

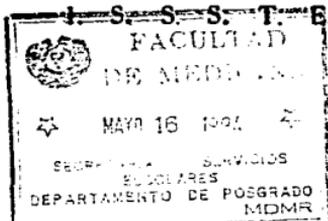
11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



135
2EJ

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO



ESTUDIO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DEL ESTRIOLO. OVULOS VAGINALES EN EL TRATAMIENTO DE SINTOMAS MENOPAUSICOS.

PROTOCOLO DE INVESTIGACION No.
CC 2509 OC 118 CM OG 01 90 A

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN:
GINECOBISTETRICIA
P R E S E N T A :
DRA. MARISELA PEÑA OLVERA



ISSSTE

MEXICO D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

1994

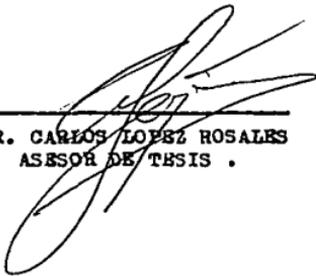


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

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).

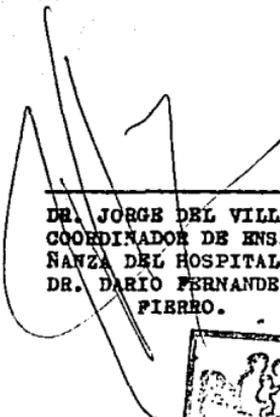
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DR. CARLOS LOPEZ ROSALES
ASESOR DE TESIS .



DR. JORGE HUGO CISNEROS LUGO
COORDINADOR DEL SERVICIO DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA



DR. JORGE DEL VILLAR
COORDINADOR DE ENSEÑANZA DEL HOSPITAL
DR. DARIO FERNANDEZ
PIERRO.

U. S. S. T. S.
SUBDIRECCIÓN MÉDICA
HOSPITAL GENERAL
DR. DARIO FERNANDEZ
PIERRO



13 NOV. 1992

POSTE

Subdirección General Médica
Junta de los Servicios de Enseñanza e Investigación
Departamento de Investigación

I N D I C E .

| | PAGS. |
|--------------------------|---------|
| INTRODUCCION | 1 |
| OBJETIVOS | 2 |
| MATERIAL Y METODOS | 3 |
| CLIMATERIO : FISILOGIA | 4 - 14 |
| CLIMATERIO : TRATAMIENTO | 15 - 19 |
| RESULTADOS | 20 - 28 |
| GRAFICAS | 29 - 43 |
| APENDICE | 44 - 48 |
| CONCLUSIONES | 49 - 50 |
| DISCUSION | 51 |
| BIBLIOGRAFIA | 52 - 53 |

S U M M A R Y .

We know basic alteration in the Menopausy is the decrement level the estrogen, using in the sustitution hormonal therapy by oral via, whit adwers effects.

The admisistracion of estrogen for vaginal via whit benefic effects local and decrease level in the absorption sistemic, whit little adwers effects, whit sicological accept and better sexual function.

Therefore is better drug and minor price.

INTRODUCCION

Sabemos que el trastorno fisiológico básico en la menopausia es la disminución de estrógenos, empleando como terapia sustitutiva hormonal, la administración de estrógenos vía oral, sin embargo con presencia de efectos adversos secundarios.

Se conoce que la administración de estrógenos durante la menopausia, mejora los efectos extragenitales además de los efectos vasomotores, por lo que consideramos que la aplicación de los mismos por vía vaginal actúe a nivel local y que por su escasa absorción a nivel sistémico ocasione menos efectos adversos secundarios. Sin crear irregularidad en el tratamiento debido a que no se aplica diariamente, y además crearía una acentación psicológica de la paciente en cuanto a su función sexual normal.

Por otro lado es un medicamento inocuo y de bajo precio.

O B J E T I V O S

- 1.- El tratamiento en la menopausia con estrógenos vía vaginal, mejora los síntomas vasomotores y retarda los efectos extragenitales.
- 2.- Prevenir, disminuir o mejorar los cambios atróficos de genitales externos que dificulten una función sexual regular y normal.
- 3.- Evitar el adelgazamiento del epitelio e incrementar las secreciones vulvovaginales y cervicales que pudieran incrementar en caso contrario las infecciones vaginales.
- 4.- Contrarrestar los efectos de la deficiencia de estrógenos sobre genitales y en el moco cervical.
- 5.- Valorar si las dosis aplicadas tienen efecto en los niveles de fósforo y calcio séricos.
- 6.- Valorar los efectos de estrógenos en la presencia de hiperlipidemia e hipercolesterolemia.
- 7.- Valorar la presencia de efectos secundarios.
- 8.- Valorar cambios en el estado anímico posterior al uso del medicamento.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 30 pacientes, con edad entre 35-60 años en la población mexicana, en etapa menopausia, fisiológica y quirúrgica, con / sin antecedente de Histerectomía Total Abdominal más Salpingooforectomía uni o bilateral, con / sin tratamiento estrogénico previo, en diversos tiempos de evolución clínica, con cambios en el estado anímico y con vida sexual activa.

Se estudiaron durante los meses de Septiembre 1991 - Junio 1992, en tratamiento durante 4 meses, con aplicación de Estriol, óvulos vaginales, cada tercer día, con control mensual del cuadro clínico y monitorización de exámenes de laboratorio (hemoglobina, eritrocitos, leucocitos, TPT, TP, plaquetas, colesterol, triglicéridos, Na, K, urea, creatinina, calcio, ácido úrico, fósforo, albúmina, fosfatasa alcalina, bilirrubinas, globulinas y glucosa) y citologías vaginales.

Se incluyeron pacientes con síntomas vasomotores - (bochornos, sudoración, palpitaciones), genitales (pérdida de la libido, vaginitis, dispareunia), extragenitales (con alteración del estado anímico (dolor de cabeza, depresión, fatiga, irritabilidad) Datos que se manejaron en base a una puntuación establecida en el formato, al inicio y termino del estudio.

C L I M A T E R I O

MENOPAUSIA.

Significa el cese permanente de las menstruaciones, marca la pérdida de la función folicular ovárica y se manifiesta por amenorrea fisiológica.

MENOPAUSIA QUIRURGICA.

Desaparición de las menstruaciones que sigue a la Histerectomía total abdominal o a supresión iatrógena de la función ovárica.

CLIMATERIO.

Conjunto de síntomas debido a actividad ovárica decreciente, con manifestaciones en la esfera endocrinológica, somática, psíquica, social, disminución de la actividad ovárica, disminución de la fertilidad y alteraciones del ciclo menstrual.

PREMENOPAUSIA.

Lapso de 1 a 2 años, previo al cese de las menstruaciones.

PERIMENOPAUSIA.

Etapa anterior y posterior a la desaparición de las menstruaciones.

POSTMENOPAUSIA.

Lapso posterior a la desaparición de las menstruaciones transcurridos doce meses de amenorrea definitiva.

La edad de aparición está entre los 45 - 54 años, con promedio de 52 ± 2 .

Es prematura o precoz antes de los 40 años.

FISIOPATOLOGIA DEL CLIMATERIO.

La causa principal es el cese de la función ovárica con producción de estrógenos disminuida.

La menopausia empieza desde el 5 mes de vida intrauterina, cuando los ovarios contienen 6 millones de ovocitos, al nacimiento disminuyen a 1 millón, en la pubertad a 300 - 400 mil y en los 35 - 40 años a 400 - 450 ovocitos.

Hay valores de 17 beta estradiol disminuidos y la HFE entre 40 - 50 mUI / ml, el aumento de la HFE es por compensación por la menor producción de estradiol, y por la disminución de los mecanismos de retroalimentación negativos,

Las manifestaciones clínicas más frecuentes del climaterio son los sofocos y su fisiopatología obedece a :

- Desequilibrio autónomo hipofisiario.
- Deficiencia estrogénica.
- Factores psicológicos
- Factores socioculturales.

Durante el sofoco hay incremento de LH y HFE, dura aproximadamente 30 segundos a 3 minutos, acompañado de vasodilatación, incremento de la temperatura cutánea de la mitad superior del cuerpo, sudoración intensa y paraste - sis de miembros inferiores.

ENDOCRINOLOGIA DEL CLIMATERIO.

El ritmo menstrual pasa de un ciclo normal a la amenorrea definitiva, se torna anovulatorio, presentando períodos intermenstruales variables.

Después de la menopausia las concentraciones de LH y HFE se elevan importantemente, explicándose por ausencia - del mecanismo de retroalimentación negativo de los esteroides ováricos, representando la pérdida de la función ovárica.

La FSH aumenta 10 a 15 veces y la LH aumenta 3 veces. Los valores máximos de LH se hallan 2 -3 años después del cese de las menstruaciones. Las mayores concentraciones de LH y FSH se basan en el aumento de GnRH, se sugiere la existencia de otro polipéptido que actúa sobre la secreción de FSH hipofisaria.

Los cambios en las concentraciones de hormonas gonadotrópicas en el plasma se asocian con los sofocos, sugiriendo que los neurotransmisores responsables de la liberación de LH los inician. Los cambios fisiológicos de estos sofocos se presentan en mujeres jóvenes con insuficiencia hipofisaria. Existe un incremento de la hormona del crecimiento después del sofoco con pico máximo a los 30 minutos.

El neurotransmisor que actúa en la estimulación hipotalámica de la liberación de la hormona del crecimiento, es la norepinefrina, apoyando la hipótesis de que el aumento de la actividad de la norepinefrina hipotalámica por falla ovárica, es el nexo neuroendocrinológico entre la deficiencia de estrógenos y las neuronas termorreguladoras.

El principal estrógeno circulante en la mujer premenopáusica es el 17 beta estradiol, 95 % del cual es producido por los ovarios y 5 % por conversión periférica de testosterona y estrona.

