levels. **Key words:** Postmenopause, climacteric, hormone re-placement therapy, Blatt Kupperman Index.



## Introducción

La posmenopausia es una etapa crucial en la vida de la mujer, no sólo por los síntomas agudos (vasomotores y psicológicos), los de mediano plazo (atrofia urogenital y disminución de colágeno) y los de largo plazo (osteoporosis, enfermedad cardiovascular y enfermedad cerebral), sino, y fundamentalmente, porque es

la etapa de prevención de complicaciones futuras y de mejorar la calidad de vida. En tal sentido, se ha propuesto la terapia de reemplazo hormonal (TRH), acompañada de dieta, ejercicios y vitaminas. Convencido de la importancia de la TRH en la posmenopáusica, es que se diseñó la presente investigación, para contribuir a la "individualización del tratamiento", estudiando el comportamiento de la concentración plasmática residual de estrógenos luego de siete días de concluida la estrógeno. Se trato de constatar que los estrógenos plasmáticos no desaparecen a las 72 horas de culminada su administración, permaneciendo elevados a siete días de culminada la estrogenoterapia.

## Material y métodos

La presente investigación se realizó en pacientes posmenopáusicas que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: edad entre los 42 y 52 años, que aceptaran el seguimiento clínico y de laboratorio, sin antecedentes patológicos, que no hubieran recibido terapia estrogénica previa, con examen físico general y ginecológico normales, y que tuvieran Papanicolaou cervical y cecografía ginecológica normales.

Se efectuó dosaje basal de estrógenos plasmáticos, y control al culminar dos y cuatro meses de tratamiento, evaluando su efecto clínico con el Índice Posmenopáusico de Blatt Kupperman (IPBK), a través de encuesta.

En una primera fase, se administro la estrogenoterapia oral o transdérmica, en forma aleatoria, durante seis semanas, con una semana de descanso intermedio: se espero siete días de culminada la primera fase, para efectuar un dosaje de estrógenos plasmáticos y un nuevo registro del IPBK. Luego se aplico una segunda fase de tratamiento, con el mismo esquema, pero con estrógenos inversos a los administrados en la primera fase, es decir, si recibió vía oral pasó a transdérmica y viceversa. A continuación se tomó una segunda muestra control de estrógenos plasmáticos, a los siete días de culminada la segunda fase, acompañados de un tercer registro del IPBK. Se presenta los resultados en tablas de distribución de frecuencias, con desviación estándar. La comparación de medias de dos grupos se efectúa con la prueba de Kruskal Wallis y la comparación de medias de más de dos grupos con U de Mann Withney.

<b>Tabla 1. Concentración plasmática de estrógeno después de descanso postratamiento (N=85)</b>		
<b>Medición de estrógeno (pg/mL)</b>	<b>Promedio ± DE</b>	<b>Mediana</b>
- Basal	16,1 ± 5,1	19,0
- Luego de dos meses	23,8 ± 15,5	20,0
- Luego de cuatro meses	23,2 ± 17,8	20,0
DE= Desviación estándar H= 7,96 g.l=2 p= 0,0187 (S) Prueba de Kruskal Wallis S: Existe diferencia estadística significativa		



## Resultados

La concentración plasmática promedio basal de estrógenos fue de 16,1 pg/mL, elevándose a 28,3 pg/mL y 23,2 pg/mL, luego de dos y cuatro meses de tratamiento, respectivamente (Tabla 1), habiendo diferencia significativa.

Estudiando la concentración plasmática de estrógenos según vía de administración (Figura 1) se encontró que, si bien la vía transdérmica logra una mayor concentración plasmática, 27,8 pg/ml vs. 18,8 pg/mL a los dos meses, y 27,6 pg/mL vs. 17,8 pg/mL a los cuatro meses, esta diferencia no es significativa. En ambos, la concentración plasmática es similar a dos y cuatro meses de estrogenoterapia.

