

11217
207



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

"EVALUACION DE LA EFECTIVIDAD CLINICA Y DE
LABORATORIO DE LA TERAPIA HORMONAL DE
REEMPLAZO COMBINADA CONTINUA EN EL
CLIMATERIO"

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD DE
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A L A

DRA. MARIA ISABEL PEREZ ORTEGA

ASESOR: DR. ALFONSO MURILLO URIBE

Jose Guadalupe

HOSPITAL DE MEXICO
JEFATURA DE ENSEÑANZA

MEXICO, D.F.



[Firma]

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIAS Y AGRADECIMIENTOS:

Para **Karla** con todo mi amor, gracias por haber venido.

A Pedro, mi esposo, por tu paciencia, amor y apoyo. Te amo.

Papá, mamá, Juan Carlos y Salvador para ustedes con amor.

Gracias mil al Dr. Chávez Ramos (mi querido suegro) por todo lo que recibo a diario de él, profesional y personalmente.

Mi más grande agradecimiento a mi asesor y amigo Dr. Alfonso Murillo Uribe por permitirme realizar ésta investigación y compartirme sus conocimientos.

Al Dr. José Antonio Aguilar Guerrero, mi maestro, quien me abrió las puertas y siempre me apoyó.

Isabel.

INDICE

CAPITULO	PÁGINA
Introducción	2
Antecedentes históricos	5
Antecedentes científicos	10
Justificación	16
Objetivos	21
Hipótesis	21
Material y métodos	21
Resultados	24
Discusión	33
Conclusiones	35
Bibliografía	36

INTRODUCCION

La menopausia es el cese de la menstruación definitiva; término que denota el fin de la vida reproductiva y el inicio de una nueva etapa. La edad promedio en que se presenta la menopausia es entre los 45 y 50 años de edad en las diversas regiones del mundo y parece no haberse modificado en el transcurso del tiempo. La esperanza de vida en el ámbito mundial ha aumentado significativamente y junto con esta han surgido enfermedades crónico-degenerativas que no se presentaban cuando la esperanza de vida era menor. Se calcula que para el año 2030 habrá 20 millones de posmenopáusicas en este país¹.

Las mujeres peri y posmenopáusicas constituyen una proporción de la población en aumento, estas llegan a ser 15 al 20% de la población, las cuales llevan consigo una gran responsabilidad con la sociedad además de sus respectivos roles familiares. La menopausia y la salud de la mujer es un tema que esta adquiriendo rápidamente gran importancia en el mundo¹.

En México la esperanza de vida al nacer ha aumentado de 52 años en 1950 a 73 años en el quinquenio 90-95 y se estima que llegará a ser de 79 años durante el primer cuarto del siglo XXI. En 1990 contábamos con 5'521,339 mujeres climatéricas (hoy se estima que son poco más de 8 millones, INEGI) el 50 % de ellas entre 45 y 54 años y el otro 50 % en las etapas posteriores donde la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares de origen aterosclerótico, junto con otros padecimientos crónicos son causa importante de morbilidad y mortalidad¹.

La longevidad le ha dado a la mujer el tiempo suficiente para que sus ovocitos se agoten y por lo tanto presente la menopausia y el síndrome climatérico. Alcanzar esta etapa de la vida conlleva morbilidad que inicialmente afecta la esfera personal y social. Se ha relacionado con la menopausia diversas manifestaciones clínicas (síntomas vasomotores, atrofia urogenital y cambios psicológicos). Del mismo modo, es bien sabido que el hipoestrogenismo puede favorecer la aparición de osteoporosis, con el riesgo consecuente de fracturas; también se ha vinculado con la cardiopatía aterosclerosa coronaria, principal causa de muerte en mujeres mayores de 50 años.

En el ámbito personal, la incapacidad provocada por problemas vasculares o por fracturas ocasiona la sensación de minusvalía. En el ámbito familiar, atender a una persona que ya no suele bastarse por sí misma suele causar problemas. En el ámbito social disminuye la capacidad productiva. En el ámbito económico deben cubrirse los gastos del tratamiento de las complicaciones, que en ocasiones son muy elevados¹.

ANTECEDENTES HISTORICOS

El interés por el síndrome climatérico surgió hace poco tiempo, ya que anteriormente se consideraba un estado que la paciente debía sufrir como parte de su condición de mujer. Es poca la información en la literatura sobre el síndrome, antes de este siglo¹.

Hipócrates mencionó que la mujer estaba sujeta a turbaciones intermitentes provocadas por la sangre agitada que encuentra su camino de la cabeza al útero al ser expelida. Aristóteles (siglo IV a. C.) refiere los efectos de la castración en animales hembras.¹ Celsus escribió “los trastornos de las articulaciones de las manos y de los pies son durables y se observan frecuentemente en eunucos y mujeres que se han suprimido las menstruaciones. Sorano un médico de Efeso describió en su texto sobre obstetricia y enfermedades de la mujer (“De morbis mulierum”) que el útero puede removerse sin provocar la muerte y que la falta de menstruación a lo que no está acostumbrada la mujer, aunque no ocurra en forma súbita, puede originar algo similar a una enfermedad no familiar²⁵. Oribasio (siglo IV) describió las molestias propias de la mujer. En el siglo XVI, en el código Badiano, se menciona en la

Acacapac quillit como remedio para controlar el “calor excesivo”, lo cual bien pudiera corresponder a un bochorno¹. La primera referencia acerca de los problemas menopáusicos fue probablemente de Willis en 1683, refiriéndose a ellos como “convulsiones del estómago. En el año de 1712, Laurence Heister describió los síntomas de una paciente de 40 años con menstruaciones irregulares, “presentaba conmociones en la sangre que comenzaban en el estómago y se acompañaban de gran calor enrojecimiento facial y también fuerte sudoración”²⁵. John Leake en el siglo XVIII resalta la idea de que el síndrome es propio del ser humano. Alrededor de 1800 se acuñó en Francia el término menopausia¹. Fue el médico francés Chauffe, quien les aplicó el nombre de “bouffees de chaleur” (soplos o bufidos de calor), término que aún perdura en Francia para designar a los bochornos²⁵. En el siglo XIX se calculó que la mujer vivía 10 a 15% de su vida después de la menopausia; actualmente, cerca del 33%. Tilt es el autor del único libro en lengua inglesa sobre climaterio publicado en el siglo XIX. A principios de este siglo se inicia el estudio del síndrome, cuando Fichera (1905) demuestra alteraciones histológicas en la hipófisis de animales castrados, investigaciones que fueron complementadas en 1912 por Kolde y en 1936 por Kon y Berbinger¹.

