



11204

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

EFICACIA DE LOS ESTRÓGENOS NATURALES DERIVADOS
DE VEGETALES EN LA SINTOMATOLOGÍA VASOMOTORA,
EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA

P R E S E N T A :
DRA. PATRICIA LORANCA MORENO

ASESORES:
DR. AQUILES R. AYALA RUIZ
DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN



SEPTIEMBRE, 2005

m342660



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.
FACULTAD DE MEDICINA.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SECRETARIA DE SALUD.
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA
DE LA REPRODUCCION HUMANA.

PRESENTA: DRA PATRICIA LORANCA MORENO.
ASESOR Y DIRECTOR: DR AQUILES R. AYALA RUIZ.
DRA IMELDA HERNANDEZ MARIN.

SEPTIEMBRE, 2004.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR AQUILES R. AYALA RUIZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA DE LA REPRODUCCION
HUMANA.
DIRECTOR DE INVESTIGACION Y ENSEÑANZA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.



SECRETARIA DE SALUD
DR JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE ENSEÑANZA HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

INDICE

RESUMEN	i
ABSTRACT	iii
INTRODUCCIÓN	1
MATERIAL Y METODOS	5
RESULTADOS	6
DISCUSIÓN	13
CONCLUSIONES	16
BIBLIOGRAFÍA	17

RESUMEN

Diversos estudios sugieren que la THR con estrógenos es eficaz en el tratamiento de la sintomatología vasomotora hasta un 50 a 100%, sin embargo estos resultados son con el uso de estrógenos de origen equino. Hasta la fecha existen pocos estudios con el uso de compuestos estrogénicos derivados de vegetales, que requieren de un proceso de esterificación para su extracción, que a diferencia de los equinos, carecen de uno de los metabolitos activos que es la delta 8-9 dehidroestronea el cual le confiere particularidad al estrógeno equino. OBJETIVO: Evaluar el impacto en la sintomatología vasomotora con el uso de estrógenos derivados de vegetales (esterificados) en mujeres postmenopausicas. MATERIAL Y METODOS: Se incluyeron 30 pacientes postmenopáusicas que acudieron al servicio de Reproducción Humana del Hospital Juárez de México en el periodo de noviembre del 2003 a junio del 2004, de las cuales 18 pacientes tenían con menopausia quirurgica y 12 pacientes menopausia espontánea. De las 30 pacientes 27 no tenían antecedente de haber ingerido ningun tipo de componente estrogénico, y solo 3 habían tomado estrógenos equinos los cuales habían suspendido 3 meses antes de iniciar el estudio. A todas las pacientes se les dio estrógenos esterificados (Terapova) a dosis de 0.625mg/día y a 12 pacientes con postmenopausia espontánea recibieron además 200mg de progesterona micronizada. RESULTADOS: De las 30 pacientes iniciales en el protocolo, 2 pacientes abandonaron el estudio por presentar un síndrome vertiginoso con asociación directa ala ingesta de estrógenos , y en ambas pacientes ya existía el antecedente de Otoesclerosis. En el grupo de postmenopausia quirurgica, (n=16) a los 3 meses de tratamiento se observó ausencia de sintomatología vasomotora en un 100%, el estradiol basal en este grupo fue de 5 pg/mL y al término del tratamiento con

valores de 68.4 pg/mL. En el grupo de pacientes con postmenopausia espontánea (n=12) se observó mejoría en el 99%, y solo el 1% de las pacientes continuaron con síntomas vasomotores leves, los niveles de estradiol al término del estudio fueron de 71.4pg/mL.. CONCLUSIONES: En el presente estudio se observó una eficacia en la sintomatología vasomotora en un 99% de las pacientes estudiadas, sin observar diferencias en relación al tipo de menopausia, con el uso de estrógenos esterificados, similares a los reportados con la literatura mundial. Aunque la diferencia en relación al la carencia del metabolito delta 8.9 dihidroestrone aun no está bien definida, con estos resultados no se puede concluir si esta característica hace diferente uno y otro tipo de compuestos estrogénicos.

ABSTRACT.

