

11217
46



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL DE MEXICO**

**TRATAMIENTO ACTUAL DEL
CLIMATERIO**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA
ESPECIALIDAD DE:**

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A:

DRA. LEYLA MILLET FUENTES ACEVEDO

MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN**

2003

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL DE MÉXICO

DIVISIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA Y DE INVESTIGACIÓN

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA

TITULO : TRATAMIENTO ACTUAL DEL CLIMATERIO

ALUMNA:

~~Juliana F. L.~~
DRA. LEYLA MILLET FUENTES ACEVEDO

TUTOR:

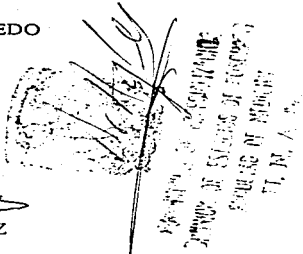

DR. JAVIER SANTOS GONZALEZ

JEFE DE ENSEÑANZA:


DR JOSE TORIBIO PINEDA FERNÁNDEZ

PROFESOR TITULAR:


DR CLAUDIO FRANCISCO SERRIERE ZARAGOZA



TESIS CON
MÉRITO DE ORIGEN

B

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

A El sea la honra y gloria.

A mis padres y hermanos:

Por su amor y apoyo en cada etapa de mi vida.

A Alejandro:

Por haber recorrido juntos este camino.

A mis maestros del curso:

Gracias por sus enseñanzas. Un agradecimiento especial al Dr. José Pineda Fernández, al Dr. Claudio Serviere Zaragoza y al Dr. Fco. Borrajo.

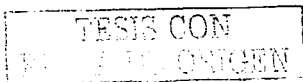
A mi asesor de tesis, Dr. Javier Santos González:

Por su ayuda en la realización de este trabajo.

TESIS CON
FALSA DE ORIGEN

ÍNDICE

1. Introducción.	2
2. Definiciones	4
a) Climaterio	
b) Menopausia	
c) Premenopausia	
d) Perimenopausia	
3. Fisiología del Climaterio	5
a) Función endocrina en la pre y posmenopausia.	
b) Función endócrina del ovario posmenopáusico.	
4. Manifestaciones clínicas del Climaterio	7
a) Síntomas vasomotores	
b) Atrofia genital	
c) Manifestaciones psicógenas	
d) Enfermedad coronaria	
e) Osteoporosis	
5. Terapia de reemplazo hormonal	20
a) Estrógenos orales	
b) Estrógenos transdérmicos	
c) Andrógenos	
d) progestágenos	
e) Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.	
f) Tibolona	
6. Terapia coadyuvante o complementaria	42
A. Tratamiento de la sintomatología vasomotora	
a) Fármacos adrenérgicos	
b) Antagonistas de los receptores opiáceos	
c) Bloqueadores B adrenérgicos	
d) Fármacos dopaminérgicos	
B. Tratamiento de la ansiedad.	



C. Tratamiento de la depresión

D. Tratamiento de la osteoporosis

- 1) bifosfonatos
- 2) calcitonina
- 3) calcitriol
- 4) análogos de la paratohormona
- 5) Flúor
- 6) Calcio

E. Tratamiento hipolipemiente.

- 1) Fibratos
- 2) Ácido nicotínico
- 3) Secuestradores de ácidos biliares

F. Dieta y ejercicio.

7. Conclusiones	46
8. Bibliografía	47

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

I. INTRODUCCIÓN

La palabra climaterio es de origen griego y quiere decir "escalón". Es una época de transición en la vida de la mujer que sigue a la etapa reproductora y antecede a la senectud.

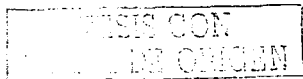
Las mujeres que se encuentran en esta etapa pueden responder a un precepto de la naturaleza que pone como condición a todo lo que un ser viviente disfruta, un ciclo biológico que inexorablemente habrá de cumplirse: nacimiento, crecimiento, reproducción y muerte, quedando comprendido entre la reproducción y la muerte este período de transición por el que pasa la mujer antes de llegar a la senectud.

Al ser la mujer la portadora del privilegio que le da la naturaleza de ser elemento primordial en la reproducción, se encuentra en un sitio relevante en la sociedad y en el núcleo familiar. Al declinar esta condición con la pérdida de la función reproductiva, la mujer puede caer en sentimientos de desesperanza, sentirse que ya no es útil para la función para la cual fue creada y sentirse muy cerca de la etapa de la vejez. Esta etapa de transición que siempre ha existido, no admitida en ocasiones, requiere para presentarse, no sólo el hecho de que la mujer alcance la edad en que se manifiesta. Antes de la época de los años sesenta su abordaje era un proceso normal, tanto para el médico como para la sociedad. Se sabía y se aceptaba que las mujeres a esta edad declinaran su calidad de vida al presentar alteraciones psicológicas, los muy conocidos bochornos eran solo aplacables con un abanico, la actividad sexual se dejaba por completo y todos se sentaban y observaban como la mujer se marchitaba hasta alcanzar la senectud.

Pero, ¿qué fue lo que condicionó que a partir de esta década se incrementara el interés en la mujer climaterica? ¿Qué condiciona que actualmente la industria farmacéutica de investigación y producción de hormonas sea la más importante en Estados Unidos?

La respuesta podemos encontrarla en los siguientes puntos:

- El incremento en la esperanza de vida: tal vez en épocas anteriores las mujeres en el climaterio, era un grupo etario que carecía de importancia epidemiológica, porque era poca la población que alcanzaba esta edad. La gran mortalidad materna que existía en siglos pasados, la alta mortalidad por procesos infecciosos y las condiciones generales de vida, hacía que muchas mujeres murieran antes de alcanzar esta etapa. Actualmente con los grandes avances médico-tecnológicos, aumento en la preocupación por la salud y el autocuidado, se ha logrado incrementar la esperanza de vida en promedio 75-80 años. Si tomamos en cuenta que en nuestra población de mujeres mexicanas la menopausia se presenta a los 45-50 años, quiere decir que la mujer pasara gran parte de su vida en esta etapa o con las secuelas de esta.



Por lo mencionado anteriormente se ha incrementado la población femenina mayor de 50 años, así que para 1950 había 1 051 480 mujeres mayores de 50 años (8% de la población) para 1970 2 511 588 (10.4% de la población), para 1990 4 846 969 (11.8% de la población). También la edad de presentación de la menopausia es cada vez mas tarde y como consecuencia el climaterio tiene una mayor duración.

La respuesta de la sociedad hacia la mujer ha cambiado en los últimos años, ha aumentado el respeto hacia ella en todos los ámbitos en que se desenvuelve. Así la mujer se ha incorporado en núcleos profesionales y de función pública, lo cual implica que las mujeres en este grupo de edad sea un núcleo altamente participativo.

Estas reflexiones tratan de explicar porqué cada vez damos más importancia a esta etapa de la vida en la mujer, porqué estamos cada vez más interesados en ofrecerles la posibilidad de mejorar su calidad de vida y lograr que esta etapa de transición sea superada de la mejor manera.

Es por esto, que quise realizar esta revisión sobre las opciones terapéuticas de este grupo cada vez mayor de valiosas mujeres.

La gran cantidad de información que se genera día a día hace que sea necesario revisar los puntos más importantes para tener un conocimiento amplio y actualizado de los nuevos estudios y tendencias en cuanto al tratamiento de la menopausia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2. DEFINICIONES.

Climaterio se define como una etapa de transición en la vida de la mujer que sigue a la etapa reproductora y antecede a la tercera edad.

De acuerdo al Comité de Nomenclatura de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia "es la fase en el proceso de envejecimiento en la que una mujer pasa de la etapa reproductiva a la no reproductiva.

La menopausia se define como la última menstruación y para fijar esta fecha se necesita seguir un marco retrospectivo, ya que deben transcurrir 12 meses del último flujo menstrual para que quede establecida. El climaterio antecede a la menopausia y continúa después de ella, este periodo de transición queda comprendido entre los 45 y 64 años.

Prevía a la menopausia se reconoce una etapa que va desde la iniciación de los síntomas clínicos manifestados por trastornos vasomotores, menstruales, psicológicos y que culminan un año después de esta última menstruación o sea cuando se confirma que esta corresponde a la menopausia, a este periodo se le denomina perimenopausia.

Se aplica el término posmenopausia al grupo de mujeres que han presentado su última menstruación y en la que el cuadro del climaterio ya se ha establecido e incluso superado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3. FISIOLÓGÍA DEL CLIMATERIO.

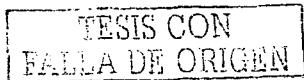
a) Función endócrina en la pre y posmenopausia.

Aproximadamente hay 380 000 ovocitos dentro de los folículos ováricos en el momento de la menarca, con cada ciclo menstrual cierto número de estos se desarrolla solo para sufrir atresia, mientras que un sólo folículo dominante produce la ovulación, por lo tanto se observa una disminución general en el número de ovocitos, mientras que ocurre un aumento relativo en la cantidad de estroma ovárico. A partir de los 35 años de edad el ovario disminuye de tamaño y peso y contiene menos ovocitos y estructuras foliculares y más folículos atresicos en degeneración. Esta pérdida de ovocitos y folículos al final provoca una disminución gradual de los estrógenos y de la inhibina. Varios años antes de la menopausia la inhibina disminuida provoca elevación de la FSH que es la primera señal de laboratorio de la perimenopausia. El aumento de la FSH induce un desarrollo folicular rápido con lo que se acortan los ciclos y se producen las primeras alteraciones menstruales. Conforme se reduce el número de los folículos la producción estrogénica disminuye y al alcanzar cifras que no son compatibles con la concentración máxima de LH la ovulación cesa o con más frecuencia se torna irregular, desde el punto de vista clínico se acompaña de ciclos irregulares y una fase luteínica corta o ciclos anovulatorios con estimulación estrogénica, sin oposición e hiperplasia endometrial.

Al cesar por completo la ovulación se eleva la LH y provoca la menopausia, sin embargo es importante señalar que los mecanismos de retroacción provocan reajustes entre la hipófisis y el ovario, siempre y cuando haya folículos que respondan en el ovario.

A pesar de que en el ovario menopáusico puede haber escasez de folículos cuyas células normalmente secretan estrógenos y progesterona, la mayoría de las mujeres menopáusicas no tienen carencia total de estrógenos. Las células del estroma ovárico, así como las células suprarrenales, tienen capacidad esteroideogénica para producir androstenediona que es convertida en piel y anexos en estrona. En el 33% de las mujeres los ovarios muestran hipertecosis de las células del estroma ovárico, índice de que continúa la función esteroideogénica.

La menopausia es producida por el deterioro de la función ovárica al agotarse los folículos primarios, lo que se acompaña de una menor esteroideogénesis, que a su vez altera los mecanismos de retroalimentación hipotálamo-hipófisis y provoca aumento de las gonadotropinas hipofisiarias y posiblemente la GnRH. A pesar de que se observa una disminución importante en el estradiol y la progesterona, el ovario menopáusico puede efectuar una esteroideogénesis precisable.



b) Función endocrina del ovario posmenopáusico.

El elemento esteroideogénico principal del ovario posmenopáusico es el estroma, que muchas veces contiene islas de células de la teca, y puede presentar un aspecto de hiperplasia bilateral generalizada de ésta. Los esteroides secretados por el ovario posmenopáusico debido al estímulo de las concentraciones elevadas de LH son androstenediona y testosterona. En la mujer posmenopáusica la concentración de androstenediona disminuye 50% en relación con la cifra de la mujer premenopáusica, pero la concentración de hormonas es mayor en la vena ovárica que en las periféricas. Respecto a la androstenediona la diferencia es cuatro veces mayor y la ooforectomía en las posmenopausia disminuye la androstenediona circulante cerca de 180 pg/ml. En relación con la testosterona la diferencia es 15 veces menor y después de la ooforectomía se reduce la concentración periférica, lo que sugiere que la testosterona constituye uno de los principales productos del ovario posmenopáusico, que elabora directamente más hormona que su contraparte premenopáusica. Así la concentración de testosterona se reduce después del climaterio pero es dos veces mayor en mujeres menopáusicas con ovarios intactos que en la premenopausia o posmenopausia a quien se hizo ooforectomía...

En la mujer posmenopáusica, no necesariamente hay deficiencia de estrógenos, aunque la mayor parte de los circulantes son producidos por conversión periférica de andrógenos y no por secreción glandular directa. Antes de la menopausia la fuente principal de más del 90% de estradiol es la secreción directa de los ovarios, la concentración de estradiol en la posmenopáusica se acerca a la de la premenopáusica con ooforectomía. El peso corporal es un factor muy importante en la concentración de estradiol total y del biodisponible, ya que en la obesa hay una mayor conversión de androstenediona en estrona, que se transforma en estradiol y un aumento cuatro veces mayor de estradiol unido a globulina fijadora de hormonas no sexuales debido a la menos concentración de SBG cuando hay obesidad.

La estrona constituye la mayor parte de los estrógenos circulantes en la mujer posmenopáusica, su producción es de dos a cuatro veces mayor que la del estradiol y la mayor parte de esta sustancia es formada por conversión periférica de la androstenediona. El índice de conversión tiene una relación directa con la obesidad y parece que aumenta con la edad duplicándose en la mujer posmenopáusica. Debido a que solo cerca del 0.1% de testosterona es convertida en estradiol, ésta no tiene importancia en la producción posmenopáusica de estrógenos.

En resumen el ovario posmenopáusico tiene secreción directa muy escasa de estrona pero el estroma ovárico sigue produciendo androstenediona y testosterona por estimulación de LH. (1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4. MANIFESTACIONES CLINICAS DEL CLIMATERIO

a) Síntomas vasomotores.

La mayoría de las mujeres que buscan ayuda médica para aliviar sus síntomas menopáusicos, se quejan de síntomas vasomotores como:

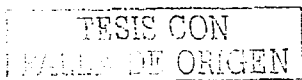
- bochornos
- sudores nocturnos

Por lo común estos síntomas tienen un inicio insidioso, aumentan a medida que disminuye el estrógeno sérico, varían en cuanto a frecuencia y gravedad, y podrían persistir durante varios meses o algunos años. (2)

Los bochornos, aunque pueden depender de la supresión estrogénica, también pueden constituir una alteración termorreguladora específica disparada por un desequilibrio neuroendócrino. Suele describirse como la sensación repentina de calor en la cara, cuello y tórax acompañada de enrojecimiento cutáneo con diaforesis profunda y palpitaciones. Esta sensación de calor, que al inicio aparece en la parte superior del cuerpo se generaliza y disemina en sentido superior e inferior. Se acompaña de una sensación de malestar físico y provoca que la paciente se abanique, abra las ventanas o se quite la ropa. Dura cerca de 3 minutos, aunque es variable y puede acompañarse o no de cambios visibles en la coloración de la piel. Esta vasodilatación es seguida de vasoconstricción, así que después del bochorno sobreviene una sensación de frío, que constituye una manifestación de inestabilidad vasomotora y puede iniciarse por la excitación o el nerviosismo, también puede ser que tenga un elemento psicógeno, ya que los placebos aminoran su frecuencia, duración o intensidad. Aparecen en cualquier momento del día y aunque son más notables en la noche y se les denomina "sudores nocturnos", no muestran ninguna diferencia objetiva en el grado ni en la molestia. En forma característica, despierta a la mujer durante la noche aunque en ocasiones no llega a estar conciente del malestar, sin embargo, interrumpe el sueño y provoca fatiga, olvidos e irritabilidad durante el día. Muchas veces se acompaña de náuseas mareos, cefalea, palpitaciones y temblor.

Los síntomas vasomotores son más comunes al principio del climaterio y el 75% de las mujeres lo sufren dentro de los primeros 12 meses después de su último periodo menstrual. En el 82% las pacientes refieren ataques repetidos por más de un año y del 35 al 85% durante más de 5. Conforme se alarga el intervalo posmenopáusico, la sintomatología disminuye y muy pocas mujeres se quejan de bochornos molestos después de los 10 años.

En diversos estudios se ha observado una asociación entre la liberación pulsátil de LH y la presencia de bochornos, sin embargo las concentraciones de LH no son por sí mismas las que desencadenan los síntomas vasomotores, ya que estos fenómenos también se observan después de una hipofisectomía. Su inicio coincide con el punto inferior en la liberación pulsátil de LH y no se acompaña de cambio alguno en la prolactina, dopamina plasmática noradrenalina o adrenalina. No todas las secreciones pulsátiles se acompañan de un bochorno, pero jamás aparece uno sin que haya secreción pulsátil de LH. Hay una relación anatómica muy estrecha entre los cuerpos celulares de las células neurosecretoras de GnRH y los núcleos hipotalámicos preópticos anteriores que regulan la temperatura corporal, y tal vez estas células modifican la



termorregulación. La GnRH puede cambiar el índice de emisión de impulsos de las neuronas situadas en la región preóptica y la sensibilidad de estas al péptido puede ser modulada por la cifra de estrógenos circulantes. La relación aparente que hay entre los centros hipotalámicos que controlan la función gonadal y termorreguladora pudiera basarse en una conexión neuronal directa o en un fenómeno de secreción a través del cual un neurotransmisor que afecta la función de un sistema altera las funciones adyacentes.

