

Titulo: Uso de Tibolona y Raloxifeno juntos vs Tibolona y Raloxifeno solos en pacientes con Síndrome climatérico posmenopáusico

Titulo corto: García GT y cols. Uso de tibolona y raloxifeno juntos vs tibolona y raloxifeno solos.

Autores:

Aurora García Téllez* Juan Manuel Fernández Montes Alejandro Vázquez López***
Laura Salome Villegas Peña******

** Médico adscrito de Biología de la Reproducción, *** Coordinador del servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza", **** Licenciada en enfermería Obstétrica del modulo de atención integral a la mujer, * Medico residente de cuarto grado de Ginecología y Obstetricia



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.

Agradecimientos.

A Dios por darme la vida y por todo lo que he recibido de él.

A mi Mamá por su amor y apoyo incondicional en todo momento. Te quiero mucho

A la memoria de mi papá que ya murió pero que dejó en mí la fortaleza necesaria para seguir adelante.

A Angel por ser parte de mi vida, por su amor, espera y apoyo constante. Te amo

A mis hermanas por su cariño, por las palabras de ánimo, por ser un ejemplo para mí. Las quiero mucho.

A mis asesores: por la paciencia y tiempo invertido en este estudio.

A mis maestros: por ayudarme a crecer profesionalmente, por ser un ejemplo de superación y dedicación.

A mis amigos: por los momentos vividos y por apoyarme en los momentos difíciles

A mis pacientes, por ser un libro lleno de enseñanza

INDICE

	Página
Resumen	2
Abstract	3
Introducción	4
Objetivos	10
Material y métodos	11
Resultados	13
Discusión	34
Conclusiones	35
Bibliografía	36

RESUMEN:

Objetivo: Evaluar la respuesta del uso de tibolona y raloxifeno juntos en comparación con tibolona y raloxifeno solos, en el manejo de la sintomatología vasomotora en pacientes posmenopáusicas. Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, comparativo y transversal. Se incluyeron en el estudio pacientes valoradas en la clínica de climaterio con síndrome climatérico posmenopáusicas y que cursaban con sintomatología vasomotora. Se incluyeron un total de 91 pacientes las cuales se dividieron en 3 grupos : en el grupo A se incluyeron 31 pacientes las cuales fueron manejadas con tibolona a dosis de 2.5 mg por día, en el grupo B se incluyeron 30 pacientes y fueron manejadas con raloxifeno a dosis de 60 mg por día, en el grupo C se incluyeron 30 pacientes , las cuales fueron manejadas con ambos fármacos a las mismas dosis. Las 91 pacientes cursaban con sintomatología vasomotora y fueron evaluadas de acuerdo a la guía de evaluación de la clínica de climaterio de la cual solo se evaluó la sintomatología vasomotora y dicha sintomatología se clasificó en leve , moderada y severa de acuerdo a la frecuencia de los síntomas . Los síntomas evaluados fueron bochornos, sudoración nocturna, cefalea, insomnio y mareo. Se les realizó a todas las pacientes una evaluación inicial y posteriormente evaluaciones que consistían en el interrogatorio de la sintomatología de forma mensual durante 5 meses. Finalmente se aplicó la prueba de X² en todos los grupos para conocer la eficacia del tratamiento en la sintomatología vasomotora, encontrando que existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al inicio del estudio y los resultados obtenidos con el tratamiento, por lo que se concluye que el uso de la tibolona, el raloxifeno y una combinación de ambos es útil.

Palabras clave: Tibolona, raloxifeno, sintomatología vasomotora.

ABSTRACT:

Objective: Evaluate the answer of the tibolona use and raloxifeno together in comparison with tibolona and alone raloxifeno, in the handling of the vasomotor symptoms in patient posmenopausal. Material and methods: the present it is a prospective, comparative and traverse study. Included in the study patients valued in the climateric clinic with syndrome climateric posmenopausal and that they studied with vasomotor symptoms. They were included a total of 91 patients which were divided in 3 groups: in the group A 31 patients those were included which were managed with tibolona to dose of 2.5 mg per day, in the group B 30 patients were included and they were managed with raloxifeno to dose of 60 mg per day, in the group C 30 patients were included, which were managed with both drugs to the same doses. The 91 patients studied with vasomotor symptoms and they were evaluated according to the guide of evaluation of the climateric clinic of the one which alone it was evaluated the vasomotor symptoms and this symptoms it was classified in light, moderate and severe according to the frequency of the symptoms. the evaluated symptoms were shames,, migraine, insomnia and sickness. They are carried out all the patients an initial evaluation and later on evaluations that consisted on the interrogation of the symptoms in a monthly way during 5 months. Finally the test of X² was applied in all the groups to know the effectiveness of the treatment in the vasomotor symptoms, finding that a difference exists statistically significant as for the beginning of the study and the results obtained with the treatment, for what you concludes that the use of the tibolona, the raloxifeno and a combination of both it is useful.

Words key: Tibolona, raloxifeno, vasomotor symptoms.

INTRODUCCIÓN

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 que ofrece la literatura sobre el síndrome antes de este siglo, a continuación se incluyen algunos datos y notas relevantes sobre los avances logrados.

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.

Oribasio (siglo IV) descubrió las molestias propias de la mujer.

En el siglo XVI, en el código Badiano se menciona La Acacapac Quilitl como remedio para controlar el calor excesivo, lo cual pudiera haber correspondido a un bochorno.

Jonn Leake en el siglo XVIII Resalta la idea de que el síndrome es propio del ser humano. Alrededor de 1800 se acuño en Francia el término menopausia. En el siglo XIX se calculó que la mujer vivía después de la menopausia 10 A 15% de su vida; actualmente vive cerca del 33%.⁽¹⁾

En 1906 Marshall y Jolly lograron buenos resultados al tratar con extractos de ovarios a mujeres castradas y en 1922 se descubrió el principio activo del ovario, que Allen y Doisy llamaron estrina. Posteriormente Doisy y Butenandt obtienen la foliculina y determinan la estructura química del estriol y estrona.

En 1932 Bowman describe el uso de hormonas ováricas para el tratamiento de la melancolía involutiva, y en 1940, Ripley utiliza los estrógenos para tratar la depresión. En 1933 Girard descubre la aquilina y equilenina en la orina de yeguas preñadas, y desde 1934, con Dodds, hasta 1951, con Pinkus se continúan sintetizando diversos tipos de estrógenos. El incremento en el uso de estrógenos durante el decenio de 1970 condicionó que se señalaran los riesgos de afectación en la mama y, en cierta forma se "satanizara" su uso.⁽¹⁾

En 1938, Bishop administró por primera vez implantes de estrona. En 1940 Albrigh reconoce que la deficiencia estrogénica condiciona osteoporosis. En 1967, De Morales y Jones definieron por primera vez la deficiencia ovárica prematura.

Sherman (1975) y Wallace (1979) idearon los sistemas transdérmicos para terapia de reemplazo hormonal.

En 1984, Maschak describió la intervención adrenérgica en la fisiopatología de los bochornos y Meldrum la relación del aumento de la de las hormonas hipofisarias con los bochornos. Durante ese tiempo se observa la alteración de las lipoproteínas provocada por el hipuestrogenismo y su relación con la osteoporosis, y 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. (1)

La esperanza de vida ha aumentado desde la aparición del hombre en la faz de la tierra hasta nuestros días, en la prehistoria era de aproximadamente 35 años y ha alcanzado los 79 años en países como México. Junto con este aumento han surgido enfermedades crónico-degenerativas, que no se presentaban cuando la esperanza de vida era menor. La longevidad le ha dado a la mujer el tiempo suficiente para que sus ovarios se agoten y por lo tanto presente síndrome climatérico y la menopausia.

Definición y epidemiología de menopausia y climaterio.

