

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

**EFICACIA EN LA COMBINACION DE
ETINILESTRADIOL Y NORGESTREL EN LA
TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL**

Estudio prospectivo efectuado en pacientes con síndrome
climaterico que acudieron al Hospital de Ginecología
y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social,
del 15 de julio al 30 de septiembre de 1997



WENDY VIVIANA MENDOZA BERGER

MEDICO Y CIRUJANO

INDICE

	Págs.
I. INTRODUCCION.....	1 - 2
II. DEFINICION DEL PROBLEMA.....	3
III. JUSTIFICACION.....	4 - 5
IV. OBJETIVOS.....	6
V. REVISION BIBLIOGRAFICA.....	7 - 31
VI. METODOLOGIA.....	32 - 37
VII. PRESENTACION DE RESULTADOS.....	38 - 41
VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS.....	42 - 44
IX. CONCLUSIONES.....	45
X. RECOMENDACIONES.....	46
XI. RESUMEN.....	47
XII. BIBLIOGRAFIA.....	48 - 50
XIII. ANEXO.....	51 - 53

I. INTRODUCCION

La terapia de reemplazo hormonal proporciona beneficios evidentes en cuanto al alivio de síntomas durante el síndrome climatérico, además de una mejor esperanza y calidad de vida, constituyendo una profilaxia contra la osteoporosis y enfermedades cardiovasculares (3,17).

Existe una gran variedad de compuestos utilizados en terapia de reemplazo hormonal, sin embargo, la mayoría con altos precios por lo que difícilmente pueden ser adquiridos del presupuesto familiar guatemalteco. Sin embargo, la combinación de etinilestradiol y norgestrel se encuentra disponible a precios mucho más bajos, siendo ésta la razón por la que se llevó a cabo el presente estudio, tipo descriptivo, en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, durante el periodo del 15 de julio al 30 de septiembre de 1997; teniendo como objetivo determinar la eficacia de la combinación de etinilestradiol y norgestrel en el síndrome climatérico, por medio de la determinación de la mejoría de la sintomatología aguda y la modificación del perfil lipídico y fosfatasa alcalina después de un mes de tratamiento.

Se observó que la combinación de etinilestradiol y norgestrel produjo una mejoría sintomática de 55.8 a 79.7%; y que las pruebas bioquímicas que tuvieron un incremento beneficioso y a la vez estadísticamente significativo fueron las lipoproteínas de alta densidad y la fosfatasa alcalina.

De acuerdo a los resultados obtenidos, es recomendable promover la utilización de etinilestradiol y norgestrel en pacientes con síndrome climatérico que

no tengan acceso por razones económicas o socioculturales a otra forma comercial de terapia de reemplazo hormonal.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA

La población guatemalteca continúa siendo en su mayoría, joven, sin embargo, en la actualidad, la expectativa de vida ha aumentado hasta casi 70 años en el área urbana, incrementándose así el porcentaje de mujeres que alcanzan la edad en la que aparece el síndrome climatérico.

El climaterio puede tener una amplia variación en las mujeres; se incluyen componentes endocrinos, somáticos y psicosocioculturales que contribuyen a la manifestación de la sintomatología; además se inicia la reducción de los estrógenos ováricos que a la vez contribuye a la patogénesis de procesos como osteoporosis y enfermedades cardiovasculares (13, 26, 29).

Hoy en día se utiliza la terapia de reemplazo hormonal en el tratamiento del síndrome climatérico, la cual ha resultado altamente efectiva en la eliminación o por lo menos en la disminución de los síntomas como bochornos, insomnio, dispareunia y previene el desarrollo de la osteoporosis y la arterioesclerosis; sin embargo, los compuestos utilizados tienen costos relativamente elevados, tomando en cuenta la escasa disponibilidad de recursos económicos que padecen la mayoría de familias guatemaltecas (25).

Debido a esta situación, en el presente estudio se propone la utilización de compuestos alternativos como la combinación de etinilestradiol y norgestrel con el fin de disminuir la sintomatología y aminorar los costos de inversión en el tratamiento del climaterio.

III. JUSTIFICACION

El síndrome climatérico se produce en la mujer de 46 años \pm 3 años una desviación standard; teniéndose un intervalo entre 43 y 49 años en el que se produce la sintomatología.

Al llegar a los cincuenta años, el 95% de las mujeres ya no tienen producción estrogénica por el ovario, por lo que se inicia la incubación de procesos tales como la arterioesclerosis y la osteoporosis, aparte de síntomas clínicos como hemorragia, oleadas de calor, fatiga, insomnio, ansiedad, dispareunia e incontinencia urinaria de esfuerzo (21,26).

La terapia de reemplazo hormonal alivia esta sintomatología y previene la producción de los trastornos físicos ya mencionados; los estrógenos conjugados, el valerianato de estradiol y el 17 B estradiol, han sido los estrógenos usualmente empleados en la misma en pacientes que presentan síndrome climatérico; sin embargo, el costo de estos productos en el mercado local es elevado oscilando entre 50.25 y 205.56 quetzales, siendo el promedio de Q 97.64; significando así una inversión de aproximadamente Q 976.40 en diez meses de tratamiento; cantidad que difícilmente puede ser obtenida del presupuesto familiar dentro del contexto guatemalteco, no permitiendo así continuar un tratamiento que en condiciones idóneas debería abarcar un mínimo de diez años.

Sin embargo, la combinación de etinilestradiol y norgestrel se encuentra disponible a precios más bajos que oscilan entre Q 2.00 y Q 9.00; los cuales varían notablemente el costo de la inversión, por lo que se

propone la utilización de estos compuestos bioactivos como tratamiento alternativo.

IV. OBJETIVOS

A. GENERAL

Determinar la eficacia de la combinación de etinilestradiol y norgestrel en la terapia de reemplazo hormonal en pacientes con síndrome climatérico que asisten a la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del I.G.S.S. a partir del 15 de julio al 30 de septiembre de 1997.

B. ESPECIFICOS

1. Determinar la mejoría de la sintomatología aguda (bochornos, dispareunia, fatiga, insomnio hemorragia transvaginal, incontinencia urinaria de esfuerzo) en pacientes con síndrome climatérico que toman etinilestradiol y norgestrel.
2. Identificar la modificación en el perfil lipídico de la sangre en pacientes que toman etinilestradiol y norgestrel.
3. Cuantificar la fosfatasa alcalina como indicador indirecto de resorción ósea presente en pacientes que consumen etinilestradiol y norgestrel.

V. REVISION BIBLIOGRAFICA

A. SINDROME CLIMATERICO

1. CONSIDERACIONES GENERALES

Se define como síndrome climatérico al conjunto de síntomas que acompaña al climaterio, siendo éste la fase del envejecimiento de la mujer que señala la transición entre la fase reproductiva y no reproductiva de la vida (17)4

El término menopausia se refiere al período menstrual final y ocurre durante el climaterio, en promedio, se presenta a los 51 años de edad, en Estados Unidos casi el 25% de las mujeres presentan menopausia espontánea antes de los 45 años, cerca del 50% entre los 45 y 50 años y el 25% restante después de los 50 (17).

2. FISIOLOGIA

Existen aproximadamente 380,000 ovocitos dentro de los folículos ováricos al momento de la menarquia; al llegar cada ciclo menstrual, cierto número de éstos se desarrolla sólo para sufrir atresia, siendo un sólo folículo dominante el que produce la ovulación. Poco después de los 35 años, el ovario disminuye de tamaño y peso, conteniendo una menor cantidad de ovocitos y estructuras foliculares, lo que provoca una disminución gradual de los estrógenos y de la inhibina. Algunos años antes de producirse la menopausia, la inhibina disminuida provoca elevación de la hormona foliculoestimulante (FSH), constituyendo así el primer indicio de la perimenopausia. El aumento de la FSH a lo

largo del ciclo induce a un desarrollo folicular rápido, con lo que se acortan los ciclos y se producen los primeros síntomas de la perimenopausia. Al reducirse el número de folículos, la producción estrogénica disminuye alcanzando cifras que no son compatibles con la concentración máxima de hormona luteinizante (LH), la ovulación cesa o se torna irregular. Al cesar por completo la ovulación, la LH se eleva y provoca la menopausia (17,24).