La administración de estrógenos corrige los bochornos hasta en un 95% de los casos, por ello es el tratamiento de primera elección para el manejo de éstos síntomas. En las pacientes que no mejoran o que se rehúsan a tomarlos por cualquier motivo se pueden utilizar otras opciones terapéuticas como fármacos adrenérgicos, antagonistas de los receptores opiáceos, bloqueadores beta adrenérgicos o fármacos dopaminérgicos, mismo que estudiaremos más adelante en este trabajo.(3)

b) Atrofia urogenital.

Existen razones anatómicas, embriológicas y fisiológicas para afirmar que el estado estrogénico afecta el sistema urinario de las mujeres. La prevalencia de los síntomas y de las anomalías urinarias es alta en el climaterio, con lo que puede sospecharse que el factor responsable es el estado estrogénico bajo. A pesar de esta relación, datos epidemiológicos sugieren que los síntomas urinarios son multifactoriales, al menos en su origen y que la edad juega un papel principal con importantes contribuciones en el antecedente obstétrico, obesidad y cirugía ginecológica previa...A pesar de todo esto los síntomas sensitivos aumentan después de la menopausia y según parece éstos experimentan una mejora con la terapia de reemplazo estrogénico.

Los principales signos y síntomas que las mujeres experimentan en el climaterio en cuanto a la atrofia urogenital se refiere: son irritación, prurito leucorrea, dispareunia sangrado vaginal, reducción de secreciones vaginales, menor capacidad de distensión de la vagina, incontinencia urinaria de estrés, infecciones urinarias recurrentes, síntomas de incontinencia urinaria, nicturia, dificultad en la micción.

En mujeres adultas, la mucosa de la vejiga se compone de epitelio transicional, la uretra distal está revestida por epitelio escamoso no estratificado, el cual se extiende proximalmente durante el periodo reproductivo, y puede cubrir toda la uretra y el trigono, la uretra distal es sensible a estrógenos en ciertas especies, incluyendo a los humanos y la correlación entre uretritis atrófica y vaginitis está bien demostrada. También se ha podido demostrar mediante frotis que la mucosa uretral distal y la vaginal sufren cambios similares durante el ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia. Antes de la menopausia la suavidad y los múltiples pliegues de la mucosa uretral permiten proporcionar un cierre hermético para contribuir a la continencia, esta suavidad está dada probablemente conforme a la influencia estrogénica, ya que después de la menopausia se pierden los pliegues de la mucosa y se observó además una disminución en el moco, probablemente la flexibilidad y rugosidad de la mucosa uretral representan una parte del mecanismo de la continencia.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La mucosa uretral tiene dos plexos vasculares submucosos, uno de ellos es el plexo distal, situado directamente por encima del meato uretral externo y no se altera por el envejecimiento, el otro es el plexo proximal situado por debajo del cuello vesical, éste se ensancha y pierde sus pliegues después de la menopausia. En las mujeres, las pulsaciones vasculares, acompañadas con el ritmo cardíaco, pueden registrarse durante estudios de presión uretral. Después de la menopausia, estas pulsaciones han observado una disminución de la amplitud, aunque se ha comprobado que es un hecho reversible mediante la terapia de reemplazo estrogénico, además se ha demostrado que este tratamiento incrementa el flujo sanguíneo en la uretra de conejo. Por debajo del plexo uretral vascular se encuentra una capa de músculo liso y tejido conectivo. Desde hace algún tiempo se conoce que después de la menopausia el colágeno de la piel disminuye lo cual es un hecho reversible con terapia estrogénica, también se ha demostrado que la concentración de colágeno periuretral y las uniones cruzadas aumentan después de la menopausia, demostrando que los estrógenos pueden reestablecer la elasticidad del colágeno.(4)

El músculo detrusor liso está diferenciado sexualmente, por lo que se infiere que puede ser sensible a los estrógenos. Los puntos de sujeción muscular desempeñan un papel importante en la sincronización de las contracciones del músculo liso y están compuestos por unas proteínas llamadas conexinas y se considera que la expresión de estas proteínas está controlada por hormonal sexuales. Dado que el músculo liso contribuye al tono de reposo de la uretra, puede deducirse que este tono está en parte influenciado por los estrógenos.

Cuando los niveles de estrógenos disminuyen después de una insuficiencia ovárica, los cambios atróficos de la vagina resultan en una menor producción de glicógeno. Esto reduce la colonización de lactobacilos, lo que resta acidez vaginal por una menor concentración de ácido láctico. El aumento del pH vaginal permite el sobrecrecimiento de la flora fecal y posiblemente una terapia de reemplazo estrogénico invertiría este sobrecrecimiento contrariando la atrofia vaginal.

Las mujeres son más propensas a la incontinencia urinaria que los varones y ésta va aumentando con la edad. Existen datos de varios estudios que sugieren una tasa global de incontinencia del 14-24% en la población de mujeres en general y del 45-47% entre las mujeres peri y posmenopáusicas.

Los síntomas urológicos aparecen más comúnmente alrededor del periodo del climaterio, se ha observado también que los síntomas de la incontinencia aumentan después de la menopausia inducida quirúrgicamente. Juntos estos datos apuntan a un descenso o a la ausencia de la función ovárica en la etiología del comienzo de la incontinencia urinaria por estrés. Las mujeres pueden también experimentar diferentes síntomas urinarios irritativos. Estos incluyen frecuencia (más de siete veces diarias), nicturia (más de una vez por la noche), urgencia y micción dolorosa.

Todos estos signos y síntomas responden mejor a las aplicaciones locales de cremas de estrógenos junto con un tratamiento simultáneo de estrógenos por vía oral. (5)

TESIS CON
ORIGEN

c) Manifestaciones psicógenas.

La proporción de personas de más de 65 años de edad, se habrá incrementado para el año 2010 en un 30%, aumentando el número de personas que sufrirán disminuciones cognitivas relacionadas con la edad y trastornos neuropsiquiátricos de inicio tardío como la enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, formas de ansiedad, depresión, trastornos afectivos y trastornos psicótico. La existencia de diferencias significativas en la prevalencia de género, sintomatología y pronóstico de estos trastornos cerebrales relacionados con la edad, implica esteroides/ cromosomas sexuales en su fisiopatología. Además existen muchas publicaciones que documentan los efectos de las hormonas gonadales, particularmente estrógenos sobre la estructura, función y metabolismo cerebral. (6)

El envejecimiento del cerebro normal está acompañado por cambios en la estructura, función y metabolismo cerebral. Existen diferencias significativas de género en el envejecimiento cerebral, por ejemplo en el varón se inicia un incremento precipitado del volumen ventricular a partir de la quinta década, mientras que en la mujer se produce a partir de la sexta década, sin embargo la velocidad del proceso atrófico una vez que se inicia, aumenta con la edad más rápidamente en las mujeres.

Los estrógenos incrementan la densidad de espinas dendríticas y las sinapsis en el hipocampo, región cerebral crucial para la función de la memoria severamente afectada en la enfermedad de Alzheimer.

Los sistemas enzimáticos colinérgicos y sus receptores están influenciados directa e indirectamente por los estrógenos. Los núcleos basales del cerebro anterior, que son una fuente principal de inervación colinérgica hacia el cerebro y están implicados en la patología de la enfermedad de Alzheimer, contiene receptores para los esteroides sexuales. Además las actividades de la acetilcolintransferasa y la acetilcolinesterasa, que sintetizan y degradan respectivamente la acetilcolina, responden a los niveles circulantes de hormonas estrogénicas. Los estrógenos incrementan la actividad de la acetilcolintransferasa en ratas ooforectomizadas al inducir la síntesis enzimática de novo en la base del cerebro anterior con el subsecuente transporte axonal hacia la región del hipocampo y la corteza frontal.

Los receptores alfa y beta adrenérgicos están regulados positivamente por el estradiol en ratas ooforectomizadas, por lo que existe un apoyo general para la sugerencia de que los estrógenos pueden incrementar la actividad adrenérgica. Esto es importante debido a que existe una asociación entre el sistema adrenérgico y la cognición humana. Por ejemplo, la inhibición de la descarga neuronal noradrenérgica y del recambio de noradrenalina en humanos, está asociada con un proceso mental y de aprendizaje reducidos. Por lo tanto es posible que los estrógenos puedan mejorar la capacidad de memoria en humanos vía el sistema noradrenérgico y el sistema colinérgico.

La investigación tanto en humanos como en animales indica que los estrógenos modulan algunos aspectos de la función dopaminérgica. El estradiol inhibe la liberación de la dopamina en la eminencia media e induce un incremento en la liberación y recambio de la dopamina en el cuerpo estriado. (7)

TESIS CON
ORIGEN

Los estrógenos tienen dos tipos de efectos, rápidos y a largo plazo sobre los receptores serotoninérgicos debido a una interacción estereoespecífica no competitiva, los receptores de serotonina son regulados positivamente por el estradiol en ratas ooforectomizadas. Los efectos de los estrógenos sobre los neurotransmisores son importantes ya que los sistemas neurotransmisores están implicados en la patología de los trastornos neuropsiquiátricos. Por ejemplo está bien descrito el déficit de la función colinérgica en la enfermedad de Alzheimer, la disminución de la actividad serotoninérgica está implicada en la depresión y el incremento de la actividad dopaminérgica es una característica de la esquizofrenia. Por lo tanto los bajos niveles de estrógenos circulantes en las mujeres posmenopáusicas pueden predisponer a la esquizofrenia de inicio tardío debido a los efectos sobre el sistema dopaminérgico, la enfermedad de Alzheimer debido a los efectos sobre el sistema colinérgico.(8)

Los estrógenos además de actuar de forma directa sobre las neuronas lo hacen indirectamente mediante neurotrofinas (como el factor de crecimiento nervioso) para estimular directamente el crecimiento de células nerviosas. Los receptores de estrógenos y neurotrofinas están localizados sobre las mismas neuronas en el cerebro anterior basal, hipocampo y corteza cerebral de roedores y esta co-localización puede ser importante para la supervivencia de neuronas. Los estrógenos también tienen una acción neuroprotectora contra varias toxinas que estimulan la producción de radicales libres, como el glutamato, y recientemente se ha demostrado que los estrógenos pueden reducir la generación neuronal de β -amiloide. Los estrógenos también pueden actuar como un antioxidante y hallazgos recientes sugieran que la actividad antioxidante neuroprotectora de los estrógenos es dependiente de la presencia del grupo hidroxilo del anillo A de la molécula esteroidea. Otros efectos beneficiosos indirectos de los estrógenos sobre el cerebro incluyen la prevención del daño neuronal del hipocampo inducido por glucocorticoides, aumentando el flujo sanguíneo cerebral y una interacción con la apolipoproteína E.

El reemplazo estrogénico en mujeres posmenopáusicas sanas está asociado con efectos positivos sobre el estado de ánimo y el hacerlas sentir bien. Por ejemplo, un tratamiento de 2 años con estrógenos o estrógenos y testosterona mejoró el estado de ánimo en mujeres ooforectomizadas en comparación con controles y cuando se administraron estrógenos o estrógenos y testosterona o placebo en mujeres posmenopáusicas se observó un incremento en las puntuaciones de depresión en las mujeres que tomaron placebo.(9)

Schneider y colegas, en apoyo a los estudios que encontraron efectos positivos sobre el estado de ánimo en mujeres sin trastorno depresivo, reportaron que las mujeres con depresión moderada mejoraron cuando se trataron con estrógenos equinos conjugados. (12)

Los niveles fluctuantes de hormonas sexuales que existen durante la vida fértil de la mujer se han estudiado como posible causa del aumento de susceptibilidad de la mujer a la disforia. Algunos autores han identificado tres acontecimientos vitales que tienen un mayor riesgo de depresión: la fase premenstrual, el posparto y el climaterio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Sin embargo aún hay controversia acerca de si hay un aumento en la incidencia de depresión en los años que rodean a la menopausia. Varios estudios han mostrado que las mujeres que padecen menopausia por causa quirúrgica experimentando así una caída más brusca de los niveles séricos de esteroides ováricos tienen más sintomatología psicológica que las que afrontan la menopausia natural. De hecho los psiquiatras están de acuerdo que la terapia de reemplazo hormonal es apropiada para prevenir las secuelas psiquiátricas en éstas mujeres, además aquellas mujeres con una larga transición perimenopáusica y por lo tanto con mayor probabilidad de tener niveles fluctuantes de estrógenos también presentan una tasa mayor de depresión. (10,11)

Es importante observar que una mujer posmenopáusica quien ha perdido hasta dos terceras partes de su producción de estrógenos, también ha perdido hasta la mitad de la producción de andrógeno. Aunque la mayoría de las mujeres posmenopáusicas son sensibles al tratamiento de estrógenos y progestágeno, algunas requieren además un andrógeno. Las mujeres tratadas con estrógenos y andrógeno se mostraban más tranquilas, eufóricas y con más energía que las mujeres tratadas solo con estrógeno. Al agregar un andrógeno se intensifica el deseo sexual y se aumenta la frecuencia de fantasías sexuales en comparación con la administración de estrógeno o placebo.

d) Enfermedad Coronaria.

La cardiopatía es tan común en las mujeres como en los varones, sin embargo se presenta en etapas más avanzadas de la vida en la mujer. En las mujeres la menopausia y su deficiencia estrogénica asociada parecen ser factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad cardiovascular y se ha demostrado que la terapia estrogénica tiene efectos benéficos sobre varios de estos factores de riesgo. Los mecanismos que participan incluyen efectos sobre el metabolismo, particularmente en los lípidos plasmáticos, así como efectos en la fisiología y fisiopatología vasculares. Los estrógenos disminuyen el tono vascular mediante varios mecanismos, incluyendo los prostanoïdes y óxido nítrico derivado del endotelio, la modulación del canal de iones, la inhibición de factores constrictores y otros. Los efectos favorables sobre el flujo sanguíneo coronario de los estrógenos también pueden incluir estos mecanismos y pueden al menos parcialmente explicar los efectos benéficos de los estrógenos sobre la aterogénesis e isquemia miocárdica. (14)

Los mecanismos dependientes del receptor están implicados en la respuesta de los vasos sanguíneos del sistema reproductor a las hormonas gonadales y receptores estrogénicos se encuentran en diversos tejidos como el corazón y el hígado. Estudios recientes que usaron anticuerpos monoclonales específicos y pruebas nucleares han confirmado la presencia de un receptor estrogénico clásico en una variedad de tejidos vasculares, estos datos apoyarían la posibilidad de que el efecto cardioprotector de los estrógenos pueda al menos parcialmente deberse a efectos sobre la función de las células endoteliales vía el receptor estrogénico.(13)



La exposición a estrógenos a largo plazo estimula la vía del óxido nítrico mediante un mecanismo dependiente del receptor incrementando la actividad de la sintetasa de óxido nítrico. El óxido nítrico está implicado en varios procesos fisiológicos como la regulación del tono vascular endógeno neurotransmisión y respuestas inmunológicas. Los efectos de los estrógenos dependientes del endotelio se reforzaron por el descubrimiento de que los estrógenos incrementaban la liberación basal de óxido nítrico del endotelio vascular de la aorta y arterias coronarias. Wellman y colaboradores demostraron que niveles fisiológicos de estradiol aumentaban la liberación basal de óxido nítrico derivado del endotelio y causaban relajación vascular. (14)

La vasorelajación por estrógenos independiente del endotelio se ha demostrado *in vitro* en arterias coronarias de animales y humanas, sugiriendo una acción directa de los estrógenos sobre las células musculares lisas vasculares. El 17 B-estradiol tuvo efectos relajantes similares sobre la contracción inducida por la activación tanto de canales de calcio operados por el receptor como por los operados por potencial en arterias coronarias de conejo. (15)

Las células endoteliales liberan endotelina, potente vasoconstrictor. Los estrógenos inhiben la respuesta constrictora frente a endotelina -1 en arterias coronarias de conejo. Los estrógenos inducen la dilatación de arterias coronarias de resistencia y conductancia en perros, cuando se administran de forma abrupta a la circulación coronaria, por un efecto independiente del endotelio. (16)

Los estudios epidemiológicos que demuestran que la terapia de reemplazo estrogénico posmenopáusico, parece disminuir la muerte por enfermedad cardiovascular apoyan el concepto de que ésta afecta de forma benéfica el proceso aterosclerótico. Estudios hagiográficos retrospectivos muestran un efecto protector de los estrógenos sobre la progresión del ateroma en humanos. Las usuarias de estrógenos presentan menor oclusión arterial coronaria que las no usuarias y menor arteriopatía coronaria angiográficamente significativa. Este efecto es independiente del tipo de menopausia u otros factores de riesgo cardiovascular excepto el colesterol de lipoproteínas de alta densidad. Los estrógenos tienen efectos benéficos sobre una variedad de factores comprometidos en el proceso aterogénico, que pueden explicar estos hallazgos clínicos.