Hacia la postmenopausia el estrógeno principal es la estrona y en segundo lugar el estradiol, la androstenediona es producida por el ovario y la adrenal y convertida en el páncreo adiposo, endometrio y otros tejidos a estrona y testosterona que se convierten después a estradiol, después de 3 años posterior a la menopausia, desaparece la producción de estrógenos y continúa la de androstenediona y testosterona.

En la mujer premenopáusica los estrógenos ováricos declinan lentamente, alcanzando un nivel bajo suficiente para producir proliferación y hemorragia menstrual.

En la paciente obesa el exceso de tejido adiposo aumenta los niveles circulantes de estrógeno plasmático.

Los niveles de prolactina no se modifican durante los sofocos, la prolactina disminuye después de la menopausia.

La terapéutica estrogénica en el climaterio estimula una elevación de la prolactina sérica en un período de 24 horas, esto es importante, dado que se sospecha que los estrógenos y la prolactina son factores de riesgo en Ca de mama en la menopausia.

En la producción de testosterona, el 60 - 70 % procede de la conversión periférica de androstenediona, cierta secreción por los ovarios y las suprarrenales.

Durante la posmenopausia se generan de 1 - 3 mg de androstenediona y 0.3 mg de testosterona, la testosterona sérica desciende un 50 % durante los 4 años siguientes. La tasa de transformación de androstenediona en estrona es del 1 a 2 % y la de testosterona en estradiol del 0.2 %.

HISTOLOGIA DEL OVARIO.

Por disminución de la reserva folicular el peso de la gónada disminuye después de los 35 años, alcanzando su valor mínimo entre los 50 - 60 años.

Histológicamente muestra atrofia cortical, hipertrofia medular fibroplástica y aterosclerosis de los vasos del hilio.

En todos los ovarios posmenopáusicos existe un pequeño número de folículos primordiales y óvulos de apariencia normal, se cree que la falta de respuesta al aumento de las gonadotropinas se debe a la disminución de los receptores o a la conjugación de las gonadotropinas en el ovario.

CUINTA.

la deprivación estrogénica se relaciona con tres cuadros mayores:

- Sintomatología vasomotora
- Atrofia uretrovaginal
- Osteoporosis.

SINTOMAS VASOMOTORES.

Una de las molestias durante el climaterio, es la aparición de sofocos y de sudores nocturnos.

Los sofocos constituyen el síntoma más común, es referido por el 75 % de las mujeres, dura 2 - 3 minutos y se acompaña por modificaciones en la circulación periférica, temperatura de la piel y frecuencia del pulso.

La inestabilidad vasomotora se caracteriza por aumento de la temperatura cutánea, aceleración pasajera de la frecuencia cardíaca y vasodilatación periférica, sudores, escalofríos, nerviosismo, irritabilidad y cefalea.

Se cree que se debe a una acción del simpático y se acompaña de una descarga pulsátil de $^{17}\beta$ hipofisaria, además de que interviene un componente psicósomático y puede ser desencadenado por estímulos emocionales.

SINTOMAS NEUROVEGETATIVOS.

En la perimenopausia se encuentra ansiedad, depresión, tensión o irritabilidad y se asocia con niveles bajos de estrógenos.

Registrándose un incremento de insomnio en las mujeres climáticas. Los estrógenos interfieren la ligadura del triptofano a la albúmina, ejerciendo efecto benéfico sobre la depresión mental al incrementar los niveles de triptofano libre.

SINTOMAS PSICOSOCIALES.

La intensidad de estas molestias es mayor durante la premenopausia, disminuyendo en la posmenopausia. El efecto de la transformación biológica del climaterio ejerce sobre la psiquis y la situación social de la mujer ciertos cambios manifiestos en diversos grados. La influencia de la cultura tiene gran importancia en la forma de adaptarse a este período.

OSTEOPOROSIS.

Se define como la reducción de la masa de tejido óseo en relación al volumen de hueso anatómico, es un cuadro de rarefacción anormal del hueso debido a falla de los osteoblastos para depositar matriz ósea.

Aumenta la susceptibilidad a las fracturas. Declina la masa ósea en hombres y mujeres en forma lenta, y continua después de los 35 años, en la mujer la pérdida ósea se incrementa después de los 50 años.

La pérdida en el hueso trabecular es mayor que en el hueso cortical.

El descenso de la estrona provoca el aumento de los procesos osteoclasticos con mayor reabsorción ósea. Los estrógenos son antagonistas de la hormona paratáiroidea - en los huesos y sinérgicos de la calcitonina y de la hormona del crecimiento.

Un signo temprano de osteoporosis es la eliminación de calcio por orina. Se producen ligeros aumentos en las concentraciones de calcio y fosfatasa alcalina plasmáticos y de calcio urinario, reflejando nase del mineral del esqueleto a plasma y orina. Esta pérdida de tejido esquelético se debe a una reducción del nivel de formación o a un aumento del ritmo de reabsorción ósea o a una combinación de ambos procesos.

Durante la menopausia existe una necesidad incrementada de calcio de 500 - 1500 mg / día.

Los síntomas de osteoporosis son : dolores vertebrales y articulares, contracturas musculares y fracturas espontáneas de costillas, radio o cuello de fémur

El hallazgo más importante es el aumento de calcio, fosfatos y fosfatasa alcalina después de la menopausia, reversibles en mayor o menor grado con la estrogenoterapia.

Se ha indicado valerianato de estradiol con / sin norgestrel para prevenir la pérdida ósea.

LIPIDOS.

El aumento de colesterol y triglicéridos se presenta en la mujer en edades más avanzadas que en el hombre. En la posmenopausia el aumento de lípidos es a expensas de LDL y VLDL. La relación colesterol / fosfolípidos está proporcionalmente elevada y el porcentaje de HDL puede disminuir, lo que no es deseable, ya que desempeñan un papel evitando la fijación de colesterol a la pared vascular y actuando como portadores de aquél al hígado donde es metabolizado como ácidos biliares.

La mortalidad por enfermedad cardiovascular antes de los 50 años es superior en los hombres, por lo que se piensa que las hormonas ováricas (estrógenos), tienen un efecto protector contra estas enfermedades.

Los estrógenos sintéticos incrementan las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y fosfolípidos y reducen el nivel de colesterol.

La terapéutica estrogénica de remplazo eleva las lipoproteínas de alta densidad y disminuye las lipoproteínas de baja densidad, reduciendo teóricamente el riesgo de aterosclerosis.

PESO CORPORAL.

Durante el climaterio se produce un aumento del peso, se relaciona con la mayor ansiedad de esta época y el aumento en la ingesta de carbohidratos y grasas. Aumentan en promedio 2 - 5 Kg.

SINTOMAS CARDIOVASCULARES.

La esclerosis coronaria, el infarto de miocardio y las enfermedades cerebrovasculares se presentan raramente en mujeres en etapa sexual madura. Después de la menopausia aumenta su incidencia, por carencia estrogénica al disminuir el papel protector frente a estos cuadros.

El empleo de terapia estrogénica de reemplazo, no modifica los niveles de globulinas, no determinando aumento del riesgo de tromboembolismo. Los estrógenos no provocan elevación de la presión sanguínea, y además de su acción neutral y protectora brindan mejoría en el perfil lipídico.

El colesterol total y los niveles de LDL descienden, mientras que la lipoproteína de alta densidad (HDL), suben,

El estrógeno estimula una forma de renina de peso molecular elevado, el porcentaje de esta renina es mayor en mujeres que desarrollan hipertensión con el etinilestradiol. Durante los sofocos se produce una leve elevación de las presiones sistólica y diastólica.

ALTERACIONES DEL CICLO MENSTRUAL.

La menopausia se asocia con un período de irregularidad menstrual, con polimenorrea u oligomenorrea, componiendo el cuadro de metrorragias disfuncionales de la perimenopausia. Los primeros cambios son ciclos más cortos, con una fase folicular de menor duración, debido a persistencia del folículo o a insuficiencia del cuerpo lúteo con niveles hormonales descendentes.

Existe disminución del pico preovulatorio del estradiol y niveles menores de estrógenos séricos en la fase lútea. Toda hemorragia genital que aparece después de un año de menopausia requiere mayor investigación mediante citología hormonal y oncológica, colposcopia y biopsia fraccionada para descartar posibilidad de un Ca de cuello o de endometrio.

Otras causas de hemorragia son la degeneración esclerótica de vasos endometriales, aborte estrogénico exógeno por administración prolongada y continua que provoca hiperplasia endometrial.

TRASTORNOS DE LA SEXUALIDAD.

Durante el climaterio hay disminución en el ritmo sexual, influyendo las modificaciones vaginales que ocasionan diversos grados de dispareunia, menor humedad de la mucosa vaginal que puede estar dada por disminución de la función estrogénica, alteración del mecanismo de trasudación dependiente del estímulo erótico o una vascularización deficiente del epitelio vaginal.

La carencia estrogénica prolongada produce adelgazamiento o fibrosis con acortamiento de la vagina, y un epitelio susceptible de traumatismos.

La disminución del ritmo sexual asociada a molestias subjetivas y físicas influye disminuyendo la libido. En la posmenopausia hay una discreta reducción de la testosterona que podría influir sobre la sexualidad.

ALTERACIONES ORGANICAS (GENITALES, CUTANEAS)

En la posmenopausia por deficiencia estrogénica aparecen cambios en órganos genitales externos e internos. La piel de la vulva sufre atrofia, atrofia de labios mayores y menores, introito estrecho, disminución de la humedad vaginal, pueden presentarse alteraciones distróficas de vulva (liquen escleroso y atrófico), adelgazamiento vaginal, flujo y hemorragias subepiteliales (colpitis senil o vaginitis atrófica).

Después de la menopausia la vagina superior disminuye de tamaño y el epitelio se vuelve, pálido, delgado, seco y sensible al trauma y a la infección. Los tejidos de sostén y los ligamentos pierden su tono y están expuestos el útero y la vagina al prolapso.