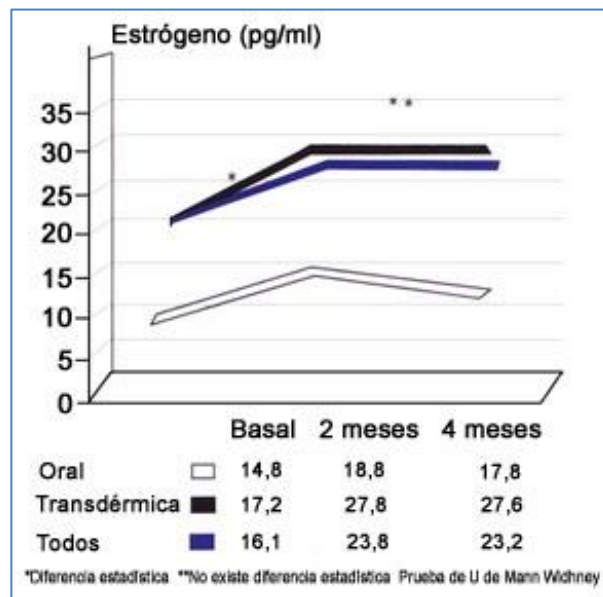


Figura1. Concentración plasmática de estrógenos por estrogenoterapia o transdérmica

Tabla 2. Índice posmenopausico de Blatt Kupperman (IPBK)		
IPBK	Promedio ± DE	Mediana
- Síntomas vasomotores	14,3 ± 3,9	14,0
- Síntomas de acompañamiento	24,7 ± 4,3	25,0
- Puntaje total	39,2 ± 6,7	40,0
DE= Desviación estándar		

El IMBK luego en condiciones basales a 39,2 puntos -sobre 60 puntos posibles- (Tabla 2), de los cuales 14,3 puntos son vasomotores.

La estrogenoterapia disminuyó el IMBK total de 39,2 a 12,7 puntos, los síntomas vasomotores disminuyeron de 14,3 puntos a 4,2 puntos y los síntomas de acompañamiento de 24,7 bajaron a 12,7 puntos (Figura 2).

El tipo de estrogenoterapia oral o transdérmica no tuvo diferencia en disminuir el IMBK (Figura 3). La concentración plasmática de estrógeno después de descanso postratamiento (Tabla 3) se mantuvo por encima de su basal en 40 de 85 pacientes a los dos meses y en 43 de 85 pacientes a los Cuatro meses de tratamiento.

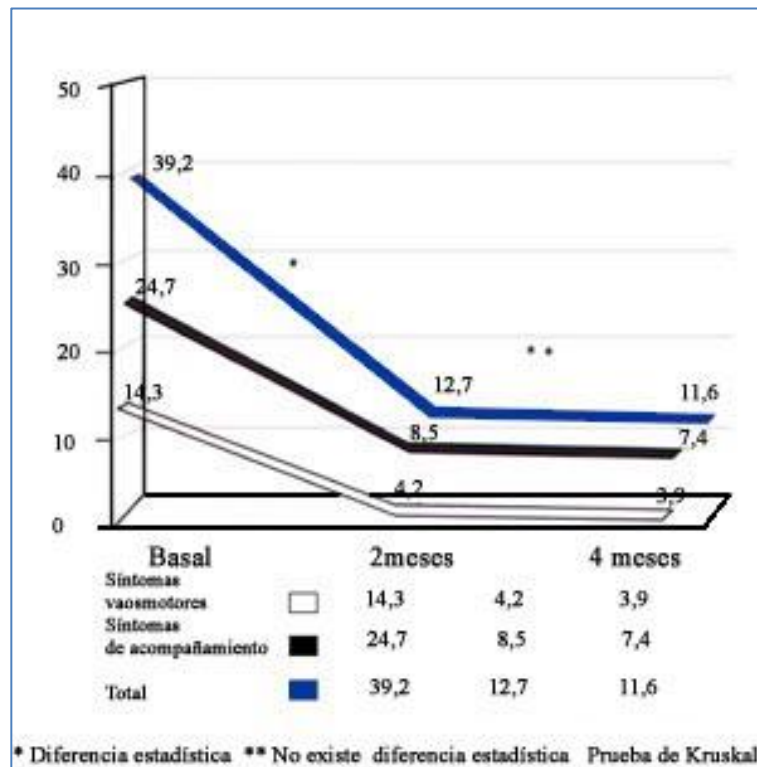


Figura2. Índice de Blatt Kupperman y estrógeno terapia

Niveles de estrógenos	IPBK		
	x ± DE	Mediana	Probabilidad
Dos meses			
- Basal o menos (n=45)	13,3 ± 4,1	13,0	0,0832 (NS)*
- Mayor que basal (n=40)	12,2 ± 3,5	12,0	
Cuatro meses			
- Basal o menor (n= 42)	12,2 ± 6,6	11,0	0,1582 (NS)*
- Basal o mayos (n=43)	11,0 ± 4,0	11,0	

