

11217  
9



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**

*2E*

**“ COMPARACION DE UNA NUEVA  
PREPARACION COMBINADA SECUENCIAL,  
SDH 461 AC (Climene) CONTRA UNA THR  
ORAL ESTANDAR (Premarin +/- Provera) EN  
MUJERES CLIMATERICAS EN EL INPer”**

*[Signature]*  
**DR. SAMUEL KARCHMER**  
DIRECTOR GENERAL  
PROFESOR TITULAR

*[Signature]*  
CARRERA DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA  
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**T E S I S**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN: GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

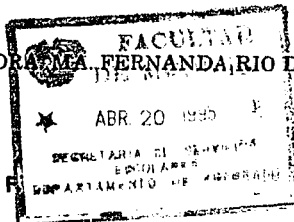
P R E S E N T A :

**DRA. TZATZIL AYALA BARAHONA**



INPer

ASESOR: **DRA. FERNANDA RIO DE LA LOZA CAVA**



MEXICO, D. F.

1895



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 está 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.



1121  
9  
ZE

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

“ COMPARACION DE UNA NUEVA  
PREPARACION COMBINADA SECUENCIAL,  
SDH 461 AC (Climene) CONTRA UNA THR  
ORAL ESTANDAR (Premarin + Provera) EN  
MUJERES CLIMATERICAS EN EL INPer”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN: GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A :

DRA. TZATZIL LAYALA BARAHONA

ASESOR: DRA. MA. FERNANDA RIO DE LA LOZA CAVA



INPer

MEXICO, D. F.

1985

## INDICE

	Página
INTRODUCCION .....	1
ANTECEDENTES .....	4
- FISIOLOGIA .....	5
- SINTOMATOLOGIA .....	8
- SINTOMAS VASOMOTORES .....	10
CESE DE LA FUNCION OVARICA .....	14
OSTEOPORISIS .....	17
EFFECTOS CARDIOVASCULARES .....	22
P I E L .....	24
EFFECTOS PSICOLOGICOS .....	26
REEMPLAZO HORMONAL: COMPLICACIONES Y MANEJO .....	29
PREPARACIONES ESTROGENICAS Y VIAS DE ADMINISTRACION .....	40
TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO .....	46
MATERIAL Y METODOS .....	54
HIPOTESIS .....	57
RESULTADOS .....	58
DISCUSION .....	84
BIBLIOGRAFIA .....	90

**DEDICATORIAS**

---

**A MIS PADRES.**

**VILMA BARAHONA MATAMOROS, Y  
JORGE AYALA VILLARREAL.**

**A MARCELO FIDIAS.**

**AL INSTITUTO Y A LAS PACIENTES.**

**GRACIAS POR SU AMOR, SU  
APOYO Y SU TIEMPO.**

## INTRODUCCION

---

En la actualidad en los países desarrollados, las mujeres viven en promedio 75 a 80 años (5), en países como el nuestro la esperanza de vida es de 68 a 72 años (2). Esto significa que en promedio una mujer vivirá una tercera parte de su vida en la postmenopausia. Además del incremento en la sobrevivencia, el papel que la mujer juega dentro de la sociedad a la que pertenece, su participación activa en el trabajo y su rol dentro de la familia se encuentran sujetos a constantes cambios que exigen que la calidad de vida en estas mujeres sea óptima. Dado que el estado hipostrogénico ocasiona la sintomatología vasoespástica, la atrofia vaginal y a largo plazo osteoporosis y aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular, es menester del médico el poder ofrecer una terapia que evite las complicaciones a corto y largo plazo.

Los beneficios de la terapia hormonal de reemplazo son ampliamente aceptados. Los síntomas vasoespásticos y la atrofia vaginal responden adecuadamente al tratamiento, la osteoporosis puede prevenirse y se disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular. El riesgo de hiperplasia endometrial es importante, por lo que se recomienda añadir al esquema de estrógenos una progestina durante, por lo menos diez días del ciclo (39), para prevenir la hiperplasia, inducir la descamación cíclica del endometrio y prevenir la transformación maligna del endometrio.

2.

Existen diferentes formas de administración de la terapia hormonal de reemplazo, así como diversos esquemas. La preparación combinada secuencial de estradiol y acetato de ciproterona demuestra un efecto positivo en el metabolismo de lípidos, la prevención de transformación premaligna o maligna del endometrio, la mejoría de la sintomatología climáctica, además de la profilaxis para la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular.

La nueva preparación SH D 461 AC (Climene) contiene Valerianato de estradiol, el cual es inmediatamente metabolizado a estradiol natural, y la combinación secuencial con acetato de ciproterona, un progestágeno no androgénico. Comparado con otros progestágenos para la terapia hormonal de reemplazo, éste ha demostrado ser más favorable para el perfil de lípidos no aumentando la HDL. La combinación de ambas sustancias proveen una influencia balanceada en el metabolismo de lípidos. Además el acetato de ciproterona ha demostrado tener un buen efecto en la prevención de hiperplasia o carcinoma de endometrio (39).

La efectividad de Climene, una combinación de 2 mg de valerianato de estradiol y 1 mg de acetato de ciproterona para la mejoría de la sintomatología vasoespástica y en la profilaxis de la osteoporosis y de la enfermedad cardiovascular se ha estudiado y demostrado ampliamente (67).

Comparación de una nueva preparación combinada secuencial, SDH 461 AC (Climene) contra una THIR oral estándar (Premarin + Provera) en mujeres climatéricas en el INPcr.

3.

Dentro de los efectos secundarios reportados para esta preparación se mencionan la tensión premenstrual, sangrado intermenstrual, complicaciones gástricas como: náusea y cambios en el peso, ocasionalmente cambios en la libido, edema, cefalea y depresión.



## ANTECEDENTES

---

Entendemos por climaterio la época fisiológica en la vida de la mujer caracterizada por la disminución en la función ovárica, seguida de una serie de ajustes endocrinos que se manifiestan sucesivamente por alteraciones menstruales, esterilidad y supresión de la menstruación, asociados a un número de cambios somáticos, psicológicos y fisiológicos, como consecuencia del agotamiento folicular en el ovario y otros causados como consecuencia del envejecimiento.

Las definiciones acordadas en el Primer Congreso Internacional de Menopausia, (1) son:

El climaterio es la fase en el proceso de envejecimiento de la mujer, que marca la transición de la etapa reproductiva a la no reproductiva, asociado a una serie de síntomas (Síndrome de Climaterio).

La menopausia indica el último período menstrual y ocurre durante el climaterio. La edad de ocurrencia se estima en promedio a los 51 años. El creciente interés en problemas causados por el climaterio se ha visto incrementado en este siglo, ya que ha habido un gran aumento en la esperanza de vida, que de 48 años ha llegado a un promedio que varía entre

68 y 72 años en nuestro país y en aquellos en vías de desarrollo, mientras que en los países desarrollados éste alcanza un promedio de 80 años. Por esto, el número de mujeres que presentan este problema es mucho mayor en la actualidad. En las últimas décadas de este siglo, el 5% de la población mundial está constituida por mujeres entre los 45 y 54 años de edad (2). Hoy en día una mujer que alcanza los 50 años de vida, puede esperar vivir entre 18 y 22 años más, y experimentar una tercera parte de su vida el periodo climatérico. Debido al aumento en el número de mujeres pre, peri y post menopáusicas, el creciente interés en poder brindar una mejor calidad de vida durante ésta etapa es de gran importancia, mediante el conocimiento de los cambios fisiológicos que ocurren en este periodo, la patología asociada y la posibilidad de ofrecer una terapia hormonal a las pacientes candidatas a ésta.

## FISIOLOGIA

Se ha estimado que hay aproximadamente 380,000 oocitos en los ovarios en la menarca y con cada ciclo menstrual, determinado número de estos folículos son estimulados para desarrollarse. Durante éste periodo de vida en el ovario se ve una reducción de folículos que contienen oocitos y a la vez se observa una reducción de la cantidad del estroma ovárico. Después de los 35 años, el ovario disminuye en peso y tamaño, contiene menor cantidad de oocitos y estructuras foliculares y más folículos atróficos o degenerativos. Esta pérdida de oocitos y folículos resulta de la disminución de estrógenos e

inhibina, secundariamente la hormona folículo estimulante se eleva, marcando el primer signo bioquímico del inicio de la menopausia. Este aumento a lo largo del ciclo menstrual, con el consecutivo acortamiento del mismo, es la primera evidencia clínica de la perimenopausia (3). Con la disminución en el número de folículos, disminuye la producción estrogénica, hasta niveles incompatibles con la inducción de hormona luteinizante (LH) por lo que la ovulación puede cesar o más frecuentemente tornarse irregular. Clínicamente esto se asocia con ciclos irregulares y fase lútea corta o ciclos anovulatorios con efecto estrogénico continuo e hiperplasia endometrial, cuando la ovulación cesa por completo, la LH comienza a aumentar y la menopausia ocurrirá en breve. En el ovario menopáusico la ausencia de folículos no impide la secreción hormonal por las células del estroma y el tejido adrenal, ésta producción postmenopáusica está caracterizada por la secreción de androstenediona que es metabolizada periféricamente en estrona. Los ovarios de aproximadamente un tercio de todas las mujeres de edad avanzada muestran hipertecosis de las células del estroma indicando una función esteroideogénica continua.

La menopausia es sin duda debida a la falla en la función ovárica secundaria al agotamiento de los folículos primarios y la disminución en la esteroideogénesis que se asocia. A su vez esto altera los mecanismos de retroalimentación hipotálamo-hipófisis, causando un aumento en las gonadotropinas y una elevación en la hormona liberadora de gonadotropinas

(GnRH). Aunque la secreción de estradiol y progesterona ováricos se ven reducidos importantemente, el ovario menopáusico es capaz de una importante esteroidogénesis.

El principal productor de esteroides ováricos en la postmenopausia en el ovario es el estroma, el cual frecuentemente contiene islotes de células tecales y puede tener la apariencia de una hiperplasia tecal bilateral generalizada. Los esteroides secretados por el ovario postmenopáusico debido al estímulo de las altas concentraciones de LH son principalmente de androstendiona y testosterona.

La mujer postmenopáusica no necesariamente es deficiente de estrógenos, pues la gran parte de ellos es el reflejo de la producción periférica de andrógenos. La masa corporal es un determinante importante en el estradiol total y su biodisponibilidad, como en la obesidad existe una conversión aumentada de androstendiona a estrona, que a su vez es convertida a estradiol.

La estrona constituye el estrógeno principal en la postmenopausia, los niveles de producción son dos a cuatro veces más que el estradiol. La tasa de conversión aromatasa de androstendiona a estrona aumenta con la edad y la obesidad (4).

Por lo tanto, aunque las mujeres postmenopáusicas tienen concentraciones menores de estrógenos necesarios para la función reproductiva, son suficientes para el mantenimiento de tejidos de soporte. Por lo que la menopausia puede verse como un fenómeno fisiológico de naturaleza protectora.

## SINTOMATOLOGIA

La sintomatología que se presenta durante el climaterio es la causa principal de consulta ginecológica durante este periodo. La sintomatología es variada y se deriva principalmente de la disminución de la actividad ovárica con una deficiencia hormonal subsecuente, resultando en los síntomas tempranos (bochornos, sudoración y vaginitis atrófica) y los síntomas tardíos asociados a los cambios metabólicos en los órganos blanco. Los factores socioculturales son determinados por el entorno de la mujer, y los factores psicológicos dependientes del carácter.

La variedad de la sintomatología depende de la interacción de estos tres componentes (1).

En general, aproximadamente de 65 a 85% (5) de las mujeres presentan bochornos o síntomas vasomotores. Más de la mitad de las mujeres presentarán síntomas por menos de

dos años, sólo 25% presentarán síntomas lo suficientemente severos como para acudir al médico. El 15 al 20% de las pacientes presentarán sintomatología por más de cinco años.

La sintomatología climatérica se puede dividir en síntomas agudos asociados con la suspensión de la menstruación y los síntomas tardíos que aparecen algunos años después de la menopausia (6). El bochorno es el único síntoma con una correlación significativa con la privación estrogénica, y el único curable, además de la atrofia vaginal, con terapia estrogénica.

Las secuelas tardías atribuidas a la menopausia, en asociación con los niveles crónicamente bajos de estrógenos son la dispareunia, uretritis, osteoporosis y la enfermedad cardiovascular, la dispareunia es debida predominantemente a cambios atróficos. La vagina se vuelve más pequeña con una mucosa atrófica y existe disminución de la secreción cervical. El cérvix está sometido a un menor estímulo hormonal, el epitelio vaginal se vuelve adelgazado y seco y la vaginitis senil puede resultar de trauma e infección. La uretritis es debida a la atrofia del epitelio uretral, coincidente con la atrofia vaginal. Puede observarse un enrojecimiento del meato uretral con eversión o colapso, que pueden ser muy sensibles a la micción o al contacto sexual (1).

## SINTOMAS VASOMOTORES.

La etiología del bochorno es dependiente de los niveles disminuidos de estrógenos, aunque puede relacionarse también a una alteración en la termorregulación causada por un desbalance neuroendócrino. El bochorno se describe como un sentimiento repentino de calor en la cara, cuello y pecho, asociado con enrojecimiento de la piel. Sudoración y frecuentemente palpitaciones. El calor se generaliza a todo el cuerpo, el bochorno se acompaña por un sentimiento de malestar, intentando aliviar el calor. El bochorno dura en promedio tres minutos, pudiendo acompañarse de enrojecimiento o no. Después de la vasodilatación ocurre vasoconstricción, ocasionando escalofrío posterior al bochorno. Es una manifestación de inestabilidad vasomotora, que puede producirse por excitación o nerviosismo; el hecho de que el placebo pueda disminuir la frecuencia, duración o intensidad del bochorno sugiere un componente psicógeno. Puede ocurrir a cualquier hora del día o de la noche, refiriendo ser más molestos durante la noche, despertando a la mujer, interrumpiendo el sueño e induciendo fatiga durante el día, somnolencia e irritabilidad. Frecuentemente el bochorno se acompaña de náusea, mareo, cefalea, palpitaciones y escalofrío.

Los síntomas vasomotores son más comunes en la menopausia temprana 65 a 75% de las mujeres presentan bochornos en el primer año posterior a la última menstruación (7).

Ochenta y dos por ciento refieren episodios repetidos de bochornos por más de un año y 25 a 85% por más de cinco años (8). Conforme se alarga la duración de la menopausia, la sintomatología disminuye.

Es controversial el hecho de que las mujeres que sufren menopausia quirúrgica padecen de más sintomatología vasomotora, DeFazio y cols. En 1983 (9) no encontró diferencia en las características o en los episodios en comparación con aquellas con menopausia natural, sin embargo McKinlay y cols. (10) encontraron que las mujeres histerectomizadas diferían enormemente de aquellas con menopausia natural, en cuanto a su percepción de salud y comportamiento en cuanto a la asistencia médica, en el estudio de Koster y Davidsen (7) las mujeres histerectomizadas reportaron más quejas en comparación con el grupo con menopausia natural.

El monitoreo de los bochornos en conjunto con la toma de muestras séricas se ha correlacionado, encontrando una importante relación entre los niveles de LH y el bochorno. Hay una coincidencia entre la aparición del bochorno y la disminución del pulso de LH. No todos los pulsos se acompañan de un bochorno, pero éste no se observa en ausencia de un pulso de LH. Hay una relación anatómica entre las células secretoras de GnRH y los núcleos preópticos y paraventriculares que regulan la temperatura corporal y probablemente las células secretoras de GnRH pueden modificar la termorregulación. La relación entre los



centros hipotalámicos que controlan las funciones gonadales y termorreguladoras puede basarse en una conexión neuronal directa o un fenómeno de sobresaturación, donde un neurotransmisor que actúa sobre un sistema puede afectar neuronas adyacentes (11).