Diverse studies suggest that the THR with estrogens is effective in the treatment of the sintomatología vasomotora up to a 50 to 100%, however these results are with the use of estrogens of equine origin. So far few studies exist with the use of compound derived estrogénicos of vegetables that you/they require of an esterificación process for their extraction that contrary to the equine ones, they lack one of the active metabolitos that is the delta 8-9 dehidroestrone which confers him particularity to the equine estrogen. OBJECTIVE: To evaluate the impact in the sintomatología vasomotora with the use of derived estrogens of vegetables (esterificados) in women postmenopausicas. MATERIAL AND METHODS: 30 patient postmenopáusicas was included that went to the service of Human Reproduction of the Hospital Juárez from Mexico in the period of November from the 2003 to June of the 2004, of which 18 patients had with surgical menopause and 12 patient spontaneous menopause. Of the 30 patients 27 didn't have antecedent of having ingested any type of component estrogénico, and alone 3 had taken equine estrogens which had suspended 3 months before beginning the study. To all the patients they were given estrogens esterificados (Terapova) to dose of 0.625mg/día and 12 patients with spontaneous postmenopausia also received 200mg of progesterone micronizada. RESULTADOS: De the 30 initial patients in the protocol, 2 patients abandoned the study to present a vertiginous syndrome with association direct wing ingesta of estrogens, and in both patients the antecedent of Otoesclerosis already existed. In the group of surgical postmenopausia, (n=16) to the 3 months of treatment absence of sintomatología vasomotora was observed in 100%, the basal estradiol in this group was of 5 Pg/mL and at the end of the treatment with values of 68.4 pg/mL. In the group of patient with spontaneous postmenopausia (n=12) improvement was observed in 99%, and alone 1% of the patients continued with symptoms light vasomotores, the estradiol levels at the end of

the study were of 71.4pg/mL.. CONCLUSIONS: Presently study was observed an effectiveness in the sintomatology vasomotor in 99% of the studied patients, without observing differences in relation to the menopause type, with the use of estrogens esterificados, similar to those reported with the world literature. Although the difference in relation to the the lack of the metabolito delta 8.9 dihidroestrone not yet is very defined, with these results you cannot conclude if this characteristic makes different one and another type of compound estrogenic.

INTRODUCCION.

Los bochornos asociados a deficiencia estrogénica es una de las manifestaciones más comunes y puede ocurrir en el 75% de las mujeres que se encuentran en la menopausia, de éstas el 80% lo experimentan por 1 año y menos del 25% lo experimentan por 5 años ó más (3,5). Los bochornos son una sensación subjetiva de calor asociada con un signo de vasodilatación cutánea y subsiguiente disminución de la temperatura; se acompañan de sudoración, palpitaciones, ansiedad, irritabilidad, pánico y sudoración nocturna (1). Se considera que al sobrevenir el climaterio, como consecuencia reducción y cese de la función ovárica, los niveles de estrógenos disminuyen progresivamente hasta alcanzar niveles inferiores de 30 pg/mL y secundario a esto condicionar el síntoma subjetivo del bochorno (5). Estos pueden ser causados por enfermedades sistémicas como síndrome carcinoide, carcinoma medular tiroideo, mastocitosis, cáncer pancreático. Feocromocitoma y carcinoma de células renales, de igual forma encontrarse asociado a enfermedades neurológicas como ansiedad, migraña, tumor cerebral, enfermedad de Parkinson y lesión medular, asociado a la ingesta de alcohol y algunos fármacos como inhibidores de la aromataza, bromocriptina, bloqueadores de los canales de calcio, cefalosporinas, colinérgicos, clorpropamida, ketoconazol, metronidazol y ácido nicotínico, algunos opioides, antiestrógenos, y SERMs. (1,2).

El promedio de duración de los bochornos es de 4 minutos y puede durar desde unos minutos hasta 10 minutos.

Los bochornos son sistémicos y son el resultado de una serie de eventos fisiopatológicos tales como: alteración en el centro termorregulador a nivel de SNC, localizado en la porción anterior del hipotálamo. Estos son efecto de la disminución de estrógenos e incremento de la concentración de gonadotropinas, además de cambios en la concentración hormonal que afectan los neurotransmisores. El neurotransmisor

de serotonina (5-HT) es muy importante en la termorregulación, los receptores de serotonina y sus subtipos se asocian en la termorregulación (1). Otros mediadores propuestos en la fisiopatología de los bochornos son la epinefrina, histamina, prostaglandinas, acetilaldeído, calicreína, lisina-bradicinina, metionina, y encefalina. (2).

