



Evaluación clínica, hormonal y bioquímica de la administración de estrógenos conjugados naturales y sintéticos en pacientes perimenopáusicas

Investigadores:

Dr. Bernardo Guerrero D.*

Dr. Juan Carlos Barros G.*

Dra. Patricia Echeverría R.*

Dr. Freddy Palma A.*

Dr. Jaime Prado A.**

Servicio de Obstetricia, Ginecología y
Neonatología Hospital San Borja Arriaran*

Servicio de Obstetricia, Ginecología y
Neonatología Hospital Sótero del Río**





Introducción

En la literatura nacional y extranjera son múltiples los estudios con hormonas de reemplazo en las fases pre y post menopáusicas. Se han publicado trabajos con esquemas de hormonoterapia de uso continuo, discontinuo, por vía oral, parenteral, transdérmica y con estrógenos solos o asociados a gestágenos en dosis variables. Se han medido sus efectos e inconvenientes con diversos parámetros que consideran acciones nocivas y positivas para la calidad de vida y sobrevivencia de las mujeres postmenopáusicas.

Sin embargo, hasta la fecha existen dudas respecto a las indicaciones precisas de cuales preparados usar y en que pacientes. Entre otras cosas se cuestiona el uso por períodos prolongados de la hormonoterapia de reemplazo por el eventual riesgo de aparición de cáncer, fundamentalmente de endometrio y mamas.

Es conocido el efecto beneficioso de los estrógenos sobre las alteraciones del perfil lipídico y del riesgo que ello significa de enfermedad cardiovascular que es la principal causa de muerte en la mujer postmenopáusica, así como la reducción del riesgo de fractura por osteoporosis cuando se usan a largo plazo por su efecto benéfico en la mantención del sistema óseo.

También se conoce su efecto negativo al proliferar el endometrio y el tejido mamario, así como el efecto perjudicial por el aumento de los triglicéridos cuando se administran por vía oral y además el efecto facilitador de la formación de litiasis vesicular, tan común en nuestro país.

Si se considera el riesgo versus los beneficios de la hormonoterapia de reemplazo, parece haber consenso en que estos últimos superan ampliamente a los riesgos. La discusión

de cuales preparados usar y su forma de administración aún no está absolutamente decidida.

El alto número de mujeres envejecidas por el aumento de la sobrevivencia en países como el nuestro, motivan el interés de muchos laboratorios farmacéuticos por imponer sus productos como los más adecuados para hacer la terapia de reemplazo hormonal. El mercado nacional dispone de una cantidad no despreciable de preparados hormonales para la denominada terapia de reemplazo hormonal, algunos con materia prima importada y comercializados por laboratorios internacionales y otros con materia prima también importada formulados localmente. Esta materia prima cumple con los estándares exigidos, pero su eficacia clínica se extrapola a trabajos internacionales y se asumen resultados homologables a nuestra población y realidad, lo que necesariamente puede no ser cierto.

Por este motivo efectuamos el estudio que describiremos a continuación, con estrógenos conjugados formulados localmente por un laboratorio nacional, comparados con el preparado comercial del laboratorio internacional que argumenta que su producto tiene efectos superiores a los formulados localmente. El objetivo es precisar la eficacia clínica de estos preparados sobre la sintomatología del síndrome climatérico y su efecto sobre marcadores bioquímicos como el perfil lipídico y hormonales como los niveles plasmáticos de estrona y estradiol, así como el efecto sobre el endometrio.

Material y método

Se constituyeron cinco grupos de 20 pacientes cada uno, distribuidos en forma prospectiva y randomizada de la siguiente manera:

Grupo 1: Profemina MP® , (PMP),
estrógenos conjugados 0,625 por 18



comprimidos y 12 con igual cantidad de estrógenos conjugados más 5 mg de medroxiprogesterona por comprimido (Laboratorio Chile).

Grupo 2: Conpremin Pak 28/14® (CP), estrógenos conjugados de equinos 0,625 mg. por 14 grageas y 14 grageas con igual dosis de estrógenos conjugados más 5 mg. de medroxiprogesterona por gragea (Laboratorio Wyett).