Según Meldrum (11) los cuatro neurotransmisores implicados en la pérdida de calor son GnRH, norepinefrina, dopamina y B-endorfina. La dopamina y B-endorfina tienen una acción central hipotalámica e inhiben centralmente la secreción de gonadotropina. La GnRH y norepinefrina aumentan la secreción hipofisaria de gonadotropinas y pueden ser la relación neuroendócrina ya que el bochorno se asocia con el inicio de la liberación pulsátil de LH. Sin embargo en pacientes con deficiencia de secreción de GnRH como aquellas con síndrome de Kallman, la suspensión del tratamiento sustitutivo de estrógenos produce bochornos característicos, sugiriendo que la secreción de GnRH no es el factor causal de los bochornos, haciendo así responsable a neurotransmisores suprahipotalámicos. Defazio (9) sostiene que la secreción de noradrenalina sobresatura los centros termorreguladores en forma cíclica sugiriendo que este neurotransmisor es el responsable de los bochornos menopáusicos. Este mecanismo complejo se sustenta por la observación de que la administración de naloxona reduce la aparición de los bochornos, además de que la clonidina como agonista alfa-adrenérgico reduce la aparición de los bochornos en un 46% (12).

Comparación de una nueva preparación combinada secuencial, SDH 461 AC (Climene) contra una THR oral estándar (Premarin + Provera) en mujeres climatéricas en el INI'er.

13.

La fisiopatología de los fenómenos de termorregulación durante la menopausia es explicada por otros autores (13) mencionando que los estrógenos durante la vida reproductiva mantienen un tono de secreción en las concentraciones de opioides endógenos. Al desaparecer la secreción cíclica de estrógenos el tono de estos péptidos libera la usual inhibición de la actividad noradrenérgica, resultando en la activación de los mecanismos de pérdida de calor.

## CESE DE LA FUNCION OVARICA

Aunque clínicamente los síntomas vasomotores en conjunto con las irregularidades o cese de la menstruación son una marca clara de la falla ovárica, es necesario confirmar bioquímicamente el diagnóstico de menopausia. Los valores de FSH y LH deben de estar aumentados en más de 100 y 75 mUI/ml respectivamente, aunque valores de 40 a 50 mUI/ml son confirmatorios en muchos laboratorios.

Existe otra condición clínica relacionada con la suspensión de la función ovárica que es la menopausia prematura. Un pequeño porcentaje de mujeres, aproximadamente el 5% presentan menopausia antes de los 51 años. El límite superior para el término de la menstruación varía de los 30 a los 45 años, pero se ha preferido hacer la línea de corte a los 40 años. La presentación clínica de estas pacientes es de hipoestrogenismo, hipergonadotropinismo y amenorrea secundaria, antes de los 40 años el diagnóstico puede ser relativamente sencillo, si la paciente refiere bochornos con valores de FSH elevados puede sustentarse el diagnóstico. Sin embargo no siempre se experimentan bochornos y la elevación de gonadotropinas debe corroborarse en varias tomas. Debemos recordar que la falla ovárica puede ocurrir a cualquier edad y ocasionalmente no es permanente.

La menopausia prematura se asocia por definición con la desaparición de los oocitos del estroma ovárico. Esto implica una confirmación histológica y alrededor del 15% de las

biopsias de ovario demuestran presencia de folículos primarios en el estroma. Obviamente la confirmación histológica puede no utilizarse en la mayoría de las pacientes, a menos de que se trate de pacientes con fertilidad no satisfecha y en donde éste estudio confirmará la reserva ovárica de la paciente. El examen microscópico del ovario es la única manera de diferenciar entre la falla ovárica prematura, con ausencia de oocitos y folículos, de un síndrome de ovarios refractarios.

DeMoraes-Ruehsen en su estudio clásico de 1967 (14), postuló tres mecanismos posibles para explicar la aparición de menopausia precoz: disminución del número de células germinales, aceleración del proceso atrésico y destrucción postnatal de las células germinales. En relación a la disminución de las células germinales, ésto es teóricamente posible si éstas células fallaron en su migración hacia los puentes genitales. Puede haber una base hereditaria en la aparición de menopausia precoz.

Un proceso de atresia acelerada es posible cuando existen anomalías cromosómicas. La ausencia congénita del timo en niñas que mueren antes de la pubertad tienen ovarios sin oocitos en los estudios postmortem.

Comparación de una nueva preparación combinada secuencial, SDH 461 AC (Climene) contra una THR oral estándar (Premarin + Provera) en mujeres climatéricas en el INPer.

16.

La destrucción postnatal de las células germinales puede deberse a un número de causas físicas que incluyen la administración de agentes quimioterapéuticos, radioterapia, enfermedades infecciosas o autoinmunes.

Cuando se identifican pacientes con hipergonadotropismo y amenorrea secundaria, la posibilidad de una biopsia ovárica se hace patente para la selección de individuos que potencialmente tengan reserva germinal para efectos de fertilidad y algunos autores han exitosamente estimulado a éste tipo de pacientes con dosis elevadas de menotropinas para lograr embarazo.

## OSTEOPOROSIS

---

La osteoporosis como factor individual es el más riesgoso dentro de las consecuencias de la menopausia. Los costos en países desarrollados son exorbitantes, llegando hasta el billón de dólares (15) con una estimación de 700,000 nuevas fracturas anuales debidas a la osteoporosis.

La pérdida de la resistencia ósea está relacionada directamente de la pérdida de contenido mineral, cuando la masa ósea desciende a un nivel crítico las fracturas no compresivas ocurren. La masa ósea es determinada por dos factores, el nivel de masa ósea adquirido con la madurez esquelética y la tasa de pérdida ósea adquirida con la edad.

La pérdida de hueso o densidad ósea anual es 3 a 5 veces mayor en la mujer que en el hombre. Esta pérdida es acentuada por el cese de la función ovárica, importante particularmente en mujeres con castración quirúrgica temprana o con disgenesias gonadales. Por lo tanto las mujeres son más propensas a desarrollar fracturas por la osteoporosis, estudios de corte transversal indican que las mujeres hacia los 90 años desarrollan fracturas de pelvis con un incremento que no se observa en hombres, así mismo las fracturas de Colles sufren un incremento del 100% de los 35 a los 65 años en mujeres, sin observarse la contraparte en los hombres. La mortalidad de las 200,000 fracturas de pelvis que se observan en

Norteamérica el 12% sufren complicaciones mortales dentro de los 4 a 5 meses posteriores al evento. Epidemiológicamente ésto representa la primera causa de muerte dentro de éste grupo etario en lo que respecta a muertes accidentales en mujeres de más de 75 años.

Los mecanismos responsables para incrementar el riesgo de la pérdida ósea no están completamente definidos. Inicialmente se sugirió el decremento en la producción ósea (16). Controversialmente la osteoporosis resulta de un continuado mecanismo de destrucción ósea, caracterizado por el aumento de reabsorción de minerales, arrojando una tasa neta de formación ósea negativa.

El inicio de la osteoporosis se ve marcado por el aumento leve en los niveles de calcio sérico, fosfato y fosfatasa alcalina; así mismo del aumento en la concentración urinaria de hidroxiprolina y calcio. El aumento transitorio de calcio sérico disminuye la hormona paratiroide (HPT).

El decremento sérico de HPT y el incremento resultante de fosfato sérico, disminuye la producción del 25 (OH) 2 colecalciferol, lo que a su vez reduce la absorción de calcio por vía intestinal. La disminución de calcio intestinal secundario a la secreción inhibida de HPT reduce la reabsorción de calcio a nivel tubular en el riñón, estabilizando así los niveles

séricos de calcio, éstos niveles se normalizan más por la pérdida ósea que por el calcio alimentario.

La HPT juega un papel importante en el desarrollo de la osteoporosis. Es la principal hormona que estimula la reabsorción ósea, en estudios animales y humanos la osteoporosis no se desarrolla en su ausencia (17), las mediciones de esta hormona en pacientes con osteoporosis han demostrado su presencia en niveles bajos o normales en la gran mayoría de pacientes, esto sugiere que el hueso se vuelve más sensitivo en la menopausia.

La reducción de estrógenos ováricos también demuestra ser un factor de riesgo, ésta teoría es sostenida por la medición de variables de pérdida ósea posteriores al cese de la función ovárica, y con la observación de la reducción de los parámetros de reabsorción ósea al instituir la terapia de reemplazo estrogénico.

En 1985 Stock fue uno de los autores en demostrar que con la terapia de reemplazo a base de etinil estradiol 50 mgr al día por 8 semanas, disminuye significativamente la reabsorción ósea, demostrada por la significativa caída en el calcio sérico, fosfato, fosfatasa alcalina y osteocalcina, así como los niveles urinarios de calcio/creatinina e hidroxiprolina/creatinina; se observa también un incremento en los niveles séricos del 25 (OH) colecalcifeol, indicando indirectamente que el estrógeno puede tener un efecto



independiente de la HPT sobre la actividad de la hidroxilasa renal del 25 (OH) DI-A colecalciferol.

Los mecanismos por los cuales los estrógenos ejercen un efecto sobre el metabolismo en la célula ósea no están bien demostrados en la actualidad. Pero existe una evidencia de la respuesta de células óseas a otras hormonas, particularmente hacia la HPT, a este respecto el tratamiento estrogénico a mujeres postmenopáusicas con hiperparatiroidismo produce una reducción significativa en el recambio ósea fisiológico, con la reducción de calcio, fosfato y de hidroxiprolina en el metabolismo de destrucción ósea. Como logra realizar esto la hormona esteroidea, no está bien definido. Estudios in vitro y en animales sugieren que este efecto no es el reflejo de una acción directa sobre la célula ósea, pues ésta no tiene receptores para hormonas esteroideas, sin embargo se han realizado estudios in vitro y en animales, que sugieren que la acción estrogénica se ve mediada por diferentes factores como la calcitonina, la HPT o el factor I de crecimiento, parecido a la insulina (19, 20, 21).

Cualquier mecanismo que fuere responsable de la disminución de reabsorción ósea es claro que los estrógenos impiden el proceso acelerado en la menopausia.

Comparación de una nueva preparación combinada secuencial, SDH 461 AC (Climeuc) contra una THR oral estándar (Premarin + Provera) en mujeres climatéricas en el INPer.

21.

Se ha demostrado por fotodensitometría ósea que la pérdida ósea se ve detenida con estrógenos equinos conjugados a dosis de 0.625 mgs, para el etinil estradiol la dosis mínima protectora aparece a los 15 mg, estas observaciones son en base a la densidad ósea en los diámetros corticales de los metacarpianos.

Aunque los progestágenos sintéticos son una alternativa al tratamiento, éstos no reducen la relación hidroxiprolina/creatinina urinaria, y pudiera ocasionar alteraciones en el perfil lipídico de la paciente. Su mecanismos de acción se ha postulado que puede tratarse por la conversión del progestágeno a un estrógeno, o por la inhibición de la acción glucocorticoidea compitiendo con los sitios de recepción para dexametasona en las células. En este caso los progestágenos si tienen receptores en las células óseas demostrables. Otra ventaja de la terapia con progestágenos es que también disminuyen la presentación de sintomatología vasomotora en las pacientes, sin embargo el efecto en la vagina y piel no es adecuado.

## EFECTOS CARDIOVASCULARES

---

En general, la incidencia de muerte por padecimientos cardiovasculares aumenta por la edad en ambos sexos y en todas las poblaciones. En los países desarrollados la enfermedad cardiovascular es el primer lugar en mortalidad en hombres y mujeres. La enfermedad cardiovascular es menos frecuente en mujeres que en hombres antes de los 55 años y la posibilidad de que un hombre muera de ésta enfermedad es 5-10 veces mayor que en la mujer en este grupo de edad. El riesgo para morir de esta causa aumenta proporcionalmente en mujeres, según los años de aparición de la menopausia (24).

Así como existe una gran cantidad de información relacionada hacia el desarrollo de la enfermedad coronaria en asociación con los años de aparición de la menopausia, también existen reportes sobre el efecto de la terapia sustitutiva de estrógenos como factor protector para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (25, 26).

Una razón posible para explicar este efecto protector es la influencia favorable de estrógenos sobre el perfil de lípidos. Se ha demostrado que los estrógenos tienden a mejorar el perfil lipídico mediante la disminución de las lipoproteínas de baja densidad y el aumento de las lipoproteínas de alta densidad.

Comparación de una nueva preparación combinada secuencial, SDH 461 AC (Climene) contra una THR oral estándar (Premarin + Provera) en mujeres climatéricas en el INPer.

23.

La relación entre el uso de terapia sustitutiva con estrógenos y la disminución de la enfermedad cardiovascular es consistente con las tendencias en la disminución de las tasas de mortalidad que se tienen desde 1960 cuando ésta terapéutica se comenzó a utilizar. Estas comenzaron a disminuir en las mujeres de raza blanca que utilizaban terapia sustitutiva hormonal y para 1976 la mortalidad entre estas mujeres había disminuído en un 30%.

Ya que las tasas de mortalidad para enfermedad cardiovascular, ajustadas para edad, en mujeres blancas son cuatro veces más que las tasas de mortalidad para cáncer de mama y de endometrio combinadas, cualquier efecto protector de la sustitución estrogénica sobre la enfermedad cardíaca sobrepasa los efectos carcinógenos de esta hormona.

## PIEL

---

Con el envejecimiento ocurren múltiples cambios en la piel. Hay adelgazamiento y atrofia más acentuado en áreas expuestas al sol. La formación de arrugas se atribuyen a la degeneración de fibras elásticas y de colágeno, causada por la radiación solar. Existe adelgazamiento de la epidermis en la vejez y el estrato basal se aplanan. La deshidratación y esclerosis vascular están presentes en distintos grados, además de la atrofia de glándulas sudoríparas y sebáceas. Estos cambios inician desde los 30 y se intensifican entre los 40 y 50 años de edad.

Mediante estudios en piel de animales y humanos se ha visto que los estrógenos aumentan el grosor de la piel contenido de agua y ácido hialurónico, vascularización, aumentan la captación de timidina y la síntesis, maduración y recambio de colágeno (27). También reduce el tamaño y actividad de las glándulas sebáceas y la velocidad de crecimiento del cabello.

Los efectos del estrógeno sobre la piel son debidos a la acción directa de la hormona. Se han identificado receptores en la piel de animales y humanos. En ratones, los receptores se encuentran en elementos específicos de la piel, como los fibroblastos en la dermis y el núcleo de las células basales de la piel perineal, pero en ningún otro sitio (27). En humanos

Comparación de una nueva preparación combinada secuencial, SDH 461 AC (Climene) contra una THR oral estándar (Premarin + Provera) en mujeres climatéricas en el INPer.

25.

se han observado receptores de alta afinidad y baja capacidad, específicos para estrógenos (28). La concentración mayor de receptores es mayor en la piel facial, mamaria y de muslos, en ese orden. El número de receptores por célula es considerablemente menor en comparación con otros tejidos, pudiendo deberse a la localización de receptores en sólo algunas áreas de la piel.

---

## EFFECTOS PSICOLOGICOS

Se ha observado aumento en la sintomatología psicológica durante la menopausia, con aumento de la consulta médica por problemas emocionales con aumento del uso de drogas psicotrópicas. Los síntomas psicológicos tienden a ser mayores justo antes de la menopausia y disminuyendo uno a dos años después de ella. Se ha encontrado una relación entre una actitud negativa hacia la menopausia y una mayor frecuencia de sintomatología referida (29). La actitud hacia la menopausia es parcialmente consecuencia de experiencias no relacionadas con la menopausia. Holte y cols reportaron que las experiencias durante la menopausia de la madre afectarán a las de la hija (30).

La presencia de fatiga e irritabilidad se han correlacionado significativamente con factores socioeconómicos desfavorables, observándose que el nivel socioeconómico bajo y el desempleo predijeron de manera importante la depresión y fatiga durante los años climáticos (7).