Después de la reacción sistémica natural de los bochornos, se experimenta ruborización en áreas que incluyen la cara, cuello, pecho y espalda. Esta distribución limitada de respuesta vascular visible propuesta por Wilkin K es resultado de: a) diferencia cualitativa en la respuesta vascular cutánea de la cara a los agentes sistémicos, b) diferencia cualitativa en el control neuronal de la vasculatura cutánea en cara y c) diferencia cuantitativa en el volumen de la superficie vascular cutánea visible (2)

La sintomatología vasomotora de igual forma se ve afectada por diversos factores de riesgo tales como: bajo peso, sedentarismo, tabaquismo, bajo nivel socioeconómico menopausia temprana y secundaria a cirugía, quimioterapia, radioterapia ó ingesta de fármacos. (1)

La sintomatología vasomotora es una sensación subjetiva requiere evaluarse para clasificar el grado de severidad. Blatt Kupperman en 1952 col propusieron un acercamiento distinto, directamente orientado a la calidad de vida de la mujer y describió una escala que incluía 11 componentes asociados a la sintomatología vasomotora y lo describió como índice de Kupperman (5). Estos 11 síntomas distintos son: sofocaciones, parestesias, insomnio, nerviosismo, melancolía, tristeza, vertigo, debilidad, artralgias y mialgias, cefalea, palpitaciones, hormigueos. Cada uno de los síntomas tiene asignado un factor de conversión que se multiplica por la puntuación 0 (nada), 1 (ligero), 2 (moderado) ó 3 (severo), según la intensidad del síntoma. (6)

El tratamiento para la sintomatología vasomotora tiene diversos rubros, y de estos la

terapia hormonal de reemplazo con estrógenos disminuye en un 50 a 100% de los bochornos, siendo la terapia más eficaz. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (SSRIs) disminuyen los bochornos en 35 a 65% Vs 27-38% de placebo, los productos derivados de la soya (fitoestrógenos) disminuyen de un 35 a 45% de los bochornos comparados con placebo 25-38%, otro grupo son los compuestos antidopaminérgicos como el veralipride, metildopa, y bromocriptina, siendo eficaces en un 45%. Recientemente se han reportado analogos del GABA en el tratamiento de síntomas vasomotores, reportándose una eficacia del 42 a 73% con su uso (1)

En 1942, la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) de los estados unidos de Norteamérica, aprobó la utilización de los estrógenos conjugados fabricados a partir de yeguas embarazadas, para el tratamiento del síndrome climatérico. (5) Es esta época únicamente se identificó en la composición de dicho hormonal, la presencia de estrona, aquilina y pequeñas cantidades de algunas sustancias con actividad estrogénica. (5)

Actualmente se ha detectado al menos 10 sustancias con actividad estrogénica, cuya potencia , actividad biológica y significación en cuanto a beneficios y efectos clínicos relacionados con el tratamiento de climaterio y la prevención de algunas complicaciones postmenopáusicas aun no han sido totalmente esclarecidas. Estos 10 componentes químicos que caracterizan a los estrógenos equinos conjugados son (17 β estradiol, 17 α -estradiol, aquilina, 17 β dehidroequilina, 17 α -dehidroequilina, equilenina, 17 β - dehidroequilenina, 17 α - dehidroequilenina y delta 8,9 dehidroestrona. (5,4)

Posteriormente aparecieron compuestos químicos estrogénicos derivados de vegetales, que requieren de un largo proceso de esterificación para la obtención de los componentes estrogénicos activos. Estos componentes llamados estrógenos conjugados esterificados poseen 9 de los 10 componentes con actividad biológica

identificados en los equinos, con excepción de la delta 8,9 dehidroestrone. Con respecto a éste último cabe mencionar que es un estrógeno no saturado con una estructura particular, consistente en una doble ligadura en el anillo B y que se metaboliza en el ser humano a un estrógeno más potente que es el Delta 8,17 β -estradiol, activación que parece ser mayor a la que ocurre con otro tipo de estrógenos y a la que se ha atribuido actualmente gran parte de la singularidad de los estrógenos equinos, como potente metabolito asociado a la eficacia clínica.(5,7,8).