Grupo 3: Profemina MP Forte® (PMPF), estrógenos conjugados 1,25 mg. por 18 comprimidos y 12 con 1,25 mg de estrógenos conjugados más medroxiprogesterona 10 mg. por comprimido (Laboratorio Chile).

Grupo 4: Profemina® (Prof), estrógenos conjugados 0,625 mg. por 30 comprimidos (Laboratorio Chile).

Grupo 5: Placebo (P), con igual aspecto y envase que los de Profemina®, por 30 comprimidos.

Todas las pacientes consultaron en los policlínicos de Ginecología de los Consultorios 1 y 5 del Servicio de Salud Metropolitano Central, entre Junio de 1997 y Diciembre de 1998, fueron informadas del estudio y decidieron libremente su participación en él.

Los criterios de inclusión y exclusión fueron los siguientes: mujeres perimenopáusicas sintomáticas con índice de Blatt Kuppermann mayor de 10 puntos, sin ingestión de estrógenos por ninguna vía en los 6 meses previos a su incorporación al estudio, normotensas, glicemia normal, examen físico normal, mamografía normal y endometrio basal medido por ecografía transvaginal normal con endometrio igual o menor de 4 mm; perfil lipídico normal y sin contraindicación de estrógenoterapia. El grupo 4 incorporó sólo pacientes con histerectomía previa para obviar el efecto proliferativo sobre el endometrio de los estrógenos solos sin el efecto madurador de los gestágenos.

Todas ingirieron 1 comprimido diario en forma continua por seis meses.

En todas las pacientes se registró el grosor endometrial medido por ecografía transvaginal, se consignó la sintomatología medida según el índice de Blatt Kupperman, se efectuó medición a nivel plasmático de estrona y estradiol, además se solicitó medición de lipoproteínas con el perfil lipídico. También se efectuó registro de su presión arterial y de su peso, calculando el índice de masa corporal. Los registros señalados se efectuaron al ingresar, al mes, a los tres meses y a los 6 meses, que fue el tiempo de duración establecido para el estudio. Las tomas de muestra fueron realizadas directamente en el laboratorio, centrifugadas y congelados los plasmas a menos 72°. Los análisis de las hormonas esteroidales fueron realizados con Kit de radioinmunoanálisis con capacidad de discriminación entre estradiol y estrona y cautelando que las muestras fueran incluidas en el mismo Kit para disminuir los errores.

De las 100 pacientes incorporadas al estudio completaron los 6 meses programados, 88 pacientes. Los abandonos fueron: 4 del grupo dos, 4 del grupo tres, 3 del grupo cuatro y 1 del grupo cinco.

Para el análisis estadístico se utilizó el test de Kruskal Wallis como test no paramétrico para más de dos muestras de datos. Si se encontraban diferencias estadísticas, se utilizó un test de Anova de una vía para comparar medianas tipo Tukey HSD o Bonferroni para identificar entre que grupos existían las diferencias. También se utilizó test de Student para comparación antes/después del mismo grupo.

Resultados

Al iniciar el estudio, los parámetros: edad, índice de masa corporal, estrona y



estradiol plasmático, perfil lipídico, presión arterial e índice de Blatt Kupermann, no mostraron diferencias estadísticamente significativas, entre los cinco grupos haciéndolos comparables entre si. (ver Tabla 1).

Tabla 1

Test Estadístico a b

	Edad	Meses Amenorrea	Blatt Kuppe.	Indice M.C.	Estradiol	Estrona	Colesterol Total	Hdl	LDL	Triglicéridos
Chi-cuadrado	4.119	7.140	4.855	7.152	1.965	2.536	3.682	7.337	3.633	5.266
Grado Libre Significancia	4.390	4.129	4.302	4.128	4.742	4.638	4.451	4.119	4.458	4.261

a. Test Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Grupo de TRH

El análisis de los niveles plasmáticos de estradiol y estrona en los cuatro grupos tratados con estrógenos conjugados solos o asociados, no muestra diferencias estadísticamente significativas a los 3 y 6 meses de tratamiento entre ellos, pero sí comparados con el grupo placebo. (ver Tablas 2 y 3).

