

ENSAYO CLINICO DEL EMD 18-140 (*) (Compuesto estrogénico)

EN EL SINDROME CLIMATERICO

Prof. Dr. NOE RAMIREZ Z. (**)

Prof. Dr. EDUARDO VALDIVIA P. (***)

Se presenta los resultados del ensayo clínico del producto EMD 18-140 que es una combinación de Estrógenos conjugados naturales, para el tratamiento del Síndrome climatérico. El material clínico está constituido por 46 pacientes con sintomatología climatérica variada, con predominancia en primer lugar de trastornos vasomotores, en segundo lugar de trastornos neuropsíquicos, en tercer lugar de otros trastornos. El ensayo ha sido seguido por un período mayor de seis meses, induciéndose efectos beneficiosos después del primer mes de tratamiento. Los mismos que han venido incrementando y sosteniendo durante todo el lapso de tratamiento.

La droga EMD 18-140, no provoca lesiones sobre hígado como evidencian por las pruebas funcionales respectivas, en cambio hay una evidencia favorable desde el punto de vista trópico, como se comprueba por los índices de valor de maduración.

CONSIDERACIONES GENERALES

Uno de los objetivos del presente trabajo clínico, es obtener una mejor comprensión de las manifestaciones del Climaterio y tratar, en lo posible,

de evitar los trastornos que se manifiestan por medio de diferentes síntomas y que son, entre otros, de índole vasomotor y psíquico.

Es indiscutible, que con el progreso material y económico, se ha conseguido también para la mujer mejores condiciones de vida y por tanto las expectativas de supervivencia se han alargado y esto trae como consecuencia que, al presente, contemos con un número, cada vez mayor, de mujeres maduras: pre-menopáusicas, menopáusicas y post-menopáusicas,

(*) Marca registrada en el Perú: ESTROVERIN.

(**) Prof. Asociado de Obstetricia - Universidad "Cayetano Heredia" y Ex-Jefe del Dpto. de Obstetricia y Ginecología del Hospital Central del Empleado - Lima.

(***) Prof. de Ginecología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos y Jefe del Serv. de Oncología del Hospital Central del Empleado - Lima.

que intervienen activamente en nuestra sociedad y a quienes nosotros, médicos, nos sentimos obligados a ayudar, librándolas de molestias que no tienen necesidad de sobrellevar, para pasar esta etapa de su vida en las mejores condiciones posibles (2, 3, 4, 5).

Con este fin, hemos ensayado clínicamente, una combinación de los estrógenos conjugados naturales (EMD 18-140) obtenidos por síntesis que se componen de:

3 Sulfato sódico de estrona (62%) y

3 Sulfato sódico de estradiol (38%).

MATERIAL Y PROCEDIMIENTO

Se han seleccionado 50 pacientes de la clientela privada, a quienes se les ha instruido de los propósitos del presente estudio y han dado su completa aprobación. Dichas pacientes fueron divididas en grupos de 25 para cada uno de nosotros y fueron sometidas a un examen clínico general y ginecológico, descartándose a aquellas que podrían tener las siguientes afecciones: Mastopatías y afecciones previas de las mamas; Tuberculosis, Diabetes; Epilepsia, afecciones renales, afecciones hepáticas, hiperplasia glándulo-quística y fibro-mioma.

A todas ellas se les ha tomado pruebas de citología hormonal y para células neoplásicas antes y al terminar el tratamiento o después de él. Asimismo, se les ha tomado las pruebas de funcionamiento hepático más

corrientes en nuestro medio, antes, durante y después del tratamiento.

El preparado EMD 18-140 ha sido suministrado en grageas de 1 mg. y a razón de 20 grageas por mes, haciendo un total de 120 grageas por paciente y en la siguiente forma:

A.— A las pacientes con síndrome climatérico Pre-Menopáusico, se ha hecho coincidir la toma de las pastillas con el 5º día del ciclo menstrual.