Por lo que respecta al resto de los componentes presentes en los estrógenos esterificados, las concentraciones plasmática máximas de estrone, aquilina, 17-b dehidroequilina y 17-b estradiol, son más elevadas, se alcanzan más rápidamente que con los estrógenos equinos y se depuran más pronto de la circulación, todo lo cual ha permitido concluir que no son bioequivalentes con éstos últimos (3,9,10,11).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, observacional y descriptivo en pacientes postmenopáusicas en el Departamento de Medicina de la Reproducción Humana del Hospital Juárez de México , SSA México D:F., en un periodo comprendido de noviembre del 2003 a julio del 2004. Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de síndrome climatérico y presencia de sintomatología vasomotora principalmente. A estas pacientes se les realizaron exámenes mínimos necesarios talñes como DMO, mastografía, Perfil de lípidos, estradiol y FSH, cultivo cervicovaginal y citología y ultrasonido pélvico, para descartar patologías que contraindicaran el uso de terapia hormonal con estrógenos. Las pacientes tenían una edad promedio de 48 a 50 años , un IMC de 27 a 27.6kg/m², y en promedio de 4.5 a 9.8 años de menopausia. De las 30 pacientes incluidas 16 pacientes tenían menopausia quirúrgica, mientras 12 presentaban menopausia espontánea. De las 30 pacientes 27 no habían tomado ningun tipo de preperado estrogénico antes de iniciar el protocolo, solo hubo 3 pacientes que tenían el antecedente de haber tomado estrógenos equinos, y en ellas se requirió un periodo de ventana de 3 meses.

Se evaluaron los bochornos con el índice de Blatt- Kupperman se le dio seguimiento semanalmente durante 4 semanas y posteriormente de forma mensual por 3 meses.

Se midieron niveles séricos de estradiol al inicio y mensualmente durante 3 meses.

Todas las pacientes recibieron un preperado estrogénico esterificado (TERAPOVA) a dosis de 0.625mg) y al grupo de pacientes con postmenopausia espontánea (n=12) se agregó progesterona natural micronizada a dosis de 200mg/día (Gepromi).

RESULTADOS.

En el presente estudio se incluyó un total de 28 pacientes que reunieron los criterios de inclusión previamente señalados; encontrando el antecedente de menopausia quirúrgica y espontánea en 16(57.1%) y 12 (42.9%) pacientes, respectivamente; las características clínicas de ambos grupos con respecto a la edad ($X 48.0 \pm SD 6.17$ años vs. $X 50.0 \pm SD 4.9$ años), índice de masa corporal (IMC $X 27.6 \pm SD 2.77$ Kg. /m² SC vs. IMC de $X 27.0 \pm SD 2.21$ Kg. /m² SC), tiempo transcurrido desde la menopausia ($X 9.62 \pm SD 6.85$ años vs. $X 4.5 \pm SD 4.66$ años), al igual que la determinación sérica de estradiol basal ($X 15.91 \pm SD 6.38$ pg/mL vs. $X 11.41 \pm SD 7.05$ pg/mL) no difirió estadísticamente. Cuadro 1.

Tomando en consideración el antecedente de menopausia quirúrgica y espontánea, las pacientes fueron divididas en dos brazos de estudio, aquellas a quienes solamente se prescribieron Estrógenos Conjugados Naturales 0.625mg diariamente y en combinación con Progesterona Micronizada 200mg diarios; con determinación de estradiol sérico previamente a la ingesta del medicamento, controles al mes, dos y tres meses de tratamiento, además de una evaluación clínica íntegra de la sintomatología vasomotora presente mediante la escala de Green (Kupperman) a su ingreso, al mes, dos y tres meses de seguimiento; encontrando en el grupo de pacientes con menopausia quirúrgica, un total de 16 pacientes [13(81.3%) con clasificación de 3(severa) y 3(18.8%) pacientes con clasificación 2(moderada) de la escala de Green], presentando al término de los 3 meses de seguimiento una clasificación de 0 traducida como asintomáticas en las 16 pacientes de este grupo. Cuadro 2. El valor sérico mínimo de estradiol encontrado previamente al inicio del tratamiento fue de 5pg/mL ($X 15.91 \pm SD 6.38$ pg/mL), aumentando a 40pg/mL ($X 68.43 \pm SD 25.43$ pg/mL) al término de los tres meses de seguimiento, encontrando ya desde los 2 meses, niveles superiores a 30pg/mL. Cuadro 3.

