



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

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

**UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 28 GABRIEL MANCERA**

**" DOSIS BAJAS Y ULTRABAJAS CON TERAPIA ESTROGÉNICA PARA EL CONTROL  
DE SÍNTOMAS CLIMATÉRICOS "**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:**

***M E D I C I N A F A M I L I A R***

**P R E S E N T A:**

***Dra. Jacqueline Solano Ayala***

***ASESOR: Dr. Sebastián Carranza Lira.***

**MEXICO. D. F.**

**Octubre 2006.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## **FIRMAS**

---

**Dr. Gerardo Velásquez Espejel**

Director UMF No. 28 " Gabriel Mancera "

---

**Dr. Augusto Bernardo Torres Salazar**

Coordinador clínico de educación e Investigación en Salud  
Titular de la residencia en la especialidad de Medicina Familiar  
UMF 28 Gabriel Mancera IMSS

---

**Dr. Sebastián Carranza Lira**

**Asesor de tesis**

Medico especialista en ginecología, obstetricia,  
y en biología de la reproducción humana  
Director de la división de investigación en salud,  
Hospital de Ginecobstetricia " Luis Castelazo Ayala "  
Investigador Nacional, SNI

“ DOSIS BAJAS Y ULTRABAJAS CON TERAPIA ESTROGENICA PARA EL CONTROL  
DE SINTOMAS CLIMATERICOS ”

Este trabajo se realizó en el departamento de Ginecología endocrina y Climaterio del Hospital de Ginecología y Obstetricia “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social, bajo la asesoría del Dr. Sebastián Carranza Lira, jefe de la División de Investigación en salud.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres que sin escatimar esfuerzo alguno, y a su apoyo incondicional y moral que siempre me han brindado, por guiarme y alentarme acertadamente ante los obstáculos que se me presentan, ya que me hacen ser mejor cada día.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social, que me ha brindado ser parte de él y abrirme las puertas para realizar la especialidad.

Muy afectuosamente agradezco a mi Asesor: Dr. Sebastián Carranza Lira, ya que gracias a que me brindo su apoyo y la oportunidad de formar parte de su equipo de investigación, así mismo su confianza, paciencia, y experiencia, que me guiaron para la realización y culminación de este trabajo.

A los profesores titulares de la especialidad, sobretodo al Dr. Bernardo Augusto Torres Salazar, por la motivación e impulso de incursionar al estudio del campo de Investigación.

A cada una de las pacientes que formaron parte del estudio ya que nos brindaron su participación y su confianza.

Gracias a cada uno de los implicados en mi formación.

***Dra. Jacqueline Solano Ayala.***

## INDICE

<b>1 RESUMEN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Introducción.....	1
1.2 Objetivo.....	1
1.3 Material y métodos.....	1
1.4 Resultados.....	1
<b>2 INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>2</b>
<b>3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>6</b>
<b>4 JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>5 OBJETIVO.....</b>	<b>8</b>
<b>6 HIPÓTESIS.....</b>	<b>9</b>
<b>7 MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>10</b>
<b>8 RESULTADOS.....</b>	<b>12</b>
<b>9 DISCUSIÓN.....</b>	<b>13</b>
<b>10 CONCLUSIONES.....</b>	<b>14</b>
<b>11 BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>15</b>
<b>12 TABLAS.....</b>	<b>17</b>
12.1 Tabla I datos generales en ambos pacientes .....	17
12.2 Tabla II datos generales después del tratamiento.....	18
12.3 Tabla III valor al inicio y al final del tratamiento en ambos grupos .....	19
12.4 Tabla IV promedio de disminución de los síntomas en ambos grupos.....	20

<b>13 ANEXOS.....</b>	<b>21</b>
13.1 Hoja de captación de datos.....	21
13.2 Carta de consentimiento informado para participar en el estudio.....	24

## RESUMEN

**Introducción:** Los ensayos clínicos recientes han hecho reconsiderar las indicaciones de prescripción para la terapia hormonal de reemplazo (THR). La dosis baja se ha propuesto para esas pacientes intolerantes a dosis regulares, con un control adecuado de los síntomas.

**Objetivo:** evaluar la terapia de dosis baja y ultra baja de estrógenos conjugados (EC) para el control de los síntomas vasomotores.