B.— A las pacientes con síndrome climatérico Menopáusico o con Menopausia quirúrgica, se les ha suministrado las pastillas desde el primer día de cada mes o a partir del día que concurren a la cita característica de las pacientes "privadas" durante 20 días y descansando ambas por 10 días antes de iniciar un nuevo ciclo.

C.— Los controles se han efectuado mensualmente y durante los mismos, se han controlado el peso y la presión arterial; se ha efectuado el examen ginecológico correspondiente, consignando los datos referentes a la vagina, moco cervical, fern-test, viscosidad y demás, que están contenidos en el protocolo que nos ha servido de pauta.

Clasificación y edad de las pacientes

Fueron seleccionadas 50 pacientes cuyas edades fluctúan entre los 34 y 56 años. De ellas, 14 pertenecen al Síndrome Climatérico Pre-Menopáusico; 15 con Menopausia Quirúrgica y 17 con Síndrome Climatérico Post-Menopáusico; según el cuadro siguiente:

CUADRO N° 1

Años de edad	Pre-Menopausia	Menopausia Quirúrgica	Menopausia
34	—	1	—
38	—	1	—
39	—	2	—
42	2	—	—
43	1	1	—
44	2	2	—
45	2	—	1
46	2	1	1
47	—	1	3
48	1	2	1
49	1	—	2
50	1	—	1
51	—	—	1
52	2	1	2
54	—	3	3
55	—	1	—
56	—	—	2
Totales:	14	15	17 = 46 casos (*)

(*) No se consignan 4 casos que abandonaron por motivo de viaje.

Frecuencia de los síntomas encontrados

En concordancia con la experiencia de muchos investigadores, también nosotros podemos asegurar que el

"síndrome climatérico" es muy frecuente en la praxis ginecológica y, en el grupo de pacientes, materia del presente estudio, comprobamos la presencia de los síntomas (pronunciados y escasos), en el orden siguiente:

CUADRO N° 2

SINTOMAS	Pronunciados (3)	Escasos (2)	Total
Trastornos Vasomotores			
1.— Bochornos	33	12	45
2.— Sudoración	29	8	37
3.— Cefalea	29	8	37
4.— Taquicardia	17	15	32
5.— Vértigo	6	20	26
6.— Dísnea	3	16	19
Trastornos Psíquicos			
1.— Depresiones	25	13	38
2.— Trastornos del sueño	27	10	37
3.— Olvido	14	23	37
4.— Modificación de la libido	2	31	33
Otros Trastornos			
1.— Consancio o Fatiga	23	—	23
2.— Dolor a las articulaciones	13	1	14
3.— Edemas de los miembros inferiores	5	1	6
4.— Mastalgia	1	—	1

Expresando el total de síntomas (3 y 2) y sus porcentajes, tenemos:

Trastornos Vasomotores:		
1.—Bochornos	45 casos	= 97.82 %
2.—Sudoración	37 "	= 80.43 %
3.—Cefalalgias	37 "	= 80.43 %
4.—Taquicardias	32 "	= 69.56 %
5.—Vértigo	26 "	= 56.52 %
6.—Dísnea	19 "	= 41.30 %
Trastornos Psíquicos:		
1.—Depresiones	38 casos	= 82.60 %
2.—Trastornos del sueño	37 "	= 80.43 %
3.—Olvido	37 "	= 80.43 %
4.—Modificación de la libido	33 "	= 71.73 %
Trastornos Varios:		
1.—Cansancio o fatiga	23 casos	= 50.00 %
2.—Dolor a las articulaciones	14 "	= 30.43 %
3.—Edemas de los miembros inferiores	6 "	= 13.43 %
4.—Mastalgia	1 caso	= 2.17 %

Resumiendo la incidencia de los síntomas encontrados en nuestra casuística, tenemos que ésta varía en la forma siguiente:

A.—Síntomas Vasomotores:	del 97.82 %	al 41.30 %
B.—Síntomas Neuropsíquicos:	del 82.60 %	al 71.73 %
C.—Otros Síntomas:	del 50.00 %	al 2.17 %

Mejoría de los síntomas

Esta se manifiesta desde el primer mes de tratamiento y se hace verdaderamente ostensible a partir del segundo mes, permaneciendo así durante todo el período de investigación.

