
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL



“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO DOSIS BAJAS VERSUS DOSIS ESTÁNDAR Y SUS EFECTOS EN LA SINTOMATOLOGIA CLIMATERICA DE ACUERDO A LA ESCALA MENOPAUSE RAITING SCALE”

HOSPITAL REGIONAL DE TLALNEPANTLA ISSEMYM

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO
EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

MC. JACQUELINE YULIANA ACEVES SOLANO

DIRECTOR DE TESIS

E. en G.O. FRANCISCO URIAS SOTO

REVISOR DE TESIS

E. en G.O. ONESIMO RANGEL VILLASEÑOR

Dr. En C.S. VICTOR MANUEL ELIZALDE VALDES

E. en GO. MARTHA AGUIRRE AYALA

Dr. ALBERTO HARDY PEREZ

TOLUCA, ESTADO DE MEXICO, 2014

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO DOSIS
BAJAS VERSUS DOSIS ESTÁNDAR Y SUS EFECTOS EN LA SINTOMATOLOGIA
CLIMATERICA DE ACUERDO A LA ESCALA MENOPAUSE RAITING SCALE**

INDICE

| | Página |
|---------------------------------|---------------|
| Índice..... | 2 |
| Resumen | 3 |
| Abstract..... | 4 |
| Antecedentes..... | 5 |
| Marco Teórico..... | 7 |
| Planteamiento del problema..... | 27 |
| Justificaciones..... | 29 |
| Objetivos..... | 31 |
| Método..... | 34 |
| Implicaciones éticas..... | 37 |
| Resultados | 41 |
| Tablas y gráficos..... | 43 |
| Análisis | 58 |
| Conclusiones | 62 |
| Recomendaciones | 64 |
| Bibliografía..... | 65 |
| Anexos..... | 67 |

RESUMEN

Con el tiempo han surgido instrumentos clínicos para objetivar los síntomas climatéricos, secundarios a la disminución progresiva de estrógenos séricos, que origina una serie de cambios secuenciales sistémicos. Por tanto los estrógenos son el tratamiento de elección, además se ha buscado la terapia hormonal ideal que revierta los síntomas; numerosos estudios han demostrado la misma eficacia de la terapia estrogénico con dosis baja. Objetivos: Identificar la eficacia terapéutica de estrógenos equinos conjugados dosis baja 0.312 mg vs. dosis estándar 0.625 mg en la sintomatología climatérica determinada por la escala MRS. Métodos: Se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado con 61 mujeres de 40 a 59 años, procedentes del Hospital Regional de Tlalnepantla, para evaluar la intensidad de los síntomas se utilizo la escala MRS, además se analizaron otros parámetros como los niveles séricos de FSH, citología y pH vaginal, asignados en dos grupos en forma aleatoria, el grupo A se administró EEC de 0.312 mg/día y el grupo B 0.625 mg/día. Para el análisis estadístico se utilizó el programa Excel como base de datos, las variables se analizaron con la prueba “t” student, regresión lineal y ANOVA de dos vías con una significancia de $p < 0.05$. Resultados: La edad promedio de la menopausia fue de 48.08 ± 5.4 años, se demostró una mejoría en el pH vaginal, en los niveles de FSH y en la escala de menopausia. Conclusión el tratamiento estrogénico a dosis baja es igual de efectivo que la dosis estándar y mejora la calidad de vida.

ABSTRACT

Over time there have been clinical instruments to objectify climacteric symptoms secondary to the progressive decrease in serum estrogen, which causes a series of sequential systemic changes. Thus estrogen is treatment of choice, and has sought the ideal hormonal therapy reverses symptoms, numerous studies have shown the same efficacy of low-dose estrogen therapy. Objectives: To identify the therapeutic efficacy of low-dose conjugated equine estrogens 0.312 mg vs. standard dose 0.625 mg climacteric symptoms determined by the MRS scale Methods: We conducted a randomized controlled trial with 61 women age 40 to 59 years, from Tlalnepantla Regional Hospital to assess the severity of symptoms MRS scale was used, and other parameters were analyzed as serum FSH, cytology and vaginal pH, allocated into two groups randomly, group A was administered EEC of 0.312 mg/day and group B 0.625 mg/day. For statistical analysis program was used Excel as a database, the variables were analyzed with the "t " student, linear regression and two-way ANOVA with a significance of $p < 0.05$. Results: The average age of menopause was 48.08 ± 5.4 years, there was an improvement in the vaginal pH in FSH levels and menopause scale. Conclusion: The low-dose estrogen therapy is as effective as the standard dose improves the quality of life.

ANTECEDENTES

La esperanza de vida en la mujer mexicana en los últimos años se ha incrementado en forma paulatina, así para la década de los cincuenta la edad máxima era de 52 años, para el año 2000 se incrementó a 77 años, actualmente es de 80 años, es decir más de la tercera parte de su vida transcurrirá en esta etapa. Además de incrementarse la esperanza de vida, la población femenina en la menopausia también ha crecido en forma importante, para el año 2005 era de 2.1% para el año 2010 fue de 2.4% por cada cien mil habitantes. El índice de envejecimiento para la década de los 90 fue del 16% y para el año 2010 se incrementó a 31% por cada 100 mil habitantes, es decir; las mujeres tienen una supervivencia mayor conforme se incrementa la edad.

El descenso de estrógenos es un factor que incrementa el riesgo cardiovascular así la principal causa de mortalidad en mujeres adultas mayores de 65 años son las enfermedades cardiovasculares. La tasa de mortalidad asociada a cardiopatías es del 21% para la población femenina en comparación con 19.3% en la masculina. (1)

El envejecimiento se entiende como la acumulación de factores adversos que originan cambios secuenciales reconocidos y que pueden ser responsables de adquirir una enfermedad y eventualmente llevar a la muerte. El envejecimiento reproductivo coincide con el fisiológico y el funcional, originando cambios progresivos con repercusiones multisistémicas, alterando la calidad de vida.

En la mujer se denomina climaterio en donde la privación hormonal inicia la sintomatología, predominando en los tejidos habitualmente sensibles a estas hormonas.

(2)

Desde hace algunos años se ha buscado revertir los fenómenos asociados al envejecimiento reproductivo a través de la restitución hormonal. La terapia hormonal tiene como finalidad compensar el estado de hipoestrogénismo, previniendo los efectos sistémicos y ayudando a la mujer a mantener un adecuado estado de salud.(3)

MARCO TEÓRICO

El precursor de las hormonas gonadales es el colesterol, el cual es formado intracelularmente a partir de radicales acetato e incorporado a las células y metabolizarse en las mitocondrias, las cuales escinde la cadena lateral y se transforma en pregnenolona, esta síntesis puede seguir dos vías, la vía $\Delta 4$ o la $\Delta 5$, de acuerdo con la posición de la molécula esteroidea.

De ahí surgen los estrógenos endógenos con múltiples acciones fisiológicas estos son sintetizados en las células de la granulosa del ovario, durante la fase folicular, la pregnenolona es formada a partir del colesterol para transformarse en 17 α -hidroxipregnenolona, deshidroepiandrosterona, androstenediona y testosterona, la cual sufre el proceso de aromatización del anillo A del esteroide con pérdida de C19, para convertirse en el estrógeno 17 β -estradiol. En el ovario, una pequeña parte de estradiol se convierte en estrona, otros tejidos favorecen la conversión como el hígado, piel, tejido graso, músculo, endometrio e hipotálamo, la conversión de estrona a nivel periférico es muy abundante.

En la fase folicular, la FSH es el estímulo en la secreción de 17 β -estradiol tras la interacción con sus receptores en la granulosa, los andrógenos difunden a estas células donde sufren aromatización. (4)

Las mujeres premenopáusicas producen 17β -estradiol de forma variable a lo largo del ciclo aproximadamente de 100 a 600 mg/día, lo que origina unos niveles plasmáticos que oscilan desde un mínimo de 50 pg/ml a un máximo preovulatorio de 250-300 pg/ml, a este nivel actúa como factor protector cardiovascular.

Al sobrevenir el climaterio, como consecuencia de la reducción y cese de la función ovárica, los niveles de estrógenos disminuyen progresivamente hasta valores inferiores a los 15 pg/ml de estradiol, contrario a lo que ocurre con los niveles de FSH que comienzan a elevarse mayor de 25mU en la fase folicular temprana. (5)

La posmenopausia temprana de acuerdo a la clasificación de STRAW + 10 los categoriza en:

Estadios +1a, +1b,+1c: Sigue en aumento los niveles de FSH mientras el estradiol sigue disminuyendo, hasta aproximadamente dos años después del último período menstrual, posteriormente las concentraciones hormonales se estabilizan.

Estadio +1a: Marca el final del periodo de 12 meses de amenorrea, esto corresponde al final de la “perimenopausia”.

Estadio +1b: Comprende cambios rápidos en la media de las concentraciones de FSH y estradiol, se estima que los dos períodos +1a y +1b en conjunto tienen una duración promedio de dos años, los síntomas que con mayor probabilidad predominaran son los vasomotores.

Estadio +1c: Representa el período de estabilización de las altas concentraciones de FSH y las bajas concentraciones del estradiol, lo cual se estima que dura 3 a 6 años, es decir toda la posmenopausia temprana dura aproximadamente cinco a ocho años, estado óptimo para iniciar terapia hormonal de reemplazo.

Posmenopausia tardía (Estadio+2): Representa el período de la función endócrina reproductiva son limitados y el proceso de envejecimiento somático predomina, los síntomas de sequedad vaginal y la atrofia urogenital se hacen presentes en este momento.

De hecho, desde el punto de vista terapéutico, uno de los objetivos de la terapia hormonal con estrógenos consiste en restablecer los niveles de dicha hormona a aproximadamente 50 pg/ml, los cuales son suficientes para suprimir el síndrome climatérico, prevenir la osteoporosis y reducir algunos factores de riesgo cardiovascular.

(6)

Tipos de Estrógenos.

Los estrógenos son de dos tipos: los naturales y los sintéticos. Los primeros, son los más importantes, entre ellos el 17 β estradiol (E2), estrona (E1) y estriol (E3).

En tanto que los segundos son el resultado de diversas manipulaciones del grupo etinilo en C17 (etinilestradiol, mestranol) que en el organismo se desmetila y se convierte en etinilestradiol, y quinestrol, las sustituciones de los radicales le confieren mayor potencia a la molécula original, además de ser más resistentes que el estradiol a la metabolización hepática.

TIPO DE ESTRÓGENOS

| NATURALES | SINTÉTICOS |
|--|---|
| A) Estradiol (17 β estradiol) | A) Esteroidales (derivados de estradiol) |
| Estradiol Benzoato | Etinilestradiol |
| Estradiol Valerato | Mestranol |
| Estradiol Cipionato | B) No esteroidales (derivados de estilbena) |
| Estradiol Enantato | Dietilestilbestrol |
| B) Estrógenos Equinos Conjugados (EEC) | Dienestrol |
| C) Estrona | C) Estrógenos conjugados sintéticos. |
| D) Estriol | D) Estrógenos esterificados sintéticos |

Tabla 1: Clasificación estrógenos naturales y sintéticos

Otros esteroides naturales son los obtenidos de la orina de caballo y yeguas equilina y equilinina. Existen también ésteres de estradiol (valerato y succinato) para administración oral y otros ésteres en suspensión acuosa u oleosa para administración intramuscular (cipionato, propionato, valerato).

Características farmacocinéticas

Los estrógenos plasmáticos se unen a la SHBG (globulina fijadora de hormonas sexuales) la cual se disocia, para entrar a la célula y unirse a sus receptores α y β , la fracción libre es metabólicamente activa, sin embargo la estrona y estriol tienen poca afinidad por los receptores de estrógeno y sus derivados son insolubles en lípidos y se excretan por vía biliar.