En 1906, Marsall y Jolly lograron buenos resultados al tratar con extractos ováricos a mujeres castradas y en 1922, se descubrió un principio activo del ovario, al que Allen y Doisy llamaron estrina. Posteriormente Doisy y Butenendt obtienen la foliculina y determinan la estructura química del estradiol, estriol y estrona¹. En 1932, Bowman describe el uso de hormonas ováricas para el tratamiento de la melancolía involutiva y en 1940, Ripley utiliza los estrógenos para el tratamiento de la depresión. En 1933, Girard descubre la equilina y equilenina en la orina de yeguas preñadas, y desde 1934, con Doz, hasta 1951, con Pinkus se continúan sintetizando diversos tipos de estrógenos. El incremento en el uso de estrógenos durante el decenio de 1950 llevó a que en 1970 se señalaran los riesgos para la mama, y en cierta forma fuera satanizado su uso¹.

En 1938, Bishop administra por primera vez implantes de estrona. En 1940, Albright reconoce que la deficiencia estrogénica condiciona osteoporosis; en 1945, Christy utiliza la vitamina E para tratar el bochorno y, en 1949, Greenblat y Suran aplican implantes de estradiol y testosterona¹.

En 1961 se utiliza por primera vez el fluoruro para tratar la osteoporosis¹. En 1967, De Moraes y Jones definieron por primera vez la insuficiencia ovárica prematura. Sherman (1975) y Wallace (1979) analizaron el ciclo menstrual en las diferentes épocas de la vida, y notaron que la menopausia se relacionaba con los períodos de amenorrea. En 1975, Molinar realizó el primer estudio sobre la fisiopatología del bochorno¹.

Ya en el decenio de 1980 se idean los sistemas transdérmicos para terapia hormonal de reemplazo y los estrógenos empiezan a tomar su justo medio en cuanto a riesgo beneficio. En 1984, Maschak describe la intervención adrenérgica en la fisiopatología de los bochornos. En el mismo año, Genazzani estudia la participación de la hormona proopiomelanocorticotropina en la fisiopatología, y Meldrum, la relación de las hormonas hipofisarias con el bochorno.

Durante este tiempo se observa la alteración de las lipoproteínas provocada por el hipoestrogenismo y su relación con la aterosclerosis. Se toma conciencia de que el climaterio es un problema de salud y se observa que la mortalidad se incrementa directa o indirectamente después de la menopausia. Así mismo se crean sociedades en todo el

mundo para el estudio de este síndrome. Se idea un sinnúmero de presentaciones estrógeno-progestágeno.

A fines del decenio de 1980 y principios de 1990 se realizan estudios multicéntricos y de meta análisis para valorar riesgos para valorar riesgos y beneficios de los tratamientos hormonales y no hormonales, así como para establecer una relación causa-efecto con la aparición de cáncer¹.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Las definiciones clásicas de los términos peri menopausia, menopausia y posmenopausia siguen siendo válidas. La menopausia sólo puede determinarse a posteriori; esto se debe a la altísima frecuencia de irregularidades menstruales que preceden a la menopausia, con una probabilidad de 90%².

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud, el "período de climaterio" cubre el período anterior a la menopausia, en el cual aparecen los signos clínicos y biológicos que anuncian la desaparición de la menstruación y también por lo menos un año después de la menopausia. Una sintomatología rica y variada ilustra este período. La frecuencia de los diferentes trastornos es evaluada de manera distinta según los estudios epidemiológicos. Los síntomas, subjetivos en su gran mayoría, varían en número e intensidad según las mujeres: el 20% de ellas parecen tener una menopausia silente, es decir sin ningún signo de climaterio. Los síntomas no sólo dependen de la carencia de estrógeno sino también del contexto familiar y sociocultural de cada mujer².

La etiología del climaterio es la progresiva pérdida de la función ovárica. En una mujer ovulatoria los ovarios son la principal fuente de estrógenos. El ovario posmenopáusico sin folículos funcionales, finalmente cesa su producción de estrógeno. La pequeña cantidad de estradiol circulante en una mujer posmenopáusica proviene principalmente de la conversión periférica de estrona. Casi toda la producción de estrona proviene de la conversión extraglandular de androstenediona en grasa, hígado y piel. Como un resultado del descenso de estrógenos circulantes el mecanismo de retroalimentación negativa sobre hipotálamo e hipófisis se reduce, y hay un subsiguiente aumento en el nivel de gonadotropinas séricas. Como consecuencia se observa un aumento en los niveles de FSH en las mujeres posmenopáusicas que no reciben sustitución con estrógeno.

Los principales síntomas y signos son³ :

- a. Patrón menstrual irregular.
- b. Inestabilidad vasomotora.
- c. Atrofia genitourinaria.
- d. Manifestaciones neuropsíquicas: irritabilidad, palpitaciones, depresión etc.
- e. Enfermedad cardiovascular.

f. Alteraciones cutáneas.

g. Osteoporosis.

Aunque muchas mujeres atraviesan el climaterio sin ninguna alteración física o psicológica (10 %) la mayoría presentan una gran variedad de síntomas. La pérdida de la función ovárica produce un estado de déficit de estrógenos que es el responsable de las diversas manifestaciones clínicas del climaterio. Hasta un 90 % de las mujeres presentan síndrome vasomotor y este es el motivo principal de consulta en este período, sin embargo las complicaciones de presentación mediata como la atrofia urogenital y las complicaciones tardías como la aterosclerosis que afecta en diverso grados hasta el 50 % de las mujeres después de los 50 años y la osteoporosis que afecta entre un 10 a 30 % de las mujeres en mayores de 60 años³.

