

11217

76
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

**EFFECTO DE UN ESQUEMA CONTINUO COMBINADO DE
TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO SOBRE LAS
CONCENTRACIONES SERICAS DE HORMONA ESTIMULANTE
DEL FOLICULO, HORMONA LUTEINIZANTE Y ESTRADIOL
EN PACIENTES POSMENOPAUSICAS**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA

ROGELIO TAPIA ROLDAN

TUTOR: M. en C. JUAN CARLOS MARTINEZ CHEQUER

**UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN MEDICINA REPRODUCTIVA Y
SERVICIO DE GINECOLOGIA ENDOCRINA**

**HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA "LUIS CASTELAZO AYALA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**



IMSS

MEXICO, D. F.

1999

1

0270310

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
" LUIS CASTELAZO AYALA "**

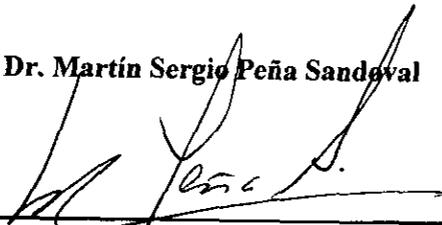
**"EFECTO DE UN ESQUEMA CONTINUO COMBINADO DE
TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO SOBRE LAS
CONCENTRACIONES SERICAS DE HORMONA ESTIMULANTE
DEL FOLICULO, LUTEINIZANTE Y ESTRADIOL EN PACIENTES
POSTMENOPAUSICAS"**

Dr. Fernando Alfonso Rios Montiel



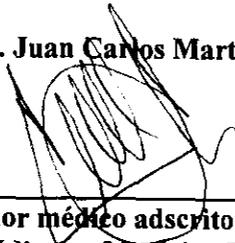
Director y titular del curso

Dr. Martín Sergio Peña Sandoval



Jefe de la División de Educación e Investigación Médica

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer



**Tutor e investigador médico adscrito a la Unidad de Investigación
Médica en Medicina Reproductiva**

INDICE

Contenido	página
Resumen	4
Introducción	5
Material y métodos	8
Resultados	9
Discusión	10
Conclusiones	11
Bibliografía	12
Gráficas	14

RESUMEN

Objetivo: Comparar los valores séricos de hormona estimulante del foliculo (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol en mujeres posmenopáusicas antes y después de un esquema continuo combinado de terapia hormonal de reemplazo (THRcc).

Diseño del estudio: *Observacional, prospectivo, longitudinal, comparativo y abierto.*

Material y métodos: Se estudiaron 19 pacientes posmenopáusicas del Servicio de Ginecología Endocrina del Hospital de Ginec Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" candidatas a recibir terapia hormonal de reemplazo en un esquema continuo combinado (THRcc) a las que se administró 0.625 mg de estrógenos conjugados equinos más 1 mg de clormadinona diariamente en forma ininterrumpida durante el periodo comprendido entre julio y diciembre de 1999. Previamente al inicio de la THRcc fueron enviadas a la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva donde se les tomó una muestra de sangre de la vena antecubital en condiciones de ayuno, misma que se centrifugó y el suero obtenido se congeló a -40°C hasta la determinación de FSH, LH y E_2 mediante radioinmunoanálisis de doble anticuerpo a través de estuches comerciales. Al mes de tratamiento se repitió el procedimiento antes mencionado. Los resultados fueron analizados mediante la prueba de datos apareados y rangos señalados de Wilcoxon y se expresaron en mUI/ml.

Resultados: Los valores séricos de FSH, LH y E_2 antes de la THRcc tuvieron un promedio de 67.5, 22.7 y 15.8 mUI/ml respectivamente; y posterior a la THRcc de 23.1, 9.8 y 93.7 mUI/ml respectivamente, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa $p < 0.000$ en todos los casos.

Conclusiones: La THRcc disminuye las concentraciones séricas de FSH y LH y aumenta las de E_2 .