La atrofia vaginal provoca dispareunia, disuria abacteriana, cistitis microbiana y polaquiuria.

La atrofia vaginal es una indicación para terapia estrogénica, determinando incremento de las secreciones vaginales, engrosamiento del epitelio vulvar, cambios positivos de uretra y trigono vesical. La restauración de la función del tejido vaginal requiere de 18 a 24 meses.

La carencia de estrógenos disminuye la irrigación de órganos como uretra, vejiga, vulva y vagina. Por aumento relativo de andrógenos ováricos y adrenales hay manifestaciones de defeminización con aparición de vello en cara, mentón y labio superior y modificaciones en el tono de la voz.

SINTOMAS URINARIOS.

Se presenta micción imperiosa asociada a cistitis o trigonitis, e incontinencia urinaria de esfuerzo, manifestaciones atróficas a nivel de uretra y sobre el trigono vesical con polaquiuria o disuria.

La deficiencia de estrógenos provoca cambios atróficos de uretra y vejiga, con cistitis atrófica, uretritis, ectropión uretral, infecciones bacterianas y pérdida del tono vesical.

MENOPAUSIA QUIRURGICA.

La exceresis quirúrgica de los ovarios normales en mujeres premenopáusicas está asociada con secuelas clínicas y metabólicas.

La HFK y la VH se incrementan, la HFK al 2 día posoperatorio, la VH se eleva al 2 día en pacientes ooforectomizadas en la fase folicular y al 5 día en mujeres operadas durante la fase lútea.

Luego de la ooforectomía bilateral, en pacientes premenopáusicas hay declinación importante de estrógenos circulantes, con disminución de los niveles de testosterona plasmática.

La alta incidencia de sofocos y crisis de sudoración se explica por los cambios hormonales en el posoperatorio.

Para lograr niveles de estrógenos (estradiol plasmático), luego de la ooforectomía es necesario la administración de estrógenos en dosis suficientes por vía oral.

T R A T A M I E N T O .

Actualmente la mujer tiene una expectativa de vida que varía entre 25 a 30 años después de la menopausia, en cuanto a la conveniencia de terapia estrogénica, el 75 % requieren esquemas cortos, el 40 % tratamiento prolongado por su osteoporosis y el 30 % terapia continuada para prevenir la atrofia urogenital.

OSTEOPOROSIS.

La administración de estrógenos reduce el calcio urinario y evita la pérdida ósea. La osteoporosis puede retrasarse mediante la administración de suplementos del calcio, esquemas con Vitamina D asociada a estrógenos.

El fluoruro sódico asociado a dosis altas de vitamina D aumenta el volumen del hueso trabecular y reduce la frecuencia de fracturas.

ESTROGENOS.

El tratamiento hormonal no sólo es logar el éxito terapéutico sino también evitar la sobredosificación que podría manifestarse como mastalgia, mucorrea cervical, edema aumento de peso, y hemorragia uterina anormal. esto puede evitarse con la administración de un progestágeno durante los últimos 10 días del ciclo terapéutico:

- uno de estrógenos conjugados (0.3 a 0.625 mg) o etinilestradiol (0.02 mg) por 3 semanas de cada ciclo.
- agregar progestágeno (acetoxiprogesterona 100 mg, acetato de medroxiprogesterona 10 mg o acetato de noretindrona 5 mg), los últimos 10 días del ciclo. provocando una metrorragia cíclica programada.

Efectos de los estrógenos:

- a) Sobre metabolismo hepático modifican síntesis proteica plasmática y aumentan el transporte proteico
- b) Relevan factores de coagulación y posible tromboembolismo.

- e) Sobre los lípidos aumentan la HDL y reducen el riesgo de alteración cardíaca isquémica, además de disminuir el riesgo de aterosclerosis, disminuyen el colesterol total, disminuyen LDL (lipoproteínas de baja densidad) aumentan HDL (lipoproteínas de alta densidad),
- d) Modifica la eliminación de bilis con probabilidad de enfermedad vesicular.
- e) Reduce la tolerancia a la glucosa y puede provocar diabetes.

Tipos de estrógenos:

1. Estrógenos naturales:

17 beta estradiol, estrona, estradiol, tiene débil efecto proliferativo sobre endometrio, menor efecto frente a sofocos y crisis diaforéticas, se asocia con andrógenos para mantener la dosis estrogénica adecuada, se asocia a cambios de desfeminización.

2. Estrógenos conjugados:

sulfato equilino sódico, sulfato de 17 alfa estradiol sódico, se manejan a dosis de 0.625 mg por día

3. Estrógenos sintéticos:

Ethinilestradiol, mestranol, quinestrol, diétilstilbestrol y dienestrol, valerianato de estradiol, Ethinilestradiol a dosis de 10 microgramos por día, interiere con el metabolismo hepático.

Vías de administración:

La vía parenteral (percutánea, subcutánea, intramuscular o vaginal), no presenta alteraciones metabólicas de la vía oral, al evitar la entrada de los estrógenos a la circulación hepática.

Los preparados orales permiten fácil ajuste de la dosis, con los inconvenientes de síntomas gastrointestinales, la absorción intestinal es rápida y se concentra en hígado.

La vía vaginal permite absorción rápida de estrona y estradiol.

COMBINACIONES TERAPÉUTICAS.

- a) Estrógenos conjugados 1.25 mg por 7 semanas, seguido de 50 mg por día de clomifeno por 10 días. (el clomifeno interrumpe el efecto proliferativo en el endometrio.
- b) valerianato de estradiol 2 mg con / sin norgestrel a dosis de 0.5 mg.
- c) sulfato sódico de estrona 1.5 mg por día por 11 días y posteriormente acetato de norestisterona 5 mg por día durante 10 días, seguido por un período sin tratamiento de 7 días.
- d) Estrógenos conjugados 1.25 mg más acetoxiprogesterona 100 mg por día.

La adición de progesterona por 10 días cada mes evita la hiperplasia endometrial, sin embargo más del 90 % de las mujeres con tratamiento estrógeno - progesterona presentan una hemorragia por privación.

EFFECTOS COLATERALES.

Las contraindicaciones de los estrógenos son :

- Absolutas: tumores estrogendependientes (Ca de mama y cuerpo uterino), hepatopatías graves, colestasia, porfiria y melanoma maligno.
- Relativas : miomas, endometriosis, displasia mamaria, diabetes, edemas cardíacos, riesgo de Ca.
- Preventivas* hipertensión, afecciones vasculares, cerebrales u oculares, trombosis venosa profunda

4) Efectos colaterales subjetivos*

Poco frecuentes, molestias gástricas o intestinales con meteorismo, corrigiéndose con la toma de estrógenos después de la comida con abundantes líquidos o fraccionar la dosis: aumento de peso, edemas, parestesias en las piernas y tensión mamaria.

B) Efectos colaterales objetivos*

Aumento de peso como índice de sobredosificación. El metabolismo de la glucosa produce aumento de la incidencia de diabetes.

No hay modificaciones en la presión arterial, salvo en casos con tendencia familiar.

Los estrógenos en dosis elevadas, tienen efecto colestático. Con función hepática normal no hay aumento de transaminasas, fosfatasa alcalinas o ácido gamma amino nutríico.

Pueden presentarse hemorragias por deprivación, náusea, vómito, mastodinia y edema por retención hídrica en el espacio extracelular.

La duración del tratamiento puede ser por un período corto o bien prolongado con controles periódicos. Este tratamiento ejerce efecto profiláctico sobre la osteoporosis, la atrofia genitourinaria, el esquizismo y la capacidad de rendimiento corporal.

La administración profiláctica de estrógenos previa a la menopausia con la finalidad de evitar osteoporosis y fenómenos de atrofia genital, deben valorarse, el uso preventivo reduce el riesgo de rarefacción ósea, la enfermedad cardiovascular y el infarto del miocardio.

Se habla sobre una asociación entre estrógenos y Ca de endometrio y mama, los esteroides ováricos no son primariamente carcinogénicos y sólo podrán actuar como cofactores estimulando un factor carcinogénico primario, se ha postulado que actuarían:

- Por una acción preparativa sobre el tejido activo.
- Por influencia permisiva del proceso carcinogénico
- Por mediación condicional sobre el tumor hormono dependiente.

Los estrógenos circulantes son proporcionales a los niveles de prolactina, y niveles elevados de prolactina se asocian con amenorrea secundaria y galactorrea, constituyendo un factor de riesgo al Ca de mama.

La progesterona protege contra Ca de endometrio y mama al reducir el número de receptores estrogénicos interrumpiendo los cambios hiperplásicos producidos por los estrógenos.

La estrogénoterapia ocasionalmente induce hemorragias anormales en mujeres con Ca endometrial latente, el legrado sirve como probabilidad diagnóstica.

La carencia del progestágeno permite la prolifera - del endometrio por la acción de estrógenos y al estimular la división celular influir sobre la aparición de la primera metrorragia o sobre la estructura histológica del tumor.. La adición de progestágenos ha reducido la incidencia de hiperplasia endometrial y ha revertido el cuadro ha endometrio normal.

PROGESTAGENOS.

Se ha demostrado que la administración intramuscular de 150 mg / día de acetato de medroxiprogesterona es tan efectiva como la dosis de 0.625 mg de estrógenos conjugados para aliviar los sofocos.

El mecanismo de efecto antiestrogénico de los progestágenos se explica de la siguiente manera: suiere competición del progestágeno con el estrógeno por receptores idénticos específicos y la actividad antiestrogénica es debida a la inhibición en la síntesis de receptores estrogénico, disminuyendo el riesgo de Ca de endometrio

OTROS TRATAMIENTOS.

El danazol se emplea para el tratamiento de la sintomatología climatérica, reduce la frecuencia de sofocos.