La terapia hormonal de reemplazo es un término aplicado al uso de una o más hormonas para reestablecer el equilibrio que se ha alterado por la deficiencia de la actividad ovárica, con el objetivo de controlar sus manifestaciones y consecuencias en el climaterio.²⁷ Entre los efectos benéficos de los estrógenos se encuentran la disminución de los

síntomas vasomotores, cutáneos, genitourinarios, emocionales y sexuales; prevención y manejo de osteoporosis; prevención de la enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer, cáncer de colon y degeneración macular. El uso de estrógenos sin oposición puede producir distintos tipos de cáncer principalmente de endometrio, está plenamente demostrado que la adición de progesterona o progestinas reduce este riesgo.

La deficiencia de estrógeno predispone a la pérdida de masa ósea en distintos grados, lo que condiciona al riesgo de fracturas de cadera o columna más frecuentemente. Las mujeres posmenopáusicas se encuentran en esta población susceptible. La osteoporosis es un padecimiento que es más fácil prevenir que controlar; por lo que la terapia de reemplazo hormonal se ha convertido en una piedra angular en las medidas profilácticas. Se ha demostrado ampliamente los beneficios en el metabolismo óseo con el uso de estrógenos suplementarios. Otras medidas utilizadas en la profilaxis de la osteoporosis son una dieta con adecuado aporte de Calcio y/ o suplementos de Calcio, eliminación de la cafeína y alcohol, eliminación del tabaquismo, programa adecuado de ejercicio, exposición al sol

suficiente para favorecer la síntesis de vitamina D.

En México, como en otros países, la principal causa de mortalidad es la enfermedad cardiovascular, seguida por las neoplasias y por la muerte violenta; por otra parte, el padecer enfermedades cardíacas, limita de diversas maneras al paciente, de ahí la importancia de tratar de prevenirla a cualquier edad y especialmente en la menopausia. La mayor incidencia de enfermedad cardiovascular después de la menopausia, se ha explicado en parte porque la deficiencia de estrógeno favorece el incremento del colesterol total en sangre a expensas de lipoproteínas de baja densidad y debido a ello aumenta el riesgo de aterosclerosis, cuando esto sucede en las coronarias, puede presentarse un infarto agudo de miocardio. Aproximadamente una de cada tres mujeres mayores de 50 años fallece a causa de ello lo cual es raro antes de la menopausia. Hay una serie de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y se dividen en dos tipos los no modificables como los genéticos y la edad y los modificables como el tabaquismo, hipercolesterolemia, sedentarismo, obesidad, hipertensión arterial, diabetes e hipoestrogenismo. La terapia estrogénica de reemplazo en la posmenopausia parece abatir la incidencia de infarto agudo del

miocardio, disminuyendo el colesterol-LDL e incrementando el colesterol-HDL. Con relación al efecto cardioprotector de los estrógenos hay múltiples estudios, entre ellos uno realizado en la Universidad de Harvard que siguió cerca de 50,000 mujeres menopáusicas sin enfermedad cardíaca previa, en el cual se concluyó que se presentaron 50% menos infartos en el grupo que uso estrógenos comparadas con quienes no lo hicieron^{1,25,27}.

JUSTIFICACION

En los últimos años se han realizado incontables estudios de investigación acerca de la terapia de reemplazo hormonal y las modalidades de la misma. Su uso se encuentra plenamente justificado para el tratamiento del síndrome climatérico y para la prevención de los desórdenes que este produce.

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) se basa en el uso de diferentes de preparaciones a base de estrógeno-progestágeno en distintos regímenes posológicos. Se han utilizado distintos esquemas hormonales que inicialmente fueron a base de estrógenos sin oposición y posteriormente se le adicionó el progestágeno. Los primeros esquemas que se usaron durante muchos años, fueron de manera secuencial, con la incomodidad del sangrado por privación. Indudablemente una de las mayores preocupaciones de las pacientes y sus médicos, una vez que se inicia la terapia de reemplazo, es el retorno del sangrado que propicia hasta un 50 % de abandono de la THR. La literatura reporta que una de las principales causas por las cuales se interrumpe el uso de la terapia de reemplazo hormonal es por la aparición de sangrado transvaginal,

con la toma de TRH combinada continua (TRHcc) a base de estrógeno-progestágeno se busca llevar a la paciente a la atrofia endometrial y con esto a la desaparición de la hemorragia¹⁴⁻¹⁸. Por este motivo las combinaciones de estrógenos-progestágenos administrados en forma continua han proliferado como alternativas interesantes.

Los esquemas de TRH han variado con el paso del tiempo, en cuanto a dosis y sistema de administración, actualmente básicamente se reducen a la administración vía oral (continua o secuencial) o transdérmica, aunque se han llegado a utilizar vía parenteral e incluso se ha reportado el uso de DIU medicado con progestágeno en combinación con estrógeno vía oral o transdérmico¹⁴. El estrógeno más utilizado es el estradiol en combinación con algún progestágeno como acetato de noretisterona, medroxiprogesterona, levonorgestrel, desogestrel o ciproterona. Obel en 1993 publicó un estudio en el que comparaba 3 grupos de pacientes posmenopáusicas uno recibió estradiol más acetato de noretisterona continuo, el segundo estradiol sólo 12 días, seguido de estradiol-acetato de noretisterona por 10 días y finalmente 6 días de estradiol sólo, el tercer grupo recibió placebo. En el primer grupo el 64% no sangró a partir del tercer ciclo, y después de 24 ciclos el 93% estaba