Tabla 2

Grupo Estudio	PMP	CP	PMPF	Prof.	Plac.
Estradiol Basal	30	28	42	43	26
Estradiol Tercer Mes	100	83	75	93	25
Estradiol Sexto Mes	80	99	94	61	23

Tabla 3

Grupo Estudio	PMP	CP	PMPF	Prof.	Plac.
Estrona Basal	26	50	31	45	20
Estrona Tercer Mes	145	153	129	117	20
Estrona Sexto Mes	150	140	148	114	24

Respecto al perfil lipídico el análisis estadístico muestra que en el control del tercer mes, el colesterol total fue significativamente más bajo sólo en el grupo de Profemina MP® respecto al grupo placebo. Lo que se presenta en la Tabla 4 y figura 1.



Tabla 4

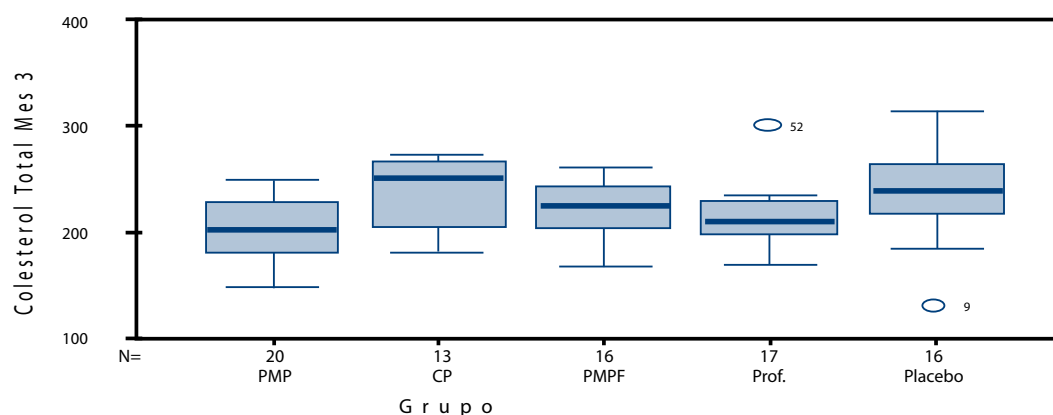
Test Estadístico a b

	Colesterol basal	Colesterol mes 3	Colesterol mes 6	HDL basal	HDL mes 3	HDL mes6
Chi-cuadrado	3.682	13.659	6.479	7.337	3.818	9.794
Grado Libertad	4	4	4	4	4	4
Significancia	.451	.008	.166	.119	.431	.044

a. Test Kruskal Wallis

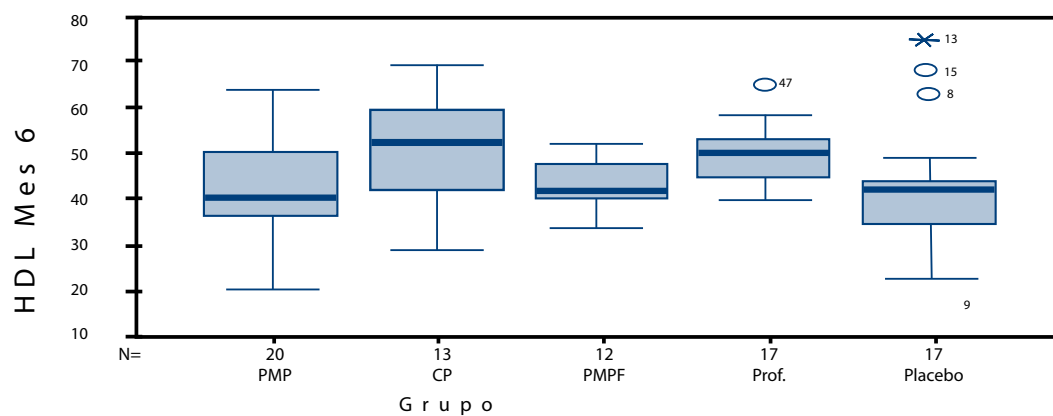
b. Variable de agrupación: Tipo Hormonal

Figura 1



En cuanto al colesterol HDL, en el sexto mes el grupo de Conpremin Pak fue el único que tuvo niveles significativamente más altos que placebo (Tabla 4 y figura 2).

