

# **Acta Médica**

Grupo Ángeles

Volumen  
*Volume* **3**

Número  
*Number* **3**

Julio-Septiembre  
*July-September* **2005**

*Artículo:*

Efecto clínico de las diferentes vías de la terapia de reemplazo hormonal

Derechos reservados, Copyright © 2005:  
Grupo Ángeles Servicios de Salud

**Otras secciones de este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



**medigraphic.com**



## Efecto clínico de las diferentes vías de la terapia de reemplazo hormonal

**Marcelino Hernández-Valencia,\* Lourdes Basurto,\* Renata Saucedo,\* Carlos Vargas,\* Miriam Ruiz,\* Elizabeth García,\* Rosa Elba Galván,\* Sandra León,\* Lucía Salazar,\* Arturo Zárate\***

### Resumen

**Introducción:** La menopausia está determinada por el descenso en los estrógenos circulantes, que se manifiesta clínicamente por la sintomatología del climaterio. Actualmente existen opciones para la administración de estrógenos, pero estas vías tienen diferente biodisponibilidad farmacológica, por lo que se considera conveniente comparar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) por vía oral e intranasal sobre los síntomas climatéricos. **Material y métodos:** Se formaron 2 grupos, el grupo I recibió estrógenos por vía intranasal (300 µg), el grupo II recibió estrógenos por vía oral (0.625 mg), en dosis diaria durante 6 meses. El criterio de valoración de la eficacia de la TRH fue la escala de Greene, que se aplicó a las participantes cada mes durante el tiempo de seguimiento. Antes y después de la intervención hormonal se determinaron las hormonas de LH, FSH y estradiol. **Resultados:** La puntuación en la escala de Greene mostró cambios desde el primer mes de la TRH en los dos grupos, pero las diferencias estadísticas se pudieron observar hasta los tres meses, al considerar cada uno de los cinco componentes de la escala, de los cuales el componente vasomotor, sexual y somático fueron significativamente diferentes ( $p < 0.05$ ). La respuesta farmacológica se evaluó por las concentraciones de gonadotropinas que tuvieron descenso significativo ( $p < 0.05$ ), con LH de  $32.6 \pm 4.2$  a  $12.2 \pm 3.1$  mUI/mL y para FSH de  $81.6 \pm 9.4$  a  $26.4 \pm 6.3$  mUI/mL, así como un incremento en estradiol de  $10.8 \pm 2.4$  a  $94.7 \pm 8.6$  pg/mL después del uso de TRH. **Discusión:** La escala de Greene permitió evaluar la equivalencia

### Summary

**Introduction:** Menopause is determined by descent in serum levels, that produces atrophy tissues and is manifested clinically by postmenopausal symptoms. At present options for estrogens administration exist but these ways have different bio-disponibility, the object of this study was compared the effect of hormonal replacement therapy (HRT) by oral and intranasal way on changes in postmenopausal symptoms. **Material and methods:** Two groups of study were formed, the group I received estrogens by intranasal route (300 µg), the group II received estrogens by oral route (0.625 mg), with daily dose at night during 6 months. To appraisal efficacy of the HRT was used Greene scale, and was applied in each patient before the hormonal intervention and later each month during follow-up study. **Results:** Scores from Greene scale showed changes in first month of HRT in both groups, but the statistical differences could be observed until the third months, upon considering each one of the five components of the scale, which vasomotor, sexual and somatic component were significantly different ( $p < 0.05$ ). Pharmacological response was evaluated for gonadotropins concentrations that had significant descent ( $p < 0.05$ ), with LH  $32.6 \pm 4.2$  to  $12.2 \pm 3.1$  mUI/mL and FSH  $81.6 \pm 9.4$  to  $26.4 \pm 6.3$  mUI/mL, as well as increment in estradiol  $10.8 \pm 2.4$  to  $94.7 \pm 8.6$  pg/mL after use of TRH. **Discussion:** The Greene scale permitted to evaluate the therapeutic equivalence with estrogens among the nasal and oral route on postmenopausal symptoms, and was observed that somatic, vasomotor and sexual components have a similar response with the two routes, since have

\* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social y Hospital Ángeles México, D.F.

*Correspondencia:*

Dr. Hernández-Valencia

Correo electrónico: mhernandezvalencia@prodigy.net.mx

Aceptado: 03-08-2005.

terapéutica de los estrógenos, entre la vía nasal y la vía oral, sobre los síntomas postmenopáusicos. Se observó que los componentes somático, vasomotor y sexual tienen una respuesta favorable con ambas, sin embargo fue aún mejor con la vía intranasal.