Los estrógenos se absorben bien por cualquier vía, pero los estrógenos naturales por vía oral sufren una rápida inactivación intestinal y hepática produciendo un elevado índice estrona-estradiol. Los estrógenos de catecol pueden actuar como neurotransmisores en el SNC, en altas concentraciones pueden inhibir la activación de las catecolaminas.

La metabolización de los estrógenos es estimulada por diversos inductores, entre ellos los barbitúricos y la rifampicina que actúan sobre el citocromo p450.

Estrógenos equinos conjugados

Los estrógenos conjugados son una combinación de las sales sódicas de los ésteres sulfato de la estrona y equilina, similares a los eliminados en la orina de yeguas embarazada, que se pueden administrar por vía oral. Contienen al menos 10 componentes que son ésteres sulfatados de estrógenos saturados y no saturados del anillo β .

| EEC | Porcentaje |
|--|-------------------|
| 1. Estrona | 49.3% |
| 2. Equilina | 22.4% |
| 3. 17-α dihidroequilina | 13.8% |
| 4. 17-β estradiol | 4.5% |
| 5. Δ 8,9 dihidroestrona | 3.5% |
| 6. Equilenina | 2.2% |
| 7. 17-β dihidroequilina | 1.7% |
| 8. 17-α dihidroequilenina | 1.2% |
| 9. 17-α estradiol | 0.9% |
| 10. 17-β dihidroequilenina | 0.5% |

Tabla 2: Componentes de los Estrógenos equinos conjugados

Aunque todos ellos son biológicamente activos, ciertos componentes en forma individual han mostrado alta potencia estrogénica como son los sulfatos de equilina, Δ 8,9 dehidroestrona, 17 beta dehidroequilina y estrona.

Los complejos procesos metabólicos involucrados en la administración de estrógenos equinos y la interrelación entre sus diferentes componentes, han llevado a algunos investigadores a inferir que cualquier variedad de estrógeno conjugado que no contengan exactamente los mismos componentes que el equino, podría no ofrecer los mismos efectos y beneficios clínicos.

Efectos biológicos de los estrógenos y sus receptores.

Básicamente, los efectos biológicos de los estrógenos son el resultado de su unión con los receptores específicos, alfa y beta, en el núcleo celular con efecto estrogénico en los tejidos blanco. Estos activan los genes cambiando la conformación del receptor, lo cual explica el efecto agonista o antagonista para ciertos tejidos, dependiendo del tipo de estrógeno; es decir presentan selectividad tisular.

RECEPTORES ESTROGÉNICOS DISTRIBUIDOS EN LOS TEJIDOS

| TEJIDOS | RECEPTOR α | RECEPTOR β |
|------------------|-------------------------------------|------------------------------------|
| Ovario | + Células teca | + Células granulosa |
| Útero | + | + Células estromales |
| Vagina | + pre y posmenopausia | + premenopausia |
| Tracto urinario | - | + |
| Glándula mamaria | + Lobulillares | + Estroma y grasa |
| SNC | + | - |
| Cardiovascular | + | + |
| Óseo | + | + |

Tabla 3: Receptores estrógenicos en los diferentes sistemas

Como consecuencia de la activación de los receptores específicos situados en los órganos, las hormonas estimulan el desarrollo y las características sexuales, promueven el crecimiento, desarrollo de útero, vagina, vulva y trompas de Falopio.

Favorecen el desarrollo mamario al provocar el crecimiento de los conductos, del estroma y el acúmulo de grasa. Además del crecimiento óseo y el cierre de las epífisis.

(7)

Efectos metabólicos y cardiovasculares

Los estrógenos presentan cierta actividad anabólica que se traduce en retención de nitrógeno, sal y agua, con tendencia a la formación de edemas. Reducen la capacidad secretora del hígado para ciertos iones orgánicos y pueden incrementar la síntesis de enzimas y favorecer la retención de bilirrubina. Se modifica la composición de la bilis, lo que puede originar colelitiasis. Favorecen también la síntesis de varios factores de la coagulación (II, VII, IX y X) y el plasminógeno, y disminuyen la actividad de la antitrombina III. (8)

A dosis estrictamente sustitutivas, como las que se usan en el tratamiento de la menopausia, los estrógenos tienen un efecto beneficioso a nivel cardiovascular, este efecto se debe a múltiples mecanismos.

Los estrógenos a estas dosis aumentan la producción de prostaciclina y óxido nítrico en el endotelio vascular, mientras que reducen la producción de tromboxano A₂ en las plaquetas y de endotelina. Los estrógenos en mujeres posmenopáusicas mejoran la sensibilidad a la insulina, mejoran el perfil lipídico y favorecen la formación de colaterales. Por todo ello mejoran el riesgo cardiovascular. (9)

Los Estrógenos en el Sistema Nervioso Central.

Los esteroides sexuales ejercen una función en el sistema nervioso central (SNC), son responsables de la sensación psicológica de bienestar en mujeres estrógeno-deficientes. Estas acciones son dependientes de estrógenos, progestágenos y andrógenos.

Las hormonas sexuales modifican los niveles de neurotransmisores y neuromoduladores, influyendo en su síntesis y metabolismo, produce incremento en el nivel de serotonina cuya depleción favorece la depresión, aumento de la dopamina y disminución de la noradrenalina intrahipotalámica. (10).

El SNC, ha demostrado la existencia de receptores estrogénicos que se distribuyen por núcleos especiales. La región basal medial hipotalámica es un sitio particularmente rico en receptores estrogénicos. El estrógeno puede influir en los procesos neurológicos en varias formas:

En el cerebro se une a receptores intracelulares específicos, α y β los receptor α se encuentra en mayor abundancia en el hipocampo y en la corteza cerebral, lo que sugiere que las acciones estrogénicas influidas por el receptor podrían ejercer un papel en las funciones cognitivas, estimulando la plasticidad cerebral y la sinapsis, disminuyendo la formación del β amiloide, además de influir en la conducta sexual y en la libido. (11)

La utilización clínica de los estrógenos

Las deficiencia de estrógenos incluyen los síntomas vasomotores, atrofia urogenital, trastornos cognoscitivos y del estado de ánimo. Los síntomas vasomotores son oleadas de calor acompañadas de diaforesis con predominio nocturno, son los más frecuente, afectando hasta un 80% de las mujeres la mayoría suele presentarlo de 6 meses hasta 2 años. (12)

Los estrógenos tienen un papel importante, son los reguladores principales de la fisiología vaginal, a través de sus receptores incrementa el flujo sanguíneo, mejoran el grosor epitelial, disminuye el pH, aumentando la secreción y lubricación. El pH ácido de las secreciones vaginales es un componente importante en la defensa inespecífica contra patógenos, con la estimulación estrógenica el epitelio vaginal produce mayor cantidad de glucógeno, el cual se degrada a glucosa, los lactobacilos metabolizan esta glucosa, produciendo ácido láctico incrementando el pH vaginal entre 3.5 y 4.5. (13)

El pH alcalino permite la proliferación de patógenos de la flora fecal. Estos factores condicionan infecciones, traumatismos y dolor que puedan originar dispareunia. La terapia hormonal tiene como finalidad restaurar la fisiología urogenital y por consecuente aliviar estos síntomas. (14)

A través del tiempo se ha buscado el estrógeno ideal el cual ofrecería:

1. Un estado hormonal a un nivel perimenopáusico.
2. Inducir lo menos posible la síntesis de proteínas hepáticas.

-
3. Controlar con la menor dosis, la sintomatología y efectos metabólicos.
 4. Liberarse a los tejidos blanco, en forma sostenida.
 5. Permitir una vía de administración cómoda para la paciente

Indiscutiblemente, los estrógenos equinos han sido los fármacos más estudiados en relación con la terapia hormonal de reemplazo, con experiencia en varios millones de usuarias, particularmente en la Unión Americana.

De ésta forma se ha demostrado sus efectos benéficos para suprimir el síndrome climatérico, prevenir la osteoporosis y reducir algunos factores de riesgo cardiovascular, Sin embargo, debe recordarse que la FDA solo ha aprobado las primeras dos indicaciones. Cuando se inicia la terapia hormonal debe ser consistente para lograr metas individualizadas para cada paciente, tomando en cuenta los riesgos, beneficios y costos. (15)

Estrógenos y la mama.

La incidencia de cáncer de mama varía en todos los países, el grado de relación entre cáncer de mama y la TH en la posmenopausia aún es controvertido, el posible aumento del riesgo de cáncer de mama relacionado con la TH en la menopausia es pequeño (menos de 0.1% por año o una incidencia <1.0 por cada 1,000 mujeres por año) y más bajo que el aumento de los riesgos relacionados con factores comunes de estilo de vida, como la reducción en la actividad física, la obesidad y el consumo de alcohol.

La información del WHI no mostró mayor riesgo en las usuarias de primera vez durante cinco a siete años desde el inicio del tratamiento. Este estudio también demostró que 7.1 años de tratamiento sin oposición con estrógenos equinos conjugados disminuyó el riesgo de cáncer de mama y la mortalidad en las mujeres histerectomizadas.

Además, no parece existir diferencia en el riesgo entre las vías oral y transdérmica de administración de estrógenos, sin embargo no contamos con suficiente información de estudios clínicos con poder estadístico adecuado para evaluar plenamente las posibles diferencias en la incidencia de cáncer de mama con diferentes tipos, dosis y vías de administración de estrógenos. La densidad mastográfica basal es un factor de riesgo independiente de cáncer de mama. (16)

La terapia estrógenica con dosis baja

La eficacia del TH para el alivio de los síntomas vasomotores en mujeres posmenopáusicas está bien establecida, al igual que la preocupación por la aparición de efectos secundarios; por ello, se prodigan los ensayos con dosis hormonales más bajas que las convencionales. Numerosos estudios de corta duración han demostrado la eficacia de las bajas dosis para aliviar los sofocos, y casi equiparan su efecto al de la dosis comúnmente administradas.

Estos resultados, afirman la eficacia de dosis bajas de estrógenos para los síntomas climatéricos.

| Estrógenos | ALTA | ESTÁNDAR | BAJA |
|-----------------------------|-------------|-----------------|---------------|
| ECC | 1.25mg | 0.625mg | 0.45 - 0.31mg |
| 17 β estradiol micronizado | 4mg | 2mg | 1mg |
| Valerato de estradiol | - | 2mg | 1mg |
| 17 β estradiol transdérmico | 100μg | 50μ | 25μ |

Tabla 4: Diferentes dosis de estrógenos equinos conjugados.

Para buscar la mejor dosis y la mejor terapéutica se han realizado varios estudios con dosis bajas, uno de estos se realizó en Barcelona demostrando la eficacia del TE para el alivio de los síntomas vasomotores en mujeres posmenopáusicas y evaluar la aparición de efectos secundarios,

Los resultados de este estudio concluyeron que la combinación de estas bajas dosis hormonales eran efectivas, con lo que disminuía el número y la gravedad de los sofocos. La baja dosis de Estrógenos equinos conjugados asociados al Acetato de medroxiprogesterona parecen ser tan eficaces como la misma asociación a dosis convencionales. (17)

Carranza-Lira y Cols. Utilizaron microdosis de estrógenos equinos conjugados (EEC) 0.15 mg/día en 18 mujeres posmenopáusicas sanas con síntomas vasomotores de moderados a severos y en otro grupo de similares características con dosis de 0.3 mg/día durante doce semanas. Para valorar los síntomas se usó el índice de Kupperman (IK).