Fármacos del tipo de las benzamidas como el veralipride con acción antigonaadotrópica central frenando la actividad de células BSH., útil para el tratamiento de sofocos y alteraciones psicofuncionales, se administra en dosis de 100 mg / día durante 20 días, alternando con periodos de descanso.

ESTRIOL, OVULOS VAGINALES

RESULTADOS.

1. El protocolo fue hecho para valer 30 pacientes, con Síndrome Climatérico, sin embargo se incluyeron sólo 28 pacientes, 2 estudios fueron diferidos por falta de material (óvulos vaginales) y 1 paciente fue - excluida del estudio por motivos personales, al tercer mes del mismo. Quedando al final sólo 27 pacientes, los porcentajes obtenidos fueron en base al número de pacientes activas (28).
2. El mayor número de pacientes que ingresaron al estudio fue en el mes de Enero, representando un 25 % del total de las mismas.

| MES | No. PACIENTES | % |
|------------|---------------|-------|
| SEPTIEMBRE | 3 | 10.71 |
| OCTUBRE | 5 | 17.85 |
| NOVIEMBRE | 6 | 21.42 |
| DICIEMBRE | 6 | 21.42 |
| ENERO | 7 | 28 |
| FEBRERO | 1 | 3.57 |

++ GRAFICA I.

3. La edad promedio de las pacientes en el estudio fue de 47.6 años, la moda s 43, 48 y 51 y la mediana de 48 años.
el mayor número de pacientes estuvo en el rango de 40 - 45 años, representando un 35.71 % (10 pacientes)

| GRUPOS DE EDAD | No. PACIENTES | % |
|----------------|---------------|-------|
| 40 - 45 | 10 | 35.71 |
| 46 - 50 | 8 | 28.57 |
| 51 - 55 | 7 | 25 |
| 56 - 60 | 2 | 7.14 |
| 37 | 1 | 3.57 |

Se incluyó en el estudio a una paciente de 37 años, operada de apendicectomía con lesión a la arteria uterina derecha, realizándose Histerectomía Total Abdominal más Salpingooforectomía Derecha, presentando menopausia temprana quirúrgica.

++ GRAFICA II

4. El inicio de la menarca con una mayor frecuencia a los 11 años.

++ GRAFICA III

| EDAD | No. PACIENTES | % |
|------|---------------|-------|
| 10 | 2 | 7.14 |
| 11 | 10 | 35.71 |
| 12 | 4 | 14.28 |
| 13 | 9 | 32.14 |
| 14 | 2 | 7.14 |
| 15 | 1 | 3.57 |

5. DISMENORREA TENSION PREMENSTRUAL AMBAS NADA
- 71.42 % 3.57 % 7.14 % 17.85 %
- (20 pac.) (1 pac) (2 pac) (5 pac)

++ GRAFICA IV

6. El 100 % de las pacientes presentó ciclos menstruales regulares y cíclicos.
7. En cuanto al inicio de vida sexual el 75 % de las pacientes la inició entre los 15 - 20 años de edad y el 25 % entre los 21 - 25 años.

++ GRÁFICA V

8. El número de embarazos de las pacientes fue el siguiente :

| EMBARAZOS | No. PACIENTES | % |
|-----------|---------------|-------|
| 0 - 2 | 3 | 10.71 |
| 3 - 4 | 13 | 46.42 |
| 5 - 6 | 8 | 28.57 |
| 7 - 8 | 3 | 10.71 |
| + de 8 | 1 | 3.57 |
| MEDIA | 4.57 | |
| MEDIANA | 4.5 | |
| MODA | 5 | |

La mayor paridad fue en el rango de 3 hijos, en 9 pacientes.

| PARIDAD | No. PACIENTES | MEDIA 4.36 |
|---------|---------------|------------|
| 1 | 1 | MODA 3 |
| 2 | 2 | |
| 3 | 9 | |
| 4 | 5 | |
| 5 o + | 8 | |
| 0 | 3 | |

En la frecuencia de abortos se encontró antecedente de 1 aborto en 7 pacientes.

La mayor frecuencia de cesáreas en el rango de 1, con media, mediana y moda de 1.

++ GRAFICAS VI y VII

9. En cuanto a los antecedentes de cirugía ginecológica, los datos encontrados fueron los siguientes :

| CIRUGIA | No. PACIENTES | % |
|-------------|---------------|-------|
| H.T.A. | 12 | 42.85 |
| H.V.R. | 2 | 7.14 |
| SIN CIRUGIA | 14 | 50 |

Las indicaciones fueron : miomatosis uterina, prolapso uterino, cistocèle e Incontinencia Urinaria de Esfuerzo.

++ GRAFICA VIII

10. En cuanto al peso de las pacientes se encontraron los siguientes datos, en relación a su ingreso y controles posteriores:

| PESO Kg | INGRESO | 1 | 2 | 3 | 4 | (MES) |
|---------|---------|----|----|----|----|---------|
| 51 - 55 | 3 | 4 | 3 | 3 | 3 | |
| 56 - 60 | 12 | 10 | 13 | 13 | 11 | |
| 61 - 65 | 7 | 8 | 6 | 6 | 6 | |
| 66 - 70 | 4 | 2 | 2 | 4 | 5 | |
| 71 - 75 | 2 | 4 | 4 | 2 | 2 | |

Encontrándose un incremento del 3.57 % en el rango de 66 - 70 kg, en los demás rangos se mantuvieron los valores de ingreso o disminuyeron.

++ GRAFICA IX

11. Otro parámetro valorado fue la TA, a su ingreso y en las visitas mensuales, encontrándose los siguientes datos (tomando en cuenta TA diastólica) :

| TA DIASTOLICA | INGRESO | 1 | 2 | 3 | 4 (MES) | No. |
|---------------|---------|----|----|---|-----------|-----|
| 70 | 4 | 1 | 4 | 7 | 2 | No. |
| 80 | 15 | 22 | 13 | 9 | 26 | F |
| 85 | 5 | 2 | 8 | 7 | 5 | A |
| 90 | 3 | 1 | 3 | 2 | 4 | C. |
| 100 | 1 | 2 | - | 3 | 8 | |

Encontrándose un incremento de 3.57 % en los rangos de 80 y 85 y una disminución de 7.14 % en el rango de 70.

++ GRAFICA I

12. De los antecedentes de tratamiento previo con terapia sustitutiva hormonal, se encontró que el 32.14 % habían llevado tratamiento y que el 100 % de las mismas no mostraron mejoría clínica.

13. De los antecedentes personales patológicos encontrados en las pacientes, se refieren los siguientes:

| | | |
|---------------------------------|--------|---------|
| HIPERTENSION ARTERIAL SISTEMICA | 3 Pac. | 10.71 % |
| GASTRITIS | 1 Pac. | 3.57 |
| ARTRITIS | 2 Pac. | 7.14 |

En las pacientes con hipertensión arterial, se presentó descontrol en el 3 mes de tratamiento, por suspensión del medicamento antihipertensivo.

14. De las pacientes valoradas en forma mensual, en cuanto a los síntomas referidos por las pacientes, se encontró lo siguiente, valorado de acuerdo al formato con puntuación máxima de 21 puntos, encontrando que si mayor era la puntuación menor era la efectividad del tratamiento y viceversa.

VASOMOTOR (bochornos, sudoraciones, palpitaciones)

| PUNTUACION | INGRESO | 1 | 2 | 3 | 4 | (MES) |
|------------|---------|----|----|----|----|---------|
| Menos de 5 | 4 | 5 | 11 | 12 | 15 | P |
| 6 - 10 | 12 | 14 | 11 | 15 | 11 | A |
| 11 - 15 | 9 | 7 | 6 | 1 | 1 | G. |
| 16 - 21 | 3 | 2 | - | - | - | |

| PUNTUACION | INGRESO | TERMINO |
|------------|---------|---------|
| Menos de 5 | 14.28 % | 53.57 % |
| 6 - 10 | 42.85 % | 39.28 % |
| 11 - 15 | 32.14 % | 3.57 % |
| 16 - 21 | 10.71 % | ----- |

++ GRAFICA XI

15. Lo relacionado a los parámetros psiquiátricos o alteraciones del estado anímico (valorado por lo referido por la paciente), con puntuación máxima de 12 en donde al ser mayor la puntuación, menor era la efectividad del medicamento y viceversa, se encontraron los siguientes datos :

PSIQUIATRICO (dolor de cabeza, depresión, fatiga , irritabilidad)

| PUNTUACION | INGRESO | 1 | 2 | 3 | 4 | (MES) |
|------------|---------|----|----|----|----|---------|
| Menos de 4 | 14 | 19 | 22 | 23 | 27 | P |
| 5 - 8 | 11 | 9 | 6 | 5 | -- | A. |
| 9 - 12 | 3 | - | - | - | -- | G. |

| PUNTUACION | INGRESO | TERMINO |
|------------|---------|---------|
| Menos de 4 | 50 % | 96.42 % |
| 5 - 8 | 39.28 % | ----- |
| 9 - 12 | 10.71 % | ----- |

++ GRAFICA XII

16. En el ámbito sexual, la mejoría fue importante, con puntuación máxima de 9, entre mayor puntuación, menor efectividad del medicamento, reportándose los siguientes datos :

SEXUAL (pérdida de la libido, vaginitis, dispareunia)

| PUNTUACION | INGRESO | 1 | 2 | 3 | 4 | (MES) |
|------------|---------|----|----|----|----|---------|
| Menos de 3 | 21 | 25 | 26 | 28 | 27 | P |
| 4 - 6 | 7 | 3 | 2 | -- | -- | A |
| 7 - 9 | -- | -- | -- | -- | -- | C. |

| PUNTUACION | INGRESO | TERMINO |
|------------|---------|---------|
| Menos de 3 | 75 % | 96.42 % |
| 4 - 6 | 25 % | ----- |
| 7 - 9 | --- | ----- |

Mejoraron además las condiciones cervicovaginales y disminuyeron infecciones.

