

112



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

SINDROME DEPRESIVO EN MUJERES POSMENOPAUSICAS
EN TRATAMIENTO CON TIBOLONA VERSUS ESTROGENOS
EQUINOS CONJUGADOS ASOCIADOS A MEDROXIPRO-
GESTERONA Y SIN USO DE TERAPIA HORMONAL DE
REEMPLAZO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A:

DR. MARCO ANTONIO HERNANDEZ ACEVES



MÉXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

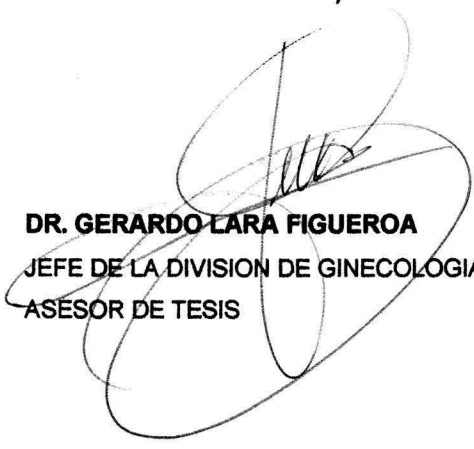

DRA. ANA FLISSER STEINBRUCH
DIRECTORA DE INVESTIGACIÓN

**HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
DIRECCION
DE INVESTIGACION**


DR. JAVIER RODRÍGUEZ SUÁREZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

**HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA**


DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN
SUBDIRECTOR DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA


DR. GERARDO LARA FIGUEROA
JEFE DE LA DIVISION DE GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
ASÉSOR DE TESIS


**SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

AGRADECIMIENTOS.

Es inevitable ver al cielo y dar gracias por todos los días que paso a lado de mí **Padre** y mí **Madre**, por sus consejos, por su amor incondicional y por procurarme siempre hacia mí superación. No me bastan las palabras para decirles que los quiero, los admiro y los respeto.

A **Claudia** por siempre tener una palabra de aliento, por su apoyo constante y ser mi complice de mí niñez.

A **Marcela** por crear en mí vida un bosque de armonía y amor
Por sus versos de aliento y sueños de vida.

Al **Dr. Luis Villanueva** y mis demás **Maestros** por sus enseñanzas, correcciones y dirección en este interminable camino del estudio.

ÍNDICE

	Página
Antecedentes	5
Marco de Referencia	14
Planteamiento del Problema	16
Justificación	17
Objetivos	17
Hipótesis	17
Diseño	17
Material y Métodos	18
Resultados	19
Discusión	22
Referencias Bibliográficas	27

ANTECEDENTES

Menopausia se define según la OMS como la supresión definitiva de la menstruación, que ocurre debido a la pérdida de la actividad folicular del ovario. Se diagnostica una vez transcurrido 12 meses consecutivos de amenorrea, para lo cual no exista ninguna otra causa obvia, patológica o fisiológica.¹ Lo que ocurre a una edad promedio de 45 a 50 años, con variación en la edad de presentación por tener relación con factores genéticos, nutricionales y ambientales.²

Etimológicamente deriva del griego: *men* “mes” y *pauo* “cesar”, expresándose como la desaparición de las menstruaciones e instauración de una amenorrea definitiva.³

Alrededor del 33% del tiempo de vida de una mujer transcurre en la etapa posmenopáusica, en la que fisiológicamente existe insuficiente o nula producción de estrógenos por el ovario. Se presenta una elevación en la secreción de gonadotropinas (FSH y LH) así como una disminución en el nivel de estrógenos y defecto en la producción de progesterona.

La mayor parte de los signos y síntomas de la menopausia son el resultado de la disminución de los niveles de estrógenos circulantes. Entre ellos se encuentra la inestabilidad vasomotora, sequedad vaginal, la irritación vaginal y el menor tamaño del útero y mamas.⁴

En los últimos 10 años a aumentado el conocimiento de los efectos estrogénicos en el comportamiento y funciones cerebrales. Entre estos se incluyen, el efecto de los estrógenos en mujeres con depresión, caracterizados por: a) Una disminución de la MAO con el incremento consecuente en el nivel de catecolaminas en la sinapsis neuronal (lo cual disminuye la depresión); b) Los estrógenos ayudan a las neuronas a su conservación; c) Los estrógenos incrementan la síntesis de serotonina; d) Los estrógenos tienen efectos en los sistemas dopaminérgico, serotoninérgico y de norepinefrina; e) Existen algunas evidencias que sugieren que los estrógenos influyen en otros neurotransmisores, como en la disminución de la actividad colinérgica por privación de los estrógenos, efecto que se puede revertir con el uso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH)^{5,6}