La menopausia va acompañada de una menor esteroidogénesis lo que altera los mecanismos de retroacción hipofisis-hipotálamo y provoca aumento de las gonadotropinas hipofisarias y posiblemente la hormona liberadora de gonadotropina hipotalámica (GnRH) (17,27).

El elemento esteroidogénico principal del ovario posmenopáusico es el estroma que muchas veces contiene islas de células de la "teca" y puede presentar aspecto de hiperplasia bilateral generalizada de ésta. Los esteroides, secretados por el ovario postmenopáusico debido al estímulo de las concentraciones elevadas de LH, son androstenediona y testosterona. La androstenediona disminuye en un 50% en relación a las cantidades presentadas en la premenopausia, mientras que en la testosterona la diferencia es quince veces menor. La estrona constituye la mayor parte de los estrógenos circulantes en la mujer postmenopáusica, siendo su producción cuatro veces mayor a la del estradiol, formándose en su mayor parte de la conversión periférica de la androstenediona (17,24,28).

3. SINTOMATOLOGIA

La sintomatología presentada en el síndrome climatérico se deriva de tres componentes básicos:

- Disminución de la actividad ovárica con deficiencia hormonal posterior, lo cual provoca síntomas tempranos como los bochornos, perspiración y vaginitis atrófica; y síntomas tardíos como osteoporosis y arterioesclerosis entre otros.
- Factores socioculturales,
- Factores psicológicos, que dependen de la estructura del carácter de la mujer.

La variedad de la sintomatología es el resultado de la combinación entre estos tres elementos. Por lo general, del 10 al 20% de mujeres no presentan ningún tipo de sintomatología correspondiente al climaterio; aproximadamente el 75 al 85% de las menopáusicas presentan bochornos, pero más de la mitad de ellas durante menos de dos años y en sólo 25% son tan intensos que necesitan atención médica. Además un 74% reportan dolor óseo, 41% dispareunia y aproximadamente un 20% irritabilidad y fatiga (14,17).

Los síntomas del climaterio pueden dividirse en dos grupos: los agudos que acompañan al cese inmediato de la menstruación y los tardíos que aparecen años después (31).

Síntomas climatéricos relacionados con alteraciones endócrinas

Organo blanco	Síntomas posibles
Vulva y vagina	Dispareunia Secreción hemática Prurito vulvar
Vejiga y uretra	Frecuencia, urgencia o ambas Incontinencia de esfuerzo
Utero y piso pélvico	Prolapso uterovaginal
Piel y mucosas	Sequedad o prurito Fácilmente traumatizada Pérdida de elasticidad Cabello seco o caída de éste Hirsutismo menor en la cara Boca seca Cambio de la voz: reducción del tono
Sistema cardiovascular	Angina y coronariopatía
Esqueleto	Fractura de cadera o muñeca Lumbalgia
Mamas	Reducción en su tamaño Consistencia más blanda Péndulas

(17)

Existen algunos otros síntomas relacionados al envejecimiento o al proceso emocional al enfrentarse a la vejez, entre éstos se encuentran: fatiga, vértigo, irritabilidad, insomnio, aprensión, alteraciones en la libido, pérdida de la concentración, cefalea, tensión, disnea, fluctuaciones en el estado de ánimo (17,30).

Las secuelas tardías atribuidas a la menopausia a causa de un medio estrogénico disminuido por un largo

periodo de tiempo son dispareunia, uretritis, osteoporosis y arterioesclerosis cardiovascular. La dispareunia es debida a cambios vaginales atroficos acompañados de secreción cervical disminuida, involución del cuello y adelgazamiento del epitelio vaginal lo que da como resultado traumatismos e infección. La uretritis se produce por una atrofia del epitelio uretral, pudiendo haber también incontinencia urinaria por una disminución en el tono muscular. La debilidad de la musculatura que trae como consecuencia la producción de cistocele o rectocele son consecuencia del envejecimiento pero son acelerados por la deficiencia hormonal (17,27).

B. TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

La utilización de una terapia de reemplazo hormonal requiere la realización de un balance inteligente y basado en el conocimiento de los riesgos y beneficios relativos que ésta conlleva (19,25).

La terapia de reemplazo hormonal proporciona beneficios evidentes en cuanto al alivio de síntomas durante el síndrome climatérico, además de una mayor esperanza y mejor calidad de vida; por otro lado se ha reportado que constituye una profilaxia contra la osteoporosis y contra enfermedades cardiovasculares (3,17).

1. ANTECEDENTES HISTORICOS -

Entre la primeras demostraciones científicas del uso de hormonas en el ser humano, se tienen las de Bayless y Starling quienes reportaron la secretina como

una sustancia química producida en un órgano o tejido, liberada y transportada en la sangre y que de alguna manera actuaba sobre un órgano distante (3,9,28).

Existen reportes del uso de tejido testicular y placentario desde el año 1100 DC con el fin de tratar la infertilidad y lograr el rejuvenecimiento de las personas. Descripciones como el fraccionamiento de la orina para luego tomarla con distintos propósitos medicinales, han sido encontradas en escritos antiguos del Taoísmo que datan del año 200 DC. Sin embargo, no ha sido hasta en la era moderna en que se ha tenido la capacidad de extraer y sintetizar hormonas, alcanzando así la terapia de reemplazo hormonal una gran importancia (3).

2. PRINCIPIOS DEL METABOLISMO DE LOS ESTROGENOS

La fuente primaria de estrógeno en los años premenopáusicos es el folículo preovulatorio y el cuerpo lúteo surgido después de la ovulación. El nivel mínimo de estradiol (E2) durante un ciclo menstrual normal es de aproximadamente 40 picogramos/mililitro (pg/ml) con un pico de 250 pg/ml a la mitad del ciclo y de 100 pg/ml durante la fase lútea. Estas "cifras normales" de E2 constituyen guías terapéuticas para la terapia de reemplazo hormonal, ya que durante el climaterio los niveles de E2 caen a menos de 20 pg/ml (8,23).

Los estrógenos como otras hormonas esteroideas, actúan regulando la transcripción de un número limitado de genes. El E2 producido por el ovario se difunde por el torrente sanguíneo ligado parcialmente a la globulina ligadora de hormonas sexuales hecha por el hígado. El E2 circulante es transportado a las células, difundiéndose en forma pasiva a través de la membrana celular donde se une a receptores nucleares

específicos para estrógenos, proteínas que se encuentran en los tejidos que responden a los estrógenos (tracto reproductor femenino, mama, hipófisis e hipotálamo). Una vez activado por el ligando, el receptor de estrógenos se fija a secuencias específicas de ADN que estimulan la transcripción de genes adyacentes (8,23).

Entre más tiempo permanezca unida la molécula de estrógeno al receptor éste será más fuerte. De los estrógenos naturales, el E2 es el más potente, con la más prolongada retención nuclear (6 a 24 horas), mientras otros estrógenos más débiles permanecen solamente de 1 a 4 horas (17,28).

A través del organismo el E2 es convertido a estrona (E1), un estrógeno más débil, el cual puede ser reconvertido a E2, pero en general, la conversión es favorecida a la formación de E1. En el hígado ocurre la sulfurilación, formándose sulfato de estrona soluble en agua, siendo este el estrógeno circulante de mayor concentración, el cual puede ser transformado a E1 por medio de sulfatasas contenidas en los tejidos (23).

En el hígado, el E1 puede sufrir una hidroxilación irreversible que da como resultado la formación de catecol-estrógenos, cambio que es favorecido en procesos como pérdida de peso (anorexia o hipertiroidismo). A pesar de que la vida media de los catecol-estrógenos es tan corta que su estudio es complicado, existe evidencia de que estos esteroides pudieran modular la síntesis y metabolismo de la dopamina y norepinefrina, por lo que pudieran ser importantes en el control hipotalámico de liberación de gonadotropina (11).

Los estrioles son formados después de la hidroxilación en el anillo D posición 16, siendo un importante paso en la placenta pero de escasa actividad

biológica en mujeres no embarazadas. Luego de la hidroxilación, el hígado o riñones agregan glucoronidos o sulfatos a la molécula de estrógenos, haciéndola soluble en agua; entonces son excretadas rápidamente por los riñones (11,23).