Figura 2





En cuanto al colesterol LDL, éste fue significativamente más bajo al tercer mes respecto de placebo solo en el grupo de Profemina MP (Tabla 5 y figura 3)

Tabla 5

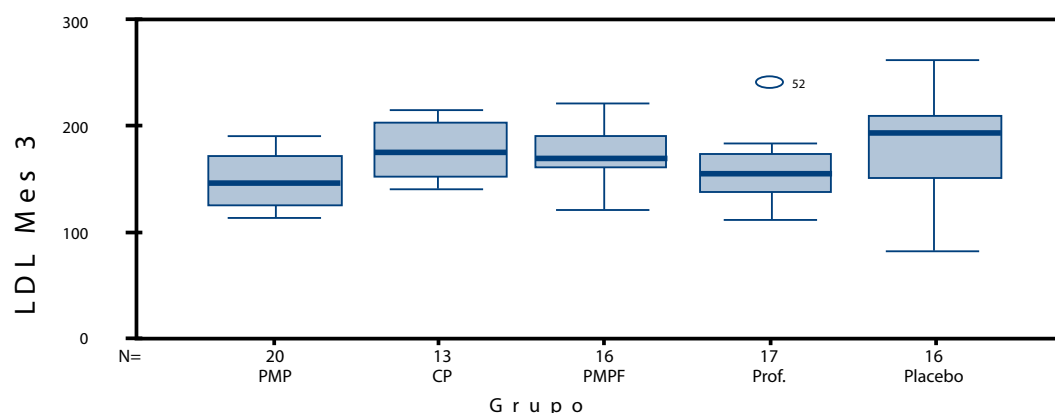
Test Estadístico a, b

	LDL basal	LDL mes 3	LDL mes 6	Triglicer. basal	Triglicer. mes 3	Triglicer. mes 6
Chi-cuadrado	3.633	14.012	5.319	5.266	2.071	.750
Grado Libertad	4	4	4	4	4	4
Sgnificancia	.458	.007	.256	.261	.723	.945

a. Test Kruskal Wallis

b. Variable de agrupación: Grupo

Figura 3



Los niveles de triglicéridos no muestran diferencias significativas entre los cinco grupos a los tres y seis meses (Tabla5). En la tabla número 6 se presentan los valores promedio de las diferentes fracciones del perfil lipídico, para cada uno de los grupos de estudio, basal, a los tres y seis meses.

Tabla 6

	Colest Basal	Colest Mes 3	Colest Mes 6	HDL Basal	HDL Mes 3	HDL Mes 6	LDL Basal	LDL Mes 3	LDL Mes 6	Trigl. Basal	Trigl. Mes 3	Trigl. Mes6
PMP	225	203	212	37	42	42	177	149	158	148	139	149
CP	225	236	231	42	42	49	163	178	174	125	172	191
PMPF	223	220	224	38	44	43	173	172	167	139	137	142
Prof.	222	213	215	46	48	49	166	156	159	112	124	126
Place.	241	238	246	44	48	43	182	183	190	132	120	152



Al analizar la respuesta de la sintomatología climatérica con el índice de Blatt Kuperman, todos los grupos con tratamiento estrogénico mostraron diferencias estadísticamente significativas respecto del grupo que recibió placebo, a los tres y seis meses de terapia (Figura 4 y 5)