En el estudio realizado por la Dra. Bloch en Australia menciona que las circunstancias sociales, la actitud personal hacia la menopausia, el atractivo personal y la imagen propia, así como la autoestima afectan en la respuesta sintomática de la menopausia.^{7,8}

Diversos estudios asocian la depresión con la disminución de los niveles estrogénicos presentados durante la peri y posmenopausia.^{9,10}

- **SÍNDROME VASOMOTOR. BOCHORNOS**

Los bochornos, también conocidos como “sofocos”, son los síntomas más comunes en el climaterio. La inestabilidad vasomotora provoca las características oleadas de calor; el enrojecimiento de la piel acompañado por una sensación de calor y sudoración profusa, de predominio nocturno (despertando a la mujer con frecuencia).⁵ Se observan en el 65 a 76% de las mujeres con menopausia espontánea o iatrogénica.

El síndrome vasomotor está asociado con cambios endocrinos. Mayormente la disminución de estradiol que causa incremento de la producción de norepinefrina, favorece la generación de los bochornos. Se han involucrado otros neurotransmisores (dopamina, serotonina) y neuromoduladores (opioides) que no pueden ser excluidos. Generalmente desaparecen en un periodo de 1 a 5 años.⁵

- **DISTURBIOS DEL SUEÑO**

Asociado principalmente a la perimenopausia. Se observa en mujeres que presentan bochornos recurrentemente, y se reducen en presencia de TRH.

- **CEFALEA**

Es más común en mujeres que en hombres (2-3:1), la migraña esta fuertemente asociada a los niveles hormonales a través de la vida; de hecho, una vez instaurada la migraña precede a la menarca, y muchas mujeres experimentan ataques de migraña durante periodos de cambios estrógenicos (fase ovulatoria, ciclo menstrual, menopausia quirúrgica). En condiciones de niveles estrógenicos estables (embarazo, menopausia espontánea), los ataques de migraña se estabilizan.⁵

- **DESORDENES AFECTIVOS**

Durante la perimenopausia, entre 70 y 90% de las pacientes experimentan cambios en su esfera psíquica, que incluyen irritabilidad, depresión, alteraciones de la memoria reciente, gran variabilidad en el estado de ánimo y pérdida del interés sexual. En estos trastornos parece estar implicados receptores para estrógenos localizados en el hipotálamo, la hipófisis, el sistema límbico y la corteza cerebral.⁶

Los trastornos más relevantes comprometen la esfera afectiva, presentándose una marcada tendencia a la depresión acompañada de un sentimiento de incapacidad e impotencia.⁶

Se ha visto un incremento en la presencia de depresión mayor entre los 45 y 50 años que a su vez corresponde al rango de edad del período de transición del climaterio. Así mismo, se ha reportado que solo la administración de estrógenos es eficaz como antidepresivo en el período de transición del climaterio.

La iniciación de la TRH puede causar irritabilidad y otros cambios del estado de ánimo en algunas pacientes hipersensibles, particularmente durante la fase progestágena del tratamiento. El efecto de estrógenos y estrógenos combinados en el estado de ánimo y el comportamiento pueden variar de acuerdo a la presentación y características propias del sujeto. El cambio en el tipo y dosis de la progestina usada en estas mujeres puede proveer un beneficio clínico. El efecto de las diferentes progestinas en los estados de ánimo requiere mayor investigación.⁵

TRATAMIENTO

La TRH tiene como objetivos fundamentales mejorar la calidad de vida de la mujer y prevenir las patologías derivadas del déficit hormonal.

La TRH se basa en:

- * Utilizar preparados farmacológicos fundamentalmente naturales con mínimos o nulos efectos secundarios.
- * Administrar la menor dosis posible para conseguir el efecto deseado
- * Comodidad y aceptabilidad por parte de la paciente
- * La indicación y las pautas de tratamiento deben establecerse siempre de forma individualizada.

Esta terapia puede ser a base de estrógenos, gestágenos y andrógenos.

I. ESTRÓGENOS

Son el *elemento clave* de la patología climatérica. Durante la vida reproductiva se producen fundamentalmente en el ovario, a nivel del folículo y del cuerpo lúteo. En TRH los más utilizados son: el estradiol, en Europa y en los EEUU los estrógenos equinos conjugados.