3. CLASIFICACION DE ESQUEMAS TERAPEUTICOS

Los esquemas de tratamiento para el síndrome climatérico pueden ser dirigidos según la sintomatología que presente la paciente con menopausia precoz, menopausia que aparece en el momento esperado, o bien para tratar síntomas tardíos de vaginitis senil o uretritis y los específicos para osteoporosis (17,24,28).

Existen tres tipos de estrógenos disponibles: los fisiológicos (estradiol, estrona y estriol); naturales conjugados que contienen como principales componentes los sulfatos o ésteres de estrona, equilina y equilenina; los sintéticos (etinilestradiol, mestranol y dietilestilbestrol) (11,17,29).

Estrógenos de uso clínico:

Estrógenos esteroideos conjugados

- Estronas: Estrógenos equinos conjugados
Estrógenos esterificados
Sulfato de estrona piperazina
- Estradiolos: Cipionato de estradiol
Valerianato de estradiol
17 B-estradiol micronizado
- Estrioles: Estriol

Hemisuccinato de estriol Estrógenos esteroideos no conjugados

- 17-etinilestradiol
- 3-metil-éter de 17-etinilestradiol (mestranol)
- 3-ciclopentoéter de 17-etinilestradiol (quinestrol)

Análogos de estrógenos sintéticos (no esteroideos)

- Derivados del estilbeno: Benzestrol
Clorotrianizeno
Dienestrol
Dietilestilbestrol
Hexestrol
Dipropionato de prometestrol
- Derivados del naftaleno: Metalenestril

4. CLASES DE TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

a. ESTROGENOS

Los estrógenos pueden ser administrados en una variedad de vías, sin embargo, muchos factores influyen en la eficacia y las complicaciones de la terapéutica sustitutiva. Una vez absorbidos, los estrógenos circulan en tres formas: libres, conjugados y unidos a proteínas. Los estrógenos libres son biológicamente activos y lipofílicos por lo que atraviesan con facilidad las membranas celulares. Los estrógenos conjugados en el hígado en forma de sulfatos o glucuronatos son hidrosolubles, inactivos y se excretan a través de la orina o las heces fecales. Pueden hacerse activos fácilmente por medio de la degradación enzimática (4,17).

Los estrógenos no conjugados circulan unidos a albúmina o globulina fijadora de hormonas sexuales y son inactivos desde el punto de vista biológico (17).

Las vías de administración de los estrógenos puede ser oral, vaginal, transdérmica o subcutánea, por implantación de píldoras o de formas farmacéuticas de acción prolongada. (3,17,19).

Las tabletas orales administradas en uno u otro régimen, constituyen el tratamiento más simple, sin embargo su absorción a través del tracto gastrointestinal implica transporte hepático antes de distribuirse en la circulación. Debido a que los esteroides naturales son relativamente insolubles en agua, modificaciones de los estrógenos para administración oral y absorción gastrointestinal incluyen estrógenos conjugados (sulfato de estrona, valerato de estradiol y estrógenos equinos conjugados), micronizados (estradiol micronizado) o moléculas sintéticas (etinilestradiol, quinestrol y dietilbestrol) (23).

Los estrógenos conjugados alcanzan niveles máximos a las 4 horas teniendo una vida media máxima de 12 horas. Este tipo de estrógenos tienen un efecto hepático más potente que el estradiol micronizado cuando es suministrado a dosis que alcanzan un nivel sérico similar al del estradiol. La vía parenteral es efectiva ya que la cantidad de estrógeno que llega a la circulación es mayor por más tiempo, pero resulta un tanto incómoda para las pacientes. Antes del uso rutinario de progestinas, esta vía fue asociada con un mayor riesgo de hiperplasia endometrial que la vía oral. Después de la administración de depósitos intramusculares de estrógenos, los niveles máximos son alcanzados varios días a semanas teniéndose por lo

general niveles suprafisiológicos ($> 1,000$ pg/ml), lo cual explica el mayor riesgo de hiperplasia endometrial. Esta vía es raramente usada en mujeres que no han experimentado una histerectomía (23).

En contraste con otros compuestos utilizados en el climaterio, los estrógenos inyectables son más frecuentemente administrados a mujeres jóvenes que han tenido histerectomía y ooforectomía bilateral, ya que son las que padecen de una mayor pérdida aguda de estrógenos y de los más graves síntomas vasomotores (8,17).

Las pacientes que utilizan estrógenos inyectables están más propensas a marcadas fluctuaciones de niveles de estradiol y pueden mostrar síntomas aún cuando los niveles permanezcan suprafisiológicos. Esta situación puede requerir nuevas dosis a solicitud de la paciente, constituyendo un problema en el manejo del tratamiento (23).

Las tabletas sublinguales ofrecen los mismos beneficios y además minimiza la absorción gastrointestinal. La administración vaginal provoca cifras circulantes mayores de hormona en menos tiempo que una dosis oral comparable (11,20).

Los implantes deben ser considerados como el más "fisiológico" de los sistemas ya que puede ser diseñado de manera tal que libere una determinada cantidad de estradiol en la circulación en un largo período de tiempo. Las píldoras se encuentran disponibles en varias dosificaciones, sin embargo la más común para mujeres posmenopáusicas es la de 25 mg cada 6 meses, con la que se alcanza un nivel de estradiol de 60 pg/ml. Este sistema ha sido ampliamente utilizado en Inglaterra, sin embargo su uso ha sido restringido por la FDA (Food and Drug Administration) en los Estados Unidos debido a la dificultad de remover la píldora en

caso surja una contraindicación a la terapia de reemplazo estrogénico (11).

i. Etinilestradiol

El etinilestradiol es un estrógeno sintético efectivo por vía oral debido a las modificaciones de su estructura química, en la cual los elementos del acetileno se encuentran unidos al carbono 17 por lo que su inactivación en el hígado y otros tejidos es muy lenta; constituyéndose en uno de los estrógenos más potentes conocidos.

Se presenta en preparados de tabletas que contienen 0.02 a 0.5 mg, siendo aproximadamente 20 veces más potente que el dietilbestrol. Entre sus derivados, el 3-metil éter del etinilestradiol, **mestranol**, es inactivo hasta que es convertido en etinilestradiol en el organismo. Ambos son ampliamente utilizados en anticonceptivos orales combinados. El **quinestrol** es el 3-ciclopentil éter del etinilestradiol. Dado que es almacenado en el tejido adiposo y liberado lentamente, puede ser tomado por vía oral una vez por semana en dosis de 0.1 a 0.2 mg como mantenimiento; presentándose en tabletas de 0.1 mg (7).

El etinilestradiol así como otros estrógenos, se utiliza en combinación con un progestágeno para la elaboración de anticonceptivos orales. Se han reportado dosis efectivas de etinilestradiol de 0.01 a 0.05 mg al día para el tratamiento del síndrome climatérico. En entidades patológicas como en la falta de desarrollo ovárico, disgnesia ovárica o síndrome de Turner, la utilización de estrógenos en el momento apropiado reproduce los acontecimientos de la pubertad, excepto el brote del crecimiento, y por supuesto las modificaciones ováricas. Suelen iniciarse dosis de 0.02 mg de etinilestradiol y luego incrementar

lentamente la dosis a lo largo de un año o más antes de iniciar los periodos menstruales mediante un tratamiento cíclico con dosis mayores. Otros estudios indican que el tratamiento de elección para el hirsutismo son los anticonceptivos orales, teniéndose excelentes resultados con aquellos que contienen etinilestradiol como agente estrogénico (7,32).

b. PROGESTINAS

Las progestinas han sido utilizadas desde los años sesentas en combinación con anticonceptivos orales con el fin de alcanzar estabilidad a nivel endometrial y para aumentar su eficacia. No fué sino hasta el año de 1,975 que se administraron progestinas con el fin de evitar hiperplasia endometrial. En estudios prospectivos en los que se compara la respuesta del endometrio con estrógenos exógenos versus estrógenos más progestinas, se encontró que con terapia estrogénica se produjo de un 18 a 32% de incidencia de hiperplasia endometrial frecuentemente con atipia citológica que sugerían lesiones premalignas. Sin embargo, agregando siete días al mes de progestinas, el promedio de hiperplasia fue reducido a un 3%. Aumentando el tiempo de administración de progestinas a 12 ó 13 días, la incidencia fue reducida a menos del 1%. Estos hallazgos son importantes para la administración de terapia de reemplazo hormonal en mujeres postmenopáusicas con útero (23).

i. Principios de la acción de las progestinas

El uso clínico de las progestinas durante el climaterio es el de contrarrestar los efectos estrogénicos en el endometrio, sin embargo, también han sido utilizadas para disminuir los bochornos y proteger la densidad ósea (2,22).