Aunque el climaterio y la menopausia muchas veces se usan como sinónimos, la menopausia se refiere a un día en la vida de una mujer en el que ocurre su última regla, y a partir de la cual cesan definitivamente las menstruaciones, mientras que el climaterio es el periodo en el que se produce el tránsito de la vida reproductiva a la no reproductiva de la mujer, el climaterio incluye como hecho principal la menopausia, se extiende desde unos años antes de ella hasta varios años después, pudiendo durar hasta 10 a 15 años.(2)

Ambas palabras proceden del griego, y en ese idioma climaterio significa peldaño (de escalera) y menopausia, cesación.

El climaterio puede dividirse en varias fases:

La premenopausia: es la fase que precede al fallo ovárico definitivo, generalmente es asintomático, pero en ella se inician los cambios hormonales y en ocasiones los cambios del patrón menstrual. Puede comenzar incluso unos 10 años antes de la menopausia y terminar con ella.

La peri menopausia: empieza con la aparición de sintomatología vasomotora, principalmente con los sofocos, unos 3 a 4 años antes de la amenorrea y termina a los 12 meses de ella. Suele acompañarse de alteraciones del ciclo menstrual en el 90% de los casos.

La menopausia: es el cese definitivo de las menstruaciones, su fecha puede determinarse retrospectivamente, tras la ausencia de las menstruaciones durante 12 meses consecutivos.

La posmenopausia: es el periodo que sigue a la menopausia, se extiende hasta los 65 años, momento en que se inicia la senectud. (2)

Edad de aparición de la menopausia: la menopausia puede ser natural o espontánea, o quirúrgica cuando se extirpan los ovarios. Aunque una histerectomía producirá también la menopausia en el sentido de la cesación definitiva de las menstruaciones, no la producirá en el sentido del fallo ovárico. La menopausia puede ser también iatrogénica, como resultado de una quimioterapia o radioterapia.

La edad en que se establece la menopausia natural se sitúa entre los 45 y 55 años, la edad promedio en nuestro país es de 48-49 años. (1)

Endocrinología de la mujer peri y postmenopáusica.

En la premenopausia incluso antes de los 40 años, comienzan a producirse los cambios hormonales que van a afectar la longitud del ciclo menstrual, estos cambios son ocasionados por una disminución de los niveles de inhibina, debida a la reducción del número de folículos del ovario. Esta disminución de inhibina produce un incremento de los niveles de FSH y esto, a su vez, un acortamiento de la fase folicular, sin que se afecte la duración de la fase lutea. Los niveles de la FSH seguirán aumentando durante los años sucesivos, tendrán como efecto una hiperestimulación de los folículos ováricos que dará lugar a ovulaciones más incoordinadas. Durante esta fase, la producción ovárica de estrógenos y progesterona comienzan también a disminuir, aunque manteniéndose todavía en niveles capaces de conservar una secreción normal de la hormona luteinizante (LH).

Durante la premenopausia los cambios hormonales se intensifican produciendo marcadas alteraciones del patrón menstrual. Se alternan ciclos cortos con otros más largos, en los que la fase lutea se acorta.

El 40% de los ciclos será anovulatorio o la función del cuerpo luteo será deficiente. La producción de progesterona está disminuida, mientras que el estradiol se mantiene dentro de límites normales.

La deficiencia hormonal provoca una estimulación de la hipófisis y una secreción de gonadotropinas variable. Cuando la producción de FSH y LH es muy alta se desarrolla una hiperestimulación de los pocos folículos ováricos que quedan en ese momento.

En la menopausia, la ausencia casi completa de folículos da lugar a una elaboración de estrógenos muy disminuida. La producción de inhibina es casi indetectable. Al no efectuarse la ovulación, no se desarrolla cuerpo luteo, con lo que apenas se produce progesterona. Estas disminuciones, ocasionan una secreción mucho mayor de las gonadotropinas FSH y LH, alcanzando su nivel máximo a los 2-3 años de amenorrea. El ovario posmenopáusico continúa sintetizando hormonas esteroideas, tanto andrógenos como estrógenos (estradiol), y progesterona, aunque a niveles muy bajos.

La glándula suprarrenal es la principal productora de andrógenos durante la posmenopausia, la aromatización periférica en el tejido adiposo es la fuente principal de estrona. (2)

Aspectos clínicos de la menopausia y climaterio.

Las manifestaciones clínicas pueden ser evaluadas de acuerdo a la siguiente clasificación:

Síntomas vasomotores: los síntomas predominantemente de la perimenopausia son los vasomotores, es decir los sofocos, las sudoraciones y las palpitaciones. Los sofocos suelen aparecer unos 2 años antes de la menopausia, en el 30% de los casos persisten 1 año después de ella, y en el 20% siguen apareciendo después de 4 años, aunque generalmente van desapareciendo de forma paulatina.

Alteraciones psicológicas y sexuales: la ansiedad y el nerviosismo son las principales, se ha encontrado que durante la perimenopausia y posmenopausia existe una respuesta aumentada al estrés, además hay sensación subjetiva de hiperexcitabilidad, la mujer se encuentra irritable, nerviosa, inquieta, tensa. La falta de concentración y disminución del rendimiento, la pérdida de la memoria, la disminución de la capacidad de decisión, y la falta de autoestima son otras manifestaciones que se presentan. Es frecuente también la labilidad emocional, con cambios de humor y crisis de llanto sin causa aparente, así como el ánimo deprimido, la tristeza, y la melancolía.

Disminución de la libido: además de la fuerza vital se pierde el deseo sexual y se disfruta menos con el coito. La resequedad vaginal y la dispareunia podrían reforzar este desinterés en las relaciones sexuales. (3)

Alteraciones del tracto genitourinario: después de la menopausia la deficiencia estrogénica provoca en el tracto urogenital y vaginal, alteraciones fisiológicas e histológicas que se traducirán en cambios morfológicos que condicionan atrofia de las mucosas de estos órganos.

Piel y menopausia: después de la menopausia se produce atrofia progresiva de la epidermis, disminución del contenido de colágeno de la dermis, de la vascularización de la piel, y de la secreción de las glándulas sebáceas.

Hipoestrogenismo y enfermedad cardiovascular: se ha sugerido que los niveles de estrógenos correspondientes a la vida fértil de la mujer la protegen de las enfermedades cardiovasculares, y que la pérdida de estrógenos endógenos podría ser, al menos en parte, responsable del rápido aumento de incidencia de enfermedad coronaria que se observa en la mujer posmenopáusica.

Lípidos y lipoproteínas: la relación entre estrógenos y perfil de lípidos, se basa en la observación de que en la posmenopausia se produce un aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos, colesterol y LDL, y una disminución de HDL.

Hipoestrogenismo y osteoporosis: el factor que tiene mayor impacto sobre del hueso de la mujer es la disminución de los niveles sericos de hormonas sexuales que ocurre con la menopausia, esta deficiencia produce una pérdida rápida de masa ósea durante los primeros años que siguen al cese de las menstruaciones. El porcentaje de pérdida durante estos años puede llegar a alcanzar cifras entre 4 y el 6%, a partir de los 5 años de menopausia puede llegar a ser del 1-2% anual.

(3)

Terapia Hormonal de Reemplazo.

La terapia hormonal sustitutiva es un tratamiento que no solo esta encaminado a mejorar la sintomatología existente, sino que también deberá estar dirigido para prevenir el desarrollo o la aparición de ciertas enfermedades. En definitiva se trata de un tratamiento que ayuda a la mujer a alcanzar un adecuado estado de salud. (4)

Alternativas actuales a la Terapia de Reemplazo Hormonal

Fármacos moduladores de los receptores estrogénicos.

El paso del tiempo ha confirmado la existencia de fármacos que son capaces de actuar como agonistas y como antagonistas de los estrógenos, dependiendo del tejido "diana". Inhiben a los estrógenos competitivamente a nivel mamario y se comportan parcialmente como agonistas de ellos en otros tejidos. (5)

El mecanismo de acción de los SERM reside en la unión del SERM al receptor estrogénico. Esta unión da lugar a que el receptor cambie su conformación y se transforme en un receptor activo con una estructura espacial diferente a la unión del estrógeno con el receptor. Este cambio en la estructura espacial del receptor permite acceder a una secuencia específica de estrógenos que codifica otro mensaje génico. Tienen actividad agonista en el corazón y en el hueso, mientras que en útero y en la mama son antagonistas. (6)

Dentro de estos fármacos se encuentran el tamoxifeno y el raloxifeno.