Existen dos alteraciones fisiológicas relacionadas con la menopausia que tienen un impacto sobre la función psicológica, pudiendo explicar la sintomatología psicológica durante el climaterio. Los bochornos ocasionan que la mujer despierte durante la noche,

resultando en alteraciones del sueño. Estas alteraciones pueden afectar el psique afectiva y cognocitivamente.

Durante la menopausia ocurre una aparente disminución del interés sexual, en la mayoría de las mujeres. Esta disminución no ocurre en todas las mujeres, Groenveld y cols (31), observaron una actitud positiva en cuanto a la sexualidad, en cuanto a que las mujeres en su estudio no refirieron afección de la menopausia en su atractivo o sexualidad. Aparentemente la menopausia se relaciona con una disminución del interés sexual, pero la sexualidad no se ve afectada. La atrofia vaginal influye en el interés sexual, por su impacto en la sequedad vaginal y la dispareunia. Con la deficiencia estrogénica más prolongada el epitelio vaginal se vuelve atrófico, acortando y volviendo más angosto el canal vaginal, con un epitelio adelgazado susceptible a traumatismos. Todo esto conlleva a síntomas de dispareunia, resultando en una disminución de goce o interés sexuales, afectando la función psicológica.

La influencia en el reemplazo estrogénico en los síntomas psicológicos no está bien establecida, y se ve influenciada por variables como los bochornos y la atrofia vaginal. La terapia estrogénica claramente disminuye la aparición de bochornos y mejora ciertos aspectos del sueño en comparación con el placebo (27). Los efectos benéficos incluyen disminución del insomnio, latencia del sueño y el número y duración de despertares, y aumenta la duración del sueño y la cantidad de sueño con movimientos oculares rápidos.



Comparación de una nueva preparación combinada secuencial, SDH 461 AC (Climesc) contra una THR oral estándar (Premarin + Provera) en mujeres climatéricas en el INPer.

28.

Estos cambios son distintos a los inducidos por agentes hipnóticos. La mejoría en el sueño explica la mejoría en la memoria y la disminución de ansiedad e irritabilidad que ocurren en mujeres a las que se les administra terapia estrogénica y previamente sufrían de bochornos severos.

El reemplazo estrogénico también disminuye los síntomas de la atrofia vaginal llevando a un mayor goce sexual. Se desconoce si el estrógeno influencia otros aspectos de la sexualidad femenina y no se ha encontrado otra mejoría más que una mejor lubricación vaginal.

## **REEMPLAZO HORMONAL: COMPLICACIONES Y MANEJO**

---

La terapia hormonal de reemplazo puede corregir muchos síntomas de la menopausia, pero su uso se ha asociado a efectos colaterales y riesgos. Por lo que un gran número de mujeres en el mundo no utilizan este tipo de terapia.

En el estudio de Groenveld y cols. (31) observaron que el mayor riesgo de sintomatología climatérica no se correlacionaba con el uso de terapia hormonal de reemplazo, además de una falta de correlación entre el grado de bienestar y el uso de terapia hormonal. Las mujeres estudiadas no experimentaban la menopausia como una enfermedad que deba tratarse como tal. Si las mujeres se perciben como climatéricas con un buen nivel de bienestar, tendrán ideas más positivas acerca del tratamiento llevando a un aumento en la búsqueda de atención médica. En el Reino Unido, el uso de terapia hormonal de reemplazo es de 3 a 9% de las mujeres entre 40 y 64 años de edad (32).

Se ha observado que la instalación de clínicas y de educación médica ha aumentado la aceptación al tratamiento en 84% (32).

**EFFECTOS COLATERALES DEL USO DE TERAPIA SUBSTITUTIVA CON ESTROGENOS:** Estos incluyen náusea, vómito, distensión abdominal, cefalgias, aumento

de la sensibilidad mamaria, sangrado vaginal. Estos efectos colaterales son el resultado del efecto principal del estrógeno sobre el sistema gastrointestinal, hígado y reproductivo.

### **RIESGOS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL CON ESTROGENOS:**

**CANCER ENDOMETRIAL:** Existe mucha información que evidencia la posible relación de los estrógenos y el desarrollo de cáncer endometrial. Aunque éstos estudios continúan teniendo detractores, la evidencia continua implicando a éstos como responsables de tal efecto. Se sabe que el estímulo continuado de estrógenos sobre el endometrio aumenta este riesgo. La hiperplasia endometrial y la transformación neoplásica se hace presente sin el efecto protector de la progesterona.

Estudios endocrinos han demostrado que la conversión periférica de androstendiona a estrona y posteriormente a estradiol, es la principal fuente de estrógenos en la postmenopausia (32, 33), esta conversión está reforzada por varios factores, obesidad, entre otros. Esta observación provee información sobre el hecho epidemiológico conocido entre la relación de la obesidad y este tipo de tumores.

Estudios histológicos han demostrado la aparente progresión del endometrio a la proliferación hacia la hiperplasia y a la neoplasia (34). Estudios bioquímicos han demostrado que las dosis de estrógenos conjugados equinos de 0.626 y 1.25 mgs demuestran efecto proliferativo endometrial, y tienen la capacidad de crear sitios de receptores, al igual que en las fases proliferativas de ciclos espontáneos. Esto demuestra claramente que las dosis recomendadas en la sustitución son capaces de producir efectos proliferativos; estos estudios no han sido capaces de demostrar el cambio neoplásico con estas dosis (35).

Estudios de incidencia, generalmente demuestran un aumento en la ocurrencia de este fenómeno, después del año 1970, en los Estados Unidos, con periodos previos de relativa estabilidad. Este fenómeno se demostró en pacientes de la década de los 50 años, blancas y de nivel socioeconómico alto (36). Este incremento se vio relacionado con el uso indiscriminado de terapia sustitutiva en ese país.

De las variables antes mencionadas, se deberá tomar en cuenta todas ellas, pues conllevan un cambio radical en el nivel de vida de la población en ésta era, y no deberá de implicarse a los estrógenos como únicos promotores del aumento de la frecuencia de el cáncer endometrial a partir de 1964

En resumen, cada línea de investigación de alguna manera ha responsabilizado a la exposición constante de estrógeno sobre el endometrio, sin la administración de progesterona, como un factor de riesgo para cáncer de endometrio. A pesar de la controversia debe existir una sensibilización adecuada en cuanto a ésta relación y notificar ésta posibilidad a la paciente para tomar medidas preventivas. Creciente información en la literatura mundial, indica que la administración de progestinas sintéticas en conjunto con los estrógenos, disminuye la incidencia de transformación hiperplásica y neoplásica del endometrio.

Estudios prospectivos han mostrado una incidencia del 15 al 30% de hiperplasia endometrial en mujeres postmenopáusicas que reciben terapia estrogénica únicamente, hasta un tercio de éstas presentaron patrones muy atípicos que en sus formas más severas son precursoras del cáncer endometrial (37). Este y otros estudios han mostrado que al añadir una progestina sintética reduce la incidencia de hiperplasia y carcinoma.

La incidencia de carcinoma en pacientes que reciben terapia combinada es menor que en aquellos que no reciben ningún tipo de terapia hormonal. La duración de la terapia con progestinas sintéticas, es de gran importancia pues se ha visto que la incidencia de hiperplasia es de 3 a 4% con siete días, 1% con diez días y 0% con doce días de administración mensual (37).

El mecanismo mediante el cual las progestinas sintéticas se oponen a la acción de estrógenos sobre el endometrio es complejo. La suspensión del estrógeno y la progesterona, conlleva a la descamación del tejido endometrial. Las progestinas sintéticas inducen una descamación más completa y revierten varios grados de hiperplasia a la normalidad. Sin embargo, la descamación mensual no se requiere para protección (37), la administración de éstas también reducen el número de receptores de estrógenos en las células endometriales. Estos agentes bloquean la síntesis de DNA y RNA, inducida por estrógenos y alteran las enzimas intracelulares que metabolizan estradiol, el cual es el estrógeno intranuclear predominante. La estradiol deshidrogenasa y la estrogenuosulfotransferasa son inducidas por progestinas, la primera convierte estradiol a estrona y la segunda forma conjugados sulfatados, resultando en una rápida eliminación de estrona del tejido endometrial, como sulfato de estrona.

Cabe mencionar que el uso de progestinas sintéticas tiene sus propios riesgos por lo que su uso en mujeres histerectomizadas no es recomendable, ya que, es conocido que la administración de éstas reduce desfavorablemente la relación lipoproteínica que conlleva el uso de estrógenos. Los efectos de la progestina sobre HDL dependen de la dosis y están mediados a través de activación androgénica de la lipasa plasmática hepática postheparínica triglicérida (38), en vez de un mecanismo regulado mediante receptores de progestina. Por lo que la saturación de receptores de progestina y el aumento de la sensibilidad a dosis

Comparación de una nueva preparación combinada secuencial, SDH 461 AC (Climene) contra una THR oral estándar (Premarin + Provera) en mujeres climatéricas en el INPer.

34.

menores de progestina en las nuevas terapias sustitutivas no deben aumentar el mecanismo de disminución de HDL y seguir proveyendo el efecto protector de las progestinas contra la hiperplasia endometrial.

En un estudio de Konincky y cols.,(39) en que administraron Valerianato de estradiol y distintas dosis de acetato de ciproterona en mujeres postmenopáusicas, llevando un control cuidadoso de los cambios endometriales observaron un buen control de los ciclos sin inducir hiperplasia endometrial, disminuyendo la sintomatología climatérica, el único efecto colateral fue escaso manchado intermenstrual y aumento de la sensibilidad mamaria. Las dosis de 1 y 2 mg de acetato de ciproterona mostraron proliferación endometrial normal, concluyeron que la dosis de 1 mg de acetato de ciproterona ofrece un buen efecto endometrial,, por lo que dosis mayores son innecesarias.

**CANCER DE MAMA:** Los factores de riesgo para cáncer de mama como menarca temprana y menopausia tardía, además del efecto protector de la ooforectomía temprana.

Estas observaciones demuestran que la actividad ovárica es un factor de riesgo y sugieren que los estrógenos tienen un papel crítico en este cáncer.

Los primeros estudios clínicos sobre ésta relación arrojaron resultados de difícil interpretación, por errores en la metodología. Así las mujeres tratadas en la práctica ginecológica con terapia sustitutiva de estrógenos, demostraron un ligero aumento en la incidencia de presentar cáncer de mama (40).

Posterior a la aparición de estos estudios en la década de los 70's, se realizaron estudios con metodología controlada y variables de casos bajo control estadístico y ninguno encontró una relación cierta entre el cáncer de mama y el uso de estrógenos.

El riesgo del uso de progestina sintética es controversial, la experiencia con el uso de anticonceptivos combinados demuestra que el riesgo de cáncer de mama no está incrementado en estas pacientes. Algunos reportes mencionan que la adición de un progestágeno a la terapia sustitutiva de estrógenos confiere efecto protector en contra del cáncer de mama. Sin embargo, el número de estos estudios es limitado, como para demostrar estadística y epidemiológicamente que las progestinas confieren un efecto protector hacia el cáncer de mama. Por lo que no recomendamos su uso en pacientes que no tengan útero, pues sus efectos en lipoproteínas séricas demuestran que elevan las concentraciones de las lipoproteínas de baja densidad y el colesterol, además de elevar las lipoproteínas de alta densidad.



**ALTERACIONES HEPATICAS:** Las hormonas sexuales en especial los esteroides tienen efectos profundos sobre el parénquima hepático. Las alteraciones en lípidos y proteínas hepáticas puede conferir efectos adversos.

**HIPERTENSION:** Esta entidad ha sido descrita en pacientes que toman terapia sustitutiva con estrógenos. La exacerbación de este padecimiento usualmente es transitoria. Este padecimiento es menos frecuente con la administración de terapia sustitutiva que con el uso de anticoncepción oral. Aunque el aumento de la presión arterial se ha descrito con el uso de estrógenos, el incremento de accidentes cerebrovasculares no se ve incrementado por esta terapia. El mecanismo de esta patología se cree que está dado por la alteración en el metabolismo de la renina -angiotensina aldosterona-. El substrato de renina es el factor limitante en este sistema enzimático, bajo circunstancias fisiológicas. La administración de estrógenos estimula la síntesis hepática de esta glicoproteína. Asociado con éste factor fisiológico, se ve un incremento de la angiotensina I, y la secreción de aldosterona (41).

Aunque en todas las mujeres que toman terapia sustitutiva con estrógenos se ve aumentada la síntesis de renina, no todas presentan exacerbación o incremento de la presión arterial. Estas mujeres sometidas a terapia estrogénica, incrementan la síntesis hepática de ésta proteína, no siempre en su misma forma, sino en formas isoméricas distintas por

molécula más grande en peso molecular, por lo regular de 10,000 daltones. Esto sugiere que ésta isoforma de renina, imprime un riesgo aumentado para desarrollar hipertensión en este tipo de pacientes.

**ENFERMEDADES TROMBOEMBOLICAS:** La administración de anticonceptivos orales incrementa el riesgo de tromboembolismos en miembros inferiores y la incidencia de trombosis subclínica. Fisiológicamente la administración de estrógenos, confiere una serie de cambios en el sistema de la coagulación, que contribuyen a un estado de mayor coagulabilidad. Los factores que incrementan la proliferación vascular del endotelio, decremento del flujo venoso y un incremento de la coagulabilidad sanguínea, incluyendo cambios en las plaquetas, sistemas de fibrinólisis y coagulabilidad. Algunos autores han reportado decremento en las cuentas plaquetarias con el uso de estrógenos. La evaluación de los cambios en los factores de coagulación, incluyen aumentos en los factores VII, IX, X. Estos factores son de origen hepático. La terapéutica de reemplazo estrogénico también disminuye los factores de coagulación como lo son, la antitrombina III y anti Xa, éste último complejo es de particular interés. Es también hepático en origen e inactiva la trombina, activando al factor X, y otras enzimas relacionadas con la generación de trombina. La potencial importancia de la reducción de antitrombina III durante la terapia sustitutiva sugiere la ocurrencia de trombofilia en individuos con deficiencia congénita de ésta enzima. La administración de mestranol (50 microgramos/día) ha demostrado reducir la actividad de

la antitrombina III en un 11% en un periodo de dos meses, el uso de estrógenos equinos conjugados a dosis de 1,250 mgs/día no demostró cambios en la actividad de la antitrombina III. Esta observación presumiblemente refleja la equivalencia en la dosificación pues los 50 microgramos de mestranol se equiparan a la administración de 5 mgs de estrógenos conjugados equinos.

Los sistemas fibrinolíticos son también afectados por el empleo de estrógenos. Este sistema se ve involucrado en la conversión de plasminógeno a plasmina y con la enzima que convierte fibrina a fibrinógeno. Esta conversión es iniciada por activadores tisulares del plasminógeno a nivel endotelial. La administración de estrógenos en éstas pacientes ha demostrado el incremento de la actividad fibrinolítica, los productos de degradación fibrinolítica también se incrementan a nivel plasmático cuando se administra éste tipo de terapia. Estos efectos se acompañan de una reducción del plasminógeno circulante y de los activadores endoteliales de plasminógeno (42, 43, 44).

**LIPIDOS:** La terapia sustitutiva con estrógenos también tiene influencia en el metabolismo lipídico. Se ha reportado un incremento en la ocurrencia de enfermedad vesicular en pacientes que toman anticoncepción oral y estrógenos sustitutivos. La saturación de sales biliares a colesterol es de 70-90%, pequeños incrementos de saturación, propiciarían el depósito de estas sales formando enfermedad litiasica. Los estrógenos

propiciarían el depósito de estas sales formando enfermedad litiasica. Los estrógenos incrementan la fracción de saturación en las sales biliares. El mecanismo propuesto para esta fisiopatología es el incremento del recambio del colesterol corporal y el aumento en la síntesis de enzimas hepáticas. La síntesis de colesterol está regulada por la hidroximetilglutamil -CoA- reductasa, que es a su vez inhibida por el cenodeoxicolato. Los cenodeoxicolatos sufren una disminución en los ácidos biliares de mujeres que toman terapia sustitutiva con estrógenos, que puede explicar el aumento en el colesterol biliar. 39.