Se observó una mejoría de la sintomatología en el 33y 47% respectivamente. Además se evaluó la línea endometrial y se observó un aumento promedio de la línea de 2.5 a 4.2 mm en el grupo de 0.15 mg EEC y de 3.5 a 6 mm en el grupo de 0.3 mg, diferencias que resultaron no significativas entre ambos grupos. Se concluyó que la dosis ultrabaja y baja fueron útiles para el control de los síntomas vasomotores y así los síntomas climatéricos. (18)

Rebar y su equipo, analizaron los síntomas y la calidad de vida mediante las escalas de Greene y de calidad de vida en menopáusicas, observaron reducción significativa en las puntuaciones totales de los síntomas cuando se tomaban estrógenos esterificados (0.3 mg/día), y mejoro la calidad de vida de acuerdo a la escala de Greene. (19)

El estudio KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) fue un estudio clínico, con asignación al azar y controlado, realizado con el propósito de aclarar la controversia que causaron los estudios previos de riesgo-beneficio del consumo de estrógenos en la mujer posmenopáusica. Además de analizar la ventana de oportunidad terapéutica para el consumo de estrógenos a dosis bajas en mujeres sanas con menopausia reciente, sus resultados fueron el uso de estrógeno al inicio de la menopausia proporciona un efecto benéfico a la pared vascular, conservando la elasticidad, previo a la formación de la placa de ateroma originado un menor riesgo de trombosis. (20)

En un estudio de revisión se observó que las dosis bajas de terapia hormonal continua combinada alivian los síntomas climatéricos, conservan la densidad mineral ósea y se asocian con menor riesgo de enfermedad arterial coronaria, tromboembolismo venoso y enfermedad vascular cerebral. Asimismo, no se ha observado incremento en el riesgo de cáncer de mama. El sangrado por interrupción en los primeros meses es menos frecuente con estas dosis y las mujeres tienen amenorrea con mayor facilidad. Estos regímenes son inocuos para el endometrio y bien tolerados con menor incidencia de eventos adversos que con las dosis estándar. (21)

Los esquemas de dosis bajas deben considerarse al inicio del climaterio en pacientes mayores (para minimizar los efectos colaterales y permitir mayor apego al tratamiento) y para mujeres en la posmenopausia temprana (para que les permita adaptarse a la terapia). Suspender la terapia hormonal como alternativa de tratamiento no es la mejor opción. Según lo revisado, puede observarse que sus dosis bajas, en cualquier esquema, permiten tratar, sin daño adicional, a la mujer climatérica.

Escalas de medición para síntomas en la menopausia.

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), ha sido definida como “el nivel de bienestar y satisfacción del individuo, tanto físico como mental y social en relación con los problemas de salud”. (22) Mediante él se evalúa el impacto de la enfermedad, condición o trastorno en la vida de la persona. Para comprender qué repercusión tiene y cuáles son los aspectos involucrados.

A partir de los últimos veinte años se han hecho notables esfuerzos para medir y objetivar la CVRS en la mujer; para que esa apreciación subjetiva respecto al estado físico, mental, social y cultural pueda ser valorado objetivamente por el equipo de salud. Específicamente durante el climaterio ya que el hipoestrógenismo puede influir en grado variable sobre la calidad de vida de la mujer. Por lo tanto se ha buscado un instrumento psicométrico estandarizado validado y confiable para medir los síntomas climatéricos, tradicionalmente a partir de escalas clínicas, para evaluar la eficacia de las intervenciones médicas, es así como surgen varias pruebas entre ellas:

La escala Menopause Rating Scale (MRS) ésta fue desarrollada y validada, por un grupo de expertos a través de una red de investigación de varias instituciones entre ellas Organon, Universidad de Berlín, Infratest Munich, Shering AG y ZEG Berlín. La escala MRS fue desarrollado 1994 por un grupo de expertos de las Sociedades de Menopausia Alemana, Suiza y Austríaca revisaron las experiencias reportadas con relación a los síntomas vinculados con la menopausia, como respuesta a la falta de escalas estandarizadas para medir la gravedad de los síntomas del envejecimiento y su impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS).

Esta escala fue validada en 1996 en un estudio realizado con una muestra representativa de 683 mujeres alemanas de 45 a 60 años que completaron la escala MRS. Un seguimiento de 18 meses con la misma población de mujeres revalidó nuevamente la escala variando la puntuación original.

La escala modificada contiene cinco opciones de respuesta que representan cinco grados de severidad: asintomático (0 puntos), leve (1 punto), moderado (2 puntos), severo (3 puntos) e intenso (4 puntos).

El puntaje total de MRS que oscila entre 0 (asintomática) y 44 (grado máximo de disturbio por síntomas menopáusicos). Las puntuaciones mínimas y máxima varían entre las tres dimensiones dependiendo del número de quejas asignados a la dimensión respectiva de los síntomas: dominio psicológico, somato-vegetativa, urogenital.

Un instrumento fácil de manejar se convirtió en estándar para medir trastornos climatéricos y cumplió con las exigencias metodológicas de una escala de calidad de vida. La MRS es una escala bien definida de autoevaluación de los síntomas menopáusicos que permitiría de una manera práctica y rápida evaluar el impacto de cualquier intervención médica.

La escala fue diseñada para medir:

- a) La calidad de vida y la gravedad de los síntomas en las mujeres mayores.
- b) Para medir los cambios a través del tiempo y a través de las diferentes culturas (escala disponible en 25 idiomas)
- c) Para medir los cambios antes y después del tratamiento con la terapia de reemplazo hormonal.
- d) Para medir de manera estandarizada.

La MRS fue formalmente estandarizados de acuerdo a las normas psicométricas, en la estandarización de este instrumento, se identificaron tres dimensiones independientes que explica el 58.8% de la varianza total (análisis factorial): sub-escala psicológica, somato-vegetativa y urogenital. (23)

El reconocimiento cada vez mayor entre los clínicos y los investigadores de la función de los datos informados por los pacientes como medida de resultados encontró su camino en los requisitos emitidos por la FDA (EE.UU.) como la forma de desarrollar y evaluar las escalas relevantes. Esta escala sugiere una alta fiabilidad y una buena validez. Otra escala que se ha construido a partir de la medición de síntomas climatéricos basada en principios científicos objetivos es la Escala Climatérica de Greene.

Mediante el análisis factorial (técnica matemática multivariante que agrupa síntomas en áreas) a partir de 7 estudios, se seleccionaron 21 síntomas que se agruparon en los siguientes dominios: vasomotor, psicológico, somático. (24)

La medición única de los síntomas psicológicos de la escala original se dividió para formar dos mediciones: ansiedad y depresión. Se añadió un aspecto adicional de pérdida del "interés sexual". Se espera que la sexualidad sea un aspecto al que se le de seguimiento por medio de una evaluación más apropiada y sensible de los problemas que pueden manifestarse en esa área.

Actualmente se considera importante evaluar de manera independiente la sexualidad durante la menopausia. Uno de los cuestionarios más citados en la bibliografía, utilizado y validado, es el Mc Coy Female Sexuality Questionnaire (MFSQ) Este cuestionario se refiere a la función sexual durante el último mes. Contiene 9 ítems que se valoran de 1 a 7, la puntuación más alta indica alto grado de satisfacción sexual. Los ítems 2 y 4 exploran la libido; los 1, 3 y 5 la satisfacción y respuesta sexual. Finalmente los 6 y 7 investigan la valoración de la pareja masculina. (25)

Se seleccionó la escala MRS ya que posee las esfera somático–vegetativa el principal síntoma, la esfera psicológica en segundo parámetro en frecuencia y la sexual un parámetro difícil de exteriorizar y valorar haciendo una escala completa para utilizar siendo superior a la tradicional escala de Grenne que solo incluye un ítem para la esfera sexual.

ESCALA DE MENOPAUSIA

| Síntomas: | ninguno | poco severo | moderado | severo | Muy severo |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | ----- | ----- | ----- | ----- | |
| Puntuación = | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 1. Sofocos, sudoración, bochornos..... | <input type="checkbox"/> |
| 2. Molestias del corazón (cambios inusuales en el latido del corazón, saltos en el latido, que se dilate su latido, opresión) | <input type="checkbox"/> |
| 3. Problemas de sueño (dificultad en conciliar el sueño en dormir toda la noche y despertarse temprano) | <input type="checkbox"/> |
| 4. Estado de animo depresivo (sentirse decaída, triste, a punto de las lágrimas falta de ganas, cambios de humor)..... | <input type="checkbox"/> |
| 5. Irritabilidad (sentirse nerviosa, tensa agresiva) | <input type="checkbox"/> |
| 6. Ansiedad (impaciencia, pánico)..... | <input type="checkbox"/> |
| 7. Agotamiento físico y mental (descenso general en su desempeño , deterioro de la memoria, falta de concentración, falta de memoria) | <input type="checkbox"/> |
| 8. Problemas sexuales (cambios en el deseo sexual en la actividad y satisfacción) | <input type="checkbox"/> |
| 9. Problemas de vejiga (dificultad a orinar, incontinencia, deseo excesivo de orinar)..... | <input type="checkbox"/> |
| 10. Resequedad vaginal (sensación de resequedad, ardor y problemas durante la relación sexual) | <input type="checkbox"/> |
| 11. Problemas musculares y en las articulaciones, (dolores reumatoides y en las articulaciones)..... | <input type="checkbox"/> |

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La terapia hormonal sin duda ha sido uno de los temas más controvertidos de la ginecología actual, debido a la amplia gama de fármacos con diferentes dosis y diversas vía de administración originando una serie de efectos sistémicos. Se ha buscado la terapia hormonal ideal que debería de aliviar la sintomatología climatérica, no estimular el endometrio, prevenir la pérdida de masa ósea, aumentar la densidad mineral ósea en pacientes osteoporóticas, sin ejercer efecto adverso a nivel cardiovascular. Además de ofrecer beneficios a corto plazo: mejorar los síntomas vegetativos (sudoraciones, bochornos, palpitaciones, mareos, vértigos) síntomas psicológicos (irritabilidad, ansiedad, nerviosismo, estados depresivos agudos). Y beneficios a largo plazo reducir enfermedad cardiovascular cuando se administre en forma oportuna.

A través de los estudios realizados, se comprobó la eficacia de la TH estrógena en la mejoría de los síntomas climatéricos, así como el uso de dosis bajas o ultrabajas con el mismo efecto terapéutico en las pacientes.

Este estudio pretende valorar la eficacia, agregando parámetros clínicos y de laboratorio que corroboren la efectividad terapéutica y objetivar estos cambios a través de la escala y proponer una nueva terapéutica con dosis bajas de estrógenos. Actualmente existe la tendencia a disminuir la dosis exógena con la misma eficacia disminuyendo los riesgos secundarios tras la administración del fármaco y mejorar consecuentemente la calidad de vida. (26)

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es el efecto en la mejora de los síntomas climatéricos con el uso de terapia hormonal estrógenica a dosis baja (0.312mg/día) versus la dosis habitual (0.625mg/día) de estrógenos equinos conjugados administrados por vía oral durante doce semanas de tratamiento continuo?

JUSTIFICACIONES

A través del tiempo se ha propuesto nuevas terapéuticas hormonales y escalas objetivas para valorar el síndrome climatérico y mejorar las condiciones propias del envejecimiento fisiológico y ofrecer una mejor calidad de vida. Se utilizó la escala MRS ya que es un instrumento validado y utilizado actualmente en la encuesta nacional de climaterio un punto importante de comparación con la población del estudio.

El conocer con mayor detalle los cambios que acontecen en la menopausia temprana permitirán valorar mejor a la población, realizando un diagnóstico oportuno, seleccionar el tratamiento adecuado para cada paciente de acuerdo a sus factores de riesgo y disminuir costos de tratamiento, mejorar el apego con menos efectos secundarios y así mejorar la calidad de vida, siempre respetando las preferencias personales de la usuaria, e informarle sobre los posibles efectos secundarios.

De acuerdo a las distintas revisiones realizadas, la terapia hormonal de reemplazo, sigue siendo el tratamiento de elección en las pacientes sin contraindicación. Existe una serie de debates sobre en que momento debe ser prescrita en cuanto al tiempo y cual es la mejor dosis con los menores riesgos colaterales. Con la terapia hormonal de reemplazo, han surgido nuevas estrategias para identificar las pacientes que obtendrán los mejores beneficios, además de evaluar la mejor dosis con los menores efectos secundarios indeseables.

Existen estudios de manejo con bajas dosis 0.312 mg y sus efectos pero no objetivado en las esferas mencionadas en la población femenina que recibe terapia hormonal de reemplazo. Así como tampoco hay evidencia de que hallan valorado algunos otros parámetros que se mencionan en este estudio con las dosis bajas de 0.312 mg.

El fármaco elegido para este estudio fueron los estrógenos equinos conjugados, ya que es el fármaco disponible a nivel institucional y el único aprobado por la FDA. Además de ser un fármaco con menor riesgo a nivel mamario. Esto nos hace reflexionar sobre la importancia de la menopausia, con lo cual se requiere valorar la mejor dosis de administración de la terapéutica hormonal, evaluar las diferentes esferas con una adecuada orientación sobre esta etapa su diagnóstico oportuno para evitar complicaciones a largo plazo y un tratamiento dirigido de acuerdo a la sintomatología clínica, favorecer los factores de riesgo y preferencias terapéuticas obteniendo con todo esto una mejor calidad de vida y un digno envejecimiento.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la eficacia terapéutica entre la dosis baja de 0.312 mg y la dosis estándar 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados para mejorar la sintomatología climatérica evaluada por la escala de Menopause Rating Scale en la población mexicana de la consulta externa de Ginecología del Hospital de Regional de Tlalnepantla.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Medir la sintomatología en el grupo A (dosis estándar) y B (dosis bajas) en condiciones basales mediante la escala de Menopause Rating Scale.
2. Medir la sintomatología en el grupo A (dosis estándar) y B (dosis bajas) posterior a 12 semanas de tratamiento mediante la escala Menopause Rating Scale.
3. Determinar el nivel estrogénico a través del porcentaje celular para el grupo A (dosis estándar) y B (dosis bajas) pre-tratamiento.
4. Determinar el nivel estrogénico a través del porcentaje celular para el grupo A (dosis estándar) y B (dosis bajas) post-tratamiento.
5. Valorar los niveles de Hormona folículo estimulante séricos en el grupo A (dosis estándar) y B (dosis baja) basal.
6. Valorar los niveles de Hormona folículo estimulante séricos en el grupo A (dosis estándar) y B (dosis baja) posterior a 12 semanas de tratamiento.
7. Evaluar el pH vaginal en el grupo A (dosis estándar) y B (dosis baja) al inicio del tratamiento.
8. Evaluar el pH vaginal en el grupo A (dosis estándar) y B (dosis baja) posterior a 12 semanas de tratamiento.

HIPÓTESIS NULA

El uso de estrógenos equinos conjugados a dosis bajas de 0.312 mg/día no mejora la sintomatología climatérica de acuerdo a la escala MRS (Menopause Rating Scale) comparados con la dosis estándar 0.625 mg/día.

HIPÓTESIS ALTERNA

El uso de estrógenos equinos conjugados a dosis bajas de 0.312 mg/día es igual de efectiva mejorando la sintomatología climatérica de acuerdo a la escala MRS (Menopause Rating Scale) comparado con las dosis estándar 0.625 mg/día.

METODO

Se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado en donde se incluyó a mujeres provenientes de la consulta externa del servicio de Ginecología del Hospital Regional Tlalnepantla durante el periodo del 01 de Octubre de 2012 al 31 de Agosto de 2013. Se reclutaron 65 pacientes, 4 pacientes fueron excluidas por ausencia en el seguimiento, todas ellas en un rango de edad de 40 a 59 años y diagnosticadas con menopausia temprana (menor a seis años posterior a la fecha de última menstruación). Se asignaron al azar en dos grupos experimentales, el grupo A se utilizó dosis estándar (0.625 mg/día) y el grupo B se utilizó dosis bajas (0.312 mg/día) de estrógenos equinos conjugados, durante doce semanas de tratamiento.

El estudio se realizo en dos tiempo, el primero fue seleccionar a las pacientes a través de la historia clínica valorando los riesgos probables de la terapia estrógenica, se otorgo el consentimiento informado y se procedió a realizar exploración ginecológica que incluía toma de citología cervical o vaginal realizada con la técnica de Papanicolaou reportando el porcentaje estrogénico por el servicio de patología. Para la medición de pH vaginal, se utilizó tiras reactivas Universal Test Paper se colocó la tira reactiva en tercio medio de mucosa vaginal determinado pH a través de la escala de color. y posteriormente se solicitaron estudios de laboratorio complementarios entre ellos niveles séricos de FSH (hormona folículo estimulante) realizado en la Institución con el analizador automático de inmunología tipo Beckam Coulter DXI 600.

Se revaloraron en doce semanas posterior a tratamiento estrógeno, se aplicó nuevamente la escala MRS, toma de citología vaginal o cervical, medición de pH, niveles séricos de FSH.

Los tipos de Terapia Hormonal de Reemplazo que se utilizaron fueron:

- I. Estrógenos conjugados de origen equino, grageas de 0.625 mg. Administración: una gragea vía oral cada 24 horas, se indicó en mujeres asignadas al grupo A (n 27)
- II. Estrógenos conjugados de origen equino, grageas de 0.625 mg. Administración: media gragea vía oral cada 24 horas, en mujeres asignadas al grupo B. (n 34)

Para evaluar la intensidad de la sintomatología climatérica se utilizó la escala Menopause Rating Scale (MRS). Una escala auto-aplicable validada para la población mexicana, ésta compuesta por once ítems agrupados en 3 dominios somático-vegetativo, psicológico y urogenital, cada pregunta tiene cinco respuestas posibles desde asintomática hasta muy severa. El dominio somático y psicológico la puntuación máxima es de 16 y para el dominio urogenital es de 12 puntos.

En la esfera somático-vegetativa incluye bochornos, molestias cardiacas, musculares, articulares y alteraciones del sueño. En la esfera psicológica se agrupan depresión, irritabilidad, ansiedad, cansancio físico y/o mental y por último la esfera urogenital que incluye sequedad vaginal, alteraciones sexuales y urinarias. La puntuación mínima en la escala fue de 14 hasta 44 puntos totales. Se aplicaba el test en la primera visita médica previo a uso de terapia hormonal junto con la autorización del consentimiento informado, posteriormente se aplicó en doce semanas posteriores al tratamiento

Para analizar la información se realizó una hoja de cálculo en el programa Excel, como base de datos, en el cual se incluyeron la hoja del Anexo 3. Los datos serán analizados utilizando la pruebas estadísticas de "t" de student, regresión lineal y ANOVA de dos vía con prueba post análisis de Bonferroni. Los análisis estadísticos fueron realizados mediante la aplicación Graphpad PRISM 5.0. Se considera un nivel de significancia los valores de $p < 0.05$. El cálculo del tamaño de muestra se realizó tomando en cuenta un valor significativo de 0.05 con un intervalo de confianza de 10%, esto reducirá los errores estadísticos tipo I. El tamaño de muestra mínimo determinado fue de 20 pacientes por grupo. Se correlacionaron los dos grupos mediante la prueba de T de Student para las variables cuantitativas y prueba de X^2 para las variables cualitativas. Se consideró un valor significativo $p < 0.05$.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El estudio de investigación y el consentimiento informado (anexo 2) fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Regional de Tlalnepantla, el seguimiento se realizó con apego a las normas de las Buenas Prácticas Clínicas además respetando los derechos de los pacientes.

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

| Variables | Definición conceptual | Definición operacional | Medición | Tipo de variable |
|---|---|-------------------------------|---|-------------------------|
| Nivel estrogénico en la citología vaginal | Índice de maduración celular | Diagnóstico | 1.- > 65% 2.- < 65% | Cuantitativa continua |
| Niveles séricos de FSH | Parámetro séricos de FSH endógeno | Diagnóstico | 1.- < 25pg/ml 2.- > 25pg/ml | Cuantitativa continua |
| pH vaginal | Escala de medición ácido-alcalina. | Átropa | 1.- pH 4 2.- pH 5 3.- pH 6 4.- pH 7 | Cuantitativa continua |
| Edad | Tiempo que transcurre desde el nacimiento | Condición | 1.- 41-49 años 2.- 50-59 años | Cuantitativa discreta |
| Menopause Rating Scale | Escala para determinar la sintomatología clínica y la calidad de vida | Diagnóstico | 1.-No o Leve 2.-Moderada 3.-Severa 4.-Muy severa | Cuantitativa ordinal |

Tabla 5: Las variables realizadas para el estudios.

Criterios de inclusión:

- Aquellas que firmaron el consentimiento informado.
- Que aceptaron de manera voluntaria ingresar al estudio.
- Con diagnóstico de menopausia temprana.
- Paciente con ausencia de menstruación por más de 1 año y menor a seis años de su fecha de última menstruación.
- Indicación de Terapia Hormonal de Reemplazo.
- En menopausia natural o quirúrgica sin tratamiento hormonal previo.

Criterios de exclusión

- Aquellas que no desean participar en el estudio.
- Estudios incompletos.
- Contraindicación de Terapia Hormonal.
- Tratamiento previo de Terapia Hormonal.
- Tratamiento farmacológico que altere el metabolismo hepático.
- Antecedente de infarto agudo al miocardio.
- Antecedentes de tromboembolia pulmonar.
- Cáncer estrógeno-dependientes.

Criterios de eliminación

- Abandonaron el tratamiento.
- Aquellas que no acudieron a seguimiento.
- Pacientes que decidieron no continuar con tratamiento hormonal.

RESULTADOS

Los datos obtenidos a través de la escala MRS en la población estudiada reportaron la intensidad de los síntomas por dominios: la primer esfera fue la somático-vegetativo para el grupo A (dosis estándar) en condiciones basales presento una media de 7.8 puntos con una desviación estándar de ± 3.3 posterior a tratamiento reporto 3.9 puntos ± 2.9 desviaciones estándar y una significancia de $p < 0.0001$. Para el grupo B (dosis baja) en condiciones basales mostro una media de 7.9 ± 3.3 desviaciones estándar posterior a tratamiento mostro una media de 3.9 ± 2.9 desviaciones estándar con una significancia de $p < 0.0001$.

Para el dominio psicológico en el grupo A reporto una media de 7.5 ± 4.2 desviaciones estándar y posterior a tratamiento 4.1 ± 3.4 desviaciones estándar con una significancia de $p < 0.0001$, para el grupo B en condiciones basales arrojó una media de 7.6 ± 4.1 desviaciones estándar y posterior a tratamiento una media de 4.1 ± 3.3 desviaciones estándar y una significancia de $p < 0.0001$.

En la esfera urogenital grupo A pre-tratamiento reporto una media de 5.4 ± 2.8 desviaciones estándar, posterior a tratamiento mostro una media de 2.5 ± 2.6 desviaciones estándar con una significancia de $p < 0.0001$, para el grupo B presento una media de 5.4 ± 2.8 desviaciones estándar pos-tratamiento con una media de 2.6 ± 2.6 desviaciones estándar con una significancia de $p < 0.0001$.

El puntaje total en el grupo A en estado basal la media fue de 20.6 ± 8.8 desviaciones estándar posterior a tratamiento una media de 10.5 ± 7.1 desviaciones estándar con una significancia de $p < 0.0001$, para el grupo B en estado basal se determino una media de 20.7 ± 8.7 desviaciones estándar, posterior a tratamiento la media fue de 10.6 ± 7.1 desviaciones estándar con una significancia de $p < 0.0001$.

En los parámetros bioquímicos analizados, el nivel estrógeno evaluado con técnica de Papanicolaou en condiciones basales en el grupo A reporto una media de 0.3 ± 0.3 y posterior a tratamiento para el mismo grupo reporto una media de 0.4 ± 0.3 desviaciones estándar y una significancia de 0.38, estadísticamente no significativa, para el grupo B pre-tratamiento con una media de 0.4 ± 0.3 desviaciones estándar, posterior a tratamiento reporto una media de 0.4 ± 0.3 desviaciones estándar con una significancia estadísticamente no significativa de 0.20.

En los niveles séricos de FSH basal para el grupo A midió una media de 61.9 ± 35.2 desviaciones estándar, posterior a tratamiento la media fue 51.8 ± 28.9 desviaciones estándar con significancia no estadística de 0.23 y para el grupo B pre tratamiento una media de 62.8 ± 34.2 desviaciones estándar y posterior a tratamiento una media de 51.8 ± 28.8 con una significancia estadísticamente significativa $p < 0.05$.

El pH vaginal en el grupo A basal la media reportada fue 6.2 ± 0.6 desviaciones estándar, posterior a tres meses de tratamiento la media fue 5.4 ± 0.6 desviaciones

estándar con significancia $p < 0.01$ y para el grupo B basal la media fue 6.1 ± 0.7 desviaciones estándar, posterior a tres meses de tratamiento la media fue 5.4 ± 0.6 con significancia estadística del $p < 0.0001$.

El índice aterogénico basal en el grupo A fue 5.0 ± 1.4 desviaciones estándar y posterior a tratamiento 4.4 ± 1.1 desviaciones estándar con una significancia de 0.07, el grupo B en condiciones basales 5.0 ± 1.4 posterior a tratamiento 4.4 ± 1.1 con una significancia estadística de $p < 0.01$.

La distribución en porcentaje para los tres dominios; la sub esfera somático–vegetativo representó el 43%, la esfera psicológica obtuvo el 31% y finalmente la esfera urogenital con 3.0 % y el 23% de la población presentaba la misma intensidad para dos o más esferas, valorado por la escala MRS se muestra en el (Gráfico 1)

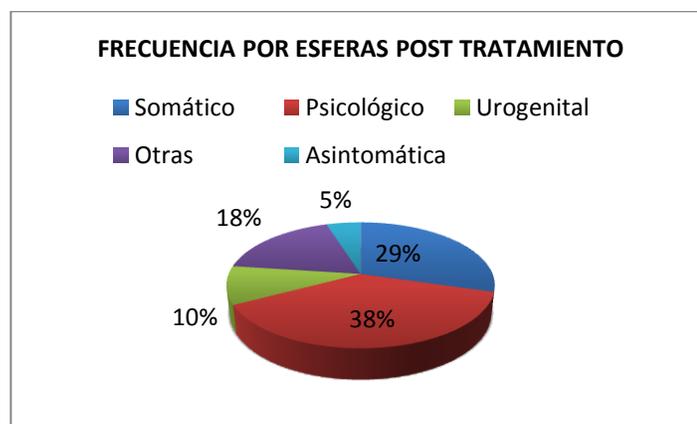
Gráfica 1: Principales sub–escalas afectada en la posmenopausia



Fuente: Base de datos de Excel.

En la valoración posterior a tratamiento la frecuencia cambio, predominó la esfera psicológica en un 38% el segundo lugar lo ocupó la esfera somático-vegetativa con el 29% que se correlaciona con el tratamiento hormonal estrógeno y finalmente la esfera urogenital con 10%, solo el 18% de la población presentó dos esferas afectadas con la misma intensidad y el 5% no referían síntomas. (Gráfico 2)

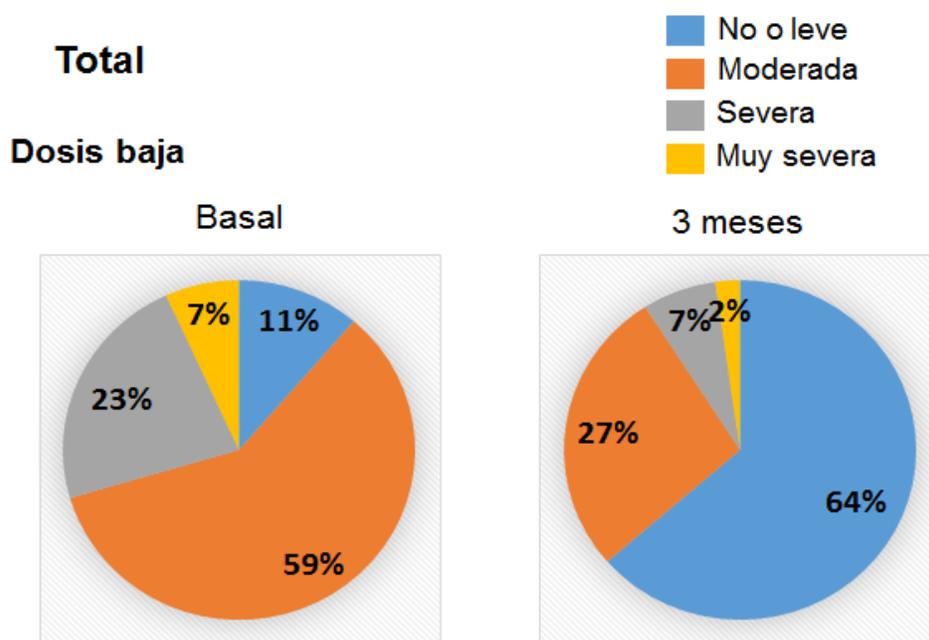
Gráfica 2: Representa las sub-escalas en frecuencia posterior a tratamiento



Fuente: Base de datos de Excel.

En la puntuación total de la escala para el grupo A (0.625 mg/día) en condiciones basales se distribuyeron de acuerdo a la intensidad en síntomas leves o ausentes 20%, intensidad moderada 27%, severa 40% y muy severa 13%, posterior a tres meses de tratamiento en el puntaje total para este grupo se modificó a síntomas leves o ausentes 66%, moderados el 27% y severo el 7%. (Gráfico 3). En donde se demuestra la disminución en la intensidad de severa a leve o ausente.

Gráfica 4: Representa disminución de la intensidad de moderada a leve en el grupo B.



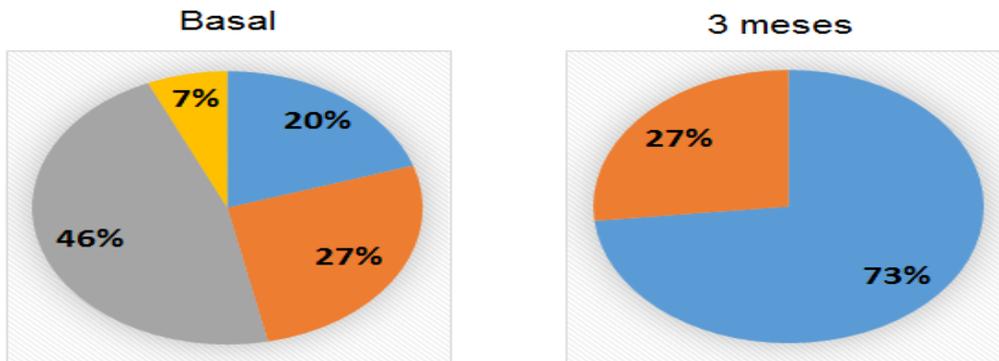
Fuente: Base de datos de Excel.

Los resultados en la esfera somático vegetativo medidos por rangos de intensidad en el grupo A de dosis estándar en estado basal fueron el 20% presento ausencia o síntomas leves el 27% moderado, 46% severa y 7% muy severa, posterior a tres meses de tratamiento el 73% presento síntomas ausentes o leves y el 27% presento una intensidad moderada, ninguna paciente presento síntomas severos o muy severos, esto refleja una mejoría marcada. (Gráfico 5)

Gráfica 5: Representa una mejoría en los síntomas somático vegetativos comparando pre tratamiento y post tratamiento.

Dominio somático

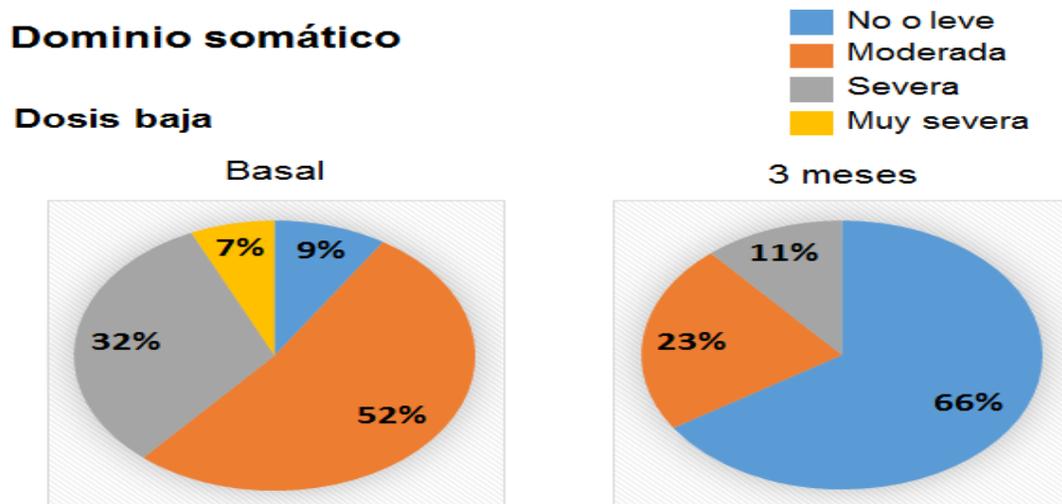
Dosis estándar



Fuente: Obtenida de la base de datos en Excel.

Los resultados para el grupo B en la esfera somático vegetativa en condiciones basales, el 9% presento síntomas leves o ausentes, el 52% una intensidad moderada, el 32% severa y solo el 7% muy severa posterior a tratamiento el 66% reporto una intensidad ausente o leve, el 23% moderada y el 11% una intensidad severa. El tratamiento hormonal disminuyo en forma significativa la intensidad de los síntomas de moderado a leve o ausente representado en el (Gráfico 6)

Gráfica 6: Muestra una intensidad moderada y posteriormente ausente o leve en el grupo de dosis baja de estrógeno.



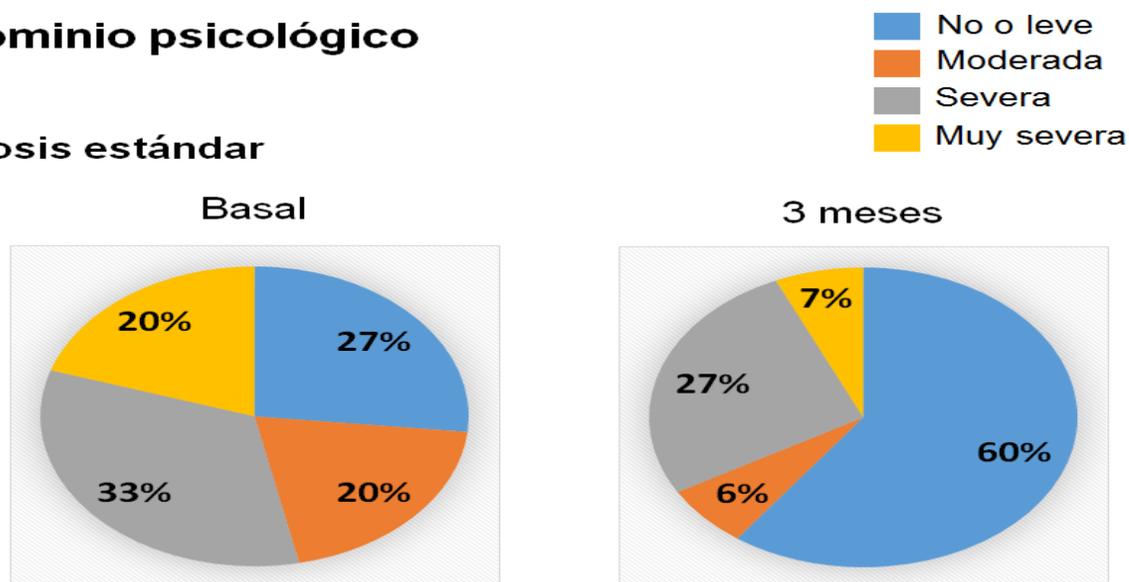
Fuente: Base de datos de Excel.

Con respecto a la esfera psicológica los puntajes basales para el grupo A (dosis estándar) fueron 27% síntomas leves o ausentes, 20% intensidad moderada, el 33% intensidad severa y 20% muy severa, pos tratamiento 60% ausente o leve, el 6% moderada, el 27% severa y solo el 7% muy severa con importantes cambios en esta esfera. (Gráfico 7)

Gráfica 7: Demuestra mejoría en la esfera psicológica de intensidad severa pasa a leve o ausente en el grupo A.

Dominio psicológico

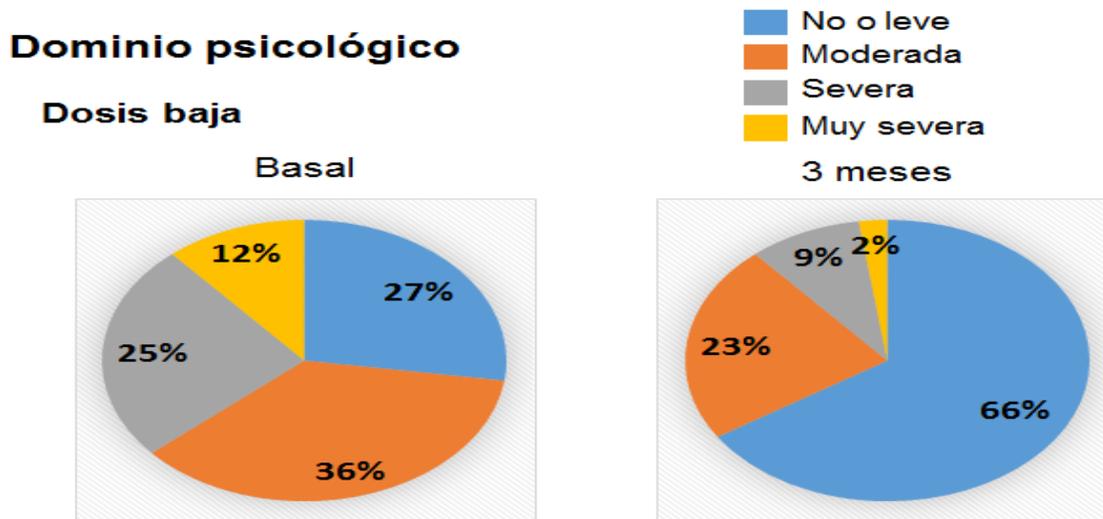
Dosis estándar



Fuente: Base de datos de Excel

Para el grupo B dosis baja pre tratamiento el porcentaje inicial fue 27% para leve o ausente, el 36% intensidad moderada, el 25% severa y solo el 12% muy severa al termino del tratamiento se redujo la intensidad reportando el 66% ausente o leve, el 23% moderada, el 9% severa y 2% muy severa. Otra esfera en donde se refleja la mejoría. (Gráfico 8)

Gráfica 8: La gráfica representa disminución en la intensidad de los síntomas de moderado a leve posterior a TRH en el grupo B.



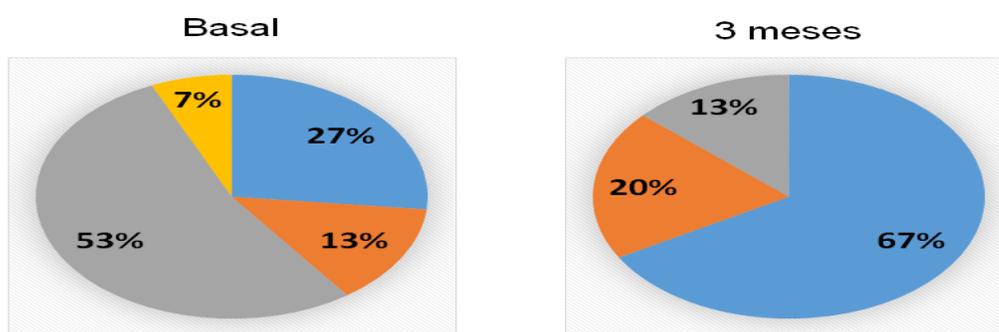
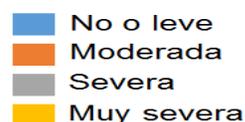
Fuente: Base de datos Excel.

La esfera urogenital mostro para el grupo A (dosis estándar) en condiciones basales fue de 27% con intensidad leve o ausente, el 13% moderada, el 53% una intensidad severa y 7% muy severa, pos tratamiento fue de 67% la población que reporto una intensidad ausente o leve, el 20% moderada y el 13% severa, y ausencia de síntomas muy severos muestra la mejoría. En la esfera urogenital fue una de las mas afectadas al aplicar la escala MRS, el 53% presentaban síntomas severos al iniciar tratamiento y posterior a tratamiento mejoro en forma importante a intensidad leve o ausente, se demuestra en el (Gráfico 9)

Gráfica 9: Muestra mayor efectividad en la esfera urogenital de intensidad severa pre-tratamiento a leve o ausente pos-tratamiento.

Dominio urogenital

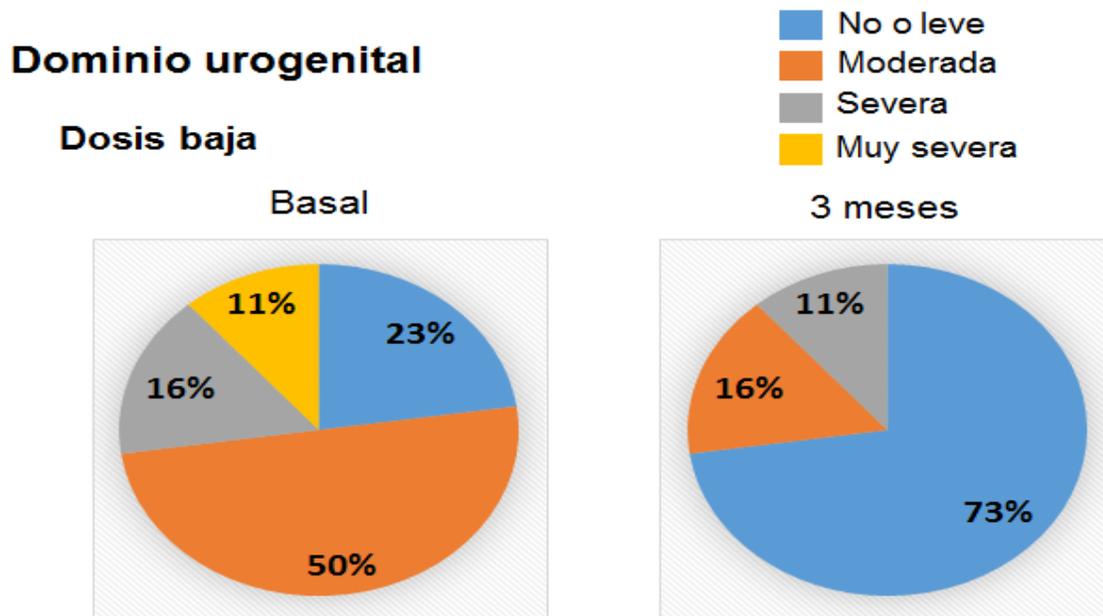
Dosis estándar



Fuente: Obtenida a través de la escala MRS y la base de datos de Excel.

En el grupo B (dosis baja) basal el 23% presentó ausencia o intensidad leve, 50% moderada, 16% severa y 11% muy severa, en la segunda evaluación mostró 73% ausente o leve, 16% moderada y 11% severa. Observamos que existió una disminución de la intensidad de los síntomas. En la población con dosis bajas muestra la misma tendencia que con dosis estándar antes de tratamiento reporta 50% con intensidad moderada y posterior a tratamiento con el 73% es decir más de la mitad de las pacientes reportaron mejoría con el tratamiento estrogénico, es decir existe mejoría con el uso de terapia hormonal estrógena independientemente de la dosis utilizada. (Gráfico 10)

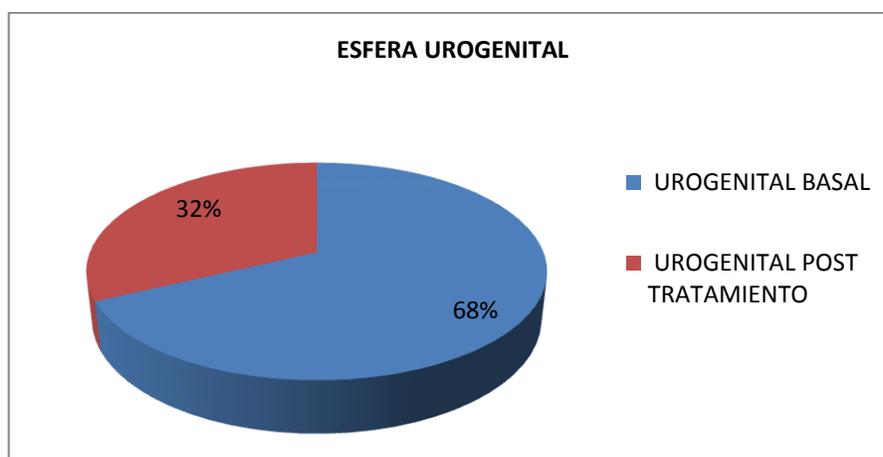
Gráfica 10: Representa la disminución en la intensidad de síntomas moderados a ausentes o leves a nivel urogenital.



Fuente: Base de datos de Excel.

En la esfera genitourinaria mostro una mejoría considerable redujo del 68% del total de la población a 32% posterior a tratamiento hormonal estrógeno, dato importante para esta esfera. (Gráfico 11)

Gráfica 11: Muestra disminución de los síntomas urogenitales en la población con la intervención hormonal.

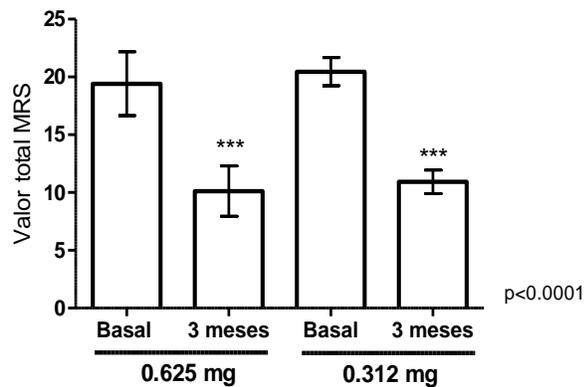


Fuente: Base de datos de Excel.

Esta grafica es muy representativa en donde observamos los resultados totales para la escala MRS, haciendo una comparación con ambos grupos de estudio, en condiciones basales y posterior a la intervención hormonal estrógenica, este análisis arroja qué tanto la dosis habitual de 0.625 mg cómo la dosis baja de 0.312 mg disminuye los síntomas con una significancia estadística importante $p < .0001$ para ambos grupos de estudio, un dato importante encontrado en la población de estudio.

EFICACIA DE LOS ESTROGENOS EQUINOS CONJUADOS A TRAVES DE LA MRS.

Gráfica 12. Refleja la mejoría de los síntomas con el uso de tratamiento hormonal estrógeno



Nota: La gráfica representa la mejoría de la terapia hormonal de reemplazo estrógeno con una significancia estadística $p < 0.001$. Fuente: Base de datos de Excel.