ESTRADIOL: Es el estrógeno natural más activo. Se puede administrar por vía oral, parenteral y dérmica. * Por *vía oral* se administra en forma de Valerianato de Estradiol; con 1 mg, se alcanza un nivel en plasma de 40 pg/ml de Estradiol y 150 pg/ml de Estrona. Tiene el inconveniente del efecto de primer paso hepático y la ventaja de la comodidad de la vía oral.

* Por *vía parenteral* se encuentra la subcutánea y la intramuscular. Por *vía subcutánea*, se utilizan implantes con 100 mg de Estradiol, se alcanzan niveles en plasma irregulares, entre 30 y 100 pg/ml. La duración del implante es de aproximadamente seis meses. La vía parenteral, en general, presenta ventajas como no tener efecto de primer paso hepático, no afectar a factores de la coagulación y no modificar el sustrato de la renina, ni SHBG, ni TBG. *Por *vía dérmica*, tiene dos presentaciones, percutánea y transdérmica. La *vía percutánea* se administra mediante un gel hidroalcohólico, que se aplica en la piel que actúa como reservorio y a través de los capilares pasa a la sangre. La dosis/día es de 1.5 a 3 mg de Estradiol y equivale a 2.5-5 g de gel. La absorción depende de la zona donde se aplique, siendo difícil de valorar el nivel plasmático obtenido. Es cómoda de utilizar.

La *vía transdérmica*, muy utilizada hoy en día en forma de 17 β Estradiol, se libera a través de una membrana (parche) que se aplica en la piel. Con 0.05 mg de 17 β Estradiol se alcanzan niveles en plasma de 40 a 60 pg/ml. La liberación dura entre 3 y 4 días (se aplican dos en semana), y últimamente existen preparados de aplicación semanal única. Pese a ser de las más estables, esta vía de administración también tiene fluctuaciones de los niveles plasmáticos, 50 pg/ml el primer día y desciende a 28 pg/ml el tercer día. Los niveles plasmáticos de estradiol/estrone están a favor del estradiol, que es más fisiológico. Tienen como inconvenientes la irritación de la piel y la posibilidad de que se despeguen.^{4,30}

ESTRÓGENOS EQUINOS CONJUGADOS: Son de los más conocidos y estudiados, además de ser los más utilizados en EEUU. Se pueden considerar naturales pero con diferencias en su farmacocinética. Se obtienen de orina de yegua gestante. La administración es por *vía oral* y tiene un primer paso hepático en concentraciones altas, se elimina por orina y bilis. Puede inducir la síntesis de proteínas: SHBG, TBG, angiotensinógeno y sustrato de renina.

Al ser administración por vía oral el principal metabolito va a ser la estrona, por lo que la relación estradiol/estrone es menos fisiológica. Se administra en dosis de 0.625mg/día y se alcanzan niveles en plasma de 40 pg/ml de Estradiol y 150 pg/ml de Estrone. Tiene la ventaja de la comodidad, buena aceptación por parte de la mujer y un significativo menor coste económico.^{4,30}

II. GESTÁGENOS

En todas las mujeres que conserven útero es obligado administrar gestágenos para la prevención de la hiperplasia endometrial y el adenocarcinoma de endometrio. Su acción principal es la transformación del endometrio evitando el efecto nocivo del estrógeno. Además tienen efectos sobre el resto del organismo según su farmacocinética. Los más utilizados son:

PROGESTERONA MICRONIZADA: Se puede utilizar por vía oral y vaginal. Por *vía oral* se absorbe bien, con la administración de 100-200-300 mg de progesterona micronizada se obtienen niveles de 10-20-30 ng/ml en plasma, respectivamente. Tiene una semivida muy corta y la cantidad de producto absorbido varía mucho de una mujer a otra. En TRH se necesitan de 200 a 300 mg para proteger el endometrio. No tiene efectos sobre el metabolismo lipídico y tampoco modifica el nivel de Aldosterona, por lo que no modifica la tensión arterial.

Tampoco tiene efectos androgénicos. La *vía vaginal* es una buena alternativa a la vía oral, evita el paso hepático y mantiene unos niveles estables en plasma. Es aconsejable administrarla por la noche porque puede producir somnolencia.^{4,30}

DERIVADOS DE LA PROGESTERONA:

Acetato de medroxiprogesterona (AMP): Se absorbe por vía oral de forma rápida (pero sólo en un 10%), con una semivida de 1 a 3 días. Tiene efectos gestagénicos, antiestrogénicos y muy débilmente androgénicos, con escasos efectos sobre el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono. Con la administración de 10 mg de AMP, se obtienen unos niveles de 13 a 20 ng/ml en plasma, circula unida a la albúmina y se elimina por heces. La dosis habitual en TRH, es de 5 a 10 mg/día durante 12 días en la pauta cíclica y de 2.5 mg/diarios en la pauta continua.

