ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS EFECTOS DEL AYEROGEN® CON EL SULFATO SODICO DE EQUILIN* EN MUJERES EN SU CLIMATERIO

*Dr. Fernando del Corral***
Dr. Jorge E. Zúñiga
Dr. Hernando Navarro

El uso de los estrógenos de reemplazo en la mujer en la época de su declinación hormonal, ha sido motivo de mucha controversia (1, 2, 5, 6, 8, 10, 27).

Algunos (9, 10, 11), han recomendado su uso en el climaterio fisiológico y los recomiendan hasta edades muy avanzadas, para prevenir y tratar síntomas de atrofia genital, osteoporosis y posible arterioesclerosis.

Los argumentos en contra de la administración sistemática y no discriminada de estrógenos son:

Primero: "La innecesaria y no fisiológica" reaparición de menstruaciones (12).

Segundo: Que la administarción sostenida de estrógenos sobre el endometrio, puede tener relación con el desarrollo del cáncer endometrial (13, 14); argumento este último rebatido por Wallach y Hanneman (15), quienes sugieren que la terapia cíclica con estrógenos induce un factor de seguridad en lo relacionado con la carcinogénesis endometrial.

Nosotros, como Novak (16), pensamos que los estrógenos no deben verse como una "panacea" en los procesos inevitables de envejecimiento, pero sí, que pueden ser utilizados racionalmente en aquellos casos en que, por su sintomatología, cambios psíquicos y somáticos, estén indicados.

Los estrógenos conjugados de origen equino han demostrado su eficacia en el tratamiento de la insuficiencia estrogénica (17). El Sulfato de Equilin, extraído de orina de yeguas embarazadas, es uno de los componentes activos del Ayerogen, cuyo estudio en animales de laboratorio (18, 19) y en humanos (20, 21), han demostrado su eficiencia.

Este compuesto es el 1,3,5,7 estratetraen-3-ol 17 ona (Fig. Nº 1), el cual hemos utilizado en este tarbajo, comparando su efectividad con el Ayerogen.

Material y Métodos

Se estudiaron un total de 38 pacientes. De ellas 11 no se incluyeron por no haber terminado todos los ci-

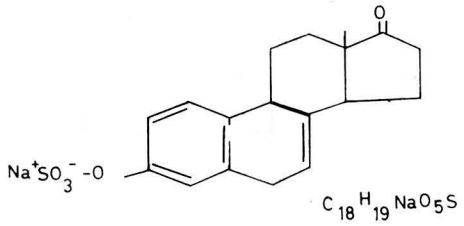
---

* Sulfato Sódico de Equilin, suministrado por Ayerst International Inc. New York, N. Y.

** Departamento de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad del Valle y Hospital Universitario "Evaristo García". Cali. Colombia, S. A.

FIGURA 1

SULFATO SODICO DE EQUILIN



clos en forma adecuada y se descartaron del estudio.

Se incluyeron por lo tanto 27 pacientes durante 174 ciclos, con una edad etnre los 42 y los 60 años y con un promedio de 49 años. Todas las pacientes sin excepción, consultaron por síntomas de climaterio, relacionados estos en su mayor parte con baja estrogénica, en las cuales se descartó cualquier otra lesión orgánica o endocrina asociada, exceptuando una paciente de 26 años con disgenesis gonadal con carencia estrogénica completa, que nos sirvió para determinar el efecto estrogénico-exógeno.

Las pacientes se dividieron en 4 grupos, cada uno de los cuales recibió un estrógeno conocido (Ayerogen^R), en terapia cíclica por 3 meses, durante 20 días cada ciclo, seguida de una dosis de 5 mgrs. diarios por 5 días de una progesterona sintética oral conocida (Dehidroprogesterona) (*) (22, 23, 24, 25). La progesterona se usó con el objeto de evitar una acción estrogénica estimulante y no neutralizada sobre los senos y para producir una buena descamación endometrial en casos de hiperplasia. Terminados los tres ciclos con Ayerogen, cada grupo recibió tres ciclos con Sulfato de Equilin, durante 20 días cada ciclo, seguidos de la administración de Progesterona (Dehidroprogesterona) (*), en forma análoga al grupo anterior.

Los grupos se dividieron en la siguiente forma:

Grupo I. (4) pacientes.

Ayerogen 0.625 mgrs. Sulfato de Equilin 0.1 mgrs.

Grupo II. (8) pacientes.

Ayerogen 0.625 mgrs. Sulfato de Equilin 0.5 mgrs.

Grupo III. (8) pacientes.

Ayerogen 1.25 mgrs. Sulfato de Equilin 1 mgr.

Grupo IV. (7) pacientes.

Ayerogen 2.5 mgrs. Sulfato de Equilin 1.5 mgrs.