El Raloxifeno actúa como agonista en el hueso y reduce el colesterol total y la LDL. Esta aprobado por La FDA para prevenir y tratar la osteoporosis. (7)

Tiene la ventaja de no estimular el endometrio y la mama (tiene un efecto protector sobre el riesgo de cáncer de mama, aunque debido a la acción estrogénica puede atenuar los bochornos y la resequeidad vaginal).

El Raloxifeno incrementa la densidad ósea en forma global en el 2-3% y reduce el riesgo de fractura en el 40%. (8). Ha mostrado una reducción del cáncer de mama en pacientes sanas hasta en un 70%, aun falta información que será conocida al final del estudio MORE.

En los primeros cuatro años del estudio MORE con una cohorte de 7705 mujeres posmenopáusicas osteoporóticas con edad promedio de 67 años no se vieron aumentados los eventos cardiovasculares, pero si hubo una disminución de los mismos entre 1035 pacientes con riesgo cardiovascular incrementado de la totalidad de las pacientes estudiadas, para un RR de 0.60 frente el grupo placebo. (9)

STEARs. Tibolona (Livial)

La tibolona es un esteroide sintético con efectos estrogenicos, progestacionales y androgénicos, clasificado como un STEAR (selective tissue estrogenic activity regulators). La molécula madre de la tibolona no se une a receptores de estrógeno pero su actividad estrogénica se realiza por 2 metabolitos 3-0H-, 3 alfa hidroxisteroides deshidrogenasa (HSD) y 3 beta HSD/Isomerasa en hígado e intestino. Debido a un grupo 3-0H en el anillo -A del esqueleto asteroideo ambos metabolitos se unen y activan el receptor de estrógeno con preferencia por el receptor alfa; además una parte del metabolito 3-0H inactivado encuentra en la circulación. La conjugación ocurre en el hígado vía sulfotrasnferasa y estas concentraciones pueden ser reactivadas en varios tejidos por sulfatasas. La tibolona y estos metabolitos inhiben la sulfatasa de manera tejido específico en tejidos como el mamario y el endometrial, pero no en el hueso. El tercer metabolito el A- isomero tiene actividad progestacional y expresa propiedades androgénicas cerebrales. (9)

Este esteroide se absorbe rápidamente apareciendo en el plasma a los 30 minutos, alcanzando su pico máximo a la 1.5-4 hrs. tras su administración oral, y es eliminado por las heces y también en orina.

Es una molécula de acción tejido específica (M.A.T.E.) en base a distinta afinidad que presentan los metabolitos de la tibolona por los receptores estrogénicos, progestagénicos y androgénicos. (9) Con dosis de 2.5 mg /día se ha demostrado su eficacia para reducir los síntomas vasomotores y reestablecer los niveles de endorfinas. Así mismo se ha demostrado es eficaz para prevenir la pérdida ósea que ocurre durante los primeros años de la posmenopausia y parecen aumentar la masa ósea que ocurre durante los primeros años de la menopausia. (10)

OBJETIVOS

Evaluar la respuesta del uso de tibolona y raloxifeno juntos en comparación con tibolona y raloxifeno solos, en el manejo de la sintomatología vasomotora en pacientes posmenopáusicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio se realizó en el Hospital Regional "General Ignacio Zaragoza" del ISSSTE, en el periodo comprendido de febrero a julio del 2008, es un estudio prospectivo, comparativo y transversal.

Se incluyeron en el estudio pacientes valoradas en la clínica de climaterio con síndrome climatérico posmenopáusico y que cursaban con sintomatología vasomotora.

Los criterios de exclusión fueron sangrado transvaginal de origen desconocido, enfermedad hepática, trombosis venosa profunda activa, tromboembolismo activo, carcinoma de mama reciente, carcinoma de endometrio reciente, endometriosis, pacientes que abandonaron el tratamiento.

Se incluyeron un total de 91 pacientes las cuales se dividieron en 3 grupos : en el grupo A se incluyeron 31 pacientes las cuales fueron manejadas con tibolona a dosis de 2.5 mg por día, en el grupo B se incluyeron 30 pacientes y fueron manejadas con raloxifeno a dosis de 60 mg por día, en el grupo C se incluyeron 30 pacientes , las cuales fueron manejadas con ambos fármacos a las mismas dosis.

Las 91 pacientes cursaban con sintomatología vasomotora y fueron evaluadas de acuerdo a la guía de evaluación de la clínica de climaterio de la cual solo se evaluó la sintomatología vasomotora y dicha sintomatología se clasificó en leve , moderada y severa de acuerdo a la frecuencia de los síntomas. Los síntomas evaluados fueron bochornos, sudoración nocturna, cefalea, insomnio y mareo. Se les realizó a todas las pacientes una evaluación inicial y posteriormente evaluaciones que consistían en el interrogatorio de la sintomatología de forma mensual durante 5 meses.

bochornos	Sensación desagradable y pasajera de oleada de calor	Leve: una vez al la semana, moderado: varias veces a la semana , severo: varias veces al día
Sudoración nocturna	Trasudación durante la noche	Leve: 1 vez a la semana, moderado: 3 veces a la semana , severo: diario
Cefalea	Dolor de cabeza	Leve: ocasional, moderado: 3-4 veces por semana, severo: diario
Insomnio	Dificultad para conciliar el sueño durante la noche	Leve: 1 vez a la semana, moderado: 3-4 veces por semana, severo: diario
Mareo	Sensación de perdida del equilibrio	Leve: 1 vez por semana, moderado: 3-4 veces por semana, severo: diario

El presente cuadro muestra las variables que se estudiaron y la clasificación de cada una de ellas de acuerdo a su frecuencia.

RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes del grupo A fue de 52.1 años, la edad promedio de las pacientes del grupo B fue de 50.7 años y en el grupo C fue de 50.3 años.

Con los siguientes grupos de edad, en el grupo A: 9 pacientes de 45 a 49 años, 11 pacientes de 50-54 años, y 11 pacientes de 55-59 años. En el grupo B: 14 pacientes de 45-49 años, 10 pacientes de 50-54 años y 6 pacientes de 55- 59 años. En el grupo C: 6 pacientes de 45-49 años, 17 pacientes de 50-54años, y 7 pacientes de 55-59 años.

La mayoría de las pacientes de los 3 grupos presentaban sobrepeso y obesidad, en el grupo A (pacientes manejadas con tibolona, 9 pacientes (29%) tenían índice de masa corporal normal, 9 pacientes (29%) presentaban sobrepeso, 7 pacientes (22.5%) presentaban obesidad grado I, 3 pacientes (9.6%) cursaban con obesidad grado II, y 3 pacientes (9.6%) con obesidad grado III. En el grupo B 8 pacientes (26.6%) con índice de masa corporal normal, 4 pacientes (13.3%) con sobrepeso, 11 pacientes (36.6%) con obesidad grado I, 6 pacientes (20%) con obesidad grado II y 1 paciente (3.3%) con obesidad grado III. En el grupo C: 3 pacientes (10%) con índice de masa corporal normal, 7 pacientes (23.3%) con sobrepeso, 6 pacientes (20%) con obesidad grado I, 7 pacientes (23.3%) con obesidad grado II, y 7 pacientes (23.3) con obesidad grado III.

A las 91 pacientes incluidas en el estudio se les realizó una evaluación inicial de la sintomatología vasomotora clasificándola como leve, moderada y severa o bien asintomática en caso de no presentar alguno de los síntomas, lo anterior de acuerdo a la guía de evaluación de riesgo de la clínica de climaterio. Encontrándose que en el **grupo A** antes del manejo con la tibolona presentaban Bochornos 30 pacientes (96.7%) de forma severa, 1 paciente (3.2%) asintomática. Con respecto a la sudoración nocturna 30 pacientes presentaban sintomatología severa (96.7%) y 1 paciente (3.2%) asintomática. Con respecto a la cefalea 16 pacientes (51.6%) presentaban sintomatología severa, 7 pacientes (22.5%) presentaban sintomatología moderada, 4 pacientes (12.9%) presentaban sintomatología leve y 7 pacientes (22.5%) cursaban sin cefalea.