Los lípidos circulantes también sufren alteraciones con esta terapia. Las lipoproteínas de baja y muy baja densidad se reducen en plasma, y se incrementan las de alta densidad y los triglicéridos.

La administración de terapia estrogénica a pacientes con defectos en el metabolismo de las lipoproteínas, se ha asociado con elevaciones masivas de éstas que han sido etiología de pancreatitis aguda. Los efectos de los estrógenos en los lípidos plasmáticos, se cree que están asociados a influencias de las hormonas esteroides sobre el metabolismo enzimático hepático, y sobre la depuración de metabolitos hepáticos (45).

## PREPARACION ESTROGENICA Y VIAS DE ADMINISTRACION

La respuesta hepática a los estrógenos parece ser mayor que en otros sitios. Esto es particularmente cierto en la terapia administrada por vía oral. Estudios de dosis respuesta utilizando estrógenos conjugados equinos por vía oral, demuestran una respuesta subfisiológica de parte del epitelio vaginal. Respuestas similares se han estudiado con el etinil-estradiol administrado oralmente, a dosis de 5, 10, 20 y 50 microgramos, demostraron elevaciones significativas con todas las dosis, en el porcentaje de células epiteliales de la vagina, utilizando la técnica citológica, pero ni la dosis de 50 microgramos aumentó este porcentaje en comparación con las mujeres premenopáusicas. Supresión significativa de la fracción excretada de calcio urinario con las dosis de 10, 20 y 50 microgramos se pudieron observar, sin embargo ninguna de estas dosificaciones redujo la fracción excretada de calcio a niveles menores que en mujeres premenopáusicas. En el mismo estudio 5 microgramos de etinil estradiol incrementó el sustrato de renina al doble y también incremento el porcentaje de todas las proteínas transportadoras que se estudiaron, las otras dosis de etinil estradiol tuvieron efectos aún mayores en las proteínas hepáticas. Considerando que los niveles de proteína transportadoras no difieren en pacientes premenopáusicas que las postmenopáusicas, esto sugiere que las acciones del etinil estradiol deben ser establecidas como efecto farmacológico no fisiológico (46).

**ADMINISTRACION DE ESTROGENOS NO ORAL VIA VAGINAL:** El efecto aumentado de los estrógenos administrados vía oral sobre la glándula hepática, es atribuido al llamado efecto de "primer tránsito". De acuerdo a éste efecto los estrógenos administrados vía oral son absorbidos por el intestino y transportados al hígado antes de entrar a la circulación general. Así pues el medicamento ejerce su primer efecto sobre el hígado, y una cantidad importante se metaboliza en conjugados inactivos. Sólo una pequeña dosis de hormona ejerce su función en la circulación general. Si éste mecanismo de primer tránsito se evitara, este efecto podría no ocurrir, o presentarse de manera menos eficiente.

Para probar esta hipótesis Mandil en 1983, estudió 20 mujeres postmenopáusicas, administrándoles conjugados equinos vía vaginal. Las dosis probadas fueron de 0.3, 0.625 y 2.5 mgs con un correspondiente de excipiente (crema inerte) de 0.5, 1.0, 2.0 y 4 gr.

La dosis de 0.3 mgs de estrógenos conjugados equinos administrados vía vaginal (EEV), disminuyó el porcentaje de células parabasales e incrementó las superficiales, en la citología vaginal, a valores que se acercaron a los controles premenopáusicos, entre los días tempranos foliculares y tardío foliculares. Aumento en estos porcentajes en células superficiales se vieron con incrementos de la dosis. Esta información permite saber que la dosis mínima suficiente para lograr efectos fisiológicos suficientes de reemplazo estrogénico

al epitelio vaginal es de 0.3 mgs dosis que equivale a un cuarto a un octavo de la recomendada actualmente.

La dosis mínima para revertir el efecto catabólico en el metabolismo óseo en cuanto a la reacción hidroxiprolina: creatinina y calcio urinario: creatinina, fue de 1,250 mgs.

Los efectos de los EEV sobre la síntesis de proteínas no fue significativamente diferente de los valores de base con respecto a los estudiados, ni entre mujeres mayores con respecto a las jóvenes. En las pacientes postmenopáusicas el sustrato de renina se incrementó significativamente cuando se recibió dosis de 2,5 mgs, la proteína transportadora de hormonas sexuales se incrementó significativamente con dosis de 1,250 mgs y con dosis de 2,5 mgs la proteína transportadora de testosterona se incrementó. Estos resultados demuestran que la terapia EEV confiere menores efectos a dosis farmacológicas de los estrógenos sobre el hígado y su metabolismo (47).

Goebelsman, sin embargo demostró que la administración de etinil estradiol vía vaginal en comparación con la vía oral no confería beneficios en las pacientes que utilizaban la vía parenteral, demostrando que selectivamente los efectos hepáticos no se mejoran evitando el efecto de "primer tránsito" (48).

**ESTROGENOS TRANSDERMICOS:** Algunos investigadores han demostrado que la administración de estradiol en forma parenteral, parece reducir los efectos hepáticos del esteroide. Para éste efecto se desarrolló un modelo de administración de estradiol vía transdérmica (EVT). Este sistema consiste en la formación de un reservorio de dosis, en un paquete oclusivo que evite la difusión hacia el otro extremo del paquete, y una membrana que controle la difusión en una forma constante hacia la superficie deseada, y un adhesivo para la superficie cutánea. Este sistema se estudió por ciertas características.

- Primero, la administración de estradiol a la circulación sistémica.
- Segundo, la administración es constante y controlada, resultando en niveles séricos constantes de estradiol y excreción de sus conjugados de manera continua, durante el uso de un parche y a través de un mes al utilizar tres de manera consecutiva.
- Tercero. Provee suficiente estradiol a la circulación como para mantener niveles similares a los que se encuentran durante la mitad de la fase folicular del ciclo menstrual (49).
- Cuarto, el parche puede aplicarse y retirarse con facilidad.



Por lo que su uso ha permitido la evaluación sistémica de los efectos de la administración de hormonas para la mejoría de los bochornos en relación con los niveles de estradiol. Padwick y cols (50) revisaron la efectividad de los parches de estradiol a largo plazo sobre la incidencia de bochornos en mujeres con esta sintomatología durante tres ciclos. Observaron que el número de bochornos al día disminuyó significativamente en 91%, en relación a los valores previos al tratamiento. Concluyeron que la administración transdérmica de estradiol tuvo un efecto benéfico en los bochornos, insomnio, irritabilidad y poca concentración, mientras que el alivio de la sequedad vaginal y ansiedad no fueron significativos.

Chetkowski y cols (51) realizaron un estudio comparativo para ver el efecto del etinil estradiol por vía transdérmica y los estrógenos conjugados, vía oral, en relación a los marcadores hepáticos y no hepáticos. El nivel de estradiol fue mayor en el grupo con parches en comparación de las pacientes que recibieron estrógenos conjugados; en éstas últimas los niveles de estrona aumentaron significativamente. Los niveles de gonadotropinas disminuyen en ambos grupos, sin llegar a los niveles premenopáusicos. En la citología ambos grupos tuvieron disminución del porcentaje de células parabasales, mientras que las dosis más bajas que aumentaron el porcentaje de células superficiales fueron de 100 mcg/24 hr y 1.25 mg de estradiol transdérmico y estrógenos conjugados, respectivamente. Los marcadores del metabolismo óseo disminuyeron con ambos preparados. No se observó

Comparación de una nueva preparación combinada secuencial, SDH 461 AC (Climene) contra una THR oral estándar (Premarin + Provera) en mujeres climatéricas en el INPer.

45.

cambio en los niveles de las proteínas hepáticas con los estrógenos transdérmicos, sin embargo el nivel de renina aumentó con la administración de estrógenos orales. La administración de estrógenos transdérmicos no afectó los niveles de lípidos circulantes, por lo que su beneficio a este nivel debe evaluarse cuidadosamente

## TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO

---

En la década pasada, los beneficios de la terapia hormonal de reemplazo ha sido ampliamente reconocidos. Los síntomas climáticos vasomotores y la atrofia vaginal responden eficazmente a este tratamiento, la osteoporosis puede ser prevenida y el riesgo de enfermedad cardiovascular disminuye (52-55). El riesgo de hiperplasia endometrial y su prevención, es de gran importancia, por lo que se recomienda la administración de un progestágeno por lo menos durante 10 días de cada ciclo (52), para prevenir la hiperplasia endometrial e inducir la descamación regular del endometrio y prevenir la transformación maligna.

El efecto benéfico del tratamiento estrogénico sobre los bochornos y la sudoración nocturna ya ha sido demostrado por Geenblatt y cols (56) desde entonces, los estrógenos han sido el medicamento de elección en el tratamiento de la sintomatología climática. Sin embargo, el tratamiento con estrógenos únicamente, aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio (52), lo cual puede deberse a la proliferación endometrial inducida por los estrógenos.

Los estrógenos se forman con androstenediona o testosterona como precursores inmediatos. La acción de importancia central es la aromatización del anillo A. El primer paso

de esta reacción es la hidroxilación del C19, el grupo metilo angular que reside en el C10 del precursor. Luego el grupo hidroximetilo se pierde del núcleo y el anillo A se aromatiza dando un hidroxilo fenólico en C3.

De los tres estrógenos humanos principales, el 17-beta estradiol es el más potente y el principal producto secretorio del ovario, se oxida a estrona, que a su vez puede hidratarse a estriol. Estas transformaciones tienen lugar principalmente en el hígado, donde hay interconversión libre entre la estrona y el estradiol (57). Los tres estrógenos se excretan por la orina como glucurónidos y sulfatos. En el embarazo los estrógenos son sintetizados por la placenta, interactuando con la suprarrenal fetal. Por lo que la orina de la mujer embarazada es una gran fuente de estrógenos naturales. Los equinos, como el caballo, son grandes productores de estrógenos. La yegua preñada excreta más de 100 mg por día, mientras que el semental excreta más estrógenos que ningún otro ser vivo.

Actualmente no tenemos evidencia de que una forma de estrógeno es mejor a otra. El estrógeno específico no es tan importante como su duración, dosis y la presencia o no de una progestina. La dosis de estrógenos efectiva para mantener la masa ósea periférica y axial es de 0.625 mg de estrógenos conjugados (58). El efecto dosis-respuesta del etinil estradiol sobre la masa ósea no ha sido suficientemente estudiado y probablemente una dosis equivalente a 0.625 mg de estrógenos conjugados es de 5-10 microgramos. El grupo 17

alfa-etinil, del etinil estradiol es aparentemente el responsable del efecto hepático específico, sin importar su ruta de administración, el metabolismo hepático se ve afectado (59). Lo mismo es cierto para los estrógenos equinos conjugados. Contrario al caso del etinil estradiol, el hígado extrae etinil estradiol y estrógenos equinos conjugados sin importar la ruta de administración. Por lo que la ruta de administración aparentemente influye la respuesta metabólica de estrógenos específicos, como el estradiol.

Mientras que la terapia oral se asocia con un efecto inmediato sobre el perfil de lipoproteínas, la administración percutánea logra cambios significativos en los lípidos y lipoproteínas únicamente después de 6 meses de terapia. Después de 12 meses de terapia percutánea con dosis elevadas de estrógenos hay una reducción significativa de los niveles de HDL-colesterol se ven incrementados por la administración de percutáneos asociados a una progestina micronizada cíclica (60).

Al parecer la vía de administración no influye el efecto sobre la pérdida ósea. Los estrógenos percutáneos, así como los orales brindan una protección efectiva contra la osteoporosis (61). Sin embargo, las dosis efectivas para la protección a corto plazo están establecidas únicamente para la vía oral.

Comparación de una nueva preparación combinada secuencial, SDH 461 AC (Climene) contra una THR oral estándar (Premarin + Provera) en mujeres climatéricas en el INPer.

49.

La terapia secuencial es la que ha sido utilizada clásicamente. Los estrógenos administrados del día 1 al 25, añadiendo un progestágeno los últimos 10 días del ciclo. La dosis habitual de acetato de medroxiprogesterona se ha establecido en 10 mg, sin embargo las pacientes presentan síntomas como aumento de peso, retención de líquidos, tensión mamaria y/o depresión, esto puede resolverse con una dosis menor de 5 mg. Gibbons y cols mostraron que dosis menores a 10 mg son efectivas en reducir la concentración de receptores en los órganos blanco.

En mujeres hysterectomizadas aparentemente no existe una razón para la administración de una progestina. Sin embargo, ante la posibilidad del efecto sobre la mama es aconsejable la terapia cíclica que incluya una progestina.

La dosis de estrógenos que debe usarse es aquella que provee suficiente hormona para sostener las funciones fisiológicas. Para el inicio del climaterio, cuando hay aún una cantidad adecuada de estrógenos endógenos, la dosis efectiva es usualmente de 0.625 mg de estrógenos conjugados al día. En una etapa más tardía del climaterio, cuando los estrógenos endógenos son más bajos, puede requerirse una dosis mayor de 1.25 mg. Actualmente no hay estudios en mujeres de edad muy avanzada. Para una protección óptima contra la osteoporosis, la terapia hormonal se suplementa con 500 mg de calcio al día.

Ante la presencia de sangrado u otros síntomas puede manipularse la dosis de estrógenos, reduciéndola a 0.3 mg de estrógenos equinos conjugados, aumentando la dosis de calcio diario a 1.500 mg, aunado a la administración de un progestágeno (63). También puede utilizarse una terapia continua de una combinación de estrógeno-progestágeno (64). Después de 4 meses de tratamiento continuo el sangrado cesa y las biopsias muestran endometrio atrófico. Este método mantiene los niveles benéficos de lipoproteínas y aumenta la densidad ósea de la columna, sin presentar efectos adversos sobre la tensión arterial.

El efecto de los progestágenos sobre el endometrio es mediado a través de la disminución en la concentración de receptores estrogénicos y un aumento en la actividad de la 17 alfa-oxidoreductasa, que convierte estradiol a estrona (39). Los progestágenos inhiben la actividad mitótica endometrial, demostrado por la disminución del número de mitosis en el epitelio glandular y en el estroma. Además de inducir transformaciones secretorias. Aunque estos efectos son dependientes de la dosis, no se conoce una relación exacta por la gran variabilidad inter individual, las complejas interacciones entre estrógeno-progestina y la falta de un modelo animal apropiado. Para la mayoría de los progestágenos sintéticos sólo las dosis mínimas para prevenir la hiperplasia endometrial han sido estudiadas en el humano.

La progesterona se aisló inicialmente de los cuerpos amarillos de cerdas (57), después la experimentación con esta hormona se vio frenada por las pequeñas cantidades

obtenidas, primero de fuentes naturales y después sintetizadas. Debía ser inyectada y tenía una corta acción. En los años cincuenta se introdujeron preparados con mayor duración de acción y de administración oral.

Un derivado de la 17-alfa-hidroxiprogesterona, aislada inicialmente de glándulas suprarrenales, que tiene eficacia oral es el análogo 6-metilo, acetato de medroxiprogesterona. El progestágeno más potente conocido a la fecha es probablemente el acetato de ciproterona, el cual tiene efectos antiandrogénicos.