Las células endoteliales en lugares de aterosclerosis son funcional y morfológicamente diferentes de las células normales. La disfunción del endotelio y liberación de óxido nítrico derivado del endotelio se produce en la fase temprana de desarrollo de aterosclerosis y puede relacionarse con alteraciones de la vía proteínas G endoteliales o proteínas G dependiente. La enfermedad avanzada puede implicar una menor capacidad del precursor del óxido nítrico L-arginina, una disminución de la sensibilidad de las células musculares lisas vasculares al óxido nítrico o un mayor desdoblamiento del óxido nítrico. La lesión endotelial conduce a la acumulación de lípidos y monocitos en el lugar de la lesión y puede causarla varios factores entre los que se incluyen las alteraciones del flujo sanguíneo, hipercolesterolemia, aminas vasoactivas complejas inmunológicas e irritantes infecciosos o químicos como el humo del tabaco. La atenuación de la enfermedad vascular aterosclerótica por estrógenos puede explicarse por los efectos sobre los factores de riesgo para la aterosclerosis como la hipercolesterolemia y peroxidación lipídica mediante efectos sobre la función endotelial y la vía del óxido nítrico.

El óxido nítrico inhibe la proliferación de las células musculares lisas y retarda el desarrollo del ateroma. El estradiol tiene efectos similares que pueden relacionarse con mecanismos dependientes del óxido nítrico. Trabajos recientes demuestran un incremento de la endotelización renovada, una aceleración de la recuperación funcional del endotelio y una disminución del adelgazamiento de la neointima en animales sometidos a lesión de la arteria carótida y terapia estrogénica. Estos hallazgos pueden explicar la atenuación de reestenosis después de angioplastia coronaria en mujeres posmenopáusicas que siguen terapia de reemplazo hormonal. Los resultados de un estudio reciente indican que el estradiol puede prevenir la muerte celular de células endoteliales expuestas a un estímulo nocivo, se produjo una disminución de la apoptosis del 50% en las células endoteliales de vena umbilical humana expuestas a factor alfa de necrosis tumoral junto con estradiol, en comparación con células sin estrógenos.(17)

Los estrógenos afectan la matriz extracelular de la pared vascular al alterar la proporción de colágeno tipo 1 a procólágeno tipo 3. Esto puede contribuir a la estabilidad de placa. En teoría el índice relativo de recambio y acumulación de colágeno y elastina podría afectar la rigidez de la pared y por ende puede estar implicado en el desarrollo de patología del vaso. Los estrógenos tienen el potencial de aumentar el desarrollo de la circulación coronaria colateral en presencia de estenosis limitante de flujo. Un trabajo in vitro sugiere que los estrógenos pueden aumentar la migración y proliferación de células endoteliales, facilitando la organización dentro de redes tubulares que pueden ser críticas para la angiogénesis, una respuesta que puede limitar el daño miocárdico secundario a la oclusión trombótica abrupta de un vaso coronario.

Los estrógenos pueden tener efectos benéficos sobre las interacciones monocito-pared vascular de forma indirecta a través de la conservación del endotelio y producción de óxido nítrico. El óxido nítrico inhibe la adhesión del monocito al endotelio, a factores de síntesis que aumentan la quimiotaxis de los monocitos y reduce la adhesión plaquetaria al endotelio. Debido a que la adhesión del monocito a la pared del vaso sanguíneo es uno de los acontecimientos de iniciación del proceso aterosclerótico, los estrógenos pueden proteger a la vasculatura de la formación del ateroma en parte vía este mecanismo. Un estudio reciente con cultivo de células endoteliales humanas refuerza este concepto pues demuestra que el 17 β estradiol puede reducir la expresión de superficie y los niveles de ARN mensajero de las moléculas de adhesión celular, un efecto que estaba mediado por el receptor estrogénico.

El efecto de los estrógenos sobre la reactividad vascular aguda puede ser relevante para la aparición de acontecimientos agudos y posiblemente en la prevención de estos acontecimientos mediante la conservación de la función endotelial normal y por lo tanto disminuyendo la tendencia hacia la vasoconstricción y ruptura de placa. (19)

Los efectos de los estrógenos sobre los factores hemostáticos favoreciendo una tendencia hacia la fibrinólisis, no apoya la creencia general de que el tratamiento de la mujer posmenopáusica con estrógenos incrementa la tendencia trombótica arterial. Por el contrario estos datos pueden explicar en parte la favorable asociación entre terapia hormonal con riesgo de enfermedad cardiovascular.

Las plaquetas son un participante vital en la vía intrínseca de la coagulación. Las plaquetas se adhieren a las fibras de colágeno subendoteliales y liberan aquí su contenido intracelular incluyendo tromboxano A2 y serotonina causando agregación plaquetaria y vasoconstricción. El óxido nítrico derivado del endotelio inhibe la agregación plaquetaria mediante un mecanismo mediado por GMP cíclico.

La estimulación inducida por los estrógenos de la síntesis y liberación de óxido nítrico basal a partir del endotelio puede prevenir la iniciación de la generación del trombo mediante la inhibición de la adhesión plaquetaria. El 17 B-estradiol reduce la adherencia plaquetaria al endotelio in vitro. Los estrógenos reducen la agregación plaquetaria posiblemente por un efecto inhibidor sobre el calcio manejado por las plaquetas humanas. La terapia estrogénica posmenopáusica está asociada con una disminución de la agregación plaquetaria y liberación de ATP. Estos mecanismos pueden contribuir a proteger la formación de trombos y participar parcialmente en la disminución del riesgo de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular en las mujeres posmenopáusicas que reciben estrógenos. (20)

Los estrógenos pueden afectar indirectamente la formación de trombosis vía producción de prostaciclina estimulada por óxido nítrico, que a su vez inhibe la agregación plaquetaria y afecta la agregación mediante un mecanismo dependiente del GMPc. Dosis fisiológicas de estradiol incrementan la producción de prostaciclina, posiblemente por un efecto dependiente del receptor.

La tendencia de los estrógenos hacia un incremento en la trombolisis y una disminución en la agregación plaquetaria podría contribuir a disminuir la tendencia hacia acontecimientos vasculares agudos. La terapia estrogénica reduce el riesgo de infarto al miocardio en mujeres posmenopáusicas. El riesgo de infarto de miocardio disminuye también en mujeres de alto riesgo con antecedentes de enfermedad cardiovascular o infarto del miocardio. Es posible que el efecto vasorrelajante de los estrógenos sobre las arterias coronarias junto con una tendencia hacia una disminución en la trombosis puedan ser factores de contribución principales dando como consecuencia una disminución de acontecimientos cardiovasculares agudos. Incluso un trabajo con perros demostró que el tratamiento previo con 17 B-estradiol disminuía el tamaño del infarto y la tendencia a la taquicardia ventricular durante la colusión de la arteria coronaria descendente anterior izquierda. Este efecto fue mediado por el óxido nítrico y la apertura de los canales de calcio.

Sin embargo el estudio HERS (Heart and estrogen/ progestin replacement Study) utilizó una combinación de estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona y mostró un efecto nulo sobre el resultado primario de infarto de miocardio no fatal y muerte por enfermedad coronaria en mujeres posmenopáusicas con cardiopatía coronaria establecida. Mientras que para el primer año de tratamiento de pacientes que seguían una terapia de reemplazo hormonal existía una tendencia hacia la alza en la incidencia de enfermedad coronaria esta tendencia se invertía para los años 4 y 5. Esto sugiere que se requiere un tratamiento más prolongado para confirmar el beneficio cardiovascular y que estaría de acuerdo con la inhibición de la aterosclerosis y la estabilización de la placa. Datos recientes sugieren que el tipo de progestina usada

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

puede ser importante. Aunque el acetato de medroxiprogesterona en combinación con estrógenos conjugados tiene un efecto benéfico sobre el perfil lipídico, otros estudios sugieren que el acetato de medroxiprogesterona puede abolir los efectos vasomotores benéficos del estrógeno. (19)(20)

A pesar de los datos que apoyan un efecto benéfico de los estrógenos sobre la circulación coronaria, existe aun controversia sobre si prescribir estrógenos a las mujeres posmenopáusicas para la prevención de cardiopatía coronaria. Muchos médicos consideran con prudencia los resultados del estudio HERS, sin embargo debemos esperar resultados de varios estudios que se están llevando a cabo utilizando diferentes preparaciones hormonales y en diferentes poblaciones.(22,23)

En julio del año 2002 apareció en el JAMA los principales resultados del estudio del Women's health Initiative, estudio donde participaron 16 608 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años seleccionadas de 40 clínicas entre 1993 y 1998. Fue un estudio controlado con placebo, utilizando un estrógeno más gestágeno en 8506 mujeres o placebo en 8102. En Mayo del 2001 después de 5.2 años de seguimiento, la comisión de monitorización de datos de seguridad, recomendaron el cese de la utilización de estrógeno más progestágeno, ya que las más recientes estadísticas del cáncer de mama indicaban que los riesgos de la utilización eran superiores a los beneficios. (24)

Con respecto al riesgo cardiovascular, hubo más muertes por esta causa en las mujeres con TRH que en el grupo placebo, lo que marca un incremento en el 29% de riesgo de enfermedad cardiovascular para las usuarias de hormonales. Se observó dos veces más riesgo de tromboembolismo venoso en las usuarias de TRH que en el grupo placebo. Estos datos causaron gran controversia, sobre todo por la manera en que esta información fue manejada por los medios de comunicación. Sin embargo, posteriormente se analizó más a fondo el diseño de este estudio en el que la terapia de reemplazo se había iniciado en mujeres de más de 50 años, que es usualmente una edad posterior a la que se debe iniciar la TRH (perimenopausia), no se había investigado la presencia de enfermedad cardíaca previa, lo que puede dar un sesgo importante en los resultados de estos estudios. En cuanto al incremento de la enfermedad tromboembólica venosa, es algo que ya se conocía y que como veremos más adelante en este trabajo es una contraindicación relativa en el uso de TRH. Se requerirá de más estudios para comprobar estos resultados, sin embargo ya hay muchos en los que se señalan los beneficios absolutos de la terapia de reemplazo ante tal evidencia, no podemos más que tratar de juzgar objetiva y mesuradamente estos resultados. (25)

TESIS CON
VALOR DE ORIGEN

c) Osteoporosis.

La osteoporosis se define como una enfermedad sistemática del esqueleto por la disminución de la masa ósea y el deterioro de la microestructura del tejido óseo, que generan un incremento en la fragilidad ósea y la predisposición a fracturas. La osteoporosis se caracteriza por datos radiológicos con descalcificación, disminución de la estatura, xifosis, hipersensibilidad de los músculos paraespinales y al final artrosis intensa e incapacidad acompañada de fracturas múltiples.

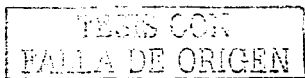
La población en general presenta mayor riesgo de presentar osteoporosis al aumentar la edad, debido a que la densidad del hueso maduro es menor en la mujer blanca, este grupo es el más susceptible a desarrollar osteoporosis sintomática con fracturas. Afecta entre 15 y 20 millones de fracturas en mayores de 45 años.

Para comprender la fisiopatología de la osteoporosis es necesario comprender la formación del hueso en relación con el metabolismo del calcio.

La remodelación ósea es un proceso continuo de resorción y regeneración, que aumenta o disminuye con distintos factores, incluyendo hormonas, tensión mecánica o ingestión de calcio. La osteoporosis es producida por un aumento en la resorción ósea cuando hay un equilibrio negativo continuo de calcio. La resorción ósea aumenta con paratohormona y 1.25 hidroxivitamina D y se reduce con calcitonina y los estrógenos. La formación ósea aumenta con calcitonina, estrógenos tensión, hormona del crecimiento y fosfato inorgánico, la densidad ósea depende de la absorción de calcio en la dieta. La mayor densidad puede acompañarse de ingestión baja en calcio o elevada en fósforo, síndrome de malaabsorción o defecto de la enzima lactasa. La reabsorción del calcio depende de la vitamina D y depende de la acción de la paratohormona sobre los osteoclastos y ésta es equilibrada por la acción de la calcitonina. La formación y la resorción ósea están en homeostasis y cualquier factor que aumente la resorción también aumenta la regeneración.

El proceso de remodelación ósea en el esqueleto humano adulto normal sirve para mantener la fuerza mecánica del hueso y proporcionar un mecanismo para la transferencia de iones dentro y fuera del hueso. La remodelación es un fenómeno de base superficial cuando se produce en las unidades de remodelación ósea alrededor de los sistemas de Havers en el hueso cortical y en las superficies óseas en el hueso trabecular, consiste en la resorción por osteoclastos de una cantidad de hueso seguida por la formación de osteoide dentro de la cavidad creada, el cual es mineralizado subsecuentemente para formar un nuevo paquete de hueso.

La formación y mineralización del osteoide es función de los osteoblastos. La secuencia temporal de acontecimientos es siempre que la resorción va seguida de remodelación y que las cantidades de hueso reabsorbido y formado en el hueso joven adulto son cuantitativamente similares. El tiempo necesario para que se lleve a cabo un ciclo de remodelación en el hueso humano es de 3-6 meses, la mayoría del cual es ocupado por la formación.



La superficie ósea mineralizada esta preparada para la resorción mediante un proceso conocido como activación, el cual implica la retracción de las células de revestimiento sobre la superficie ósea quiescente y la eliminación de la fina membrana que cubre la superficie.

Los datos histomorfométricos sobre los cambios del hueso asociados con la pérdida ósea menopáusica son escasos y restringidos a estudios cruzados en un número relativamente pequeño de mujeres. Algunos de estos estudios han proporcionando evidencias sobre incremento del recambio óseo durante la menopausia, tanto en hueso cortical como trabecular.(26)

Un hallazgo consistente en las mujeres posmenopáusicas ha sido una reducción en el grosor de la pared, indicando una disminución de la formación ósea a nivel celular y en la actividad osteoblástica. En algunos estudios se ha reportado una disminución del grosor de la pared en el hueso cortical relacionado con la edad en mujeres. La medición de la profundidad de resorción ha demostrado una pequeña disminución o ningún cambio en mujeres posmenopáusicas, sugiriendo que el equilibrio de remodelación negativo se debe principalmente a la reducción de la formación ósea. Sin embargo, estudios de deficiencia estrogénica aguda en mujeres premenopáusicas inducida por la administración de análogos de hormona liberadora de gonadotropina, sugieren que puede existir un incremento transitorio en la profundidad de resorción. En estas mujeres se observó un deterioro rápido y significativo de la estructura del hueso trabecular, después de 6 meses de terapia, es probable que estos cambios no se deban solo al mayor recambio óseo y sería consistente con un aumento temprano y transitorio de la actividad osteoclástica, dando como consecuencia una mayor profundidad de resorción dentro de los sistemas de Havers en el hueso cortical. Esta hipótesis también está apoyada por el mayor deterioro de la estructura del hueso trabecular relacionada con la edad en mujeres que en varones.(27)

Estudios cualitativos y cuantitativos de la estructura del hueso trabecular en mujeres han demostrado claramente una reducción en la continuidad trabecular y una pérdida completa de trabéculas después de la menopausia, también es posible que exista una erosión preferencial de las trabéculas delgadas ya que la contribución del adelgazamiento trabecular a la pérdida ósea está subestimada.(28)

Existen relativamente pocos estudios histomorfométricos de los efectos de la terapia de remplazo hormonal. Datos cinéticos y bioquímicos han demostrado una reducción el recambio óseo después del remplazo hormonal en la menopausia pero cambios más sutiles en el equilibrio de remodelación ósea y estructura del hueso trabecular sólo pueden valorarse mediante hitomorfometria ósea.

En un estudio prospectivo a 1 año en 16 mujeres posmenopáusicas con baja densidad mineral ósea se examinaron los efectos de estradiol 75 mg mensuales. Se observó una reducción significativa en la frecuencia de activación indicando reducción en el recambio óseo, aunque la tasa de formación ósea mostró un incremento no significativo.(29)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Otro estudio prospectivo a largo plazo de 22 mujeres con osteoporosis posmenopáusica se obtuvieron biopsias antes y en promedio 2 años después del tratamiento con terapia de reemplazo hormonal oral o transdérmica. Al igual que en estudio anteriores se observó una reducción significativa en el recambio óseo, los valores posteriores al tratamiento fueron aproximadamente del 50% con respecto a los encontrados antes del tratamiento y similares a los reportados en mujeres premenopáusicas normales.

La evidencia a partir de estudios animales indica que dosis altas de estrógenos tienen efectos anabólicos sobre el hueso, pero hasta hace poco no se sabía si se producían efectos similares en el hueso humano. La terapia con implante estrogénico percutáneo se ha asociado con niveles mayores de densidad mineral ósea que la de reemplazo oral o transdérmica, una observación que puede estar relacionada con concentraciones séricas mayores de estradiol asociado a esta forma de tratamiento.