**Palabras clave:** Terapia hormonal de reemplazo, menopausia, estrógeno intranasal, escala de Greene.

same profile of symptoms descent, although with greater scores with the oral way. Both route have shown a clinical benefit effect for postmenopausal symptoms control.

**Key words:** Postmenopausal, intranasal estrogen, Greene scale.

## INTRODUCCIÓN

La menopausia está caracterizada por una disminución en la función ovárica que produce un descenso en la concentración de estrógenos circulantes, lo que se asocia con la aparición de los síntomas climatéricos propios de este periodo de transición en la vida de la mujer.<sup>1,2</sup> Así, debido a que los tejidos sensibles a las hormonas se ven privados de los estrógenos, los receptores de estrógenos no ejercen su efecto sobre los órganos urogenitales, los huesos, el sistema cardiovascular y el sistema nervioso central, lo que produce atrofia de los tejidos que se traduce clínicamente por toda la sintomatología disfuncional de la postmenopausia.<sup>3,4</sup> Estos síntomas son los que motivan a la paciente a consultar al médico, ya que comprometen su calidad de vida.

Actualmente existen diversas opciones para la administración de estrógenos y diversas vías que pueden tener biodisponibilidad diferente del fármaco.<sup>5,6</sup> En el caso del tratamiento oral, la respuesta puede ser variable y en ocasiones se requiere una mayor dosis para conseguir la eficacia terapéutica, debido a los cambios que ocurren por el paso del fármaco a través del intestino y el hígado.<sup>7-9</sup> Actualmente se ha utilizado la vía intranasal que ha demostrado una mayor absorción con una menor dosis de administración y una biodisponibilidad más rápida y constante de los estrógenos, además de evitar el primer paso hepático.<sup>10-12</sup>

Por lo anterior, se realizó este estudio para comparar el efecto de los estrógenos utilizando la vía intranasal y oral como terapia de reemplazo hormonal (TRH) sobre la disminución en la sintomatología de la postmenopausia.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo y longitudinal, en el que se incluyeron 60 mujeres postmenopáusicas sanas, las cuales fueron reclutadas en la consulta de ginecología-endocrina del Hospital Ángeles-Méjico y valoradas para su ingreso al protocolo de estudio en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas del Hospi-

tal de Especialidades en el Centro Médico Nacional, IMSS. Con las pacientes seleccionadas se formaron 2 grupos de estudio, cada uno integrado con 30 pacientes, asignadas en forma aleatoria. El grupo I recibió estrógenos por vía intranasal, para lo cual las pacientes fueron instruidas para aplicarse una aspersión de estradiol (Armistor, laboratorios Servier) al día en cada fosa nasal, lo que representa una dosis total de 300 µg de estradiol. El grupo II recibió estrógenos por vía oral (Premarin 0.625 mg). Ambos grupos recibieron una dosis diaria por la noche, durante el periodo de 6 meses.

Las pacientes incluidas cursaron con menopausia confirmada hormonalmente por concentraciones de estradiol < 10 pg/mL y FSH > 40 mUI/mL. El ultrasonido uterino demostró endometrio normal, así como citología cervical y mastografía sin alteraciones, además no tenían antecedentes de tratamientos previos. Se excluyeron del estudio las pacientes con constipación nasal, alergias y tromboflebitis.

En ninguna paciente se asoció una progestina a la TRH por tratarse de un estudio corto, donde se quería observar exclusivamente los cambios en la sintomatología afectiva y urogenital.

Todas las pacientes firmaron carta de consentimiento informado al ingresar al estudio y el trabajo fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital de acuerdo a las buenas prácticas clínicas.

## Evaluación clínica

Se realizó una valoración clínica completa antes de iniciar el tratamiento y posteriormente cada mes para completar 6 meses de seguimiento. En cada visita se valoró la ocurrencia de efectos indeseables y se tomaron muestras de sangre venosa para las determinaciones hormonales. El criterio de valoración de la eficacia de la TRH fue la escala de Greene,<sup>13</sup> que valora cinco componentes, psicológico (ansiedad y depresión), somático, vasomotor y sexual, la cual otorga una puntuación global ponderada que cuantifica la presencia e intensidad de los síntomas climatéricos. Esta escala se aplicó en cada

paciente antes de la intervención hormonal y después cada mes durante el seguimiento del estudio.