Las progestinas pueden ser utilizadas en dos regímenes en la terapia hormonal. Pueden ser agregadas de manera cíclica para convertir el endometrio proliferativo establecido por los estrógenos a un endometrio secretor; o bien de manera continua en combinación con estrógenos (17,23).

Aunque la mayoría de pacientes no presentan sintomatología por el uso de progestinas, algunas pueden presentar efectos adversos como tensión mamaria, edema abdominal, síntomas similares a tensión premenstrual, cefalea, irritación, depresión y letargia. Algunas veces es recomendable cambiar de una formulación a otra o bien alternar un régimen continuo y uno cíclico. La tabla a continuación presenta algunas formulaciones de progestinas disponibles en el mercado:

Progestinas

NOMBRE GENERICO	DOSIS (mg)
—Oral	
Acetato de medroxiprogesterona (Provera, Amen)	2.5,5,10
Acetato de megestrol (Megace)	20,40
Noretindrona (Norlutin)	0.35,5
Acetato de Noretindrona (Norlutate, Aygestin)	5
Norgestrel (Ovrette)	0.075
—Inyectables	
Acetato de medroxiprogesterona (Depo-Provera)	100
Caproato de hidroxiprogesterona (Delalutin)	125
Progesterona	100

(23)

ii. Progestinas orales:

Son las más utilizadas en la terapia hormonal durante el climaterio. Existen tres categorías: progesterona natural, 19-norprogestinas como las utilizadas en anticonceptivos y los compuestos C21 como acetato de medroxiprogesterona y acetato de megestrol (10,15).

La absorción de progestinas orales es ineficiente y muy variable de paciente a paciente. El efecto del primer paso permite una rápida hidroxilación y conjugación a pregnanediol-3-glucorónido, el principal metabolito urinario. La micronización de progesterona provee una mejor absorción, siendo de 300 a 400 mg por día suficientes para producir un nivel pico de progesterona de 10 ng/ml. Este es un nivel fisiológico similar al presentado en la fase lútea y está asociado a protección endometrial si es administrado por 12 días (5,23).

De las dos clases de progestinas orales sintéticas, el acetato de medroxiprogesterona tiene las propiedades más similares a la progesterona natural. Esta droga sintética tiene un efecto progestacional aumentado y una mejor eficacia oral. Su absorción es rápida y tiene una vida media de aproximadamente ocho horas, recomendándose un esquema de 10 mg al día por 12 días (10,20).

Algunos otros esquemas incluyen la administración de 2.5 mg de noretindrona o 150 Mg de norgestrel por doce días al mes, obteniéndose resultados favorables (23).

El norgestrel o 18-homonoretisterona es el análogo 13-etilo de la noretindrona y posee una acción progestacional 100 veces mayor que ésta. Se presenta en tabletas de 0.075 mg como anticonceptivo oral,

existiendo algunas combinaciones con etinilestradiol para el mismo fin: (7)

0.03 mg de etinilestradiol y 0.3 mg de norgestrel
0.05 mg de etinelestradiol y 0.5 mg de norgestrel

Estudios con mujeres postmenopáusicas que tomaron estradiol más norgestrel reportaron efectos sobre los niveles de HDL aumentando moderadamente después de 2 a 12 meses de tomar el tratamiento; mientras que las cifras de LDL disminuyeron de un 10.9 a 17.6% (33).

iii. Progestinas Vaginales:

Todas las progestinas mencionadas pueden ser absorbidas vaginalmente; la progesterona se encuentra disponible en supositorios vaginales que se administran a dosis de 100 mg dos veces al día, lo que usualmente es suficiente para proveer protección al endometrio. Debido a la variable absorción, costo e insatisfacción de las pacientes con preparaciones vaginales, éstas no son de uso común (5).

iv. Progestinas Inyectables:

El uso de progesterona inyectable es limitado debido a que su administración requiere de inyecciones diarias de progesterona en aceite por doce días al mes. Sin embargo, existe medroxiprogesterona en forma de depósitos, los cuales han sido administrados sin estrógenos para aliviar los bochornos y como protección contra la osteoporosis. Pueden utilizarse también como parte de un régimen continuo de estrógeno y progestina cada 8-12 semanas para protección endometrial (20,23).

5. TRATAMIENTO DE LA MENOPAUSIA FISIOLÓGICA

Previo al inicio de un esquema de terapia de reemplazo hormonal deberá tomarse en cuenta las contraindicaciones absolutas y relativas de la misma. Entre estas pueden mencionarse (14,17,30):

a. Contraindicaciones absolutas:

- Hemorragia vaginal no diagnosticada
- Alteración crónica de la función hepática
- Hepatopatía aguda
- Trombosis vascular aguda
- Vasculopatía neurooftálmica
- Carcinoma mamario

b. Contraindicaciones relativas:

- Hipertensión preexistente
- Mastopatía fibroquística
- Leiomioma uterino
- Hiperlipidemia familiar
- Migraña
- Tromboflebitis crónica
- Endometriosis
- Enfermedades vesiculares

Además es importante conocer los antecedentes nutricio-nales de la paciente e instituirle en el consumo de una dieta equilibrada rica en productos lácteos para incrementar el contenido de calcio y así ayudar a prevenir la osteoporosis (1,3,16).

Deberá realizarse dentro de la exploración física, un examen de mama para descartar tumoraciones o secreción y una exploración pélvica y toma de Papanicolaou. Además se hará una biopsia endometrial para descartar cualquier anormalidad endometrial. Es necesario también efectuar exámenes de sangre para

descartar hepatopatía, perfil lipídico y realizar toma de presión arterial como referencia para próximas citas (17,18).

El esquema estrogénico habitual para pacientes con síntomas menopáusicos recientes incluye una dosis diaria de 0.625 y 1.25 mg de estrógenos conjugados o su equivalente.

Se recomienda agregar un progestágeno, como acetato de medroxiprogesterona en dosis de 10 mg, o noretindrona 0.35 mg o su acetato, 2.5 - 5 mg durante los últimos 10 días de la administración de estrógenos. La administración continua de estrógenos y progestágenos por vía oral tiene la ventaja de la amenorrea y atrofia endometrial. La desventaja de este suministro sistemático de progestágeno oral es la hemorragia por supresión que puede ser dolorosa y abundante, además algunas mujeres se quejan de distensión abdominal, mastalgia, cefalea y depresión. Se han hecho combinaciones de estrógenos conjugados en dosis de 0.625 mg diarios y un progestágeno en dosis de 0.35 mg la cual provoca amenorrea inmediata en por lo menos 65% de las mujeres (10,28).

6. USO DE ANTICONCEPTIVOS EN MUJERES MAYORES DE 40 AÑOS

El grupo de mujeres mayores de 40 años continúa menstruando aún, por lo que requiere no solo protección anticonceptiva debido a los riesgos de un embarazo a esta edad, sino terapia de reemplazo hormonal para los síntomas climatéricos que se presentan en esos años. Existen estudios que indican que la terapia combinada es recomendable si se administra terapia de reemplazo a este grupo de mujeres; ya que sugieren que los estrógenos por sí solos son insuficientes debiéndose agregar progestinas para prevenir hiperplasia endometrial, disminuir el riesgo de cáncer de mama y

prevenir la pérdida ósea (23).