**Material y métodos:** Se enlistaron 35 mujeres posmenopáusicas sanas con síntomas climatéricos de moderados a severos. Los síntomas se evaluaron al inicio y a los tres meses de iniciado el tratamiento, se evaluó el índice de Kupperman (IK), también se realizó ultrasonografía pélvica, para la evaluación del espesor endometrial. Fueron asignadas aleatoriamente para recibir alguna de las siguientes terapias: I) Estrógenos conjugados esterificados (ECE) 0.156 mg/día (dosis ultra-baja) (N = 18) ó II) ECE 0.312 mg/día (dosis baja) (N = 17) por 12 semanas. El análisis estadístico se hizo con la prueba t de student para muestras independientes y pareadas.

**Resultados:** En el grupo I y II la tasa de abandono fue de 33.3% y 47.0% respectivamente. No se encontró diferencia entre ambos grupos ni en edad, índice de masa corporal, como tampoco en el IK. El IK a fines del estudio fue  $47.8 \pm 37.9$  y  $48.9 \pm 33.2$  para el grupo I y el grupo II respectivamente, con disminución de 32.1% y 37 % sin diferencias entre los grupos. Al comparar cada grupo por separado. En el grupo I hubo disminución del IK pero sin significado estadístico. En el grupo II hubo disminución estadísticamente significativa en el IK. El espesor endometrial aumentó de  $2.5 \pm 1.0$  a  $4.2 \pm 1.7$  mm en el grupo I, y de  $3.5 \pm 1.3$  a  $6.0 \pm 1.4$  mm.

**Conclusiones:** Las dosis bajas y ultra bajas de estrógenos conjugados son útiles en la disminución de síntomas climatéricos.

**Palabras clave:** dosis, baja, ultra baja, terapia estrogénica (TE), estrógenos conjugados esterificados, índice de Kupperman (IK), terapia hormonal de reemplazo (THR).



## INTRODUCCIÓN

El climaterio es la etapa de la vida de la mujer relacionada con la disminución fisiológica de las funciones ováricas (gametogénicas y esteroideogénicas) que se acompaña de manifestaciones clínicas y paraclínicas y que va, aproximadamente, de los 35 a los 65 años de edad.

El síndrome climatérico es el conjunto de síntomas y signos que anteceden y siguen a la menopausia, como consecuencia de la declinación o cese de la función ovárica.

La menopausia natural: es el último periodo menstrual que ocurre debido a la pérdida de la actividad folicular del ovario. Se diagnostica en retrospectiva, una vez que han transcurrido doce meses consecutivos de amenorrea. En México, el promedio de edad en que se presenta es a los 48 años.

La menopausia inducida: Es el cese de la menstruación debido a la pérdida de la función ovárica no fisiológica (por extirpación quirúrgica de ambos ovarios, por quimioterapia o radiación, pero no por histerectomía [1]).

Al periodo del climaterio llegan cada vez mayor número de mujeres debido a que la esperanza de vida se ha incrementado. Considerando esto, se estima que para el año 2010 una de cada cinco mujeres será anciana, para el año 2020, 700 millones serán posmenopáusicas y 7% de la población tendrá más de 75 años de edad.

Se calcula que para el año 2025, 60 millones de mujeres en Estados Unidos serán mayores de 65 años. En 1990, en Latinoamérica existían 31.1 millones de mujeres mayores de 50 años y para el año 2030 se estima que serán 111.7 millones. La tasa de crecimiento de las mujeres mayores de 50 años entre el año 2000 y el 2010 será de 3.57%, y el promedio de las que alcanzarán la edad de 50 años entre el año 2020 y el 2030 será de 4 495 millones. Todo esto representa un problema de salud, dado el mayor número de enfermedades crónicas degenerativas que se presentan con la edad avanzada; por eso ha crecido el interés en el climaterio en forma importante [2].

El principal cambio endocrino después de la menopausia es la deficiencia de estrógenos. Esta disminución en las concentraciones de estrógenos se asocia a pérdida acelerada de masa ósea e incremento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares [2].

El elemento fisiopatológico fundamental del climaterio femenino lo constituye el cese de la función ovárica, lo cual origina un déficit estrogénico que a su vez provoca cambios *inmediatos*: bochornos, depresión, sequedad vaginal y de mucosas, entre otros, conocidos como síndrome climatérico (SC) y *mediatos*: aumento en la incidencia y mortalidad por osteoporosis y aterosclerosis. Ambas modificaciones limitan la calidad y la expectativa de vida de la mujer [3].