En cuanto al insomnio 18 pacientes (58.06%) presentaban sintomatología severa, 4 pacientes (12.9%) cursaban con sintomatología moderada, 2 pacientes (6.45%) con sintomatología leve y 7 pacientes (22.58%) no presentaban insomnio. con respecto al mareo 7 pacientes (22.5%) presentaban sintomatología severa, 7 pacientes (22.5%) presentaban sintomatología moderada, 7 pacientes (22.5%) con sintomatología leve y 10 pacientes (32.2%) no presentaban mareo.

En el **grupo B**, antes de ser manejadas con raloxifeno en la evaluación de los bochornos 16 pacientes (53.3%) presentaban sintomatología severa, 3 pacientes (10%) presentaban sintomatología moderada, 7 pacientes (23.3%) presentaban sintomatología leve y 4 pacientes (13.3%) se encontraban sin bochornos. En cuanto a la sudoración nocturna, 15 pacientes (50%) con sintomatología severa, 4 pacientes (13%) con sintomatología moderada, 6 pacientes (20%) con sintomatología leve y 5 pacientes (16.6%) sin presencia de sudoración nocturna. Con respecto a la cefalea, 12 pacientes (40%) presentaban sintomatología severa, 6 pacientes (20%) cursaban con sintomatología moderada, 9 pacientes (30%) se encontraban con sintomatología leve y 3 pacientes (10%) no presentaban cefalea. Evaluando el insomnio se encontraron 12 pacientes (40%) cursaban con sintomatología severa, 10 pacientes (33.3%) con sintomatología moderada, 3 pacientes (10%) presentaban sintomatología leve y 5 pacientes (16.6%) no presentaban insomnio. Con respecto al mareo, 4 pacientes (13.3%) lo presentaban de forma severa, 5 pacientes (16.6%) de forma moderada, 11 pacientes (36.6%) con sintomatología leve, 10 pacientes (33.3%) no presentaban mareo.

En el **grupo C**, antes de ser tratadas con Tibolona y Raloxifeno también se realizó una evaluación inicial y se encontró lo siguiente: con respecto a los bochornos 29 pacientes (96.6%) presentaban bochornos de forma severa, 1 paciente (3.22%) solo de forma leve. En cuanto a la sudoración nocturna 23 pacientes (76.6%) presentaban sintomatología severa, 1 paciente (3.3%) de forma moderada, 3 pacientes (10%) con sintomatología leve y 3 pacientes (10%) sin sudoración nocturna. Con respecto a la cefalea, 21 pacientes (70%) tenían sintomatología severa, 3 pacientes (10%) con sintomatología moderada, 4 pacientes (13.3%) con sintomatología leve y 2 pacientes (6.6%) no presentaban cefalea. Por último se evaluó la presencia de mareo presentándolo 10 pacientes (33.3%) de forma severa, 6 pacientes (20%) de forma moderada, 9 pacientes (30%) con sintomatología leve, y 5 pacientes (16.6%) se encontraban sin mareo

Al final del estudio después de 5 meses de tratamiento se realizó la última evaluación de la sintomatología, vasomotora encontrando en el **grupo A**, una disminución de la sintomatología, con respecto a los bochornos 11 pacientes (35.4%) se encontraban asintomáticas, 7 pacientes (22.5%) con sintomatología leve, 10 pacientes (32.2%) con sintomatología moderada, y 3 pacientes (9.6%) con sintomatología severa. En cuanto a la sudoración nocturna 11 pacientes (35.4%) se encontraban ya asintomáticas, 13 pacientes (41.9%) con sintomatología leve, 5 pacientes (16.1%) con sintomatología moderada y solo 2 pacientes (6.45%) con sintomatología severa. En cuanto a la evaluación de la cefalea, 14 pacientes (45.1%) cursaban asintomáticas, 9 pacientes (29.5%) con síntomas leves, 6 pacientes (19.3%) con sintomatología moderada, solo 2 pacientes con sintomatología severa. Con respecto al insomnio 14 pacientes (45.1%) se encontraban asintomáticas, 9 pacientes (29.0%) con síntomas leves, 5 pacientes (16.1%) con sintomatología moderada y 3 pacientes (9.6%) con sintomatología severa. En la evaluación del mareo 19

pacientes (61.2%) se encontraban asintomáticas, 9 pacientes (29%) con sintomatología leve, 3 pacientes (9.6%) con sintomatología moderada. Ninguna paciente con sintomatología severa.

En el **grupo B** la evaluación final arrojó los siguientes resultados: con respecto a los bochornos 14 pacientes (46.6) se encontraban asintomáticas, 9 pacientes 30% con síntomas leves, 4 pacientes (13.3%) con sintomatología moderada, y 3 pacientes (10%) con sintomatología severa. En cuanto a la sudoración nocturna, 13 pacientes (43.3%) se encontraban asintomáticas, 6 pacientes (20%) cursaban con sintomatología leve, 7 pacientes (23.3%) con sintomatología moderada, y 4 pacientes (13.3%) con sintomatología severa. En la evaluación de la cefalea 17 pacientes (56.5%) se encontraban asintomáticas, 3 pacientes (10%) presentaban síntomas leves, 6 pacientes (20%) cursaban con sintomatología moderada y 4 pacientes (13.3%) con sintomatología severa. Con respecto al insomnio, 15 pacientes (50%) se encontraban asintomáticas, 7 pacientes (23.3%) presentaban sintomatología leve, 5 pacientes (16.6%) con sintomatología moderada, y 3 pacientes (10%) con sintomatología severa. En el caso del mareo 26 pacientes (86.6%) se encontraban asintomáticas, 2 pacientes (6.6%) con sintomatología leve, y 2 pacientes (6.6%) con sintomatología moderada, ninguna paciente con sintomatología severa.

En el **grupo C**, 30 pacientes que fueron tratadas tanto con tibolona como con raloxifeno, al finalizar los 5 meses de tratamiento se observó que en cuanto a los bochornos, 16 pacientes (53.3%) se encontraban asintomáticas, 11 pacientes (36.6%) presentaban síntomas leves, 2 pacientes (6.6%) cursaban con sintomatología moderada, solo 1 paciente (3.3%) cursaba con sintomatología severa, con respecto a la sudoración nocturna 18 pacientes (60%) se encontraban asintomáticas, 8 pacientes (26.6%) con sintomatología leve, 3 pacientes (10%) con sintomatología moderada, solo 1 paciente (3.3%) con sintomatología severa. En la evaluación de la cefalea, 13 pacientes (43.3%) se encontraban asintomáticas, 14 pacientes (46.6%) con sintomatología leve, 3 pacientes (10%) con sintomatología moderada, ninguna paciente con sintomatología severa.

Con respecto al insomnio, 17 pacientes (56.6%) se encontraban asintomáticas, 10 pacientes (33.3%) con síntomas leves, 3 pacientes (10%) con sintomatología moderada, ninguna paciente con sintomatología severa. En cuanto al mareo 27 pacientes (90%) se encontraban asintomáticas, 3 pacientes (10%) con síntomas leves, ninguna paciente con sintomatología severa o moderada.

Aplicando la prueba de χ^2 obtuvimos que existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a los resultados obtenidos con el tratamiento con tibolona, raloxifeno y una combinación de ambos, al inicio del tratamiento y al término de los cinco meses ya que se encontraron valores finales para todos los grupos mayores de 3.84 y tomando en cuenta un grado de libertad; se obtuvo finalmente una $p < 0.05$, así mismo en todos los grupos. Por lo que se concluye que el uso de estos fármacos, solos o combinados son eficaces para disminuir de forma estadísticamente significativa la sintomatología vasomotora en el síndrome climatérico.

Tabla 1: representa la sintomatología inicial y la respuesta mensual con el uso de tibolona.