Desde los años setenta, el uso de anticonceptivos orales había sido limitado a mujeres menores de 35 años. Esta restricción estaba basada en estudios epidemiológicos que mostraban que la administración de anticonceptivos a mujeres mayores de 35 años era un factor causal en infarto al miocardio y enfermedades tromboembólicas. Sin embargo, estos datos han perdido relevancia ya que los anticonceptivos utilizados en los setentas contenían altas cantidades de estrógenos; así, la nueva dosis baja de los anticonceptivos orales usados en los años ochentas y noventas ha minimizado la significancia de esas observaciones. Además, variables como fumar no fueron tomadas como factores de riesgo en dichos estudios; posteriormente se ha demostrado que el aumento de mortalidad asociada con el uso de anticonceptivos orales difiere poco de mujeres no fumadoras mayores de cuarenta años comparada con aquellas más jóvenes. Sin embargo, a mujeres mayores que fuman se les recomienda no utilizar anticonceptivos orales que contengan estrógenos (23,28).

En 1,990 la FDA (Food and Drug Administration) de acuerdo con las recomendaciones hechas por el Comité Asesor de Drogas en Fertilidad y Salud Materna, respecto al uso de anticonceptivos orales por mujeres mayores, solicitó a los fabricantes de los mismos etiquetar el producto con la siguiente enmienda:

" La sugerión de que mujeres mayores de 40 años que no fuman no deben tomar anticonceptivos orales está basada en información de píldoras antiguas con altas dosis y en un uso menos selecto del actual. El Comité Asesor de la FDA discutió este problema en 1,989 y recomendó que los beneficios de los anticonceptivos orales usados por mujeres mayores de 40 años sanas y no fumadoras tienen mayor peso que los riesgos. De todas maneras, todas las mujeres, especialmente las mayores,

son prevenidas a usar las píldoras con la menor dosis efectiva" (23).

7. ALIVIO DE LOS SINTOMAS

a. Bochornos y Sudores Nocturnos

La terapia de reemplazo hormonal usualmente elimina los bochornos y los sudores nocturnos. Aunque la dosis más efectiva puede variar de una mujer a otra, reflejando su propia privación estrogénica, se ha comprobado que la mayoría de las pacientes son aliviadas (26,27).

La progesterona también tiene efectos beneficiosos en el alivio de bochornos siendo así un tratamiento de gran utilidad cuando los estrógenos están contraindicados. Esta situación debe ser balanceada contra los efectos antiestrogénicos de los agentes progestacionales (10,17).

b. Trastornos Genitourinarios

La deficiencia de estrógenos está asociada a la vaginitis atrófica y a cambios degenerativos en la uretra y vejiga urinaria. Se ha comprobado una adecuada respuesta a terapias con estrógenos ya que éstos proporcionan un alivio a la resequeadad vaginal, disminución en la frecuencia urinaria y una mayor satisfacción coital (3,11).

c. Síntomas Afectivos

El alivio de síntomas afectivos -depresión, insomnio, irritabilidad y pérdida de la concentración- es difícil de describir (3,17).

Se ha considerado la teoría de las catecolaminas como una explicación a los desórdenes afectivos.

Algunos trastornos depresivos han sido asociados con una disminución absoluta o relativa de los niveles de catecolaminas, especialmente norepinefrina, disponibles en receptores adrenérgicos centrales. Los inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO) aumentan las concentraciones cerebrales de norepinefrina. Una diaria administración de estrógenos (por ejemplo 5mg/día de Premarin) reduce la actividad plasmática de la MAO; teniendo así una explicación bioquímica plausible para la depresión en mujeres menopáusicas (3,27).

d. Osteoporosis

La osteoporosis ha sido definida como osteopenia de una magnitud tal que produce una insuficiencia estructural del hueso. La osteoporosis primaria es una enfermedad ligada a la edad, caracterizada por la reducción en la masa ósea y mayor susceptibilidad a fracturas, mostrando radiológicamente áreas de descalcificación, xifosis, disminución de la estatura, hipersensibilidad de los músculos paraespinosos y finalmente una artralgia intensa e imposibilidad al movimiento. La osteoporosis senil se caracteriza por la reducción de la densidad ósea que aparece con el envejecimiento tanto en hombres como en mujeres (1,16,17).

La terapia de reemplazo hormonal ha demostrado ser útil en la prevención de la osteoporosis en mujeres climatéricas; para la comprensión de este mecanismo, se describen de forma breve los procesos de resorción y regeneración ósea en el organismo (1,17,29).

La remodelación ósea es un proceso continuo de resorción y regeneración que varía con factores como tensión mecánica, hormonas e ingestión de calcio. La osteoporosis se produce cuando hay un aumento en la resorción ósea debida a un equilibrio negativo continuo

de calcio, con paratohormona y 1,25-dihidroxivitamina D y se reduce con calcitonina y estrógenos (1,3,16,17).

El hueso actúa como un almacén de calcio, el cual debe proporcionar una cantidad de 10 mg/100 ml de calcio sérico necesario para la realización de los mecanismos intracelulares (17).

Aún no se conoce con certeza el papel de los estrógenos en la prevención de la osteoporosis, sin embargo, éstos parecen inhibir la resorción ósea probablemente al reducir la respuesta del hueso a la paratohormona circulante o bien actuando directamente al alterar la cifra de ésta. Asimismo, se ha demostrado que los estrógenos aumentan la absorción intestinal de calcio al elevar la concentración de 1,25-dihidroxivitamina D circulante (3,16).

En la mujer posmenopáusica, la osteoporosis se caracteriza por apareamiento de giba, acompañada por fracturas de compresión de la espina dorsal y reducción de la estatura. Es necesario realizar radiografías de columna dorsal y lumbar y además descartar algunas otras causas de osteoporosis senil como diabetes, hipercortisolismo yatrógeno o de otros tipos, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, carcinoma metaplásico, mieloma múltiple, osteogénesis imperfecta tardía y osteomalacia. Los laboratorios incluyen calcio y fósforo sérico, fosfatasa alcalina, electroforesis de proteínas e índice urinario total de hidroxiprolina y creatinina y calcio y creatinina (1,3,17).

El tratamiento de la osteoporosis debe enfocarse al mantenimiento de un calcio sérico de 10 mg/100 ml de sangre y al mismo tiempo promover la neoformación ósea por medio de la homeostasia con la resorción (16, 26, 28).

El uso de estrógenos es muy efectivo en la

prevención de la resorción ósea, y lo es aún más si se combina con suplementos de calcio y ejercicio (1,14).

e. Arterioesclerosis cardiovascular

La disminución de estrógenos durante el climaterio se acompaña de cambios en la relación entre colesterol y fosfolípidos (2,12).

Tanto el colesterol como los triglicéridos aumentan con la edad y por tanto existe un mayor riesgo de coronariopatía al elevarse la concentración de colesterol. Este aumento se produce por el incremento de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y el de triglicéridos se produce por el aumento de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Las lipoproteínas de muy alta densidad (HDL) protegen contra la aparición de arterioesclerosis; en tal medida que se ha comprobado que una concentración baja de HDL constituye un factor de riesgo más importante que una concentración elevada de colesterol o de LDL (16,18, 25).

Estudios experimentales indican que el colesterol libre no es el que provoca la lesión en la capa íntima de los vasos y por lo tanto las alteraciones patológicas de la arterioesclerosis vascular, sino un producto anormal de la oxidación del colesterol. Al parecer existe un factor en la población susceptible de varones y también de mujeres con deficiencia de estrógenos que induzca a esta oxidación anormal del colesterol (3,18,23).

Los estrógenos disminuyen los niveles de LDL acelerando su catabolismo, lo cual es debido al aumento en el número de receptores hepáticos de LDL. Estos hechos pueden explicar el bien conocido efecto cardioprotector de los estrógenos. Debido a la acción tromboembólica de los estrógenos, mujeres con

coronariopatía tienen mayor riesgo si son sometidas a una terapéutica con estrógenos. También se ha demostrado que los estrógenos provocan hipertensión en individuos susceptibles aparentemente por su efecto en el sistema renina-angiotensina; por lo que debe mantenerse en constante vigilancia la presión arterial en las pacientes (22,24).