Los elementos antes expuestos conducen a determinar si se debe tratar o no el climaterio femenino. En caso afirmativo sería preciso determinar qué medicamentos emplear, por cuánto tiempo, conocer su utilidad, así como la aceptación de su empleo y la disposición del médico para su indicación. Estas inquietudes surgen porque la estrogenoterapia ha sido asociada tanto al cáncer de mama como al de endometrio, por el criterio médico de que no se debe tratar lo que es fisiológico, porque no todos los autores están convencidos del efecto protector de los estrógenos durante la etapa climatérica [3].

Se ha encontrado que más del 50 % de las mujeres entre 40 y 59 años padecen o refieren alguno de los síntomas o signos del síndrome climatérico y que el 40% de ellas concurre al médico en especial al ginecólogo y al médico familiar en busca de ayuda, por estas razones se a propuesto analizar la necesidad del uso de la THR, conocer a corto plazo los resultados de su empleo y la disposición del ginecólogo y del médico familiar para indicarla [3].

Después de estudiosos clínicos recientes tales como el estudio denominado Iniciativa para la salud de las mujeres (WHI, de Women's Health Initiative) diseñado para evaluar la utilidad, en mujeres posmenopáusicas sanas, de los estrógenos conjugados equinos, asociados a medroxiprogesterona, en la prevención primaria de la enfermedad coronaria y del cáncer de mama.

Así mismo, el estudio de millón de mujeres (Million woman study.)

Las indicaciones de la terapia hormonal han cambiado. Realmente su indicación principal es para el control de los síntomas del climaterio [4, 5].

La tendencia para la prescripción de terapia hormonal (TH) es que se deberá utilizar el estrógeno más bajo o dosis de estrógeno-progesterona que pueden lograr el control de los síntomas [6].

La dosis baja se ha propuesto desde hace mucho tiempo para esas pacientes intolerantes a dosis habituales, y se ha informado que es útil para el aumento de densidad ósea, así como para el control de los síntomas climatéricos y mejoría en algunos de los marcadores intermedios de riesgo cardiovascular. Los efectos secundarios, entre ellos el sangrado o manchado uterino, así como otros efectos secundarios han obligado a la búsqueda de dosis más bajas. No hay aún estudios prospectivos que demuestren beneficio como sería la disminución de eventos coronarios (por ejemplo infartos) o de fracturas por osteoporosis [7-9].

Varios estudios han mostrado que existe mejoría de los síntomas climatéricos después de la administración de terapia de estrógeno (TE) en dosis bajas. En uno de estos estudios en los que se utilizó 25 µg de TE transdérmica por 12 semanas, hasta un 83% de reducción en la frecuencia de los síntomas vasomotores, [10], mientras que con dosis habituales (50 µg) se logró una disminución del 95%.

En otro estudio para la atrofia vaginal, en el que fueron utilizados 0,3 mg de estrógenos conjugados esterificados (ECE), el índice de la maduración aumentó 34% después de 16 semanas, mientras que en el grupo placebo sólo aumentó 11%, el número de células superficiales aumentó 81% en el grupo de TE, mientras que en el grupo placebo este aumentó 40% [11].

El estudio HOPE es uno de los estudios claves que ha hecho varias evaluaciones con dosis bajas de TE y terapia con estrógeno más progestageno (EP). El grupo con 0.625 mg. de estrógenos conjugados equinos (EEC) se informó que hubo una disminución del 93% en la frecuencia, mientras que en el grupo con 0.3 mg la disminución fue del 72%.

En esos grupos que recibieron EEC y acetato de medroxyprogesterona (AMP) en dosis de 0.625/2.5 mg ó 0.3/1.5 mg, se logró una disminución del 90% en ambos grupos. Cuando la severidad se evaluó, la disminución fue del 62% para la dosis habitual de EEC, mientras que era 42% para la dosis baja y 76% para tanto los grupos de EEC como los grupos de AMP [12].

La dosis ultra baja recientemente se ha utilizado como una alternativa para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas y se ha demostrado un buen resultado en el aumento la densidad ósea [13, 14].