### Determinaciones hormonales

El suero de cada mujer en estudio se guardó en alícuotas (1 a 3 mL) de los cuales se hicieron las determinaciones hormonales utilizando estuches comerciales de acuerdo a los protocolos proporcionados por las compañías. Se determinó la concentración de LH, FSH y estradiol por qui-mioluminiscencia (Inmulite, Diagnostic Products Corporation. Los Angeles, CA), con una sensibilidad de 0.1 mUI/mL para FSH, de 0.1 mUI/mL para LH y de 7.0 pg/mL para estradiol. Todas las determinaciones tuvieron un coeficiente de variación intraensayo e interensayo de 6.0% y 9.5% respectivamente.

### Análisis estadístico

La descripción de los resultados se realizó a través de medidas de dispersión, por lo que se muestran como promedios y desviación estándar ( $M \pm DE$ ). La comparación entre grupos se hizo con la prueba *t* de Student, antes y después del tratamiento. Se consideró un valor significativo cuando  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

Al inicio del estudio no se encontraron diferencias significativas de las características clínicas entre los dos grupos (*Cuadro I*). Todas las pacientes incluidas en el estudio completaron los 6 meses de tratamiento, en ningún caso se presentaron síntomas adversos intensos que ameritaran la suspensión de la TRH.

La puntuación de la escala de Greene mostró cambios desde el primer mes de la TRH en los dos grupos, pero sin diferencias significativas. Las diferencias estadísticas se pudieron observar hasta los tres meses, al considerar cada

uno de los seis componentes de la escala, de los cuales el componente vasomotor, sexual y somático fueron significativamente diferentes ( $p < 0.05$ ) y así permanecieron hasta los 6 meses de la TRH, con una menor puntuación en el grupo de terapia intranasal (*Figura 1*). Por otro lado, el componente psicológico (ansiedad y depresión), tuvieron diferencia estadística ( $p < 0.05$ ) hasta los 6 meses de la terapia con el uso de terapia intranasal y oral, aunque se debe comentar que con la terapia oral tuvo una mayor puntuación (*Figura 2*).

Las determinaciones hormonales demostraron que existió buena respuesta farmacológica, ya que las concentraciones de gonadotropinas tuvieron descenso estadísticamente significativo ( $p < 0.05$ ) al considerar a todas las pacientes en estudio, con LH de  $32.6 \pm 4.2$  a  $12.2 \pm 3.1$  mUI/mL y para FSH de  $81.6 \pm 9.4$  a  $26.4 \pm 6.3$  mUI/mL, así como un incremento en el estradiol de  $10.8 \pm 2.4$  a  $94.7 \pm 8.6$  pg/mL desde los 3 meses de la TRH.