En la descripción de los resultados la escala MRS para ambos grupos se obtuvo una mejoría evidente en la intensidad de los síntomas los grupos tratados fueron comparados con su estado inicial (estado basal) para disminuir la posibilidad de errores estadísticos y de esta forma incrementar la validez del estudio en la siguiente tabla se muestran los valores obtenidos para los dos grupos de estudio muestran la media y la desviación estándar además de la significancia estadística por sub escalas. (Tabla 7)

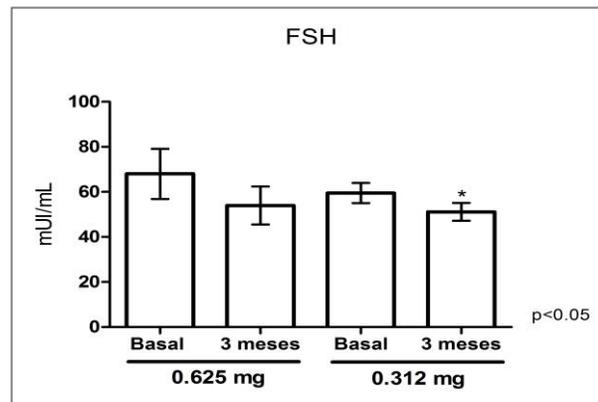
Calidad de vida por dominio (MRS)

| DOMINIOS (MRS) | Dosis estándar (0.625 mg) | | Valor p | Dosis baja (0.312 mg) | | Valor p |
|------------------------|---------------------------|------------|----------|-----------------------|------------|----------|
| | Basal | 3 meses | | Basal | 3 meses | |
| Somático | 7.8 ± 3.3 | 3.9 ± 2.9 | p<0.0001 | 7.9 ± 3.3 | 3.9 ± 2.9 | p<0.0001 |
| Psicológico | 7.5 ± 4.2 | 4.1 ± 3.4 | p<0.0001 | 7.6 ± 4.1 | 4.1 ± 3.3 | p<0.0001 |
| Urogenital | 5.4 ± 2.8 | 2.5 ± 2.6 | p<0.0001 | 5.4 ± 2.8 | 2.6 ± 2.6 | p<0.0001 |
| Resultado total | 20.6 ± 8.8 | 10.5 ± 7.1 | p<0.0001 | 20.7 ± 8.7 | 10.6 ± 7.1 | p<0.0001 |

Tabla 7. Los valores obtenidos del cuestionario MRS para los grupos de estudio fueron analizados, en esta tabla se expresan la media y la desviación estándar además de la significancia obtenida mediante el análisis de varianza (ANOVA) de dos vías. Se considera significativo un valor de $p < 0.05$.

En el estudio se analizaron parámetros bioquímicos como estudios complementarios entre ellos, los niveles séricos de FSH. La concentración sérica de hormona folículo estimulante disminuyó tras el tratamiento hormonal estrógeno durante doce semanas de tratamiento continuo, solo para el grupo de baja dosis mostro una significancia estadística.

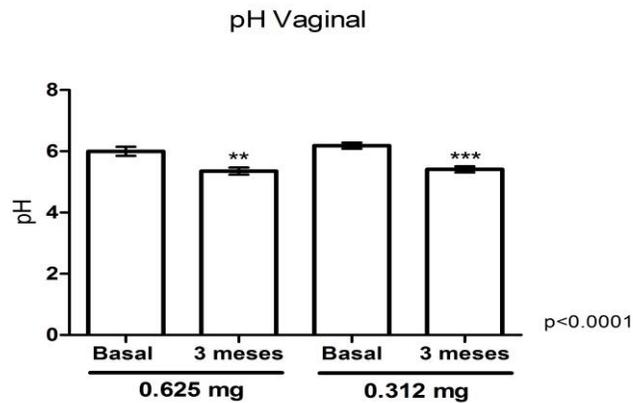
Gráfico 13: Representa una disminución significativa en los niveles séricos post-tratamiento



Fuente: Base de datos de Excel.

En la evaluación del pH vaginal posterior a la administración de TE en ambos grupos de estudio se modificó el pH vaginal acidificándolo, mostrando diferencias significativas entre ambos grupos tratados. Es decir la terapia hormonal estrógena mejoró las condiciones de la mucosa vaginal sin embargo el porcentaje estrógeno en la citología vaginal no hubo diferencias significativas.

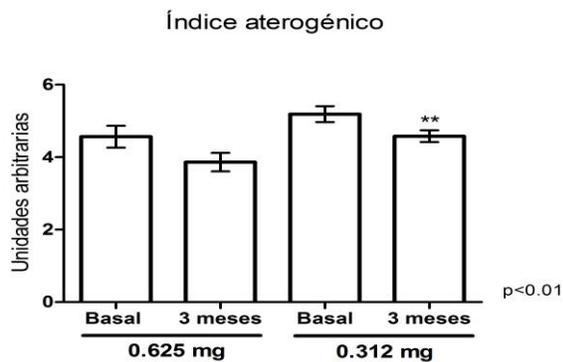
Gráfica 14: Muestra la acidificación vaginal con tratamiento estrógeno



Fuente: Base de datos de Excel.

Un parámetro sérico encontrado con significancia estadística fue el índice aterogénico, valorado a través del perfil lipídico HDL y Colesterol total el cual representó un aumento de los niveles HDL y disminución en las concentraciones de LDL mejorando el riesgo cardiovascular con la terapia estrógena.

Gráfico 15: Muestra una disminución del índice aterogénico en los dos grupos de estudio



Fuente: Base de datos Excel.

ANALISIS

Los resultados de la aplicación de la escala MRS revelaron la esfera somático-vegetativo como la mas afectada, misma observación, ha sido descrita en otros países latinoamericanos como Chile, Venezuela entre otros. A nivel genitourinario reportan datos similares en el estudio de Aedo con predominio los dominios somáticos y psicológicos a pesar de existir una diferencia altamente significativa en la esfera urogenital en las menopáusicas bajo TRH al compararse con el grupo de las no tratadas independientemente de la dosis administrada. (27)

El uso de diferentes escalas entre ellas Menopause Rating Scale resulta ser efectiva en la población mexicana porque es una prueba que abarca las principales esferas afectadas, con mayor número de preguntas en la esfera urogenital comparada con la escala de Grenne, un test fácil de aplicar ayuda a valorar la respuesta al tratamiento hormonal enfatizando las repercusiones en las tres esferas; además de ser un test que evalúa la calidad de vida y una escala utilizada en la encuesta de menopausia a nivel nacional, las repercusiones urogenitales se consideraban predominantemente en la menopausia tardía, de acuerdo a los resultados se presenta en pacientes con menos de cinco años de haber iniciado la menopausia. En este estudio se obtuvo mejoría significativa en mayor proporción que las dos esferas mencionadas, probablemente sea mas fácil responder a un cuestionario en la esfera sexual, que durante un interrogatorio.

Los estudios de Carranza-Lira y cols. compararon dosis bajas de estrógenos con microdosis de estrógenos equinos conjugados (0.15mg/día) en 18 mujeres posmenopáusicas sanas con síntomas vasomotores de moderado a severo y en otro grupo con la misma intensidad de síntomas utilizando con dosis de 0.3 mg/día durante doce semanas, utilizaron el índice de Kupperman en donde se observó una mejoría de la sintomatología en el 33 y 47% respectivamente, con lo que concluyeron que tanto la baja como la ultrabaja dosis son útiles para disminuir los síntomas climatéricos. Los resultados de este estudio demuestran la eficacia de ambas dosis estrógenicas.

Un hallazgo encontrado lo reveló el perfil de lípidos el cual reportó una mejoría en el índice aterogénico, es decir disminuye el colesterol total e incrementa el HDL- c, esta mejoría fue previamente reportada para la dosis estándar y baja tienen el mismo efecto sobre los parámetros esto es similar a lo reportado por Sanada, el estudio comparo la terapia hormonal combinada (EEC 0.625 mg/día+ AMP 2.5 mg) y otro grupo con (EEC 0.312 mg/día+ AMP 2.5 mg) con una muestra de 18 pacientes en cada grupo y el grupo control con tratamiento placebo conformado por 15 pacientes mostró un beneficio al utilizar terapia hormonal reflejado en el perfil de lípidos con disminución del colesterol LDL y un incremento de HDL mejorando el riesgo cardiovascular y marcadores aterogénico. (28)

En la menopausia temprana se caracteriza por variaciones en los niveles de la hormona folículo estimulante (FSH) con el paso del tiempo tiende a estabilizarse, la ausencia de estrógenos impide su regulación. En el estudio la FSH mostró una disminución con significancia estadística entre ambos grupos con tres meses de tratamiento, es decir el tratamiento hormonal estrogénico a dosis bajas es suficiente para conseguir una retroalimentación negativa inhibiendo sus efectos, esto demuestra el efecto benéfico de la dosis baja de estrógenos es eficaz regulando a la FSH como la dosis estándar. (29)

Otro parámetro importante para analizar fue el pH vaginal el cual reporto acidificación de la mucosa evita procesos infecciosos, favorece la hidratación y mejora la atrofia, es decir la terapia estrógenica administrada por vía oral mejora los síntomas independientemente de la dosis, esto difiere con los resultados de la citología vaginal en donde no existió cambios significativos con la terapia hormonal, probablemente se requiera un mayor tiempo de exposición al fármaco para tener efectos en la mucosa vaginal y evidencia celular. Carranza S. realizo una comparación de estrógenos locales utilizando dosis bajas y estándar reportando eficacia con la dosis baja, pero aún no se tienen reportes de la administración hormonal vía oral con efectos a nivel vaginal.(30)

Estos resultados apoyan los datos previamente reportados donde la dosis estándar de estrógenos equinos conjugados mejoran la sintomatología climatérica con similares resultados de acuerdo al estudio de R. Lobo (31,32). La importancia del estudio radica en utilizar un instrumento clínico objetivo para medición de la intensidad en los síntomas además de parámetros bioquímicos para corroborar la eficacia terapéutica.

Los datos reportados en el estudio se pueden extrapolar a otras poblaciones. La esfera sexual con mayores efectos benéficos tras la administración oral y un menor riesgo de complicaciones tromboembólicas y menos efectos colaterales.

CONCLUSIONES

La evidencia aporta nuevos conocimientos acerca del manejo de la terapia hormonal estrógena, siendo oportuna durante la menopausia temprana. La posibilidad de utilizar dosis bajas otorga un nuevo beneficio, por un lado los efectos indeseables podrían evitarse, escalonar el fármaco en aquellas pacientes que ha mejorado la sintomatología, esta dosis sería beneficiosa minimizando el impacto en las esferas psicológica, somática y urogenital esta última con mayor eficacia; esto contrasta con la literatura ginecológica actual en donde predomina la terapia hormonal local para los efectos urogenitales.

Por otro lado a pesar de los mitos sobre la terapia hormonal existe mayor beneficio seleccionando la pauta terapéuticas para cada paciente ofreciendo efectos positivos a corto y largo plazo, favorecer el apego al tratamiento y mejorar los costos sin incrementar riesgos.

1.- De acuerdo a este estudio, el primero en su tipo en demostrar con significancia estadística $p < 0.05$ la eficacia terapéutica de dosis baja reportada en la literatura mundial. Menores riesgos de enfermedades degenerativas malignas, mayor aceptación en la población femenina y mejor apego terapéutico con menores costos a nivel Institucional.

2.- Se comprueba la mejoría en la esfera urogenital con tratamiento sistémico a dosis bajas mejorando la hidratación, el pH vaginal y consecuentemente menos atrofia, dato encontrado en la menopausia temprana. Optar por la medición del pH vaginal ya que resulta una práctica sencilla y fácil como parte de la valoración ginecológica integral en la menopausia ofreciendo resultados útiles con la terapéutica hormonal empleada.

3.- Con esto demostramos que dosis bajas de estrógenos equinos conjugados son tan eficientes regulando a la FSH como las dosis estándar.

4.- Los niveles de valor estrogénico vaginal medidos por la citología vaginal no fueron estadísticamente significativos probablemente requiera mayor tiempo de exposición hormonal y valorar estos cambios a nivel celular.