Dihidrogesterona: Se absorbe bien por vía oral. Tiene gran afinidad por los receptores de la progesterona, no tiene efecto androgénico y es antiestrogénico. No produce alteraciones metabólicas.

Medrogestona: Semejante a la dihidrogesterona, pero con mayor potencia antiestrogénica. Pocos efectos metabólicos.^{4,30}

DERIVADOS DE LA TESTOSTERONA: Entre los de primera generación, también llamados *Estranos*, por tener un cierto efecto estrogénico, destacamos: **Noretisterona:** Se absorbe bien por vía oral, pero tiene efecto de primer paso hepático, por lo que sólo se utiliza el 50-60% de la dosis administrada. Produce un patrón lipídico desfavorable.

Levonorgestrel: De segunda generación, es el más utilizado en los anticonceptivos hormonales, tiene efectos metabólicos desfavorables sobre los lípidos y los hidratos de carbono. Tiene un carácter androgénico. Los de *tercera generación* son más selectivos y potentes, con buena absorción y escasos efectos androgénicos. No hay experiencia en el campo de la TRH.

Tibolona: Es un derivado de la noretisterona y actúa como gonadomimético, es decir, tiene los efectos de todas las hormonas gonadales: estrógenos, gestágenos y andrógenos. Predomina la actividad como gestágeno, es moderada como estrógeno y leve como andrógeno. Puede ser administrado como único fármaco en la TRH, con una sola dosis/día por vía oral, lo que le confiere gran comodidad de utilización. Corrige todos los síntomas climatéricos de sofocos, insomnio, etc., y también a largo plazo previene la osteoporosis. Tiene mejor respuesta sobre la libido y el trofismo vaginal que los estrógenos. No induce la proliferación del endometrio, por lo que inicialmente no hay sangrado y reduce la mastodinia. No aumenta los niveles de estradiol plasmático y su mecanismo de acción no está en relación con los estrógenos.^{4,30}

Está especialmente indicado en pacientes con miomas o antecedentes de endometriosis. La dosis habitual es de 2.5 mg/día. Entre los inconvenientes podemos citar que ocasionalmente se producen sangrados no esperados.^{11,12}

El tratamiento no debe iniciarse hasta una amenorrea instaurada de al menos 12 meses, y los efectos beneficiosos se observan en tres meses.¹³

III. TIPO Y DOSIS DE FÁRMACOS EN TRH

El tipo de estrógenos que debemos utilizar será el que precise dosis menores y tenga menos efectos metabólicos adversos para conseguir el objetivo deseado. Los que actualmente cumplen estas premisas con más fiabilidad, son los estrógenos naturales (17 β -estradiol), los estrógenos equinos conjugados y el valerianato de estradiol.

Respecto a la dosis de estrógenos, el objetivo es alcanzar niveles plasmáticos similares a los de la fase folicular inicial, aproximadamente 40 pg/ml. No obstante la dosis también va a depender de cada paciente, ajustándola hasta conseguir el efecto deseado con las mínimas reacciones adversas. Además, la dosis la podemos administrar con niveles intermedios, bien directamente con preparados TTS 25, TTS 37.5 y TTS 75 de 17 β -estradiol transdérmico, o modificando la dosis con 1/2 ó 1/4 comprimido en la vía oral. Esto es útil en las fases de inicio de la TRH, cuando ha transcurrido un período largo desde la menopausia y se quiere evitar efectos desagradables como la mastodinia. En obesas, el nivel circulante de estrona puede ser más alto y precisar menos dosis de estrógenos exógenos. Durante el tratamiento, en ocasiones es necesario modificar la dosis, cuando se producen sangrados que no se corrigen modificando la dosis de gestágenos. Al retirar la TRH, es aconsejable hacerlo de forma gradual, disminuyendo la dosis de forma progresiva para evitar la reaparición de síntomas climatéricos. Con los gestágenos, el objetivo a alcanzar es evitar el riesgo de patología endometrial, sin contrarrestar los efectos beneficiosos de los estrógenos. Utilizando las dosis habituales en TRH, se ha comprobado que el efecto cardioprotector de los

estrógenos no se modifica. Se dará preferencia a los de menor efecto androgénico. Los más utilizados son la progesterona micronizada y derivados de la progesterona (AMP y medrogestona).^{4,30} Las dosis de estrógenos y gestágenos comúnmente utilizadas se describen en la Tabla I.