Palabras clave: Posmenopausia, terapia hormonal de reemplazo, FSH, LH, estradiol.

INTRODUCCION

En el último siglo se ha incrementado la expectativa de vida hasta alcanzar una edad aproximada de 80 años. Así, tenemos que se calcula que el 13% de la población global rebasa los 65 años, y que el 5% de la población de mujeres se encuentra entre los 45 y los 54 años de edad. La Organización Mundial de la Salud define a la menopausia como el cese permanente de la menstruación debida a la pérdida de la actividad folicular ovárica y se presenta generalmente entre los 45 y 50 años de edad, acompañándose generalmente de un cuadro clínico característico y de modificaciones hormonales evidenciadas por la elevación de las gonadotropinas: hormona estimulante del folículo (FSH) y hormona luteinizante (LH) y disminución del estradiol (E_2) (1-3). La FSH es una glucoproteína de alto peso molecular con 35 a 43 mil daltons, constituida por cadenas de aminoácidos y por 2 subunidades, la alfa y la beta. La fracción alfa es común a las otras glucoproteínas, mientras que la actividad hormonal, está localizada en la subunidad beta que es la específica de la FSH. Se produce en la adenohipófisis por las células gonadotropas, siendo la porción alfa la de mayor producción, mientras que la beta tiene un mecanismo específico de regulación aún no determinado. A lo largo de la vida de una mujer sufre variaciones en su producción: en la infancia, las cantidades secretadas de FSH son mínimas, aumentando hacia la pubertad en respuesta a las hormonas liberadoras hipotalámicas y se mantiene estable durante la vida reproductiva de la mujer (2). La LH es también una glucoproteína de 40 mil daltons e igualmente tiene una fracción alfa y una beta, donde la beta es altamente específica. Es producida por las células gonadotropas hipofisarias y tiene un importante papel sobre la esteroidogénesis y la síntesis proteica(2). La disminución y el eventual cese de la función ovárica folicular es seguramente el factor más importante que ocasiona los cambios en los niveles de FSH y LH que se observan desde la perimenopausia (1), ya que al disminuir la producción de estradiol se inhibe el mecanismo de retroalimentación negativa hipotalámico para la FSH y la LH, iniciando un incremento de la FSH antes que la menopausia esté establecida (2-3). Sin embargo, también es conocido que una de las causas de este incremento es la pérdida de la producción ovárica de inhibina, la cual es una glucoproteína que se encarga de disminuir la producción hipofisaria de FSH (4). Los niveles aumentados de FSH y LH están relacionados con un incremento en la amplitud de

los pulsos y no de la frecuencia de los mismos, presentándose un aumento en la producción de FSH por arriba de la también elevada LH con una relación mayor a 1 (FSH/LH) (3). Cuando la menopausia progresa, los niveles de gonadotropinas disminuyen al igual que la producción de otras hormonas hipofisarias y suprarrenales mas no llegan a estar dentro de los valores normales (5). Durante la fase perimenopáusica cuando aún hay la presencia de menstruación, el evento inicial es la disminución en el nivel de inhibina B, el cual continúa descendiendo hasta la menopausia al igual que los valores de inhibina A y de estradiol ocasionando el aumento progresivo de la FSH posterior a los 40 años de edad (6). Datos referidos por el National Health Nutrition Examination Survey mostraron que mujeres de 35 a 60 años de edad, presentaban un incremento progresivo de FSH y LH a partir de los 40 años, con una meseta a los 50 años. Cuando la cifra de FSH era mayor a 40 UI/L el 73% de las mujeres eran posmenopáusicas (3,7). Después de la menopausia los niveles de FSH aumentan de 10 a 15 veces (2). Observando los patrones secretorios antes y después de la administración exógena de estrógenos con la finalidad de ver su respuesta en la menopausia temprana y tardía y el efecto de la edad en la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) se concluye que la administración del estradiol produce un significativo incremento en el estradiol sérico y una significativa disminución cuantitativa de FSH y LH aunque sin llegar al estadio premenopáusico (3,8-11).