En conclusión los estrógenos juegan un papel esencial en el mantenimiento de la integridad del esqueleto femenino a lo largo de la vida. La aplicación de técnicas histomorfométricas óseas o biopsias ha proporcionado información novedosa sobre los mecanismos por los que la deficiencia y repleción estrogénica afectan la estructura y remodelación ósea.(30)

La deficiencia estrogénica aguda en mujeres premenopáusicas se asocia con mayor recambio óseo y rápido deterioro de la estructura ósea trabecular, evidencias indirectas sugieren que en las primeras etapas de la deficiencia estrogénica existe también un incremento de la actividad osteoclástica. La pérdida de hueso asociada con la menopausia se debe predominantemente al incremento del recambio óseo, también se observa desequilibrio de remodelación aunque queda por establecer si depende de los estrógenos. La prevención de la pérdida ósea en la menopausia mediante reemplazo estrogénico a dosis convencionales se asocia con una reducción en el recambio óseo pero no se ha demostrado mejoría en el equilibrio de remodelación. Sin embargo estudios recientes han demostrado el potencial de dosis altas de estrógenos para ejercer efectos anabólicos en el hueso de la mujer con un incremento en la formación de hueso a nivel celular. El mecanismo por el que esto se logra tiene importantes implicaciones para el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas con el objeto de incrementar la masa ósea.(31)

5. TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

La terapia de reemplazo hormonal posmenopáusica puede beneficiar a la mujer a corto plazo mediante la reducción de la frecuencia de bochornos o mejorando la atrofia vulvovaginal y a largo plazo mediante la reducción de riesgo de osteoporosis y de enfermedad cardiovascular. A pesar de esta evidencia la TRH no es ampliamente utilizada debido a los efectos adversos tales como sangrado imprevisto o sensibilidad mamaria, con el régimen combinado continuo. La TRH incrementa además el riesgo de cáncer de mama después de tratamiento a largo plazo en mujeres posmenopáusicas.

La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos es el tratamiento de primera elección para prevenir y tratar osteoporosis posmenopáusica, siempre y cuando no hay contraindicaciones absolutas o relativas, como veremos más adelante, y se administre por un tiempo prolongado, por cinco años como mínimo.

Antes de iniciar la terapia se recomienda hacer una evaluación completa que incluya mamografía, citología cervicovaginal, que en caso de que la paciente conserve el útero debe repetirse anualmente y ultrasonido vaginal, el reporte del grosor del endometrio debe ser menor de 6 mm. Los mejores resultados se obtienen cuando la TRH se administra desde el inicio de la deficiencia ovárica, es decir en la perimenopausia

El apego al tratamiento se puede mejorar con esquemas que reduzcan la posibilidad de abandono por hemorragia uterina por privación hormonal, con combinaciones de estrógeno-progestina continua ininterrumpida, de preferencia cuando ésta última es del grupo 19 nor-. El inicio del tratamiento puede ser a cualquier edad, recordando que a mayor edad, la sensibilidad del fármaco y su eliminación se modifican.(33)

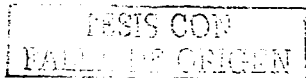
Se aconseja utilizar la vía transdérmica cuando existan hipertriglicéridemia, cefalea o hipertensión arterial. Debemos mantener vigilancia estrecha para evitar efectos colaterales y así conseguir adherencia al tratamiento, el cual por sus ventajas deberá prolongarse durante un periodo mínimo de 10 años.

Los efectos colaterales más frecuentemente referidos son cefalea, vértigos, náusea, meteorismo, constipación irritación de la piel en el sitio de aplicación del medicamento y sangrados irregulares.

❖ Esquemas de TRH:

1.- Peri o posmenopausia sin útero. Terapia de reemplazo estrogénico continuo, sin interrupción

Desventajas: Aumento de triglicéridos
Dosis orales: estrógenos conjugados (EEC) 0.625-1.25 mg
Valerianato de estradiol 2 mg/día
Succinato de estriol 4-12 mg/ día
Transdérmica. Estradiol 1-8 mg cada 4 días
Estradiol 3.55 mg/ semana.



2. Peri o posmenopáusica con útero : estrógeno continuo más 10 a 14 días de progestágeno.

Tiene la ventaja de controlar el sangrado irregular, se sugiere en la perimenopausia y hasta de dos a tres años de posmenopausia.

Orales : EEC 0.625-1.25 con 5 mg de medroxiprogesterona, del 15avo al 28vo día del ciclo.

3.-Transdérmica. 17-B estradiol 4 mg/semana/2 semanas, seguido de 17-B estradiol 10 mg, asociado con acetato de noretisterona 30 mg dos veces por semana, las siguientes dos semanas.

4.-Peri o posmenopáusica con útero: (secuencial, estrógeno por 21 días, progestágeno los últimos 14 días, 7 días sin tratamiento. Se pueden controlar los sangrados irregulares aunque durante los 7 días de descanso pueden recurrir los síntomas vasomotores. Fórmulas disponibles: Valerianato de estradiol 2 mg y acetato de ciproterona 1 mg o Valerianato de estradiol 2 mg con acetato de medroxiprogesterona 10 mg por día.

5.- Posmenopáusica con útero : estrógenos y progestágenos continuos. Reducción del efecto endometrial de los estrógenos. Ausencia de sangrado al no haber privación. Fórmulas : 17 B estradiol, 2mgs con Noretisterona 1 mg/día (oral).

6.- Peri o posmenopáusica con o sin útero. Estrógenos con andrógenos, normalización de los ciclos y aumento de la libido.

Parenteral: Valerianato de estradiol 4 mg con Enantato de testosterona 200 mg (aplicación mensual).

De estradiol 4 mg con Enantato de testosterona (aplicación mensual)

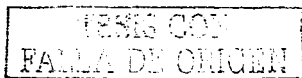
7. Estrógeno local: En atrofia vaginal : Cuando no se emplea estradiol. Estriol micronizado 3,5 mg dos veces por semana, vigilando la respuesta. Estriol en crema : 0.5 mg /día

8.- Premenopausia con útero, sangrados irregulares e hiperplasia endometrial simple: Progestágenos solos 10 a 14 días del ciclo, progesterona micronizada 200 mg/ día. Acetato de clormadinona, 5 mg/día. Acetato de medroxiprogesterona 5-10 mg/día.

Vaginal: progesterona micronizada, 45-90 mg /día.

9.- Posmenopáusica con útero y densidad mamaria de alto riesgo por mastografía: derivado de 19 Nortisterona, tibolona 2.5 mg7día

10.- Posmenopáusica asintomática con riesgo de osteoporosis. SERMs. Raloxifeno 60 mg/ día.



La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos es el pilar del tratamiento de los síndromas del climaterio. Sin embargo no en todos los casos se puede usar sólo estrógenos. Para las pacientes que conservan el útero, se debe implementar una terapia combinada, secuencial o continua con progestágenos, si se desea o no sangrado. Pacientes en tratamiento por cáncer mamario, se debe usar otro tipo de medicamentos que comentaremos más adelante en el trabajo.

❖ Progestágenos.

En la práctica clínica se usa la progesterona fisiológica y las progestinas, éstas últimas son las que por lo general forman parte de los anticonceptivos orales o de la TRH para la menopausia. Las vías de suministro varían al igual que con los estrógenos, pueden ser orales, vaginales, transdérmicas, implantes, intramusculares o como dispositivos intrauterinos, que liberan progestinas. En los últimos años se han desarrollado diferentes tipos de ellas con el fin de obtener una que semeje a la progesterona natural, sin embargo muchas de éstas se unen a diferentes tipos de receptores lo que explica que puedan tener algunos efectos colaterales.(34)

➤ Clasificación de las progestinas.

Aunque cuando hablamos de las progestinas queda implícito que se trata de productos sintéticos, pueden clasificarse por su configuración, por su actividad biológica y por su afinidad a los receptores naturales. Hay naturales y sintéticas y estas últimas son las más utilizadas para la TRH, en la posmenopausia. La progesterona natural micronizada se llama "natural" porque su estructura molecular es idéntica a la producida por los ovarios, aunque se usa poco en la TRH, ya que se requieren altas dosis para que tenga efecto en el endometrio. Las progestinas tienen efectos similares a la progesterona en el útero, pero su estructura química difiere de la progesterona natural. En general son mucho más potentes por lo que se usan a dosis más bajas y tienen una vida media más larga. Aunque todas son eficaces en la protección del endometrio, tienen efectos algo diferentes entre ellas.

Entre las progestinas sintéticas existen 3 grupos, las que se derivan de la 17 alfa hidroxiprogesterona (pregnos) los que provienen de la 19-Nortestosterona (estranos y gonanos) y las de la 17 alfa- espirolactona, que es de reciente uso en el control de la fertilidad y esta en desarrollo para su uso en la TRH.

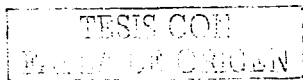
Las acciones biológicas de las progestinas y su afinidad con diferentes receptores esteroides ayudan a evaluar las propiedades de las progestinas cuyo efecto en común es sus actividad progesteracional y comparte como punto principal de acción la protección del endometrio. De acuerdo con su origen, algunas tienen efecto androgénico, antiandrogénico, antiminerlocorticoide o glucocorticoide.



Con base en lo anterior, se puede determinar que progestina es la más conveniente en cada paciente, así pues, los compuestos derivados de la 17 alfa hidroxiprogesterona, producen menos alteraciones del beneficio en el perfil de los lípidos. El acetato de ciproterona es la progestina con mayor efecto antiandrogénico que genera un resultado clínico importante en mujeres con hirsutismo y acné. Las derivadas de la 19-Nor causan menos alteraciones en el sangrado, trastornos depresivos y un mejor efecto sobre la libido de la mujer climática.(38)

El tiempo de administración y la dosis de la progestina durante la TRH son factores determinantes para la protección endometrial ya que se puede encontrar casos de hiperplasias quísticas cuando se utilizan esquemas cíclicos de administración durante 7 días pero no en los de 10 a 14 días. En cada paciente se puede individualizar la dosis y el tiempo de progestágeno con el fin de conseguir la protección endometrial y minimizar la incidencia de los efectos secundarios, sin embargo para cada uno hay una dosis mínima efectiva que consigue transformaciones secretoras y previene la hiperplasia, para ello existen dosis equivalentes ya establecidas pero se debe de tener en cuenta sus efectos en otros sistemas. Con el levonorgestrel por su mayor afinidad con los receptores endometriales de progesterona, se obtiene un buen control de sangrado pero por su androgenicidad no debe usarse a dosis mayores de 60 a 90 mcgr/día equivalentes a 120-180 de norgestrel. En los diferentes estudios se ha concluido que es una alternativa muy adecuada ya que solo libera 20 mcgr 7día el primer año y se reduce hasta menos de 12 mcgr/día después del 5º de haber colocado. Por la misma razón la noretisterona no debe administrarse en dosis orales mayores de 1 mg /día con respecto a las progestinas percutáneas, como la noretisterona, una dosis diaria de 250 mcgr mantiene la protección endometrial que no revierte metabólicamente los efectos del estradiol. Las dosificaciones utilizadas también difieren con respecto a la progesterona natural y sintética, ya que la última es de 10 a 100 veces tan potente como la progesterona natural, las dosis diarias de 200 a 300 mg de progesterona micronizada son tan eficaces como las progestinas para proteger al endometrio de la estimulación continua del estrógeno.(39)

Se sabe que los estrógenos orales en dosis altas producen alteraciones en la tolerancia a la glucosa y un incremento en las concentraciones de la insulina, efecto que depende más de la dosis que del tipo utilizado, mientras que el estradiol transdérmico y los estrógenos naturales en dosis adecuadas, causan una mejoría en la resistencia a la insulina. Las progestinas al parecer tienen poca acción sobre los hidratos de carbono. Aunque se ha hablado de una posible acción diabético génica relacionada con mayor frecuencia con los 19 Nor derivados, sin embargo os efectos sobre la resistencia a la insulina y a la tolerancia a la glucosa dependen de la androgenicidad de la progestina, las no androgénicas no modifican la acción del estrógeno sobre la sensibilidad a la insulina, por lo tanto en las mujeres diabéticas pueden utilizarse el acetato de ciproterona, el acetato de clormadinona y la dehidrogestona, pero no el acetato de medroxiprogesterona que por su acción glucocorticoide puede tener un efecto adverso. Con los gonanos androgénicos con el levonorgestrel, se ha observado una disminución en la resistencia a la insulina, sin embargo aun no existen reportes con el desogestel, el gestodeno y el nortestimato. La vía de administración es importante también. La noretisterona oral actúa de manera negativa en la resistencia a la insulina, mientras que la transdérmica tiene poco o ningún efecto.(40)

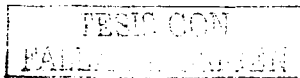


La hormona responsable de la formación de hueso nuevo es la progesterona y se han detectado receptores de ésta en el osteoblasto. Aun cuando el mecanismo no ha sido del todo identificado, se sabe que estimula la formación de hueso y disminuye la excreción urinaria del calcio, se ha confirmado esta acción en un estudio a dos años con noretisterona en el cual reportan además , un aumento sostenido de 1.65% de la masa mineral ósea, contra 5% del grupo tratado con placebo. Con todos los esquemas terapéuticos se mejora la densidad mineral ósea pero su elección debe basarse en otros aspectos como el tipo de terapia administrada. Es un hecho que el estrógeno retarda de forma temporal la progresión de la pérdida ósea y disminuye el riesgo de fractura, pero no restaura la masa ósea perdida. En contraste la progesterona natural, pero no el acetato de medroxiprogesterona u otras progestinas, restauran la masa ósea perdida. Sin embargo hasta la fecha la información es muy poca y su única utilidad comprobada es la adición de los estrógenos para proteger el endometrio.

Durante mucho tiempo se pensó que con la terapia estrogénica y hormonal de reemplazo se disminuía el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, concepto basado en estudios clínicos en los que se detectaron proporciones más bajas en las usuarias que en las no usuarias, sin embargo en las experiencias clínicas recientes, se ha visto que los efectos de los estrógenos en el sistema cardiovascular varía según su modo de administración, ya sea oral o transdérmico y que además sus beneficios parecen ser afectados al adicionarse las progestinas, el mantenimiento de los efectos cardioprotectores depende del tipo de progestina, de la vía y del esquema de administración, los derivados de la 19-Nortestosterona y la 17 alfa hidroxiprogesterona, tienen una acción diferente y lo que explican algunos de los resultado negativos en los marcadores del riesgo cardiovascular. La progesterona micronizada no afecta de forma significativa los efectos del estrógeno en el perfil de los lípidos, la aterosclerosis y la reactividad vascular mientras que el acetato de medroxiprogesterona o el acetato de noretisterona tiene un efecto perjudicial para cambios en los lípidos, el desarrollo del ateroma o la vasoconstricción. No se debe olvidar que los estrógenos, solos potencian la trombosis y unidos a los progestágenos sintéticos, sobre todo los derivados de la 19 nor, incrementan en riesgo.(40)

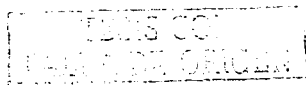
En un estudio reciente, en el que se valoró el uso de E2 sólo y las combinaciones de E2 más medroxiprogesterona y de E2 con enantato de noretisterona con diferentes marcadores de la función endotelial y las características de la placa aterosclerótica en cultivos de células coronarias femeninas, se observó que los marcadores de la función endotelial fueron iguales para estos esquemas, sin embargo en la placa aterosclerótica en los que se evaluó la MCP1 (citoquinina)(proteína monocitica atrayente 1)la acción de esta citocina durante el proceso inflamatorio se elevó durante el uso de MPA y disminuyó con el acetato de noretindrona . El E2 provocó una disminución menor de la MCP1. No se reforzó con la MPA pero si con la adición de la noretindrona.(36)

La terapia estrogénica sin oposición disminuye el colesterol total , la lipoproteínas de baja densidad , aumenta la lipoproteína de alta densidad y actúa sobre los triglicéridos, todo lo cual depende de la vía de administración y las concentraciones basales de los lípidos plasmáticos. Añadir una progestina a la terapia estrogénica puede de alterar algunos parámetros metabólicos que podría disminuir el efecto cardioprotector de los estrógenos. En general estos provocan un aumento de la actividad de la lipasa hepática lo cual incrementa la degradación del HDL la producción de LDL, las cantidades de VLDL y la de los triglicéridos, aunque su efecto depende de la dosis , de la duración del



tratamiento y del tipo y potencia androgénica de la progestina. Las progestinas con efecto progestacional puro no afectan el metabolismo de los lípidos, los derivados de la 17 alfa hidroxiprogesterona tienen poco efecto, los derivados de la 19, nortestosterona tienen impacto sobre los cambios benéficos inducidos por los estrógenos en los lípidos plasmáticos tales como la noretindrona y el levonorgestrel así pues la progesterona micronizada y sus derivados tienen el mismo impacto metabólico que el acetato de ciproterona y medroxiprogesterona que al carecer de efecto androgénico modifican el metabolismo de las lipoproteínas muy poco o no lo hacen. En recientes investigaciones se ha señalado que estos progestágenos en las dosis que se administran en la TRH alteran el efecto cardioprotector de los estrógenos. La administración transvaginal de la progesterona, no modifica los cambios metabólicos inducidos por la terapia estrogénica por lo tanto, se puede considerar como la única forma de administración metabólicamente neutra de una progestina. El desogestrel, el gestodeno y el norgestimato aumentan las concentraciones de HDL, disminuyen las de LDL e incrementan los triglicéridos pero en cantidades que no son significativas. Las progestinas androgénicas con el norgestrel y el acetato de noretisterona, tienen mayor efecto negativo sobre el perfil de los lípidos ya que aumentan la actividad de la lipasa hepática y disminuyen los triglicéridos además de que por un mecanismo poco entendido, modifican la resistencia a la insulina, incrementan las VLDL y reducen las HDL. En los últimos años ha crecido el interés en el estudio de los antilipemiantes y la terapia hormonal de reemplazo oral para el tratamiento de la hiperlipidemia en las mujeres menopáusicas y se ha determinado que la ingestión de una combinación de estas es más efectiva en la reducción del colesterol y los triglicéridos en las mujeres dislipidémicas que la de cada una de ellas de manera individual (39).