\*U de Man Witney. NS= No existe diferencia estadística significativa

## Discusión y tratamiento

La población de la tercera edad esta creciendo<sup>1</sup>, condicionando la "rectangularización de la sociedad"<sup>2</sup>, y aumentando la expectativa de vida<sup>3</sup>. En el Perú, en 1993 había 2,5 millones de mujeres mayores de 40 años<sup>4</sup>, aumentando en 1997 dicha cifras.

La menopausia es consecuencia del cese de la función ovárica<sup>6,7,8</sup> siendo la posmenopausia el período que continúa luego de 12 meses de la menopausia<sup>9</sup>.

La edad promedio de menopausia encontrada en nuestro estudio fue 46,72 años, con variación de 41 a 53 años, cifra similar a otros estudios<sup>10,11</sup>. Un criterio de ingreso fue el dosaje plasmático de estradiol menor de 20 pg/mL y FSH > 30 UI/L<sup>13,18</sup>. Estos cambios son estudiados con el IMBK<sup>19-22</sup>.

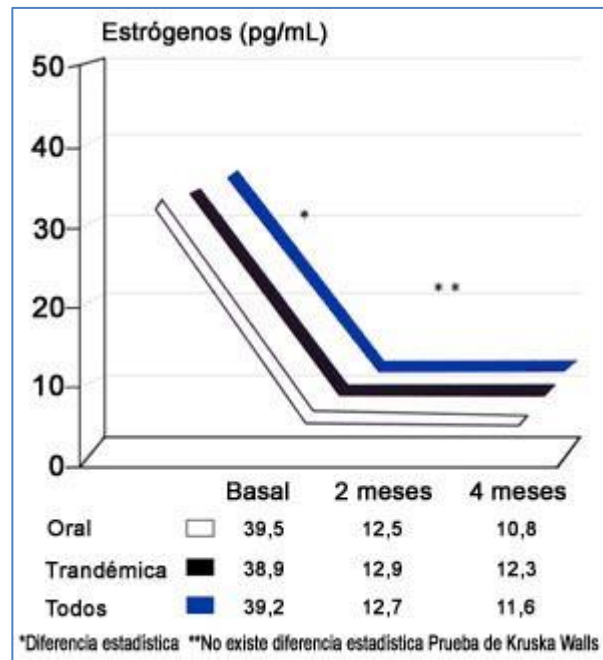


Figura 3. Índice de Blatt Kupperman según estrógeno terapia oral o transdérmica

La TRH es incuestionablemente favorable 23-26, influyendo positivamente en la enfermedad cardiovascular 27-30, su uso está disponible en diferentes vías<sup>31</sup>; las alternativas son los moduladores selectivos de receptores estrogénicos 32,33, como la tibolona 34-36. Su mecanismo de acción es a través de receptores hormonales<sup>37</sup>; sin embargo su tasa de abandono sigue siendo alta<sup>38</sup>.

La edad promedio de menopausia de 46,7 años permanece constante en nuestros estudios de 1990 39, 1994<sup>40</sup> y 1998 41 conociéndose los factores que influyen en la misma 42,43.

El promedio de concentración plasmática basal de estrógenos fue 16,1 pg/mL, similar a la encontrada por Lobo<sup>43</sup>. Este descenso de estrógenos se inicia meses antes de la menopausia<sup>45</sup>, situación estudiada en otros proyectos 46-48. La androstenediona juega un papel importante 49-53, lo que impide que el estradiol no descienda a cero<sup>54</sup>.