Algunas de las acciones de la progesterona sobre la función neuroendócrina, incluyendo su efecto antigonadotrópico, requieren la presencia de un sistema intracelular de receptores que permite que la hormona altere la actividad del genoma celular. Debido a que el receptor citoplasmático de la progesterona es una macromolécula de naturaleza proteínica, cuya síntesis es regulada por estrógenos, su presencia en la células blanco necesariamente requiere un estímulo estrogénico previo. En un estudio de Pérez-Palacios y cols (65) compararon los efectos de el acetato de medroxiprogesterona (DMPA) y enantato de noretisterona (NET-EN) sobre la función gonadotrópica en mujeres postmenopáusicas. Los resultados demostraron que la liberación continua de progesterona natural, que permitió que las concentraciones en suero en las mujeres postmenopáusicas alcanzarán valores similares a los que se observaron durante la fase lútea, no modificó ni las concentraciones



séricas de las gonadotropinas hipofisarias ni la respuesta hipofisaria a un estímulo exógeno. Confirmando que en el humano la impregnación previa de estrógenos es un pre-requisito obligatorio para que la progesterona pueda ejercer su efecto inhibitorio de gonadotropinas.

En un estudio de Casper y cols (38) en mujeres postmenopáusicas, administraron estrógenos de manera continua y DMPA de manera intermitente. Bajo la premisa de que el estímulo constante de estrógeno aumentaría la concentración y sensibilidad de los receptores para estrógeno y progesterona. El DMPA puede suprimir los receptores endometriales para progestinas en mujeres premenopáusicas en 4 horas.

Los efectos de las progestinas sobre HDL dependen de la dosis y están mediados a través de la activación androgénica de la triglicérido lipasa plasmática hepática postheparínica (38) más que por un mecanismo regulado por receptores.

Existen receptores para estrógeno en las células osteoblásticas en el hueso, y una de las funciones del estrógeno en estas células es la inducción de formación de receptores para progesterona. Se piensa que el estrógeno previene la resorción ósea, mientras que la progesterona, independientemente del estrógeno promueve la formación ósea (66). Este efecto es probablemente directo, mediado por receptores para progesterona en los osteoblastos.

Comparación de una nueva preparación combinada secuencial, SIDI 461 AC (Climene) contra una THH oral estándar (Premarin + Provera) en mujeres climéricas en el INPer.

53.

El acetato de ciproterona (CPA), derivado de la 17-alfa-progesterona, es altamente progestagénico, sin propiedades androgénicas, a ciertas dosis presenta actividad antiandrogénica. El CPA no influye directamente la actividad de la lipasa hepática (67).

Schneider y cols (67) observaron que con la terapia hormonal de reemplazo utilizando CPA y valerianato de estradiol, las pacientes reportaban disminución de cefalea, sangrado por privación en 80-90% se observó disminución en la presión arterial sistólica, no influyó los valores de colesterol-HDL, disminución en los niveles de LDL estadísticamente significativo y el índice aterogénico se vio favorablemente influenciado. Se ha observado una acción distinta entre las progestinas sobre el hipotálamo. El CPA administrado crónicamente a ratas ooforectomizadas aumenta la concentración de beta-endorfinas en el hipotálamo (67), el efecto es dependiente de la dosis. Además el CPA incrementa el efecto estrogénico y contrarresta la inhibición androgénica sobre las beta-endorfinas hipotalámicas (67). El efecto positivo también es evidente en las concentraciones de beta-endorfinas en los lóbulos anterior y medio del hipotálamo.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio incluyó 36 mujeres climatéricas, pacientes del Instituto Nacional de Perinatología que acudieron a la Clínica de Climaterio y Menopausia del Instituto. El estudio comprendió del 1 de diciembre de 1992 al 30 de noviembre de 1994. Fue un estudio original, longitudinal, no experimental, cerrado, prospectivo, descriptivo y analítico de estudio de casos.

Se trata de un estudio aleatorio, multicentrico, longitudinal para evaluar la respuesta del Climene en comparación a una combinación secuencial del Premarin con el Provera, evaluando la eficacia y la tolerancia clínica del medicamento en el síndrome climatérico, así como el patrón de sangrado uterino durante 12 ciclos de tratamiento en mujeres climatéricas a las cuales se les asignará uno de los regímenes terapéuticos. El efecto de la respuesta se evaluará de acuerdo a los parámetros específicos, tales como: tolerancia general, respuesta endometrial, parámetros bioquímicos y mejoría de la sintomatología climatérica.

De acuerdo a la selección de las pacientes cada una recibirá uno de los siguientes regímenes:

Comparación de una nueva preparación combinada secuencial, SDH 461 AC (Climene) contra una TIR oral estándar (Premarin + Provera) en mujeres climatéricas en el INPer.

55.

I.- SH D 461 AC (Climene), compuesto de 11 tabletas con 2 mg de valerianato de estradiol y 10 tabletas con 2 mg de valerianato de estradiol y 1 mg de acetato de ciproterona,

II.- Premarin®, compuesto por 21 tabletas con 0.625 mgs de estrógenos equinos conjugados y Provera, compuesto por 10 tabletas con 5 mg de medroxiprogesterona para los últimos 10 días de Premarin®. Cada paciente deberá tomar las tabletas durante 21 días consecutivos y 7 días de descanso.

Las pacientes serán evaluadas cada tres meses, durante la visita inicial y los ciclos de tratamiento 3, 6, 9 y 12 valorándose los siguientes parámetros: historia clínica completa de climaterio, exploración física completa, biometría hemática, química sanguínea, examen general de orina, perfil de lípidos y hormonal femenino, Papanicolaou, perfil de remodelación ósea, pruebas de función hepática, ultrasonido pélvico, fotodensitometría, evaluación de índices clínicos de síntomas climatéricos, patrón de sangrado uterino y valoración de eficacia y tolerancia al tratamiento.

Estos datos serán recolectados en una historia clínica elaborada para el estudio y posteriormente serán analizados por los investigadores participantes en el estudio.

Todas las pacientes acudieron a la Clínica de Climaterio del Instituto Nacional de Perinatología por presentar sintomatología climática. Los criterios de inclusión fueron que debía tratarse de mujeres climáticas, perimenopáusicas, menopáusicas y postmenopáusicas entre los 45-60 años de edad con síntomas vasomotores, mujeres menores de 45 años de edad, que hayan presentado menopausia precoz son síntomas vasomotores, peso estándar  $\pm 15\%$ , el útero y ovarios intactos y carta de consentimiento para participar en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: embarazo, enfermedad hepática aguda o crónica, (ej.: cirrosis biliar primaria, ictericia durante el embarazo, prurito severo durante el embarazo, síndrome de Dubin-Johnson o Rotor). Antecedente o presencia de proceso tromboembólico, (ej.: infarto al miocardio), anemia de células falciformes, antecedente, presencia o sospecha de tumor uterino, mamario, hepático o hipofisiario u otro proceso maligno, conocimiento de hiperlipidemia o hiperlipoproteinemia, citología vaginal alterada (mayor de II), anomalías endometrial o miometrial (ej.: endometriosis o miomatosis significativa), enfermedad significativa que requiera medicación (ej.: hipertensión), presencia de diabetes o enfermedad endocrina, antecedente de herpes genital, otosclerosis con deterioro durante el embarazo, esclerosis múltiple, epilepsia, porfiria, tetania, uso de implantes estrogénicos dos años antes del estudio, tabaquismo mayor de 10 cigarrillos al día y/o ingesta de alcohol mayor de 40 ml al día, uso de drogas para tratamiento crónico e ingesta de medicamentos que alteren el nivel de lípidos.

## **HIPOTESIS**

---

El propósito de este estudio es la evaluación del tratamiento sustitutivo hormonal durante el síndrome climatérico. Evaluaremos tres parámetros, si la terapia substitutiva hormonal mejora la sintomatología vasomotora durante el climaterio o si no la mejora. Análisis del efecto sobre el metabolismo lípido con la terapia hormonal, si éste es benéfico o no. Evaluar si la terapia substitutiva hormonal combinada es eficaz en la prevención de las lesiones premalignas o malignas propias de la sustitución hormonal tradicional durante el climaterio.

## RESULTADOS

---

A la evaluación de nuestro estudio con terapia sustitutiva secuencial de valerianato de estradiol y ciproterona (Climene), versus estrógenos conjugados equinos y medroxiprogesterona (Premarin/Provera) se incluyeron dos grupos de mujeres formando un total de 36 pacientes de las cuales 17 recibieron Climene y 19 recibieron Premarin. Hasta el momento 34 pacientes han terminado los ciclos de tratamiento y dos pacientes del grupo de Climene están por terminar, lo cual no se incluyeron en el análisis estadístico.

Todos los datos fueron vaciados en una hoja especial para el análisis estadístico, que incluyó serie de frecuencias y Chi cuadrada.

**Edad:** La edad global de las pacientes tuvo un rango de 28 a 57 años, con una media de 47.78 con una desviación estándar (SD) de 1.21. Para el grupo de Climene el rango fue de 30 a 54 años con una media de  $46.7 \pm SD$  de 8.34, encontrándose el mayor número de pacientes entre los 46 a 55 años (66.6% de los casos), mientras que el grupo de Premarin tuvo un rango de 28 a 57 años con una media de  $48.42 SD \pm 6.35$ , y el mayor grupo de pacientes se encontró entre los 46 a 55 años (63.14% de los casos), sin encontrar diferencia estadísticamente significativa  $p > 0.05$ . (Figura 1).

**Edad de la menopausia:** Con respecto a la edad de la menopausia en el grupo de Climene dos pacientes (13.33%) continuaban menstruando, mientras que 4 pacientes (21.05%) en el grupo de Premarin. Observándose que la edad de la menopausia para el grupo de Climene tuvo un rango de 31 a 54 años con una media de  $42.69 \pm SD 7.46$  años, mientras que para el grupo de Premarin tuvo un rango de 27 a 55 años, con una media de  $47.06 \pm SD 6.34$ , sin encontrar diferencia estadísticamente significativa,  $p > 0.05$ .

En ambos grupos observamos que de acuerdo a la literatura la edad más frecuente de la menopausia es entre los 48 y 49 años, así mismo observamos la aparición poco frecuente de menopausia precoz, antes de los 35 años, en ambos grupos (Figura 2).

**Factores de riesgo:** En la clínica de climaterio es habitual analizar factores de riesgo en las pacientes, que nos auxilian a la valoración y seguimiento del síndrome y de la THH por lo que éstos fueron analizados.

**Factores de Riesgo de Enfermedad Cardiovascular (ECV):** El factor de riesgo de ECV más frecuentemente observado en ambos grupos fue el de la vida sedentaria en un 73.33% en el grupo de Climene y en el grupo de Premarin en el 63.15% de los casos, así mismo, en el grupo de Climene el 73.33% de pacientes eran obesas. La frecuencia de casos de otros factores se describen en la Figura No. 3, dentro de éstos factores se analizaron la



raza caucásica, menopausia precoz, vida sedentaria, dieta rica en grasas, edad mayor de 55 años, LDL mayores de 190 mg/dl, HDL menor 4.5 mg/dl, tasa de colesterol/HDL mayor de 4.5, colesterol mayor de 260, tabaquismo, stress y obesidad. Sin encontrar diferencia estadísticamente significativa,  $p > 0.05$ .

**Factores de riesgo de cáncer de endometrio:** El factor de riesgo de cáncer de endometrio más frecuentemente observado en el grupo de Climene fue la obesidad, observada en el 73.33% de los casos, mientras que para el grupo de Premarin fue el grupo de edad de mayores de 50 años en el 42.10% de los casos.

La frecuencia de los otros factores de riesgo se describe en la Figura No. 4, éstos incluyen medio socioeconómico alto, obesidad, opsomenorrea, amenorrea y menorragias, uso de anovulatorios por más de 5 años anovulación crónica, nuligestas, edad mayor de 50 años, fecha de última menstruación de más de 10 años, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa,  $p > 0.05$ .

**Factores de riesgo para osteoporosis:** En cuanto a estos factores es obvio el sexo femenino y la deficiencia estrogénica en ambos grupos son factores que por ellos mismos determinan un riesgo de osteoporosis en la paciente climatérica, por lo que, no los consideramos para el análisis como factores independientes. En el grupo de Climene el

factor de riesgo de mayor frecuencia después de los anteriores fue la raza blanca en el 60% de los casos, mientras que para el grupo de Premarin fue la edad mayor de 50 años en el 42.1% de los casos. En la figura 5 se describen los otros factores estudiados, como estatura menor de 1.45 mts., edad mayor de 50 años, nuli o multiparidad, menopausia antes de los 35 años, ooforectomía antes de los 35 años, antecedentes heredofamiliares positivos, constitución delgada y raza blanca, sin encontrar diferencia estadísticamente significativa,  $p > 0.05$ .

**Factores aceleradores de osteoporosis:** Estos factores al ser analizados demostraron que 73.33% del grupo de Climene y en el 63.15% del grupo de Premarin, el más importante en frecuencia fue el sedentarismo, así mismo, otro factor de importancia fue la ingesta menor de dos productos lácteos por semana en el grupo de Climene en 53.33% y en 63.15% en el grupo de Premarin.

Los demás factores analizados fueron artritis, enfermedad ácido péptica, vida sedentaria, abuso de sal, ingesta baja de proteínas vegetales, ingesta diaria de proteínas animales, dieta rica en fibra, más de 5 bebidas cafeinadas, tabaquismo e ingesta de productos lácteos, los cuales se encuentran representados en la Figura No. 6, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa,  $p > 0.05$ .

**Factores de riesgo para cáncer de mama:** En relación a éste factor y el uso de THR observamos nuevamente que la obesidad para el grupo de Climene fue de 73.335, siendo el factor de mayor frecuencia, mientras que para el grupo de Primarin se encontró en 73.68% de los casos, la duración de las reglas por más de 30 años como factor más frecuente.

En la Figura No. 7 se enumeran los demás factores, éstos incluyen consumo elevado de grasas, más de una bebida alcohólica al día, anovulación crónica, multiparidad, nunca lactancia o menos de 30 días, uso de anovulatorios por más de 5 años, menstruación por más de 30 años, primer embarazo mayor de 30 años, edad mayor de 40 años, ameritó cirugía, enfermedad mamaria benigna previa, obesidad, antecedentes heredofamiliares positivos, raza caucásica y medio socioeconómico alto, sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ).

El efecto de la respuesta a la THR fue evaluada de acuerdo a los parámetros específicos tales como: tolerancia general, parámetros bioquímicos y mejoría en la sintomatología climática. Estas evaluaciones se describieron según el mes de valoración durante la visita inicial y posteriormente durante los ciclos de tratamiento.

#### **TOLERANCIA GENERAL:**

Se evaluaron la presencia de tensión mamaria, edema, cefalea, náuseas y otros síntomas en una escala subjetiva en donde la paciente libremente indicaba al evaluador la presencia o ausencia de dicha sintomatología.

**Tensión mamaria:** Durante el primer ciclo de tratamiento, el grupo de pacientes tratadas con Clímene presentaron en un 18% éste síntoma, mientras que las tratadas con Premarin lo presentaron 25%, la evaluación con la prueba de Chi cuadrada no demostró diferencia estadística ( $p > 0.05$ ). En el sexto ciclo de tratamiento, el grupo de Clímene presentó 18.8% de tensión mamaria, y las pacientes tratadas con Premarin presentaron 35%, la evaluación estadística con Chi cuadrada no resultó ser estadísticamente significativa; durante el décimo segundo ciclo de tratamiento, las pacientes del grupo de Clímene presentaron 18.8% de tensión mamaria, y el grupo de Premarin la presentaron 30%, no encontrándose diferencia estadísticamente significativa.

**Edema:** En la primera evaluación, primer ciclo de tratamiento, se encontró en el grupo de Clímene 12% de casos con edema, mientras que en el grupo de Premarin no se presentó éste síntoma; a los seis meses el grupo de Clímene presentó edema en el 6.3% de los casos y el grupo de Premarin en un 10%; a los doce meses de tratamiento el grupo de Clímene refirió edema en 12.5% de los casos y el grupo de Premarin en 5% de los casos. No

se encontró diferencia estadísticamente significativa, según la prueba de Chi cuadrada, en ningún ciclo entre ambos grupos ( $p > 0.05$ ).