5.- Los estrógenos equinos conjugados continúan siendo el fármaco de primera elección para los síntomas vasomotores, mejoran el perfil de lípidos, disminuyen el riesgo cardiovascular y consecuentemente se mejora la calidad de vida.

RECOMENDACIONES

Esto nos hace reflexionar en modificar el estilo de vida en la población evitar complicaciones a largo plazo y optar por un tratamiento hormonal con la menor dosis y el tiempo necesario, obteniendo mayores beneficios en los primeros años tras la menopausia, originando una mejor calidad de vida y un digno envejecimiento. Es conveniente incrementar la muestra y el tiempo de exposición al fármaco para valorar su eficacia a través de la citología vaginal, además determinar variables de riesgo cardiovascular, así como el efecto en la glándula mamaria y a nivel endometrial.

BIBLIOGRAFÍA

1. http://cedoc.inmujeres.gob.mx/documentos_download/101215.pdf.
2. Hernández-Valencia M, Córdova- Pérez N, y col, "Frecuencia de los síntomas del síndrome climatérico". Ginecol Obstet Mex 2010; 78(4):232-37.
3. Consenso de la Sociedad Internacional de Menopausia y Envejecimiento, menopausia, enfermedad cardiovascular y terapia de reemplazo hormonal. 2009;13(73)11-23.
4. J. A. Amado y J. Flórez Hormonas sexuales: estrógenos, gestágenos, andrógenos y anticonceptivos hormonales. Farmacología humana Barcelona. Masson, 2005.
5. Vitelio Velasco-Murillo, et al, "Estrógenos equinos vs. Estrógenos esterificados en el climaterio y la menopausia. La controversia llega a México" Gac Méd Méx 2001;137(3)237-42.
6. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause 2012;19(4)1-9.
7. Calderón Zuñiga "Estrógenos en Terapia de Sustitución Hormonal" Farmacología Barcelona Edición especial 2009.
8. Consenso de la Sociedad Internacional de Menopausia y Envejecimiento, menopausia, enfermedad cardiovascular y terapia de reemplazo hormonal. 2009;13(73)11-23.
9. Gambacciani M, Pepe A. Síntomas vasomotores y riesgo cardiovascular Rev. del climaterio 2010;13(74)74-78
10. Henderson VW. "The neurology of menopause" The Neurologist 2006;12 (61)149-59.
11. Zarate A, Fonseca E, et al, "Low-dose conjugated equine estrogens elevate circulating neurotransmitters and improve the psychological well-being of menopausal women" Rev. Fertil steril 2002;77(1)952-55.
12. Guías de practica clínica de Menopausia y postmenopausia Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano 2004.
13. Consenso de 2007 de las Sociedad Norteamericana de Menopausia "El papel del tratamiento de la atrofia vaginal con estrógenos vaginales locales en la mujer posmenopáusicas" Rev. del Climaterio 2008;11(65)203-22.
14. Palacios S, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia sobre la prevención y el tratamiento de la atrofia vaginal. Prog Obstet Ginecol. 2012; 6 (1)1-8.
15. Castelo C-Branco y M. Colodrón "Terapia hormonal sustitutiva a bajas dosis". Clin Invest Gin Obst 2004;31(5)161-68.
16. De Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, et al., on behalf of the International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventiv strategies for midlife health. Climacteric 2013;16:316-337.

-
17. Santen RJ, Craig-Allred D, Ardoin SP, Archer DF. Executive summary: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl. 1):S1-S66.
 18. Carranza LS, Cruz CK. "Relación entre los síntomas del climaterio y la calidad de vida" *Ginecol Obstet Méx* 2008;76(12) 703-05.
 19. Rebar RW, Trabal J, Mortola J. Low-dose esterified estrogens (0.3 mg/day): long-term and short-term effects on menopausal symptoms and quality of life in postmenopausal women. *Climacteric* 2000;3(3)176-82
 20. Zárate A, Hernández-Valencia M. Terapia con estrógenos en la menopausia. Estudio clínico en evolución (KEEPS) para explicar la controversia del riesgo-beneficio de su administración. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(3):191-194.
 21. Belardo A, De Cos J, Bozza L, Rol de la Ultrabaja dosis en la Terapia Hormonal de reemplazo en el climaterio. *Rev. SAEGRE Vol. 16 (3) Nov 2009.*
 22. López A.F. y col. "Calidad de vida en mujeres en fase de transición menopáusica evaluado por la menopause rating scale (MRS)" *Rev. Chil Obstet Ginecol* 2010;75(6)375-82.
 23. Berlin Center for Epidemiology and Health Research. Evaluation & reference values. MRS the menopause rating scale 2008. Disponible en: www.menopause-rating-scale.info/evaluation.htm.
 24. Greene J. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998;29:25-31.
 25. Mc Coy N, Davidson J. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas* 1985; 7: 203-210.
 26. Santen RJ, Craig-Allred D, Ardoin SP, Archer DF. Executive summary: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl. 1):S1-S66
 27. Aedo S, Iribarra C, Porcile A. Calidad de vida relacionada con el climaterio en una población chilena de mujeres saludables. *Revista Chilena de Obstetricia Ginecología* 2006;71(6):402-9
 28. Carranza-Lira S, Gooch AL, Velasco-Diaz G, Solano J, Arzola-Paniagua A. "Low and ultra low-dose estrogen therapy for climacteric symptom control preliminary report" *Int J Fertil Women's Med* 2006;51(4)171-75.
 29. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas* 2008; 60:10-18
 30. Carranza S, Cabrera T, Estrada I y Aguado R, Índice de maduración y sequedad vaginales *Rev. Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (3) 315-318.
 31. Consenso de 2007 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia. "El papel del tratamiento de la atrofia vaginal con estrógenos vaginales locales en las mujeres posmenopáusicas" *Norte American Menopause Society. Rev. climaterio* 2008;11(65)203-22.
 32. Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001;76(1):13- 24.
 33. Sanada et al. Low dose estrogen and endotelial función *The journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88(3): 1303-09.

ANEXO 1

Menopause Rating Scale (MRS)

¿Cuál de los siguientes síntomas y en que medida diría usted que padece actualmente?(MOSTRAR Y LEER ESCALA).

| Síntomas: | Puntuación = | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | ninguno 0 | poco severo 1 | moderado 2 | severo 3 | Muy severo 4 |
| 1. Sofocos, sudoración, bochornos..... | <input type="checkbox"/> |
| 2. Molestias del corazón (cambios inusuales en el latido del corazón, saltos en el latido, que se dilate su latido, opresión)..... | <input type="checkbox"/> |
| 3. Problemas de sueño (dificultad en conciliar el sueño en dormir toda la noche y despertarse temprano)..... | <input type="checkbox"/> |
| 4. Estado de animo depresivo (sentirse decaída, triste, a punto de las lágrimas falta de ganas, cambios de humor)..... | <input type="checkbox"/> |
| 5. Irritabilidad (sentirse nerviosa, tensa agresiva)..... | <input type="checkbox"/> |
| 6. Ansiedad (impaciencia, pánico)..... | <input type="checkbox"/> |
| 7. Agotamiento físico y mental (descenso general en su desempeño , deterioro de la memoria, falta de concentración, falta de memoria)..... | <input type="checkbox"/> |
| 8. Problemas sexuales (cambios en el deseo sexual en la actividad y satisfacción)..... | <input type="checkbox"/> |
| 9. Problemas de vejiga (dificultad a orinar, incontinencia, deseo excesivo de orinar)..... | <input type="checkbox"/> |
| 10. Resequedad vaginal (sensación de resequedad, ardor y problemas durante la relación sexual)..... | <input type="checkbox"/> |
| 11. Problemas musculares y en las articulaciones, (dolores reumatoides y en las articulaciones)..... | <input type="checkbox"/> |

ANEXO 1

EVALUACIÓN DE LA ESCALA MENOPAUSE RAITING SCALE

La escala MRS esta conformada por 11 preguntas agrupadas en 3 sub escalas a cada ítem se le da un puntaje de 0 a 4 de acuerdo a la intensidad 0 = ausencia de síntomas, 1 = molestia leves, 2 = molestia moderada, 3 = molestia severa, 4 = molestia intolerable..

| INTENSIDAD | | | | |
|-------------|-----------|----------|--------|------------|
| SÍNTOMAS | NO ó LEVE | MODERADA | SEVERA | MUY SEVERA |
| SÓMATICO | 0-4 | 5-8 | 9-12 | 13-16 |
| PSICOLOGICA | 0-4 | 5-8 | 9-12 | 13-16 |
| UROGENITAL | 0-3 | 4-6 | 7-9 | 10-12 |
| TOTAL | 0-11 | 14-22 | 25-33 | 36 - 44 |

ANEXO 2

CONSENTIMIENTO INFORMADO DE ADMINISTRACIÓN DE TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO

Yo _____ en forma voluntaria consiento en que Doctor(a) _____ me prescriba medicamentos para reemplazo hormonal por encontrarme en período de menopausia.

Entiendo que estos medicamentos son hormonas cuya finalidad es prevenir y/o tratar problemas como: osteoporosis, sequedad en mucosas y piel, dificultad progresiva para las relaciones sexuales, sudoración, cambios emocionales y enfermedad de Alzheimer. Se me ha explicado y entiendo que como con otras medicaciones y por causas independientes del actuar de mi médico se pueden presentar efectos colaterales y complicaciones comunes y potencialmente serios que podrían requerir tratamientos complementarios tanto médicos como quirúrgicos, siendo los más frecuentes: sangrado uterino, hiperplasia de endometrio (crecimiento desordenado del tejido interno de la matriz), dolor en los senos, ligero aumento del riesgo de cáncer de seno después de varios años de uso, trombosis de vasos periféricos (obstrucción de las venas varicosas o no de las piernas) con posibilidad de embolización.

En mi caso particular mi médico(a) me ha explicado que presento los siguientes riesgos adicionales: _____ También he entendido que existen otros medicamentos y voluntariamente he elegido recibir el reemplazo hormonal. Entiendo que mi participación es voluntaria y que si decido no participar en el estudio no existirá ninguna penalización ni perderé ninguno de los beneficios a los que tengo derecho, también entiendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin que se vea afectado mi cuidado médico y mis derechos legales.

Entiendo que los registros del estudio pueden ser revisados por el personal autorizado de HOSPITAL REGIONAL DE TLANEPANTLA ISSEMYM por autoridades regulatorias del comité de ética autorizo a estas personas el acceso directo a mis registros y entiendo que dicha información se tratara como confidencial.

Entiendo que tengo derecho de acceder a mis registros médicos y corregir cualquier información que yo piense que es incorrecto. Se me explica ampliamente el uso de los fármacos recibidos en mi tratamiento confirmo que he explicado y hablado con la paciente sobre la administración del mismo ya que son fármacos de uso extendido mundialmente y ampliamente protocolizados.

Yo he entendido las condiciones y objetivos de este tratamiento, estoy satisfecha con la información recibida del médico tratante quien lo ha hecho en un lenguaje claro y sencillo y me ha dado la oportunidad de preguntar y resolver las dudas y todas ellas han sido resueltas a satisfacción, además comprendo y acepto el alcance y los riesgos justificados de posible previsión que conlleva este tratamiento médico el cual aquí autorizo. En tales condiciones consiento en recibir TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL.

Nombre completo y firma de la paciente: _____

ANEXO 3

HOJA DE CAPTURA DE DATOS DE PACIENTES CON TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO

Nombre de la paciente: _____

Expediente: _____ Tipo de Menopausia _____

Edad: _____ Estado civil: _____ Escolaridad: _____

Inicio de THR: _____ Dosis administración: _____

Indicación TRH: _____ Peso _____ Talla _____ TA _____

Diagnostico: _____

| | BASAL | 3 MESES |
|-----------------------------|-------|---------|
| MSR | | |
| Niveles estrogénicos en PAP | | |
| FSH sérico | | |
| pH vaginal | | |