Toda vez que no cabe duda acerca de los múltiples beneficios que reciben las mujeres climáticas por efecto de la terapia hormonal de reemplazo (THR) actualmente se incorporan día con día muchas pacientes a alguna forma específica de tratamiento hormonal sustitutivo en prácticamente el mundo entero (1). Existen diferentes esquemas de THR que comprenden en esencia la asociación de estrógenos y progestágenos prescribiéndose tanto en forma secuencial que consiste en administrar estrógenos durante todo el tiempo más un progestágeno durante 10 a 14 días de cada mes y, en forma continua en la que se administran diariamente estrógenos y progestágenos sin interrupción en mujeres con presencia de útero, en ambos casos la finalidad de prescribir los dos fármacos es evitar la hiperplasia endometrial. Y, solamente la administración de estrógenos a pacientes con ausencia del mismo (12). Los estrógenos conjugados de origen equino (EEC) en dosis de 0.625 mg se han utilizado ampliamente desde hace ya varias décadas y su persistencia radica en las enormes ventajas que ofrecen a las pacientes durante esta etapa,

principalmente en la prevención de enfermedades cardiovasculares, la reducción de fracturas osteoporóticas y el mejoramiento en la calidad de vida; sin embargo, la adición de progestágenos comúnmente disminuye dichos efectos (13). El uso de progestágenos como parte de la THR se relaciona con un antagonismo de los efectos benéficos de los estrógenos en diferentes sistemas. Se ha demostrado que la THR disminuye los niveles séricos de FSH y LH y que aumenta los de E_2 en las pacientes posmenopáusicas, pero no se ha estudiado dicho efecto con el uso de esquemas continuos combinados, por lo que el objetivo del presente trabajo fue comparar los valores séricos de FSH, LH y E_2 de mujeres posmenopáusicas antes y después de un esquema de THRcc.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se efectuó en la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva y el Servicio de Ginecología Endocrina del Hospital de Ginecoobstetricia "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social en el periodo de tiempo comprendido entre julio y diciembre de 1999.

Se estudiaron 19 pacientes posmenopáusicas a quienes se diagnosticó síndrome climatérico que fueron mayores de 40 años y candidatas a THRcc. No se incluyeron pacientes con alguna contraindicación para recibir THR ni con enfermedades agregadas, ni tampoco las que recibieron tratamiento hormonal de reemplazo en los 6 meses previos.

Se definió como posmenopausia fisiológica a la ausencia de menstruaciones espontáneas en un periodo de tiempo mayor de un año, aunado a valores de FSH mayores de 40UI/l y de E₂ menores de 35 pg/ml tomados en forma basal a partir del suero sanguíneo. Todas las pacientes recibieron THRcc con estrógenos conjugados equinos en dosis de 0.625 mg más clormadinona de 1 mg al día administrados por vía oral en forma ininterrumpida. El día previo al inicio de la THRcc se tomaron 6 ml de sangre de la vena radial en ayuno, centrifugando la muestra obtenida por 15 minutos a 3500 r.p.m. a una temperatura de 4°C obteniéndose por lo menos 3 ml de suero sin hemolizar y libre de células, mismo que se separó y almacenó a -20°C hasta el momento de la determinación hormonal. La medición de FSH, LH y E₂ se llevó a cabo mediante radioinmunoanálisis a través de estuches comerciales del laboratorio Cis Bio International (14). Se repitieron las determinaciones séricas de FSH, LH y E₂ al mes de tratamiento por la técnica descrita. El tamaño de la muestra se calculó por medio de una fórmula a través de proporciones (15) obteniéndose un total de 19 pacientes. El análisis estadístico de los resultados se realizó a través de la prueba de rangos señalados y datos apareados de Wilcoxon ya que los datos se distribuyeron de una forma anormal (16).