**Náusea:** Al primer ciclo de tratamiento el grupo de Climene reportó la presencia de náusea en 18.8% de los casos y el grupo de Premarin en 10%, a la evaluación en el sexto mes de tratamiento el porcentaje en el grupo de Climene fue de 6.3%, sin presentarse en el grupo de Premarin; el doceavo ciclo ninguna paciente refirió éste síntoma. No fue posible hacer una evaluación con Chi cuadrada ya que la presencia de este síntoma no ocurrió en todos los ciclos y en ambos grupos.

**Cefalea:** En el primer ciclo de tratamiento el grupo de Climene reportó cefalea en un 25%, mientras que el grupo de Premarin lo reportó en el 45%, al sexto ciclo el grupo de Climene lo presentó en 25% y Premarin en 45%; al evaluar el doceavo ciclo el grupo de Climene presentó cefalea en 12.5% y el grupo de Premarin en 35%. La diferencia encontrada entre ambos grupos durante los ciclos comparados no fue estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ).

Dentro de los otros síntomas referidos, los más frecuentes fueron el síndrome de tensión premenstrual y la dismenorrea, en menor frecuencia se refirió aumento de peso, sin

encontrar diferencia en la frecuencia de presentación entre ambos grupos en ninguno de los ciclos.

### **PARAMETROS BIOQUIMICOS:**

La evaluación de los parámetros bioquímicos fue realizada comparando las muestras tomadas al momento de inicio del protocolo, y de manera subsecuente durante los siguientes ciclos de tratamiento.

**Parámetro hormonal:** Las hormonas evaluadas fueron: hormona foliculo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) y estradiol (E2).

La FSH tomada a ambos grupos en la muestra basal tuvo una media de 54.37 UI/ml y su comportamiento a lo largo de las muestras estudiadas en ambos grupos fue de aumento al cuarto mes, con una media de 56.5 UI/ml y al sexto mes con una media 64.9 UI/ml; mientras que la FSH comparada por grupos se comportó de la siguiente manera: en el grupo de Climene en la primera toma se presentó una media de  $58.07 \pm 24.91$  SD y el grupo de Premarin presentó una media de 51.50 con una SD de  $\pm 19.59$ , al cuarto ciclo de tratamiento la FSH fue de  $46.25 \pm 24.83$  en el grupo de Climene y de  $63.33 \pm 44.66$  en el grupo de Premarin, al sexto ciclo de tratamiento la FSH fue de  $57.77 \pm 23.03$  para el grupo de Climene y de  $69.55 \pm 28.67$  para el grupo de Premarin.

La LH en ambos grupos se comportó en la muestra basal con una media de 62.5 UI/ml, al cuarto ciclo una media de 66.9 UI/ml y al sexto ciclo con una media de 59.0 UI/ml. Por grupos, la LH se comportó de la siguiente manera, la toma basal del grupo de Climene fue de  $54.85 \pm 38.55$  y fue de  $68.15 \pm 66.05$  para el grupo de Premarin; el cuarto ciclo el grupo de Climene presentó LH de  $88.92 \pm 93.98$  y para el grupo de Premarin fue de  $51.0 \pm 27.95$ , al sexto ciclo el grupo de Climene presentó niveles de  $48.0 \pm 34.54$  y el grupo de Premarin de  $66.0 \pm 53.13$  no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en ninguno de los ciclos.

El estradiol basal para ambos grupos presentó una media de  $43.94 \pm 8.75$  picogramos por mililitro, al cuarto ciclo los niveles fueron de  $103.17 \pm 19.02$ , y al sexto ciclo de  $124.0 \pm 25.52$  observándose de manera global un aumento en los niveles de estradiol, sin presentar significancia estadística. Comparando ambos grupos los niveles basales del grupo de Climene fueron de  $50 \pm 67.69$  y los de Premarin de  $39.4 \pm 37.02$ , al cuarto ciclo los niveles para el grupo de Climene fueron de  $130 \pm 152.55$  y para el grupo de Premarin de  $82 \pm 67$ , éstos dos ciclos no resultaron estadísticamente significativos. El sexto ciclo el grupo de Climene presentó niveles de  $186.66 \pm 189.33$  y el grupo de Premarin de  $77.0 \pm 94.64$ , demostrando un valor estadísticamente significativo ( $p < 0.053$ ).

**Perfil de lípidos:** Se evaluaron niveles séricos de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL)

Los niveles de colesterol en la toma basal para ambos grupos fueron de  $238.42 \pm 18.2$  y al cuarto ciclo, de  $197.27 \pm 7.28$  y al sexto ciclo de  $202.82 \pm 9.46$ , sin encontrar diferencia estadísticamente significativa en ninguno de estos valores. Comparando ambos grupos, el grupo de Climene en la toma basal presentó niveles de  $249.92 \pm 153.98$  y el grupo de Premarin de  $219.52 \pm 44.076$ , al cuarto ciclo el grupo de Climene presentó niveles de  $192.69 \pm 50.29$ , y el grupo de Premarin de  $201.0 \pm 28.54$ , sin encontrar diferencias estadísticamente significativas, al sexto ciclo de tratamiento el grupo de Climene presentó niveles de  $182.84 \pm 43.04$  y el grupo de Premarin niveles de  $219.06 \pm 52.32$  con una p de 0.051, resultando éste estadísticamente significativo. Los niveles de triglicéridos en ambos grupos fueron medidos, la toma basal media fue de  $150.63 \pm 14.60$ , al cuarto ciclo tuvieron una media de  $159.06 \pm 14.92$ , al sexto ciclo se obtuvieron niveles de  $184.90 \pm 20.68$ . Comparando los resultados de ambos grupos los niveles basales del grupo de Climene fueron de  $133.14 \pm 55.07$ , los de Premarin de  $163.52 \pm 99.58$ , al cuarto ciclo  $160.86 \pm 98.98$  y  $157.55 \pm 65.28$ , para Climene y Premarin, respectivamente, al sexto ciclo  $164.53 \pm 95.14$  y  $201.88 \pm 135.83$ , para Climene y Premarin respectivamente, ninguno de los resultados mostró diferencias estadísticamente significativas.



Lipoproteínas de alta densidad (HDL), de manera conjunta los niveles basales fueron de  $50.60 \pm 3.05$ , al cuarto ciclo de  $44.69 \pm 5.08$ , al sexto ciclo de  $56.22 \pm 5.03$ , sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Los niveles de HDL basales por grupos, fueron de  $51.78 \pm 22.76$  y  $49.73 \pm 13.15$  para Climene y Premarin, respectivamente; al cuarto ciclo fueron de  $44.81 \pm 27.01$  y  $44.60 \pm 26.09$  para Climene y Premarin, respectivamente; para el sexto ciclo fueron de  $52.46 \pm 28.83$  y  $58.94 \pm 27.99$  para Climene y Premarin, respectivamente, no encontrando diferencias estadísticamente significativas.

Lipoproteínas de baja densidad (LDL): Los niveles basales para ambos grupos fueron de  $146.39 \pm 8.28$ , al cuarto ciclo fueron de  $125.20 \pm 8.30$  y al sexto ciclo fueron de  $128.10 \pm 11.56$ , no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los valores en cada ciclo. Los niveles basales para Climene fueron de  $141.28 \pm 52.51$  y para Premarin de  $150.15 \pm 44.75$ ; al cuarto ciclo fueron de  $119.09 \pm 46.85$  para Climene y  $130 \pm 37.92$  para Premarin; al sexto ciclo fueron de  $127.07 \pm 73.34$  para Climene y de  $128.93 \pm 53.12$  para Premarin. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**Elementos de remodelado óseo:** Se midieron asimismo los elementos del remodelado óseo, éstos incluyen: fosfatasa alcalina (FA), calcio, fósforo, magnesio y relación calcio/creatinina.

Los niveles basales de fosfatasa alcalina fueron de  $187.8 \pm 12.86$ , al cuarto ciclo fueron de  $158.82 \pm 9.54$  y a los seis ciclos fueron de  $127.45 \pm 4.39$ . No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los niveles basales por grupo fueron de  $183.38 \pm 60.4$  y de  $191 \pm 80.35$  para Climene y Premarin respectivamente, al cuarto ciclo fueron de  $159.66 \pm 53.03$  y  $158.18 \pm 50.24$  para Climene y Premarin respectivamente; al sexto ciclo fueron de  $124.61 \pm 28.75$  y  $129.50 \pm 21.48$  para Climene y Premarin respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Los niveles de calcio por grupo fueron de  $8.45 \pm 0.21$  basales, a los cuatro ciclos de  $8.7 \pm 0.27$ , al sexto ciclo fueron de  $8.69 \pm 0.31$ . No encontrando diferencias significativas. Los niveles de calcio por grupo fueron de  $8.39 \pm 1.44$  y  $8.49 \pm 1.05$  para Climene y Premarin respectivamente; los niveles al cuarto ciclo fueron de  $8.27 \pm 0.86$  y  $8.52 \pm 1.0$  para Climene y Premarin respectivamente. Los niveles al sexto ciclo fueron de  $8.4 \pm 1.88$  y  $8.9 \pm 1.63$  para Climene y Premarin respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Los niveles basales de fósforo para ambos grupos fueron de  $1.5 \pm 0.175$ , al cuarto ciclo de  $2.9 \pm 0.17$  y al sexto día de  $3.71 \pm 0.33$ , no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los niveles basales por grupo fueron de  $1.42 \pm 0.87$  y  $1.55 \pm 1.114$  para los grupos de Climene y Premarin respectivamente, al cuarto ciclo fueron de  $2.9$

$\pm 0.73$  y  $2.9 \pm 1.061$  para Climene y Premarin respectivamente y al sexto ciclo fueron de  $4.29 \pm 2.43$  y  $3.28 \pm 1.23$  para los grupos de Climene y Premarin respectivamente. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Los niveles de magnesio basales para ambos grupos fueron de  $1.86 \pm 0.07$  al cuarto ciclo de  $1.92 \pm 0.055$  y al sexto ciclo de  $1.56 \pm 0.057$ , no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los niveles basales para cada uno de los grupos fueron de  $1.72 \pm 0.32$  para Climene y  $1.96 \pm 0.451$  para Premarin, al cuarto ciclo fueron de  $1.98 \pm 0.27$  y  $1.88 \pm 0.327$  para Climene y Premarin respectivamente, al sexto ciclo los niveles para el grupo de Climene fueron de  $2.02 \pm 0.390$  y de  $2.01 \pm 1.33$  para el grupo de Premarin. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

La relación calcio creatinina (CaCr) para ambos grupos fue de  $0.55 \pm 0.072$ , a cuarto ciclo fue de  $0.49 \pm 0.072$  y al sexto ciclo fue de  $0.38 \pm 0.063$ . No se encontraron diferencias estadísticamente significativas. La relación CaCr para cada uno de los grupos fue de  $0.505 \pm 0.392$  y  $0.579 \pm 0.434$  para los grupos de Climene y Premarin respectivamente; los niveles al cuarto ciclo fueron de  $0.455 \pm 0.428$  y  $0.517 \pm 0.4$  para los grupos de Climene y Premarin respectivamente; al sexto ciclo fueron de  $0.334 \pm 0.254$  y  $0.425 \pm 0.397$  para los grupos de Climene y Premarin respectivamente.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

### **MEJORIA DE LA SINTOMATOLOGIA CLIMATERICA:**

Dentro de este rubro se analizaron las siguientes variables, con respecto a una escala subjetiva de valoración por parte de la paciente y éstas se analizaron de manera independiente y pareadas para su comparación por grupo según la terapia administrada. Estas variables fueron bochornos, frecuencia de bochornos, sudoración, depresión y dispareunia.

**Bochornos:** Durante la primera entrevista el 100% de las pacientes refirieron presentar bochornos, 38.9% en forma leve y 61.1% en forma severa; posterior al tratamiento, durante la primera visita sólo el 58.3% de las pacientes manifestaron presentar bochornos, 38.9% en forma leve y 19.4% en forma severa; durante la tercera visita sólo el 41.2% de las pacientes refirió presentar bochornos, 20.6% de forma leve y 20.6% de forma severa; durante la sexta visita 48.5% de las pacientes refirió bochornos, 33.3% en forma leve y 15.2% en forma severa; durante la novena visita el 48.4% de las pacientes refirió presentar bochornos, 25.8% en forma leve y 22.6% en forma severa, durante la doceava y última visita sólo el 50% de las pacientes refirieron presentar bochornos, 36.7% en forma leve y 13.3 en forma severa.

El análisis de mejoría de los bochornos con respecto a los grupos de tratamiento se expresó de la siguiente manera: la primera visita después de iniciado el tratamiento las pacientes del grupo de Climene presentaron 43.8% de bochornos leves y 6.3% de bochornos severos, mientras que en el grupo de Premarin 35% de las pacientes presentaron bochornos leves y 30% bochornos severos; durante el sexto ciclo de tratamiento en el grupo de Climene, 26.7% presentaron bochornos leves y 6.7%, severos, mientras que en el grupo de Premarin el 38.9% presentaron bochornos leves y el 22.2% severos; durante el decimosegundo ciclo en el grupo de Climene 23.1% presentaron bochornos leves y ninguna paciente bochornos severos, mientras que en el grupo de Premarin el 47.1% presentó bochornos leves y el 23% presentó bochornos severos.

**Frecuencia de bochornos:** En la primera entrevista el 100% de pacientes refirió bochornos frecuentes de manera leve en 47.2% y 52.8% de manera severa. Después de un ciclo de tratamiento sólo en 55.6% de pacientes refirió presentar bochornos de manera frecuente, el 50% de los casos fueron leves y 5% de los casos en forma severa; durante la tercera visita sólo 41.2% refirieron bochornos frecuentes, leves en 35.3% y severos en 5.9% durante la sexta visita presentaron frecuencia de bochornos aumentada el 48.5% en forma leve el 45.5% y en forma severa el 3%; durante la novena visita 48.4% de las pacientes refirieron frecuencia aumentada de bochornos, 38.7% en forma leve y 9.7% en forma severa;

durante la décima segunda visita el 50% de las pacientes refirieron frecuencia aumentada de bochornos, 40% en forma leve y 10% en forma severa.

La mejoría en la frecuencia de los bochornos con respecto a los dos grupos fue la siguiente: Previo al inicio de tratamiento el 50% de las pacientes refirieron bochornos frecuentes en forma leve y el 50% los presentaba en forma severa, en el grupo de Climene; las pacientes del grupo de Premarin los referían de frecuencia leve en 45% y severa en 55%. La frecuencia de bochornos al primer ciclo de tratamiento para el grupo de Climene fue de 50% en forma leve y ninguna en forma severa, para el grupo de Premarin los refirieron en forma leve el 50% y en forma severa en el 10%. Al sexto ciclo en el grupo de Climene 33.3% refirieron bochornos en forma leve y ninguna en forma severa, mientras que en el grupo de Premarin 55.6% en forma leve y 5.6% en forma severa. Durante el décimo segundo ciclo 23.1% de las pacientes del grupo de Climene refirieron bochornos de frecuencia leve y ninguna de forma severa, mientras que 52.9% del grupo de Premarin refirieron bochornos de forma leve y 17.6% de forma severa.

**Sudoración:** En la primera entrevista, sin tratamiento, en referencia a la presencia de sudoración el 80.6% de las pacientes refirieron presentar este síntoma en forma leve el 25% y en forma severa el 55.6%. Después de un ciclo de tratamiento el 47.2% de las pacientes refirieron sudoración, leve en 33.3% y severa en 13.9%; al tercer ciclo, 21.2% de pacientes

refirieron sudoración 26.5% de manera leve y 14.7% de manera severa; al sexto ciclo 42.4% de las pacientes refirieron sudoración, 30.3% de forma leve y 12.1% de forma severa; al noveno ciclo 45.2% de las pacientes refirieron sudoración, 33,3% en forma leve y 12.9% en forma severa. Al décimo segundo ciclo 56.7% refirieron sudoración, 36.7% en forma leve y 20% en forma severa.