La especulación de que los progestágenos inhiben los efectos benéficos de los estrógenos en el sistema cardiovascular se basa en las suposiciones iniciales de que la cardioprotección estrogénica sólo se llevaba a cabo a través del efecto en el perfil de lípidos. Sin embargo hoy se sabe que la terapia hormonal de reemplazo tiene acciones metabólicas y efectos directos en el sistema arterial que pueden ser iguales o más importantes que los de los lípidos. Las progestinas sintéticas actúan como vasoconstrictores arteriales por su acción directa en el músculo liso, lo cual es de relevancia en el tratamiento de las pacientes con migraña, síndrome de Raynaud y angina de pecho porque, las más potentes y a dosis altas inhiben el efecto vasodilatador de los estrógenos lo que podría aumentar el riesgo cardiovascular. Las progestinas androgénicas pueden revertir los beneficios de los estrógenos en la isquemia miocárdica inducida por el ejercicio, las progestinas con mayor acción androgénica, como el acetato de medroxiprogesterona, mantienen el efecto benéfico en el sistema cardiovascular, cuando se usa la progesterona natural por vía vaginal, el efecto positivo de los estrógenos sobre la enfermedad arterial coronaria es preservado y tal vez, mejorado. Los resultados de la investigación de los últimos años no son concluyentes o incluso, se asevera que los esquemas combinados con estrógenos y progestágenos podrían tener un efecto cardioprotector similar a los estrógenos solos, así mismo estos hallazgos tienen implicaciones importantes en las mujeres posmenopáusicas con enfermedad isquémica, por ello se debe considerar el tipo de progestina a suministrar sobre todo en los casos con riesgo cardiovascular alto o en aquellos en los que se desea reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular.(41)



La progesterona y las progestinas tienen propiedades vasoactivas que en parte son mediadas por sus receptores puesto que la expresión de los receptores de la progesterona en la superficie celular es inducida por los estrógenos, se entiende que la exposición a los estrógenos puede afectar la respuesta del árbol vascular a las progestinas. En varios estudios in vitro se ha evaluado el efecto de la progesterona y las progestinas sobre las arterias coronarias y se ha demostrado que las progestinas ejercen una acción relajante endotelio-independiente, con una diferencia mínima entre las distintas sustancias. Sin embargo in vivo, cada una de las progestinas y los diversos esquemas pueden tener efectos disímiles sobre la actividad vascular puesto que los estrógenos inducen la producción de los receptores de la progesterona, las progestinas cíclicas tendrían en teoría una acción vascular más desfavorable, mientras que los esquemas combinados continuos reducirían el potencial adverso de las progestinas. Se ha reportado que las progestinas androgénicas reducen el efecto benéfico de los estrógenos sobre el índice de pulsatilidad mucho más que la progesterona y otras progestinas menos androgénicas, con el acetato de medroxiprogesterona y el acetato de ciproterona. Hallazgos similares se han dado en investigaciones en las que se ha estudiado la rigidez de la arteria carótida. Esos datos demuestran, que diferentes tratamientos progestágenos tienen diversos efectos sobre la presión sanguínea y la reactividad vascular. La adición de las progestinas más androgénicas parece afectar de forma negativa la resistencia vascular periférica. Es posible que algunos efectos sean dosis dependientes y que las dosis más bajas puedan tener un efecto vascular neutro. La selección cuidadosa del tipo y la dosis de la progestina cuando se adiciona a los estrógenos parece ser decisiva para preservar, quizás, aumentar los efectos vasculares benéficos de los estrógenos que pueden ser relevantes para pacientes con enfermedad cardiovascular o en aquellos casos con un aumento de la reactividad vascular como la migraña y el síndrome de Raynaud.

➤ Andrógenos

Los estrógenos alivian la mayoría de los síntomas de la menopausia, sin embargo algunas veces es necesario agregar andrógenos a la terapia de sustitución de hormonas, después de la menopausia se pierde hasta 75% de la producción de estrógenos, pero se puede perder hasta 50% de la producción de andrógenos cuando los ovarios dejan de funcionar o son extirpadas quirúrgicamente. Si los síntomas persisten es mejor agregar una dosis baja de andrógenos al régimen de sustitución de estrógenos, que continuar incrementando la dosis de éstos más allá de 1.25 mg de estos estrógenos conjugados. Aunque los estrógenos alivian tanto los bochornos como la atrofia genital, la adición de un andrógeno ayuda a vencer la fatiga cuando están contraindicados los estrógenos (por ejemplo en la paciente con cáncer de mama), los andrógenos sólo pueden ser útiles para aliviar los síntomas vasomotores y mejorar la psique, sin embargo son de poca utilidad en el tratamiento de la atrofia genital y probablemente no eviten la osteoporosis a las dosis que se pueden utilizar.

Algunas mujeres posmenopáusicas se quejan de hirsutismo, antes de cualquier sustitución de hormonas. Esto se debe probablemente al desequilibrio relativo de estrógenos y andrógenos endógenos, en el que las concentraciones de estrógenos disminuyen más que las de testosterona. Esto se manifiesta, mediante un incremento



del vello de labio superior, pero disminuye después de la sustitución de estrógenos. La terapia con andrógenos puede agravar: el hirsutismo preexistente, acné, piel grasosa. Si se obtienen buenos resultados con los andrógenos pero se agrava el hirsutismo o el acné, puede ser útil reducir la dosis de andrógenos o incrementar la dosis de estrógenos o bien hacer ambas cosas, también se puede agregar espironolactona en dosis de 25 mg 4 veces al día a la combinación de estrógeno- andrógeno, de modo que la paciente pueda continuar obteniendo los beneficios de los andrógenos.

Los estrógenos solos produjeron menos beneficios que los gránulos de andrógenos los cuales provocan: mejores sentimientos de bienestar, aumento de la libido, alivio de la depresión endógena, disminución de las cefálicas migranoides.

En las mujeres posmenopáusicas los andrógenos añadidos a la sustitución de estrógenos comúnmente mejoraron los problemas con la libido, respuesta sexual, anorgasmia. Se presentó un incremento de la libido en mas del 65% de las mujeres tratadas con andrógenos, 12.3% de las que recibieron estrógenos y solo 1.8% de las que tomaron placebo.

En un estudio en el que 76 mujeres recibieron implantes de 50 mg de estradiol, la combinación de 50 mg de este compuesto y 100 mg de testosterona o placebo cada 6 mes, solo las mujeres con la combinación de estrógeno-andrógeno experimentaron un incremento marcado en la respuesta sexual y la frecuencia de coitos. La adición de implantes de testosterona también incrementó la frecuencia e intensidad de las respuestas orgásmicas.

La combinación de estrógenos esterificados y metiltestosterona es una combinación mejor equilibrada que la de estrógenos conjugados y metiltestosterona. La terapia debe ser clínica desde el día 1 hasta el 25 del mes para reducir los efectos secundarios, y del día 13 hasta el día 25 del mes se debe agregar progestágeno, aunque los andrógenos pueden contener ligeramente el endometrio la mayoría de las pacientes tratadas con combinaciones de estrógeno-andrógeno muestran ausencia de menstruaciones provocada por la prueba de progestágeno.

La inyección intramuscular de 1 cc de testadiol normalmente alivia los síntomas durante 4 semana, los gránulos de testosterona son la única forma de terapia con andrógenos para mujeres en la que se usan hormonas naturales, lo cual reduce el riesgo de efectos secundarios. Desde 1994 se cuenta con un parche de testosterona para tratar a los hombres, aunque éste se debe aplicar al escroto, donde la piel es lo bastante delgada para absorber la cantidad suficiente de testosterona, y las mujeres carecen de una parte en la que el espesor sea equivalente.

En las mujeres se puede realizar una implantación subcutánea de uno a dos gránulos de 75 mg (los cuales duran de 4 a 6 meses) con la terapia de sustitución de estrógenos suministrada por vía oral o mediante un parche transdérmico, también se debe agregar progestágenos por vía oral después del día 13 hasta el día 25 del mes.

TESIS CON
FALDA DE ORIGEN

➤ **Moduladores selectivos de receptores estrogénicos.**

La menopausia se considera un factor de riesgo ligado al sexo que afecta muchos aspectos de la salud de la mujer, como se ha mencionado.

Tradicionalmente estas consecuencias se han tratado con terapia de reemplazo hormonal. Parece ser que la TRH disminuye el riesgo de enfermedad arterial coronaria, previene la pérdida ósea y posiblemente reduce el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Desafortunadamente, la TRH tiene efectos secundarios, tales como sensibilidad mamaria, hinchazón, cefalea, calambres musculares y metrorragias, todo lo cual conduce a un incumplimiento del tratamiento a largo plazo. Existen datos que sugieren que la TRH puede aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso y de que su uso a largo plazo puede aumentar ligeramente el riesgo de cáncer de mama; los datos actuales sugieren un aumento del riesgo en la incidencia del cáncer de mama del 2% aproximadamente con cada año de uso de TRH.

Una nueva clase de medicamentos está surgiendo, los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, que nos permite entender mejor el mecanismo de acción hormonal y que pueden abrir nuevas indicaciones terapéuticas. Se ha sugerido el término moduladores selectivos de los receptores estrogénicos para definir de forma más precisa los compuestos químicos que pueden unirse y activar los receptores estrogénicos, pero que tienen efectos en los tejidos blanco diferentes de los del estradiol. Conceptualmente los MSREs conservan los efectos benéficos de la TRH evitando sus inconvenientes, especialmente los relativos a la estimulación endometrial, cáncer de mama y cambios protrombóticos.

La búsqueda de una alternativa más segura a la TRH ha llevado a la evaluación de diversos compuestos agrupados como "antiestrógenos". Inicialmente, estos compuestos se usaban para el tratamiento de cánceres hormonodependiente, tales como el cáncer de mama. Por esta razón se denominaron antiestrógenos. Sin embargo después de observar que las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno tenían niveles más bajos de colesterol y aumento de la densidad ósea de la columna vertebral en comparación con controles no tratadas, se hizo evidente que el término antiestrógenos no describe completamente a estos compuestos. Actualmente está claro que los "antiestrógenos" tienen amplio espectro de acciones, pudiendo ser desde antagonistas puros de los estrógenos hasta agonistas/antagonistas mixtos.

Los que mejor se conocen son los trifeniletílenos, como el clomifeno, tamoxifeno, clorotamoxifeno, droloxifeno, los dos primeros se usan ampliamente en la clínica y recientemente, se ha aprobado toremifeno para el tratamiento del cáncer de mama avanzado. Otros agentes con propiedades mixtas agonista/antagonistas son los benzotiofenos, tales como el raloxifeno y moléculas estructuralmente distintas como ormeloxifeno y levormeloxifeno.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- Mecanismo de acción sugerido de los MSREs:

Durante la pubertad y la vida reproductiva, los estrógenos ejercen sus efectos sobre todas las células y tejidos susceptibles a su acción. Estos incluyen el sistema reproductor, las mamas, sistema cardiovascular, sistema nervioso, central, hueso piel y tejido conectivo. Después de la menopausia, la falta de estrógenos conduce a cambios involutivos en algunas de estas localizaciones. Cuando se dan estrógenos como TRH, estos afectan de nuevo a esos órganos y sistemas indiscriminadamente. Sin embargo en las mujeres posmenopáusicas, no todos estos efectos son deseables. Esto lleva naturalmente al concepto de activación por moduladores selectivos de los receptores de los estrógenos que conservan la acción benéfica de los estrógenos sobre ciertos receptores (sistema cardiovascular, hueso, SNC, piel y tejido conectivo, tracto reproductivo y urinario bajo)mientras dejan inactivos los receptores de la mama y del tracto reproductivo superior (útero).

Es posible que las propiedades estrogénicas agonista/antagonista de los MSREs se expliquen al menos en parte, por la activación/desactivación de diferentes clases de receptores estrogénicos. Evidencias surgidas de diversos grupos indican la presencia de múltiples vías transcripcionales para el receptor estrogénico unido al ligando. El receptor estrogénico contiene múltiples funciones de activación transcripcional. Que influyen en algunos de los efectos tejido-selectivos de los MSREs. En el ámbito molecular y celular, la actividad agonista/antagonista puede surgir por alguna de las vías que se describen a continuación:

- 1.-Como inhibidores competitivos que se unen al receptor estrogénico pero no lo activan.
- 2.-Activando al receptor estrogénico y uniéndose a la zona aceptora nuclear, pero sin iniciar la transcripción o expresión genética completa.
- 3.-Uniéndose al receptor estrogénico, pero impidiendo su transporte al núcleo.
- 4.-Uniéndose al receptor y destruyéndolo.
- 5.-Uniéndose al ADN celular, pero sin unirse al dominio de unión al ADN del complejo estrógeno-receptor.

- Tamoxifeno.

El tamoxifeno es un agonista/antagonista no esteroideo de los receptores de los estrógenos que se usa ampliamente para el tratamiento paliativo y adyuvante del cáncer de mama. El tamoxifeno era conocido inicialmente como ICI 46 474 y se descubrió al final de la década de 1960. Aunque el tamoxifeno se desarrollo como un agente antiinfertilidad en el laboratorio se vio que era un antiestrógeno como el clomifeno que induce la ovulación en mujeres subfértiles y estudios clínicos posteriores han demostrado su eficacia en el tratamiento del cáncer de mama.(45)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

A partir de los primeros estudios, se ha observado que el tamoxifeno tiene una elevada incidencia antitumoral y baja incidencia de efectos adversos. Su difundido uso a largo plazo como tratamiento adyuvante del cáncer de mama y como preventivo del cáncer de la mama contralateral con el tratamiento prolongado (2 años o más), ha demostrado que aumenta la supervivencia en mujeres posmenopáusicas con ganglios positivos. Pronto se generalizó su uso como medicamento antiestrogénico de elección en el tratamiento de estas mujeres. Diversos estudios clínicos mostraron los efectos benéficos del tamoxifeno al reducir la recidiva tumoral y prolongar el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia global cuando se administra después de la cirugía del cáncer de mama primario. El tamoxifeno también es efectivo en el cáncer de mama metastásico avanzado. (46)

Uno de los efectos adversos más comunes asociados al uso de tamoxifeno es la inducción o empeoramiento de los síntomas vasomotores. Hasta dos tercios de las mujeres tratadas con tamoxifeno sufren bochornos de moderada a severa intensidad.

Se temió que el efecto antiestrogénico del tamoxifeno conllevara la pérdida ósea. Sin embargo estos temores no se hicieron realidad en mujeres posmenopáusicas porque el tamoxifeno no parece tener efecto antiestrogénico sobre el hueso. En un estudio en el que se realizó biopsia de cresta iliaca, se demostró que el tamoxifeno no causa pérdida ósea o defectos de formación del hueso. El efecto del tamoxifeno sobre el hueso depende en parte del estado menopáusico. En mujeres posmenopáusicas, la administración diaria de 20-40 mg de tamoxifeno preserva el hueso o produce un aumento de la densidad ósea del 6-1.7% a los dos años. En mujeres premenopáusicas puede producir una ligera pérdida ósea. Al final de un estudio de 5 años, las pacientes tratadas con tamoxifeno tenían 2% más de hueso en comparación con el nivel basal, mientras que las pacientes no tratadas tenían una pérdida del 2,7% en comparación con el nivel basal. Los efectos sobre el riesgo de fractura son controvertidos. Un estudio reportó que el tamoxifeno no parece ofrecer protección contra las fracturas e incluso puede aumentar el riesgo.