RESULTADOS

Concentraciones séricas de FSH

Las concentraciones séricas de esta hormona antes de la THRcc tuvieron un promedio de 67.5 mUI/lit con un rango comprendido entre 33.2 y 126.3 mUI/lit; en tanto que después del tratamiento se encontró un promedio de 23.1 con un rango comprendido entre 2.0 y 49.6 mUI/lit. Cuando se compararon ambos resultados se encontró una diferencia estadísticamente significativa $p < 0.000$ (gráfica 1).

Concentraciones de LH en suero

Las concentraciones de LH en el suero sanguíneo de las pacientes posmenopáusicas antes de la THRcc tuvieron un promedio de 22.7 con un rango de 7.7 y 53.0 mUI/lit, mientras que después del tratamiento fueron de 9.8 con un rango de 1.0 a 23.0 mUI/lit, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos $p < 0.000$ (gráfica 2).

Concentraciones de E₂ en suero

Las concentraciones séricas de E₂ de las pacientes posmenopáusicas antes del tratamiento tuvieron un promedio de 15.8 con un rango comprendido entre 1.0 y 44.0, al medirse posterior al embarazo se encontró un promedio de 93.7 con un rango entre 31.3 y 168.3 mUI/lit, al compararse estadísticamente se encontró una diferencia altamente significativa $p < 0.000$ (gráfica 3).

Las características clínicas de las pacientes de este estudio se aprecian en la tabla 1.

ESTA TESTS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

DISCUSION

En la THR se han empleado diversos esquemas de administración, uno de ellos es la monoterapia o terapia estrogénica de reemplazo en la cual se administran **estrógenos** por vía oral o local ya sea en forma de gel o parches transdérmicos en forma continua en mujeres que no tienen útero y su efecto ha sido tanto una **disminución en las concentraciones de FSH como de LH** y un aumento de las de estradiol (17). **En las mujeres** que tienen útero para evitar una hiperplasia endometrial se debe agregar un **progestágeno** (1). A la administración de estrógenos con progestágenos se le conoce como THR combinada y puede administrarse de forma cíclica o secuencial y continua (12). La THRcc utiliza estrógenos a las dosis usuales pero con una menor dosis del progestágeno. Limpaphayom et al, administrando 2.5mg de acetato de medroxiprogesterona más EEC 0.625mg al día, demostraron que tanto la FSH y la LH disminuyen y el **estradiol aumenta** posterior a la THRcc (9). No hay estudios que empleando EEC a dosis de 0.625mg mas clormadinona a dosis de 1mg al día hallan evaluado las determinaciones séricas de FSH, LH y E₂. En nuestro estudio se apreció que la THRcc disminuye tanto las concentraciones de FSH en el suero como de LH y contrariamente, eleva las concentraciones de estradiol coincidiendo con lo ya publicado en relación a otros esquemas de THR (9-11).

La franca modificación de las concentraciones hormonales sugiere que a pesar de las dosis bajas de clormadinona en el uso de la THRcc se consiguen modificar las cifras tanto de FSH, de LH como de estradiol lo que indica que el progestágeno no ocasiona un efecto **antagónico al de los estrógenos a nivel hipofisario** con el mencionado esquema, ya que los efectos sobre las concentraciones séricas de las gonadotropinas hipofisarias resultan semejantes a las mencionadas con respecto a la THR bajo otros esquemas. Estos hallazgos hacen necesaria la evaluación de diferentes dosis de este progestágeno, su administración en otros tipos de esquemas de THR y la comparación con otros progestágenos con la finalidad de esclarecer si al igual que lo que sucede en otros órganos blanco, los progestágenos ocasionan un efecto **antagónico al de los estrógenos a nivel hipofisario** bajo esas condiciones.