en atrofia endometrial corroborado por biopsia. En el segundo grupo hubo 27% de irregularidades menstruales y en el tercer grupo en el 21%⁴. Stradberg en 1996 realizó un estudio comparativo entre 3 grupos de pacientes posmenopáusicas utilizando estradiol y noretisterona continuo con distintas posologías. Demostró que en los 3 grupos disminuyó la sintomatología de igual manera y que a mayor dosis del progestágeno había más frecuencia de mastalgia. En todas las biopsias que se tomaron se demostró atrofia endometrial⁵. Doren en 1995 publicó un estudio en el que demuestra mayor adherencia terapéutica y eficacia de la terapia combinada continua estrógeno-progestágeno en mujeres posmenopáusicas. Formó 3 grupos el primero recibió estradiol continuo combinado con 12 días de medroxiprogesterona, el segundo grupo recibió 2 MG de estradiol, 1 MG de estriol y 1 mg. de acetato de noretisterona de manera continua y el tercer grupo fue el control. En los 2 primeros grupos la sintomatología mejoró de igual manera, hubo mayor índice de sangrado en el primer grupo (24%) que en el segundo (3%). La adherencia terapéutica a un año fue 93% y a 2 años del 73% en el segundo grupo. Sólo el grupo b aumentó la densidad mineral ósea después de 1 y 2 años de tratamiento. En el año de 1996 realizó un estudio de la adherencia terapéutica a largo plazo de un régimen de

estrógeno progestágeno administrado de manera continua. Reportó una adherencia del 97% a un año, 76% a 5 años y 58% a 9 años. La principal causa de suspensión del tratamiento fue el goteo⁶.

Marslew en 1991 comparó 2 grupos de pacientes usando regímenes continuos combinados el primer a base de estradiol-acetato de noretisterona y el segundo estradiol-ciproterona. En el primero fue mayor el porcentaje de amenorrea y en el segundo de reportó mayor reportaje de sangrado. Ambos mejoraron el índice de Kupperman. Concluye que el tipo de progestágeno influencia en el control del sangrado⁷.

Christiansen en 1990 publicó un estudio a largo plazo en el que comparó los efectos de la terapia combinada continua de estrógeno-progestágeno en el metabolismo del Calcio, lipoproteínas y patrón de sangrado. Fueron 18 mujeres que tomaron 2mg de acetato de noretisterona y 1mg. de estradiol continuo contra 19 mujeres pareadas sin tratamiento. Encontró que la densidad mineral ósea se mantuvo estable en el grupo que recibió tratamiento, que los niveles de LDL y colesterol disminuyeron y HDL no cambió, y en estas mujeres a los 6 meses de inicio del tratamiento ya no hubo sangrado. En el otro grupo la densidad mineral ósea disminuyó en

un 10% a los 4 años y un mayor recambio óseo. Concluye que el régimen continuo puede mantener a las mujeres sin sangrado, que la terapia previene por completo la pérdida ósea y que el perfil de lípidos se asocia a bajo riesgo cardiovascular^{8, 27}.

Se han utilizado otras vías de administración como la transdérmica, ya sea exclusiva o combinada con progestágeno vía oral, continua o secuencial y se ha encontrado menor índice de sangrado en los regímenes continuos⁹⁻¹³.

OBJETIVOS

El objetivo principal fue el evaluar la efectividad clínica de una presentación de TRHcc en cuanto a síntomas, patrón de sangrado y efectos secundarios.

Como objetivo secundario se evaluaron los niveles de lípidos en sangre.

HIPOTESIS

El compuesto farmacológico en estudio es capaz de disminuir los síntomas del climaterio con eficacia y seguridad.

MATERIAL Y METODOS

Se estudió la respuesta de eficacia y seguridad por medio de la clínica, de laboratorio y gabinete ante una preparación de THRcc a base de 17 beta estradiol 2mg y acetato de noretisterona 1mg combinada continua por vía oral. Este proyecto se llevó a cabo en Centro para el Estudio de Climaterio y Osteoporosis del Hospital de México a partir del mes de Junio de 1997 hasta el mes de Julio de 1998. El protocolo fue aprobado

OBJETIVOS

El objetivo principal fue el evaluar la efectividad clínica de una presentación de TRHcc en cuanto a síntomas, patrón de sangrado y efectos secundarios.

Como objetivo secundario se evaluaron los niveles de lípidos en sangre.

HIPOTESIS

El compuesto farmacológico en estudio es capaz de disminuir los síntomas del climaterio con eficacia y seguridad.

MATERIAL Y METODOS

Se estudió la respuesta de eficacia y seguridad por medio de la clínica, de laboratorio y gabinete ante una preparación de THRcc a base de 17 beta estradiol 2mg y acetato de noretisterona 1mg combinada continua por vía oral. Este proyecto se llevó a cabo en Centro para el Estudio de Climaterio y Osteoporosis del Hospital de México a partir del mes de Junio de 1997 hasta el mes de Julio de 1998. El protocolo fue aprobado

OBJETIVOS

El objetivo principal fue el evaluar la efectividad clínica de una presentación de TRHcc en cuanto a síntomas, patrón de sangrado y efectos secundarios.

Como objetivo secundario se evaluaron los niveles de lípidos en sangre.

HIPOTESIS

El compuesto farmacológico en estudio es capaz de disminuir los síntomas del climaterio con eficacia y seguridad.

MATERIAL Y METODOS

Se estudió la respuesta de eficacia y seguridad por medio de la clínica, de laboratorio y gabinete ante una preparación de THRcc a base de 17 beta estradiol 2mg y acetato de noretisterona 1mg combinada continua por vía oral. Este proyecto se llevó a cabo en Centro para el Estudio de Climaterio y Osteoporosis del Hospital de México a partir del mes de Junio de 1997 hasta el mes de Julio de 1998. El protocolo fue aprobado

por el Comité de Investigación y Ética del Hospital de México y todas las pacientes firmaron consentimiento informado. Este protocolo es fase IV de investigación clínica.

Se realizó un estudio de tipo prospectivo y longitudinal, abierto que no requirió de procedimientos de aleatorización. La población de incluyó mujeres climatéricas posmenopáusicas con indicación para recibir terapia de reemplazo hormonal y que cumplieron con los criterios de inclusión, de no-inclusión y de exclusión. En nuestro grupo de estudio se incluyeron 20 mujeres (numeradas del 371 al 390 para identificación), que recibieron 12 ciclos consecutivos de 28 días con una preparación combinada monofásica de 17 b Estradiol 2mg. y Acetato de Noretisterona 1mg. durante 12 ciclos sin interrupción. Previo al tratamiento se realizó historia clínica, exploración física y estudios de laboratorio y gabinete.