Se ha informado la aparición de pólipos endometriales con el uso de tamoxifeno, ya fuese como hallazgo casual o como causa de sangrado uterino. Los pólipos tienden a ser múltiples y mayores que los pólipos de mujeres no expuestas al tamoxifeno. Diversos estudios han reportado un aumento de la incidencia de pólipos endometriales y carcinoma en mujeres posmenopáusicas en tratamiento con tamoxifeno para cáncer de mama. El riesgo relativo de desarrollar cáncer endometrial entre mujeres tratadas con tamoxifeno oscilaba entre el 1.1 (no significativo) y el 6.5%. a pesar de estos hallazgos dispares, en general se acepta que existe relación entre el tamoxifeno y el cáncer de endometrio y se recomienda un estrecho seguimiento de las mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno. Un ensayo clínico reciente, amplio prospectivo, aleatorizado, controlado, reportó un riesgo relativo de cáncer de endometrio del 2.53% en mujeres que tomaban tamoxifeno e comparación con placebo.

Se han realizado diversos estudios para investigar los efectos del tamoxifeno sobre los lípidos séricos. Parece ser que el tamoxifeno produce un descenso del colesterol total, del colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad y de la lipoproteína a, mientras

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

que el colesterol unido a las lipoproteínas de alta densidad y los triglicéridos permanecen inalterados. Se reportó que el tamoxifeno administrado al menos durante 5 años, como tratamiento adyuvante del cáncer de mama, reduce el infarto de miocardio en mujeres posmenopáusicas.

Tradicionalmente se ha creído que el uso del tamoxifeno se asociaba a un aumento del riesgo de tromboembolismo. Sin embargo debe recordarse que el cáncer per se aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso, el cual varía del 0.1% en estadios precoces de la enfermedad no tratada hasta un 17% en pacientes con enfermedad estadio IV que reciben quimioterapia. Algunos estudios indican aumento del riesgo y otros no evidencian cambios en la incidencia. Se ha reportado un aumento del riesgo relativo de embolismo pulmonar del 3.01 y del 1.6 para la trombosis venosa profunda. Estos resultados son de una magnitud similar a los reportados con la TRH. Diversos estudios han analizado los parámetros de laboratorio de la hemostasia y han demostrado consistentemente un descenso del fibrinógeno sérico, de las plaquetas y de la antitrombina III y otros pequeños cambios significativos en los parámetros de la coagulación.

En resumen, el tamoxifeno tiene un efecto estrogénico sobre el útero, efecto antiestrogénico sobre la mama, efectos neutrales o débilmente estrogénicos sobre el hueso y efectos débilmente estrogénicos sobre los lípidos séricos. Tiene acción neutral o débilmente estrogénica sobre la coagulación y la fibrinólisis y efecto antiestrogénico sobre los síntomas vasomotores.

- Raloxifeno.

El raloxifeno originalmente se denominó keoxifeno y se investigó inicialmente como tratamiento para el cáncer de mama. Estudios in vitro demostraron la capacidad del raloxifeno para prevenir la unión de los estrógenos al receptor estrogénico y para mostrar su acción antitumoral la cual fue carcino-inducida en ratones y para bloquear la proliferación estradiol-dependiente de las células del cáncer de mama. Sin embargo mostró falta de efecto antitumoral en un pequeño ensayo en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama resistente al tamoxifeno.

El raloxifeno es un medicamento antiresortivo. Como los estrógenos, reduce la remodelación ósea en las mujeres con deficiencia estrogénica en la posmenopausia temprana e induce un balance de calcio positivo. En un estudio se compararon 60 mg/día de raloxifeno con TRH secuencial. Combinación de 0.626% día de estrógenos conjugados equinos y 5 mg/ día de acetato de medroxiprogesterona. El estudio dura 31 semanas y mostró que el raloxifeno produce aumento de la absorción intestinal de calcio y una reducción de la resorción ósea.

Otro ensayo clínico controlado, estudió específicamente el raloxifeno en los marcadores de riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas, en comparación con el placebo o TRH continua combinada. Los datos revelaron que el raloxifeno disminuía las LDL, la lipoproteína a y el fibrinógeno, aumentaba la HDL-2 pero no la HDL total y no tenía efecto sobre los triglicéridos o el inhibidor del activador del plasminógeno.(48)

Esto confirma los resultados de un estudio preliminar que mostraba un descenso del 5-9% en la LDL y la ausencia de estimulación endometrial.

El raloxifeno redujo el riesgo de cáncer de mama invasivo de reciente diagnóstico en un 76% durante un promedio de 40 meses de tratamiento para la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Esto se atribuyó a una reducción del 90% del riesgo de cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos. Para prevenir un caso de cáncer de mama, deben tratarse 126 mujeres durante aproximadamente 3.5 años. Esto apoya el concepto de que el raloxifeno actúa interactuando con el receptor estrogénico en la mama para inhibir competitivamente la transcripción del ADN estrógeno-inducida. Debido a que los cánceres de mama generalmente requieren varios años para crecer hasta un tamaño clínico o radiológicamente detectable, los cánceres que fueron diagnosticados durante el ensayo MORE (multiple outcomes of Raloxifene Evaluation) probablemente ya están presentes cuando inició el estudio. Por lo tanto la reducción del riesgo de cáncer de mama dentro de los primeros 40 meses de tratamiento con raloxifeno probablemente representa la regresión o la supresión de un cáncer subclínico.(49)

El raloxifeno no aumento ni disminuyó el riesgo de cáncer de endometrio durante los primeros 3 años del ensayo MORE, el número total de casos fue pequeño. El grosor endometrial era de 5 mm con un 4.1% más de sujetos en el grupo raloxifeno que el grupo placebo. Se observó fluido en la cavidad endometrial en un 2.7% más de mujeres que tomaban raloxifeno que en mujeres que tomaban placebo. Sin embargo no hubo evidencia de aumento del riesgo de hiperplasia endometrial entre las mujeres a las que se les practicó biopsia endometrial. Así pues el seguimiento rutinario del endometrio mediante ultrasonido o biopsia no fue considerado necesaria.

El efecto del raloxifeno sobre el tejido cerebral ha sido objeto de estudios de laboratorio. Los estudios se llevaron a cabo para analizar el impacto del raloxifeno sobre las neuronas de la corteza cerebral, hipocampo y cerebro anterior en mamíferos. Cada una de esas regiones cerebrales están implicadas en el funcionamiento de la memoria y se afectan de forma negativa en la enfermedad de Alzheimer. El impacto del raloxifeno en la protección contra el daño neurotóxico era complejo, protegía contra la toxicidad inducida por glutamato pero no contra el efecto oxidativo del peróxido de hidrógeno. Parece ejercer propiedades estrogénicas leves sobre las células cerebrales cultivadas pero en ciertas situaciones puede inducir un efecto opuesto al de los estrógenos.(50)

En resumen el raloxifeno tiene efectos neutrales o antiestrogénico sobre el útero y tiene efectos antiestrogénicos sobre la mama. Tiene efectos estrogénicos sobre el hueso, los lípidos séricos y la coagulación/fibrinólisis. Tiene un efecto antiestrogénico sobre los síntomas vasomotores mientras que en el cerebro tiene efecto estrogénico débil y antiestrogénico.

• **TIBOLONA**

La tibolona es un esteroide sintético , análogo del noretinodrel, que alivia los bochornos, mantiene la integridad urogenital y esquelética y mejora el estado de ánimo y la libido. Se ha encontrado que en los animales de laboratorio el producto tiene actividad estrogénica, progestacional y androgénica, según los resultados de las pruebas farmacológicas convencionales. Desde el punto de vista clínico, sin embargo, la

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

tibolona no puede considerarse ni como estrógeno ni como progestágeno, ni como andrógeno clásico, en especial porque no estimula el crecimiento del tejido endometrial ni el mamario. Una consecuente bienvenida a la falta de estimulación del producto sobre el útero ya que no se necesita una terapia progestacional concomitante y se evitan de esta forma las hemorragias vaginales.

El alivio de los síntomas vasomotores de la tibolona y sus efectos benéficos sobre el contenido óseo, el estado de ánimo y la libido, efectos estrogénicos clásicos, se consiguen sin la estimulación endometrial o mamaria, que puede explicarse en términos de las diferentes proporciones de los diferentes metabolitos del producto producidos en tejidos específicos. Los tres principales metabolitos tienen diferentes afinidades de unión a los receptores de los estrógenos, la progesterona y los andrógenos.

o Efectos de la tibolona sobre los síntomas menopáusicos:

Bochornos: Numerosos estudios han documentado la efectividad de la tibolona en el alivio de los síntomas de la menopausia. En un estudio aleatorio, doble ciego controlado con placebo en 60 mujeres posmenopáusicas, la tibolona fue significativamente más efectiva que el placebo en la reducción de los bochornos, sudoración insomnio, fatiga, irritabilidad e inestabilidad emocional. Un estudio comparativo de tibolona con valerato de estradiol y placebo mostró que la tibolona fue tan efectiva como el valerato de estradiol en cuanto a síntomas de estado de ánimo.

Estado de ánimo: Los cambios en el estado de ánimo son difíciles de medir especialmente porque se asocian a menudo con el alivio de otros síntomas menopáusicos. La mayoría de los estudios que evalúan los efectos de la tibolona sobre síntomas menopáusicos, indican sin embargo, que tiene una influencia benéfica sobre el estado de ánimo.

Sequedad vaginal y libido: La tibolona también produce una significativa mejoría de la libido y el placer sexual. Se ha llevado a afirmar que las mujeres con los mayores problemas sexuales son las que muestran una mayor mejoría. La tibolona parece ser más efectiva respecto al placer sexual que la combinación de estrógeno-noretisterona. El hecho de que la tibolona parece ser superior a la terapia menopáusica convencional en el bienestar sexual puede deberse a sus efectos androgénicos.

La tibolona alivia la sequedad vaginal y la dispareunia. El incremento del índice cariopéptico y el índice de la maduración de la vagina tras el tratamiento con tibolona son claramente un efecto estrogénico. Pero a pesar de este efecto estrogénico sobre la vagina, la tibolona no estimula el endometrio, otro ejemplo de su especificidad tisular.

En un estudio abierto reciente, aleatorio, en grupos paralelos, con mujeres posmenopáusicas que tenían vaginitis atrófica, la tibolona fue altamente efectiva en la reducción de la sequedad vaginal, la dispareunia y los signos de vaginitis atrófica.

o Prevención y tratamiento de la osteoporosis con la Tibolona.

La tibolona disminuye la resorción ósea, como lo indica la reducción de los cocientes hidroxiprolina urinaria/creatinina y calcio/creatinina, en un estudio a corto plazo y la prevención de la pérdida de hueso cortical en estudios con animales de experimentación. La tibolona ha demostrado incrementar la densidad mineral ósea tanto en la columna como en la cadera de mujeres posmenopáusicas en una manera similar a la de los estrógenos. Tanto la prevención de la pérdida ósea como el incremento de la densidad mineral ósea en la columna, fueron demostrados también en mujeres posmenopáusicas, con osteoporosis establecida con o sin fracturas tratadas con tibolona. El tratamiento concomitante con tibolona también previene los efectos adversos sobre la densidad mineral ósea esponjosa que provocan los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina administrados a las mujeres con endometriosis.(51)

o Efecto de la tibolona sobre la presión arterial.

Observaciones clínicas han demostrado que la tibolona no tiene efecto significativo alguno sobre la presión arterial en mujeres incluso después de años de tratamiento. La presencia de hipertensión no es una contraindicación para la administración de la tibolona pero evidentemente cualquier mujer con hipertensión debería recibir una terapia antihipertensiva efectiva.

o Efectos de la tibolona sobre el flujo cardiaco y el periférico.

La tibolona causa un significativo incremento del flujo sanguíneo del antebrazo. Sin embargo el flujo de la mano permanece sin cambios. El hecho de que el flujo sanguíneo en la pierna aumente sugiere que la tibolona vasodilata las arteriolas del músculo esquelético mas que las de la piel del antebrazo. La respuesta a la hiperemia en el antebrazo mostró un significativo incremento tanto en el flujo máximo como en el total del brazo en mujeres que habían tomado tibolona solo durante 8 semanas. Esto indica un efecto directo e la tibolona sobre la vasculatura puesto que la vaso dilatación asociada con la hiperemia reactiva es una respuesta de los vasos sanguíneos no afectados con la presión sanguínea.

El volumen cardiaco no se vio afectado por la tibolona tras 6-8 semanas de tratamiento en mujeres sanas, pero en las mujeres con diabetes mellitus que habían recibido durante 12 meses se registró un incremento en el volumen cardiaco a los 6 meses lo que sugiere que a largo plazo la tibolona puede mejorar la función cardiaca, el hecho de que la tibolona mejore la relajación del ventriculo izquierdo en las mujeres posmenopáusicas con diabetes, puede ser de especial importancia, puesto que el deterioro de la relajación del ventriculo izquierdo se cree que es el primer signo subclínico de mio cardiopatía diabética. Un estudio reciente en un número pequeño de mujeres posmenopáusicas con cardiopatía coronaria mostró que la tibolona puede ayudar a reducir la isquemia y a prolongar el tiempo de aparición del angor.

TESIS CON
FOLIO DE ORIGEN

o Efecto de la tibolona sobre el tromboembolismo venoso.

No existe evidencia de algún incremento de tromboembolismo venoso como ocurre en las mujeres que toman estrógenos conjugados equinos. De hecho la información disponible sobre el efecto del producto en los parámetros de las fracciones sanguíneas relevantes para el tromboembolismo sugieren lo contrario, que el medicamento puede tener incluso efectos benéficos. Mientras que los estudios a corto plazo han documentado una reducción en el fibrinógeno y un incremento en la antitrombina II el plasminógeno y la actividad fibrinolítica, los estudios a largo plazo han mostrado una reducción significativa en el activador del plasminógeno y el fibrinógeno, con dosis estándar (2.5 mg) y también con dosis bajas (1.25 mg) de tibolona (52).

o Efecto de la tibolona sobre los lípidos y lipoproteínas séricas.

Diversos estudios documentan que la tibolona reduce las concentraciones séricas de triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad y lipoproteínas de muy baja densidad, así como de la lipoproteína A y apoproteína A. Los efectos de la tibolona sobre las lipoproteínas de baja densidad y apoproteína B muestran resultados conflictivos, no hay cambios o una ligera reducción en LDL y también un incremento o un descenso en la apoproteína B.(53,54)

o Efecto de la tibolona sobre la mama

A diferencia de los estrógenos la tibolona no estimula la mama. La hinchazón y la hipersensibilidad mamaria están virtualmente ausentes en las mujeres que toman tibolona. Las revisiones clínicas confirman la baja incidencia de síntomas mamarios con el producto, especialmente en mujeres que interrumpen los estrógenos a causa de la hinchazón o hipersensibilidad mamaria inaceptables.

Los estudios tisulares han confirmado una marcada reducción del crecimiento de las células mamarias, tanto en humanos como en animales e incluso en líneas celulares neoplásicas, tras el tratamiento con tibolona. Se incrementa la apoptosis y en ratas se inhibe el crecimiento del carcinoma mamario. También existe como ya se ha mencionado, evidencia de un efecto tejido específico en la mama gracias a la inhibición de la formación de estrona y estradiol por parte de la tibolona y sus metabolitos

o Hemorragia vaginal en mujeres que reciben tibolona.

A pesar de la ausencia de estimulación endometrial por la tibolona, se ha informado de hemorragia vaginal en mujeres que toman el producto, si bien de forma intermitente y sólo ocasionalmente. La incidencia de la hemorragia vaginal en varias series es cercana al 12%. Rymer y cols sin embargo han informado de una incidencia más elevada, del orden del 20%. Esto ocurrió más frecuente en las mujeres más jóvenes, es decir en las mujeres que habían iniciado más recientemente la menopausia y en las que consecuentemente era más probable que todavía estuvieran presentes concentraciones significativas de estrógenos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

➤ **Contraindicaciones absolutas y relativas de la terapia de reemplazo hormonal.**

A pesar de los beneficios demostrados a largo plazo de la terapia de reemplazo hormonal, la adherencia al tratamiento sigue siendo baja. ¿porque las mujeres no toman TRH? ¿Es porque no hemos sido suficientemente convincentes en la visita inicial o porque las contraindicaciones preocupan a la mayoría de las mujeres? Una estrategia para mejorar el cumplimiento al tratamiento puede ser concentrarse en los beneficios de la terapia a largo plazo durante la primera visita y tener muy claro que mujeres presentan contraindicaciones para la TRH.

El hecho de que una mujer tome o no la TRH y continúe o no tomándola depende de muchos factores que están relacionados con la paciente, el médico, la propia medicación y otros, como las amistades, los medios de comunicación etc.

Las mujeres que solicitan una consulta representan una población diferente a las que no lo hacen. Por tanto, son un grupo autoseleccionado y su motivación por la consulta está influenciada por sus expectativas acerca de la salud y muchas de ellas pueden percibir la menopausia como un proceso natural que no requiere medicación. Su experiencia previa con los medicamentos influye al igual que su preocupación por los posibles efectos secundarios o riesgos de las prescripciones.