Así que como terapia de estrógeno a dosis bajas, ha sido efectiva en el control de los síntomas climatéricos, el objetivo de este estudio fue evaluar las dosis ultra bajas de TE para el control de los síntomas vasomotores en la comparación con las dosis bajas.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuales serán los efectos de 0.312 mg/día y 0.156 mg/día, de Estrógenos Conjugados, esterificados en el control de los síntomas climatéricos?

## JUSTIFICACIÓN

Debido a que la mayor parte de las mujeres perimenopáusicas tienen síntomas propios del climaterio, como bochornos, alteraciones del sueño, cambios de humor, atrofia urogenital y otros episodios adversos que pueden disminuir la calidad de vida. Esta indicada la terapia hormonal de reemplazo (THR), para el control de síntomas climatéricos. Sin embargo, la baja adherencia terapéutica de las dosis tradicionales y los efectos secundarios de dosis habituales de THR, han obligado a la búsqueda de dosis más bajas como alternativa en THR.

## OBJETIVO

Valorar los efectos clínicos de la terapia hormonal de reemplazo (THR) con dosis bajas y ultra bajas de estrógenos conjugados en el control de los síntomas climatéricos.

## **HIPOTESIS**

Los síntomas del climaterio disminuirán de igual manera con dosis bajas y ultrabajas de TE.



## MATERIAL Y METODOS

El protocolo de investigación cubre los requisitos de la Ley General en materia de Investigación para la salud y así mismo se apegó a los lineamientos de la declaración de Helsinki de 1975. El protocolo fue aprobado por el comité local de investigación del Hospital de Gineco-Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" y registrado en la coordinación de Investigación en Salud de la delegación correspondiente con el No. 2005-3606-0005

Se estudiaron 35 mujeres las cuáles entraron dentro de los criterios de inclusión siendo postmenopáusicas sanas que no estuvieran ni hubieran recibido THR por lo menos durante 1 año, que acudieron a la clínica del Climaterio del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", y las cuáles manifestaban síntomas climatéricos de intensidad moderada a severa. Se excluyeron a todas las pacientes que presentaban alguna enfermedad crónica degenerativa, y las que no desearon participar en el estudio. Las pacientes incluidas, fueron enlistadas en un apartado especial para protocolo de estudio. Se les realizó determinación en suero de FSH y E2 las cuáles debieron ser  $\geq 30$  mIU/ml y  $\leq 30$  pg/ml respectivamente. Se documentaron las siguientes variables: edad (años), peso (kg) Talla (m), perímetro de cintura y cadera (cm), también se midió el índice de masa corporal (IMC,  $\text{talla}/\text{peso}^2$ ) y se calculó el índice cintura-cadera (ICC,  $\frac{\text{perímetro de cintura}}{\text{perímetro cadera}}$ ). Los síntomas se evaluaron al inicio y a los tres meses posteriores de haber iniciado el tratamiento por medio del Índice de Kupperman (IK) el cual consistió en 13 síntomas (bochornos, parestesias, insomnio, nerviosismo, melancolía, vértigo, debilidad, mialgias y artralgias, cefalea, alteraciones de la libido, disuria y sequedad vaginal) en los cuales se determinó su intensidad, utilizando una escala visual análoga de 10 cm de longitud, en la cuál, 0 era la ausencia de síntomas y 10 la intensidad máxima del síntoma presentado. La suma de las evaluaciones de todos los síntomas fue el IK modificado.

Las pacientes fueron asignados aleatoriamente a una de estas terapias: I) ECE 0.156 mg/día (dosis ultra-baja) (n=18) ó II) ECE 0.312 mg/día (dosis-baja) (n= 17) por 12 semanas.

También a algunas pacientes se les tomó como línea basal y 3 meses posteriores de inicio del tratamiento, un ultrasonido pélvico para medir el espesor endometrial.

El tamaño de la muestra se calculó con un nivel de confianza del 90% y una potencia del 80% con una frecuencia esperada de respuesta en el grupo de dosis baja del 90% y en el grupo de dosis ultra baja del 45%, por lo que quedaron 16 pacientes para cada grupo.

El análisis estadístico: las diferencias entre ambos grupos se hizo con la prueba t de student, para muestras independientes y las diferencias en cada grupo entre la línea basal y los valores finales, con t de student para muestras pareadas.