Se realizaron un total de 7 visitas (reclutamiento, inicio y al terminar los ciclos 1, 3, 6, 9 y 12). En todas las visitas se realizó evaluación de síntomas por medio del índice de Kupperman²⁶, patrón de sangrado y efectos adversos así como exploración física y los estudios de

laboratorio y gabinete se repitieron en la séptima visita.

Los resultados se analizaron con métodos estadísticos descriptivos y se utilizó la prueba de t de student para comparar resultados iniciales y finales²⁴.

RESULTADOS

Se incluyeron 20 pacientes que cumplieron con los criterios de ingreso, de las cuales hubo 7 pacientes que no concluyeron el estudio (tab. 1).

CAUSAS DE ABANDONO

	NUMERO DE PACIENTES
DECISION PROPIA	3
MANCHADO INTERMITENTE	1
ENFERMEDAD CONCOMITANTE	2
PERDIDA DE CONTACTO	1

TABLA 1

Dos fueron excluidas porque una tuvo un coma diabético y a otra se le diagnosticó cáncer de colon. Se hace notar que ninguno de los dos cuadros fue propiciado o agravado por el medicamento.

La edad promedio de 52.9 años con una desviación estándar (DE) de \pm 3.7. La estatura promedio de 151cm con una DE = \pm 6.

El peso promedio al inicio fue de 61.5 Kg. con una DE = \pm 8.32 y al final fue de 61.85 Kg. con una DE = \pm 8.51. Se comparó el peso al inicio y al final del tratamiento y no hubo variación estadísticamente significativa ($p < 0.05$, FIG.1).

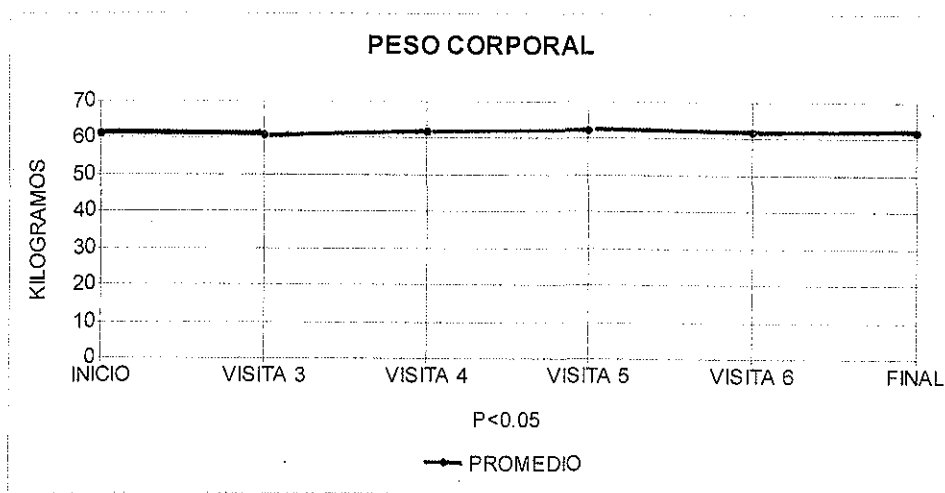


FIGURA 1

El cumplimiento del tratamiento fue muy alto ya que las pacientes tomaron un promedio de 27 pastillas por ciclo.

Las pacientes fueron evaluadas con el índice de Kupperman²⁶ para cuantificar la sintomatología asociada al climaterio en el inicio del

tratamiento y en cada visita que asistieron hasta finalizar el mismo. Al inicio del estudio los puntajes de Kupperman tuvieron una media de 27 puntos DE = \pm 10. Al final del estudio los puntajes tuvieron un promedio de de 4.4 puntos DE = \pm 6.9. Se analizaron las diferencias de puntaje entre el inicio y la terminación del tratamiento (FIG.2) y se demostró que si existió diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$).

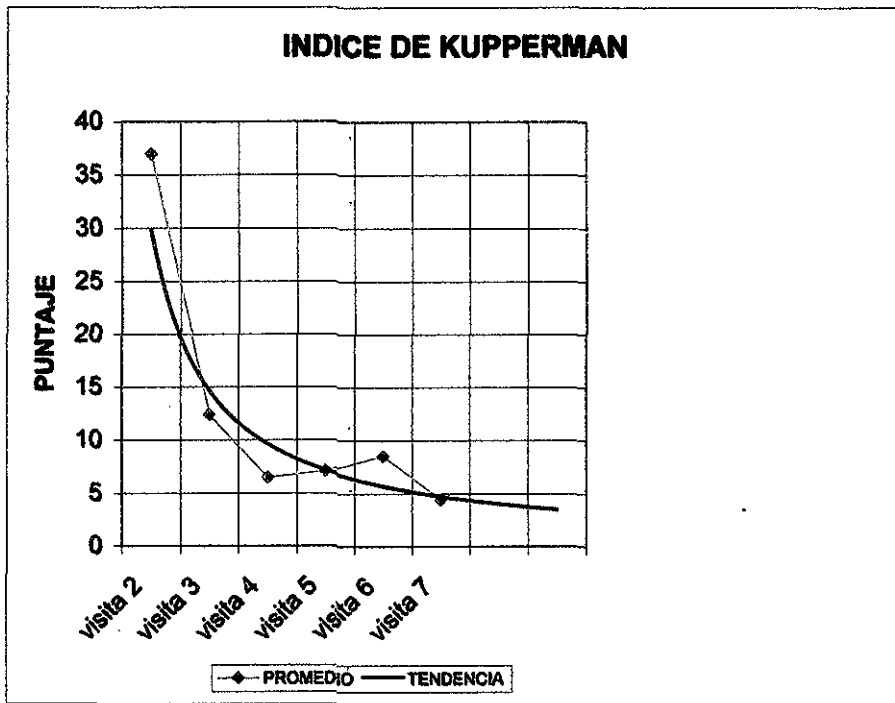


FIGURA 2

En las 13 pacientes que concluyeron el estudio se comparó el porcentaje de mejoría de los síntomas entre el inicio y la terminación del

tratamiento, la disminución de los síntomas fue en promedio de 82%, oscilando entre 37.2% y el 100%.