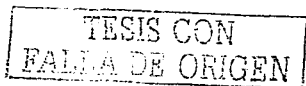
Con respecto al médico, el resultado de la primera consulta dependerá de su conocimiento sobre el tema, su confianza y su competencia, así como su habilidad para negociar y acordar una estrategia terapéutica con la paciente. La relación médico-paciente puede ser descrita como el efecto "empujar-jalar". La decisión del médico de prescribir hormonas y el deseo de la mujer de utilizarlas.

Con respecto al propio medicamento, el cumplimiento del tratamiento depende de los beneficios percibidos, la tolerabilidad y la conveniencia de la medicación y los efectos secundarios que pueda producir y el costo.

Entre los demás factores se pueden incluir los que la mujer haya oído, o leído en los medios de comunicación y lo que los familiares y amigas hayan experimentado y le hayan aconsejado. Por tanto si queremos mejorar el cumplimiento del tratamiento, en la consulta inicial debemos enumerar claramente los beneficios a largo plazo de la TRH, discutir los posibles riesgos a largo plazo y efectos adversos. Con respecto a esto último, necesitamos tener muy claro que pacientes están en riesgo.(55)

➤ **Contraindicaciones de la TRH.**

Se han publicado varios artículos acerca de las contraindicaciones y riesgos de la terapia de reemplazo hormonal, es importante aclarar que muchas de estas contraindicaciones fueron tomadas de las informaciones para prescribir anticonceptivos orales, que utilizan alkil estrógenos en su composición, que son muy diferentes a los estrógenos esterificados y micronizados que se emplean para la TRH, que tienen características farmacológicas muy diferentes. A continuación se mencionan las contraindicaciones absolutas y relativas de la TRH.



a) Contraindicaciones absolutas:

Embarazo. Sería inapropiado administrar hormonas exógenas tras la concepción , a menos que se haya realizado una donación de óvulos.

Tromboembolismo venoso agudo. Hasta que el episodio agudo haya remitido y se hayan realizado las investigaciones pertinentes, no es apropiado administrar TRH.(56)

Hepatopatía activa severa. Asumiendo que haya sido un episodio agudo, sería prudente esperar hasta la normalización de la función hepática antes de prescribir TRH.

Carcinoma recurrente de mama y de endometrio. Estrictamente hablando ambos son contraindicaciones absolutas, si bien debe tenerse en cuenta la calidad de vida y cada caso debería de analizarse desde una perspectiva individual.

b) Contraindicaciones relativas:

Hemorragia vaginal anormal. Debe ser cuidadosamente investigada, hasta llegar a su causa y tratarla antes de iniciar la TRH.

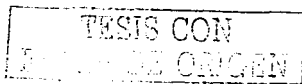
Nódulo mamario. No es aconsejable iniciar la TRH sin completar una investigación exhaustiva del nódulo mamario.

Carcinoma endometrial previo. Si la enfermedad primaria se encontraba en estadios precoces y se realizó una exéresis quirúrgica completa, no existe contraindicación para la TRH. Si la resección fue incompleta o existe recurrencia, estrictamente hablando, hay contraindicación absoluta y habría que evaluar bien el riesgo frente a la calidad de vida.

Cáncer previo de mama. Si era una enfermedad en estadio presumiblemente curada por el tratamiento inicial, o en una mujer con receptores hormonales negativos, los beneficios superan los riesgos. El resto de los casos son controvertidos a causa de la elevada incidencia de recurrencias tardías. En cada casos es necesario individualizar el tratamiento y asegurarse que la paciente es conciente de los beneficios y riesgos y de que es capaz de tomar la decisión definitiva por ella misma.

Las pacientes con cáncer de mama tienen un riesgo especial para desarrollar síntomas de deficiencia estrogénica, a causa no solo de que pueden padecer una menopausia natural, sino de que pueden padecer bochornos secundarios al tamoxifeno o padecer castración ovárica inducida por la cirugía radioterapia o la quimioterapia. Esto significa que pueden tener un inicio agudo de bochornos severos que afectarán significativamente su calidad de vida.

Historia familiar positiva de cáncer de mama. Si una mujer tiene dos o más familiares de primer grado con cáncer de mama por debajo de los 45 años de edad, debería ser remitida a consejo genético para detectar la presencia de BRCA1 y BRCA2. dependiendo de los resultados de las pruebas genéticas, la decisión de iniciar o no la TRH es mucho más fácil.



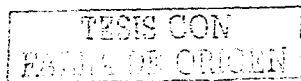
Tromboembolismo venoso previo. Anteriormente no se consideraba que la TRH estuviera asociada con tromboembolismo venoso. Sin embargo estudios recientes de casos y controles han demostrado un incremento en el riesgo relativo de la TEV en mujeres tratadas con TRH. Un estudio en Estados Unidos, basado en población de casos y controles, mostró que las mujeres tratadas con TVE idiopático tenían una correlación con un riesgo relativo estimado para TEV de 3.6 (95% IC 1.6-7.8) si eran usuarias de estrógenos, en comparación con las no usuarias. El riesgo absoluto se estimó en 9 por 100 000 mujeres/año en las no usuarias en comparación con 32 por 100 000 mujeres/año entre las usuarias.

En el momento en que aparece la insuficiencia ovárica, existen cambios marcados en el sistema de coagulación entre los que se incluyen un incremento del factor VII y del fibrinógeno que son factores de riesgo conocidos para las enfermedades cardiovasculares. Si se administran estrógenos exógenos existen cambios en el sistema de coagulación, entre ellos una reducción del fibrinógeno, factor VII, antitrombina y un aumento de la fibrinolisis. Esto produce un perfil mixto pues algunos factores se asocian con una reducción y otros con aumento del riesgo trombótico. Por tanto parece improbable que estos cambios por sí mismo sean los responsables del riesgo de TEV. Estos estudios sugieren también que el incremento del riesgo está restringido al primer año de uso, lo cual sugiere a su vez que la TRH puede estar enmascarando un trombofilia congénita, parece ser que más factores genéticos están asociados con los problemas trombóticos que afectan a una proporción significativa de la población. (56)

En la práctica clínica ¿Cuál puede ser la estrategia? En una mujer con episodios tromboembólicos venosos hay que confirmar la historia y clarificar la evidencia y el control y el control subsiguiente, sería prudente realizar un estudio de trombofilia y el control posterior dependería de los resultados. Habría que evitar la TRH si existen factores de riesgo presentes por ejemplo obesidad o inmovilización, se debería discutir el riesgo con la mujer y si se prescribe TRH sería recomendable prescribir una presentación transdérmica de dosis bajas, si se administra TRH junto con cumarínicos debe tenerse cuidado para evitar el efecto de potenciación anticoagulante y sería recomendable monitorizar más frecuentemente el INR del tiempo de protrombina.

c) Enfermedades preexistentes y TRH.

Diabetes: Cuando aparece la insuficiencia ovárica existe un descenso en la secreción de insulina, un incremento en la resistencia a la insulina y un aumento en el metabolismo de la insulina, lo que resulta en incremento global de los niveles circulantes de insulina. Los anticonceptivos orales incrementarían la resistencia al a insulina pero el 17 B estradiol la reduciría mejorando su sensibilidad y su eliminación. Las concentraciones elevadas de insulina se asocian con un perfil aterogénico y también pueden tener un efecto directo sobre el aumento de la aterogénesis. Por tanto habría que recomendar el empleo de TRH en las mujeres diabéticas aunque el efecto de la TRH pueda resultar en un descontrol metabólico.



Cálculos biliares: Si existen cálculos biliares , es preferible la terapia transdérmica ya que en las mujeres en las que no se conoce la existencia de cálculos biliares, la terapia oral los puede enmascarar.

Antecedentes de hepatopatías: Es recomendable evaluar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y reevaluar después de tres meses. Se recomienda evitar el metabolismo hepático, por lo que es preferible la vía de administración no oral.

Endometriosis: Existe un riesgo teórico de que la administración de TRH puede estimular una endometriosis previa, incluso si se ha realizado una extracción pélvica, puede haber quedado depósitos de endometriosis. En realidad esto no parece ser un problema significativo, pero si esto preocupara sería recomendable administrar un tratamiento de TRH continuo o tibolona.

Fibromas: Puesto que se sabe que disminuyen de tamaño tras la insuficiencia ovárica, la TRH estimularía su crecimiento. En la práctica no parece ser un gran problema pero es recomendable monitorizar constantemente su tamaño e interrumpir la terapia en caso de que exista cualquier aumento significativo.

Hiperplasia endometrial: Es necesario monitorizar el endometrio y hay que administrar progesterona 12 días de cada ciclo de 4 semanas o en forma continua.

Flebitis superficial: Existe una asociación con la deficiencia de proteínas C y S y hay que valorar si se realiza un estudio de trombofilia. La vía de administración no oral es preferible para evitar la vía hepática y si la enfermedad está activa habrá que retrasar la TRH.

Migraña: Algunas mujeres mejoran y otras empeoran con la TRH. Hay que observar la evolución y modificar el tratamiento de acuerdo a ello.

Epilepsia: Algunos fármacos antiepilépticos inducen las enzimas hepáticas y reducen los niveles de estrógenos, de manera que es aconsejable una vía de administración no oral o cambiar de fármaco antiepiléptico a otro que no favorezca la inducción de enzimas hepáticas.

Lupus eritematosos sistémico: En ocasiones se deteriora con la TRH.

Esclerosis múltiple: La TRH no produce deterioro de la enfermedad pero hay que tener en cuenta otros factores de riesgo por ejemplo, la inmovilización o la obesidad.

Hipertrigliceridemia: Los estrógenos orales aumentan los triglicéridos, de manera que se recomienda una vía no oral.

* Enfermedades referidas como contraindicaciones pero no confirmadas.

Otosclerosis: Esta enfermedad se hereda con un carácter mendeliano dominante y puede activarse por una infección viral. Implica una pérdida auditiva prematura a causa de la osificación del oído interno. Se ha publicado casos de que durante el embarazo o el tratamiento con hormonales orales, la otosclerosis puede empeorar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Melanoma: Se ha sugerido que los melanocitos responden a los estrógenos, de ahí que se haya incluido a los melanomas entre las contraindicaciones. Existen receptores de estrógenos y andrógenos en aproximadamente el 50% de los melanomas, sin embargo, la supervivencia es mejor entre las mujeres en comparación con los hombres con melanoma, especialmente en caso de lesiones estrógenos positivas.

Enfermedad cardiovascular: Esta es un área controvertida, aunque hay que recordar que si bien se encuentra en las informaciones para prescribir como contraindicación, los estudios que se han realizado hasta ahora, están basados en alkil estrógenos, los cuales son diferentes a los utilizados en la terapia de reemplazo hormonal. Las evidencias actuales sugieren que la TRH proporciona protección frente a la enfermedad cardiovascular aunque la magnitud de ésta todavía no está clara. (57) (58)

Necesitamos reconocer que existen muy pocas contraindicaciones para TRH. Existen muchas enfermedades que hay que estudiar con precaución antes de prescribir la TRH, pero hay que confiar en las diferencias farmacológicas entre los anticonceptivos orales y la TRH. Por un lado hay que individualizar el control de cada paciente y equilibrar claramente los beneficios a largo plazo y los posibles efectos adversos y por el otro, los riesgos a largo plazo. Sin embargo el progreso se retardará tanto en cuanto las informaciones para prescribir sigan siendo incorrectas.

6. TERAPIA ALTERNATIVA O COADYUVANTE EN EL CLIMATERIO

El tratamiento coadyuvante o complementario se refiere a la serie de medidas o a la administración de fármacos que junto con la terapia de reemplazo hormonal mejoran el estado general y la calidad de vida de las pacientes.

A. Manejo de la sintomatología vasomotora.

La disminución de estrógenos condiciona una alteración del centro termorregulador del hipotálamo produciendo cambios en la actividad de gran cantidad de neurotransmisores como adrenalina, la noradrenalina, los opioides y la dopamina.

La administración de estrógenos corrige los bochornos hasta en un 95% de los casos, por ello es el tratamiento de primera elección para el manejo de estos síntomas.

En las pacientes que no mejoran con los estrógenos o que se rehúsan a tomarlos por cualquier motivo podemos utilizar las siguientes opciones terapéuticas.

Fármacos adrenérgicos: Agonistas alfa adrenérgicos: clonidina, alfametildopa, lofexidina. Son estimulantes centrales y reducen las concentraciones plasmáticas periféricas de las catecolaminas sobre todo con epinefrina.

La clonidina en dosis de 25 a 75ug dos veces al día ha demostrado en diferentes estudios, reducir el número y la intensidad de los bochornos. A estas dosis, los cambios en la presión arterial o la frecuencia cardíaca no son estadísticamente significativos y los efectos indeseables o mínimos.

Antagonistas de los receptores opiáceos: naloxona. Hay diversos estudios que han demostrado que éste fármaco reduce la frecuencia de los bochornos y el número de pulsos de LH relacionados con la sintomatología vasomotora, sin embargo otros trabajos doble ciego y comparados con placebo no señalan una diferencia estadísticamente significativa. Además solo se puede usar por vía parenteral.

Bloqueadores Beta adrenérgicos: propranolol y atenolol. Actúan en el nivel central y periférico bloqueando los receptores beta adrenérgicos. Se supone que mejoran los síntomas vasomotores y también poseen cierta acción antidepressiva y ansiolítica. Su uso es controvertido pues en grandes series no se ha comprobado realmente su eficacia.

Fármacos dopaminérgicos. En este grupo de medicamentos tenemos al sulipride, el veralapríde, la metoclopramida y la domperidona. Actúan como antagonistas dopaminérgicos, aumentan la prolactina y disminuyen la LH.

Dentro de este grupo de fármacos el más usado es el veralapríde. Se dice que bloquea selectivamente los receptores dopaminérgicos, habiéndose demostrado una acción específica sobre los mecanismos termorreguladores. Se recomienda a dosis de 100 a 200 mg, en una o dos tomas al día, durante periodos de 20 días con siete de descanso. Hay que individualizar cada caso e iniciar con dosis bajas e incrementarlas según la respuesta. Se supone que también mejora la ansiedad, la irritabilidad y tiene efectos antidepressivos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B. Manejo de la ansiedad.

Los síntomas de los estados de ansiedad pueden incluir: angustia, temores, irritabilidad, llanto fácil, cansancio, dificultad de concentraciones e insomnio.

Cuando la educación y la psicoterapia individual o grupal no mejoran esos síntomas, se utilizan fundamentalmente los fármacos del grupo de las benzodiazepinas.

El alprazolam en dosis de 0.25 hasta 2 mg es uno de los medicamentos más usados, pues tiene menos efectos indeseables en cuanto a producir alteraciones del estado de alerta. Hay que recordar que estos medicamentos causan adicción física y psicológica por lo que se recomienda su uso durante periodos cortos. El sulpiride en dosis de 50 a 200 mg actúa disminuyendo la ansiedad y tiene efectos antidepressivos.

C. Manejo de la depresión.

Cuando la depresión es considerable y no mejora con psicoterapia, se utilizan aminas tricíclicas secundarias o terciarias así como buspironas. Dentro de las aminas terciarias la más usada es la nortriptilina. En relación con las aminas terciarias se maneja la amitriptilina, imipramina y doxepina. Todos estos fármacos deben ser usados en pequeñas dosis para obtener efectos deseables, también causan adicción y deben ser utilizados con precaución en pacientes con padecimientos cardiovasculares. Se potencializa su acción con sedantes barbitúricos y alcohol.

D. Tratamiento de la osteoporosis.

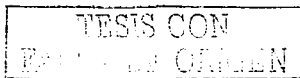
Inhibidores de la resorción ósea.

Se emplean en pacientes con alto riesgo de osteoporosis u osteoporosis establecida para equilibrar el metabolismo óseo, disminuir la osteopenia y la pérdida de la masa ósea. Antes de su prescripción, es necesario contar con estudios bioquímicos para valorar el remodelado óseo y con densitometría. Este grupo de fármacos inhibe la activación de osteoclastos, disminuye la sensibilidad de las células a la paratohormona, modula la producción y liberación de sustancias resorptivas (factor transformador del crecimiento beta, factor similar a la insulina, factor similar a la insulina I y factor de necrosis tumoral).

Los medicamentos que se utilizan son:

Bifosfonatos. Inhiben al osteoblasto, lesionan al osteoclasto y recubren la superficie de resorción. El alendronato es el más utilizado. En grandes series se demuestra que incrementa hasta en un 10% la densidad mineral ósea y produce pocos efectos secundarios.

Los bifosfonatos previenen in vitro la precipitación del calcio y el fósforo en solución, bloquean la transformación de fosfatos de calcio amorfos en hidroxiapatita e inhiben la agregación de cristales de hidroxiapatita. Los bifosfonatos son inhibidores de la resorción ósea extremadamente potentes. Interfieren con diversas fases del proceso de osteoresorción. Es probable que diferentes mecanismos de acción participen y actúen



de manera simultánea y sinérgica, algunos de estos mecanismos de acción son un fenómeno agudo, principalmente físico químico y un efecto celular y/o bioquímico que presenta una latencia más prolongada. La contribución relativa de cada uno de estos mecanismos depende de la naturaleza del correspondiente bifosfonato. La acción en contra de la resorción de los bifosfonatos se ha utilizado mucho en humanos. Se han probado varios bifosfonatos en diferentes situaciones clínicas relacionadas con un aumento de la resorción osteoclástica.