CONCLUSIONES

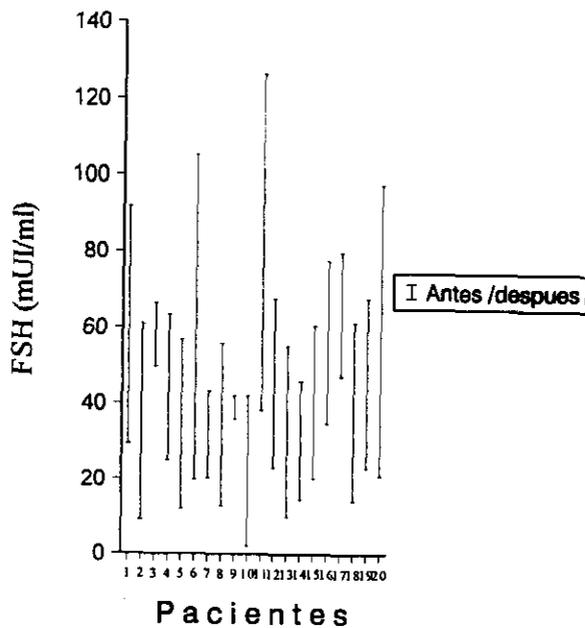
1. La THRcc reduce las concentraciones séricas de la hormona estimulante del folículo y de la hormona luteinizante en las mujeres posmenopáusicas.
2. La THRcc aumenta las concentraciones séricas de estradiol en mujeres posmenopáusicas.

BIBLIOGRAFIA

1. Parker JK. Estrógenos y progestágenos: ¿Qué usar y como hacerlo?, en: Tratamiento de reposición de estrógenos. Clin Obstet Ginecol 1992;4:825-837.
2. Burger HG. Diagnostic role of follicle-stimulating hormone (FSH) measurements during the menopausal transition an analysis of FSH, oestradiol and inhibin. Eur J Endocrinol 1994;130(1):38-42
3. Santoro N, Banwell T, Tortoriello D. Effect of aging and gonadal failure on the hypothalamic-pituitary axis in women. Am J Obstet Gynecol 1998;178:732-41.
4. Hee J, MacNaughton J, Banah M, et.al. Perimenopausal pattern of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone. Maturitas 1993;18:9- .
5. Genazzani A, Petraglia F, Sgarbi F et.al., Difference of LH and FSH secretory characteristics and degree of concordance between postmenopausal and aging women. Maturitas 1997;26:133-38.
6. Burger HG. The endocrinology of the menopause. J Steroid Biochem Mol Biol 1999;69(1-6):31-5
7. Backer LC, Rubin CS. Serum follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone level in women aged 30-60 in the US population: the third national health and nutrition examination survey. Menopause 1999;6(1):29-35.
8. Richardson S. The biological basis of the menopause. Baillieres Clin Metab Endocrinol 1993;7:1- .
9. Limpaphayom K, Taechaichana N. Serum estradiol and gonadotrophins levels in postmenopausal women with or without hormone replacement. J Med Assoc Thai 1997;80(3):147-52.
10. Wide L, Naessen I, Phillips DJ. Effect of chronic daily oral administration of 17 beta oestradiol and norethisteron on the isoforms of serum gonadotrophins in postmenopausal women. Clin Endocrinol 1995;42(1):59-64.
11. Wide L, Naessen T. 17 beta oestradiol conetracts the formation of the more acidic isoforms of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone after menopause. Clin Endocrinol 1994;40(6):783-9.