TABLA I
DOSIFICACIÓN DE ESTRÓGENOS Y GESTÁGENOS EN TRH

ESTRÓGENOS	Dosis
* <i>Estrógenos equinos conjugados</i>	0.625mg (0.3 * - 1.3 mg **)
* <i>Estradiol transdérmico</i>	0.05mg (0.025 * - 0.1 mg **)
* <i>Valerianato de estradiol</i>	2mg (1 * - 3 mg **)
GESTÁGENOS	
* <i>AMP</i> : pauta cíclica.	5-10 mg/día, 12 días/ciclo.
pauta continua.	2.5 mg/día.
* <i>Progesterona micronizada</i> :	200-300 mg/día, 12 días/ciclo.
pauta cíclica.	100 a 200 mg/día.
pauta continua.	5-10 mg/día, 12 días/ciclo.
* <i>Medrogestona</i> : pauta cíclica.	2.5 mg/día
pauta continua.	Dosis alternativas: (*) «baja» (**) «alta».

PAUTAS DE TRH

Las pautas de TRH más utilizadas son:

- **PAUTA COMBINADA CÍCLICA**: Semeja al ciclo endometrial fisiológico, tiene disrupción endometrial con sangrados regulares, aunque a lo largo de el tiempo se llega a la amenorrea. Es bien aceptada por las mujeres con menopausia reciente.
- **PAUTA COMBINADA CONTINUA**: Se intenta lograr una atrofia endometrial, aunque en los primeros meses pueden existir pequeñas e irregulares pérdidas hemáticas. Es la pauta de elección en las mujeres que se inicia el tratamiento tras varios años de menopausia y no quieren volver a tener sangrados.
- **PAUTA COMBINADA CICLOFÁSICA**: Intenta conseguir con una menor dosis de gestágenos, el máximo efecto hormonal, se fundamenta en la duración de la acción de los

gestágenos sobre los receptores de progesterona. Se administra el gestágeno un mínimo de 10 días al mes de la forma siguiente: un día sí y dos no, o bien se administra coincidiendo con la aplicación de la membrana transdérmica. La dosis sería de 10 mg de AMP ó 200 mg de Progesterona oral o vaginal.

- **PAUTA COMBINADA TRIMESTRAL:** Se administra el gestágeno, sólo cada tres meses de estrógenos, durante 15 días, con una dosis de 20 mg de AMP. Se intenta conseguir menor número de sangrados (cuatro al año), pero los estudios de que disponemos, indican sangrados intensos, aunque según Ettinger, la hiperplasia sólo aparece en 1.5%. No obstante se precisan estudios más amplios para valorar su seguridad.
- **PAUTA ESTRÓGENOS CONTINUOS:** Sólo aplicable en pacientes histerectomizadas. En todas estas pautas se valorará el añadir un suplemento de calcio y vitamina D3, según su aporte en la dieta y hábitos de la paciente. (Tabla II).^{4,30}

Tabla II.

PAUTAS ESQUEMÁTICAS DE ADMINISTRACIÓN DE TRH

<i>Pauta combinada continua</i>	
1 _____	30 E
1 _____	30 P
<i>Pauta combinada cíclica</i>	
1 _____	30 E
1 _____ 12 P	
1 _____	25 E
14 _____ 25 P	
<i>Pauta combinada ciclofásica</i>	
1 _____	30 E
1_3_6_9_12_15_18_21_24_27_30 P	
PAUTA COMBINADA TRIMESTRAL	
1 _____	30 E
1 _____	30 E
1 _____	30 E
15 _____ 30 P	
<i>Pauta estrógenos continuos</i>	
1 _____	30 E

MONITORIZACIÓN DE LA TRH

Ante una mujer climaterica candidata a TRH, en una primera visita, se debe aportar una amplia información sobre el tratamiento, explicar los riesgos y beneficios, así como los posibles efectos secundarios que, aunque mínimos, pueden producirse. Es importante transmitir el concepto de que con el tratamiento, se pretende administrar unas dosis de hormonas mucho más bajas de las que sus ovarios producían y ya han dejado de producir, siendo este déficit la causa de sus

síntomas y de las consecuencias que a largo plazo pueden aparecer. Además se informará sobre las medidas higiénico-dietéticas aconsejables en esta etapa. Es importante observar el nivel socio-cultural de la paciente e implicarla en la responsabilidad de los controles posteriores que debe seguir. Del tiempo invertido y de la información aportada en esta consulta, dependerá en gran medida el cumplimiento y la buena aceptación del tratamiento.