En el cuadro que damos a continua-

ción, hemos consignado solamente los datos correspondientes a la "desaparición total de los síntomas" durante los primeros 5 meses de tratamiento y no nos referimos, por tanto, a la "mejoría" que también se observa en otros casos. Los síntomas que desaparecen más rápidamente, son los siguientes:

CUADRO N° 3

SINTOMAS	N° de casos	1er. Mes	%	2do. Mes	3er. Mes	4to. Mes	5to. Mes	%
Bochornos	45	13	28.88	28	32	33	36	80.00
Sudoración	37	12	32.43	28	31	34	34	91.89
Vértigo	26	14	53.84	20	19	23	22	84.61
Dísnea	19	9	47.36	14	16	15	17	89.47
Taquicardia	32	11	34.37	19	22	23	23	71.87
Cefalalgias	37	6	16.21	14	20	21	25	67.56
Trastornos del Sueño	37	8	21.62	21	27	25	29	78.37
				8	14	19	20	54.05
Depresiones	38	5	13.15	19	22	26	25	65.78
Libido	33	2	6.06	6	11	12	12	36.36
Fatiga o Cansancio	23	3	13.04	12	18	22	22	95.65
Dolor a las Articulaciones	14	1	7.14	8	12	14	14	100.00
Olvido	37	3	8.10	8	14	19	20	54.05

Queremos señalar también que dentro de la mejoría de los síntomas clásicos que experimentan las pacientes hay otros, que aunque no sean tan frecuentes, también mejoran o desaparecen por efecto de la ingestión del preparado EMD 18-140 y ellos son los siguientes:

Atrofia vulvar
Prurito vulvar
Colpitis
Caída del vello pubiano

Pruebas de Citología Hormonal y para Células Neoplásicas

En las pruebas de control (°) no se ha encontrado ningún caso de neoplasia (1, 3, 4). En las referentes al "Valor de Maduración", se ha registrado, tal como aparece en el cuadro N° 4, un aumento moderado de dicho valor. Hemos considerado como "Valor de Maduración dentro de los límites normales" el correspondiente a 80% - 60%.

Pruebas de Función Hepática

Estas se han efectuado antes, durante y después del tratamiento y, con excepción de una de ellas (Paciente N° 2 - Historia Clínica N° 1342) que comentamos en el capítulo "Tolerancia a la Droga", todas fueron normales y demuestran que haciendo una buena selección de las pacientes antes de dar principio al tratamien-

to estrogénico con el preparado EMD 18-140, éste no produce ninguna alteración hepática en la dosis recomendada.

Control después del tratamiento

Teniendo en cuenta las características de las pacientes (clientela privada), que han sido sometidas al presente estudio, el control de las mismas, después del tratamiento, se ha efectuado entre los ocho días y hasta los dos meses, después de dado por terminado el tratamiento.

Los síntomas que se presentaron después de discontinuar el producto EMD 18-14, fueron los siguientes:

Pronunciados: (3)

Depresiones	2 casos
Olvido	1 caso
Trastornos del Sueño	1 caso
Líbido (aumento)	1 caso

Escasos: (2)

Bochornos	16 casos
Líbido	16 casos
Olvido	12 casos
Sudoración	9 casos
Cefalea	9 casos
Depresiones	6 casos
Trastornos del Sueño	5 casos
Taquicardia	4 casos
Caída del pelo	4 casos
Fatiga o cansancio	3 casos
Dísnea	1 caso
Vértigo	1 caso

Tolerancia a la droga

En general, se puede afirmar, que la tolerancia del preparado EMD 18-140, suministrado a la dosis recomendada de 1 mg. diario, durante 20 días,

(°) Los exámenes citológicos han sido realizados por el Prof. Dr. Jorge Campos Rey de Castro (Titular de Patología de la Universidad Mayor de San Marcos y Jefe del Departamento de Patología del Hospital Central del Empleado - Lima, a quien deseamos presentar nuestro agradecimiento.