Figura 4

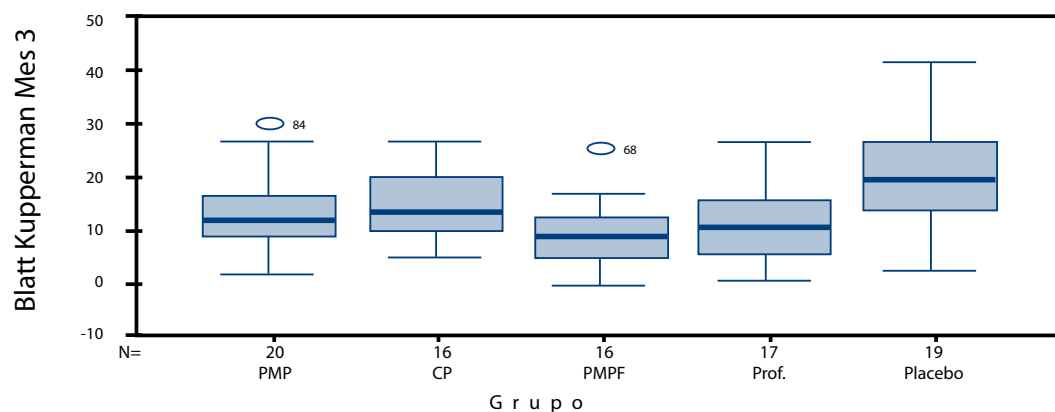
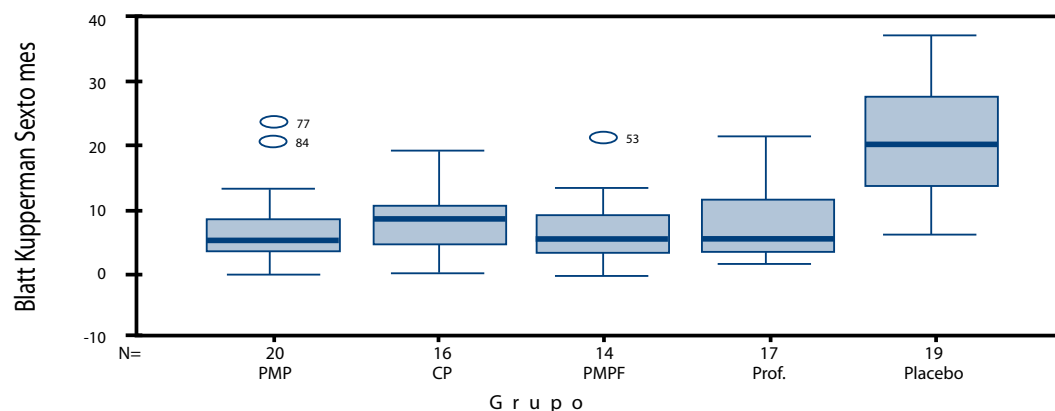


Figura 5



Comentario

En la literatura nacional y extranjera hay numerosas publicaciones respecto al uso de hormonas naturales o sintéticas en el período perimenopáusico, con estrógenos solos o asociados a gestágenos en esquemas variados.

En este estudio se enfocó un aspecto no evaluado en nuestro medio, que se refiere

al efecto clínico sintomático de la denominada terapia de reemplazo hormonal y al efecto que ella tiene sobre parámetros bioquímicos y hormonales de medición habitual en esta etapa de la vida de la mujer, comparando el efecto de un producto de un laboratorio internacional con productos formulados localmente con iguales fines por un laboratorio nacional.

Nuestros resultados muestran que el efecto sobre la sintomatología clínica es similar



y no significativa para el producto de origen internacional, y que sucede lo mismo respecto a los niveles plasmáticos de estrona y estradiol alcanzados por los grupos con terapia, con diferencia estadísticamente significativa comparada con el grupo placebo. Las evaluaciones de los preparados comparados en relación al perfil lipídico muestran diferencias en algunas fracciones de él, como sucede a los 3 meses con el nivel de LDL y colesterol total a favor de Profemina MP y con la fracción de HDL a los 6 meses en favor de Conpremin Pak. Los valores de triglicéridos no muestran diferencias significativas entre los grupos.