## RESULTADOS

Se estudiaron 35 pacientes que fueron divididas aleatoriamente en dos grupos según el tratamiento que recibieron: En el grupo I, 6 pacientes (33.3%) abandonaron el tratamiento, una de ellas tuvo intolerancia a la terapia con estrógenos. En el grupo II 8 (47.0 %) abandonaron el tratamiento debido a: una presentó sangrado de tubo digestivo bajo (colon), otra debido a que presentó infarto agudo al miocardio. Las otras mujeres que descontinuaron el tratamiento en ambos grupos fue por decisión propia, no tomar la terapia hormonal ( $p < 0,002$ ).

Al analizar ambos grupos, no se encontraron diferencias estadísticas entre ellos, en cuanto a la edad, IMC e ICC (Tabla I). Tampoco se encontró diferencia estadística en los datos generales posterior al tratamiento (Tabla II), tampoco hubo diferencia en ninguno de los dos, en cuanto a disminución de los síntomas analizados (Tabla III).

El Índice de Kupperman (IK) al final del estudio fue de  $47.8 \pm 37.9$  para el grupo I y  $48.9 \pm 33.2$  para el grupo II por lo que hubo una disminución de 32.1% y 37% respectivamente, siendo solo significativa en el grupo II.

Al comparar cada grupo por separado. En el grupo I no se encontró diferencia entre los valores iniciales y los valores finales de cada uno de los síntomas analizados, tampoco en el IK.

En el grupo II se encontró una disminución estadísticamente significativa en los siguientes síntomas: bochornos ( $p < 0.003$ ), nerviosismo ( $p < 0.006$ ), melancolía ( $p < 0.001$ ), debilidad ( $p < 0.06$ ), artralgias o mialgias ( $p < 0.05$ ), sequedad vaginal ( $p < 0.02$ ) y el IK ( $p < 0.01$ ) (Tabla IV).

Aunque no era el objetivo del estudio, al realizar la ecosonografía de útero, el espesor endometrial aumentó de  $2.5 \pm 1.0$  a  $4.2 \pm 1.7$  en el grupo I, y de  $3.5 \pm 1.3$  a  $6.0 \pm 1.4$  mm. sin diferencias entre los grupos.

## DISCUSIÓN

Después de varios estudios clínicos, se ha concluido que la TE o TEP se debe utilizar principalmente para el tratamiento de los síntomas climatéricos [6].

Desde que Ettinger et al, pionero en la terapia de dosis baja [7], ha demostrado que la dosis baja parece ser una buena elección, ya que con ella se pueden controlar los síntomas del climaterio adecuadamente [8-10].

Hay pocos estudios que han evaluado las dosis bajas y menos aún se ha evaluado la dosis ultra baja.

En este estudio se encontró que la dosis baja de ET y la dosis ultra baja son útiles para disminuir la intensidad de los síntomas climatéricos.

Los bochornos disminuyeron 61% y 33% en grupos con dosis baja y ultra baja respectivamente, esto está en desacuerdo con otro estudio en el que se utilizó como TE 25 µg de estradiol transdérmico, donde se observó el 86% en la disminución del número de bochornos [10].

La disminución del 32.1% y 37.5% en el IK que es una escala utilizada para evaluar los datos obtenida después de 3 meses de TE parece ser adecuada.

Desgraciadamente no se obtuvieron datos significativos en el grupo de dosis ultra-baja de terapia estrogénica, que puede ser debido probablemente el tamaño de la muestra, así mismo este trabajo muestra resultados semejantes a los del grupo placebo en otros estudios.

El aumento del espesor endometrial fue distinto en ambos grupos, sin significado estadístico entre ellos. Ninguna de las mujeres presentaron manchado o sangrado uterino durante el estudio, mientras que en el estudio HOPE aproximadamente 64% de las mujeres tuvieron amenorrea [15].

La tasa de discontinuación fue más grande en el grupo II pero sin significado estadístico cuando se comparó con el grupo I.

## CONCLUSIONES

Las dosis ultra bajas de ET deben ser consideradas como tratamiento de primera-línea en toda mujer con síntomas vasomotores propios del climaterio, así como también en las mujeres que no toleran las dosis bajas convencionales de ET.

Pero esto amerita un estudio adicional más adelante con un tamaño de muestra más grande para poder validar esta aseveración.