++ GRAFICA XIII

17. En cuanto a los parámetros de laboratorio, se encontraron los siguientes datos :

TP y TPT R

El 100 % al ingreso y término del estudio dentro de límites normales.

HEMOGLOBINA (Normal 12 - 16 g / dl)

El 100 % al ingreso y término dentro de lo normal.

ERITROCITOS (Normal $4.2 - 5.4 \times 10^6$)

Al ingreso y término el 96.42 % dentro de lo normal y el 3.57 % por arriba de los mismos.

LEUCOCITOS (Normal 4.8 - 10.8)

Al ingreso y término del estudio, el 89.28 % dentro de lo normal y el 10.71 % por arriba de límites normales.

PLAQUETAS (Normal $130 - 400 \times 10^3$)

El 100 % al ingreso y término dentro de lo normal.

COLESTEROL (Normal 150 - 250 mg / dl)

Al ingreso el 96.42 % en límites normales y al término del estudio el 92.85 % en lo normal. El menor porcentaje al egreso fue por tomar en cuenta a la paciente dada - de baja.

TRIGLICERIDOS (Normal 40 - 200 mg / dl)

El 100 % al ingreso y término dentro de lo normal.

SODIO (Normal 136 - 146 mEq / l)

Al ingreso y término el 92.85 % dentro de límites normales y el 7.14 % con discreta hipernatremia.

POTASIO (Normal 3.6 - 5 mEq / l)

El 100 % al ingreso y término dentro de lo normal.

UREA (Normal 10 - 50 mg / dl)

El 100 % al ingreso y término dentro de lo normal.

CREATININA (Normal 0.5 - 1.5 mg / dl)

El 96.42 % al ingreso en límites normales y el 3.57 % al ingreso y término por arriba de los mismos.

ACIDO URICO (Normal 2 - 7 mg / dl)

El 100 % al ingreso y término dentro de lo normal.

FOSFORO (Normal 2.5 - 4.8 mg / dl)

Al ingreso el 100 % dentro de lo normal, al término el 92.85 % dentro de lo normal y el 3.57 % por arriba del mismo.

CALCIO (Normal 8.1 - 10.4 mg / dl)

| | | | | |
|---------------|------|---------|------|---------|
| Normocalcemia | Ing. | 52.14 % | Tér. | 60.71 % |
| Hipocalcemia | | 28.57 % | | 10.71 % |
| Hipercalcemia | | 14.28 % | | 25 % |

ALBUMINA (Normal 3.5 - 5 g / dl)

Al ingreso el 82.14 % en límites normales y el 17.85 % por abajo del rango establecido, al término del estudio el 89.28 % normal y el 7.14 % con hipoalbuminemia.

POSFATASA ALCALINA (Normal 15 - 69 U / l)

El 100 % al ingreso y término dentro de lo normal.

BILIRRUBINAS

El 100 % al ingreso y término dentro de lo normal.

GLUCOSA (Normal 60 - 120 mg / dl)

El 100 % al ingreso y término dentro de lo normal.

18. En cuanto a los cultivos vaginales tomados a las pacientes, al ingreso y término del estudio, se encontraron los siguientes datos :

| | INGRESO | TERMINO |
|------------|------------------|------------------|
| E. COLI | 42.85 % (12 pac) | 7.14 % (2 pac) |
| TRICOMONAS | 7.14 % | ----- |
| CANDIDA | 7.14 % | ----- |
| NORMAL | 42.85 % (12 pac) | 89.28 % (25 pac) |

Mejorando las condiciones cervicovaginales (de epitelio y secreciones) con mayor dificultad para infecciones locales.

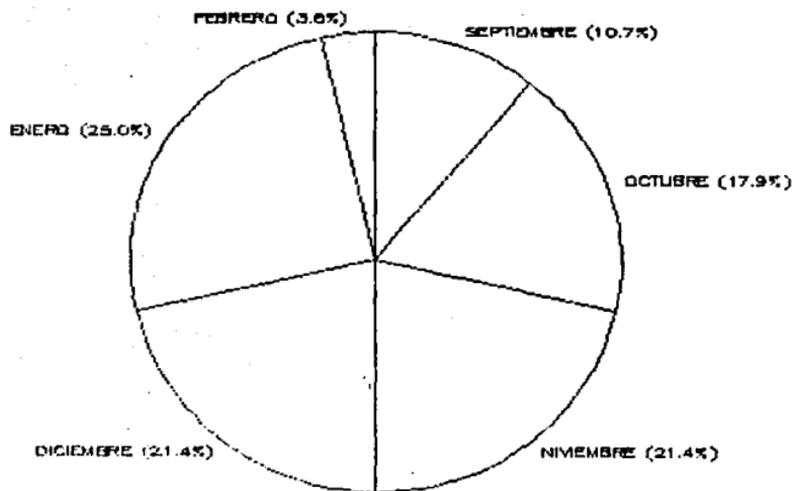
++ GRAFICAS XIV y XV

19. PAPANICOLAOU

El 100 % de las pacientes al ingreso y término del estudio, se encontraron dentro de límites normales reportándose en todos como NEGATIVO II.

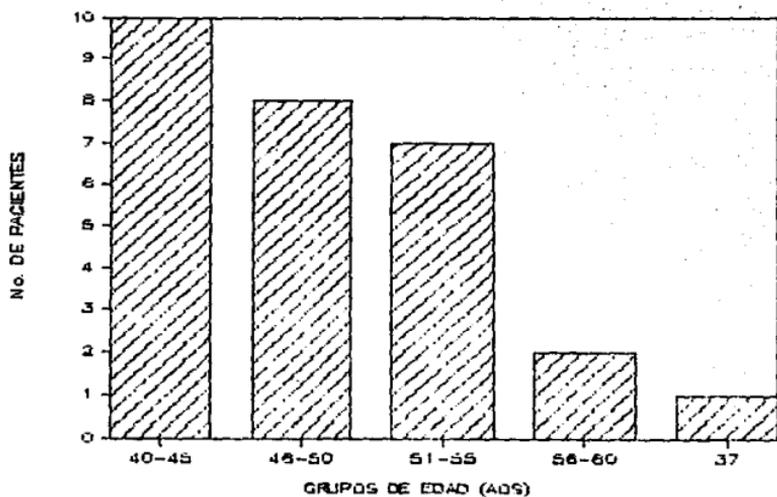
20. EFECTOS ADVERSOS.

En el 96.47 % de las pacientes no se presentaron, sólo se encontró que el 3.57 % suspendió el tratamiento por referir incremento de la sintomatología.