Con respecto al grupo de menopausia espontánea [Estrógenos Naturales Conjugados (0.625mg /día) en combinación con progesterona micronizada (200mg/día)], se evaluaron un total de 12 pacientes, de las cuales 9(75%) y 3(25%) presentaban una calificación de la escala de Green de 3(severa) y 2(moderada) respectivamente al inicio del estudio; al término de los tres meses,

11(91.7%) pacientes se encontraban asintomáticas y solamente 1(8.3%)paciente en la modalidad leve(clasificación=0) de la escala de Green.

Cuadro 4.Los valores de estradiol encontrados al segundo mes de tratamiento fueron superiores a 30pg/mL, valores comparables con el grupo anterior.

Cuadro 5. Podemos inferir que la mejoría de la sintomatología vasomotora evaluada mediante la escala de Green, fue sustancial en los dos grupos (menopausia quirúrgica y espontánea)a partir del segundo mes del tratamiento y prácticamente ninguna sintomatología al término del estudio, un tratamiento alternativo de terapia hormonal de reemplazo de los convencionales según lo demostrado en este estudio.

Cuadro 1. Características de la población estudiada (n= 28).

	Menopausia Quirúrgica (n= 16)		Menopausia Espontánea (n= 12)	
	X	δ	X	δ
Edad (Años)	48.0	6.17	50.0	4.9
IMC (Kg. /m ²)	27.6	2.77	27.0	2.21
Años/Menopausia	9.62	6.86	4.5	4.08
E ₂ Basal	16.91	6.38	11.41	7.05

Fuente: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México, SSA.

IMC: Índice de masa corporal, X promedio, δ desviación estándar, E₂ estradiol sérico.

Cuadro 2. Evaluación de la sintomatología vasomotora por medio de la Escala de Greene en Pacientes con Menopausia Quirúrgica.

	Menopausia Quirúrgica (n=16).			
	Asintomático	Leve.	Moderada	Severa.
Escala de Greene Basal.*	0	0	3 (18.8%)	13(81.3%)
1 mes**	7(43.8%)	6(37.5%)	3 (18.8%)	0
2 meses**	15(93.8%)	1(6.3%)	0	0
3 meses**	16(100%)	0	0	0

Fuente: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México. SSA.

* Sin tratamiento.

** Estrógenos Conjugados Naturales* 0.625mg/ día.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Cuadro 3. Valores séricos de estradiol en pacientes con Menopausia Quirúrgica tratadas con Estrógenos Conjugados Naturales*

	Menopausia Quirúrgica (n=16)					
	Mínimo	Máximo	Rango	Mediana	X	s
E ₂ Basal**	5	30	25	15	15.91	6.58
E ₂ (1 mes)	26	65.20	40.20	39	41.11	11.32
E ₂ (2 meses)	32	100	68	54	68.01	19.22
E ₂ (3 meses)	40	146	105	64	68.42	25.43

Fuente: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México, SSA

* Estrógenos Conjugados Naturales, dosis: 0.625mg/ día

** Estradiol sérico reportado en pg/mL

X promedio, s desviación estándar.

Cuadro 4. Evaluación de la sintomatología vasomotora por medio de la Escala de Greene en Pacientes con Menopausia Espontánea.

	Menopausia Espontánea (n=12).			
	Asintomático.	Leve.	Moderada.	Severa.
Escala de Greene Basal*	0	0	3(25%)	9(75%)
1 mes.**	4(33.3%)	2(16.7%)	6(50%)	0
2 meses.**	9(75%)	3(25%)	0	0
3 meses.**	11(91.7%)	1(8.3%)	0	0

Fuente: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México, SSA.

* Sin tratamiento

** Estrógenos Conjugados Naturales: 0.625mg/día, más Progesterona Micronizada 200mg/día.

Cuadro 6. Valores séricos de estradiol en pacientes con Menopausia Espontánea tratadas con Estrógenos Conjugados Naturales y Progesterona Micronizada*

Menopausia Espontánea (n= 12)						
	Mínimo	Máximo	Rango	Mediana	X	δ
E ₂ Basal**	0.0	20	20	11	11.14	7.06
E ₂ (1 mes)	16	100	84	36	38.93	21.82
E ₂ (2 meses)	32	108	76	62	59.16	21.60
E ₂ (3 meses)	40	112	72	63	71.41	27.26

Fuente: Archivo Clínico del Hospital Juárez de México, SSA.

