

11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

135

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION NACIONAL

7ej-

PEMEX

*Facultad de Medicina*

**UTILIDAD DEL VERALIPRIDE EN EL  
TRATAMIENTO DEL SINDROME  
CLIMATERICO**

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA  
Y OBSTETRICIA  
P R E S E N T A  
DR. JOSE CARLOS VERGARA AMADO**

ASESOR DE TESIS: DR. EDGARDO BUSTILLOS ALAMILLO



**PEMEX**

MEXICO, D. F.

1992



## **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.

## I N D I C E

	Página
INTRODUCCION .....	1
ANTECEDENTES .....	2
JUSTIFICACION .....	21
OBJETIVOS .....	22
HIPOTESIS .....	24
MATERIAL Y METODOS .....	24
RESULTADOS .....	35
DISCUSION .....	44
CONCLUSIONES .....	49
BIBLIOGRAFIA .....	51

## INTRODUCCION

Las manifestaciones vasomotoras son consideradas por algunos autores como un subsíndrome que se presenta en el climaterio, siendo caracterizadas, en orden de frecuencia en: bochornos, transpiración, palpitaciones, vértigos y parestesias.

Hoy en día se acepta que los mismos factores hipotalámicos que influyen para que se produzca la descarga pulsátil de Hormonas liberadoras de Gonadotropinas (Gn-Rh), y con ello de Hormona Luteinizante (LH), actúan simultáneamente sobre los centros termorreguladores, produciendo desequilibrio en su funcionamiento (1). Tales factores parecen identificarse con las Beta-endorfinas y catecolaminas hipotalámicas, ya que estas sustancias funcionan como neurotransmisores (2). Habiéndose comprobado un descenso importante de endorfinas en sangre al inicio de la sintomatología vasomotora, recuperándose los niveles previos al finalizar el mismo (3).

El Veralipride puede actuar como una Beta-endorfina a nivel hipotalámico sobre todo en donde se produce la dopamina (antidopaminérgico), ya que los receptores opiáceos se localizan en las neuronas de dopamina en

el cerebro, participando en la regulación de la secreción pulsátil de gonadotropina al inhibir directamente las neuronas de hormonas liberadoras de gonadotropinas (Gn-Rh), en el área del núcleo arqueado y aumentar la prolactina al inhibir las neuronas de dopamina, lográndose con esto, una disminución de la sintomatología vasomotora.

#### ANTECEDENTES

Después de tres décadas de función menstrual ovulatoria, acompañada de una plena conservación biológica de los tejidos estrogenodependientes, y aproximadamente a la edad de 40 años, disminuye la frecuencia de la ovulación. Se inicia así un periodo de disminución de la función ovárica denominado climaterio, que puede durar hasta 30 años, y que evolucionan progresivamente en diversas fases, como la disminución de la fecundidad, menopausia, manifestaciones de atrofia tisular progresiva y envejecimiento. El factor principal en este cuadro evolutivo es la disminución de la producción de estrógenos asociada con este periodo de vida.

En el siglo XIX la mujer vivía tan sólo un 10-15% de su vida después de la menopausia, actualmente la mujer aún tiene por delante un 40% de su vida cuando cesan las menstruaciones. Realmente son pocas las áreas de la Ginecología en las que se han producido tal cantidad de conceptos confusos y aún contradictorios, como en el caso del Síndrome Climatérico y su manejo, por eso el ginecólogo hoy, debe estar preparado mental y académicamente para tratar a una amplia población femenina postmenopáusica, que sigue considerandolo el principal encargado de cuidar su salud.

A principios de nuestro siglo se inicia una verdadera revolución en los conocimientos sobre la etiopatogenia, la fisiopatología y el manejo de las manifestaciones climatéricas. En 1905, Fichera es el primero en demostrar alteraciones histológicas en hipófisis de animales castrados, investigaciones que serían completadas en 1912 por Kolde y reafirmadas en 1936 por Kon y Berblinger. En 1906, Marshall y Jolly tratan mujeres castradas con extractos ováricos, con buenos resultados. En 1922 se descubre un principio activo del ovario, obteniéndose la fórmula del

estradiol, del estriol y de la estrona. Girard, en 1933, encuentra otros principios activos en la orina de la yegüa embarazada, que son la equilina y equilenina. Desde 1934 con Dodds, hasta 1951 con Pinkus, se extiende la era de la síntesis de los estrógenos, tanto naturales como artificiales, que marcan una nueva era en la hormonoterapia.

En la década de los 50s se asiste a un incremento marcado de la estrogenoterapia para el manejo del climaterio. Varios autores proclaman la ventaja de mantener una terapéutica estrogénica en forma sistemática e indefinida en todas las mujeres menopáusicas. En los años 70s se comienzan a señalar los riesgos de los estrógenos, administrados en forma indiscriminada y permanente y son muchas las investigaciones tendientes a demostrar un incremento de procesos endometriales y mamarios con estos tratamientos (4,5). Es por esto que quizás en los años actuales, cuando la profundización en el estudio del cuadro climatérico nos hace racionalizar el uso de la estrogenoterapia, ampliando nuestro armamentarium terapéutico con diversos fármacos e intentando la detección de aquellas pacientes con riesgo de

patología, para prevenirla en forma adecuada.

El climaterio se define como un proceso fisiológico e involutivo, caracterizado por el declinar de la función reproductora de la mujer, que incluye reajustes hormonales y cambios homeostáticos, así como alteraciones patológicas habituales y que precede siempre a la senectud.

Envejecimiento es, pues, un proceso constante; climaterio es etapa de transición, senectud es época de regresión.

A pesar del aumento de la longevidad de la mujer, que incluso sobrepasa actualmente a la del hombre, la edad de la menopausia no se ha modificado y continua ocurriendo entre los 45 y 55 años, con un promedio de 49 años de edad. Se considera menopausia precoz a la que se presenta entre los 35 y los 40 años.

Una serie de factores parecieran influir en la edad de presentación de la menopausia, aunque su relación causal permanece incierta; tales son: diferencias étnicas, factores climatológicos, edad de la menarca, estado marital, paridad, ocupación, tabaquismo, peso y talla, estado socioeconómico, y uso de anticonceptivos.

Otra serie de factores han sido relacionados con la menopausia precoz, como es el caso de problemas autoinmunes, cromosopatías, nefropatías, diabetes y estres entre otros (8,34).

Igualmente, la intensidad de las manifestaciones clínicas del climaterio parecería estar condicionada por dos variables importantes: la edad de la paciente y la brusquedad de la deprivación hormonal. Es un hecho de observación bien comprobado que cuanto menor es la edad de la mujer en el momento de iniciarse el climaterio, más florido será el cortejo sintomático y habrá mayores posibilidades de alteraciones metabólicas y psíquicas (2,43,44).

Se acepta hoy en día que desde la cuarta década de la vida (38 años aproximadamente), existe una disminución en el tamaño de ovario, estrechamiento del calibre de los vasos hiliares, disminución del número de foliculos primordiales, aumento de la fibrosis del estroma y degeneración hialina de la teca. Todo lo anterior se relaciona con disminución del nivel estrogénico, medido en la vena ovárica. Tiempo después del comienzo de este hipoestrogenismo aparecerán

ciclos anovulatorios, cada vez más frecuentes, siendo poco usual el hallazgo de cuerpo amarillo después de los 40 años, con lo que la producción de progesterona disminuirá hasta niveles ínfimos (6,7).

Se conocen ampliamente tres tipos de estrógenos ováricos: el estradiol, la estrona y el estriol, mencionados en el orden de su predominio.

La interacción entre ovario e hipotálamo-hipófisis es compleja y no bien conocida. Sin embargo no existen dudas acerca del papel de retroalimentación que ejercen las hormonas ováricas sobre estas estructuras tanto en forma de estimulación como de inhibición. Los niveles crecientes de estrógeno circulante tendrán un efecto inhibitorio sobre la liberación de Hormona Foliculo estimulante (FSH), y facilitador sobre la liberación de Hormona Luteinizante (LH) hasta cierto nivel, rebasado el cual, el efecto se revierte para ser también de tipo inhibitorio. Estas a su vez también son controladas por el factor liberador de gonadotropinas (Gn-Rh).

El climaterio constituye un estado fisiológico especial, basado en un desajuste funcional que determina una serie de síntomas y de signos, hoy bien

conocidos, por lo que se refieren a él como un síndrome. El inicio y el final de este cuadro sintomático -al igual que el inicio y el final de los cambios fisiopatológicos- no son precisos. El signo cardinal e inequívoco de este síndrome, la menopausia, ocurrirá algunos años después de su instalación y varios años antes de su final (42,44).

La menopausia nos permite distinguir, dentro del climaterio, tres etapas: la etapa premenopáusica, la etapa perimenopáusica y la etapa postmenopáusica.

Siguiendo el criterio usado en el INPer (11), el climaterio se divide en cuatro subsíndromes que son los siguientes: subsíndrome menstrual, subsíndrome vasomotor, subsíndrome metabólico, y por último subsíndrome psicológico. Estos cuatro subsíndromes no aparecen de manera simultánea, presentándose en épocas sucesivas, pudiendo sobreponerse una a la otra.