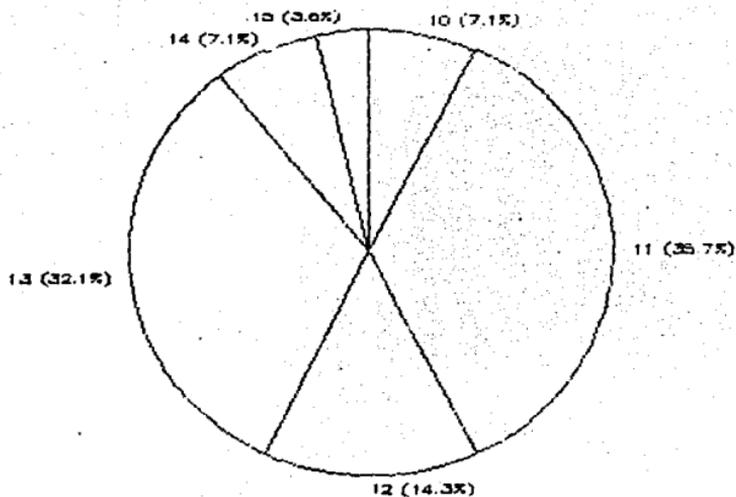


INGRESO DE PACIENTES POR MES

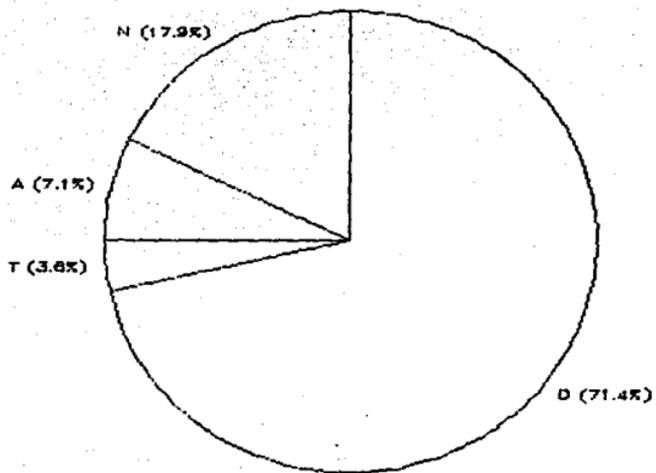
GRAFICA I



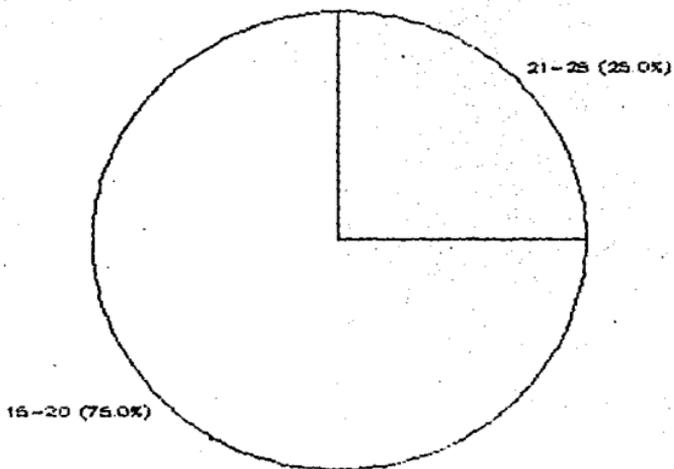
GRAFICA II



INICIO DE MENARCA (AÑOS)
GRAFICA III

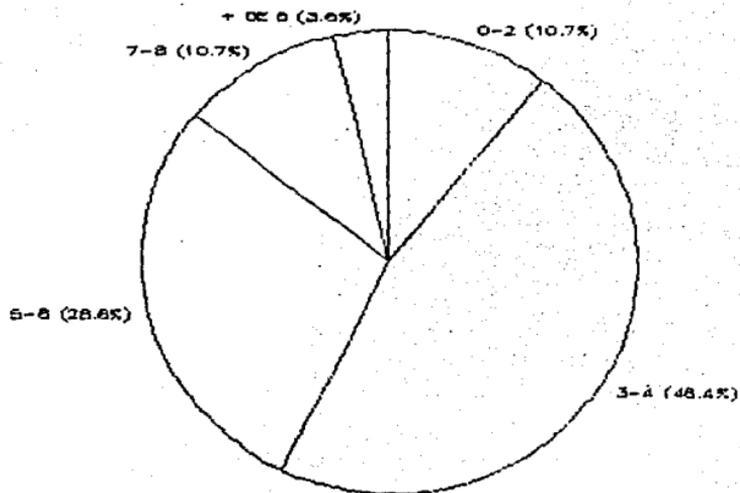


GRAFICA IV



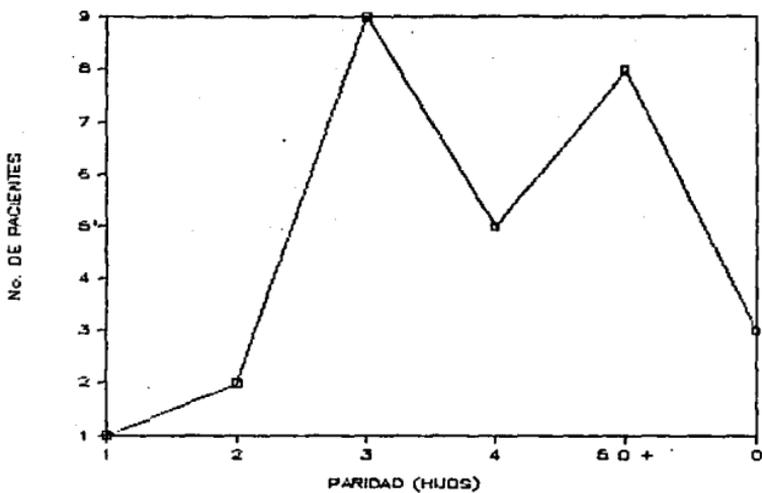
INICIO DE VIDA SEXUAL ACTIVA

GRAFICA V

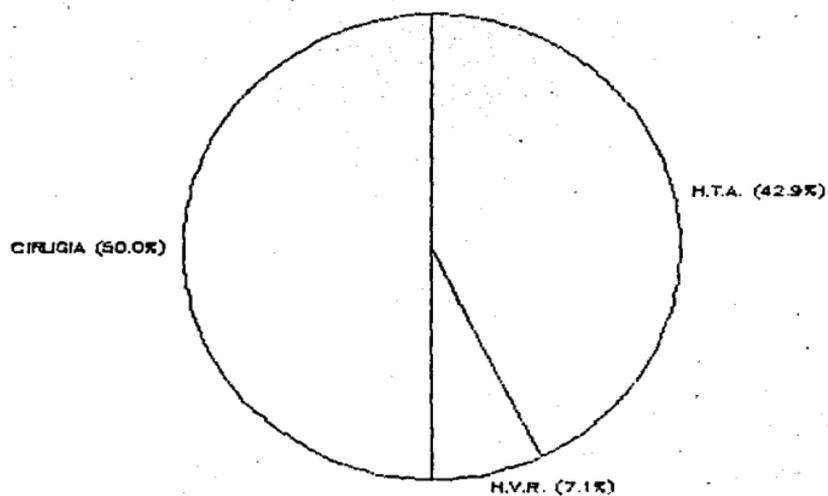


NUMERO DE EMBARAZOS

GRAFICA VI

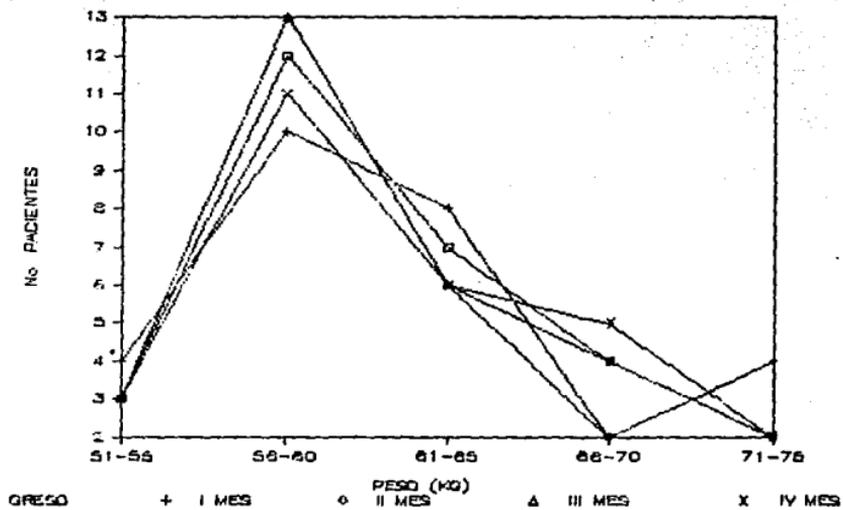


GRAFICA VII

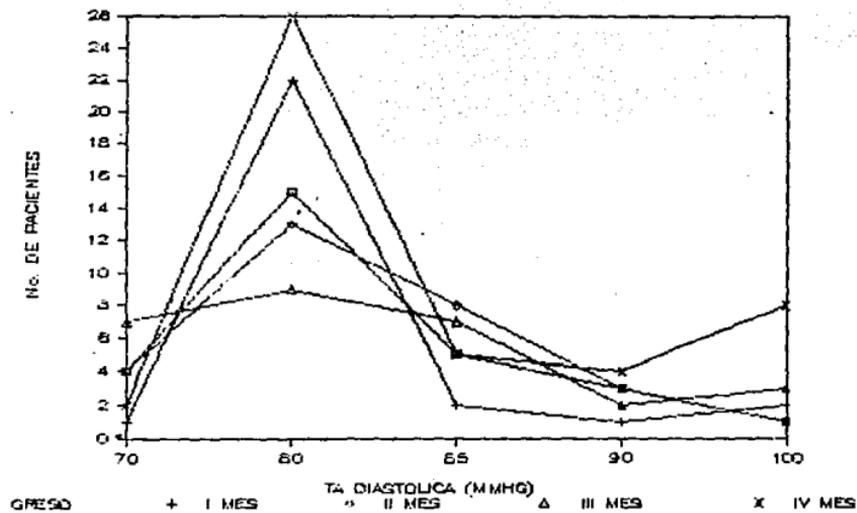


CIRURGIA GINECOLOGICA

GRAFICA VIII

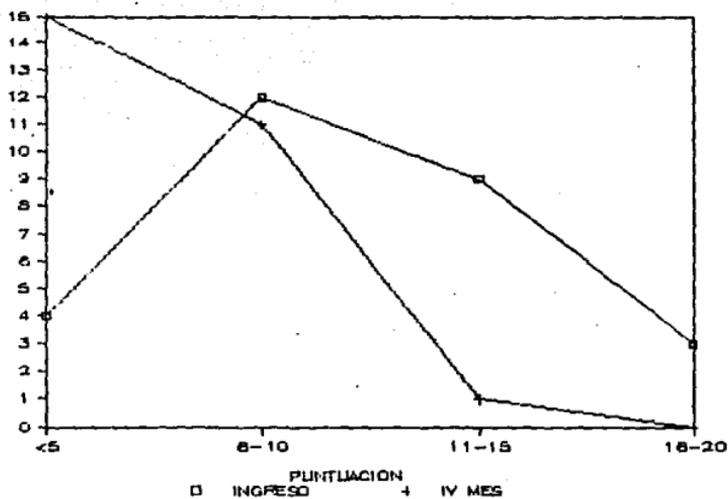


GRAFICA IX



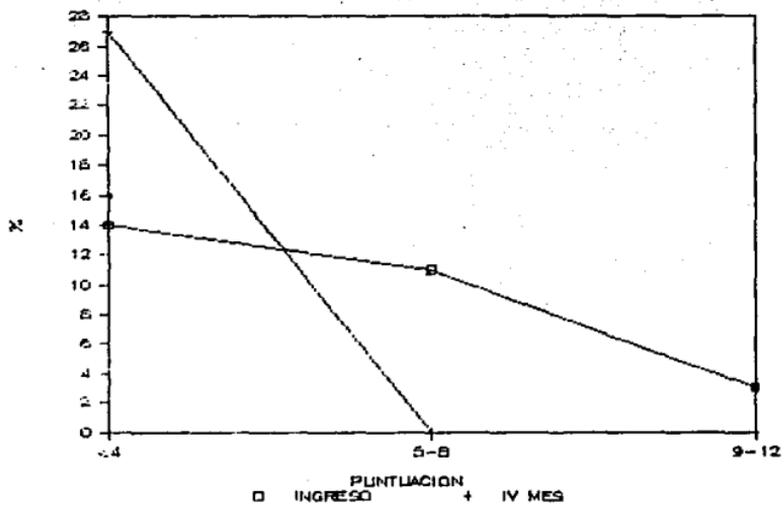
GRAPICA X

X



SINTOMAS VASOMOTORES

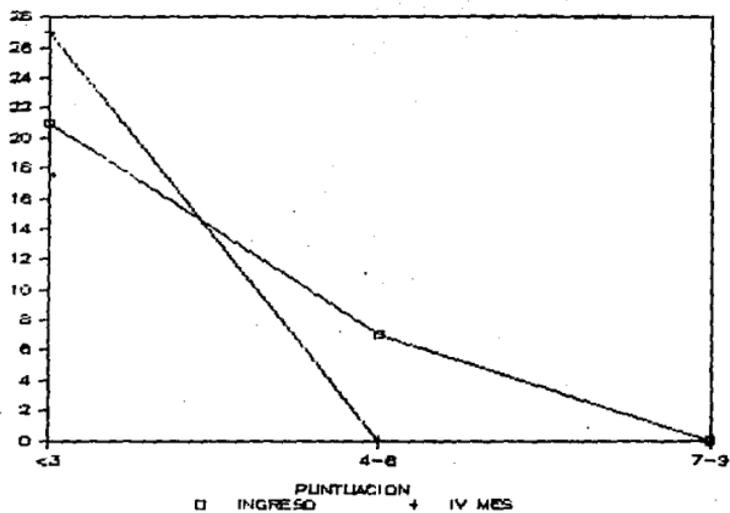
GRAFICA XI



ESTADO ANIMICO

GRAFICA XII

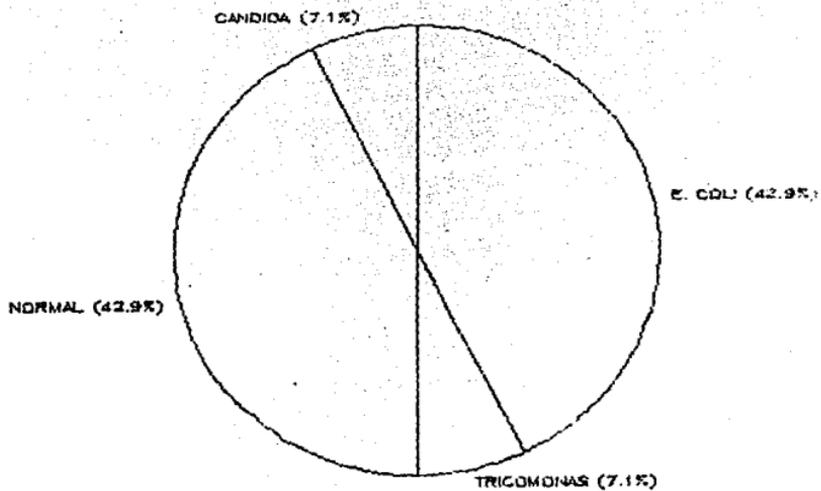
2'



AMBITO SEXUAL

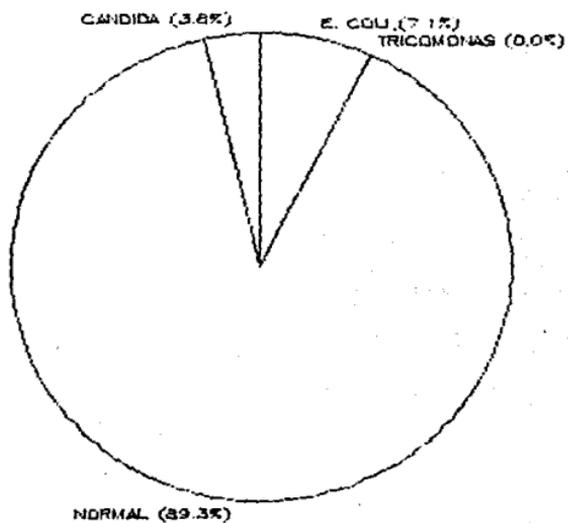
GRAFICA XIII

INGRESO



CULTIVO VAGINAL
GRAFICA XIV

TERMINO



CULTIVO VAGINAL

GRAFICA IV

ESTUDIO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE
ESTRIOL, OVULOS VAGINALES EN EL TRATAMIENTO DE
SINTOMAS MENOPAUSICOS

Prot. No. CC-2509-OC-118
CH-OG-01-90-A

CARTA DE CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE

Acepto en forma voluntaria participar en el estudio para evaluar la eficacia y seguridad del uso de Estriol, ovulos vaginales en el tratamiento de sintomas menopausicos.

He sido informado por el doctor de la naturaleza, importancia y consecuencias de este estudio, y los requisitos con los cuales tendré que cumplir.

He sido informado también, que existen otras alternativas de tratamiento y que puedo rehusar a participar o discontinuar mi participacion en cualquier momento, sin que por ello se oplique pérdida alguna de los beneficios o que tengo derecho.

México, D.F. a ____ de _____ de 1991.

PACIENTE

MEDICO TRATANTE

Nombre y Firma

Nombre y Firma

TESTIGO

TESTIGO

Nombre y Firma

Nombre y Firma

GAA

ESTUDIO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE
ESTRIOL, OVULOS VAGINALES EN EL TRATAMIENTO DE
SINTOMAS MENOPAUSICOS

Prot. No. CC-2509-OC-11B
CH-06-01-90-A

FORMA CONFIDENCIAL DE SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

| | | |
|--|---------|----------------|
| INVESTIGADOR: | | |
| Nombre: | | |
| Dir.: | Ciudad: | País: |
| Tel. Particular: | | Tel. Consul.: |
| | | |
| INSTITUCION: | | |
| Nombre completo: | | |
| Dir.: | Ciudad: | País: |
| Tel.: | | |
| | | |
| IDENTIFICACION DEL PACIENTE: | | |
| Nombre completo: | | |
| Dir.: | Ciudad: | País: |
| Tel.: | Sexo: | Fecha de Nac.: |
| | | |
| PERSONA A QUIEN DEBERA NOTIFICARSE EN CASO DE EMERGENCIA O NO ENCONTRARSE LA ARRIBA MENCIONADA: | | |
| Nombre completo: | | |
| Parentesco: | | |
| Dir.: | Ciudad: | País: |
| Tel.: | | |
| | | |
| Firma del Invest.: | | Fecha: / / |

ESTUDIO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE
ESTRIOL, OVULOS VAGINALES EN EL TRATAMIENTO DE SINTOMAS
MENOPAUSICOS

Prot. No. CC-2509-DC-118
CH-06-01-90-A