* Estrógenos Conjugados Naturales: 0.625mg/día, Progesterona Micronizada 200mg/ día.

**Estradiol sérico reportado en pg/mL.

X promedio, δ desviación estándar.

DISCUSION.

De manera general, la terapia hormonal de reemplazo con estrógenos naturales derivados de vegetales fue una opción terapéutica efectiva para abolir la sintomatología vasomotora en las pacientes postmenopáusicas tanto espontánea como quirúrgica a 3 meses de tratamiento en un 91.7% y 100% respectivamente tal y como lo reporta la literatura, pues dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento se observa abolición de la sintomatología vasomotora en un 40 a 50% (con una media de 43.9%) con preparados vegetales a una dosis promedio de 0.3, 0.625 y 1.25 mg/día de estrógenos esterificados (,7,8,9,15).

Estos resultados evaluados con la escala de Kupperman, demostró que en todas las pacientes existió mejoría de la sintomatología vasomotora desde la 4ª semana de tratamiento, en ninguna permaneció igual la sintomatología de inicio, lo que concuerda con la literatura donde se reporta que la disminución de los bochornos se observó en 33% de las pacientes entre la semana 1 y 3 de tratamiento con estrógenos esterificados (7,8,9).

En relación a los niveles séricos de estradiol, existió una correlación de la mejoría de la sintomatología vasomotora con un incremento del estradiol al término del tratamiento significativamente, en el grupo de pacientes con postmenopausia espontánea fue de 40 pg/mL en promedio, muy similar al grupo de postmenopausia quirúrgica con valores de estradiol superiores a 30 pg/mL, muy similar a lo reportado en la literatura, que aunque no existen aun estudios que correlacionen la sintomatología vasomotora y los niveles de estradiol con la terapia a base de estrógenos esterificados (7,8)

La media tanto de edad, como de índice de masa corporal menopausia y el tiempo de evolución de la misma no fueron considerados factores asociados al impacto de la terapia con estrógenos esterificados la sintomatología vasomotora.

Todas las pacientes del estudio recibieron tratamiento hormonal con estrógenos naturales derivados de vegetales ó esterificados (*TERAPOVA*) a dosis de 0.625mg/día solos ó asociados a progesterona micronizada 200mg/día, pues se acepta que es la dosis óptima de sustitución postmenopáusica (15).

Aunque dentro de los estudios realizados a todas las pacientes al inicio de la terapia hormonal con estrógenos esterificados se incluyeron perfil de lípidos y densitometría ósea con técnica de DEXA, no se pudo evaluar el impacto de los estrógenos esterificados en estos 2 parámetros, por el periodo de tiempo del estudio, además de que en 6 pacientes se detectaron niveles séricos de colesterol ó triglicéridos elevados y en estas se inició algún tipo de tratamiento lipemiente; sin embargo se reporta en la literatura que la administración de estrógenos esterificados a dosis de 0.3 y 0.625 mg/día incrementan los niveles séricos de lipoproteína de alta densidad de colesterol (HDLc) a las 8 semanas de tratamiento, al igual que los niveles séricos de apoproteína B, (18) traduciéndose a una reducción del 3.2% en mortalidad cardiovascular en mujeres (8).

Existe controversia con respecto a si los efectos y beneficios de los estrógenos esterificados pueden ser similares a los informados para los estrógenos equinos, ya que su composición química y su biodisponibilidad son distintas porque éstos carecen de delta 8-9 dihidroestrone y se absorben y alcanzan con mayor rapidez las concentraciones plasmáticas máximas. Sin embargo a pesar de lo referido y a pesar de su comercialización y su empleo en el tratamiento del síndrome climatérico y la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, aun no han sido autorizados los estrógenos esterificados por la Food and Drug Administration (FDA). (3)

Los estrógenos esterificados poseen 9 de los 10 componentes con actividad biológica identificados en los estrógenos equinos, con excepción a la 8-9 delta dihidroestrone, la cual es un estrógeno no saturado con una estructura particular, consistente en una doble ligadura en el anillo B, y que se metaboliza en el ser humano a un estrógeno

más potente que el delta 8, 17 beta estradiol, activación que parece ser mayor a la que ocurre en otro tipo de estrógenos y al que se le ha atribuido actualmente gran parte de la supuesta singularidad de los estrógenos equinos (3,6,11)

Esto es importante ya que la terapia hormonal con estrógenos naturales derivados de vegetales no solo es una opción eficaz en la abolición de la sintomatología vasomotora, sino también puede ser considerado útil en pacientes postmenopáusicas con problemas de dislipidemia y pérdida mineral ósea.