## BIBLIOGRAFIA

1. Basavilvazo MA, Bravo Rodríguez LM, Carranza Lira S, Félix Arce C. Primer Consenso nacional multidisciplinario sobre terapia de reemplazo hormonal. *Rev del Climaterio* 2004;7:156-79.
2. Carranza-Lira S. Atención integral del climaterio. 2ª. ed. México: Masson Doyma, 2002.
3. Estrógenos para controlar los bochornos después de la menopausia, aplicaciones clínicas. *Revista del Climaterio* 2004;7:215-221.
4. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
5. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
6. Burger H, Archer D, Barlow D, et al. Practical recommendations for hormone replacement therapy on the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2004;7:210-6.
7. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 1987;104:40-4.
8. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Genazzani AR. Effects of low-dose continuous combined estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density and metabolism in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1180-5.

9. Rebar RW, Trabala J, Mortola J. Low-dose esterified estrogens (0.3mg/day): long-term and short-term effects on menopausal symptoms and quality of life in postmenopausal women. *Climacteric* 2000;3:176-82.
10. Utian WH, Burry KA, Archer DF, et al. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Estraderm) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:71-9.
11. Marx P, Schade G, Wilbourn S, Blank S, Moyer DL, Nett R. Low-dose (0.3 mg) synthetic conjugated estrogens A is effective for managing atrophic vaginitis. *Maturitas* 2003;47:47-54.
12. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-79.
13. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kuldorff M. Ultralow-dose micronized 17 $\beta$ -estradiol and bone density and bone metabolism in older women. *JAMA* 2003; 290:1042-8.
14. Ettinger B. Unopposed ultra-low-dose estradiol: A new approach to osteoporosis prevention. *J Fam Pract* 2004; 53 Suppl : 17-9.
15. Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001;75:1080-7.

## TABLAS

**Tabla I. Datos generales en ambos grupos de pacientes**

	<b>Grupo I</b>	<b>Grupo II</b>
Edad (años)	52.4 ± 5.2	50.8 ± 3.9
Peso (Kg)	66.6 ± 10.8	67.4 ± 7.9
Talla (m.)	1.52 ± 0.05	1.54 ± 0.06
IMC	28.6 ± 4.9	27.3 ± 2.6
Perímetro de cintura (cm)	88.8 ± 9.3	87.5 ± 10.6
Perímetro de cadera (cm)	102.5 ± 10.4	103.8 ± 7.8
ICC	0.86 ± 0.04	0.84 ± 0.05
Tiempo desde la menopausia (años)	8.3 ± 6.0	7.2 ± 4.5

Resultados representados en promedio ± D.S. (desviación estandar)

IMC: índice de masa corporal, ICC: índice cintura cadera.



**Tabla II. Datos generales después del tratamiento**

	<b>Grupo I</b>	<b>Grupo II</b>
Peso (Kg)	65.3 ± 7.3	60.1 ± 12.2
Talla (m.)	1.52 ± 0.05	1.54 ± 0.06
IMC	23.8 ± 10.4	27.3 ± 4.0
Perímetro de cintura (cm)	84.8 ± 2.6	87.1 ± 10.5
Perímetro de cadera (cm)	101.3 ± 3.2	101.4 ± 10.8
ICC	0.85 ± 0.02	0.86 ± 0.06

Resultados representados en promedio ± D.S (desviación estándar)