El etidronato se ha investigado ampliamente como monoterapia para tratar la osteoporosis posmenopáusica, administrado en forma continua o intermitente. Otros bifosfonatos útiles en el tratamiento de la osteoporosis son el clodronato, pamidronato, tiludronato y risedronato.

Calcitonina.

Es una hormona que además de inhibir la resorción ósea, aumenta la formación del hueso. Antes, sólo era usada por vía intramuscular aunque ya se cuenta con la vía de administración intranasal en dosis de 50 uoi por inhalación en forma de nebulización en cada narina. Es un medicamento caro y su efectividad no es mejor a la del raloxifeno o el alendronato.

Calcitriol.

Llamado también vitamina D, anula el hiperparatiroidismo secundario propio de la osteopenia. Modula la pérdida de hueso y estimula la formación del mismo. Sin embargo, los hallazgos de las investigaciones en grandes series no son uniformes y hay estudios que demuestran que no reduce el riesgo de fracturas. Debe usarse con cautela ya que puede inducir hipercalciuria e hipercalcemia.(59)

Análogos de la paratohormona.

Se cuenta con análogos de la hormona paratiroidea humana para ser administrados parenteralmente en dosis intermitentes. En dosis bajas tienen efecto anabólico sobre el hueso. No se ha establecido la dosis efectiva, es un medicamento caro, sus ventajas terapéuticas son estrechas y la posibilidad de efecto indeseables son altas.

Flúor

El fluoruro de sodio en dosis de 25 a 60 mg estimula la formación de hueso nuevo. En controles por densitometría se ha demostrado que aumenta la densidad mineral ósea, pero no disminuye el riesgo de fractura al no mejorar la arquitectura trabecular. Es poco tolerable debido a sus efectos gastrointestinales.

Calcio.

Su ingestión por vía bucal se recomienda en dosis de 1500 mg diarios y de preferencia en forma de carbonato. Lo ideal es que se obtenga de fuentes nutricionales con el inconveniente del aumento de peso e incremento del colesterol. Resulta ejemplar en la prevención pero ineficaz cuando la osteoporosis ya existe.

Con la idea de elevar el contenido mineral y ayudar a la formación de hueso también se usan combinaciones de fósforo, calcitriol y calcio bucal.

E. Tratamiento hipolipemiante.

En el tratamiento de la mayoría de las dislipidemias se debe recurrir al manejo dietético, pero cuando este falla se utilizan algunos medicamentos que disminuyen los niveles de lípidos.

Los fibratos (cofibratos, fenofibrato, bezafibrato y etifibrato) disminuyen la liberación de ácidos grasos y activan la lipasa lipoproteínica.

El ácido nicotínico reduce la lipólisis y la esterificación de ácidos grasos libres. La colestiramina y el clestipol bajan el colesterol al secuestrar ácidos biliares.

De uso más reciente están los inhibidores de la HMG CoA reductasa, que aumentan el catabolismo de las lipoproteínas de baja densidad, los principales son la lovastatina, pravastatina y fluvastatina.

La selección del fármaco depende de la alteración lipídica. Por la asociación de fármacos se consiguen mejores efectos.

F. Dieta y ejercicio

Los cambios en el estilo de vida, en pacientes con factores de riesgo, representan aspectos básicos para el manejo de la osteoporosis y enfermedad cardiovascular.

Algunas medidas importantes son las siguientes:

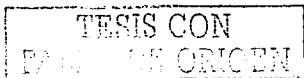
La actividad física es un factor primordial en el desarrollo y mantenimiento de la masa esquelética y muscular. Los atletas muestran mayor densidad ósea en las áreas sometidas al ejercicio. El sedentarismo o descanso prolongado causan rápida pérdida de hueso. También el ejercicio mejora la circulación de los tejidos.

La dieta debe ser balanceada procurando una ingesta conveniente de vitaminas, minerales y calcio. Se deben comer alimentos variados, evitar los alimentos con exceso de grasa, incluir almidones y fibra en cantidad suficiente y limitar el consumo de azúcar y sal. Está demostrado que la alimentación adecuada juega un papel clave en el mantenimiento de la salud durante el climaterio. Si hay obesidad se deberá bajar de peso con una dieta y adecuado ejercicio. En casos de dislipidemia la dieta será baja en colesterol.

Disminución del café, ya que es estimulante del sistema nervioso central y en dosis altas produce temblor, insomnio y palpitaciones. Es diurético y origina gastritis.

Suprimir el tabaco, ya que se ha demostrado que el tabaco incrementa la pérdida de hueso. Además de ser factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y producir problemas respiratorios crónicos.

Exposición al sol. La exposición diaria de 15 minutos al sol es necesaria para la síntesis de la vitamina D.



7. CONCLUSIONES

La población de mujeres de más de 50 años, comprenderá una gran parte de la población para este nuevo milenio.

El número de mujeres que entraran en el climaterio, nos obliga a mantenernos informados sobre los últimos estudios en cuanto al manejo de esta importante etapa en su vida.

La terapia de reemplazo hormonal es el arma principal que se tiene en la terapéutica del climaterio. Sin embargo el uso de hormonales, principalmente estrógenos, no está indicado en todos los casos. Tenemos la opción de utilizar combinaciones de estrógenos o progestágenos, progestágenos solos en otras situaciones clínicas y de ser necesarios andrógenos.

Actualmente tenemos un grupo de medicamentos que teniendo algunos de los beneficios de los estrógenos, no muestran efecto sobre órganos en los que los efectos estrogénicos son perjudiciales, como el caso de los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. Mención aparte merece la tibolona que es un gran recurso a utilizar.

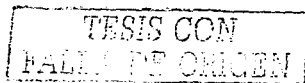
A pesar de las controversias que se ha tenido en el último año, sobre los efectos de la TRH en enfermedad cardiovascular, cáncer de mama, debemos reconocer todos los años y la investigación previa que se ha realizado, en donde se ha demostrado fehacientemente los beneficios a largo plazo de la terapia de reemplazo hormonal. Es por esto que debemos evaluar muy minuciosamente estos reportes, observarlos a la luz de años de investigación y reconocer que hay indicaciones precisas para la terapia de reemplazo hormonal, así como contraindicaciones absolutas y relativas. Por lo tanto no podemos olvidar que siempre que tengamos frente a nosotros una paciente climatérica es nuestra responsabilidad explicarle de manera completa, los riesgos y beneficios que obtendrían con dicha terapéutica, debemos respetar su decisión de no tomarla y ofrecerle otras alternativas que mantengan su nivel y calidad de vida tan alto como pudiera ser.

Por último recalcar la importancia que medidas tan sencillas pero importantes, como la dieta y ejercicio, son fundamentales, tanto para prevenir enfermedades intercurrentes en esta edad, así como para controlar algunos factores de riesgo como la obesidad.

Tenemos un gran cantidad de medidas y medicamentos que se pueden utilizar para el tratamiento de las pacientes climatéricas y el brindar a estas mujeres la mejor calidad de vida posible en este importante período de transición en sus vidas.

8. BIBLIOGRAFÍA

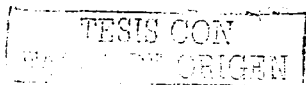
- 1.- Jones H.W, Wentz AC Tratado de Ginecología de Novak.Ed Interamericana McGraw Hill. 11ª Edición 1998-
- 2.-Gambrel Don. Terapia de reemplazo hormonal. Quinta Ed. 1997.EMIS medical Publishers.
- 3.-López Domínguez J.T. Avances en el Estudio y el tratamiento del Climaterio. Janssen Cilag, 2001 pp 24.
- 4.-Falconer C et al. Changes in parauretral connective tissues are counteracted by estrogens. Maturitas 1998;24:197-204
- 5.-Fantl J.A. et al . Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. The continence program for Women Research Group. Obstetr Gynecol 1996; 88: 745-9
- 6.-Behl C. Skutella T. et al. Neuroprotection against the oxidative stress by estrogen: Structure-activity relationship. Mol Pharmacol 1997; 51:535-41
- 7.-Toran C.D. The estrogen/neurotrophin connection during neuronal development; is colocalization of estrogen receptor with the neurotrophins and their receptors biologically relevant? Dev Neurosci 1999; 18:36
- 8.-Stone D, Ruzousky I, Morgan T. increased synaptic sprouting in response to estrogen via an apolipoprotein E. dependent mechanism implication for Alzheimer's disease. Journal neurosci. 1988;18: 3180-8.
- 9.-Wolf OT Neumann O. et al. Effects of a two week physiological dehydroepiandrosterone substitution on cognitive performance and well being in healthy elderly women and men. J.clinic Endocrinal metabolism 1997;82:2303-7.
- 10.-Wolkowitz OM, Reus V.I. et al. Dehydroepiandrosterone treatment of depression. Biol. Psychiatric 1997;47:311-18.
- 11.-Thijssen JH. Nieuwenhuysse. DHEA A Comprehensive Review-Camforth. The Parthenum Publishing Group 1999.
- 12.-Khashtgrrg. Studaj. Hysterectomy, ovario failure and depression menopause. 1998;5:113-22.
- 13.-Grohe C. Kahler S. Lobbert K. Cardiac mioocytes and fibroblast contain functional estrogen receptors. FEBS lett 1997;416:107-12.



- 14.-Cicinelli C, Ignarro LJ, Lograno N. Acute Effects of transdermal estradiol Administration on plasma levels of nitric oxide in postmenopausal women fertile sterile 1997:67:63-6.
- 15.-Wilcox JG, Hatch IE, Gentzschlein. Endothelin levels decrease after oral and non oral estrogen in posmenopausal women with increased cardiovascular risk factor, Fertile Steril 1997:67:273-7.
- 16.-Chen Z, Yohanna IS. Et al. Estrogen receptor alpha mediales-nongenomic activation of endothelial nitric oxide synthase by estrogen J. Clinic Invest. 1999:103:401-6.
- 17.-White CR, Shelton J Chen. Estrogen restores endothelial cell function in a experimental model of vascular injury circulation. 1997:96:1624-30.
- 18.-Grodstein F, Stampfer MJ. Prospective study of exogenous hormons and risk of pulmonary embolism in women. Lancet 1996:348:983-7.
- 19.-Hulley S. Grady D. Busht. Randomized trial of estrogens plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. J Am Med. Assoc. 1998:280:605-12.
- 20.-Webb CM. Rosane GMC. Oestrogen Improves exercise-induced Myocardial ischemia in women. Lancet 1998:351:1556-7.
- 21.-Grodstein I, Manson JE. et al. A prospective observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann. Inter. Med. 2002,133:933-94.
- 22.-Pilon D. Castilleux AM. Estrogen replacement therapy a terminants of persistence with treatment. Obstret. Gynecol. 2001:97:97-100.
- 23.-Herrington DM. Reboossin DM. Effects of estrogen progesteron regimen on heart disease risk factors in posmenopausal women. N. England J. Med. 2000:343:522:28.
- 24.-Writing group for the women's heath initiative investigator. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women principal results from the women's heath initiative. JAMA July 17,2002. Vol 288,No3, 321-333.
- 25.-Grady D. Herrington D. et al. For the HERS research group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy heart and estrogen/progestin replacement study follow up-(HERS II). JAMA 2002:288:49-57.
- 26.-Vedi S. Skingles SJ. The effects of long-term. Hormone replacement therapy on bone remodelling in posmenopausal women. Bone 1999:24:245-8.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 27.-Paleis. Pazianans M. Tobias. ET AL . Early effects of hormone replacement therapy on bone. Bone 1999;24:245-8.
- 28.-Tobias JH. Compston JE. Does estrogen stimulate osteoblast activity in postmenopausal women? Bone 1999;24:121-30.
- 29.-Wahan M. Balard E. Purdie P. et al. The effect of long term aestradiol implantation and bone mineral density in postmenopausal women who have undergone hysterectomy and bilateral oophorectomy. Br. J. Obstetric gynaecol. 1997;104:728-31.
- 30.-Vedi S. Compston JE. Ballard P. Bone remodelling and structure in postmenopausal women treated with long term high dose oestrogen therapy. Osteoporosis. Int. 1999;10:52-8.
- 31.-Compston JT. Bone physiology an the pathogenesis of osteoporosis in report of osteoporosis in the European community. Eur. Commission 1998:31-7.
- 32.-Collaborative group on hormonal factors in breast cancer an HRT. Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer a 108 411 women without breast cancer. Lancet 1997;350:1047-1059.
- 33.-Barret-Connor. E. Hormone replacement therapy clinical review. Br Med 1998;17:457-61.
- 34.-Struck. Ware. Progestogens in hormonal replacement therapy new molecules risks and benefits menopause 2002;9:6-15.
- 35.-Panay N.Studd. EN. The management of the menopause. Ann Review. 1998-Whasngtr, Parthenon publishing 1998:241-56.
- 36.-Mueck A. Seeger H. Wallviener D. Medroxioprogesterone acetate versus nore-thisterone, effect of estradiol-induced changes of markers for endothelial function and atherosclerotic plaque characteristics in human female. Coronary endothelial cell culture menopause. 2002;9:273-81.
- 37.-Archer DK. Progestogen effects on coronary arteries, the need for definitive clinical trials menopause 2001.8.1:12.
- 38.-Johnson J. Davidson M. et al postmenopausal uterine bleeding profiles with two forms of continuous combined hormone replacement therapy Menopause. 2002.9:16-22.
- 39.-Godsland IF. Infraser is Jansen RPS. Estrogens and progestagens in clinical practice. USA Churchill-Livingstone 1998:773-85.
- 40.-Chen FP. Lee N. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy. Menopause. 2001;8:347-52.
- 41.-Petitt DM. Hormone replacement therapy for prevention, more evidence, more pessimism. JAMA 2002;288:366-8.



- 42.-Prekevic GM, Barttam, Wood, et al. comparative effects on bone mineral density of tibolone, transdermal oestrogen an oral oestrogen/progestogen therapy in postmenopausal women. *Gynecol endocrinol*. 1996;10:413-20.
- 43.-Steven R. Goldstein MN. Selective estrogen receptors modulators. A new category of therapeutic agents for extending posmenopausal women. *AM. J. Obstet. Gynecol*. 1990; 1439-1444.
- 44.-Early Breast cancer trialist's collaborative group. Tamoxifen for early breast cancer an overview of the randomized trial. *LANCET*. 1998;331:1451-67.
- 45.-Fisher B, Constantino, et al. Tamoxifen for the prevention on breast cancer, report of the national surgical adjuvant breast and bowel project. *Pl. J. Nat. Cancer Inst*. 1998;90:1371-88.
- 46.-Veronesi O, Maisonneu, Cost A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen, preliminary findings from the Italian randomised trial among, hysterectomised women. *LANCET* 1998;352:547.
- 47.-Moss SM, Huster. Effects of raloxifene on the endometrium of posmenopausal women. *Ann. Obstet. Gynecol* 1997;117:1988.
- 48.-Walsh BW, Kutler LH. Effect of raloxifene on serum lipids and coagulation factor in healthy posmenopausal women. *J. Ann. Med Assoc*. 1998;279:1445-51.
- 49.-Cummings SR, Eckert. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women results to the more randomised trial. *JAMA*. 1999;281:2189-97.
- 50.-Brinton RD, Chen. Effect of raloxifene on neural out grow and protection agents neurotoxic insult comparative analysis with estrogenic steroids. *Fertile Sterile*. 1998;69:582.
- 51.-Pavlov PW, Ginsburg, Et al Double blind placebo controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without previous factors. *Gynecol. Endocrinol*. 1999.
- 52.-Acute effects of hormone replacement with tibolone on myocardial ischemia in women with angina. *IJCP*. 1998;52:155-7.
- 53.-Castello Branco, C. Casals, et al. A two year prospective and comparative study on the effects of tibolone on lipid. Pattern, behaviour of apolipoproteins A1 and 3. *Menopause*. 1999;6:92-7.
- 54.-Farish G, Barnes JF, et al. Effects of tibolone on serum lipoproteins and apolipoproteins and lipoproteins levels. Compared to a clinical oestrogen/progestagen regimen. *Menopause*. 1999;6:98-102.

- 55.-Hartman BW. The mythology of hormone replacement therapy. Br J. Obstret. Gynecol. 1997;104:163-70.
- 56.-Gutt Harmm SP, Garcia P. Hormone replacement therapy and risk of venus trombolism, population base case control study. Br Med. J. 1997;314:796-800.
- 57.-Hully S, Grady D. Randomised trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in posmenopausal women. JAMA 1998;280:605-13.
- 58.-Schullman SE, Thieman Dr. et al. Effects of acute hormone therapy on recurrent ischemia in postmenopausal women with unstable angine. J. A. Coll Cardiol. 2002;39:231-237.
- 59.-Compson. Bone histomorphometric in vitamin D. San Diego Academia Press. 1997;13:203-.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN