

MENOPAUSIA. HORMONOTERAPIA DE REEMPLAZO EN DOSIS DIARIAS ININTERRUMPIDAS

MOROZOVSKY, J.;
RUIZ ORRICO, G.;
FAGGIOLLI, N.;
JUNCOS, A.;
LEONI, M. y
WOJAKOWSKI, A.

(Trabajo de investigación clínica realizado en el Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Privado de Córdoba).

RESUMEN

Los autores evalúan los efectos del tratamiento ininterrumpido de estrógenos - progestágenos, a veinticuatro pacientes menopáusicas, sintomáticas, con más de seis meses de amenorrea.

Los parámetros evaluados son el clínico, peso corporal, lípidos plasmáticos, tensión arterial y endometrio.

Los hallazgos al cabo de los 6 meses de tratamiento revelan la desaparición de los síntomas, sin cambios en peso corporal, tensión arterial y laboratorio, y fundamentalmente la inactivación /atrofia del endometrio.

INTRODUCCION

Durante varios años utilizamos los estrógenos asociados a progestágenos en forma secuencial, para corregir no solamente el componente vasomotor (1) de los síntomas post-menopáusicos, sino también la atrofia urogenital y más tardíamente la osteoporosis (2).

La administración de progestágenos surge de la necesidad de reducir el riesgo de cáncer de endometrio cuando se utilizan estrógenos solos (3), (4).

La influencia que puedan tener sobre la prevención del cáncer de mama, aún no es definitiva (5).

Un porcentaje importante de pacientes menopáusicas con útero intacto y a quienes administrábamos secuencialmente estrógenos y progestágenos acusaban hemorragias por privación.

La mayoría de ellas encontraban incómodo el "retorno" de la menstruación asociado a tensión, mastalgia, cefaleas, depresión, etc.

La publicación de Magos, (6) quien usó estrógenos conjugados equinos 0.625 mg ó 1.25 mg asociados a noretisterona 0.35 a 2.1. mg diariamente, logrando amenorrea en el 65% de los casos, nos inspiró el presente ensayo.

Sobre esas bases, decidimos investigar los efectos de un tratamiento ininterrumpido de estrógenos y progestágenos sobre los síntomas vasomotores, metrorragia, lípidos sanguíneos, tensión arterial, peso corporal, y fundamentalmente los cambios endometriales.

MATERIAL Y METODO

El protocolo de investigación que diseñamos establece el ingreso al estudio a pacientes post-menopáusicas con síntomas vasomotores y una amenorrea no inferior a 6 meses.

En ese grupo, integrado por 24 pacientes sin contraindicaciones para hormonoterapia, inicialmente dosamos colesterol, colesterol HDL y triglicéridos, obtuvimos su peso corporal y tensión arterial.

Fueron sometidas a un test de desafío a la progesterona, ingiriendo durante diez días, 10 mg diarios de acetato de medroxyprogesterona (Faslutate) (3).

Las que tuvieron metrorragia al suspender la ingesta, se las sometió a una biopsia de endometrio en el consultorio con cánula de Karman de 3 mm (7), separándolas de esta experiencia.

Aquellas con respuesta negativa al test de desafío fueron ilustradas de la necesidad de tratamiento y sometidas a una dosis diaria oral e ininterrumpida de 0.625 mg de estrógenos conjuga-

dos equinos (Premarin) y 2,5 mg de acetato de medroxyprogesterona.

Acorde al protocolo, los estrógenos podían ser aumentados a 1.25 mg. si los síntomas vasomotores no mejoraban.

Asimismo, aumentar a 5 mg. el acetato de medroxyprogesterona si no lográbamos instalar la amenorrea.

En la experiencia de todos nosotros rápidamente advertimos que la dosis óptima diaria son estrógenos conjugados equinos 0.625 mg asociados a 5 mg de acetato de medroxyprogesterona. Así precisamente fijamos la dosis para la presente experiencia.

Hubo controles ulteriores con frecuencia variable, pero como mínimo ésta debía efectivizarse a los tres y seis meses.

Superados los seis meses de tratamiento, nuevamente valoramos los síntomas clínicos, el peso corporal, tensión arterial, lípidos sanguíneos y un examen histológico del endometrio.

RESULTADOS

Si bien el número de pacientes que participaron fue mayor, sólo 24 reunían la totalidad de los requisitos del protocolo.

El efecto inmediato del tratamiento fue la desaparición progresiva rápida de los síntomas vasomotores, y la amenorrea en todas ellas al cabo de los seis meses de tratamiento.

Como ya fue mencionado, en ensayos previos advertimos que el aumento de la dosis de progestágenos hace disminuir la incidencia de metrorragia. Esa es la razón de utilizar 5 mg, diarios de acetato de medroxyprogesterona, y no 2.5 mg como fue la idea inicial.

Los cambios de peso corporal antes y después

del tratamiento, al igual que los de tensión arterial y de laboratorio, se reflejan en la Tabla N° 1.

Como se desprende claramente del análisis de la Tabla, ninguno de los parámetros estudiados, sufren cambios estadísticamente significativos comparando sus valores antes y después del tratamiento.

La biopsia de endometrio, efectuada en todos los casos al cabo de los seis meses de tratamiento ininterrumpido, invariablemente reflejó la presencia de un endometrio inactivo, atrófico.

DISCUSION

La estrogenoterapia de reemplazo es lo adecuado para corregir los síntomas vasomotores en la post menopausia.

Igual consideración para tratar, o mejor, evitar la atrofia urogenital y mas tardiamente la temible osteoporosis.

Si bien esta experiencia, del uso combinado de estrógeno y progestinas nada puede aportar acerca de cambios respecto a la osteoporosis, el uso de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxyprogesterona se asocian a un retardo en la pérdida del hueso, actuando sinérgicamente mejorando su metabolismo (13).

El riesgo de hiperestimulación endometrial se ve protegido por la asociación de la progesterona.

La administración oral de estrógenos a las mujeres postmenopáusicas se informó que incrementan las lipoproteínas de alta densidad y disminuyen las de baja densidad y el colesterol, constituyendo un aporte terapéutico y en especial profiláctico en las enfermedades cardiovasculares aterogénicas (8, 9 y 10).

Sin embargo, la asociación de progestinas a

TABLA N° 1

	Antes del Tratamiento		Después del Tratamiento		t
	X	DS	X	DS	
Peso	63.08	8.35	63.58	8.35	*-0.18
T.A. Sist.	132.5	17.13	133.75	16.13	*-0.0451
T.A. Diast.	78	9.51	78.5	10.9	*-0.1546
Colesterol	215.10	47.54	207.4	48.21	*-0.5089
Triglicéridos	134.3	75.37	138.15	77.19	*-0.1546
Colesterol HDL	60.33	8.84	57.91	10.49	*-0.7707

* Estadísticamente no significativo.

los estrógenos de reemplazo trae aparejado cambios no beneficiosos en los lípidos y lipoproteínas.

A esas conclusiones se arribó utilizando derivados de 19 noresteroides y 17 hydroxyprogesterona.

Lo propio no ocurre con el acetato de medroxyprogesterona, en que los cambios producidos por su asociación a los estrógenos no son desfavorables, particularmente cuando la administración es continua y de bajas dosis (11).

En cuanto al régimen de administración, ya hay consenso general, en que el secuencial, es decir, 10 o más días de progestágenos por ciclo, hacen provocar metrorragias. Además la respuesta endometrial no es uniforme y se presentan casos de riesgosa hiperestimulación (12).

En apretada síntesis, consideramos que la asociación de 0.625 mg de estrógenos conjugados equinos y 5 mg de acetato de medroxyprogesterona diarios é ininterrumpidos, es la medicación adecuada para tratar los síntomas postmenopáusicos, conduciendo al endometrio a la inactividad atrófica sin otros efectos secundarios indeseables.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Place V A, Powers M., Darley P E, Schenkel L, Good W R. A doubleblind comparative study of Estraderm and Premarin in the amelioration of post-menopausal symptoms. *Am J Obstet Gynecol*, 1985; 152: 1092.
- 2) Linsay R, Hart D M, Clark D M. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol*, 1984; 63: 759.
- 3) Gambrell R D, Massey F M, Castaneda T A, Ugenas A J, Ricci C A, Wright J M. Use of progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. *Obstet Gynecol*, 1980; 55: 732.
- 4) Whitehead M I, Townsend P T, Pryse Davies J. Actions of progestins on the morphology and biochemistry of the endometrium of postmenopausal women receiving low-dose estrogen therapy. *Am. J Obstet Gynecol*, 1982; 142: 791.
- 5) Virginia L. Ernster, PhD, and Steven R. Cummings, MD. Progesterone and breast cancer. *Obstet & Gynecol* vol. 68, N° 5. November 1986, 715-7.
- 6) A L Magos, M. Brincat, J W Studd, P Wardle, P Schelesinger, and T O'Dowd. Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Obstet & Gynecol*. Vol. 65, N° 4, April 1985, 496-9.
- 7) Morozovsky J, Rojas D, Turrado R, Costas M y Mascotti G. Curetaje aspirativo de endometrio en el consultorio. *Obstetricia y Ginecología Latino-Americo-Latino-Americana*. Año 43, vol 43, N° 7-8.
- 8) Ross R K, Paganini A, Mack T M. Menopausal estrogen therapy and protection from death from ischemic heart disease. *Lancet* i: 858, 1981.
- 9) Stampfer J M, Willett C W, Colditz A G. A prospective study of post menopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J. Med* 313: 1044, 1985.
- 10) Gambrell R D Jr. The menopause: Benefits and risks of estrogen progestogen replacement therapy. *Fert Steril* 37: 457, 1982.
- 11) Hirvonen F, Malkonen M, Mauniven V. Effects of different progestogens on lipoproteins during postmenopausal replacement therapy. *N. Engl J Med*, 304; 360, 1981.
- 12) Anthony Adolph Luciano, N Nuran Turksoy, Judy Carleo and J W Hendrix. Clinical and Metabolic responses of menopausal women to sequential versus continuous estrogen and progestin replacement therapy. *Obstet & Gynecol*, 71: 39, 1988.
- 13) Christiansen O, Nilas L. Riis B J, Rodbro P, Deftos L. Incupling of bone formation and resorption by combined oestrogen and progestogen therapy in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1985; 1: 800.