SINTOMATOLOGIA	BOCHORNOS	SUDORACION NOCTURNA	CEFALEA	INSOMNIO	MAREO
ASINTOMATICA	1	1	4	7	10
LEVE	0	0	4	2	7
MODERADO	0	0	7	4	7
SEVERO	30	30	16	18	7
ASINTOMATICA	1	1	4	6	8
LEVE	0	1	3	2	11
MODERADO	5	9	10	13	7
SEVERO	25	20	14	10	5
ASINTOMATICA	2	1	6	5	12
LEVE	2	5	7	5	10
MODERADO	24	21	14	16	8
SEVERO	3	4	4	5	1
ASINTOMATICA	2	3	5	7	13
LEVE	7	13	14	15	15
MODERADO	19	13	9	6	3
SEVERO	3	2	3	3	0
ASINTOMATICA	5	4	9	11	14
LEVE	12	19	15	11	13
MODERADO	11	5	6	4	4
SEVERO	3	3	1	5	0
ASINTOMATICA	11	11	14	14	19
LEVE	7	13	9	9	9
MODERADO	10	5	6	5	3
SEVERO	3	2	2	3	0

Grafica 1: muestra la evolución de la sintomatología vasomotora durante los meses de Tratamiento con tibolona.

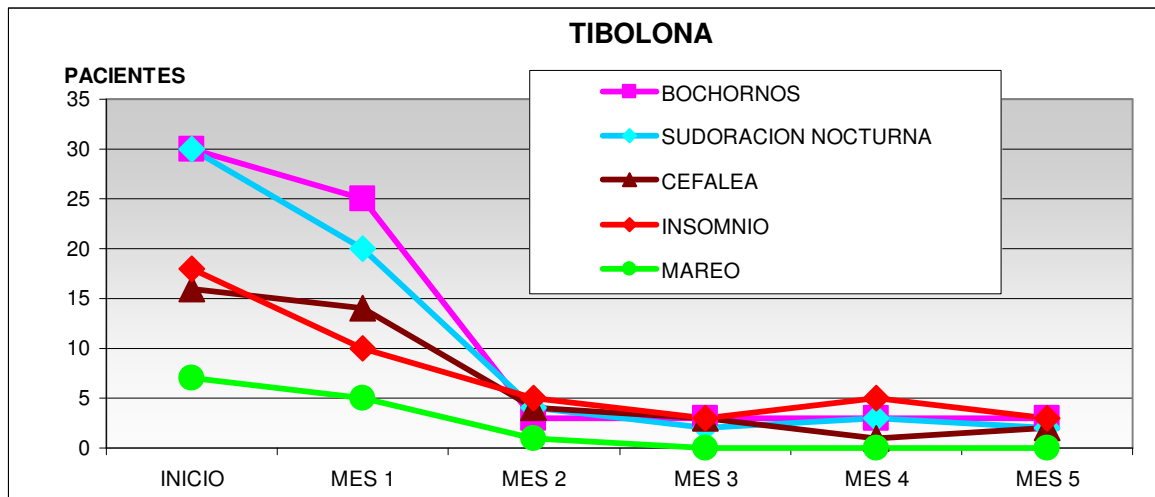


Tabla 2: representa la sintomatología inicial y la respuesta mensual con el uso de tibolona, cada celda muestra el número de pacientes.

SINTOMATOLOGIA	BOCHORNOS	SUDORACION NOCTURNA	CEFALEA	INSOMNIO	MAREO
ASINTOMATICA	4	5	3	5	10
LEVE	7	6	9	3	11
MODERADO	3	4	6	10	5
SEVERO	16	15	12	12	4
ASINTOMATICA	5	7	3	5	10
LEVE	7	6	7	4	13
MODERADO	2	6	9	15	4
SEVERO	16	11	11	6	3
ASINTOMATICA	7	5	3	7	16
LEVE	3	8	8	7	8
MODERADO	16	11	15	12	5
SEVERO	4	6	4	4	1
ASINTOMATICA	9	10	8	9	21
LEVE	8	7	9	11	4
MODERADO	11	9	9	7	5
SEVERO	2	4	4	3	0
ASINTOMATICA	11	12	11	11	25
LEVE	12	7	9	10	3
MODERADO	5	8	6	6	2
SEVERO	2	3	4	3	0
ASINTOMATICA	14	13	17	15	26
LEVE	9	6	3	7	2
MODERADO	4	7	6	5	2
SEVERO	3	4	4	3	0

Grafica 2: respuesta de la sintomatología vasomotora severa de forma mensual con el uso de raloxifeno.

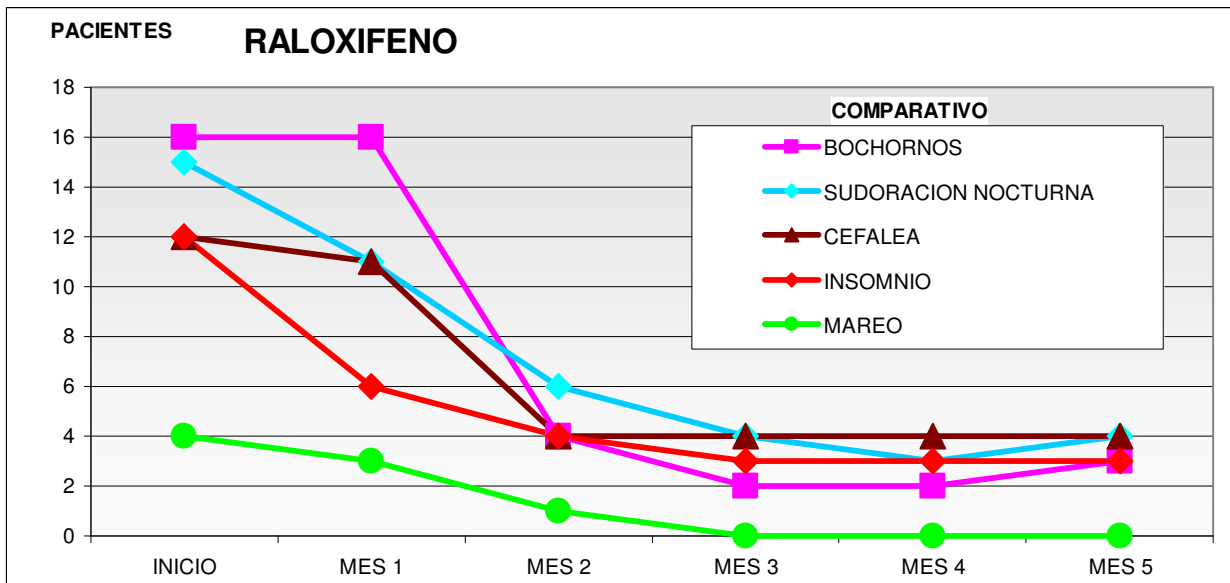
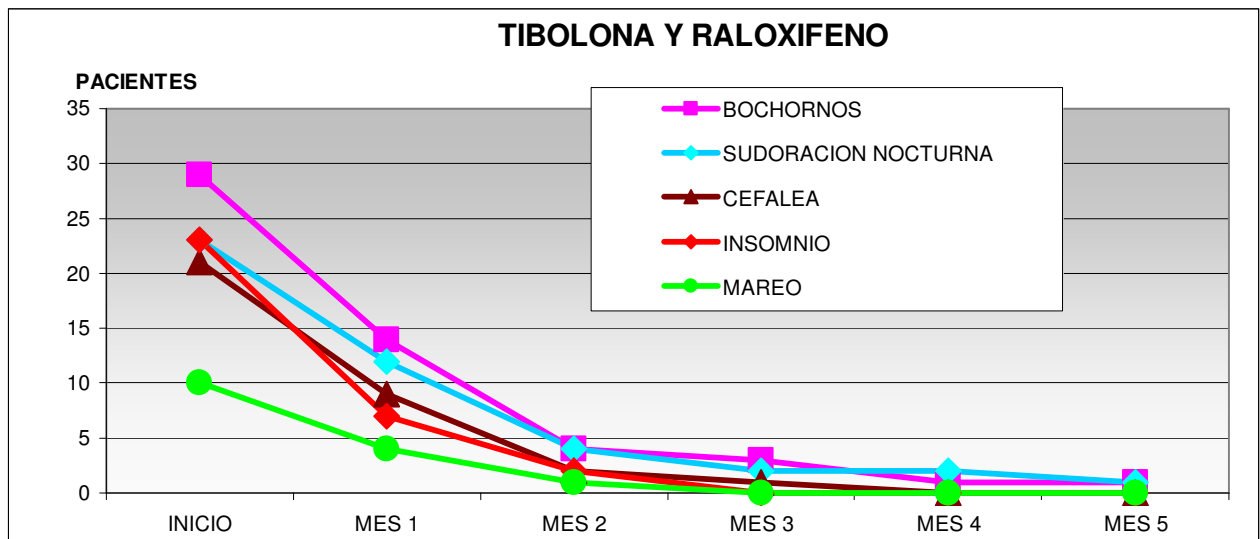