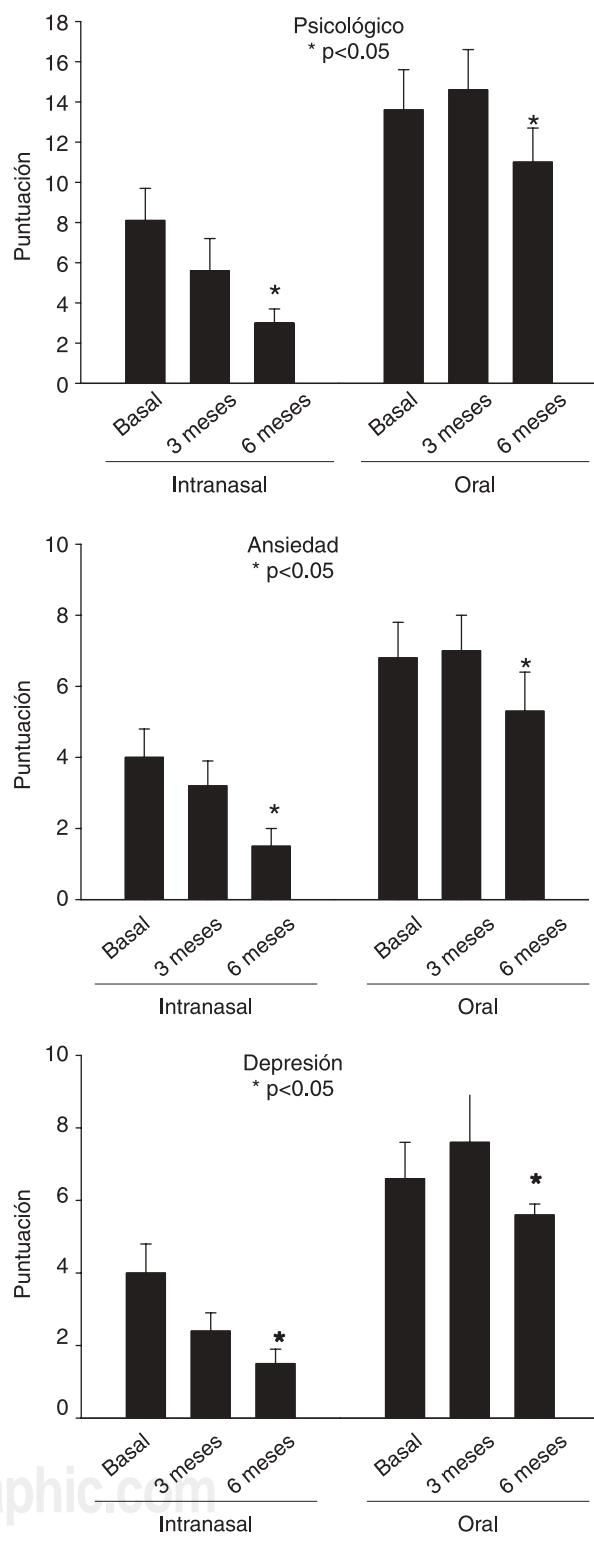
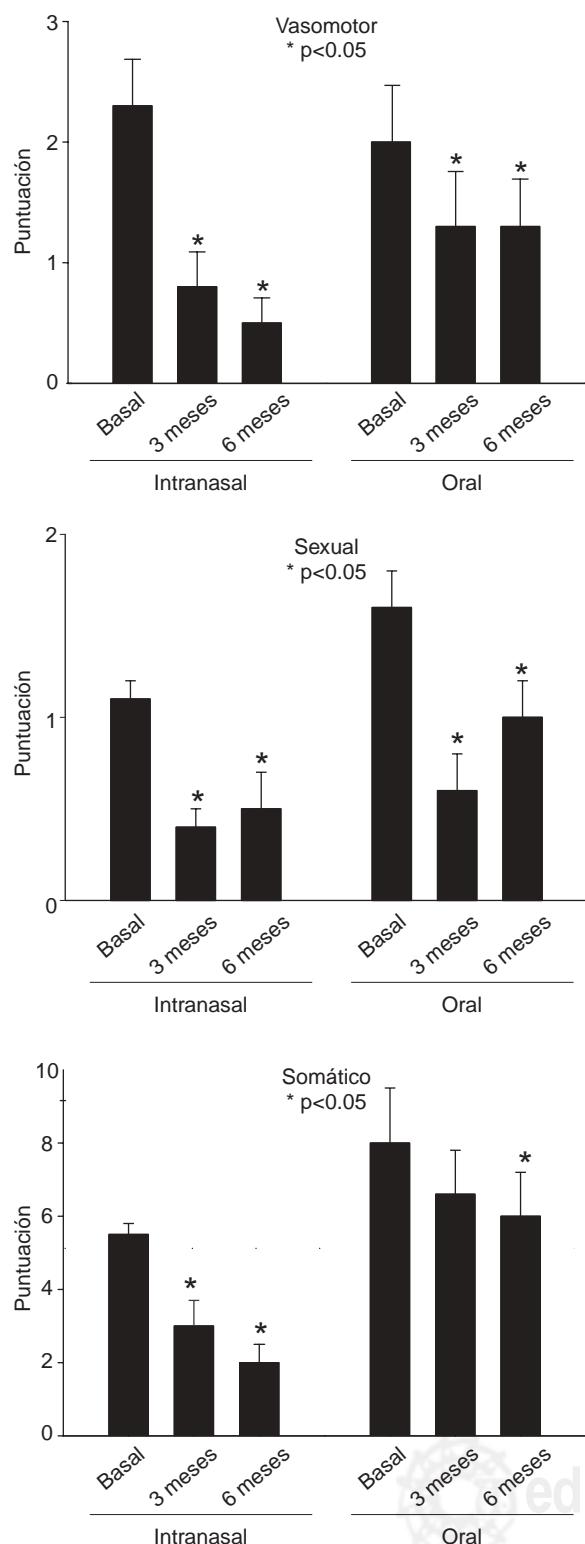
## DISCUSIÓN

De acuerdo con la escala de Greene que nos permitió evaluar la equivalencia terapéutica entre los estrógenos administrados por la vía nasal y la vía para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, se pudo observar que los componentes somático, vasomotor y sexual tienen una respuesta similar con las dos vías, ya que tienen el mismo perfil de descenso en la sintomatología, pero aunque con puntuaciones mayores con el uso de la vía oral, lo que se interpreta como una menor respuesta clínica a la terapia. Los componentes psicológicos (ansiedad y depresión) también presentaron una respuesta satisfactoria, pero con una mejoría aún mayor con el uso de la vía intranasal. Lo anterior demuestra una eficacia al utilizar tanto una aplicación de  $17\beta$ -estradiol intranasal a 300  $\mu$ g por día, como 0.625 mg de estrógenos conjugados por vía oral para mejorar los síntomas. Se debe mencionar que ambas vías de admi-