En cada grupo de pacientes, se practicaron los siguientes exámenes previos y durante el tratamiento: examen físico completo, incluyendo examen del seno, abdomen y examen pélvico. Se tomaron los siguientes exámenes antes y durante los diferentes cursos de terapia, preferencialmente en el segundo y tercer ciclo: gonadotropinas urinarias totales, eliminadas y extraídas de la orina mediante el método de concentración de Bradbury (26) y de bioensayo de Klinefelter (27) biopsia endometrial, citología vagianl (Papanicolaou y Shorr), spimbarkeit y cristalización, todos ellos tomados del día 14 al 20 del ciclo, preferencialmente el día 15. La citología vaginal y el endometrio fue leído por el mismo grupo de investigadores en asocio del Departa-

(*) 6, 17, alfa-dimetil, 6 dehidro-progesterona. Madrogestona (AY-62022). Ayerst ICI., Laboratorios Asociados S. de R. L. México.

(*) 6, 17, alfa-dimetil, 6 dehidro-progesterona. Medrogestona (AY-62022). Ayerst ICI., Laboratorios Asociados S. de R. L. México.

mento de Patología. (Facultad de Medicina, Universidad del Valle).

Al ingreso y durante la terapia, cada paciente fué interrogada respecto a su sintomatología clínica, específicamente sobre: oleadas de calor, depresión, sudoración, insomnio, vaginitis, flujos, fatiga, cefalea, mastodinia, así como también náuseas y vómitos.

También se valoraron las características del sangrado uterino por deprivación hormonal y los sangrados de rompimiento.

Los endometrios se leyeron siguiendo el criterio de Hamblen (37), en forma independiente por 2 grupos de observadores.

En la citología vaginal se determinó porcentualmente el nivel de cornificación celular, el cual da una idea razonablemente aproximada del nivel estrogénico. Se obtuvieron valores promedios para cada grupo, determinándose el error estandar de la media (EEM) para cada promedio. Se valoró además la significación estadística de las diferencias.

Resultados

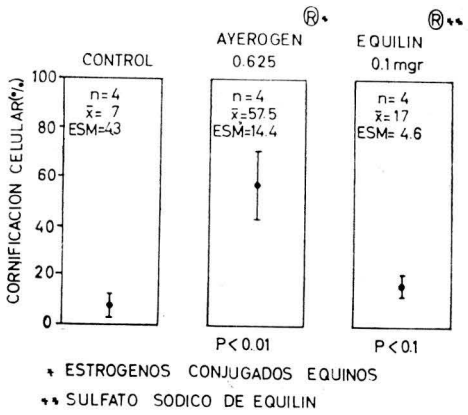
Grupo I

Comprende cuatro (4) pacientes, tres de las cuales presentaban una edad promedio de 49 años y la restante 26 años, con signos francos de carencia estrogénica total por síndrome de agenesia gonadal. Dos presentaban amenorrea de larga data, una ciclos infrecuentes y escasos y la restante ciclos regulares. Se administraron un total de 24 ciclos, 12 con cada hormona respectivamente.

Citología Vaginal

Se tomaron 16 citologías (Shorr y Papanicolaou). Las funcionales se expresan en el Cuadro Nº 1. Las citolo-

CUADRO N: 1

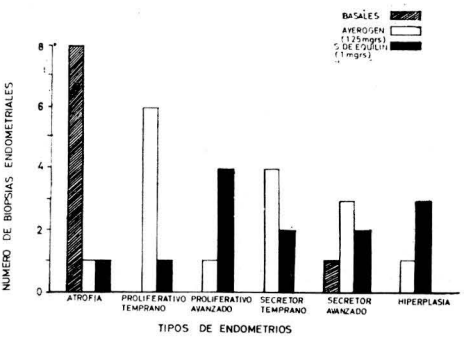


gías basales o de control, se consideran todas como atróficas con índice de cornificación menor de 25%. El grupo que recibió Ayerogen, tuvo un buen índice de cornificación significativo estadísticamente comparado con el grupo control. Con Sulfato de Equilin, el índice de cornificación fué considerado también significativo, aunque los índices fueron más bajos que con Ayerogen.

Biopsia endometrial

Se tomaron 17 biopsias en total, Cuadro Nº 2, cuatro de las cuales antes de iniciar tratamiento (basales o de control) y las restantes durante los diferentes ciclos de terapia. Las

CUADRO N: 2



basales, tres, mostraban atrofia y una mostró un estado avanzado de secreción. Con Sulfato de Equilin, se tomaron ocho biopsias, dos de las cuales mostraron atrofia endometrial, dos diferentes estados de proliferación y tres diferentes estados de secreción. Con Ayerogen, se tomaron cinco biopsias, tres de las cuales mostraron un endometrio proliferativo avanzado, una, un endometrio secretor avanzado y la restante, presentó hiperplasia endometrial. Todas las biopsias tomadas bajo la terapia con Ayerogen, revirtieron el estado de atrofia endometrial a diferentes estados de proliferación, secreción o hiperplasai. De las ocho biopsias tomadas durante la terapia con Sulfato de Equilin, persistieron dos casos de atrofia endometrial y las seis restantes mostraron una respuesta satisfactoria.

Sangría de retiro y rompimiento

Las pacientes tratadas con Sulfato de Equilin, presentaron sangría de retiro en 9 de los 12 ciclos. Una de las cuales fué abundante sin características de hemorragia. Se presentó sangrado de rompimeinto en 3 ciclos, los cuales no requirieron terapia adicional.

En la terapia con Ayerogen, se presentaron sangrías por deprivación en todos los ciclos y solo se presentó una sangría de rompimiento. Se observó con el Ayerogen, una mayor potencia sobre el endometrio, menos sangrados de rompimiento y sangrías de retiro en todos los ciclos.

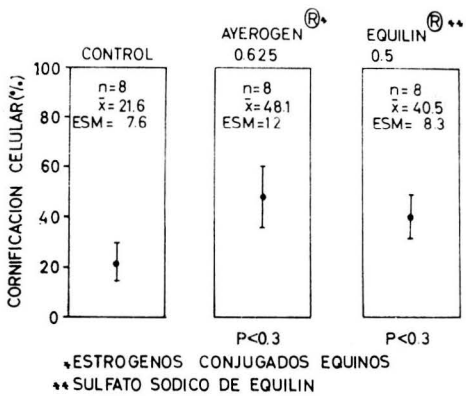
Grupo II

Comprende ocho (8) pacientes, cuyas edades oscilaron entre los 43 y 59 años respectivamente, con una edad promedio de 45 años. Cuatro de ellas venían sangrando regular o irregularmente y tres presentaban amenorrea mayor de un año. Una había sido sometida previamente a histerectomía. ecibieron 48 ciclos de terapia, 24 con cada hormona respectivamente.

Citología vaginal

Se tomaron un total de 26 citologías (Shorr y Papanicolaou). Las citologías funcionales se expresan en porcentajes de células cornificadas en el Cuadro Nº 3. La mayor parte del porcentaje de cornificación vaginal correspondió lógicamente a las pacientes recibiendo estrógenos exógenos, sin poder establecer diferencias apreciables estadísticamente en los dos grupos.

CUADRO N: 3



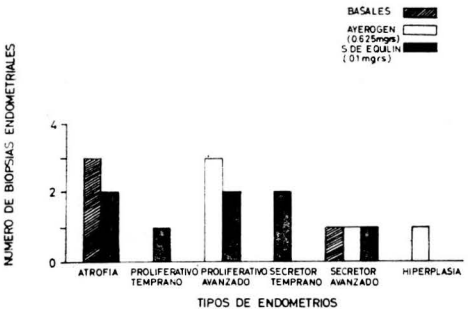
Vale la pena mencionar que los índices de cornifciación vaginal de los controles no fueron atróficos en todos los casos.

Biopsia endometrial

Se tomaron 23 biopsias, de las cuales seis fueron tomadas antes de iniciar tratamiento (basales o de control), diez con Sulfato de Equilin y siete con Ayerogen, las cuales se expresan en el Cuadro Nº 4.

En el grupo de Ayerogen, hubo buena respuesta endometrial, dos en-

CUADRO N: 4



dometritis proliferativas, dos secretores tempranos y tres casos de hiperplasia. En el grupo de Sulfato de Equilin, se encontraron: un endometrio proliferativo temprano, uno proliferativo avanzado, cinco de endometrio secretor temprano, uno de secretor avanzado y tres de hiperplasai. Hemos notado que con el Sulfato de Equilin y con Ayerogen, hay una mayor incidencia a presentar endometrios con manifiesta tendencia secretora temprana, tendencia ésta que se repite en los grupos siguientes, a pesar de que estas pacientes no están recibiendo en el momento de la biopsia, progesterona exógena. Por otro lado, se observó una marcada respuesta endometrial hacia la hipreplasia, la cual en ningún caso fue de tipo edematoso.

Sangría de retiro y rompimiento

Las que recibieron Ayerogen, excluyendo la paciente con histerectomía, presentaron sangría de retiro en todos los ciclos menos en uno y hubo dos sangrados de rompimiento. En el grupo recibiendo Sulfato de Equilin, representaron sangrías de retiro en todas menos en dos, no habiendo sangrías de rompimiento. En ninguno de los grupos la sangría fué suficientemente abundante para recurrir a medidas especiales o descontinuar terapia.

Grupo III

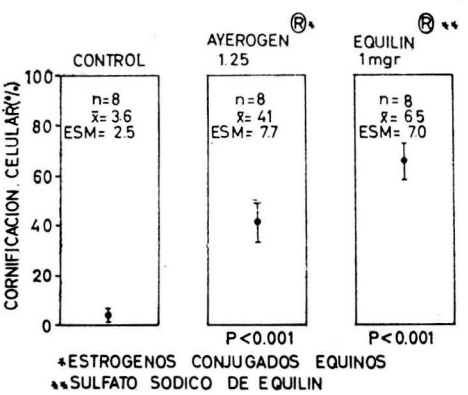
Comprende ocho (8) pacientes, siete entre los 46 y 60 años, con una edad promedio de 51. De estas, cinco presentaban amenorrea con atrofia endometrial y vaginal y dos presentaban ciclos irregulares. La paciente restante, de 26 años, con ausencia completa de actividad estrogénica, nos sirvió para determinar la acción de los estrógenos conjugados durante un año de tratamiento, sobre los efectores desprovistos de acción estrogénica endógena. Esta paciente, presentaba un síndrome de disgenesis gonadal, variedad no Turner, comprobado por: cromatina sexual, ginecografía, biopsia gonadal y cultivo de tejidos, gonadotropinas altas y cariotipo de 46 XX.

Este grupo recibió un total de 48 ciclos, 24 con cada hormona respectivamente. La paciente con disgenesis gonadal, recibió 12 ciclos adicionales con Ayerogen de 0.625 mgrs./día.

Citología vaginal

Se tomaron 34 citologías (Shorr y Papanicolaou). Las funcionales se expresan en el Cuadro Nº 5. De las ocho citologías basales o de control, todas se consideraron atróficas con

CUADRO N: 5



un límite de cornificación menor de 25%. Tanto en el grupo que recibió Ayerogen como en el de Sulfato de Equilin, la respuesta a los estrógenos, mostró una diferencia apreciable estadísticamente significativa, comparada con la citología previa; siendo ésta más evidente en las pacientes bajo terapia con Sulfato de Equilin.

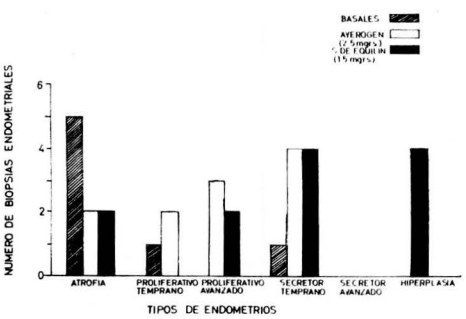
Biopsia endometrial

Se tomaron 36 biopsias, Cuadro Nº 6. Ocho fueron basales o de control, siete presentaban atrofia y una, endometrio secretor avanzado. Con Sulfato de Equilin, se tomaron trece, de las cuales solo una presentó atrofia y las restantes mostraron diversos estados de actividad endometrial: cuatro estados avanzados de proliferación, cuatro de secreción temprana o avanzada y tres casos de hiperplasia. Las quince biopsias de endometrio, bajo terapia de Ayerogen, fueron parecidas: endometrio proliferativo seis casos, secretor temprano y avanzado siete y uno de hiperplasia.

En ambos grupos, Sulfato de Equilin y Ayerogen, persistió un caso de atrofia endometrial, el cual fué inmodificable, a pesar de la terapia.

Los casos de hiperplasia endometrial tres con Sulfato de Equilin y uno con Ayerogen, no fueron de tipo edematoso.

CUADRO N: 6



La paciente con disgenesis gonadal, fué llevada en repetidas ocasiones a endometrios de tipo secretor menstrual, recibiendo 1 mgr. de Sulfato de Equilin por 20 días, seguidos por 5 días con 5 mgrs. de Medrogestona.

Sangría de retiro y rompimiento

Seis pacientes presentaban amenorrea y dos ciclos infrecuentes, antes de iniciar terapia de suplencia. En el grupo de Ayerogen, todas tuvieron sangrado por deprivación, uno de los cuales fué abundante con características de hemorragia, que no requirió legrado y fué controlado con la reiniciación de la terapia. Se presentaron sangrías de rompimiento en tres oportunidades, dos fueron significativas, pero no requirieron tratamiento adicional. La restante sangró en forma de goteo. Las que recibieron Sulfato de Equlin, todas presentaron sangría por deprivación hormonal. Una de las cuales muy abundante que correspondió a una hiperplasia del endometrio. En esta misma paciente se presentó la única sangría de rompimiento de este grupo.

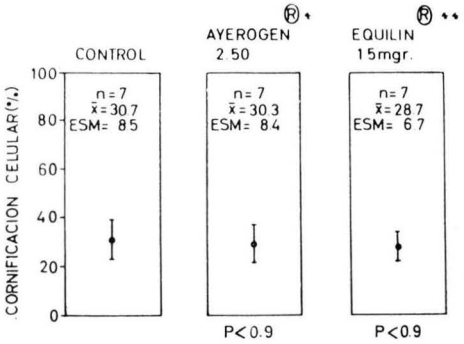
Grupo IV

Comprende siete (7) pacientes, cuyas edades oscilaron entre los 42 y 60 años respectivamente, con una edad promedio de 49 años. Cuatro presentaban amenorrea de más de un año de evolución y tres venían sangrando irregularmente con menstruaciones espaciadas y escasas. Recibieron un total de 42 ciclos de terapia, 21 con cada hormona respectivamente.

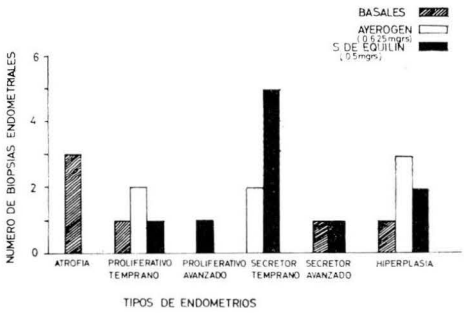
Citología vaginal

Se tomaron un total de 32 citologías (Shorr y Papanicolaou). Las citologías funcionales se expresan en el Cuadro Nº 7.

CUADRO N: 7



CUADRO N: 8



En los (grupos) dos grupos, no hubo diferencias significativas estadísticamente al ser comparadas con las citloogías previas. Estas últimas no mostraban los niveles de atrofia encontrados en los grupos I y III.

Biopsia endometrial

Se tomaron 30 biopsias, de las cuales siete fueron previas al tratamiento, doce con Sulfato de Equilin y las once restantes con Ayerogen, todas las cuales se expresan en el Cuadro Nº 8. De las siete biopsias previas, cinco presentaron atrofia endometria.l A pesar de la terapia con estrógenos-exógenos, persistieron dos casos de atrofia endometrial tanto en el grupo de Ayerogen, como en el de Sulfato de Equilin. La respuesta endometrial a una y otra hormona fue satisfactoria, transformando los endometrios a diferentes estados de proliferación y secreción, Cuadro Nº 8. De nuevo llama la atención la mayor incidencia de endometrios secretores tempranos (cuatro casos), tanto en el grupo de Ayerogen como en el de Sulfato de Equilin. Se destaca también una mayor incidencia de hiperplasia endometrial en el grupo, que recibió Sulfato de Equilin, correspondiendo a éste las cuatro hiperplasias. En ninguno de los casos se trataba de una hiperplasia atípica.

Sangría de retiro y rompimiento

Cuatro pacientes presentaban amenorrea y tres, ciclos infrecuentes y escasos antes de iniciar la terapia de suplencia. Tanto en el grupo de Sulfato de Equilin, como en el de Ayerogen, se presentaron sangrías de deprivación hormonal en todos los ciclos. En el grupo recibiendo Sulfato de Equilin, no se presentó con esta dosis, ningún sangrado de rompimiento, en tanto que en el de Ayerogen, se presentó sangrado de rompimiento abundante en la misma paciente durante tres ciclos consecutivos, proveniente de endometrio proliferativo sin hiperplasia. A pesar de que la paciente no descontinuó la terapia, creemos que la intensidad del sangrado por sí sola hubiera justificado la interrupción de la misma.

Gonadotropinas

Se han hecho numerosos estudios para demostrar el efecto inhibitorio que los esteroides ováricos ejercen sobre la función pituitaria. La mayor parte de ellos, están basados en la excreción urinaria de gonadotropinas; estos resultados han sido presentados (28, 29, 39, 31), demostrando

que la interpretación de los mismos es motivo de controversia. Una de las razones principales es la variación de la excreción día por día que puede ocurrir al medir la concentración total de gonadotropinas (32, 33), por lo tanto estas determinaciones tienen sus limitaciones (28). Esta opinión la corrobora Cristian (34), quien enfáticamente señala que una sola prueba, puede conducir en más de una ocasión a falsas interpretaciones. A pesar de estos factores de error, se hicieron determinaciones urinarias de gonadotropinas totales tomadas en todas las pacientes del grupo de Sulfato de Equilin, antes de iniciar la terapia y durante la mayor parte de los ciclos de la misma, tomadas preferencialmente al finalizar el tercer ciclo, cuando la paciente recibía únicamente estrógenos.

A 26 pacientes recibiendo Sulfato de Equilin, se les tomaron gonadotropinas previas, 17 de las cuales, presentaron gonadotropinas normales o altas. En el primer grupo se tomaron tres, las cuales se negativizaron en su totalidad. De las cuatro psoitivas del segundo grupo, se negativizaron dos. De las seis positivas del tercer grupo se negativizaron todas, así como también las cuatro positivas del cuarto grupo.

Por lo tanto, bajo la terapia con Sulfato de Equilin, se obtuvo un freno satisfactorio sobre la excreción de gonadotropinas urinarias totales, en el 87% de las pacientes estudiadas. En total se practicaron 41 determinaciones.

Signos y síntomas y su respuesta a la terapia

Es difícil trazar una línea divisoria entre la sintomatología producida por las manifestaciones fisiológicas de carencia estrogénica y la producida por el componente emocional propio de la mujer en esta época de su vida. No se discuten las alteraciones metabólicas que afectan la mucosa vaginal, la vejiga urinaria, la masa muscular, la mineralización ósea y la detención nitrogenada, dependientes de la declinación estrogénica.

La administración de estrógenos corrige en la mayoría de los casos los síntomas relacionados con estos órganos, o sea las molestias ocurridas por la atrofia vaginal, la cistitis y uretritis frecuente, las parestesias, la disminución de la energía muscular, las artralgias, procesos dolorosos osteoarticulares y la adinamia. De más difícil interpretación, son las mejorías subjetivas sobre aquellos síntomas tales como depresión, irritabilidad, nerviosismo, fogajes, insomnio, etc., que si bien es cierto en muchos casos pueden revertirse con una terapia estrogénica-exógena, en otros, el solo apoyo psicogénico y de empatía entre paciente-médico pueden ser suficientes para mejorar sus síntomas. Por estos aspectos, creemos que la interpretación de mejoría con cualquier terapia de reemplazo es bastante subjetiva. Aceptando estas premisas, queremos hacer algunas observaciones pertinentes sobre las pacientes manejadas en este estudio.

Todas las pacientes consultaron por los síntomas expuestos al iniciar este artículo y todas fueron interrogadas individual y cuidadosamente referente a la mejoría obtenida en los diferentes ciclos de terapia. No creemos que estos resultados tengan valor estadístico, debido a la subjetividad de la interpretación de los mismos. En general las pacientes sometidas a la administración de estrógenos-exógenos (Sulfato de Equilin y Ayerogen), experimentaron una franca mejoría de sus síntomas y signos por carencia. La tolerancia de las

hormonas fué en general satisfactoria no habiéndose presentado en ningún caso, fenómenos secundarios de consideración que hicieran necesaria la interrupción de la mediccaión.

Con las dosis altas, tanto de Sulfato de Equilin como de Ayerogen, se produjeron molestias digestivas (epigastralgia, náuseas, llenura post-prandial), unas veces solo en los primeros días de iniciada la terapia y otras veces durante todo el ciclo. Estas molestias fueron controladas médicamente. Las pacientes que presentaban problemas vasculares (venosos) de las extremidades, notaron agudización de sus síntomas durante la terapia. Las pacientes que recibieron más de 1 mgr. de Ayerogen y más de 0.5 de Sulfato de Equilin, experimentaron mastalgia en el 10% de los casos y edema discreto de las extremidades en el 5%. Sin embargo se observó una mejor tolerancia en las pacientes que recibieron Sulfato de Equilin.

Sangría de retiro y rompimiento

Se administraron 80 ciclos con cada hormona. Con Ayerogen se presentaron sangrías de deprivación en todos, una de las cuales con características de hemorragia. Con Sulfato de Equilin, se produjeron sangrías por deprivación en el 94% de los ciclos. Las sangrías de rompimiento ocurridas con Ayerogen, fueron del 9% en tres casos con características de hemorragia, siendo en uno de ellos recurrente durante tres ciclos consecutivos. Con el Sulfato de Equilin, sólo se produjo sangría de rompimiento en el 4% de los ciclos, correspondiendo en su mayor parte a las pacientes que estaban recibiendo las dosis más bajas (0,1 mgr.).

Factores cervicales

En todas las pacientes del estudio se valoró la apariencia macroscópica del cérvix y la citología exfoliativa del mismo (Papanicolaou), así como también las características físicas del moco cervical. En un gran porcentaje de pacientes las cuales presentaban a su ingreso erosiones y lesiones exocervicales de tipo inflamatorio, sin ningún tratamiento específico adicional, pudimos notar con sorpresa, como estas lesiones revirtieron mostrando una buena reepitelización y mejoría del porcio cervical tornándose este de apariencia sana con una mucosa limpia y lustrosa. Este efecto creemos que es exclusivamente dependiente del enriquecimiento estrogénico del epitelio cervical. El beneficio se reflejó en forma análoga sobre la citología exfoliativa (Papanicolaou).

Se tomaron un total de 107 citologías (Papanicolaou), 27 fueron tomadas antes de iniciar el tratamiento, trece de las cuales fueron de tipo inflamatorio y una atípica. A excepción de una, todas las citologías se hicieron negativas al finalizar el tratamiento hormonal. El caso de citología atípica persistente, se llevó a citología negativa. Todo lo anterior se obtuvo sin tratamiento adicional alguno. Pudimos observar que la cristalización (fernlike) y la filancia (spimbarkeit) fueron francamente indicatoria, con excepción de las dosis bajas (0.1 mgrs. de Sulfato de Equilin y 0.625 mgrs. de Ayerogen), de un efecto estrogénico óptimo similar para ambos grupos.

Citología funcional

Los resultados obtenidos con la daministración de estrógenos sobre los índices de cornificación vaginal, mostraron una diferencia estadísticamente significativa en los grupos en los cuales la citología vaginal previa mostró diferentes grados de atrofia (grupos I y III). No fué representativa en los otros (grupos II y IV), dado que

los índices de cornificación basal o de control, estaban elevados. Estos hallazgos nos confirman la poca relación que puede existir entre los síntomas menopáusicos y los índices vaginales de cornificación.

Comentario

La longevidad de nuestra población, está resultando un fenómeno estrictamente femenino, debido a que la mujer moderna está viviendo la mitad de su vida después de la menopausia (34). La menopausia produce un estado de deficiencia, el cual debe ser tratado con estrogenoterapia de sustitución. No obstante, creemos que los casos deben seleccionarse antes de iniciar cualquier tipo de terapia. No existe ningún parámetro ideal para determinar por sí solo, la carencia estrogénica, no obstante, con un buen conocimiento clínico, adecuada interpretación de los síntomas, citología funcional, determinación de gonadotropinas urinarias fraccionadas, biopsia endometrial, el lavado endometrial con estudio citológico correspondiente y la apariencia macroscópica y colpomicroscópica del porcio vaginal del cuello, deben darnos una idea bastante aproximada de cuando y en qué forma proceder a una terapia de sustitución. La única contraindicación en nuestro parecer para tal sustitución hormonal, son aquellas pacientes que han presentado cuadros de displasia mamaria y lógicamente las pacientes con hiperplasia adenomatosa, carcinoma endometrial u ovárico.

Las dosis altas de estrógenos no son necesarias y son las responsables de la mayor parte de los efectos secundarios. Debido a las variables condiciones de cada mujer, no parece lógico generalizar la terapia de reemplazo de rutina como ha sido propuesto por Masters (35).

Creemos que en la menopausia debe administrarse un estrógeno en forma cíclica, además de la adición de una dosis baja de progesterona en terapia combinada o secuencial.

Los beneficios de la progesterona han sido reportados (12, 34) y su aceptación en general se basa en la prevención de los efectos estimulativos que los estrógenos puedan ejercer sobre el seno y para producir y lograr una aceptable descamación endometrial, previniendo la instauración o persistencia de una hiperplasia endometrial.

El Sulfato de Equilin, utilizado en este trabajo demuestra una buena potencia estrogénica al ser comparado con el Ayerogen. Su acción es evidente como buen supresor de las gonadotropinas urinarias totales. Su efecto sobre la citología vaginal y la biopsia endometrial y las sangrías por deprivación y rompimiento. No tenemos una explicación clara respecto a que tanto el Sulfato de Equilin como el Ayerogen, produjeron endometrios secretores en el 40% de las biopsias durante la terapia con estrógenos.

Se conoce que una dosis baja de estrógenos, Mestranol (10 a 20 mcgrs.) (36), puede estimular la secreción de F. S. H. y que dosis por encima de 10 mcgrs. no tienen efectos sobre la excreción de L. H. No sabemos si con las dosis empleadas en este trabajo pueda en algunos casos producirse una estimulación de L. H. capaz de producir cierto grado de luteinización responsable de los cambios secretores. No obstante, parece más probable que la incidencia obtenida de endometrio secretor temprano, pueda ser debida a una diferencia de apreciación subjetiva de la interpretación y diferenciación entre un endometrio proliferativo tardío y uno

secretor temprano, a pesar de que estos datos, fueron consistentemente ensontrados por dos grupos diferentes de observadores.

Se obtuvieron trece casos de hiperplasia endometrial (17%), nueve casos con Sulfato de Equilin y cuatro casos con Ayerogen, lo cual expresa además la potencia de uno y otro. Estas hiperplasias no fueron atípicas y no persistieron al descontinuar la terapia.

Sumario

Fueron estudiadas 27 pacientes en su climaterio, durante 174 ciclos de tratamiento con Ayerogen y Sulfato de Equilin. Con cada hormona se administraron tres ciclos con diferentes dosis, evaluando sus efectos sobre: citología vaginal, biopsia endometrial, sangrías por deprivación y rompimiento, alteraciones físicas del moco cervical y modificaciones de los signos y síntomas de carencia estrogénica.

Se determinó la variación de la excreción de gonadotropinas totales urinarias, únicamente en las pacientes recibiendo Sulfato de Equilin. Este demostró una buena potencia estrogénica al ser comparado con el Ayerogen y fue un buen supresor de la excreción urinaria de gonadotropinas.

Los efectos sobre citología vaginal fueron satisfactorios, aún sin haber podido establecer diferencias significativas entre una u otra hormona.

Los efectos sobre el endometrio fueron indicativos de su potencia hormonal, habiéndose encontrado con cada hormona, una apreciable incidencia de hiperplasia y endometrio secretor.

Los estrógenos fueron bien tolerados, obteniendo mejorías objetivas y subjetivas.

No se presentaron efectos secundarios de consideración que hicieran necesaria la interrupción de la medicación.

Reconocimiento

Queremos expresar nuestro aprecio y reconocimiento a la doctora Nubia Aristizábal (Depto. de Patología, Universidad del Valle), por la revisión del material de Patología. Al doctor Edgar Cobo, Jefe del Laboratorio de Fisiología de la Reproducción, por sus cuadros y análisis estadísticos.

BIBLIOGRAFIA

1 BAKKE, J. L.: A teaching device to assit active therapeutic intervention in the menopause. West. J. Surg. Obst. Gynec. 71: 241; 1963.

2 BEECHAM, C. T.: "Current Concepts of Estrogen Replacement Therapy". Symposium under direction of Exercpta Medica Foundation. New York, December 13-14; 1965.

3 DAVIS, M. E.: Modern management of post-menopausal patients. Current Med. Deg. 33: 39; 1966.

4 GREENBLATT, R. B.: Estrogen therapy for post-menopausal females. New Eng. J. Med. 272: 305; 1965.

5 ISRAEL, S. L.: The menopause. Postgrad. Med. 30: 417; 1961.

6 KAUFMAN, S. A.: "Current Concepts of Estrogen Replacement Therapy". Symposium under the direction of Excerpta Medica Foundation, New Lork, December 13-14; 1965.

7 WILSON, R. A., and WILSON, T. A.: The fate of the non-treated post-menopausal woman: a plea for the maintenance of adequate estrogen from puberty to the grave. J. Amer. Geriat. Soc. 11:347; 1963.

8 FUENZALIDA, S., LEHRER, T., FOXLEY, R., LARRAGUIBEL, R.: Rev. Col. Obst. y Ginec. Vol. XVIII, Nº 4, 230-240, Julio Agosto 1967.

9 GREENBLATT, R. B.: New England J. Med. 272: 305; 1965.

10 WILSON, R. A., and WILSON, T. A.: J. Am. Geriat. Soc. 11:347; 1963.

11 WILSON, R. A., BREVETTI, R. E., and WILSON, T. A.: West J. Surg. Obstet. Gynec. 71: 110; 1963.

12 ZAYMOR, M. L., RIZKALIAH, T.: Am. J. of Obst. & Gynec. 97: 114; 460-464; 1967.

13 GUSBERG, S. B., and HALL, R. E.: Obst. & Gynec. 17: 397; 1961.

14 MEISSNER, W. A., SOMMERS, S. C., and SHERMAN, G.: Cáncer. 10: 500; 1957.

15 WALLACH, S., and HENNEMAN, PH: J. A. M. A. 171: 1637; 1959.

16 NOVAK EDMUND. The John Hopwins, Med. J. Vol. 120, Nº 6, 408-415; 1967.

17 KUPPERMAN, H. S., M. H. G. BLATT., H. WIESSBADER and W. FILLER: J. Clin. Endocrin. 13: 688; 1953.

18 GRANT, G. A., and D. BEALL: Recent Progress in Hormone Research, Academic Press. New York, 5: 307; 1960.

19 HISAW, F. L.: Endocrinology. 64: 276; 1959.

20 PALMER, H. R., E. C. KEATING and E. C. REIFENSTEIN, Jr.: J. Clin. Endocrin. 16: 966; 1956.

21 BRADBURY, J. T., and R. C. IONG, and W. C. DURHAM. Fertil & Steril. 4: 63; 1953,

22 DEGHENGHI, R., and GAUDRY, R.: J. Am. Chem. Soc. 83: 4468; 1961.

23 DEGHENGHI, R., REVESZ, C., and GAUDRY, R.: J. Medicinal Chem. 6: 301; 1963.

24 CARTER, W. F., FAUCHER, G. L., GREENBLATT, R.: Am. J. Obst. & Gynec. 89: 635: 1964.

25 DEL CORRAL, F., ARTUZ, A., SALCEDO, C. A.: Rev. Col. de Obst. y Ginec. Vol. XVIII, 41-51, Enero-Febrero 1967.

26 BREADURY: Proc. Soc. Exper. Biol. Am. 71: 228; 1949.

27 KLINEFELTER - ALBRIGHT: J. Clin. Endocr. 3: 529; 1943.

28 DICZFALUSY, E.: Brit. M. J. 2: 1394; 1965.

29 MEARS, E., editor: International Planned Parenthood Federation: Handbook of Oral Contraception, London, 1965, J. & A. Churchill, Ltd.

30 JOHANNISSON, E., TILLINGER, K. G., and DICZFALUSY, E.: Fertil & Steril. 16: 292; 1965.

31 STARUP, J.: Acta Endocrinol. (Kbh). 51: 469; 1966.

32 ALBERT, A., KELLY, S., SILVER, L., KOBY, J., and BLOODSWORTH, L.: J. Clin. Endocrinol. 18: 453; 1958.

33 ROSENBERG, E., and ENGEL, L.: J. Clin. Endocrinol. 20: 1576; 1960.

34 CHRISTIAN, C. D.: Raund Table Conference Directed and Supervited by Excerpta Medica Foundation. Imp. Editorial Retina. Bogotá, D. E. Noviembre 1966.

35 MASTERS, W. H., GRADY, M. H.: Obstet. Gynecol. 2: 139; 1953.

36 VORYS, N., ULLERY, J., and STEVENS, V.: Am. J. Obst. & Gynec. 93: 641; 1965.

37 HAMBLEN, E.: Comunicación personal a uno de nosotros (F. del C.). Duke University Medical Center. Durham, N. C. (USA) 1959.