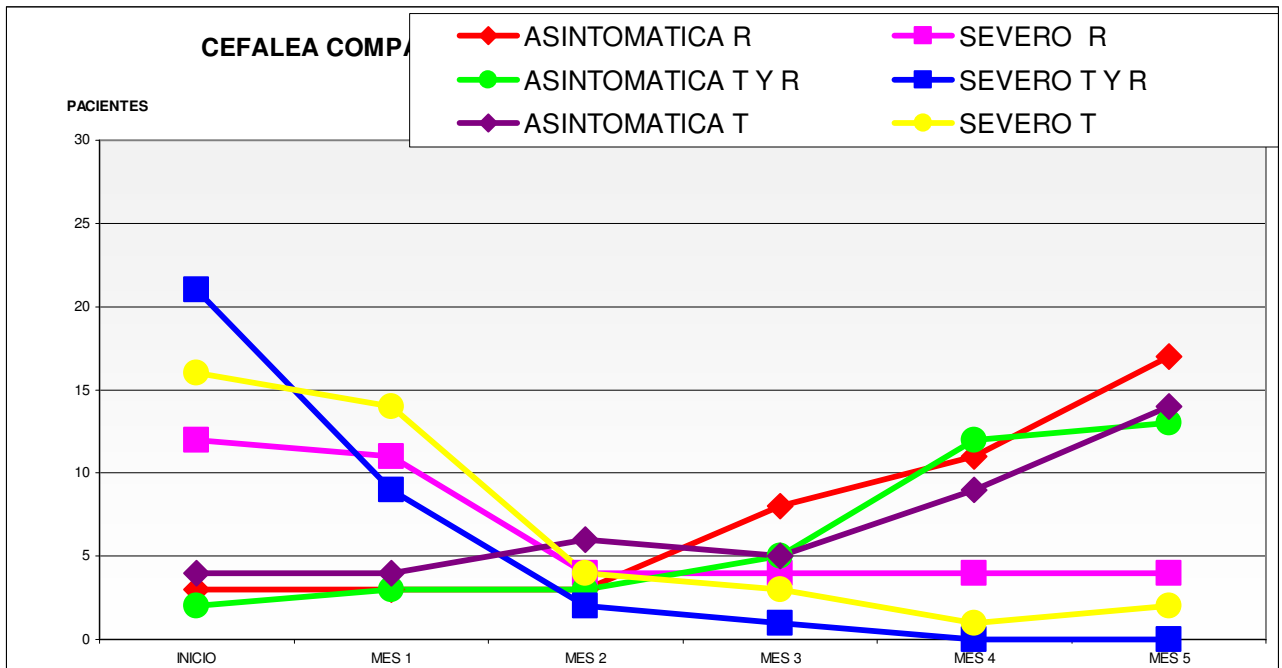
Tabla 3: representa la sintomatología vasomotora inicial y la respuesta de forma mensual con el uso de tibolona.

SINTOMATOLOGIA	BOCHORNOS	SUDORACION NOCTURNA	CEFALEA	INSOMNIO	MAREO
ASINTOMATICA	0	3	2	3	5
LEVE	1	3	4	1	9
MODERADO	0	1	3	3	6
SEVERO	29	23	21	23	10
ASINTOMATICA	0	2	3	5	5
LEVE	1	4	5	1	9
MODERADO	15	12	13	17	12
SEVERO	14	12	9	7	4
ASINTOMATICA	0	2	3	4	10
LEVE	8	13	9	11	13
MODERADO	18	11	16	13	6
SEVERO	4	4	2	2	1
ASINTOMATICA	3	7	5	5	15
LEVE	15	15	16	20	14
MODERADO	9	6	8	5	1
SEVERO	3	2	1	0	0
ASINTOMATICA	9	12	12	13	23
LEVE	16	13	16	14	6
MODERADO	4	3	2	3	1
SEVERO	1	2	0	0	0
ASINTOMATICA	16	18	13	17	27
LEVE	11	8	13	10	3
MODERADO	2	3	3	3	0
SEVERO	1	1	0	0	0

Grafica 3: muestra la disminución de la sintomatología vasomotora de forma mensual con el uso de tibolona y raloxifeno.

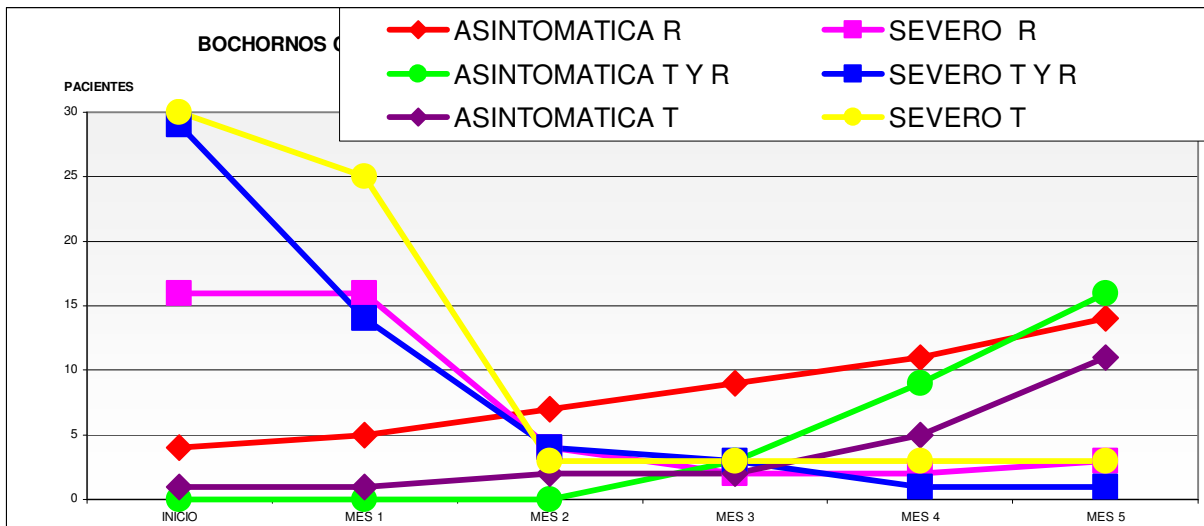


Grafica 4: grafica comparativa de la respuesta de las pacientes que presentaron cefalea severa, y como aumento el numero de pacientes asintomaticas. Se compararon los 3 medicamentos