**Tabla III. Valor al inicio y al final del tratamiento en los dos grupos de pacientes.**

	Grupo I		Grupo II	
	Pre	Post	Pre	Post
Bochornos	6.3 ± 3.5	4.2 ± 3.7	8.0 ± 2.4	3.1 ± 3.2
Parestesias	4.9 ± 4.1	2.2 ± 3.3	5.9 ± 3.7	4.9 ± 3.8
Insomnio	5.9 ± 4.0	3.7 ± 4.1	6.4 ± 3.9	4.2 ± 3.8
Nerviosismo	6.9 ± 4.3	4.1 ± 3.9	7.6 ± 2.8	3.6 ± 3.7
Melancolia	6.5 ± 4.5	4.9 ± 4.7	7.4 ± 3.4	3.1 ± 3.3
Vertigo	3.8 ± 4.0	2.2 ± 3.2	4.2 ± 3.7	2.5 ± 3.3
Debilidad	6.7 ± 3.8	4.8 ± 4.2	6.8 ± 3.7	3.5 ± 4.4
Artralgia o mialgia	7.0 ± 3.3	5.5 ± 4.3	7.1 ± 3.4	5.4 ± 4.1
Cefalea	4.5 ± 4.2	3.0 ± 3.7	4.0 ± 3.7	2.6 ± 3.4
Palpitaciones	4.4 ± 4.2	3.0 ± 3.3	4.0 ± 3.5	1.7 ± 2.7
Alteraciones de la libido	6.8 ± 4.2	4.4 ± 4.9	7.0 ± 3.6	7.3 ± 4.2
Disuria	2.3 ± 4.0	1.8 ± 3.4	3.9 ± 3.9	2.1 ± 2.4
Sequedad vaginal	5.4 ± 4.6	3.7 ± 4.7	6.0 ± 4.1	3.3 ± 4.1
IK	70.4 ± 36.9	47.8 ± 37.9	78.3 ± 26.6	48.9 ± 33.2

Resultados representados en promedio ± D.S (desviación estándar)

IK: Índice de Kupperman

Grupo I dosis ultra baja ( 0.156 mg/día)

Grupo II dosis bajas (0.312 mg/día)

**Tabla IV. Promedio de disminución de los síntomas en los dos grupos de tratamiento.**

	Grupo I			Grupo II		
	Inicio	Final	%	Inicio	* Final	%
Bochornos	6.3 ± 3.5	4.2 ± 3.7	33.3	8.0 ± 2.4	3.1 ± 3.2	61.2
Nerviosismo	6.9 ± 4.3	4.1 ± 3.9	40.6	7.6 ± 2.8	3.6 ± 3.7	52.6
Melancolia	6.5 ± 4.5	4.9 ± 4.7	24.6	7.4 ± 3.4	3.1 ± 3.3	58.1
Debilidad	6.7 ± 3.8	4.8 ± 4.2	28.3	6.8 ± 3.7	3.5 ± 4.4	48.5
Artralgia ó mialgia	7.0 ± 3.3	5.5 ± 4.3	21.4	7.1 ± 3.4	5.4 ± 4.1	23.9
Sequedad vaginal	5.4 ± 4.6	3.7 ± 4.7	31.5	6.0 ± 4.1	3.3 ± 4.1	45.0
IK	70.4 ± 36.9	47.8 ± 37.9	32.1	78.3 ± 26.6	48.9 ± 33.2	37.5

Resultados representados en promedio ± D.S (desviación estándar)

IK: Índice de Kupperman

Grupo I dosis ultra baja ( 0.156 mg/día)

Grupo II dosis bajas (0.312 mg/día)

\* Grupo II (disminución estadística al final del estudio)

- Bochornos p< 0.003
- Nerviosismo p< 0.006
- Melancolía p<0.001
- Debilidad p< 0.06
- Artralgias ó mialgias p < 0.05
- Sequedad vaginal p < 0.02
- IK p< 0.01

**Anexo 1**

**HOJA**

**DE CAPTACION DE DATOS**

Nombre:\_\_\_\_\_ No. de Afiliación\_\_\_\_\_

Teléfono\_\_\_\_\_ Edad\_\_\_\_\_

Peso\_\_\_\_\_ Talla\_\_\_\_\_ IMC\_\_\_\_\_

Cintura\_\_\_\_\_ Cadera\_\_\_\_\_ ICC\_\_\_\_\_

Grupo\_\_\_\_\_ Tiempo desde la menopausia\_\_\_\_\_

Bochornos:  
0\_\_\_\_\_10

Parestesias:  
0\_\_\_\_\_10

Insomnio:  
0\_\_\_\_\_10

Nerviosismo:  
0\_\_\_\_\_10

Melancolia:  
0\_\_\_\_\_10

Vértigo:  
0\_\_\_\_\_10

Debilidad:  
0\_\_\_\_\_10

Artralgia ó Mialgia:  
0\_\_\_\_\_10

Cefalea:

0 \_\_\_\_\_ 10

Palpitaciones:

0 \_\_\_\_\_ 10

Alteraciones de la libido:

0 \_\_\_\_\_ 10

Disuria:

0 \_\_\_\_\_ 10

Sequedad Vaginal:

0 \_\_\_\_\_ 10

Espesor endometrial \_\_\_\_\_

	Ausente	Presente
Bochornos		
Parestesias		
Insomnio		
Nerviosismo		
Melancolia		
Vértigo		
Debilidad		
Artralgia ó Mialgia		
Cefalea		
Palpitaciones		
Alteraciones de la libido		
Disuria		
Sequedad Vaginal		
Total Índice de kupperman (IK)		

Ausente = 0 Leve = 1 Moderado =2 Severo 3

## Anexo 2

### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

#### Carta de consentimiento informado para participar en un estudio de investigación

Lugar: Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala"

*Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de Investigación titulado:*

#### **EFFECTOS CLÍNICOS CON EL USO DOSIS BAJAS Y ULTRABAJAS DE ESTRÓGENOS CONJUGADOS COMO TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN PACIENTES CON SINDROME CLIMATERICO.**

Registrado ante el comité Local de Investigación Médica con el número:

El Objetivo de esta carta de consentimiento es darle la información necesaria para que usted decida su participación en el estudio.

Investigador principal: Dra. Jacqueline Solano Ayala

Propósito del estudio: Se le ha pedido participar en el estudio que se está realizando en mujeres que cursan la etapa del Climaterio, que consiste en evaluar el efecto de las dosis bajas y ultrabajas de estrógenos como terapia hormonal de reemplazo (THR) , aminorando la sintomatología propia del síndrome climatérico, evitando los menos efectos indeseables de la THR.

**Procedimiento del estudio:** Si decido participar tendré que acudir a 4 consultas una por mes en el servicio de Ginecología endocrina del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala". Valorando los efectos clínicos previos a la toma de la THR, y posteriormente en un lapso de 3 meses. Documentando los datos en una escala evaluadora de sintomatología, anexa al estudio.

**Riesgo del estudio:** Yo comprendo que tomaré el medicamento prescrito, conociendo los efectos colaterales que éste me puede ocasionar, siendo los más frecuentes los siguientes: dolor mamario, dolor de cabeza o dolor en las piernas.

Estos tienden a disminuir y a desaparecer con el tiempo en un lapso aproximadamente de 3 meses. Si tengo algunos de los síntomas antes descritos o alguno otro, como no tolerar el medicamento, deberé notificar inmediatamente a los investigadores.

**Beneficios del estudio:** Se me ha explicado que puede haber varios beneficios para mí por participar con este estudio. Recibiré consulta médica mensual, dotándome del medicamento. Se me harán estudios previos al inicio de la toma; como perfil de lípidos, Glucosa, y ultrasonido obstétrico, así como control de los mismos a los tres meses, lo que implica que conoceré mi estado de salud actual. Con lo que los médicos podrán identificar si existen alteraciones y darme recomendaciones pertinentes.

**Costos:** Yo comprendo que no pagaré nada por participar en este estudio. El medicamento será proporcionado por la Institución y los estudios que se realizarán no implicarán algún costo para mí.

**Compensación:** se me ha explicado que no recibiré compensación alguna de tipo monetaria por participar en este estudio.

**Confidencialidad:** yo comprendo que los resultados del estudio, se discutirán conmigo y será confidencial a menos que yo disponga lo contrario, mi identidad será mantenida en forma confidencial conforme lo señala la ley.

**La participación es voluntaria:** Me han explicado que la participación en este estudio es voluntaria. Puedo hacer cualquier pregunta relacionada con este estudio y tengo derecho a obtener respuestas adecuadas. Si decido abandonar el estudio, esto no será obstáculo para ningún tratamiento que esté recibiendo o tenga que recibir, y no afectará mis consultas médicas actuales o futuras en los servicios médicos que ofrece el servicio de Ginecología endocrina del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala".



**Preguntas:** Yo comprendo que puedo ponerme en contacto con el Dr. Sebastián Carranza Lira al teléfono 55506422 ext 28014, si tengo alguna pregunta relacionada con la participación en esta investigación. También ponernos en contacto con el Comité de Investigación y Ética del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" si tuviera alguna pregunta sobre mi intervención como participante de esta investigación. Hemos discutido con el Dr. Carranza y/o con los colaboradores y nos han explicado el estudio a nuestra entera satisfacción.

Nombre y Firma del paciente \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Investigador que obtiene el conocimiento: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Testigo \_\_\_\_\_ Fecha \_\_\_\_\_