8. BENEFICIOS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

Como se ha mencionado anteriormente, la terapia de reemplazo hormonal está indicada para el alivio de los bochornos, sudores nocturnos, atrofia urogenital y en la prevención de la osteoporosis. Otro beneficio es la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares (5,8, 13).

Se han reportado estadísticas que demuestran que mujeres sin factores de riesgo a la edad de 50 años, pueden aumentar su esperanza de vida en casi un año más con el uso de estrógenos. Mujeres que tienen historia de coronariopatía aumentan su esperanza de vida aproximadamente en dos años (de 76 a 78.1 años). Y además un aumento de 0.7 años para mujeres con riesgo de cáncer de mama que usan estrógenos (3,4,21).

9. RIESGOS ASOCIADOS CON LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

Entre los riesgos que se han asociado a la terapia de reemplazo hormonal se incluyen enfermedades del endometrio, cáncer de mama, efectos adversos como sangrado vaginal y reacciones idiosincráticas como hipertensión y trombosis (5,6,21).

El riesgo de desarrollar cáncer endometrial es el mismo en mujeres con terapia de reemplazo hormonal que

en la población general. Es importante hacer notar que a pesar de que el riesgo de desarrollar cáncer endometrial se aumenta significativamente con el uso de estrógenos, el riesgo de muerte por este tipo de cáncer no aumenta proporcionalmente. La razón puede ser que los tipos de cáncer de endometrio asociados con usuarias de estrógenos no son tan agresivos como los que aparecen espontáneamente (4,6,21).

Es posible también de que el uso de estrógenos causa cáncer de mama más tempranamente en algunas mujeres, pero aún no está claro qué mujeres están en mayor riesgo. De todas maneras, la mortalidad relacionada con cáncer de mama no parece aumentar y en efecto, los datos sugieren que es menor entre las usuarias de estrógenos (4,5,17,30).

Uno de los grandes problemas en las mujeres que reciben estrógenos es el retorno del sangrado vaginal y trastornos como tensión mamaria, pero pueden ser aliviados modificando la dosis o cambiando el compuesto (17).

Efectos secundarios como la hipertensión, alergia y trombosis han sido observados especialmente en pacientes que toman estrógenos orales. Se ha observado un aumento en la presión sistólica y diastólica en individuos susceptibles, sin embargo puede ser revertido con la suspensión de la terapia o bien con la modificación en la dosis o prescripción de la misma (2,4,5,17).

VI. METODOLOGIA

El estudio se realizó en mujeres con diagnóstico de síndrome climatérico que asistieron a la consulta externa de ginecología del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social. A estas pacientes se les dió tratamiento con etinilestradiol y norgestrel por un mes, realizándose una encuesta en la que se interrogó acerca de la sintomatología presentada antes y después del mismo. Además se solicitó controles de fosfatasa alcalina y perfil lipídico al laboratorio de la misma institución antes y después de un mes de tratamiento.

A. TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo, descriptivo.

B. SELECCION DEL SUJETO DE ESTUDIO

El estudio incluyó a toda paciente que cumplió con los criterios de inclusión y exclusión, que acudieron por primera vez a la consulta externa para recibir tratamiento y que estuvieron de acuerdo en tomarlo y a someterse a la realización de estudios de laboratorio.

C. TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra fué, por conveniencia, de cien casos de pacientes con síndrome climatérico tratadas a partir del 15 de julio al 30 de septiembre de 1997.

D. CRITERIOS DE INCLUSION Y DE EXCLUSION

1. CRITERIOS DE INCLUSION

- a. Pacientes con síndrome climatérico sin tratamiento actual.
- b. Pacientes mayores de 45 años.
- c. Pacientes con útero.

2. CRITERIOS DE EXCLUSION

- a. Pacientes a las que se les haya realizado histerectomía.
- b. Pacientes menores de 45 años que no presenten síntomas.
- c. Pacientes con enfermedades que constituyen contraindicaciones absolutas para el uso de terapia de reemplazo hormonal (Hemorragia vaginal no diagnosticada, hepatopatía aguda, alteración crónica de la función hepática, trombosis vascular aguda, vasculopatía neurooftálmica, carcinoma mamario).
- d. Pacientes fumadoras.

E. HIPOTESIS

La utilización de la combinación de etinilestradiol y norgestrel es eficaz como terapia de reemplazo hormonal en el síndrome climatérico para el alivio de la sintomatología aguda.

F. EJECUCION DE LA INVESTIGACION

Las pacientes que asisten a la consulta externa de ginecología del Hospital de Ginecología y Obstetricia, son referidas por las periféricas de la institución con el diagnóstico establecido; en este caso, síndrome climatérico. Cada día se tomaron todas las pacientes

que cumplieron los criterios del estudio, a quienes se les pasó una encuesta para conocer su sintomatología, se les proporcionó el tratamiento con 30 microgramos de etinilestradiol al día más 0.3 mg de norgestrel, y además se les dieron órdenes de laboratorio para que se realizaran controles de fosfatasa alcalina y perfil lipídico antes de iniciar el tratamiento y un mes después del mismo. Las pacientes fueron citadas un mes después para volverlas a interrogar acerca de los síntomas después de tomar el tratamiento y anotar los resultados de las pruebas de laboratorio.

G. RECURSOS

1. MATERIALES

a. FISICOS

- i. Departamento de consulta externa de Ginecología
- ii. Biblioteca de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala
- iii. Biblioteca de APROFAM
- iv. Biblioteca del Hospital de Ginecología y Obstetricia del I.G.S.S.
- v. Red de Información Científica MEDLINE de Roemmers
- vi. Computadora
- vii. Impresora
- viii. Boleta de recolección de datos

b. HUMANOS

- i. Médicos asesor y revisor
- ii. Médicos de la consulta externa
- iii. Personal del laboratorio clínico de la institución

- iv. Personal del archivo de la consulta externa
- v. Personal de bibliotecas consultadas
- vi. Estudiante responsable de la investigación

c. ECONOMICOS

- i. Transporte
- ii. Reproducción de material bibliográfico y de boletas de recolección de datos

H. DEFINICIÓN DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA
Síndrome climatérico	Conjunto de síntomas presentes durante el climaterio	Sintomatología referida por la paciente climatérica	Nominal	Síntoma presente
Terapia de reemplazo hormonal	Terapia sustitutiva utilizada en el climaterio para el alivio de los síntomas y profilaxia contra osteoporosis y enfermedades cardiovasculares	Terapia sustitutiva que utiliza la combinación de etinilestradiol y norgestrel	Ordinal	Miligramos del medicamento
Eficacia	Carácter de lo que produce un efecto deseado	Determinación de la mejoría de síntomas, modificación de perfil lipídico y fosfatasa alcalina	Ordinal	Porcentaje de mejoría
Perfil lipídico	Valores de laboratorio de lipoproteínas y colesterol	Valores de lipoproteínas y colesterol antes y después del tratamiento	Ordinal	Miligramos por decilitro
Fosfatasa alcalina	Enzima producida por osteoblastos y células proliferativas de cartilago y periostio, que interviene en la precipitación de fosfato cálcico en los huesos	Valor de fosfatasa alcalina antes y después del tratamiento	Ordinal	Unidades internacionales por litro

I. ASPECTOS ETICOS DE LA INVESTIGACION

Con el desarrollo de esta investigación se pretendió obtener resultados que beneficien a la población de mujeres con síndrome climatérico proponiendo una terapia de reemplazo hormonal económica y eficaz para el mismo. Las personas incluidas en el estudio tuvieron completo conocimiento de los procedimientos a los que fueron sometidas y estuvieron de acuerdo con ellos.

Todos los resultados de laboratorio quedaron en el expediente clínico de las pacientes.

CUADRO #1

PRESENTACION DE SINTOMATOLOGIA INICIAL EN PACIENTES CON SINDROME CLIMATERICO QUE ACUDIERON A LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL, QUIENES RECIBIERON TRATAMIENTO CON ETINILESTRADIOL Y NORGESTREL, PERIODO DEL 15 DE JULIO AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1997.

SINTOMA	PRESENTACION			
	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Bochornos	21	25	39	15
Dispareunia	57	33	6	4
Fatiga	44	38	13	5
Insomnio	46	37	25	12
Hemorragia	97	3	0	0
*I.U.E.	98	2	0	0
Malestar esquelético	25	21	38	16

*I.U.E.= Incontinencia urinaria de esfuerzo

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS.