No es el objetivo de este estudio enfatizar el efecto beneficioso de la terapia de reemplazo hormonal en la peri y post menopausia sobre las lipoproteínas y protección cardiovascular, así como el efecto preventivo de fracturas por osteoporosis, aceptados hasta ahora y demostrados en múltiples trabajos, sino que verificar la efectividad de productos farmacológicos disponibles para la terapia de sustitución hormonal en venta en nuestro medio.

Arteaga y Villaseca estudiaron la biodisponibilidad relativa de los componentes estrogénicos en 16 mujeres postmenopáusicas en un estudio abierto, con una dosis única de dos grageas de Conpremin® de 0,625 mg., y dos comprimidos de 0,625 mg. de otro producto genérico, con un período de washout de 14 días. En este estudio encuentran que los picos de las concentraciones plasmáticas de estrona y equilina total y no conjugada, 17 beta-dihidroequilina no conjugada y 17 beta-estradiol fueron más altos y más temprano con los estrógenos conjugados genéricos que con Conpremin®. Además señalan que no se encontraron concentraciones plasmáticas medibles de delta 8,9 dihidroestrona no conjugada o de 17 beta-delta 8,9

dihidroestradiol, que si están presentes después de la administración de Conpremin® y concluyen que la composición de la forma genérica no es equivalente con Conpremin®.

La importancia de estas diferencias deberían ser precisadas, ya que se sabe que la diferencia entre los estrógenos actualmente no se mide sólo por su potencia, sino que hay diferencias entre los estrógenos por sus efectos sobre los tejidos blanco.

Como clínicos nos interesa la acción de los fármacos clínicamente por sus efectos benéficos, así como reducir al mínimo o eliminar si es posible los efectos secundarios nocivos.

En el estudio que se ha presentado, comparando Conpremin Pack®, con estrógenos genéricos solos o asociados a medroxiprogesterona y un grupo placebo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con estrógenos respecto a la sintomatología clínica medida con el índice de Blatt Kuperman, diferencia que si existe con el grupo placebo. Ni tampoco con el índice de masa corporal y el grosor endometrial. Los efectos secundarios fueron mínimos y se tradujeron en sangrados uterinos que se describen con todos estos medicamentos.

Las diferencias entre preparados genéricos y aquellos de marca deben ser evaluados en su real significado de eficacia clínica y seguridad, ya que en fármacos que tienen varios componentes debería precisarse cuáles de ellos son beneficiosos y cuáles pueden tener efectos perniciosos derivados de su acción sobre distintos receptores estrogénicos. Concepto que se está poniendo en evidencia con la aparición de los llamados moduladores selectivos de estrógenos, que tratan de eliminar los efectos indeseables de los estrógenos.



No existen más que tres artículos nacionales que documenten el impacto de la terapia de reemplazo hormonal sobre el perfil lipídico, lo que contrasta con la abundante cantidad de artículos al respecto en la literatura internacional.

Pickar en una revisión de protocolos prospectivos randomizados sobre el efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre el perfil lipídico, analizó 35 estudios que eran comparables metodológicamente, realizados entre 1985 y 1995. Veintisiete muestran una disminución del colesterol total y del colesterol LDL al compararlos con placebo o valores basales. En siete de trece que no recibieron TRH, los niveles de LDL aumentan aunque no de modo significativo. La revisión confirma la relación entre estrógeno terapia y aumento de colesterol HDL y triglicéridos.

Respecto del tiempo necesario para que la TRH muestre un impacto en el perfil lipídico, existen múltiples trabajos que fijan en seis meses el período mínimo de tratamiento.

Resumen y conclusiones

El objetivo de este estudio fué precisar el efecto sobre la sintomatología clínica en mujeres perimenopáusicas y algunos parámetros de laboratorio como el perfil lipídico y los niveles plasmáticos de estrona y estradiol, de la administración de estrógenos conjugados equinos y estrógenos conjugados genéricos formulados localmente.