CUADRO N° 4

VALOR DE MADURACION (V. de M.)
(Normal: 80 - 60%)

Pacientes File N°	V. de M. antes del tratamiento	V. de M. desp. del tratamiento	Resultados comparat.	Menopausia quirúrgica	Pre- menopausia	Menopausia
1	50	56	(+)	1		
2	50	Intolerancia	0		1	
3	51.50	48	(-)	1		
4	50	42	(-)	1		
5	50	76	(+)			1
6	91	74	(-)		1	
7	55.50	80.50	(+)		1	
8	47.50	90	(+)	1		
9	50	54	(+)	1		
10	50	57	(+)		1	
11	58	63.50	(+)			1
12	0	50	(+)			1
13	41	50	(+)			1
14	50	55.50	(+)		1	
15	56	45	(-)		1	
16	50	56.50	(+)			1
17	52.50	79	(+)		1	
18	77.50	80.50	(+)		1	
19	68	70.50	(+)		1	
20	73	72	(-)		1	
21	53	67.50	(+)		1	
22	0	43	(+)			1
23	4.50	44	(+)			1
24	58	57	(-)		1	
25	54	58.50	(+)			1
26	50	55	(+)			1
27	50	63	(+)	1		
28	51	58	(+)	1		
29	50	54	(+)	1		
34	60	Intolerancia	0	1		
35	65	0	0			1
36	50	62	(+)			1
37	57	59.50	(+)	1		
38	65	68	(+)	1		
39	53	50	(-)			1
40	57	59	(+)			1
41	48	54	(+)			1
42	55	67	(+)			1
43	45	53.50	(+)	1		
44	54	55	(+)	1		
45	55	54	(-)	1		
46	50	52.50	(+)		1	
47	53	63.50	(+)			1
48	76	72	(-)			1
49	56	60	(+)		1	
50	55	63	(+)		1	

RESUMEN

Aumento del V. de M.	= 34 casos
Disminución del V. de M.	= 10 casos
Intolerancia	= 2 casos
	<hr/>
	46 casos

es excelente (6, 10, 11). En un informe preliminar y en sólo dos pacientes, habíamos señalado que alteramos el suministro de la misma por el esquema "dos - uno", sin sobrepasar la dosis mensual de 20 tabletas y con el deseo de conseguir rápida mejoría que, aparentemente, no se presentaba con la dosis habitual durante el presente mes pero, finalmente, nos convencimos de que esa variación en la posología sólo condujo a la aparición de ligeras náuseas y tuvimos que retornar a la dosis arriba indicada de 1 mg. diario, con la cual dichas náuseas desaparecieron (16, 17, 18, 19, 20, 21, 22).

Deseamos señalar que hemos registrado Tres casos de intolerancia, a saber:

Paciente N° 2 (Historia Clínica N° 1342) que tuvo que suspender el tratamiento después del 4to. mes por vómitos severos, acompañados de vértigos y cefalalgias. Al respecto, sin embargo, debemos señalar que esta paciente tenía, antes de principiar el tratamiento, las Transaminasas altas: Oxalacética 45 y Pirúvica 104, motivo por el cual nosotros la excluimos de la investigación, pero ella insistió en que deseaba efectuar otro examen de función hepática en otro laboratorio (1), temperamento que fue aceptado por nosotros, trayéndonos un resultado completamente diferente al obtenido por nuestro laboratorio y en vista de lo cual, y atendiendo el deseo de la paciente de someterse a la investigación, la aceptamos, pero con los resultados que quedan señalados y que nos demues-

tran que el análisis ordenado por nosotros estaba bien.

Paciente N° 34 (Historia Clínica N° 164-340158) que toleró perfectamente la droga durante dos ciclos y en el octavo día del tercer ciclo concurre a la consulta por dolores intensos en la región cervical, miembros superiores e inferiores, que la paciente atribuye al medicamento, por lo que insiste en que debemos suspender la medicación. Tratándose de una paciente neurótica, no nos es posible afirmar que el preparado EMD 18-140 sea el causante de las molestias referidas.

Paciente N° 45 (Historia Clínica N° 68-637) presentó en el primer ciclo de tratamiento un "rash" generalizado, de aspecto tóxico, que desapareció al suprimirse la medicación (mes de mayo). Posteriormente, en el mes de setiembre, quisimos probar nuevamente y el "rash" se presentó en la misma forma después de la ingestión del preparado.

Debemos señalar que, en general, la buena tolerancia a la droga se pone de manifiesto en el hecho de que casi todas las pacientes la solicitan después del control que hemos efectuado al término de la investigación clínica.

COMENTARIOS

El preparado estrogénico EMD 18-140 ha producido una evidente y pronta mejoría de los síntomas vasomotores (6, 7, 8).

Los síntomas neuro-psíquicos son un poco más rebeldes, pero con el tiempo y suministro de la droga, tien-

den igualmente hacia esa mejoría (Cuadro N° 3).

Asimismo, se evidencian cambios favorables en lo que respecta a los síntomas y signos orgánicos (vulvitis, colpitis, prurito vulvar, etc.).

La dosis recomendada la encontramos completamente adecuada al tipo de pacientes de nuestro medio.

La tolerancia del preparado es magnífica en contraposición a los efectos que producen otros preparados usados y conocidos por nosotros (9, 10, 11, 12).

CONCLUSIONES

1. Ratificamos que el Síndrome Climatérico (Pre, Meno y Post-menopáusico) es frecuente en la clínica ginecológica y no se limita como se pensaba hasta hace poco, a las mujeres comprendidas entre los 40 y 45 años de edad, sino que, como queda demostrado (Cuadro N° 1), este período puede extenderse desde los 34 hasta los 56 años y ésto debido a que la patología y los métodos terapéuticos actuales de mayor radicalidad, propician la aparición de este síndrome en etapas más tempranas de la vida de la mujer. (Síndrome Climatérico inducido por la cirugía y por las radiaciones).
2. Nuestra casuística comprende el estudio de 50 pacientes, de las cuales, cuatro abandonaron el tratamiento por circunstancias diversas a la investigación (viajes, cambio de domicilio).
3. La frecuencia de los síntomas encontrados es como sigue:
 - 1) Vasomotores: del 97.82% al 41.30%
 - 2) Neuropsíquicos: del 82.60% al 71.73%
 - 3) Otros Trastornos: del 50.00% al 2.17%
4. Que siendo estas manifestaciones clínicas muy molestas para las pacientes, se utilizan diversos medicamentos para aliviar y curar estas molestias y, entre ellas, de preferencia, los estrógenos.
5. Que dependiendo dichos resultados del tipo de la dosis y del tiempo de suministro de dicha medicación, hemos elegido y ensayado el preparado EMD 18-140 (que es una combinación de - 3 Sulfato Sódico de Estrona - 68% y de - 3 Sulfato Sódico de Estradiol - 32%, el mismo que ha sido suministrado a las pacientes a razón de una tableta de 1 mg. diariamente, durante 20 días de cada mes.
6. El preparado estrogénico EMD 18-140 ha demostrado poseer un gran efecto terapéutico, el mismo que se pone de manifiesto desde la edad de las 46 restantes fluctúan entre los 34 y 56 y se clasifican de la siguiente manera:
 - 14 con Síndrome Climatérico Pre-menopáusico;
 - 15 con Menopausia Quirúrgica, y;
 - 17 con Síndrome Climatérico Post-menopáusico.

el primer mes de tratamiento, haciéndose dramáticamente ostensible en los meses siguientes. Se

han obtenido los siguientes resultados que se refieren a la desaparición de los síntomas.