Al analizar ambos grupos comparativamente el grupo de Climene presentó previo al tratamiento, sudoración en forma leve en 25% y 50% en forma severa, el grupo de Premarin refirió 25% en forma leve y 60% en forma severa, después de un ciclo de tratamiento, en el grupo de Climene el 43.8% de las pacientes presentaron este síntoma en forma leve y 6.3% en forma severa, mientras que en el grupo de Premarin 25% lo presentaron en forma leve y 20% en forma severa. Al sexto ciclo de tratamiento el grupo de Climene presentó sudoración en forma leve en 13.3% y 6.7% en forma severa, mientras que en el grupo de Premarin refirieron sudoración leve 44.4% y severa 16.7%, al décimo segundo ciclo el grupo de Climene refirió 30.8% de sudoración leve y 7.7% de severa, mientras que en el grupo de Premarin 41.25 refirieron sudoración leve y 29.4% severa.

**Depresión:** Para ambos grupos, la frecuencia basal de depresión fue de 80.5%, leve en 19.4% y severa en 61.1%, al primer ciclo de tratamiento fue de 66.6%, leve en 47.2% y severa en 19.4%; al tercer ciclo fue de 70.6%, leve en 26.6% y severa en 44.1% al sexto

ciclo 69.7% refirieron depresión, leve en 33.3% y severa en 36.4%; al noveno ciclo 71% refirieron depresión, leve en 32.3% y severa en 38.7%; al décimo segundo ciclo 76.6% refirieron depresión, leve en 43.3% y severa en 33.3%.

Analizando ambos grupos de manera comparativa, la frecuencia basal fue de 37.5% leve y 50% severa en el grupo de Climene y 5% leve y 70% severa en el grupo de Premarin. Al primer ciclo de tratamiento en el grupo de Climene refirieron depresión leve en 56.3% y 18.8% en forma severa, mientras que en el de Premarin 40% en forma leve y 20% en forma severa. Al sexto ciclo en el grupo de Climene 40% refirieron depresión leve y 26.7% en forma severa, mientras que en el grupo de Premarin 27.8% en forma leve y 44.4% en forma severa; al décimo segundo ciclo en el grupo de Climene 61.5% refirieron depresión leve y 15.4% depresión severa, mientras que en el grupo de Premarin 29.4% refirieron depresión leve y 47.1% de forma severa.

**Dispareunia:** El análisis de la presencia de dispareunia para ambos grupos, sin tratamiento fue de 41.6%, de forma leve en 22.2% y de forma severa en 19.4%; al primer ciclo de tratamiento 25% refirieron dispareunia, 19.4% de forma leve y 5.6% de forma severa; al tercer ciclo 20% refirieron dispareunia, 14.3% en forma leve y 5.7% en forma severa; al sexto ciclo 29.4% refirieron dispareunia, 20.6% en forma leve y 8.8% en forma severa; al noveno ciclo 34.4% refirieron dispareunia, 25% en forma leve y 9.4% en forma



severa; al doceavo ciclo 41.9% refirieron dispareunia, 29% en forma leve y 19.9% en forma severa.

Al comparar ambos grupos el grupo de Climene presentó dispareunia en forma leve en 31.3% y severa en 12.5%; mientras que en el grupo de Premarin se presentó en forma leve en 15% y severa en 15%; al primer ciclo de tratamiento en el grupo de Climene, refirieron dispareunia en forma leve en 25% y ninguna en forma severa, mientras que en el grupo de Premarin refirieron dispareunia leve en 15% y severa en 10%; al sexto ciclo en el grupo de Climene refirieron dispareunia leve el 26.7% y severa en 6.7%, en el grupo de Premarin refirieron dispareunia leve el 15.8% y severa el 10.5%, al décimo segundo ciclo el grupo de Climene refirió dispareunia leve en 30.8% y severa en 7.7%, mientras que el grupo de Premarin refirió dispareunia leve en 27.8% y severa en 16.7%

### EDAD DE LAS PACIENTES

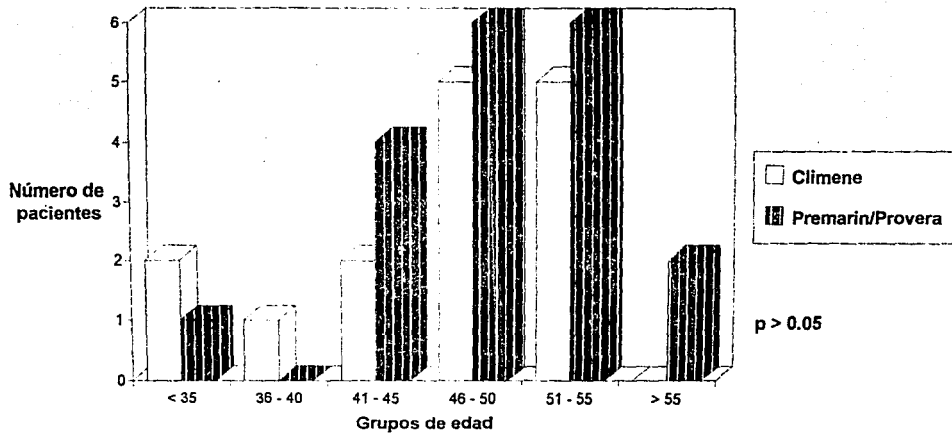


Figura 1

### EDAD DE MENOPAUSIA

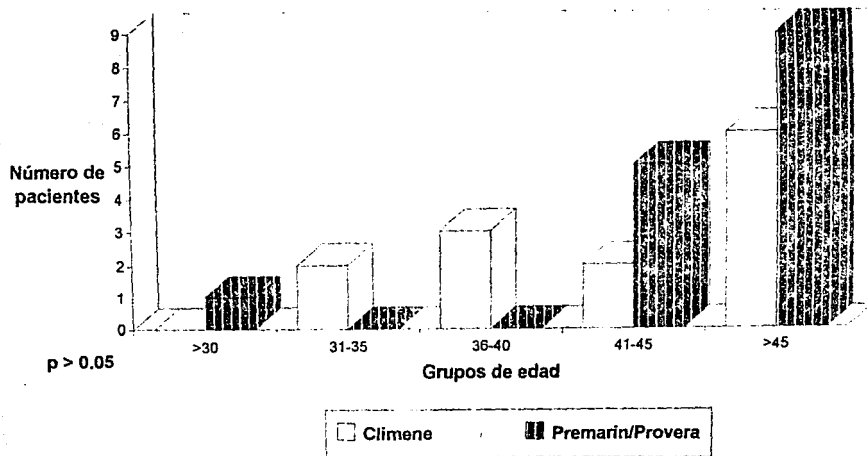


Figura 2

## Factores de riesgo para Enfermedad cardiovascular

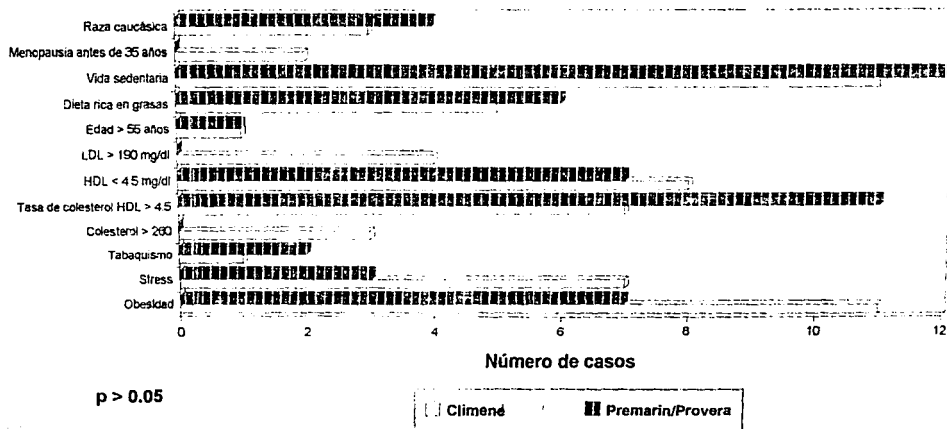


Figura 3

ESTA TESIS NO DEBE  
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

### Factores de riesgo para cáncer de endometrio

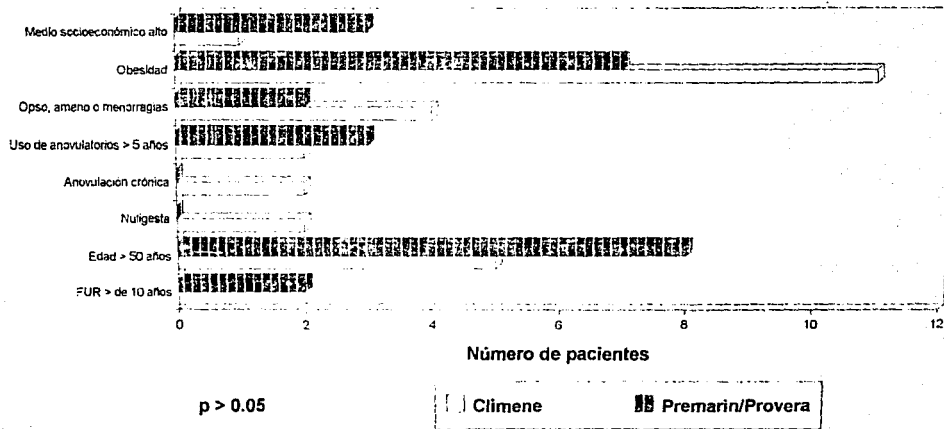


Figura 4

## Factores de riesgo de osteoporosis

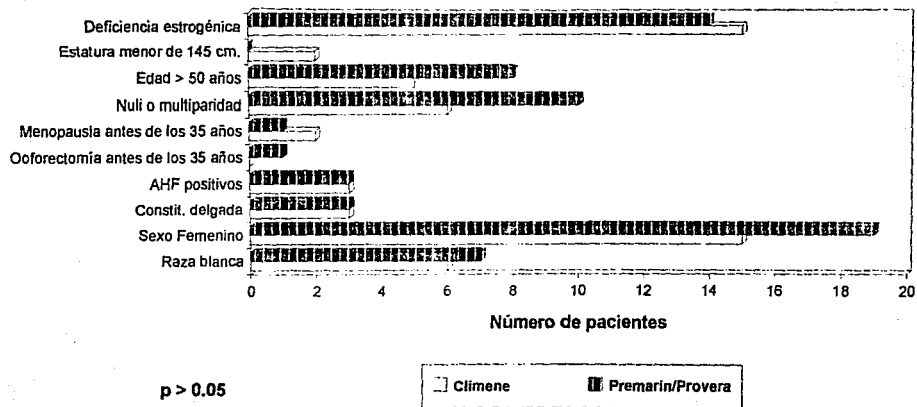
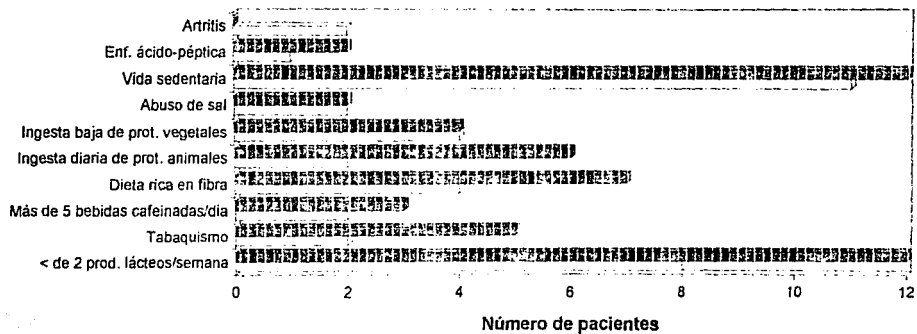


Figura 5

## Factores aceleradores de osteoporosis



$p > 0.05$



Figura 6

## Factores de riesgo para cáncer de mama

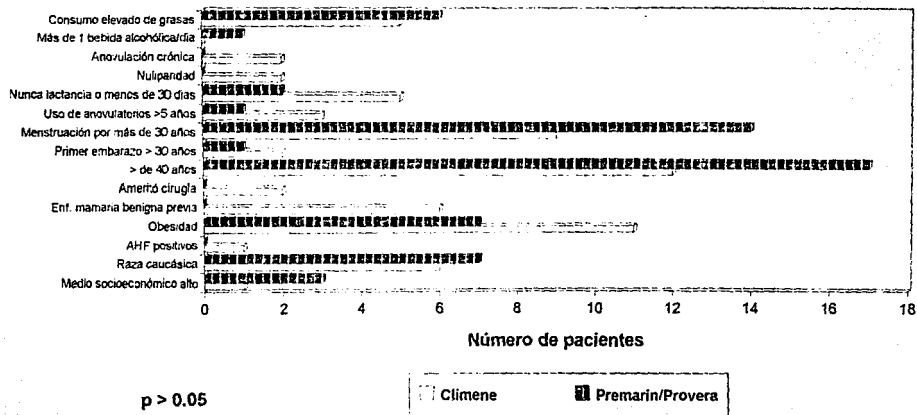


Figura 7



---

## DISCUSION

Dentro de las drogas que solas o en combinación se han diseñado para la terapia hormona sustitutiva (THS) encontramos que la preparación ideal deberá ser aquella que en menores concentraciones alcance a revestir la sintomatología climérica sin causar efectos colaterales indeseados. En la actualidad esta terapia consiste típicamente en la administración diaria de un estrógeno y la suplementación con una progestina sintética por 10 a 14 días de cada ciclo. Este tipo de terapia sustitutiva es efectiva para revertir los síntomas climéricos y proteger al endometrio del desarrollo de hiperplasia. Sin embargo existen algunos efectos no deseados que reducen la aceptación al método, en nuestro estudio evaluamos los siguientes efectos: tensión mamaria, edema, náusea y cefalea. En el rubro de tensión mamaria durante los meses en que se evaluó este sintoma, las pacientes del grupo de Climene lo presentaron en menor porcentaje, con respecto a las pacientes del grupo de Premarin. La presencia de edema, referido por las pacientes, fue mayor en el grupo al que se le administró Climene en comparación con aquellas que recibieron Premarin/Provera. En ambos grupos las pacientes refirieron igual número de eventos nauseosos.

Con lo que respecta a la presentación de cefalea, el sintoma se redujo, pero clínicamente disminuyó en mayor grado en el grupo de Climene.

Los resultados de este estudio sugieren que ambas combinaciones de terapéutica sustitutiva en los grupos evaluados y comparados entre sí, reducen de manera clínicamente aceptable para la paciente la sintomatología vasomotora. Demostrando la reducción en la presencia de bochornos en un 50% al finalizar el tratamiento, en ambos grupos. Mientras que al comparar por grupos, el que mostró una mayor reducción en la severidad y frecuencia de los bochornos fue el grupo de Climene; la frecuencia de los bochornos llegó a desaparecer solamente en el grupo al que se le administró este medicamento. Otro de los parámetros estudiados fue la sudoración, la cual se redujo casi a la mitad al finalizar el tratamiento en ambos grupos. Al comparar los grupos entre sí, se demostró que el que utilizó Climene, redujo hasta un cuarto la presencia de este síntoma.

Los problemas relacionados al estado de ánimo y a la depresión son eventos significativos durante la vida de la mujer con síndrome climatérico. El incremento de la depresión durante la postmenopausia parece ser debido a un estado disfórico y al aumento en la irritabilidad. Aparentemente esta sintomatología es más común en mujeres perimenopáusicas. En el presente estudio la terapia hormonal sustitutiva no demostró mejoría de la depresión a lo largo del tratamiento. Probablemente este síntoma se vea influenciado por otros factores como el desempleo y el nivel socioeconómico bajo (7) u otros factores fuera del análisis del presente trabajo.