Es importante mencionar que 1 de las pacientes que abandonaron el estudio fué por presentar hemorragia uterina disfuncional al suspender repetidamente el tratamiento con estrógenos esterificados, sin embargo no se ha reportado en la literatura aun ningun estudio sobre este efecto adverso (7,8,9,10).

CONCLUSIONES.

La terapia con estrógenos esterificados fue efectiva en la abolición de la sintomatología vasomotora en pacientes postmenopáusicas tanto quirúrgica como espontánea.

Los niveles séricos de estradiol se elevaron a niveles terapéuticos con el uso de estrógenos esterificados al término del tratamiento. No se pudo evaluar el impacto de los estrógenos esterificados en la densidad mineral ósea ni en los niveles de lípidos por el corto tiempo de estudio.

Por lo tanto a pesar de existir diferencias en el origen, obtención y componentes químicos de los estrógenos esterificados, este estudio demuestra que los resultados en la abolición de la sintomatología vasomotora y en los niveles de estradiol son muy similares a los reportados en la literatura con los estrógenos equinos. Sin embargo quedan rutas de investigación con respecto al metabolito 8-9 dihidroestróna carente en los estrógenos esterificados.

BIBLIOGRAFIA.

1. Alder E. The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique. *Maturitas* 1998, 29: 19-24.
2. Greene J.G. Constructing a Standard climateric scale. *Maturitas*. 1998, 29: 25-31.
3. Velasco M.V. Estrogenos equinos vs estrogenos esterificados en el climaterio y la menopausia. La controversia llega a México. *Gac Med Méx*. 2001, 137: 237-242.
4. Stearns V, Ulimer L, López J, Smith J, Isaacs C, Hayes D. Hot flushes. Review. 2002, 360: 1851-1861.
5. Carranza L. S. *Terapia Hormonal de Reemplazo*. 2000.
6. Ettinger B, Presuman A, Wiita B, Vangessel A. Efficacy and safety of low dosage esterified estrogens combined with 6- monthly progestin. *Obstet & Gynecol*. 2001, 98: 205-11.
7. Genant H, Lucas, J; Weiss S; Akin, M; Emkey, R; McNaney, Flint, H; . Low-dose esterified estrogen therapy: effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium and lipid levels, *Estratab*. *Arch Intern Med*. 1997, 157: 2609-2615.
8. Mortola, R; Emkey, S; Silfen, J.C, Nolan B. Bone mineral density response to unopposed esterified estrogens. *Fertility and Sterility* 1997, 22: s228.
9. Baluch W, Gardner J, Krauss R, Scholes D. Therapeutic interchange of conjugated and esterified estrogens in a managed care organization. *American Society of Health-System Pharmacists*. 1999, 10: 527-532.
10. Dey M, Lyttle R, Pickar J,. Recent insights into the varying activity of estrogens. *Maturitas*. 2000, 34: s25-s33.

11. Baracat E, Haidar M, López J, Pickar J, Dey M. Estrogen activity and novel tissue selectivity of delta 8-9 dehydroestrone sulfate in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 82: 2020-2027.
12. Mohyi D, Tabassi K, simmon J. Differential diagnosis of hot flashes. *Maturitas.* 1997, 27: 203-214.
13. Nijssen J. Efecto de los estrógenos conjugados sobre los niveles de esteroides circulantes, la evolución de la masa ósea y perfil lipidito en la mujer postmenopausica. Barcelona España 2000.
14. Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Anderson G, Enmark E,. Mechanisms of estrogen action. *J Neurophysiol.* 2001, 81: 1535-1565.
15. Bhavnani E, Cecutti A. Estratab, estratest and premarin are not bioequivalent (setter comment). *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 167: 459-60.