Se estudió la concentración plasmática de estrógenos a los siete días de culminada la estrogenoterapia (Tabla 2), encontrándose que luego del descanso de dos y cuatro meses de tratamiento, su promedio fue 23,8 pg/mL y 23,2 pg/mL ( $p = 0,0187$ ). Este hallazgo es muy importante, ya que se conoce que el metabolismo del estrógeno es de una hora<sup>55,56</sup> que a los tres días debe retornar a cifras basales 57,58, lo cual no coincide con nuestros resultados. Este hallazgo nos hace reflexionar sobre lo complicado que es el metabolismo del estrógeno 59,60, dependiendo éste de su porcentaje de unión proteica 61, acción nuclear 62,63 y actuación de receptores nucleares 64-66.

Estudiando la distribución de frecuencia de la concentración plasmática residual de estrógenos, luego del descanso de estrogenoterapia (Tabla 3), se encontró una distribución similar luego de dos y cuatro meses de tratamiento, lo que demuestra que no hay acumulación de estrógeno plasmático en la mujer clínicamente sana. Las vías utilizadas para la administración de estrógenos fueron la transdérmica (17 beta estradiol) y oral (estrógenos conjugados)<sup>67,68</sup>.



En la Figura 1, se observa que, independiente de la vía de administración oral o transdérmica, el promedio de concentración plasmática de estrógenos permanece más alto que la basal, luego de siete días de terminado el tratamiento, con diferencia estadísticamente significativa. Se supone que a las 72 horas ya debió metabolizarse el estrógeno; su persistencia obliga a pensar en reutilización de receptores<sup>69</sup>, ingesta de fitoestrógenos en la dieta<sup>70</sup> y contribución de la conversión periférica. Este hallazgo obliga a no sobredosificar, buscando la individualización del tratamiento <sup>71,72</sup>. Un hallazgo interesante es que las concentraciones plasmáticas promedios de estrógenos son mayores cuando la administración es transdérmica; es probable que ello ocurra porque elude el paso hepático, así como la posibilidad de reutilización nuclear.

La valoración cuantitativa de los síntomas posmenopáusicos la hemos evaluado con el IMBK, encontrando que las pacientes alcanzan un promedio de 39,2 puntos sobre un total de 60. Los síntomas vasomotores tuvieron un promedio de 14,3 puntos, sobre un total de 18 puntos, y los síntomas de acompañamiento alcanzaron un promedio de 24,7 puntos de un total de 42. En el MBK no influyen el índice de masa corporal ni la edad de la menopausia.

La estrogenoterapia mejoró notablemente las molestias posmenopáusicas (Figura 2). Así, el IMBK descendió de 39,2 puntos a 12,7 puntos luego del descanso de siete días postratamiento, lo que demuestra, además, que la concentración plasmática residual de estrógenos a los siete días era suficiente para mantener una mejoría clínica, lo que fue percibido por las pacientes. Se observa pues una mejoría clínica de 70%, la cual permanece a los siete días de descanso postratamiento, y además se observa que la duración del tratamiento no acentúa la mejoría, lo cual hace pensar de la influencia de aspectos naturales <sup>46</sup>, percepción del climaterio<sup>74</sup>, conocimientos de TRH <sup>75</sup>, y nos obliga a apoyar el plan de salud posmenopáusico. Estudiando la mejoría clínica, según IMBK relacionado a concentración plasmática de estrógenos, y considerando si dicho valor retorna o no a la basal (Tabla 3), se encontró que en ambos grupos el promedio del IMBK era similar, lo cual nos sugiere que la concentración de estrógenos residuales, luego de siete días de culminada la estrógeno-terapia, mantiene mejoría clínica independiente del retorno o no de los estrógenos a cifras basales. Esto acerca al convencimiento de que la TRH debe ceñirse a las necesidades y peculiaridades de cada paciente<sup>42,71,78</sup>.

## **Conclusiones**

La concentración plasmática residual de estrógeno, a siete días de culminada dos y cuatro meses de estrogenoterapia, se mantiene, en promedio, por encima de valores pretratamiento.

La administración vía transdérmica (17 beta estradiol) consigue mayor concentración plasmática de estrógenos postratamiento, que la administración oral (estrógenos conjugados).

La concentración plasmática residual de estrógenos postestrogenoterapia, determina adecuada mejoría clínica, cuantificable con el índice posmenopáusico de Blatt Kupperman, siendo independiente de la vía de administración de estrógenos y de su concentración plasmática.