La presencia de deseo sexual en pacientes con síndrome climatérico se ve disminuida por reducción de la libido y/o la presencia de dispareunia. Por lo que este síntoma fue analizado. Se observó que al igual que la presencia de depresión, este síntoma no mejoró a lo largo del tratamiento, aunque se observó una mejor respuesta en el grupo al que se le administró Clímene.

El análisis del perfil gonadal en todas nuestras pacientes tendió a la reducción de los niveles de hormona luteinizante en ambos grupos, no así para la hormona foliculo estimulante, en la cual aumentaron los niveles a lo largo del tratamiento, en ambos grupos. Esto demuestra que con las concentraciones utilizadas de estrógenos la hormona foliculo estimulante no se vió disminuida, y aunque los síntomas vasomotores si demostraron mejoría, esto sugiere que la cantidad de estrógenos administrada puede no ser suficiente para reducir la secreción de gonadotropinas hipofisarias a esta dosis. Sin embargo las concentraciones medias de estradiol fueron aumentando conforme el estudio avanzaba, dato que por si mismo no se correlaciona clinicamente con la ausencia de mejoría en la dispareunia y la depresión.

El perfil de lípidos estudiados comprendió: Colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de baja densidad. Se conoce que las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad y de triglicéridos tienden a aumentar en la postmenopausia,

por lo que se desea el efecto de los estrógenos en la disminución de estos niveles, con aumento de las lipoproteínas de alta densidad, sin embargo se ha observado que el añadir una progestina a la terapia de reemplazo revierte estos efectos benéficos. En los resultados del perfil de lípidos se demostró en el presente estudio, que en ninguno de los casos existe una mejoría dramática de cualquiera de los parámetros estudiados, sin embargo existió una reducción mínima en las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad y un pequeño aumento en las concentraciones de lipoproteínas de alta densidad, el colesterol permaneció en concentraciones normales, pero los triglicéridos aumentaron a lo largo del estudio. Esto demuestra que existe una discreta mejoría en el riesgo cardiovascular en las pacientes que reciben terapia sustitutiva combinada, sin hacer diferencia entre ambos grupos terapéuticos; esto abre un nuevo campo de investigación para la evaluación del riesgo cardiovascular en pacientes postmenopáusicas en regímenes sustitutivos solamente con estrógenos.

Se sabe que la pérdida ósea durante la postmenopausia se relaciona al hipoestrogenismo, en trabajos recientes se sugiere que los estrógenos evitan la reabsorción ósea, mientras que las progestinas independientemente a los estrógenos promueven la formación ósea (38). En nuestro estudio, al analizar factores de formación ósea observamos que la actividad de la fosfatasa alcalina disminuyó de manera constante a lo largo del estudio, y el calcio sérico tuvo una tendencia a la disminución, sin existir diferencias entre ambos grupos. Los factores que determinaron la tasa de destrucción ósea en nuestro

estudio, fueron: los fosfatos séricos y la relación calcio/creatinina urinarias, en ambas se demostró mejoría. Los fosfatos tendieron a incrementarse a lo largo del tratamiento y la relación calcio/creatinina disminuyó, es de hacer notar que esta relación no llegó a estar por debajo de los límites de normalidad. Sugiriendo que la terapia hormonal sustitutiva no es el único factor que influye en la detención de la pérdida ósea, sino que como es sabido la actividad física, la raza, la obesidad y el tabaquismo son otras variables que deberán analizarse.

Mediante las observaciones realizadas en este estudio no es posible diferenciar pocas mejorías de los parámetros analizados, de forma contundente.

En algunos parámetros el grupo de Valerianato de estradiol/acetato de ciproterona demostró buena aceptación y mejoría en algunos síntomas específicos; como también lo demostró el grupo de estrógenos equinos conjugados/acetato de medroxiprogesterona.

Sin embargo el análisis de los datos de ambos grupos demuestra con seguridad la presencia de efectos benéficos en estas mujeres, aunque sabemos que el número de participantes en este estudio es limitado, estamos seguros de los beneficios que ofrece la terapia sustitutiva. Pensamos que entre más rápido se instaure el tratamiento mayores

beneficios traerá a la paciente, sobre todo en la sintomatología de la esfera afectiva y en la prevención de la pérdida ósea.

Una de las grandes limitantes del presente estudio fue el número de pacientes, el cual hizo que los límites de confianza en el análisis estadístico tuvieran que aumentar, reduciendo de esta manera el número de variables que pudieron haber demostrado una diferencia estadísticamente significativa.

## BIBLIOGRAFIA

---

- 1.- Utian WH, Serr D: The climateric syndrome. In van keep PA, Greenblatt R, Albeaux-Fernet F (eds): *Consensus on menopause research: A summary of international opinion*. Lancaster, England, MTP Press, 1976, p1.
- 2.- Mac Gregor C: Riesgos y beneficios de la terapia hormonal. Pag. 298-301. *Temas actuales de Ginecología y Obstetricia*. 1991. Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, A.C.
- 3.- Sherman MB, Korenman SA: Hormonal characteristics of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 12: 77, 1967.
- 4.- Noel CT, Reed MJ, Jacobs HS, James VHT: The plasma concentration of oestrone sulphate in postmenopausal women: lack of diurnal variation, effect of ovariectomy, age and weight. *J Steroid Biochem* 14: 1101. 1981.
- 5.- Mc Kinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG: The normal menopause transition. *Maturitas* 14: 103, 1992.
- 6.- Utian WH: The symptom complex associated with the menopause. *Semin Reprod Endocrinol* 1: 1, 1983.
- 7.- Koster A, Davidsen M: Climateric complaints and their relation to menopausal development - a retrospective analysis. *Maturitas* 17: 155, 1993.

- 8.- Mc Kinlay S, Jefferys M: The menopausal syndrome. Br J Prev Soc Med 28: 108, 1974.
- 9.- De Fazio J, Meldrum OB, Laufer L, Vale W, Rivier J, Lu JKH, Judd HL: Induction of hot flashes in premenopausal women treated with a long-acting an RH agonist. J Clin Endocrinol Metab 56: 445, 1983.
- 10.-Mc Kinlay JB, Mc Kinlay SM, Brambilla DJ: Health status and utilization behaviour associated with menopause. Am J Epidemiol 125: 110, 1987.
- 11.-Meldrum DR, De Fazio JD, Erliky, Lu JKH, Wolfen AF, Carlson HE, Hershman JM, Judd HL: Pituitary hormones during the menopausal hot flash. Obstet Gynecol 64: 752, 1984.
- 12.-Laufer LR, Erliky, Meldrum DR: Effect of clonidine on hot flashes in postmenopausal women. Obstet Gynecol 60: 583, 1982.
- 13.-Casper RF, Yen SSC: Neuroendocrinology of menopausal flushes: an hypothesis of flush mechanism. Clin Endocrinol 22: 293, 1985.
- 14.-De Moraes-Ruehsen M, Jones AS: Premature ovarian failure. Fertil Steril 18: 440, 1967.
- 15.-Kelsey JL: Epidemiological studies, at research directions in osteoporosis. National Institutes of Health Feb 9-11, 1987.
- 16.- Albright et al: Postmenopausal osteoporosis. JAMA 116: 2465, 1941.



- 17.-Houssain M: Parathyroid activity and postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1: 373, 1970.
- 18.-Stock JL et al: Effects of a short course of estrogen on mineral metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 595, 1985.
- 19.-Marcus R et al: Conjugated estrogens in the treatment of postmenopausal women with hyperparathyroidism. *Ann Int Med* 100: 633, 1984.
- 20.-Atkins D et al: The effect of oestrogens on the response of bone to parathyroid hormone in vitro. *J Endocrinol* 54: 107, 1972.
- 21.-Stevenson JD: Calcitonin and the calcium regulating hormones in postmenopausal women. Effects of oestrogens. *Lancet* 11: 693, 1985.
- 22.-Lindsay R et al: The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 63: 759, 1984.
- 23.-Genant HK et al: Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: A sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *An Int Med* 97: 699, 1982.
- 24.-Roberts WC, Giraldo AA: Bilateral oophorectomy in menstruating women and accelerated coronary atherosclerosis: an unproved connection. *Am J Med* 67: 363, 1979.
- 25.-Vick H et al: Noncontraceptive estrogens and nonfatal myocardial infarction. *JAMA* 240: 2548, 1978.

- 26.-Burch JC: The effects of long-term estrogen replacement therapy. I Metabolic effects. *Am J Obstet Gynecol* 133: 525, 1979.
- 27.-Judd HL: The menopause- Its symptoms. Southwestern Gynecologic Assembly. 22nd Annual Meeting Dec. 3, 4 and 5, 1987.
- 28.-Hasselquist MA et al: Isolation and characterization of the estrogen receptor in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 50: 76, 1980.
- 29.-Avis EN, Mc Kinlay SM: A longitudinal analysis of women's attitude toward the menopause: results from the Massachusetts Women's Health Study. *Maturitas* 13: 65, 1991.
- 30.-Holte A, Mikkelsen A: Psychosocial determinants of climateric complaints. *Maturitas* 13: 205, 1991.
- 31.-Groenvelde FPMJ, Bareman FP, Barentsen R, Dokter HJ, Drogendijk AC, Hoes AW: Relationships between attitude towards menopause, well-being and medical attention among women aged 45-60 years. *17: 77, 1993.*
- 32.-Mac Donald PC, Edman CD, Hemsell DL, Porter JD, Siiteri PK: Effect of obesity on conversion of plasma androstenedione to estrone in postmenopausal women with and without endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 130: 448, 1978.
- 33.- Judd HL, Shamonki IM, Frumar AM, Lagasse LD: Origin of serum estradiol in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 59: 680, 1982.

- 34.-Ausberg SB, Kaplan AL: Precursors of corpus cancer. IV. Adenomatous hyperplasia as stage o carcinoma of the endometrium. *J Obstet Gynecol* 87: 662, 1963.
- 35.-Whitehead MI, Townsend PT, Ryse-Davies J, Ryder TA, King RJB: Effects of estrogens and progestins on the biochemistry and morphology of the postmenopausal endometrium, *N Engl J Med* 305: 1599. 1981.
- 36.-Weiss NS, Szekely DR, Austin DF: Increasing incidence of endometrial cancer in the United States. *N Engl J Med* 294- 1259, 1976.
- 37.-King RJB, Whitehead ML, Campbell S, Minardi J: Effect of estrogen and progestin treatments on endometria from postmenopausal women. *Cancer Res* 39: 1094, 1979.
- 38.-Casper RF, Chapdelaine A: Estrogen and interrupted progestin: A new concept for menopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 168: 1188, 1993.
- 39.-Koninckx PR, Lauweryns JM, Cornillie FJ: Endometrial effects during hormone replacement therapy with a sequential oestradiol valerate/cyproterone acetate preparation. *Maturitas* 16: 97, 1993.
- 40.-Hoover R, Aray LA, Cole P, Mac Mahon B: Menopausal estrogens and breast cancer. *N Engl J Med* 295: 401, 1976.
- 41.-Laragh JH, Sealey JE, Ledingham JA, Newton MA: Oral contraceptives: renin aldosterone and high blood pressure. *JAMA* 201: 918, 1967.
- 42.-Stadel BV: Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 305: 612, 1981.

- 43.-Von Kaulla E, Oregnaveller W, Van Kaulla KM: Conjugated oestrogens and hypercoagulability. *Am J Obstet Gynecol* 122: 688, 1975.
- 44.-Bonnar J, Haddon M, Hunter DH, Richards DH, Thornton C: Coagulation system changes in postmenopausal women receiving oestrogen preparations. *Postgrad Med J* 52 (Suppl 6): 30, 1976.
- 45.-Heuman R, Larsson-Cohn U, Hanmar M, Tiselius HA: Effects of postmenopausal ethinyl estradiol treatment on gallbladder bile. *Maturitas* 2: 69, 1979.
- 46.-Mandel FP, Geola FL, Luj KH et al: Biologic effects of various doses of ethinyl estradiol in postmenopausal women. *Obste Gynecol* 59: 673, 1982.
- 47.-Mandel FP, Geola FL, Meldrum OR et al: Biological effects of various doses of vaginally administered conjugated equine estrogens in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 57: 133, 1983.
- 48.-Goebelsmann U, Masbchak CA, Mishell DR: Comparison of hepatic impact of oral and vaginal administration of ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 151: 868, 1985.
- 49.-Laufer LR, De Fazio JK, Lu JKH, et al: Estrogen replacement therapy by transdermal estradiol administration. *Am J Obstet Gynecol* 146: 533, 1983.
- 50.-Padwick M, Endacott J, Whitehead MI: Efficacy acceptability and metabolic effects of transdermal estradiol in the management of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 152: 1085, 1985.

- 51.-Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA et al: Biologic effects of transdermal estradiol. *N Engl J Med* 314: 1615, 1986.
- 52.-Cambrell RD Jr: The menopause: benefits and risks of estrogen-progestogen replacement therapy. *Fertil Steril* 37: 457, 1982.
- 53.-L'Hermite M: Risks of estrogens and progestagens. *Maturitas* 12: 215, 1990.
- 54.-Lauritzen C: Clinical use of oestrogens and progestogens. *Maturitas* 12: 199, 1990.
- 55.-Christiansen C, Riis BU: Hormonal replacement therapy and the skeletal system. *Maturitas* 12: 247, 1990.
- 56.-Greenblatt RB, Barfield WE, Garner JF, Calk GL, Harrod JP Jr: Evaluation of an estrogen androgen, estrogen-androgen combination and a placebo in the treatment of the menopause. *J Clin endocrinol* 10: 1547, 1950.
- 57.-Goodman AA, Goodman LS, Gillman A: Estrógenos y progestágenos. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 6a. Ed. P: 1386, Ed. Panamericana. México, D.F. 1984.
- 58.-Lindsay R, Hart M, Clark DM: The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 63: 759, 1984.
- 59.-Goebelsmann U, Mashchak CA, Mishell OR Jr: Comparison of hepatic impact of oral and vaginal administration of ethinyl estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 151: 868, 1985.

- 60.-Jensen R, Riis BJ, Strom V, Nilas L, Christiansen C: Long term effects of percutaneous estrogen and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 156: 66, 1987.
- 61.-Riis BJ, Thomsen K, Strom V, Christiansen C: The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. *Am J Obstet Gynecol* 156: 61, 1987.
- 62.-Gibbons WE, Moyer DL, Lobo RA, Roy S, Mishell DR Jr: Biochemical and histologic effects of sequential estrogen/progestin therapy on the endometrium of postmenopausal Women. *Am J Obstet Gynecol* 154: 456, 1986.
- 63.-Ettinger B, Genant HK, Cann CE: Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Int Med* 106: 40, 1987.
- 64.-Magos AL, Brincat M, Studd JWW, Wardle P, Schlesinger P, O'Dowd T: Amenorrhea and endometrial atrophy with continuous oral estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 65: 496, 1985.
- 65.-Pérez-Palacios G, Garza-Flores J, Hall PE: Significado biológico del metabolismo de progestinas sintéticas. *Avances recientes en regulación de la fertilidad*. Vol. 1, Ed. Piensa, México, D.F. 1987 P. 40.
- 66.-Christiansen C, Riis BJ, Nilas L, Rodbro P, Deftos L: Uncoupling of bone formation and resorption by combined estrogen and progestagen therapy in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 2: 800, 1985.

Comparación de una nueva preparación combinada secuencial, SDH 461 AC (Climene) contra una THR oral estándar (Premarin + Provera) en mujeres climatéricas en el INPer.

98.

67.-Schneider HPG, Genazzani AR: Clinical experiences with a non-androgenic progestogen in an estradiol-valeriate-containing regimen for hormone replacement therapy. New developments in biosciences. Ed Gruyter De, Berlin, New York. 1992, p. 17.