CUADRO N° 3

1. Bochornos	1er. Mes:	28.88 %	—	5to. Mes:	80.00 %
2. Sudoración	" "	32.43 %	—	" "	91.89 %
3. Vértigo	" "	53.84 %	—	" "	84.61 %
4. Dísnea	" "	47.36 %	—	" "	89.47 %
5. Taquicardia	" "	34.37 %	—	" "	71.87 %
6. Cefalalgias	" "	16.21 %	—	" "	67.56 %
7. Trastornos del Sueño	" "	21.62 %	—	" "	78.37 %
8. Depresiones	" "	13.15 %	—	" "	65.78 %
9. Fatiga o Cansancio	" "	13.04 %	—	" "	95.65 %
10. Olvido	" "	8.10 %	—	" "	54.05 %
11. Dolor a las articulaciones	" "	7.14 %	—	" "	100.00 %

7. La tolerancia del preparado EMD 18-140 ha sido excelente en 43 de las pacientes estudiadas, las mismas que no han experimentado ninguna molestia adversa a la ingestión de la droga. Sólo en tres casos, que hemos señalado más arriba, se presentó la intolerancia descrita y entre ellos sólo queremos admitir, aquél en el cual se produjo el "rash", comprobado después de la ingestión del preparado y no así los otros dos, en los cuales se consignan las circunstancias bajo las cuales se produjo la aparente intolerancia.
8. Dejamos constancia del aumento moderado del "Valor de Maduración", como se desprende del cuadro respectivo.
9. No se han registrado aumentos de peso ostensibles que pudieran atribuirse a la ingestión del preparado.
10. La función hepática no ha sido alterada como lo demuestran los

controles efectuados al principio, durante y después del tratamiento.

11. De acuerdo con todo lo que queda expuesto y con los resultados obtenidos con el presente estudio clínico, creemos que el uso del preparado EMD 18-140 puede ser ampliamente recomendado para el tratamiento del Síndrome Climatérico en sus fases: Pre-menopáusica, Post-menopáusica y Menopáusica quirúrgica.

Queremos dejar constancia que la realización de este estudio clínico ha sido posible, gracias a la colaboración de la Casa MERCK-DARMSTADT de Alemania y a MERCK PERUANA S.A. de Lima.

Asimismo, deseamos presentar nuestro agradecimiento al Dr. Franz Schmidt Dommerque, del Departamento de Investigaciones Clínicas de E. Merck Darmstadt, sin cuya colaboración no hubiera sido posible su realización.

BIBLIOGRAFIA

I. Estrógenos y Climaterio

- 1) Bauer, K.H.: Das Krebsproblem, 2ª Edición Springer, Berlín (1963).
- 2) Diezfulusy, E., CHR. Lauritzen: Oestrogene beim Menschen. Springer, Berlín (1961).
- 3) Hertz, R.: Amer. J. Obstet. Gynecol. 98, 1013 - 1019 (1967).
- 4) Kaufmann, C. et al.: Z. Krebsforschung, 56, 482 (1949).
- 5) Staemmler, H. J. Fibel der Gynakologischen Endokrinologie G. Thieme-Stuttgart (1969).

II. Estroverin (EMD 18-140)

Publicaciones:

- 6) Bencim Pinto, V. et al.: Tribuna Médica de Venezuela, 33, 12-14 (1971).
- 7) Delfino, M.C.: En prensa.
- 8) Ferrari, A.N. et al.: Journal Brasileiro de Gin. 76-1 (1973).

9) Horvath, P.: En prensa.

- 10) Pardo Vargas, F.: Tribuna Médica de Colombia 45, A6 - 15 (1972).
- 11) Schmor, J.: En prensa.
- 12) Smiljanić, N. (Zagreb, Yugoslavia) A Folha Médica 64, N° 6 (1972).

Dictámenes clínico-experimentales:

- 13) Boyer, R. (Graz, Austria).
- 14) Eberle, H. (Tettng, Alemania).
- 15) Fallmer, W. (Munich, Alemania).
- 16) Hollenbach, K. (Neumünster, Alemania).
- 17) Hulger, J. (Zagreb, Yugoslavia).
- 18) Kalchauer, B. (Wels, Alemania).
- 19) Konietzny, W. (Elmshorn, Alemania).
- 20) Lehmann, J. (Reutlingen, Alemania).
- 21) Schneider-Pass, C. (Berlín, Alemania).
- 22) Trampuz, V. (Ljubljana, Yugoslavia).