Se estudiaron 100 mujeres perimenopáusicas, divididas en 5 grupos de 20 cada uno: uno de ellos con estrógenos conjugados equinos 0,625 mg. y 5 mg, de medroxiprogesterona, otro con estrógenos genéricos 0,625 mg., y otros 2 con estrógenos conjugados genéricos más 5 y 10 mg. de medroxiprogesterona respectivamente, el quinto grupo con placebo como control,

distribuidos en forma prospectiva y randomizada y controlados durante 6 meses. El análisis estadístico no muestra diferencias significativas respecto a la sintomatología clínica y niveles plasmáticos de estrona y estradiol, entre los grupos con estrógenos, pero sí con el placebo. Las diferencias significativas entre estrógenos conjugados equinos y los genéricos sobre algunas fracciones del perfil lipídico deben ser precisadas con estudios complementarios para precisar su real significado.

No encontramos modificaciones significativas del índice de masa corporal entre los cinco grupos al término de los 6 meses.

Bibliografía

1,- Arteaga E.: Enfermedad cardiovascular en mujeres. Análisis de los factores de riesgo y mecanismos de cardioprotección de la terapia hormonal de reemplazo. Menopausia y longevidad. Segunda edición. Stgo., Chile: Editora Bywaters; 1999,156-177.

2,- Artiles L.: Impacto de los procesos sociales en el climaterio. Menopausia y longevidad. Segunda edición Stgo., Chile: Editora Bywaters. 1999;42-48.

3,- Blumel J. E; Cubillos N; Brandt A; Muñoz L; Allarza E.: Algunas características clínicas de la menopausia. Rev. Ch. Obstet Ginecol.1988;53:278-282.

4,- Blumel J. E; Brandt A; Tacla X.: Perfil sintomático de la mujer climatérica. Experiencia clínica. Rev. Med. Chile . 1992;120:1017-1021.

5,- Blumel J. E; Roncagliolo M; Gramegna G y Col.: Estudio doble ciego del efecto sobre la sintomatología menopáusica,



el perfil lipídico y el grosor endometrial de una terapia continua de valerato de estradiol más acetato de medroxiprogesterona. Rev. Ch. Obstet. Ginecol, 1994;59:354-360.

6,- Campodónico I; Jorquera A.; Valdivia I.: Tratamiento no hormonal del climaterio: Ensayo terapéutico con veraliprida. Rev. Ch. Obstet. Ginecol. 1985, 50:485-501.

7,- Contreras P.: Mama y terapia hormonal de reemplazo ¿Es posible una estrategia preventiva de cáncer mamario? Menopausia y longevidad. Segunda edición. Stgo., Chile: Editora Bywaters. 1999;322-337.

8,- Elmore J. G; Burton I; jMoleri V. M. et al.: Ten years risk of false positive screening mammograms and clinical breast examination. N. Engl. J. Med. 1998; 333:1089.

9,- Gurucharri C.A.: Visión del climaterio desde la ginecología antropológica. Menopausia y patologías asociadas. Santiago, Chile: Editorial Bywaters. 1998; 43-57.

10,- Lavin P.: Envejecimiento poblacional y menopausia en América Latina. Menopausia y longevidad. Segunda edición. Santiago, Chile: Editora Bywaters. 1999;50-71.

11,- Manson J. E; Wiltett W. C; Stampfer M. J. et al.: Body weight and mortality among women. N. Eng. J. Med. 1995;333:677.

12,- Medina E.: Epidemiología del envejecimiento en América Latina. Menopausia y longevidad. Segunda Edición. Santiago, Chile: Editora Bywaters. 1999; 42-48.

13,- Mondion M; Oyarzun E; Gómez R; Gormaz G; Wild R.: Ecografía transvaginal y

endometrio en la post menopausia. Rev. Ch. Obstet Ginecol. 1993;58:271-276.

14,- Palacios S. Climaterio y menopausia. Fascículo I. Madrid: MILPAL. 1993;1-29.

15,- Valdivia I; Ortega D.: Modificaciones de los patrones mamográficos con diversos esquemas de hormonoterapia de reemplazo en mujeres post menopáusicas. Rev. Ch. Obstet. Ginecol. 1997;62:336-341.