Forma de Admision _____
Iniciales Paciente: ___/___/___ Fecha: ___/___/___
Edad del paciente _____ Num. Paciente _____

Antecedentes Medicos

Paridad.
Num. de Nacidos vivos: ___ Nacidos muertos: ___ Abortos: ___

Antecedentes Menstruales: Dismenorrea _____
Tension Premenstrual _____

Operaciones Ginecolbgicas: No _____ Si _____
En caso afirmativo, especifique _____

Estado Actual

Peso: ___ kg Presion Sanguinea: ___/___ (mmHg)
Duracion de Sintomas Menopausicos: _____
(Semanas/Meses/AÑos)

Ha tenido el paciente tratamientos previos para sintomas
menopausicos? No _____ Si _____
En caso afirmativo, especifique tratamiento _____

Ha tomado el paciente anticonceptivos orales en los ultimos 3
meses? No _____ Si _____

Habitos de Tabaquismo

Num. de cigarras fumados cada dia: Ninguno _____
1 - 10 _____ 11 - 20 _____ 20 _____

Condiciones Concomitantes o Medicamentos

Tiene el paciente cualquier otra condicion concomitante?
No _____ Si _____
En caso afirmativo, especifique _____

Toma el paciente algun medicamento en forma permanente?
No _____ Si _____
En caso afirmativo, especifique: _____

Firma del investigador: _____ Fecha: _____

ESTUDIO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE
ESTRIOL, OVULOS VAGINALES EN EL TRATAMIENTO DE
SINTOMAS MENOPAUSICOS

Prot. No. CC-2509-OC-118
CH-OG-01-90-A

VALORACION DE SINTOMAS MENOPAUSICOS-ADMISION

Inic. del Pac.: / / .
Num. del Pac.:

Fecha: / / .

| SINTOMAS | SEVERIDAD DE LOS SINT. | | | | VALOR | PUNT. |
|--------------------------|------------------------|------|------|--------|-------|-------|
| | MODE- | | | | | |
| | NING. | LEVE | RAZO | SEVERO | | |
| 0 | 1 | 2 | 3 | | | |
| VASOMOTOR: | | | | | | |
| Bochornos | () | () | () | () | X 4 | _____ |
| Sudoracion | () | () | () | () | X 2 | _____ |
| Palpitaciones | () | () | () | () | X 1 | _____ |
| PSIQUIATRICO: | | | | | | |
| Dolor de Cabeza | | | | | | |
| Dolor de Cabeza | () | () | () | () | X 1 | _____ |
| Depresion | () | () | () | () | X 1 | _____ |
| Fatiga | () | () | () | () | X 1 | _____ |
| Irritabilidad | () | () | () | () | X 1 | _____ |
| SEXUAL: | | | | | | |
| Perdida de Libido | | | | | | |
| Perdida de Libido | () | () | () | () | X 1 | _____ |
| Vaginitis* | X | () | () | () | X 1 | _____ |
| Dispareunia: | () | () | () | () | X 1 | _____ |
| TOTAL | | | | | | |

* Vaginitis - Definida como Leucorrea no-infecciosa o: sequedad, ardor o sangrado de la mucosa vaginal

Firma del investigador: _____ Fecha: _____

Pag. 2 de 18

**ESTUDIO PARA EVALUAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE
ESTRIOL, OVULOS VAGINALES EN EL TRATAMIENTO DE
SINTOMAS MENOPAUSICOS**

Prot. No. CC-2509-OC-119

Num. Paciente _____

CM-06-01-90-A

Num. de Ciclo _____

Iniciales del Paciente: ___/___/___

HOJA DE CONTROL DIARIO PARA EL PACIENTE

Instrucciones

Anote usted diariamente para bochornos y sudoracion nocturna las iniciales correspondientes a la cantidad de molestia que sienta de acuerdo a lo siguiente:

(N) Ninguna, (L) Leve, (M) Moderada, (S) Severa

Los dias que se presente sangrado y los dias que se aplique el ovulo, marquelos con una X en el renglon correspondiente

Mes: _____ Año: _____

| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 |
|------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|
| Bochornos | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sudoracion | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nocturna | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sangrado | | | | | | | | | | | | | | | |
| Resequedad | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vaginal | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aplicacion | | | | | | | | | | | | | | | |
| de Ovulos | | | | | | | | | | | | | | | |

| | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 |
|------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Bochornos | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sudoracion | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Nocturna | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Sangrado | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Resequedad | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Vaginal | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Aplicacion | | | | | | | | | | | | | | | | |
| de Ovulos | | | | | | | | | | | | | | | | |

NO OLVIDE LLEVAR ESTE CALENDARIO A SU CITA CON EL MEDICO

Firma del Invest: _____ Fecha: ___/___/19___

CONCLUSIONES.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 1.- Se comprobó que la aplicación de estrógenos vía vaginal como terapia hormonal sustitutiva en la menopausia, mejoró y disminuyó en forma importante los síntomas vasomotores, retardó los efectos extragenitales y produjo menos efectos colaterales.
- 2.- Disminuyeron los cambios atróficos de genitales externos que condicionaron una función sexual normal o más aceptable para la paciente.
- 3.- Se mejoraron las condiciones del epitelio vaginal, con incremento de las secreciones vulvovaginales y cervicales con menor frecuencia de infecciones vaginales, lo cual se pudo comprobar con los resultados obtenidos de los cultivos vaginales al inicio y término del estudio.
- 4.- Se encontró que la aplicación de este medicamento, mejoró las concentraciones séricas de calcio en un 8,57 % para colocarlo en valores normales, y en cuanto al fósforo hubo modificaciones en su concentración sérica al término del estudio, por encontrarse un 3,57 % por arriba del rango establecido.
- 5.- En cuanto al colesterol, no se reportaron datos de hipercolesterolemia.
- 6.- El 96,47 % no presentaron efectos adversos, comprobándose que es un medicamento inocuo, sin riesgo alguno para la paciente.
- 7.- De los cambios en el estado anímico se comprobó que mejoraron en forma importante, porque al haber una aceptación psicológica a la menopausia y al medicamento en estudio, cambiaron sus roles de conducta frente al problema y aunado a la mejoría de la función sexual se lograron cambios favorables.
- 8.- En general se encontró que todos los parámetros valorados en el estudio, presentaron mejoría importante y cambios favorables que conllevan a la utilización de este medicamento como terapia sustitutiva hormonal en la menopausia, ya que disminuye o no presenta efectos adversos, crea aceptación psicológica de la paciente mejora el estado anímico, restablece una función sexual

regular y normal, mejora efectos extragenitales, vasomotores y previene, disminuye o mejora los cambios atróficos de los genitales externos, además que protege contra infecciones vaginales al mejorar las condiciones cervicovaginales (de secreción y de epitelio), sin que por otro lado haya predisposición a hiperlipidemia, mejorando además los niveles de calcio, que de encontrarse alterados podrían condicionar en etapas más avanzadas un problema de osteoporosis.

- 9.- En cuanto a los exámenes de laboratorio, los importantes para nuestro estudio fueron: colesterol, triglicéridos, fosfatasa alcalina, calcio, fósforo y globulinas. Los demás laboratorios solamente se solicitaron como rutina, donde encontramos los siguientes: Calcio y fosfatasa alcalina plasmáticas fueron normales en caso de encontrarse disminuidos y detectarse en orina se consideraría como un signo temprano de osteoporosis por otro lado se mejoró la pérdida de calcio, ya que al ingreso se reportaron 28.57 % de hipocalcemia y al término del estudio se reportó el 10.71 % sin que las pacientes manifestaran sintomatología ósea, la fosfatasa alcalina al ingreso y término del estudio dentro de valores normales.
- 10.- Los triglicéridos se encontraron al inicio y término del estudio dentro de valores normales, solamente en cuatro pacientes se valoraron lipoproteínas de alta y baja densidad, encontrándose que las de alta densidad se incrementaron y las de baja disminuyeron, disminuyendo teóricamente el riesgo de aterosclerosis.
- 11.- El empleo de tratamiento estrogénico no modifica los niveles de globulinas, por lo que no se incrementa el riesgo de tromboembolismo.
- 12.- Los estrógenos no provocan incremento de la tensión arterial, los estrógenos estimulan una forma de renina de peso molecular elevado, y el porcentaje de esta renina es mayor en mujeres con hipertensión arterial. Durante los sofocos las pacientes manifestaron incremento de la tensión arterial.
- 13.- En cuanto al peso se sabe que hay un incremento del 2 a 5 kg, en promedio durante la menopausia.

DISCUSION .

Los resultados obtenidos en nuestro estudio , se compararon con estudios previos.

Uno de los cuales incluía 51 pacientes, tratadas con estradiol vía vaginal (17 beta estradiol) a dosis de 25 microgramos / día / dos semanas, como tratamiento inicial y 50 semanas como tratamiento de sostén. Evaluándose histopatología endometrial al inicio y 1 año posterior al estudio, se determinaron efectos, síntomas y niveles de estrógenos antes y a las semanas 2, 12, 24, 36 y 54 semanas de tratamiento.

Nueve mujeres continuaron el tratamiento por dos años con control de biopsia endometrial a los dos años, todas las biopsias endometriales pretratamiento indicaron atrofia endometrial.

Veinte y dos pacientes completaron el tratamiento y desde las semana 12 de tratamiento mostraron proliferación endometrial, las 29 pacientes restantes continuaron con atrofia endometrial.

A las 12 semanas de tratamiento hubo regresión sintomática de todas las pacientes, sin efectos adversos al tratamiento establecido.

En otro estudio realizado en marzo del 92, se encontró que la administración de estrógenos tópicos (vaginal), disminuye la atrofia vaginal, y la sintomatología en forma importante, concluyéndose que es un tratamiento efectivo en los síntomas climatéricos y es una alternativa contra el uso de estrógenos vía oral.

Consideramos que nuestro estudio , aún cuando la muestra fue pequeña (30 pacientes), sirvió para evaluar la administración de estrógenos vaginales en síntomas menopáusicos y que los resultados obtenidos fueron similares a los reportados en otros estudios previamente realizados y científicamente aceptados.

Probablemente si valoramos los resultados en forma prospectiva y con un tratamiento prolongado, encontraríamos que los resultados son semejantes, sin embargo es un estudio que queda a discusión, y sobre el cual pueden hacerse variaciones en cuanto al tiempo de tratamiento o a las variables manejadas.

BIBLIOGRAFIA .

- 1.- Dosis bajas de 17 beta estradiol, como tratamiento en mujeres postmenopáusicas.
Autores: Bruce Ettinger, Genant, Peter Steiges.
Am J. de Gynecology and Obstetrics, Febrero 92, Vol 166 no. 2 págs. 479 - 488.
- 2.- Efectos prolongados con dosis bajas y continua de ciclos estrógenos / progesterona en pacientes postmenopáusicas
Autores: Plunkett, Bernard
Am J. of Gynecology and Obstetrics, Enero 92, Vol 166 No. 1 págs. 117 - 121.
- 3.- Gel de estradio en el tratamiento de síntomas menopáusicos, estudio doble ciego, estudiando eficacia y seguridad.
Autores: Kornafel,
Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad del Sur de California, Marzo 92, Vol. 85 No. 3 págs. 270 - 273.
- 4.- Tratamiento prolongado en vaginitis atrófica con dosis prolongado de estradio vía vaginal.
Autores: Mettler y Olsen
Dpto. de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Kiel Alemania Oriental, Maturitas. Diciembre 91, Vol. 14 No. 1 págs. 23 - 31.
- 5.- Presencia de receptores a estradio y progesterona con hallazgos histológicos de endometrio normal, en mujeres postmenopáusicas.
Autores: Gerudeski y Bahary.
J. Endocrinal - Invest. Julio - Agosto 91 Vol. 7, No. 14 págs. 537 - 542.
- 6.- Clínicas Obstétricas y Ginecológicas
Volumen 4, 1987, págs. 749 - 841
Morris Notelovitz, Editorial Interamericana.
- 7.- Normas y procedimientos de Obstetricia y Ginecología
INPER, 1990
págs. NG - 02 - 8 - 9

- 8.- Trabajos distinguidos de Obstetricia y ginecología
Autores: Hirvonen E., Elliesen J., Scchmidt - Gollwitzer
Vol. 5 No. 1 Marzo 91. págs. 11.
- 9.- Terapéutica hormonal en Ginecología
Autor: Mario A. Comparete
Editorial el Ateneo, II Edición, págs. 218 - 240
- 10.- Prevalence determinants of estrogen replacement therapy in elderly women
Autores: Jane Cauly, Steven Cummings, Dennis Black, Dana Sauley.
Am J. Gynecology and Obstetrics, Noviembre 90, Vol. 163 No. 5 parte I, págs, 1438 - 1443.
- 11.- Cambios en lípidos y lipoproteínas con deficiencia estrogénica prolongada y terapia hormonal sustitutiva.
Autores: Gambrell, Ana Zully Teran
Am J. of Gynecology and Obstetrics, Agosto 91, Vol. 165 No. 2 págs. 307 - 317.
- 12.- Terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas
Autores: Enrique Fisman, Yoram Levo, Miriam Hetman, Daniel Ayalon
Am J. of Gynecology and Obstetrics, Marzo 91, Vol. 164, No. 3, págs. 806 - 811
- 13.- Symptothermal and hormonal markers of potential fertility in climateric woman
Autores: Anna Flynn, Patricia James, Williams Collins, Patrick Reyston
Am. J of Gynecology and Obstetrics, enero 92, Vol. 165 No. 6 parte II, págs. 1987 - 1988.