CUADRO # 2

PRESENTACION DE SINTOMATOLOGIA EN PACIENTES CON SINDROME CLIMATERICO QUE ASISTIERON A LA CONSULTA EXTERNA DEL HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL, DESPUES DE UN MES DE TRATAMIENTO CON ETINILESTRADIOL Y NORGESTREL, PERIODO DEL 15 DE JULIO AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1997.

SINTOMA	PRESENTACION			
	Ausente	Leve	Moderado	Severo
Bochornos	84	6	8	2
Dispareunia	31	14	4	1
Fatiga	79	16	2	3
Insomnio	85	9	4	2
Hemorragia	97	2	1	0
*I.U.E.	98	2	0	0
Malestar esquelético	69	18	8	5

*I.U.E.= Incontinencia urinaria de esfuerzo

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS.

CUADRO # 3

PRESENTACION DE LA DIFERENCIA ENTRE EL VALOR INICIAL Y EL VALOR FINAL DE LOS INDICADORES BIOQUIMICOS MEDIDOS COMO RESPUESTA AL ETINILESTRADIOL Y NORGESTREL, EN PACIENTES CON SINDROME CLIMATERICO QUE ASISTIERON AL HOSPITAL DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL, PERIODO DEL 15 DE JULIO AL 30 DE SEPTIEMBRE DE 1997.

Indicador Bioquímico	Diferencia Promedio	p 25	p 75	Desviación standard	valor de p
Fosfatasa Alcalina (UI/l)	+10.80	4.05	12.8	8.747	0.000001
HDL(mg/dl)	+6.05	-0.7	7.4	5.988	0.000001
LDL(mg/dl)	+1.75	-16.6	4.0	17.627	0.000003
Colesterol (mg/dl)	+3.70	-23.5	8.5	27.237	0.00658
Triglicéridos (mg/dl)	+2.9	-13.3	4.9	30.801	0.10139

FUENTE: BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS.

VIII. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Se realizó un estudio Prospectivo Descriptivo de 100 pacientes con síndrome climatérico que acudieron por primera vez a la consulta externa de ginecología del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social durante el periodo del 15 de julio al 30 de septiembre de 1997.

En este estudio el 100% de las pacientes presentó algún tipo de sintomatología en uno u otro grado por lo que fueron referidas a dicha institución con el diagnóstico de síndrome climatérico para recibir tratamiento.

Se encontró que el síntoma que se presentó con mayor frecuencia en las pacientes antes del tratamiento, fueron los bochornos con un 79%, seguido de el malestar esquelético con un 75% del total; datos similares a lo referido por L. Jaszman y Howar Jones que refieren la aparición de bochornos de un 75 a 85% de las mujeres climatéricas y un 74% de las mismas con dolor o malestar óseo (14).

Los otros síntomas investigados en este estudio fueron fatiga con una frecuencia de 56%, insomnio con un 54%; dispareunia con un 43% e incontinencia urinaria de esfuerzo con un 2%. Estos datos pueden observarse en el cuadro # 1.

En el cuadro # 2 se presenta la sintomatología de las pacientes después de completar un mes de tratamiento con etinilestradiol y norgestrel.

Dennerstein y colaboradores en un estudio que incluía una terapia con etinilestradiol, establecieron que el alivio de síntomas en pacientes con síndrome climatérico se produjo de un 70 a 90% (3).

En este estudio luego de un mes de tratamiento, solamente un 16% de las pacientes persistió con bochornos de leves a severos, lográndose un 79.7% de mejoría para este síntoma. Resultados similares se obtuvieron con otros síntomas como insomnio con una mejoría del 72%; fatiga con un 62.5%; malestar esquelético con un 58.7% y dispareunia con un 55.8%. La mejoría de estos últimos síntomas como fatiga y dispareunia se presentó en un porcentaje menor que los otros; esto se debe a que son síntomas del climaterio influidos por factores psicológicos y socioculturales, por lo que es difícil de describir o determinar el grado de alivio de los mismos.

Con respecto a las pruebas bioquímicas, la fosfatasa alcalina se elevó en un promedio de 10.8 UI/l en las pacientes, lo que sugiere un incremento en la actividad osteoblástica que constituye un factor beneficioso para prevenir osteoporosis a largo plazo. Sin embargo debe tomarse en cuenta que también puede indicar un incremento en la actividad hepatocítica como resultado del metabolismo hepático del estrógeno.

El aporte mas grande del presente estudio se encontró en el comportamiento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), tomando en cuenta que un 31% de mujeres mayores de 45 años fallece por problemas cardiovasculares, lo cual es comparable con el porcentaje de muertes en varones por la misma causa (antes de los 45 años solamente una de cada seis muertes por causas cardíacas es en mujeres).

Al incrementarse las lipoproteínas de alta densidad se mejora la actividad cardioprotectora de las apoproteínas y o más importante es que la intervención con etinilestradiol es medible tan solo en un mes después de iniciado el tratamiento; teniéndose en este estudio un incremento promedio de 6.05 mg/dl con un

nivel de significancia $p= 0.000001$ por lo que sí es estadísticamente significativo.

No obstante, se produjo un incremento en los valores de colesterol total el cual incluye las lipoproteínas de alta y baja densidad y triglicéridos, pero no fue estadísticamente significativo. Es importante resaltar que no fue parte del presente estudio la asesoría de las pacientes con respecto a cambios en su actividad física ni en sus hábitos alimenticios; ya que de esta manera, cabría esperar un efecto adicional al incremento de las lipoproteínas de alta densidad sobre las de baja densidad y los triglicéridos.

Podría ser que un estudio con diseño de cohorte por largo tiempo evidenciara cambios en el patrón de respuesta de las lipoproteínas de baja densidad, colesterol total y triglicéridos; ya que en la estrogénoterapia transdérmica los cambios benéficos que induce en estas fracciones son observadas hasta seis meses después de iniciada; incluso la terapia oral con estrógenos conjugados muestra cambios poco significativos en solo 4 semanas de intervención.

Adicionalmente, es importante resaltar que el uso de etinilestradiol y norgestrel (un anovulatorio sintético por excelencia) además del beneficio descrito en este trabajo, puede funcionar como un anovulatorio oral en mujeres que en su etapa reproductiva tardía (40 a 46 años) podrían aún concebir un hijo.

Si bien el etinilestradiol y norgestrel no inducen cambios benéficos en las fracciones LDL y triglicéridos, al menos no producen cambios que representen un riesgo potencial con su uso a largo plazo; ya que en ambos casos, los incrementos observados no fueron estadísticamente significativos.

IX. CONCLUSIONES

1. La utilización de la combinación de etinilestradiol y norgestrel es eficaz en el mejoramiento de la sintomatología aguda en el síndrome climatérico; obteniéndose una mejoría sintomática del 55.8 al 79.7%.
2. Las lipoproteínas de alta densidad se incrementan en promedio 6.05 mg/dl en las mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal con etinilestradiol y norgestrel al cabo de un mes, lo cual es estadísticamente significativo.
3. La fosfatasa alcalina se eleva en promedio 10.8 UI/l en pacientes que reciben terapia de reemplazo hormonal con etinilestradiol y norgestrel por un mes, incremento estadísticamente significativo.
4. La terapia de reemplazo hormonal con etinilestradiol y norgestrel no induce ningún cambio significativo en los valores de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos, después de un mes de tratamiento.