Se evaluó el patrón de sangrado durante el estudio las pacientes presentaron sangrado que iba desde escaso o manchado hasta un patrón calificado por la paciente como sangrado normal o similar a un día de menstruación promedio, ninguna tuvo sangrado abundante o hemorragia (tab.2).

PATRONES DE SANGRADO

CICLO	AMENORREA	MANCHADO	SANGRADO	NO. DE PACIENTES
1	15	3	1	19
2	4	10	5	19
3	4	10	5	19
4	10	6	2	18
5	12	5	0	17
6	9	4	2	15
7	3	7	4	14
8	8	5	1	14
9	11	2	1	14
10	7	5	1	13
11	7	5	1	13
12	7	5	1	13

TABLA 2



En la FIG3 se ilustra el patrón de sangrado que presentaron las pacientes a lo largo del estudio.

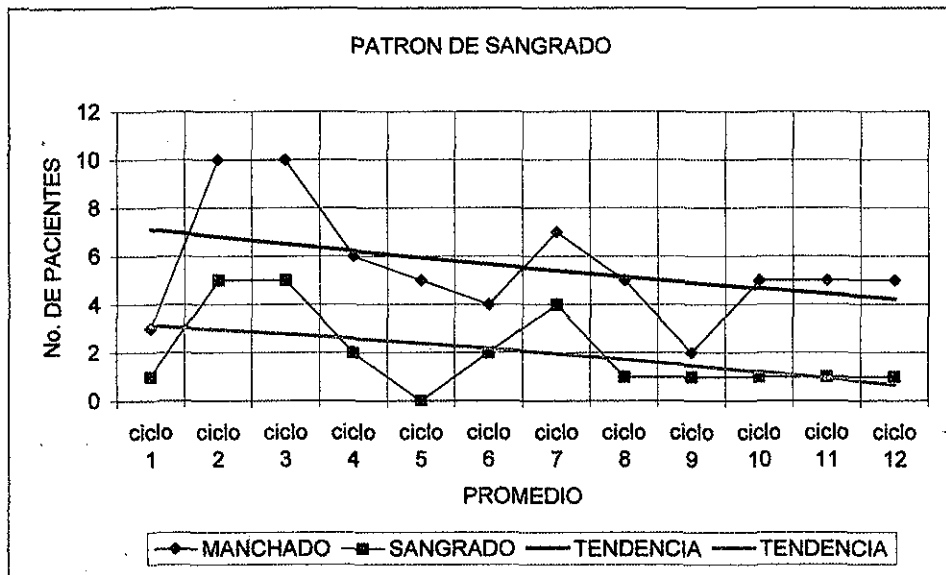


FIGURA 3

Al finalizar la investigación (FIG.4) el 61% estaban amenorreicas, el 31% con manchado y 1 con sangrado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

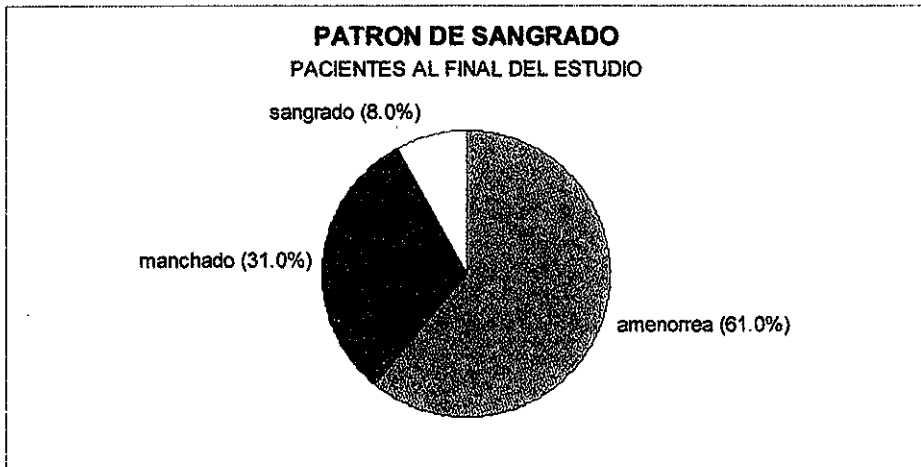


FIGURA 4

Se realizó determinación de los niveles de lípidos en sangre (triglicéridos, colesterol total, colesterol LDL; colesterol HDL), al inicio y al final del estudio.

El colesterol total tuvo valor promedio de 198.5mg con DE = \pm 22.1 al inicio del estudio, y al finalizar de 185.5mg con DE = \pm 30.4, diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$, FIG.5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

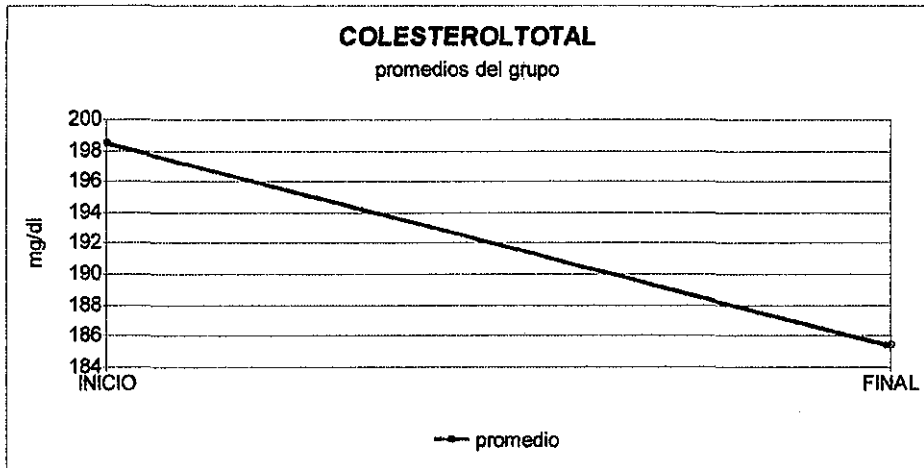


FIGURA 5

El colesterol HDL al inicio tuvo un promedio de 47.6mg con DE = \pm 12.1 y al final del estudio un promedio de 48.6 con DE = \pm 12.47 (FIG.6)

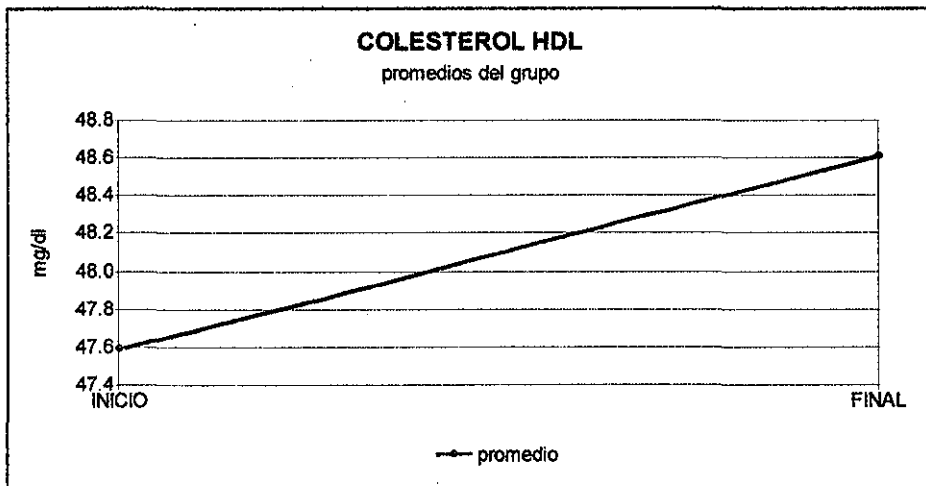


FIGURA 6

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El colesterol LDL tuvo un promedio inicial de 126.9mg con DE = \pm 19.6 y al final un promedio de 109mg con DE = \pm 34.9 (FIG.7).

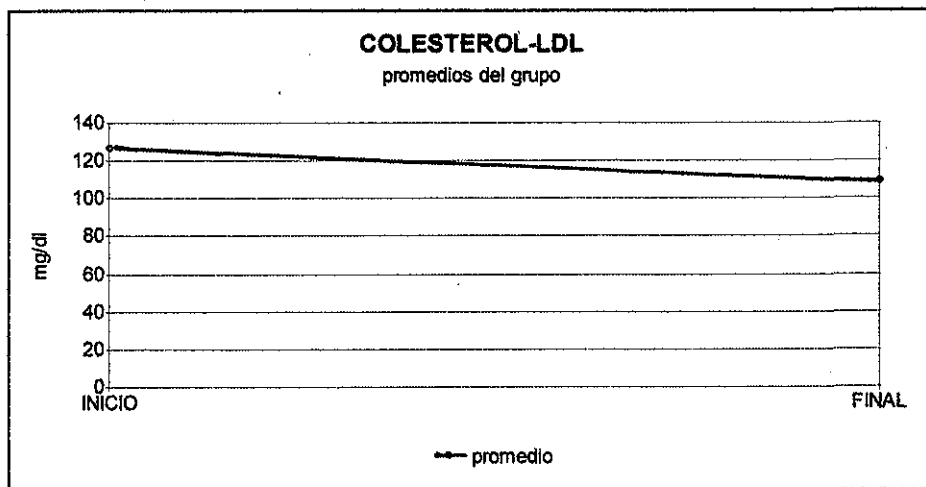


FIGURA 7

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Los triglicéridos tuvieron un valor promedio al inicio de 123.5mg con DE = \pm 54.1 y al final del estudio de 135.4mg con DE = \pm 72.1 (FIG.8).

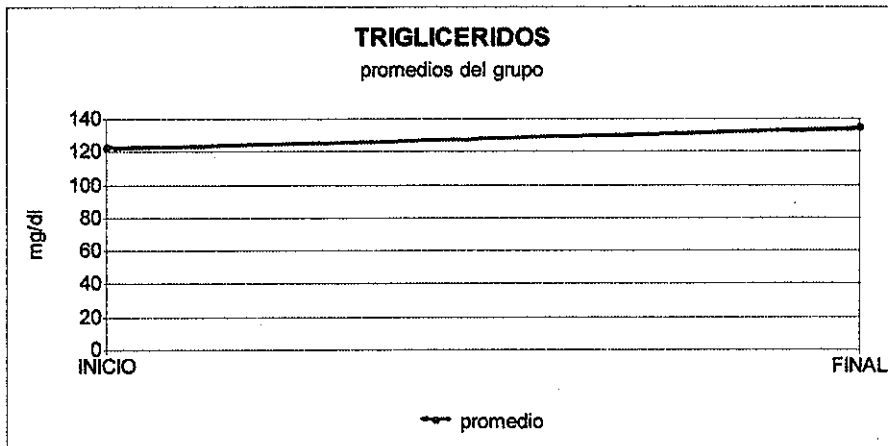


FIGURA 8

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

La terapia hormonal de reemplazo ha demostrado ser muy útil en el tratamiento de los síntomas del climaterio^{1,2}. En nuestro estudio nosotros evaluamos su efectividad utilizando el índice de Kupperman²⁶, método por el cual podemos cuantificar la magnitud de los síntomas mediante un puntaje. Se demostró que después de un año de tratamiento la sintomatología disminuyó significativamente. La mayoría de las pacientes quedaron libres de síntomas.

En vista de que el principal motivo de abandono de la TRH es el sangrado, este fue el segundo punto a evaluar^{7,8}. Encontramos que casi 2/3 de las pacientes estaban en amenorrea al terminar el estudio y 1/3 con manchado. Por lo que también se demuestra que ésta modalidad de TRHcc resulta un muy buen método para la paciente en términos del cumplimiento con lo que disminuyen las probabilidades de suspensión del tratamiento.

La evaluación de la variación que tuvieron los lípidos sanguíneos al terminar el 12° ciclo con respecto al inicio de la investigación nos

demostró que hubo una disminución en el colesterol total y en el colesterol LDL. Las cifras de triglicéridos y colesterol HDL no variaron significativamente. En la Universidad de Harvard se ha hecho una estimación de la disminución del riesgo cardiovascular al corregir o eliminar diferentes factores de riesgo y reportan que por cada 1% de disminución del colesterol sérico, el riesgo cardiovascular disminuye en 2-3%^{25,27}.