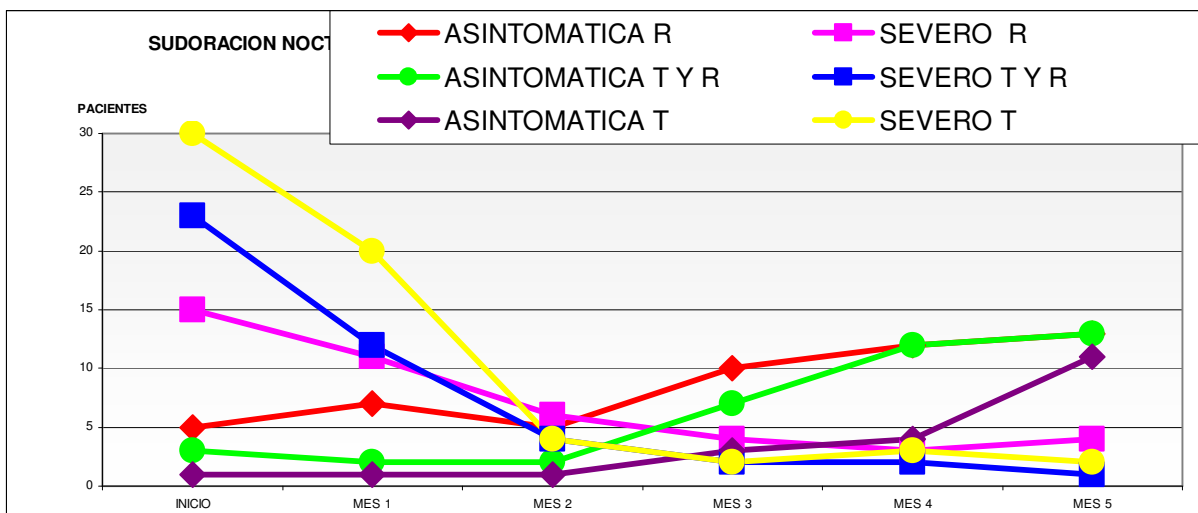
R: Raloxifeno
T y R: Tibolona y Raloxifeno
T: Tibolona

Grafica 5: grafica comparativa, de la respuestas que presentaron las pacientes que presentaban bochornos de forma severa y como aumentaron el numero de pacientes asintomaticas de los 3 grupos de estudio .



R: Raloxifeno
T y R: Tibolona y Raloxifeno
T: Tibolona.

Grafica 6: grafica comparativa de la respuesta que presentaron las pacientes que presentaban sudoración nocturna con sintomatología severa de los 3 grupos de estudio y del aumento de las pacientes asintomaticas.

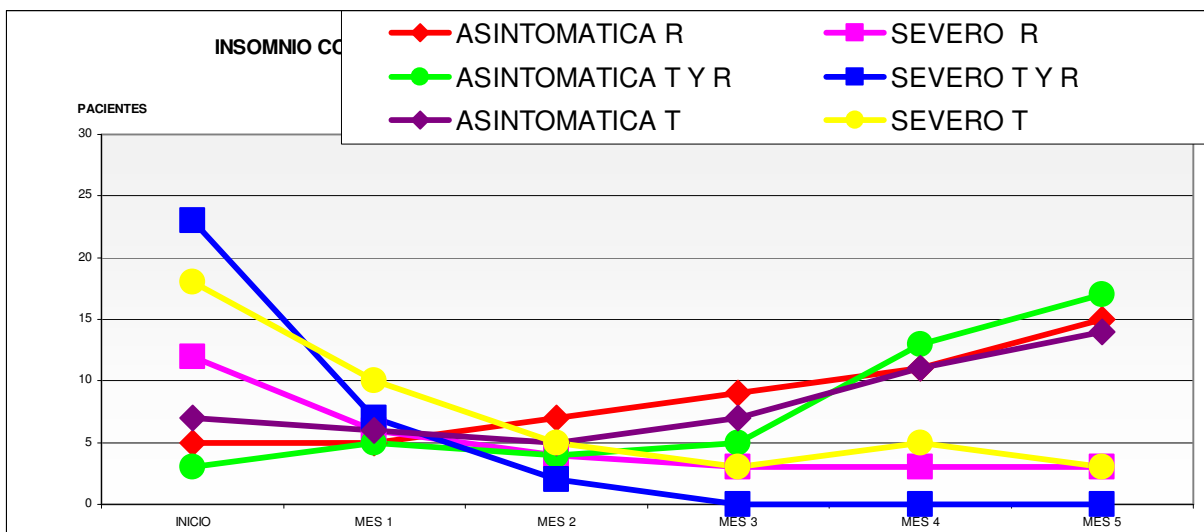


R: Raloxifeno

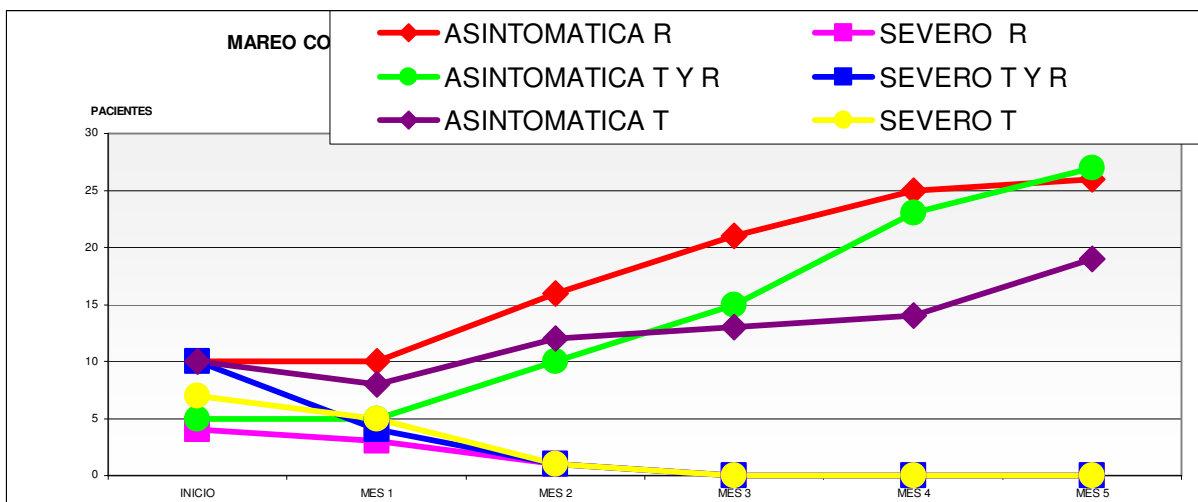
T y R: Tibolona y Raloxifeno

T: Tibolona

Grafica 7: grafica comparativa de la respuesta de la sintomatología severa de insomnio de los 3 grupos, así como el aumento de las pacientes asintomaticas.

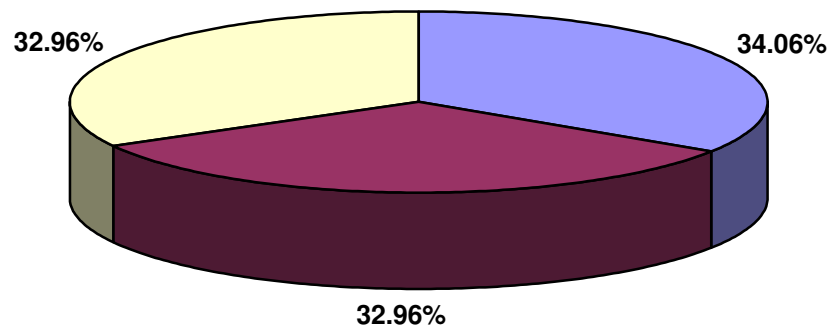


Grafica 8: respuesta que presentaron las pacientes con mareo de forma severa, se comparan los 3 grupos. Así también se muestra el aumento de las pacientes asintomaticas,



EDAD DE PACIENTES		
N=91		
Grupo	n=	%
A (Tibolona)	31	34.06
B (Raloxifeno)	30	32.96
C (Tibolona + Raloxifeno)	30	32.96

GRUPO DE ESTUDIO



■ Tibolona ■ Raloxifeno ■ Tibolona + Raloxifeno

Valores observados Bochornos				X2
	Asintomática	Sintomatología severa		
Tibolona Inicial	1	30	31	
Tibolona Final	11	3	14	
	12	33	45	
Valores esperados Bochornos				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Tibolona inicial	8.27	22.13	31	
Tibolona final	3.73	10.27	14	
	12	33	45	
Valores Observados Sudoración Nocturna				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Tibolona inicial	1	30	31	
Tibolona final	11	2	13	
	12	32	44	
Valores Esperados Sudoración Nocturna				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Tibolona inicial	8.45	22.35	31	
Tibolona final	3.55	9.45	13	
	12	32	44	
Valores observados Cefalea				X2
Tibolona inicial	4	16	20	
Tibolona final	14	2	16	
	18	18	36	P<0.05
Valores esperados Cefalea				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Tibolona inicial	9.77	9.23	19	
Tibolona final	8.23	7.77	16	
	18	18	36	
Valores observados Insomnio				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Tibolona inicial	7	18	25	
Tibolona final	14	3	17	
	21	21	42	
Valores esperados Insomnio				
	Asintomática	Sintomatología severa		