X. RECOMENDACIONES

1. Ofrecer a las mujeres mayores de 40 años con útero, potencialmente fértiles, una combinación de etinilestradiol y norgestrel como terapia de reemplazo hormonal.
2. Promover la utilización de la combinación de etinilestradiol y norgestrel como compuesto alternativo en la terapia de reemplazo hormonal en el síndrome climatérico; especialmente en pacientes que no tengan acceso, por razones económicas, geográficas o socioculturales, a otro tipo de medicamento.
3. Sugerir a toda mujer, independientemente de si tiene o no síntomas climatéricos, el uso de una terapia de reemplazo hormonal con etinilestradiol y norgestrel, para prevenir enfermedades cardiovasculares relacionadas con la modificación patológica en el perfil lipídico.
4. Hacer un estudio para dilucidar si el aumento de la fosfatasa alcalina producido por el uso de etinilestradiol y norgestrel obedece a un incremento en la actividad osteoblástica y/o a un incremento de la actividad hepatocítica; midiendo un marcador de la resorción ósea (desoxipiridinolina urinaria) paralelamente a la fosfatasa alcalina.
5. Promover la educación en salud orientada a cambiar la ideología de las mujeres con síndrome climatérico que se abstienen de someterse a una terapia de reemplazo hormonal por temor a sufrir efectos indeseables.

XI. RESUMEN

El presente es un estudio de tipo Prospectivo Descriptivo acerca de la eficacia de la combinación de etinilestradiol y norgestrel en la terapia de reemplazo hormonal en pacientes con síndrome climatérico que acudieron a la consulta externa del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, a partir del 15 de julio al 30 de septiembre de 1997. A estas pacientes se les realizó una encuesta para conocer su sintomatología y controles de fosfatasa alcalina y perfil de lípidos, proporcionándoles el medicamento propuesto y citándolas un mes después, ocasión en la que se les cuestionó acerca de los síntomas presentes y se realizaron nuevos controles de laboratorio para determinar la modificación de los mismos.

Los resultados de esta investigación fueron: que las pacientes reportaron desde un 55.8 a un 79.7% de mejoría en los distintos síntomas estudiados. Los valores de fosfatasa alcalina presentaron un incremento estadísticamente significativo, lo cual podría indicar un aumento de la actividad osteoblástica, siendo éste un factor benéfico en la prevención de osteoporosis. Las lipoproteínas de alta densidad tuvieron un aumento estadísticamente significativo constituyendo así un factor importante en la prevención de arterioesclerosis. Los valores de lipoproteínas de baja densidad, colesterol total y triglicéridos presentaron modificaciones no estadísticamente significativas.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. Abdalla, HI. Hart, DM. Lindsay, R. Prevention of bone mineral loss in postmenopausal women by norethisterone. U.S. 1,985. (Pp. 769-792).
2. Barret-Connor, E. Bush, TL. Estrogen and coronary heart disease in women. U.S. JAMA Edit. 1,991. (Pp. 1,861-7).
3. Christiansen, C. Five years with continuous combined oestrogen/progestogen therapy: effects on calcium metabolism, lipoproteins and bleeding pattern. U.S. 1,990. (Pp. 1087-92).
4. Doren, Martina, MD. Superior compliance and efficacy of continuous combined estrogen-progestogen replacement therapy in postmenopausal women. American Journal of Obstetrics and Gynecology. U.S. Mosby-Year Book, Inc. Nov. 1,995. (Pp.1446-51).
5. Gambrell RD Jr. The menopause: benefits and risks of estrogen-progesterone replacement therapy. Fertil Steril. 1,982. (Pp. 457)
6. Goodman L. Continuous combined hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer, preliminary report. Menopause. U.S. 1,994. (Pp. 57-9).
7. Goodman Alfred. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. México. Editorial Panamericana. Octava edición. 1,991 (Pp. 1340-1363).
8. Grady D. Rubin SM. Hormone Therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. U.S. 1,992. (Pp. 1016-37).
9. Grodin JM. Source of estrogen production in postmenopausal women. Endocrinology. U.S. 1,973. (Pp. 207-9).
10. Hahn RG. Compliance difficulties with progestin supplemented replacement therapy. J Fam Pract. U.S. (Pp. 411-414).
11. Hemminki E. Brambilla DJ. Use of estrogens among middle-aged. U.S. Massachusetts women. DICP. 1,991 (Pp. 418-423).

12. Henderson BE. Ross RK. Estrogen use and cardiovascular disease. U.S. 1,986. (Pp. 1181-6).
13. Henderson BE. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. U.S. 1991. (Pp. 75-8).
14. Jaszman L. The perimenopausal symptoms. U.S. 1,979. (Pp.268)
15. Jensen J., Riis BJ. Continuous oestrogen-progestogen treatment and serum lipoproteins in postmenopausal women U.S. 1,987. (Pp.130-5).
16. Johnston CC. Jr., Witt RM. et al. Early menopausal changes in bone mass and sex esterooids. 1,985. (Pp. 905-911).
17. Jones III. Howar W. Colston Wentz, Anne. Tratado de Ginecología de Novack. México. Interamericana, McGraw-Hill. Décimoprimer edición. 1,991. (Pp. 349-387).
18. Leather AT. Savvas M. Endometrial histology and bleeding patterns after 8 years of continuous combined estrogen and progestogen therapy in postmenopausal women. 1,991. (Pp.1008-10).
19. Nachtigall LE. Enhancing patient compliance with hormone replacement therapy at menopause. 1,990. (Pp. 77-80).
20. Riis BJ. Johansen J. Continuous oestrogen-progestogen treatment and bone metabolism in postmenopausal women. 1,988. (Pp.51-58).
21. Rogerio, A., Lobo, MD. Benefits and Risks of estrogen replacement therapy. American Journal of Obstetrics and Gynecology. U.S. Mosby-Year Book, Inc. 1995. (Pp. 982-9).
22. Rosenberg L., Hennekens CH. Early menopause and the risk of myocardial infaction. 1981. (Pp. 47-51).
23. Scott, James; Pilkin, Roy; Clinical Obstetrics and Gynecology, volume 35, number 4, Estrogen Replacement Therapy; U.S., Dec. 1992.
24. Speroff L. The menopause: a signal for the future. New York. Raven Press. 1,994. (Pp. 1-8).
25. Stampfer MJ. Estrogen replacement therapy and

- coronary heart disease: a quantitative assesment of the epidemiologic evidence. 1,991. (Pp. 47-63).
26. Sullivan JM. et al. Estrogen replacement and coronary artery disease: effect on survival in postmenopausal women. 1990. (2,557-62).
27. The menopause, hormone therapy and women's health. U.S. Congress. Washington, DC. U.S. Government Printing office. 1,992.
28. Utian WH. The climateric syndrome. Lancaster, England. MTP press. 1,976 (Pp. 1-4).
29. Utian WH. Application of cost-effectiveness analysis to postmenopausal estrogen therapy. England. 1,978.(Pp. 26-39).
30. Utian WH. The menopause and climateric. England. Scientific foundations of obstetrics and gynecology. 1,991. (Pp. 199-207).
31. Utian WH. Menopause. The Journal of the North American Menopause Society. Volume 3, Number 2. Philadelphia. Lippincott-Raven Publishers. 1,996. (Pp. 65-70).
32. Vegetti W. An open randomized comparative study of an oral contraceptive containing ethinylestradiol and cyproterone acetate with and without the GnRH analogue goserelin in the long-term treatment of hirsutism. University of Milan, Italy. 1,996.
33. Yung, YK; Kim, CJ. Effect of hormone replacement therapy on lipoprotein (a) and lipid levels in portmenopausal women. Department of Internal Medicine, Chung-Ang University Medical Center. Seoul, Korea. August 1996.

XIII. ANEXO

" EFICACIA DE LA COMBINACION DE ETINILESTRADIOL Y NORGESTREL EN LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL"

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Edad: _____ No. correlativo: _____
 Afiliación: _____ Fecha de captación: _____

DATOS CLINICOS INICIALES				
Síntoma	Presentación Inicial			
	ausente	leve	moderado	severo
Bochornos				
Dispareunia				
Fatiga				
Insomnio				
Hemorragia				
*I.U.E.				
Malestar Esquelético				

DATOS CLINICOS FINALES

Síntoma	Presentación Final			
	ausente	leve	moderado	severo
Bochornos				
Dispareunia				
Fatiga				
Insomnio				
Hemorragia				
I.U.E.				
Malestar Esquelético				

*I.U.E. = Incontinencia Urinaria de Esfuerzo

DATOS DE LABORATORIO

FOSFATASA ALCALINA:

INICIAL _____ FINAL _____

PERFIL LIPIDICO	INICIAL	FINAL
HDL		
LDL		
Colesterol Total		
Triglicéridos		