CONCLUSIONES

1. Que este esquema de THRcc es eficaz en el tratamiento del síndrome climatérico con una mejoría de síntomas en promedio de 82%. La disminución en los síntomas fue estadísticamente significativa ($p<0.05$).
2. Que el 30.76% de las pacientes después de 12 ciclos de tratamiento se reportaron sin síntomas.
3. Que el 61% de las pacientes concluyó el estudio en amenorrea y el 31% con manchado.
4. Que los niveles de colesterol total y LDL disminuyeron, con valores estadísticamente significativos ($p<0.05$).
5. Que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los valores de colesterol HDL y triglicéridos entre el inicio y el final del tratamiento. Sin embargo se observó una tendencia al aumento en los niveles de colesterol HDL.

BIBLIOGRAFIA

1. Carranza Lira S. Atención integral del climaterio. 1a. Edición. McGraw-Hill Interamericana. México, 1998.
2. E. Drapier-Faure. Menopausia, Ginecología 38-A-10. Encyclopaedia Medico Quirúrgica. Editions Techniques, 1992, 18p. Francia.
3. Carol S. Havens, Nancy D. Sullivan and Patti Tilton: Manual of Outpatient Gynaecology. 2a. ed., USA, Little Brown and Company, 1991. p. 103-112.
4. Obel EB. Munk-Jensen N. Svenstrup B. A two-year double-blind controlled study of the clinical effect of combined and sequential postmenopausal replacement therapy and steroid metabolism during treatment. Maturitas. 16(1)13-21, 1993 Jan.
5. Stradberg E. Mattson LA. Uvebrant M. 17 beta-estradiol and norethisterone acetate in low doses as continuous combined hormone replacement. Maturitas, 23(1): 31-9, 1996, Feb.

6. Doren M., Schneider HP, Long-term compliance of continuous combined oestrogen end progestogen replacement in postmenopausal women. *Maturitas*. 25(2):99-105, 1996, Oct.
7. Marslew U. Riis BJ. Christiansen C. Bleeding patterns during continuous combined oestrogen-progestogen therapy. *American Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 164(5 pt 1): 1163-8, 1991 May.
8. Christiansen C. Riis BJ. Five years with continuous combined oestrogen-progestogen therapy. Effects on calcium metabolism, lipoproteins, and bleeding pattern. *British Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 97(12):1087-92, 1990 Dec.
9. Lindgren R. Risber B. Hammar M. Endometrial effects of transdermal estradiol/norethisterone acetate. *Maturitas*. 15(1)71-8, 1992 Aug.
10. Lindgren R. Risberg B. Hammar M. Berg G. Transdermal hormonal replacement therapy with transdermal progestin every second month. *Maturitas*. 22(1):25-30, 1995 Jun.

11. Whitehead MI, Fraser D, Schenkel L. Transdermal administration of oestrogen/progestogen hormone replacement Therapy. *Lancet*. 335(8685):310-2. 1990 Feb 10.
12. Keller PJ, Hotz E, Imthurn B. A transdermal regimen for continuous combined hormone replacement therapy in the menopause. *Maturitas*. 15(3):195-8, 1992 Dec..
13. Raudaskowski TH, Lahti EI, Kauppila AJ. Transdermal oestrogen with a levonorgestrel-releasing intrauterine device for climacteric complaints: clinical and Endometrial responses. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 172(1 pt 1):114-9, 1995 Jun.
14. Berg G En: El manejo moderno de la menopausia. Una perspectiva para el siglo 21. G. Berg and M. Hammar (eds). The Parthenon Publishing Group. Nueva York, Londres. Prefacio xiii 1994.
15. Mattson LA, Cullberg G, Samsior G. Evaluación de un régimen continuo de estrógeno-progestágeno para el síndrome climatérico. *Maturitas* (1982) 4:95-102.

16. Chirstiansen C, Riis BJ. 17-B estradiol y noretisterona continua: un tratamiento único para la osteoporosis establecida en mujeres ancianas. J Clin Endocrinol & Metab (1990b) 71:836-841.

17. Staland B. Tratamiento continuo de una combinación de estrógeno y progestágeno: Una forma de evitar la estimulación endometrial. Acta Obstet Gynecol Scand (1985) 130:29-35.

18. Riis BJ, Johansen J, Christiansen C. Terapia continua de estrógeno-progestágeno y metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas. Maturitas (1988) 10:51-58.

19. Schneider HPG, Doren M. Terapia de reemplazo con estrógeno-progestágeno en mujeres pre y posmenopáusicas para la prevención de la osteoporosis. Eds. Christiansen C., Peck, W. A., Riis, B.J.:Procedimientos del simposio de osteoporosis, Copenhage (1989)49-53.

20. Observación de la correlación entre ganancia de peso y la

disminución de HDL plasmática en pacientes que reciben terapia de reemplazo hormonal y placebo. Schering climen study Nr. 89196. Schering AG Berlín (pendiente publicación).

21. Sporrang, T et al: Combinación de 4 regímenes continuos de progestágeno y estradiol para los síntomas del climaterio. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95:1042-1048.

22. Jensen, J et al: Tratamiento continuo de estrógeno progestágeno y lipoproteínas séricas en mujeres posmenopáusicas. Br J Obstet Gynaecol; 1987; 94:130-135.

23. Wentz, A.: Sangrado uterino anormal. En: Jones, Tratado de ginecología. 11a.Edición, 1988.

24. L'Gamiz Matuk Arnulfo. Bioestadística: la estadística con aplicación en el área de la salud. Francisco Méndez Cervantes, editor. Primera ED. 1982. México.

25. Septián González J.M. Climaterio Femenino. Programa de

actualización continua en Ginecología y Obstetricia. Libro 1. Schering. Ed. Intersistemas, 1997.

26. Kupperman, H:S:, Blatt, M:H:G: Wiesbader H. (1953) Comparative clinical evaluation of oestrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. J Clin Endocrinol Metab V1, 688-703.

27. Rodríguez Segismundo. Salud en climaterio y menopausia. 2a. Edición. ED. Dabar México. Mayo 2001.