Subsíndrome menstrual: caracterizado por alteraciones menstruales antes de la menopausia.

Subsíndrome metabólico: caracterizado por osteopenia que conlleva a osteoporosis, así como aumento de peso (45).

Subsíndrome psicológico: divididas en tres categorías depresión, ansiedad y hostilidad, presentandose en un 50 a 60%.

Subsíndrome vasomotor: es por sus características clínicas seguramente el más conocido de la mujer climática, generalmente alerta al medico y a la mujer sobre la inminencia de la menopausia.

Durante la menopausia el desequilibrio hipotalámico indicado por el decremento de los esteroides ováricos, provoca la liberación de Hormona Foliculo Estimulante (FSH), posteriormente la de Hormona Luteinizante (LH). En adición la actividad de varios neurotransmisores está disminuída, resultando en el desarreglo del centro termorregulador (12,14,32,35).

La incidencia de los episodios de bochornos se ha reportado hasta en el 85% de las mujeres que atraviesan la menopausia fisiológica o que sufrieron una ooforectomía bilateral, calculándose que hasta 45% de las mujeres han sufrido de bochornos de 5 a 10 años después de su último período menstrual (9,38). En realidad las sensaciones típicas repentinas de calor en la cara, calor en el cuerpo y transpiración que caracteriza a los bochornos son conocidos por la

mayoría de las mujeres menopáusicas. Siendo claro que los bochornos pueden ocurrir meses o años antes del período final de la menstruación en mujeres climatéricas, encontrándose en algunos estudios que hasta el 50% de las mujeres inician sintomatología vasomotora, sin importar si se encuentran mesntruando o no.

En 1975 Molnard publicó la primera investigación sistemática de los cambios de temperatura corporal durante los bochornos, midiendo la temperatura en distintas áreas de la superficie de la piel, encontrando que no hay un signo premonitorio de cuando el bochorno es inminente, además de un incremento en la frecuencia cardiaca por minuto (9). Otra serie de estudios han reportado una duración de la percepción de cada bochorno en un promedio de 2.7 minutos, así como un incremento en la frecuencia del pulso por minuto y un incremento en el flujo sanguíneo en las extremidades superiores.

La ocurrencia de episodios de bochornos durante el sueño también han sido investigados. De manera interesante los registros simultáneos de Electroencefalograma (EEG) indican que las mujeres

despiertan antes de que cualquier cambio característico de bochornos pueda ser registrado. Esto no explica que muchas mujeres menopáusicas aquejadas de bochornos y de transpiraciones nocturnas también se han quejado de irritabilidad, ansiedad, nerviosismo, depresión, fatiga, problemas de memoria y dificultad para concentrarse. Aunque tales quejas son características de personas que sufren privación de sueño o sueño interrumpido. Además el decremento en movimiento rápido de los ojos en el sueño y el incremento en la latencia del sueño ha sido observado en mujeres menopáusicas tomando placebo comparadas con aquellas que están tomando estrógenos. Sin embargo en un estudio hecho por Baum E, mediante el Test de Giessen se encontró un gran porcentaje de depresión en la población estudiada (31). Asimismo se ha observado en algunos estudios que las situaciones de estres, pueden disparar la aparición de bochornos (34).

Algunos estudios de los sistemas de control termorreguladores en humanos y en otros mamíferos sugieren que un termostato hipotalámico central compara la temperatura central del cuerpo con la

temperatura de algún punto. Pareciendo que los bochornos son disparados por una reducción repentina del termostato central. Para ajustar la temperatura central se actúan mecanismos para disipar el calor incluyendo la vasodilatación cutánea y la transpiración. El descenso en la temperatura central corporal acompañando a los bochornos sustentan este concepto.

Debido a que los bochornos inician inmediatamente después de la cirugía (ooforectomía), así como a las personas climatéricas, la pauta para la inestabilidad vasomotora ha sido atribuida por muchos años a la deficiencia de estrógenos. También se observan con frecuencia los bochornos en las mujeres postparturientas, en quienes los niveles de estrógenos circulantes son bajos, también es de notar el hecho de que los hombres con insuficiencia testicular (y por lo tanto de esteroide gonadal), experimentan bochornos. El hecho de que varios estudios han informado que la terapia de reemplazo de estrógenos mitigan los episodios de bochornos en muchas mujeres afectadas ha sustentado el concepto de que los bochornos son mediados por el retiro de estrógenos (32,46). Es

interesante hacer notar que<sup>3</sup> en algunos estudios se ha logrado observar que el ejercicio demuestra influencia sobre el número de aparición de bochornos ya que los ha disminuído hasta en la mitad de las pacientes, así como se ha recomendado el uso de calcio para prevenir la osteoporosis (36,37).

Se ha demostrado asimismo que los bochornos ocurren en mujeres menopáusicas con pulsos de LH (hormona luteinizante), aunque no cada pulso de LH se acompaña de bochornos, ya que éstos son también observados en las mujeres con hipofisectomía, en la ausencia de la liberación pulsátil de Hormona Luteinizante, lo que sustenta que la liberación de LH y bochornos son independientes. Ya que las células neuronales que contienen hormonas liberadoras de gonadotropinas se localizan en el hipotálamo anterior en el llamado núcleo arqueado y que los centros termorreguladores son también conocidos por estar localizados en el hipotálamo anterior, los datos obtenidos sugieren que un estímulo común es responsable de la liberación pulsátil de gonadotropinas con la liberación de hormona luteinizante y de los bochornos. El hecho de que los receptores para los estrógenos y los

progestágenos se encuentran dentro del hipotálamo anterior proporcionan más sustento para esta hipótesis y sugieren que son efectivos en el tratamiento de los bochornos debido a que ellos se unen a los receptores hipotalámicos y causan algún evento posreceptor indefinido. Es de notar el hecho que el proceso neural del hipotálamo anterior es conocido por inervar los ganglios cervicales anteriores, lo que se tiene que tomar en cuenta para la distribución de los bochornos.

La norepinefrina es un agente alfa adrenérgico que ha demostrado tener injerencia tanto en la función termorreguladora central como en la liberación de la hormona liberadora de gonadotropinas desde el hipotálamo. Como lo anotamos anteriormente, tanto las neuronas de las hormonas liberadora de gonadotropinas y los centros termorreguladores están en cercana proximidad en el hipotálamo es posible que las catecolaminas liberadas en esta área del cerebro sean un vínculo entre la liberación pulsátil de la hormona luteinizante y la ocurrencia de bochornos.

Un modelo animal usado por Simpkins y cols. en 1985, demostraron que la administración de naloxona (un antagonista opiáceo), en ratas dependientes de

morfina lleva a cambios similares a los observados en mujeres durante sus episodios de bochornos. Hay un rápido incremento en la temperatura de la piel de las extremidades periféricas y una caída en la temperatura corporal. Una oleada en la secreción de hormona luteinizante y un incremento en el gasto cardiaco también ocurren simultáneamente.

Los síntomas de la supresión del opióide en humanos incluye oleadas de calor y frío, transpiración, incremento en la frecuencia del pulso, insomnio, ansiedad (32), depresión, nerviosismo, irritabilidad, dolores en músculos y articulaciones; siendo todos marcadamente similares a aquellos expresados por las mujeres menopáusicas que experimentan el retiro de los esteroides gonadales. Asimismo se ha demostrado que la ovariectomía en monos lleva a la reducción de betaendorfinas hipotalámicas a niveles no detectables. El estradiol y la progesterona han sido demostrados como efectivos en el incremento de la secreción betaendorfina, aunque la progesterona no desaparece por completo la sintomatología (2,7,14,40,16).

Cabe mencionar que también en estudios realizados por Cox y Lee (16), utilizando ratas ovariectomizadas

reportaron una disrupción en la actividad neuronal dopaminérgica dentro del hipotálamo. Asimismo Melis y cols. (17), encontraron que una disminución de los esteroides gonadales interfirieron con la actividad dopaminérgica en el hipotálamo de la mujer menopáusica, y que la terapia con esteroides incrementa los niveles de betaendorfina mejorando la sintomatología (14).

En recientes años, numerosos ensayos clínicos han sido probados con agentes no esteroides que son activos en diferentes neurotransmisores cerebrales para el tratamiento de la sintomatología vasomotora: la clonidina (agente agonista alfa adrenérgico), usada en algunas pacientes con migraña quienes demostraron similar inestabilidad vasomotora, se iniciaron ensayos en las cuales se elevaron las dosis en busca de mejoría sin embargo la mejoría se presentó solamente en el 46% de las pacientes, con retiro de algunas por la presencia de efectos colaterales (2,33), así como la naloxona y la bromocriptina las cuales también fueron sólo parcialmente satisfactorias en reducir esos síntomas (15,47).

La primera molécula antidopaminérgica sometida a

estudio intensivo fue el sulpiride en 1981, sin embargo esta droga probó ser mucho menos efectiva que el Verapiride (16,17,41).

El Verapiride es una molécula sintética, una benzamida sustituida del grupo de las orto-veratrimidas. Su fórmula es: Dimetoxi-2-3 N (alil-I-pirrolidinil-2) metil Sulfamoyl-5 benzamida. Es altamente activo en la neurotransmisión produciendo tanto un bloqueo de los receptores dopaminérgicos posinápticos centrales y particularmente un fuerte bloqueo en los receptores dopamino, del núcleo arqueado. También actúa en el núcleo preóptico medio. Estas propiedades explican la influencia de la droga en los niveles de los centros cerebrales termorreguladores y sus efectos en la sintomatología vasomotora.

La eficacia del Verapiride en los mecanismos dopaminérgicos de la termorregulación, es superior que el sulpiride, y otros agentes no hormonales, habiéndose logrado resultados positivos, según diversos autores (18,20), desde el 63% al 93% (19,21), incluso sobre algunos esquemas con tratamiento hormonal (estradiol micronizado 3 ciclos y estradiol

seguido por un cuarto ciclo combinado con acetato de norestisterona) (19,23). Ha demostrado en otros estudios un mejor resultado en comparación con los estrógenos (23). Asimismo ha demostrado el Veralipride un mejor efecto que algunos sedantes (24), y una buena tolerancia (25,28).

El Veralipride ha sido utilizado en 3 formas distintas: solución, cápsulas y parenteral, encontrándose un mejor efecto por vía oral (27).

Se ha visto un efecto positivo con mejoría ya evidente de la sintomatología vasomotora después de la 3ra. ó 4ta. cápsula del Veralipride, refiriendo las pacientes la casi desaparición completa después del segundo curso, continuando con resultados positivos al 1ro. y 3er mes después de la terminación del tratamiento, aunque después del 4to. hasta el 6to. mes del tratamiento, el número de bochornos regresa a la línea basal (19,22,25). Esto nos da una evidencia adicional de la acción del Veralipride en los mecanismos termorreguladores hipotalámicos, que están en función del tiempo y requieren un tiempo específico de deterioro.

El efecto termorregulador central del Veralipride a

El efecto termorregulador del Veralipride puede a través de su acción sobre los neurotransmisores disminuir a la LH (Hormona luteinizante), por medio de la hormona liberadora, aunque no hay acuerdo entre diversos autores, ya que algunos refieren aumento (26,30), y otros una disminución (19,28,29). Una disminución de la FSH (Hormona Folículo Estimulante). Se ha observado un incremento en los niveles de Sulfato de dehidroepiandrosterona, lo que indica que este andrógeno se incrementa bajo el efecto de la hiperprolactinemia, con la producción de estradiol por el compartimiento extraglandular. Se ha mostrado que la elevación en niveles de Sulfato alteran la conversión del estradiol a estrona así que el estradiol sería el producto final del androstenodiol (la vía delta 5), producido por el sulfato de dehidroepiandrosterona. La hiperprolactinemia se debe al bloqueo pituitario dopaminérgico del Veralipride (19,22,26,28).

Entre los efectos colaterales del Veralipride se han reportado: la congestión mamaria, la galactorrea, la cual es más acuosa que la del calostro, similar a la secreción provocada por benzodicepinas, los cuales

desaparecen a las 48 horas, después de haber terminado el tratamiento (22). Otros efectos colaterales que se han presentado incluyen: complicaciones gastrointestinales como mal sabor de boca, dolor epigástrico, sensación de apetito, somnolencia (19). Se han realizado estudios de toxicidad en animales encontrándose: sedación, temblores, ataxia y convulsiones, así como anorexia, vómitos y diarrea, aumento de la hipófisis sin alteraciones histológicas (19,30).

### JUSTIFICACION

Hemos visto a través de los párrafos anteriores que las mujeres climatéricas que sufren de bochornos y de transpiraciones, también se quejan de irritabilidad, ansiedad, nerviosismo, depresión, fatiga, problemas de memoria, y dificultad para concentrarse, que; aunque no amenazan la vida, pueden afectar significativamente la calidad de vida de estas pacientes. Por eso, no cabe duda que las manifestaciones vasomotoras que se presentan en la mujer climatérica es el aspecto clínico más conocido y que alertan sobre la inminencia de la menopausia, pasando a formar parte como uno de los principales motivos de consulta por los que una mujer de más de 35 años acude al Ginecologo.

Sabemos que el manejo de la mujer climatérica debe ser multidisciplinario, sin embargo desde el punto de vista ginecológico, el manejo está dado principalmente por terapia sustitutiva hormonal, siendo el tratamiento de choque para ésta sintomatología, así como para otras alteraciones del período menopausico, tales como atrofia genitourinaria, osteoporosis, desequilibrio lípido, etc. Sin embargo el tratamiento

con esteroides puede ser asociado con riesgos y complicaciones, y pueden estar limitados en algunas pacientes por contraindicaciones bien conocidas. Por ésta razón la terapia no hormonal o antidopaminérgica como el Veralipride nos brinda la oportunidad de ser utilizada para el manejo de la sintomatología vasomotora en caso de contraindicación a los esteroides, o bien como coadyuvante de los mismos, para evitar dosis excesivas y prolongadas de esteroides.

#### OBJETIVO GENERAL

Establecer la efectividad del uso del Veralipride para el tratamiento de la sintomatología vasomotora en la paciente con síndrome climatérico.

#### OBJETIVOS ESPECIFICOS

Valorar su uso como tratamiento alternativo en sintomatología vasomotora en pacientes que presenten contraindicaciones para terapia hormonal.

Valoración comparativa con la terapia hormonal, ya

conocida como de elección para el tratamiento del síndrome climatérico.

Valorar su utilidad como coadyuvante del tratamiento hormonal.

Valorar el impacto secundario sobre el gonadotropo a través de determinaciones séricas de un perfil hormonal que incluyen: Hormona foliculo estimulante, hormona luteinizante, prolactina, estradiol, progesterona.

Evaluar cambios secundarios a nivel de constantes vitales como son peso y presión arterial.

Evaluar cambios secundarios a nivel de hemoglobina, hematocrito, glicemia y urea en los niveles sanguíneos.

Evaluar efectos adversos del tratamiento con Veralipride.

## HIPOTESIS

El tratamiento con Veralipride es útil para mejorar la sintomatología vasomotora que se presenta en la paciente con síndrome climatérico.

## MATERIAL Y METODOS

Diseño.- Se realizó ensayo clínico controlado, prospectivo, longitudinal, experimental, comparativo y abierto.

## UNIVERSO

Se encontró constituida por una población de 73 mujeres de 35 a 65 años, derechohabientes del Hospital Central Norte de Concentración Nacional, que acudieron a la Consulta Externa del Servicio de Ginecología y Obstetricia, las cuales se diagnosticaron como Síndrome Climatérico, que presentaron sintomatología vasomotora, durante un seguimiento de 90 días.

Nuestra muestra fue constituida por 73 pacientes divididas en dos grupos: El grupo A, formado por 45 pacientes a las cuales se les dió manejo con

Veralipride (Agraal), cápsulas de 100 mg., durante un ciclo de 20 días, con descanso de 10 días, para después continuar con 2do. ciclo y 3er. ciclo. El segundo grupo fué formado por 28 pacientes a las cuales se les dió manejo hormonal (Estrógenos y progesterona), durante 3 ciclos para completar 90 días.

#### CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes femeninos.

Entre 35 y 65 años.

Pacientes ambulatorias.

Pacientes que presenten sintomatología vasomotora.

Pacientes castradas quirúrgicamente que presenten sintomatología vasomotora.

Que no hayan recibido tratamiento para sintomatología vasomotora por lo menos durante un mes anterior.

Con puntuación igual o mayor de 9 en el índice menopáusico.

Por lo menos con 15 episodios de bochornos durante el mes anterior al estudio.

#### CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes con tumores hormono-dependientes.

Pacientes tratadas con betabloqueadores.

Embarazo.

#### CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes que presenten galactorrea con hiperprolactinemia.

Pacientes que presenten congestión mamaria dolorosa.

Pacientes que deseen abandonar el estudio.

#### DEFINICION DE VARIABLES

Edad: Es el tiempo transcurrido desde el nacimiento, medido en años, por medio de interrogatorio.

Peso: Es el resultado de la acción de la gravedad sobre los cuerpos, medido en gramos, por medio de báscula.

Tensión Arterial: Presión que ejerce la sangre en las paredes de los vasos, dependiente de la fuerza del corazón, elasticidad de los vasos, resistencia capilar, volumen y viscosidad de la sangre, medida en milímetros de mercurio, por medio de un baumanómetro

de mercurio.

**Bochornos:** Sensación de oleadas de calor que ascienden a la parte superior del tórax, cuello y cara, que duran escasos minutos, llegando a ser perceptibles por enrojecimiento del rostro, cuantificadas a partir del número de veces que se presentan durante el día o la noche, obtenidas por interrogatorio directo a la pacientes.

**Transpiración:** Exhalación de sudor o vapor por la piel, que suele perlar la frente, las sienes y aún los hombros, cuantificadas por el número de veces que se presentan durante el día o la noche, obtenidos a través de interrogatorio directo a la paciente.

**Palpitaciones:** Latido rápido del corazón la cual es percibida por la paciente, datos obtenidos por interrogatorio directo o exploración, cuantificado por el número de veces que se presenta durante el día o la noche.

**Vértigos:** Alteración del sentido del equilibrio, caracterizada por una sensación de inestabilidad y de movimiento aparentemente rotatorio del cuerpo ó de los objetos presentes, medido por la cantidad de veces que se presentan durante el día o la noche, obtenidos por

interrogatorio directo a la paciente.

**Parestesias:** Sensación anormal rara, alucinatoria, táctil, térmica, etc., de los sentidos o de la sensibilidad general, cuantificada a través del número de veces que se presentan durante el día o la noche, obtenidos por interrogatorio directo.

**Insomnio:** Falta de sueño, dificultad para conciliar el sueño, cuantificada por el número de veces que se presenta durante la semana, obtenidos por interrogatorio directo.

**Nerviosismo:** Aumento de la excitabilidad a los estímulos externos, medido por el número de veces que se presentan durante la semana, obteniéndose éstos datos por interrogatorio directo.

**Irritabilidad:** Personalidad de los individuos que reaccionan exageradamente a las influencias exteriores, cuantificada por el número de veces que se presenten durante una semana, obtenido mediante interrogatorio directo.

**Cefalea:** Sensación de dolor de cabeza u opresión en la misma, pudiendo se en algunas ocasiones pulsátil, cuantificado a través del número de veces que se presentan durante la semana, por medio de

interrogatorio directo.

Depresión: Disminución del tono afectivo, tristeza ó melancolía, medido por medio de interrogatorio directo, por el número de veces que se presente durante la semana.

Hormona Folículo Estimulante: Hormona gonadotrópica, producida por la hipófisis, encargada de estimular el desarrollo de folículos ováricos, cuantificada por medio de método de ELISA, con aparato IMX, medida por miliunidades internacionales por mililitro.

Hormona Luteinizante: Hormona gonadotrópica, sintetizada en la hipófisis, encargada de estimular a las células intersticiales del ovario, cuantificada en miliunidades internacionales por mililitro, por medio del aparato IMX con método de ELISA.

Hormona Prolactina: Hormona encargada de la estimulación de la glándula mamaria para la producción de secreción láctea, medida por el aparato IMX, con método de ELISA, cuantificado en nanogramos por mililitro.

Hormona Estradiol: Hormona producida principalmente por el ovario, encargada entre otros a estimular el

desarrollo de las características sexuales, así como estimular la proliferación endometrial, etc., cuantificado en picogramos por litro, medido por un aparato IMX, mediante método de ELISA.

Hormona Progesterona: Hormona producida principalmente por el ovario, cuantificado en nanogramos por mililitro, medido mediante método de ELISA, con un aparato IMX.

Hemoglobina: Materia colorante de los hematíes que contiene el hierro de la sangre, cuantificado en miligramos por ciento, por medio de un aparato llamado H1 Uno.

Hematocrito: Cantidad y proporción relativa de los glóbulos y el plasma sanguíneo, cuantificado en mililitros por ciento, con un aparato H1 Uno.

Glicemia: Cantidad y proporción de azúcar que se encuentra en el torrente sanguíneo, medido por medio de un método de Hexoquinasa, a través de un aparato A2 Tricanal, cuantificándose en miligramos por ciento.

Urea: Cuerpo cristalino, incoloro, neutro, que existe en la orina, y en pequeñas cantidades en sangre, cuantificado en miligramos por ciento, por medio de un aparato A2 Tricanal, con método de Hexoquinasa.

#### PROCEDIMIENTO DE CAPTACION

La captación de datos se realizó por medio de entrevista dirigida, así como por exámen físico y exámenes de laboratorio, de la manera siguiente:

Se presentó la paciente a la Consulta Externa de Ginecología, se realizó Historia Clínica, tomándose peso y tensión arterial. Se interrogó a la paciente sobre sintomatología climatérica, evaluándose de acuerdo a la International Health Foundation, un índice vasomotor y un índice neuropsíquico, en el que a cada síntoma se le da un valor, el cual se multiplica de acuerdo al número de veces que se presenta, sumándose al final, lo que nos da un índice menopáusico. En relación a los bochornos se midió además su frecuencia, duración e intensidad. Ver cuadro:



**Evaluación Bochornos:**

Frecuencia en número: Día \_\_\_ Noche \_\_\_

Duración más de un minuto: Si \_\_\_ No \_\_\_

Intensidad: 1) No hay molestia.

2) Hay molestia pero no interrumpe actividades.

3) Forzada a interrumpir actividades.

4) Paciente que desea o se aísla de la gente.

A todas las pacientes se procedió al inicio del estudio, a la toma de muestra de sangre para realización de perfil hormonal ginecológico que incluía: FSH, LH, Prolactina, Estradiol, Progesterona; así como muestra para realizar fórmula roja, glicemia y urea. Estos exámenes de laboratorio se repitieron al final del estudio.

Las pacientes se dividieron en dos grupos: al grupo A (45 pacientes), se le inició con un ciclo de Veralipride (Agraal), cápsulas de 100 mg., durante un período de 20 días, con un descanso de 10 días, para

posteriormente volverlo a iniciar, ésto durante 3 ciclos (90 días). El grupo B (28 pacientes), inició con tratamiento hormonal (estrógenos y progesterona), también durante 3 ciclos (90 días). A ambos grupos, al citárseles cada 30 días, además se interrogaba sobre efectos secundarios debido al tratamiento.

## RESULTADOS

Se estudiaron 2 grupos de mujeres, el primero (grupo A), estuvo constituido por 45 pacientes, con diagnóstico de Síndrome Climatérico, a las cuales se les dió tratamiento con Veralipride. El segundo grupo (grupo B), formado por 28 pacientes, con las mismas características, manejadas con terapia hormonal.

El grupo A tuvo como promedio de edad 47.5 años, con una desviación estándar de 5.82. El grupo B contó con un promedio de edad de 44.8 años, y con una desviación estándar de 5.85, gráfica 1 y 2.

El grupo A contó con tiempo de padecer bochornos que variaban desde los 2 hasta los 96 meses, con un promedio de 23.27, con una desviación estándar de 22.48. El grupo B, también presentó bochornos desde dos meses antes de ser vista, hasta 96 meses, con un promedio de 24.39 y una desviación estándar de 22.12, gráfica 13 y 14.

En las observaciones de el Índice Vasomotor, se encontró en el grupo A, a los 30 días de tratamiento, una mejoría en los bochornos de 61.12% ( $p=0.282$ ); para las palpitaciones una mejoría de 63.03% ( $p=0.00002$ ); así como para los vértigos fué de 56.38% ( $p=0.005$ ); y

para las parestesias se encontró mejoría de 46.78% (p=0.001), gráfica 3.

En el Índice Neuropsíquico en el grupo A, a los 30 días de tratamiento se observó en insomnio, un porcentaje de mejoría de 65.01% (p=0.0002); en nerviosismo fué de 48.02% (p=0.042); en irritabilidad la mejoría fué de 46.04% (p=0.002); cefalea presentó una mejoría de 41.47% (p=0.0002); y en depresión se observó de 48.52% (p=0.020), gráfica 6.

En el segundo grupo de pacientes (grupo B), a los 30 días de tratamiento, en el Índice Vasomotor, la mejoría en cuanto a los síntomas fué de: bochornos 64.29% (p=0.095); transpiraciones 65.48% (p=0.0504); palpitaciones 42.86% (p=0.033); vértigo 54.35% (p=0.0002); y parestesias de 43.86% (p=0.0001), gráfica 3.

En el Índice Neuropsíquico también en el mismo grupo B, a los 30 días de tratamiento, la mejoría de la sintomatología fué de: insomnio 47.92% (p=0.002); nerviosismo 41.67% (p=0.001); irritabilidad 35.19% (p=0.072); cefalea 40.59% (p=0.0003); depresión de 37.51% (p=0.0007), gráfica 6.

En la mejoría de los síntomas en el Índice Vasomotor, a los 60 días de tratamiento en el grupo A fué de: bochornos 77.41% (p=0.047); transpiraciones 85.61% (p=0.541); palpitaciones 78.13% (p=0.0002); vértigos 62.20% (p=0.046); y parestesias de 58.07% (p=0.009), gráfica 4.

En el mismo grupo A en el Índice Neuropsíquico la mejoría a los 60 días fué: insomnio 81.67% (p=0.328); nerviosismo 61.91% (p=0.0056); irritabilidad 57.55% (p=0.040); cefalea 68.71%; (p=0.0008); y depresión de 62.97% (p=0.041); gráfica 7.

En el grupo B al cabo de 60 días de tratamiento, en cuanto a la sintomatología vasomotora, se observó una mejoría de: bochornos 80.36% (p=0.007); transpiraciones 90.48% (p=0.184); palpitaciones 59.53% (p=0.291); vértigos 64.50% (p=0.001); y parestesias 64.50% (p=0.002), gráfica 4.

En el Índice Neuropsíquico, se presentó una mejoría en el grupo B, a los 60 días de tratamiento de: insomnio 52.78% (p=0.019); nerviosismo 42.86% (p=0.053); irritabilidad 37.66% (p=0.181); cefalea 58.70% (p=0.001); y depresión 45.27% (p=0.030), gráfica 7.

En el grupo A, después de 90 días de tratamiento, se observó mejoría en la sintomatología vasomotora de: bochornos 84.08% (p=0.024); transpiraciones 92.05% (p=0.533); palpitaciones 79.69% (p=0.0008); vértigos 72.06% (p=0.699); y parestesias 64.52% (p=0.018), gráfica 5.

En el mismo grupo A, en cuanto a la sintomatología Neuropsíquica a los 90 días de tratamiento se observó mejoría de: insomnio 87.51% (p=0.186); nerviosismo 62.31% (p=0.052); irritabilidad 61.91% (p=0.132); cefalea 72.21% (p=0.001); y depresión 67.41% (p=0.072); gráfica 8.

En el grupo B a los 90 días de tratamiento se observó la siguiente mejoría en el Índice Vasomotor: bochornos 88.73% (p=0.111); transpiraciones 95.84% (p=0.381); palpitaciones 61.91% (p=0.564); vértigos 60.15% (p=0.001); y parestesias 64.04% (p=0.026), gráfica 5.

En el Índice Neuropsíquico, la mejoría a los 90 días de tratamiento fué de: insomnio 54.87% (p=0.008); nerviosismo 47.03% (p=0.158); irritabilidad 38.28% (p=0.146); cefalea 60.15% (p=0.001); y depresión 49.41% (p=0.071), gráfica 8.

La diferencia estadística entre ambos grupos en el Índice Vasomotor fue de: Al inicio en los bochornos  $p=0.468$ ; a los 30 días  $p=0.855$ ; y a los 90 días  $p=0.607$ . En las transpiraciones, al inicio  $p=0.480$ ; a los 30 días  $p=0.880$ ; a los 60 días  $p=0.522$ ; y a los 90 días  $p=0.591$ . En las palpitaciones, al inicio  $p=0.752$ ; a los 30 días  $p=0.384$ ; a los 60 días  $p=0.253$ ; y a los 90 días  $p=0.206$ . En los vértigos, al inicio  $p=0.171$ ; a los 30 días  $p=0.073$ ; 60 días  $p=0.611$ ; 90 días  $p=0.148$ . En parestesias, al inicio  $p=0.042$ ; 30 días  $p=0.073$ ; 60 días  $p=0.611$ ; y a los 90 días  $p=0.148$ .

En la sintomatología Neuropsíquica, la diferencia estadística entre ambos grupos fue de: insomnio, al inicio  $p=0.703$ ; 30 días  $p=0.005$ ; 60 días  $p=0.000$ ; y 90 días  $p=0.000$ . Nerviosismo, al inicio  $p=0.920$ ; 30 días  $0.855$ ; 60 días  $p=0.004$ ; y 90 días  $p=0.004$ . Irritabilidad, al inicio  $p=0.581$ ; 30 días  $p=0.588$ ; a los 60 días  $p=0.088$ ; y 90 días  $p=0.000$ . Cefalea, al inicio  $p=0.104$ ; a los 30 días  $p=0.384$ ; 60 días  $p=0.955$ ; 90 días  $p=0.864$ . Depresión, al inicio  $p=0.161$ ; 30 días  $p=0.008$ ; 60 días  $p=0.000$ ; y a los 90 días  $p=0.000$ .

En lo que respecta a las características de los bochornos, en cuanto a duración (menos de un minuto), en el grupo A, se presentó una mejoría a los 30 días de 75.55% ( $p=0.046$ ); a los 60 días de 93.33% ( $p=0.038$ ); y a los 90 días de 97.77% ( $p=0.005$ ). En las pacientes que despertaban de noche, se presentó una mejoría a los 30 días de 84.44% ( $p=0.001$ ); a los 60 días 93.33% ( $p=0.048$ ); y 90 días de 97.77% ( $p=0.051$ ). Por lo que se refiere a la mejoría en el grado de intensidad, a los 30 días fué de 61.91% ( $p=0.20$ ); 60 días 76.20% ( $p=0.038$ ); y a los 90 días de 81.75% ( $p=0.045$ ), gráficas 9, 10, 11 y 12.

En el grupo B, la mejoría observada en la duración de los bochornos a los 30 días fué de: 85.72% ( $p=0.000$ ); a los 60 días 92.85% ( $p=0.058$ ); y a los 90 días de 100% ( $p=0.001$ ). En su intensidad, a los 30 días 68.82% ( $p=0.002$ ); 60 días 81.73% ( $p=0.018$ ); y 90 días 87.10% ( $p=0.050$ ). En cuanto a la disminución de las pacientes que despertaban por la noche la mejoría fue de: a los 30 días 92.85% ( $p=0.054$ ); 60 días 92.85% ( $p=0.20$ ); y a los 90 días de 100% ( $p=0.001$ ), gráficas 9, 10, 11 y 12.

Los resultados obtenidos en la toma de tensión arterial en el grupo A, durante el tratamiento, mostraron a los 30 días un valor de  $p=0.08$ ; a los 60 días de  $0.72$ ; y a los 90 días de  $p=0.344$ , lo anterior se refiere a la tensión sistólica, en cuanto a la tensión diastólica a los 30 días se obtuvo un valor de  $p=0.230$ ; 60 días  $p=0.11$ ; y a los 90 días de  $p=0.14$ . Los valores obtenidos en el peso son de: a los 30 días  $p=0.010$ ; 60 días  $p=0.092$ ; y 90 días  $p=0.014$ .

En el grupo B, los resultados de la presión arterial sistólica a los 30 días fueron de:  $p=0.08$ ; 60 días  $p=0.278$ ; y 90 días  $p=0.064$ . En la presión diastólica los valores fueron: a los 30 días  $p=0.135$ ; 60 días  $0.10$ ; y 90 días  $p=0.12$ . Por lo que respecta al peso, a los 30 días se obtuvieron valores de  $p=0.001$ ; 60 días  $p=0.003$ ; y a los 90 días  $p=0.007$ .

La diferencia estadística entre ambos grupos en la presión arterial sistólica fue al inicio  $p=0.688$ ; a los 30 días  $p=0.523$ ; 60 días  $p=0.518$ ; 90 días  $p=0.991$ . En la presión arterial diastólica, al inicio  $p=0.524$ ; 30 días  $p=0.647$ ; 60 días  $p=0.887$ ; y a los 90 días  $p=0.507$ . En el peso la diferencia al inicio fue  $p=0.601$ ; 30 días  $p=0.626$ ; 60 días  $p=0.596$ ; y a los 90 días  $p=0.013$ .

Los resultados obtenidos entre el inicio y el final de la hemoglobina (fórmula roja), en el grupo A, la diferencia estadística tuvo un valor de  $p=0.131$ ; el hematocrito  $p=0.08$ . Asimismo la diferencia mostrada en la glicemia (Química sanguínea), entre el inicio y el final fue de  $p=0.152$ , para la urea fue de  $0.36$ .

En el grupo B, la diferencia estadística de la hemoglobina, entre el inicio y final del tratamiento fue de  $p=0.89$ ; hematocrito  $p=0.09$ ; glicemia  $p=0.041$ ; y para la urea  $p=0.92$ .

Los resultados que se obtuvieron en el perfil hormonal, en el grupo A, en cuanto a diferencia estadística, entre el inicio y final del tratamiento, fueron de: FSH  $p=0.08$ ; LH  $p=0.89$ ; prolactina  $p=0.000$ ; estradiol  $p=0.070$  y progesterona  $p=0.76$ .

En el grupo B, los resultados fueron: FSH  $p=0.00001$ ; LH  $p=0.000001$ ; prolactina  $p=0.0001$ ; estradiol  $p=0.0000$  y progesterona  $p=0.000021$ .

La diferencia estadística obtenida entre la comparación de ambos grupos fue de: FSH al inicio  $p=0.0309$ , al final  $p=0.010$ ; LH al inicio  $p=0.526$ , al final  $p=0.0017$ ; prolactina al inicio  $p=0.844$ , al final  $p=0.225$ ; estradiol al inicio  $p=0.387$ , al final

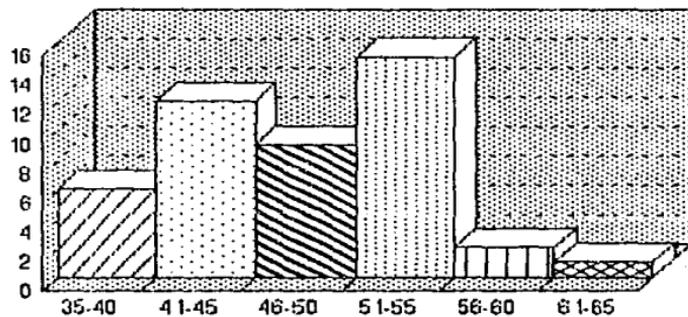
p=0.000156; progesterona al inicio p=0.90 y al final p=0.0003.

Los efectos secundarios reportados por las pacientes en el grupo A fueron: a los 30 días, una paciente con mastalgia, lo cual no ameritó la suspensión del tratamiento; a los 60 días, dos pacientes con somnolencia durante el día, una paciente con dolor leve en epigastrio y una paciente con aumento de nerviosismo; a los 90 días, dos pacientes con somnolencia durante el día, dos disminución del apetito sexual. En el grupo los efectos secundarios reportados a los 30 días, fueron de: dos pacientes con mastalgia, lo cual no ameritó suspensión del tratamiento, a los 60 días, una paciente mastalgia, tampoco ameritó suspensión del tratamiento, y a los 90 días, una paciente con manchado TV y dos pacientes con aumento de peso.

# SINDROME CLIMATERICO

## FRECUENCIA DE EDAD GRUPO A

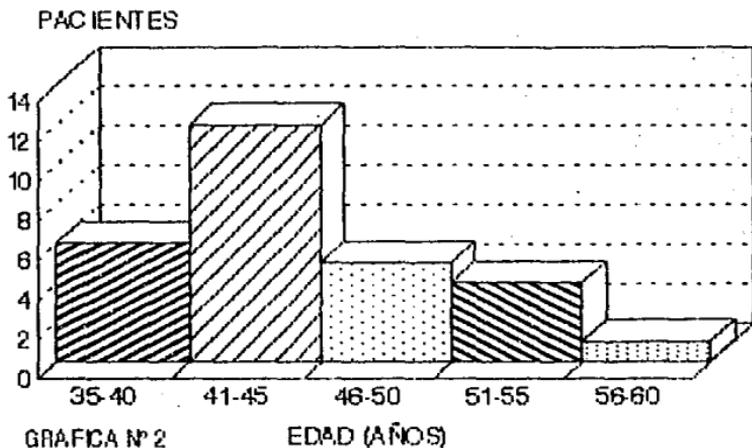
PACIENTES



GRAFICA Nº 1 EDAD (AÑOS).

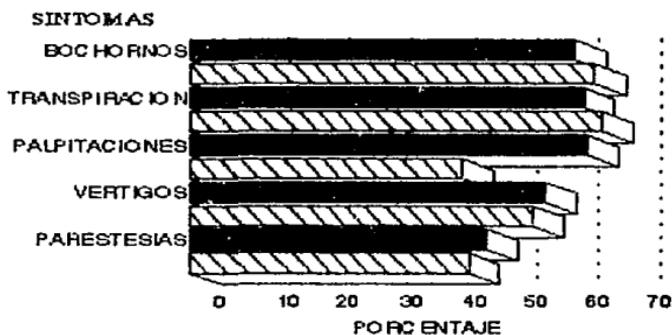
# SINDROME CLIMATERICO

## FRECUENCIA DE EDAD GRUPO B



# SINTOMATOLOGIA VASOMOTORA

MEJORIA A LOS 30 DIAS.

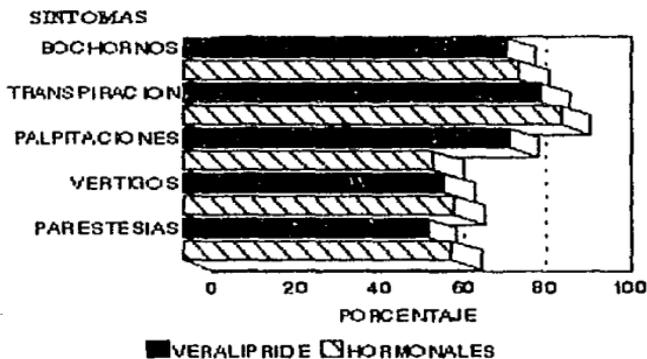


■ VERALIPRIDE    ▨ HORMONALES

GRAFICA Nº 3

# SINTOMATOLOGIA VASOMOTORA.

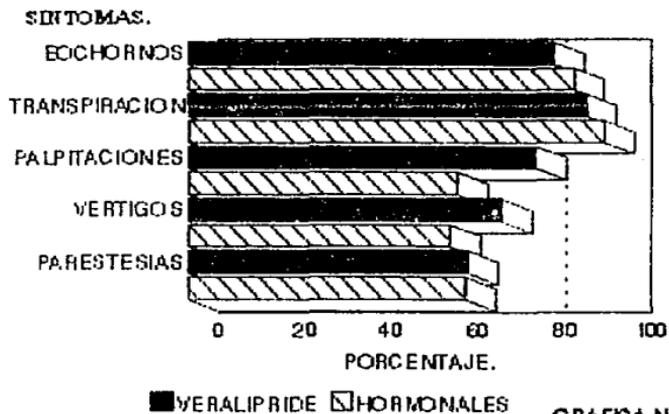
MEJORIA A LOS 60 DIAS.



GRAFICA Nº4

# SINTOMATOLOGIA VASOMOTORA.

## MEJORIA A LOS 90 DIAS.

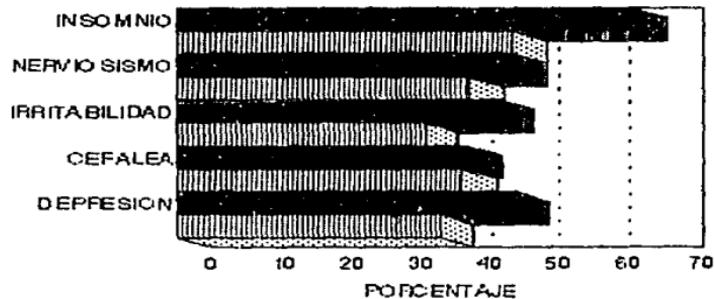


GRAFICA N°5

# SINTOMATOLOGIA NEUROPSIQUICA

## MEJORIA A LOS 30 DIAS

### SINTOMAS

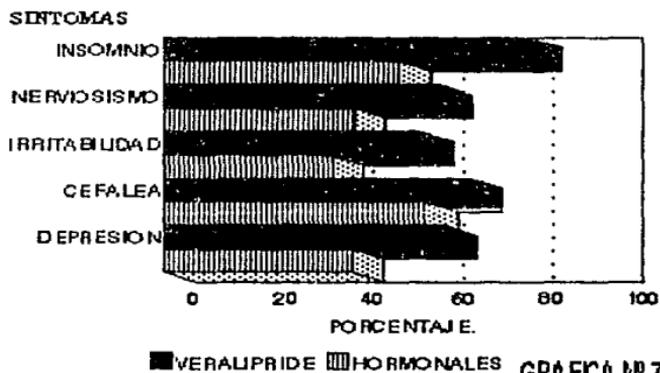


■ VERALUPRIDE ▨ HORMONALES

GRAFICA N° 6

# SINTOMATOLOGIA NEUROPSIQUICA

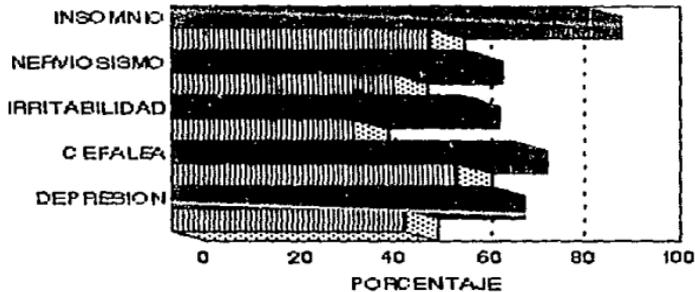
## MEJORIA A LOS 60 DIAS



# SINTOMATOLOGIA NEUROPSIQUICA

## MEJORIA A LOS 90 DIAS.

### SINTOMAS

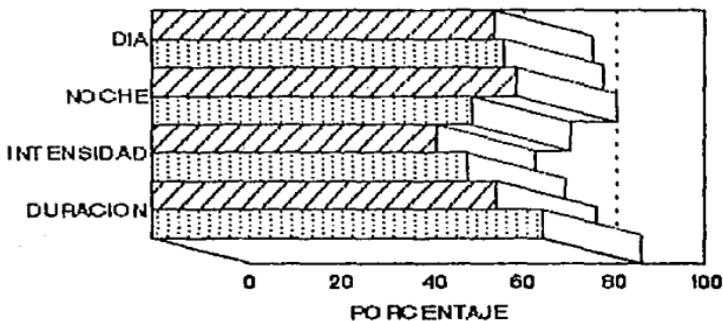


■ VERALIPRIDE    ▨ HORMONALES    GRAFICA Nº 8

# MEJORIA EN LOS BOCHORNOS

MEJORIA A LOS 30 DIAS

SINTOMAS

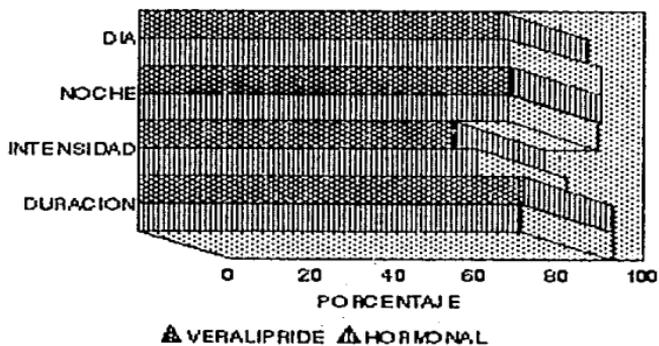


▨ VERALIPRIDE ▩ HORMONAL

GRAFICA Nº 9

# MEJORIA EN LOS BOCHORNOS

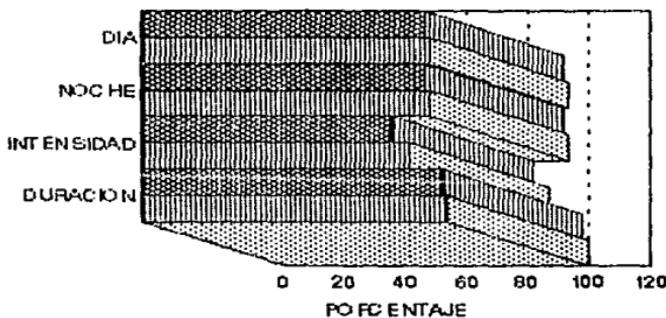
60 DIAS



GRAFICA N° 10

# MEJORIA EN LOS BOCHORNOS

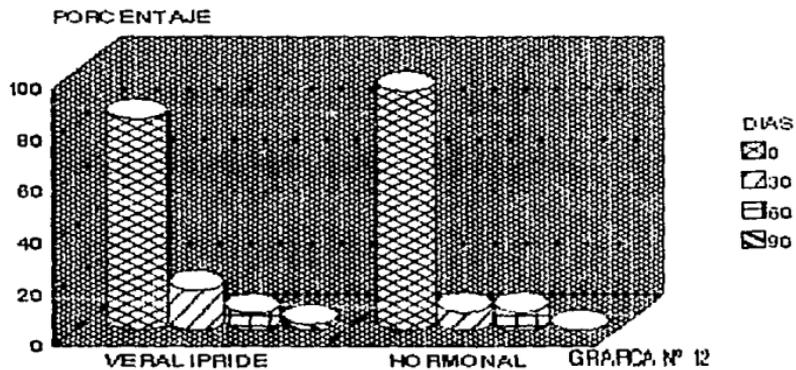
MEJORIA A LOS 90 DIAS



▲ VERALIPRIDE ▲ HORMONAL

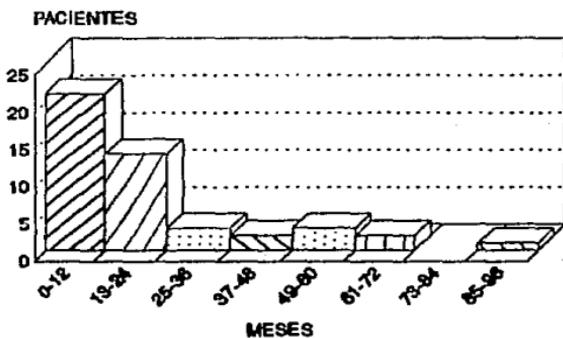
GRAFICA Nº 11

# PACIENTES QUE DESPIERTAN POR LA NOCHE



# SINDROME CLIMATERICO

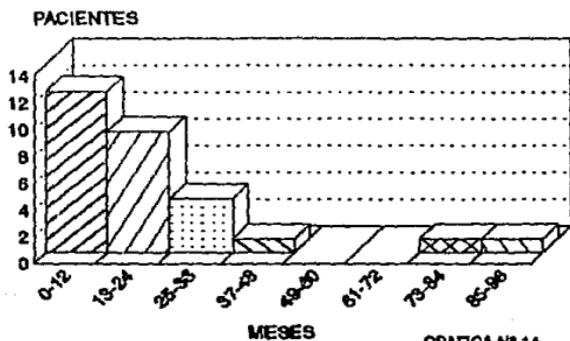
## TIEMPO SINTOMATOLOGIA



GRAFICA Nº 13

# SINDROME CLIMATERICO

## TIEMPO SINTOMATOLOGIA "B"



GRAFICA N° 14

#### DISCUSION

En el Índice Vasomotor, los resultados observados entre ambos grupos, en cuanto a los bochornos, la mejoría fue más evidente en el grupo A, al primer mes de tratamiento, lo cual tiene valor estadístico, esto va de acuerdo a algunos autores (23), sin embargo al segundo y tercer mes, hay una mejor respuesta al tratamiento en el grupo B, aunque no hay diferencia estadística significativa entre ambos grupos.

En las transpiraciones, se obtuvo con ambos tratamiento una mejoría desde el primer mes de manejo, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

En las palpitations hubo mejoría en ambos grupos desde el primer mes de manejo, con una predominancia de la mejoría en el grupo A, sin embargo no hubo diferencia estadística.

En los vértigos se presentó mejoría en ambos grupos desde el inicio del tratamiento, con predominancia del grupo A, lo cual sí tuvo valor estadístico, los resultados obtenidos de los parámetros anteriores, se encuentran de acuerdo a algunos autores, en cuanto a que la sintomatología vasomotora, cede más rápidamente

desde el primer ciclo, en las pacientes tratadas con Veralipride, aunque, posteriormente durante los siguientes ciclos, ésto se va igualando, hasta tener respuestas similares e incluso mejor con el tratamiento hormonal.

La mejoría en la presencia de parestesias se presentó en ambos grupos, desde el primer mes de tratamiento, la cual fué en aumento durante los siguientes meses, no presentándose diferencia estadística entre ambos manejos, estos resultados son similares a los reportados por otros autores (19,22,25).

En el Índice Neuropsíquico, los resultados observados en el insomnio, hubo mejoría desde el primer mes de tratamiento en ambos grupos, siendo mayor en el grupo A, lo cual, si tuvo una diferencia estadística significativa, permaneciendo ésta diferencia a favor del grupo A, a través de los 3 meses de tratamiento.

En la presentación de nerviosismo, hubo mejoría en ambos grupos al primer mes, no presentando diferencia estadística, posteriormente, la mejoría fue en aumento a partir del segundo mes de tratamiento en el grupo A,

siendo estadísticamente significativa.

La irritabilidad fue disminuyendo en mayor porcentaje en el grupo A, desde el 1er. mes de tratamiento, hasta el 2do. mes, en que permanece casi constante durante los 90 días, con mayor mejoría en el grupo B, siendo estadísticamente significativo.

En la cefalea, la mejoría se presentó en ambos grupos, desde el inicio del tratamiento, sin diferencia estadística entre sí, con aumento de la mejoría durante los siguientes meses; tampoco hubo diferencia estadística entre ambos grupos.

En la depresión hubo una mejoría en ambos grupos a partir del primer mes de tratamiento, siendo más marcada en el grupo A, lo cual tuvo valor estadístico, continuándose esta mejoría durante el segundo mes, para después permanecer casi constante durante el tercer mes, permaneciendo con una diferencia estadística.

En los resultados del perfil hormonal, la FSH presentó una disminución en el grupo B, al final del tratamiento, lo cual contó con diferencia estadística. La Lh también obtuvo una disminución en su concentración al final en el grupo B, siendo

estadísticamente significativo, estos resultados se encuentran de acuerdo a algunos autores (28,29). En la prolactina se observó un aumento en ambos grupos, no habiendo diferencia estadística entre sí (19,22,26,28). Se observó que el estradiol presentó un aumento estadísticamente significativo al final del tratamiento en el grupo B. La progesterona se mantuvo en mismo niveles en el grupo A, no así, en el grupo B, en el que se observó un aumento de la misma al final, presentando diferencia estadística.

En la tensión arterial, tanto sistólica, como diastólica, no se observaron cambios estadísticamente significativos entre ambos grupos (21). En el peso, hubo un incremento en ambos grupos durante los 90 días, aunque, fue mayor en el grupo B, lo cual sí tuvo significancia estadística, éste aumento de peso se encuentra relacionado al efecto del tratamiento hormonal sobre el metabolismo de los lípidos.

En la hemoglobina (fórmula roja), no hubo cambio en ambos grupos, asimismo en el hematocrito. En la glicemia (química sanguínea), se observó un aumento estadísticamente significativo al final del tratamiento en el grupo B. Esto se encuentra en

relación al efecto del tratamiento hormonal sobre el metabolismo de los carbohidratos. En la urea no se presentó cambio alguno, en ambos grupos.

Los efectos secundarios observados a través del tratamiento con Veralipride, son los mismos reportados por algunos autores (19,22,30), asimismo la mastalgia encontrada es por el efecto antidopaminérgico del medicamento, así como la baja de apetito sexual, es atribuible a la baja producción hormonal.

En cuanto a los efectos secundarios encontrados en el tratamiento hormonal, como el manchado transvaginal, son atribuibles a una inducción de la proliferación endometrial, causada por el efecto hormonal (19,22), también esto es cierto para la mastalgia, ya que las mamas cuentan con receptores para estrógenos.

### CONCLUSIONES

El Veralipride demostró se un medicamento sintomático, no hormonal, efectivo, para el tratamiento del síndrome climatérico.

Presentó mejores resultados en orden decreciente en: bochornos, transpiración, insomnio, palpitaciones, cefalea, vértigos, depresión, parestesias, nerviosismo e irritabilidad.

En los bochornos, síntoma cardinal del síndrome climatérico, el Veralipride demostró ser efectivo para la disminución de la frecuencia, duración e intensidad de los mismos.

El Veralipride presentó una mejoría en la sintomatología climatérica con mayor rapidez que el tratamiento hormonal, aunque ésto tiende a igualarse, e incluso superarse a través de los siguientes ciclos de tratamiento.

El Veralipride no mostró tener influencia sobre algunas constantes vitales como el peso y la presión arterial.

El Veralipride no mostró influencia sobre algunos parámetros de laboratorio como fórmula roja, glicemia y urea.

El Veralipride tampoco mostró tener influencia sobre el perfil hormonal ginecológico: FSH, LH, Estradiol, Progesterona, Prolactina.

El Veralipride presentó buena tolerancia, con pocos efectos secundarios, los cuales no contraindican su uso.

El tratamiento hormonal sigue siendo el manejo de elección para el Síndrome Climatérico, sin embargo, el Veralipride constituye una alternativa, no hormonal, que es efectiva para la sintomatología propia de este Síndrome, o aún más, como un coadyuvante de el tratamiento hormonal.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Schurz B; Wimmer-Greinecker G; Metka M; y cols: Beta-endorphin levels during the climateric period. *Maturitas* 10: 45-50, 1988.
- 2.- Rebar RW; Spitzer IB: The physiology and measurement of hot flushes. *Am-J-Obstet-Gynecol* 156: 1284-8, 1987.
- 3.- Tepper R; Neri A; Kaufman H; et al: Menopausal hot flushes and plasma beta-endorphins. *Obstet-Gynecol* 70: 150-2, 1987.
- 4.- Olivier J P; et al: Cancer and menopause. *Sem-Hosp-Paris* 60: 725-8, 1984.
- 5.- Cust M P; Gangar K F; et al: A risk-benefit assessment of estrogen therapy in postmenopausal woman. *Drug-Saf* 5: 345-58, 1990.
- 6.- Metcalf M G; Livesey J H: Gonadotropin excretion in fertile women: Effect of age and the onset of the menopausal transition. *J Endocrinol* 105: 357-62, 1985.
- 7.- Musey V C; Collins D C; Musey P I; et al: Age-related changes in the female hormonal environment during reproductive life. *Am-J-Obstet-Gynecol* 157: 312-27, 1987.

8.- Gannon L; Hanset S; Goodwin J: Correlates of menopausal hot flushes. J-Behav-Med 10: 277-85, 1987.

9.- Speroff Leon; Glass Robert; Kase Nathan: Neuroendocrinología. Endocrinología Ginecológica e infertilidad 1: 39-72, 1985.

10.- Ruiz J R; y cols: Climaterio criterios actuales. Temas Selectos Reproducción Humana. INPer 1: 789-802, 1989.

11.- Kronenberg F; Downey J A: Thermoregulatory physiology of menopausal hot flashes. A review 65: 1312-24, 1987.

12.- Rees M C; Barlow D H: Absence of sustained reflex vasoconstriction in women with menopausal flushes. Hum-Reprod 3: 823-5, 1988.

13.- Genazzani A R; Petraglia; et al: Steroid replacement treatment increases beta-endorphin and beta-lipotropin plasma levels in postmenopausal women. Gynecol-Obst-Invest 26: 153-9, 1988.

14.- Scoccia B; Schneider A B; et al: Pathological hiperprolactinemia supress hot flashes in menopausal women. J-Clin-Endocrinol-Metab 66:868-71, 1988.

15.- Cox B; Lee T F: Further evidence for a physiological role for hypothalamic dopamine in

thermoregulation in the rat. J Physiol 1980: 300-7.

16.- Melis G B; Cagnacci A; et al: Dopaminergic system and postmenopausal hot flushes: effects of domperidone treatment and dopamine infusion. Postmenopausal hormonal therapy: benefits and risks. New York: Raven Press 1987:55.

17.- Pasetto N; Piccione E; Et al: Veralipride in the treatment of hot flushes during menopausal. Rev Fr Gynecol Obstet 1985: 80-163.

18.- Ammon David; Ruth Don; et al: Veralipride: Alternative antidopaminergic treatment for menopausal symptoms. Am-J-Obstet-Gynecol 158: 1107-15, 1988.

19.- Uzan S; Salat-Barox; et al: The menopause. Vasomotor flushing: physiopathology and treatment. Rev-Fr-Gynecol-Obstet 61: 407-12, 1986.

20.- Boukobza G; et al: Efficacy and tolerance of Veralipride in the treatment of flushing in the menopause. A multicenter study. Ref-Fr-Gynecol-Obstet 81: 413-7, 1986.

21.- Milliez J; et al: Tolerance to Veralipride administered for an extended time. Rev-Fr-Gynecol-Obstet 79: 27-8, 1984.

22.- Wesel S; Boourguison R P; et al: Veralipride versus conjugated oestrogens a double-blind study in the management of menopausal hot flushes. *Curr-Med-Res-Opin* 8:696-700, 1984.

23.- Quereux C; Taurelle R; et al: Treatment of psycho-neuro-autonomic disorders of menopause: contibution of Veralipride compared with a barbiturate sedative. *Rev-Fr-Gynecol-Obstet* 82: 523-8, 1987.

24.- Boulot P; Viala J L; et al: A multicenter comparison of Veralipride versus placebo in the vasomotor flushes of menopause. An evaluation of the prolonged effect. *Rev-Fr-Gynecol-Obstet* 83: 823-7, 1988.

25.- Fieretti P; Cagnacci A; et al: Effects of the antidopaminergic drug Veralipride on LH and PRL secretion in postmenopausal women. *J-Endocrinol-Invest* 12: 295-301, 1989.

26.- Plusquellec Y; Campistron G; et al: A double-peak phenomom in the pharmacokinetics of Veralipride after oral administration: a double-site model for drug absortion. *J-Pharmacokinet-Biopharm* 15: 225-39, 1987.

27.- Verbekek; Ahont M; et al: Clinical and hormonal effects of long-term Veralipride treatment in postmenopausal women. Maturitas 10: 225-30, 1988.

28.- Benedetto Melis Gian; Marco Gambacciani; et al: Effects of the Dopamine Antagonist Veralipride on hot flushes and Luteinizing hormone secretion in postmenopausal women. Obstet Gynecol 72: 688-92, 1988.

29.- Kunhardt Jorge-Rasch; Rodriguez Consuelo; y cols: Eficacia y seguridad del Veralipride contra placebo en el tratamiento del síndrome climatérico. Perinatología y Reproducción Humana 4: 21-7, 1991.

30.- Robles U F; y cols: Climaterio. Ginecología y Obstetricia I.M.S.S. 1984: 735-41.

31.- Baum E: Psychosocial effects of the onset of menopause and physical symptoms in early postmenopause. Psychother-Psychosom-Med-Psychol 40: 200-6, 1990.

32.- Yakubo K; Makino T; et al: Endocrinological analysis of climacteric symptoms and gonadal dysfunction by CRF test. Nippon-Sanka-Fujinka-Gakkai-Zasshi 42: 553-60, 1990.

33.- Freedman R R; Woodward S; Sabharwal S C: Alpha 2-adrenergic mechanism in menopausal hot flushes. Obstet-Gynecol 76: 573-8, 1990.

34.- Swartzman L C; Edelberg R; et al: Impact of stress on objectively recorded menopausal hot flushes and on flush report bias. Health-Psychol 9: 529-45, 1990.

35.- Cepicky P; Bucek S; et al: FSH, LH, prolactin, estradiol and progesterone after burn injuries in premenopausal and postmenopausal women. Cesk-Gynekol 55: 641-4, 1990.

36.- Hammar M; Berg G; et al: Does physical exercise influence the frequency of postmenopausal hot flushes. Acta-Obstet-Gynecol-Scand 69: 409-12, 1990.

37.-Burckhard P: Calcium in the prevention and treatment of osteoporosis. Ther-Umsch 48: 107-12, 1991.

38.- Swartzman L C; Edelberg R; et al: The menopausal hot flush: symptom reports and concomitant physiological changes. J-Behav-Med 13: 15-30, 1990.

39.- Karchmer; y cols: Tratamiento de los síntomas menopáusicos. Tribuna Medica de México vol 56 no 5: 3-7, 1989.

40.- Esteban E U; Recabew E: Estudio comparativo de preparados hormonales en mujeres con sintomatología climatérica. G I N E D I 5: Mayo 1988.

41.- Millet A; Martinez C; Marin P; y cols: Menopausia, fisiología de las crisis vasomotoras. Tratamiento, importancia de la terapeutica no hormonal. Rev Esp Obst y Gin 44: 699-708, 1985.

42.- Bungay G T; Vessey M P; Mc Pherson: Study of symtoms in middle life with special reference to the menopause. Br Med J 281: 181-3, 1986.

43.- Paul F; Brenner M D; et al: The menopausal syndrome. Obstet Gynecol 72: 6-11, 1988.

44.- Wolf H; Utian M D; et al: Overview on menopause. Am J Obstet Gynecol 156;5: 1280-83, 1987.

45.- Morris Notelovitz: Climaterio y osteoporosis. Cin Obst y Ginecol 4: 749-51, 1987.

46.- Sherwin B B; et al: Cambios afectivos con la terapia de reemplazo de estrógenos y andrógenos en mujeres menopáusicas quirúrgicamente. J Affective Disord 14: 177-87, 1988.

47.- Bergmans; M G M; Merkus R B; et al: Efecto del Bellerгал sobre los síntomas climatéricos: un estudio doble ciego, controlado con placebo. Maturitas 9: 227-34, 1987.