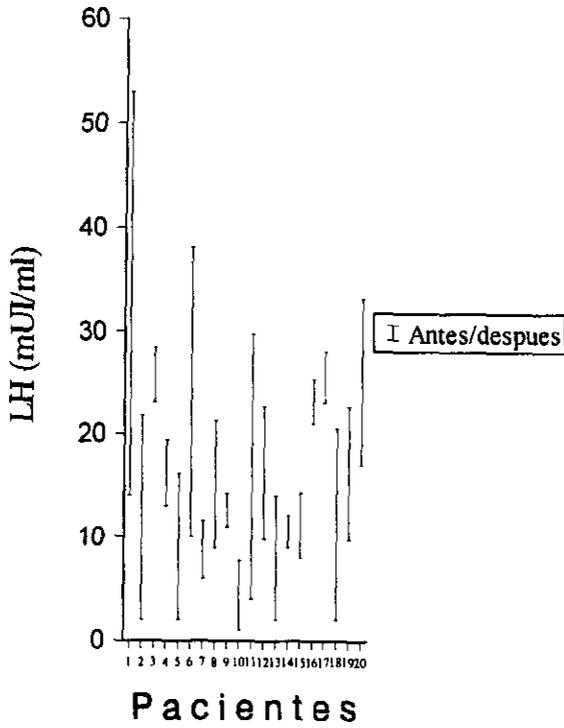
12. Webster MA. Hormone replacement therapy regimens, in: Wren BG, Nachtigall LE. Clinical management of the menopause. Sydney, McGraw-Hill Book Company, 1996:49-56.
13. Wren BG. The menopause and society, in: Wren BG, Nachtigall LE. Clinical management of the menopause. Sydney, McGraw-Hill Book Company, 1996:1-7.
14. Raith L. Introduction to radioimmunoassay methods. Germany: Kern & Birner, 1975.
15. Weiss NS. *Clinical epidemiology: some methodologic tools useful in the planning and analysis of clinical epidemiologic research*. En: Lilienfeld AM. Monographs in epidemiology and biostatistics. Oxford University Press, New York, 1986; II:130-131.
16. Siegel S. *Estadística no paramétrica*. México: Trillas, 1990.
17. Pérez A. Empleo de estrógenos locales en menopausia. *Climaterio* 1999;2(10):43-9

Concentraciones de FSH en suero



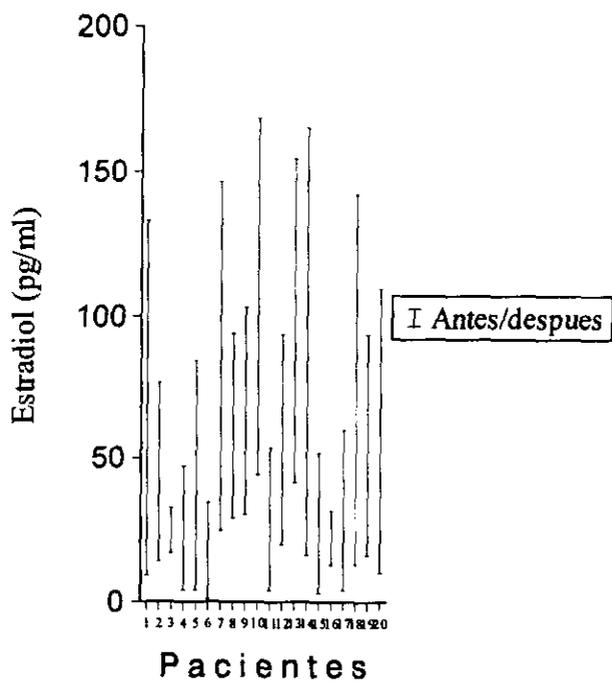
Grafica 1. Las concentraciones de FSH disminuyeron por efecto de la THRcc en todas y cada una de las pacientes.

Concentraciones de LH en suero



Grafica 2. Se aprecia una disminucion de los valores sericos de LH posterior a la administracion de la THRec.

Concentraciones de estradiol en suero



Grafica 3. Las concentraciones de estradiol en el suero se incrementaron por efecto de la THRcc.

Tabla 1

Características clínicas de las pacientes posmenopáusicas

Características	Promedio	Desviación estándar
Edad (años)	57.0	± 10.3
Edad de la menopausia	47.6	± 3.5
Años desde la menopausia	9.9	± 10.6
Peso (kgs)	60.1	± 8.6
Estatura (cms)	153.5	± 5.4
Índice de masa corporal	25.5	± 3.5