**Cuadro I.** Características clínicas de las participantes en ambos grupos de tratamiento.

Variable	Intranasal	Oral	<i>p</i>
Edad (años)	$49.3 \pm 4.2$	$49.6 \pm 3.6$	NS
Índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	$24.6 \pm 2.8$	$25.1 \pm 1.6$	NS
Edad de menopausia (años)	$48.3 \pm 2.5$	$48.7 \pm 6.2$	NS
Tiempo de evolución de la menopausia (años)	$4.2 \pm 1.2$	$4.8 \pm 2.6$	NS
Puntuación total de Greene	$22.1 \pm 3.4$	$23.4 \pm 2.5$	NS

NS = No significativo



**Figura 1.** Los cambios en la sintomatología valorados por la escala de Greene presentan diferencia desde los 3 meses con ambos tipos de tratamiento hormonal.

**Figura 2.** Se muestran los cambios en la sintomatología con la terapia hormonal, con la vía intranasal se observó un descenso constante a diferencia de la vía oral donde se observa un patrón de cambios irregulares.

nistración de estrógenos tienen una cinética diferente, ya que la vía oral ejerce una actividad sostenida durante 24 h, en tanto que la vía intranasal exhibe una actividad por pulsos en cada aplicación, por ello puede existir también variabilidad en el control de los síntomas, lo cual debe considerarse al seleccionar la vía de administración en las mujeres que iniciarán la TRH. La escala de Greene ha demostrado gran eficacia para cuantificar la incidencia y la intensidad de los síntomas de la postmenopausia y esta escala ha sido ampliamente validada.<sup>13,14</sup>

En ningún caso estudiado se observó engrosamiento endometrial, no obstante que los estrógenos se utilizaron como monoterapia por un breve periodo de 6 meses, tampoco se registraron efectos adversos como mastodinia o problemas venosos periféricos.

Ambas formas de administración de estrogenoterapia han demostrado tener un efecto clínico benéfico para el control de los síntomas de climatéricos, pero para lograr esto es importante que la paciente participe en el cumplimiento de las indicaciones profilácticas y del uso de la TRH. Además, la TRH debe individualizarse a los requerimientos de cada paciente, a sus antecedentes y a su expectativa.

### AGRADECIMIENTOS

Se reconoce la importante labor en la atención y seguimiento de las mujeres del estudio del personal de la Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas. El trabajo fue financiado en parte por el Fondo al Fomento de la Investigación (FOFOI) IMSS y los doctores MHV, AZ y LB reciben apoyo económico por el Sistema Nacional de Investigadores.

### REFERENCIAS

1. Grady D. Postmenopausal hormones therapy for symptoms only. *N Engl J Med* 2003; 348: 19-21.
2. Zárate A, Saucedo R, Hernández-Valencia M. El lugar de la terapia de reemplazo hormonal para la mujer menopáusica en la actualidad. *Acta Med Grupo Ángeles* 2004; 2: 129-130.
3. Greendale G, Reboussin B, Hogan P. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 982-988.
4. Zárate A, Hernández-Valencia M, Basurto L. Estado actual del tratamiento hormonal en la menopausia. *Rev Fac Med UNAM* 2005; 48: 14-17.
5. De Lignieres B, Basdevant A, Thomas G, Thalabard JC, Mercier-Bodard C, Conard J. Biological effects of estradiol-17 $\beta$  in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 536-541.
6. O'Connell MB. Pharmacokinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. *J Clin Pharmacol* 1995; 35: 18-24.
7. Lievertz R. Pharmacology and pharmacokinetics of estrogens. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156: 1289-1293.
8. Studd JW, Pornel B, Marton I. Dose-response study of the efficacy and acceptability of intranasal 17- $\beta$  estradiol for menopausal symptoms. *Lancet* 1999; 353: 1574-1578.
9. Stanczyk FZ, Shoupe D, Nunez V, Macias-Gonzalez P, Vijod MA, Lobo RA. A randomized comparison of monoral estradiol delivery in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 1540-1546.
10. Hernández-Valencia M, Ángeles L, Saucedo R, Mora C, Zárate A. Efectividad del estradiol por vía nasal como terapia de reemplazo hormonal. *Acta Med Grupo Ángeles* 2003; 1: 77-80.
11. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-461.
12. Jick H, Derby JH, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal estrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-985.
13. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1988; 29: 25-31.
14. Greene JG. A factor analytic study of climacteric symptoms. *J Psychosom Res* 1976; 20: 425-430.