Tibolona inicial	12.5	12.5	25	
Tibolona final	8.5	8.5	17	
	21	21	42	
Valores observados Mareo				X2
	Asintomática	Sintomatología severa		
Tibolona inicial	10	7	17	
Tibolona final	19	0	19	
	29	7	36	
Valores esperados Mareo				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Tibolona inicial	13.69	3.31	17	
Tibolona final	15.31	3.69	19	
	29	7	26	

Valores observados Bochornos				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Raloxifeno Inicial	4	16	20	
Raloxifeno Final	14	3	17	
	18	19	37	
Valores esperados Bochornos				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Raloxifeno inicial	8.27	22.13	31	
Raloxifeno final	3.73	10.27	14	
	12	33	45	
Valores Observados Sudoración Nocturna				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Raloxifeno inicial	5	15	20	
Raloxifeno final	13	4	17	
	18	19	37	
Valores Esperados Sudoración Nocturna				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Raloxifeno inicial	8.45	22.35	31	
Raloxifeno final	3.55	9.45	13	
	12	32	44	

Valores observados Cefalea				
Raloxifeno inicial	3	12	15	
Raloxifeno final	17	4	21	
	20	16	36	
Valores esperados Cefalea				
Raloxifeno inicial	9.77	9.23	19	
Raloxifeno final	8.23	7.77	16	
	18	17	35	
Valores observados Insomnio				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Raloxifeno inicial	5	12	19	
Raloxifeno final	15	3	18	
	22	15	37	
Valores esperados Insomnio				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Raloxifeno inicial	12.5	12.5	25	
Raloxifeno final	8.5	8.5	17	
	21	21	42	
Valores observados Mareo				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Raloxifeno inicial	10	4	14	
Raloxifeno final	26	0	26	
	36	4	40	
Valores esperados Mareo				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Raloxifeno inicial	13.69	3.31	17	
Raloxifeno final	15.31	3.69	19	
	29	7	26	

Valores observados Bochornos			
	Asintomática	Sintomatología severa	
Tibolona y Raloxifeno Inicial	0	29	29
Tibolona y Raloxifeno Final	16	1	17
	16	30	46
Valores esperados Bochornos			
	Asintomática	Sintomatología severa	
Tibolona y Raloxifeno inicial	8.27	22.13	31
Tibolona y Raloxifeno final	3.73	10.27	14
	12	33	45
Valores Observados Sudoración Nocturna			
	Asintomática	Sintomatología severa	
Tibolona y Raloxifeno inicial	3	23	26
Tibolona y Raloxifeno final	18	1	19
	21	24	45
Valores Esperados Sudoración Nocturna			
	Asintomática	Sintomatología severa	
Tibolona y Raloxifeno inicial	8.45	22.35	31
Tibolona y Raloxifeno final	3.55	9.45	13
	12	32	44
Valores observados Cefalea			
Tibolona y Raloxifeno inicial	2	21	23
Tibolona y Raloxifeno final	13	0	13

	15	21	36	P<0.05
Valores esperados Cefalea				
Tibolona y Raloxifeno inicial	9.77	9.23	19	
Tibolona y Raloxifeno final	8.23	7.77	16	
	18	17	35	
Valores observados Insomnio				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Tibolona y Raloxifeno inicial	3	23	26	
Tibolona y Raloxifeno final	17	0	17	
	20	23	43	
Valores esperados Insomnio				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Tibolona y Raloxifeno inicial	12.5	12.5	25	
Tibolona y Raloxifeno final	8.5	8.5	17	
	21	21	42	
Valores observados Mareo				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Tibolona y Raloxifeno inicial	10	10	20	
Tibolona y Raloxifeno final	27	0	27	
	37	10	47	
Valores esperados Mareo				
	Asintomática	Sintomatología severa		
Tibolona y Raloxifeno inicial	13.69	3.31	17	
Tibolona y Raloxifeno final	15.31	3.69	19	
	29	7	26	

DISCUSIÓN

El uso de la tibolona, raloxifeno o ambos, son eficaces para resolver el problema de la sintomatología vasomotora en pacientes con síndrome climatérico. Este periodo de transición de en la vida de la mujer tiene gran importancia no sólo por el gran número que actualmente se presenta de población afectada sino por las consecuencias negativas biológicas que el hipoestrogenismo provoca.

Ante tal situación se deben buscar alternativas de solución con los métodos terapéuticos tal es el caso del uso de los medicamentos estudiados, ya sea sólo o combinados, ya que igualmente obtendremos los beneficios buscados.

Sabemos que la ciencia es perfectible por lo que sugerimos a través de este estudio se realicen otros simultáneos al presente, de tal forma de dar a conocer en un futuro los resultados de un estudio multicéntrico.

Considerando la muestra que estadísticamente es pequeña para los 3 grupos, no se descarta la posibilidad de que el uso del tratamiento combinado (tibolona y raloxifeno) tenga una mejor respuesta en las pacientes que presentan la sintomatología vasomotora más significativa como son bochornos, insomnio y sudoración nocturna, por lo que sugerimos continuar con el estudio a más largo plazo.

No se descarta la posibilidad de que la combinación de tibolona y raloxifeno al haber mayor concentración y disponibilidad para la captación receptora en los órganos blancos modifique la sintomatología en forma drástica en las pacientes hipoestrogenicas.

CONCLUSIONES

1) El uso de tibolona es efectivo para disminuir de forma estadísticamente significativa la sintomatología vasomotora en pacientes con síndrome climatérico.

2) El uso de raloxifeno es efectivo para disminuir de forma estadísticamente significativa la sintomatología vasomotora en pacientes con síndrome climatérico.

3) El uso de tibolona combinado con raloxifeno es efectivo para disminuir de forma estadísticamente significativa la sintomatología vasomotora en pacientes con síndrome climatérico.

BIBLIOGRAFIA

1. Carranza S. atención integral al climaterio. 2003. cap 1y2 ; 1-18
2. Palacios S. Consecuencias de la menopausia. Encycl. Med.Chir. (Elsevier, Paris-France), Gynecologie. 38-A-11, 2003
3. Arriaga A, Arteaga E, Bianchi M et al. Recomendaciones de tratamiento en la menopausia. Rev. Chil Obstet Ginecol 2005;70(5):340-345
4. Palacios S. Terapia hormonal Sustitutiva de la menopausia. Encycl.Mèd.Chir. (Elsevier, Paris-France), Gynecologie 95-A- 10, 2003 ; 1-10
5. Arriaga A, Arteaga E, Bianchi M et al. Recomendaciones de tratamiento en la menopausia.Rev. Chil Obstet Ginecol 2005;70(5):340-345
6. Gabriel S, Carmona L, Roque M. et al. Hormona replacement therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. Crochrane Database Syst Rev 2005; (2): CD002229
7. Zarate A, Saucedo R, Basurto L. Recomendaciones terapéuticas para el manejo de la osteoporosis. Gac.Med.Mex; 140(2) mar/abr.2004
8. Weinstein R, Parfitt A, Marcos R, et al. A comparación of the effects of raloxifeno, hormona replacement Therapy and placebo on bone turnover in postmenopausal women. Osteoporosis int 2003;85:2197-2202
9. Barret-Connor E, Grady O, Shasheggy A, et al. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from de MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evluation) Randomized trial. Jama 2003;287(7):847-57
10. Riggs BL, Hartman LC. Selective estrogen receptor modulators, mechanisms of action and aplication to clinica practice. New Eng J Med 2003;348:618-629
11. Speroff L, Clarkson TB. Is tibolone a viable alternative to hormona teraphy? Contemporary Ob Gyn 2003; 48: 54-68