Una vez establecida la indicación de TRH y aceptada por parte de la paciente, se precisa un *estudio inicial de salud*, previo a la instauración del tratamiento, que resumidamente consiste en realizar:

- Historia clínica personal y familiar, investigando antecedentes de cáncer ginecológico.
- Exploración general, tensión arterial y peso.
- Exploración ginecológica y citología de cérvix. Aconsejable ecografía transvaginal para conocer el estado previo del endometrio.
- Valoración analítica: hemograma, bioquímica general, glucosa, perfil lipídico, hepático y renal.
- Mamografía bilateral practicada al menos en el último año.
- Densitometría ósea, aconsejable, pero no imprescindible.

Una vez iniciado el TRH, el siguiente control se efectuará entre los 3 y 6 primeros meses, para valorar eficacia, seguimiento, efectos adversos, sangrados, etc. Para entonces habrán desaparecido los síntomas vasomotores, pero todavía persistirán los genito-urinaros.

Si es preciso se reajustarán las dosis de estrógenos y gestágenos.

Los controles posteriores se realizarán como mínimo una vez al año, practicando la exploración y todas las pruebas del estudio inicial. Serían aconsejables controles cada seis meses, para monitorizar los posibles sangrados y el correcto nivel de cumplimiento del tratamiento.

En caso de sangrados irregulares, se debe valorar mediante ecografía con sonda vaginal, el espesor y características del endometrio. Si es mayor de 5 mm se completará estudio ecográfico, histeroscópico, o histológico según proceda en cada caso.^{4,30}

DURACIÓN DE LA TRH

Depende de la indicación, pero por lo general se administra por un *periodo de 5 años*. En este rango de tiempo conocemos que no aumenta la incidencia de cáncer de mama y resulta eficaz como tratamiento preventivo.^{4,30}

INDICACIONES DE LA TRH

- Menopausia precoz natural o quirúrgica, antes de los 45 años.
- Mujeres con factores de riesgo u osteoporosis establecida.
- Mujeres sintomáticas con disminución de su calidad de vida.
- Mujeres que solicitan la TRH, y tras ser informadas sobre el riesgo-beneficio, aceptan el TRH.

CONTRAINDICACIONES DE LA TRH

- Cáncer de mama.
- Cáncer de endometrio (excepto estadio I, bien diferenciado).
- Alteración hepática grave.
- Tromboembolismo venoso.
- Melanoma.
- Lupus eritematoso diseminado.
- Porfiria.

La depresión es un estado de ánimo que el ser humano experimenta en cualquier época de su vida. Los sentimientos de tristeza y desencanto forman parte de la experiencia normal. La depresión se convierte en un síntoma patológico en virtud de su intensidad, penetración, duración e interferencia con el funcionamiento social o fisiológico.⁷

La depresión es un desorden común con serias consecuencias sociales, reduce con frecuencia la capacidad para el trabajo, disminuye su rendimiento e interfiere con el funcionamiento normal. Del mismo modo se ha observado la relación que existe entre depresión y climaterio ya que durante este muchas mujeres pasan por un cambio del estado de ánimo, hacia la depresión.⁸

Las manifestaciones clínicas de la depresión en el climaterio se derivan de 2 componentes: la disminución estrogénica por deficiencia de folículos ováricos que se traducen en alteraciones del ciclo menstrual y los factores psicológicos, sociales y culturales que influyen en la depresión durante el climaterio.⁹

Los cambios hormonales, no son totalmente responsables de las alteraciones de la salud mental de la mujer quien se vuelve más vulnerable a factores de riesgo sociales, familiares, de pareja y de abuso de sustancias.

La disminución de la función serotoninérgica en el cerebro marca un papel sustancial en el desarrollo de la depresión. Los estrógenos mejoran el efecto de la serotonina al incrementar el número de sus receptores, así como su uso y síntesis. Los estrógenos retardan la degradación de serotonina al incrementar la actividad cerebral de Monoamina oxidasa (MAO). En la mujer posmenopáusicas se ha demostrado que el tono serotoninérgico se encuentra disminuido.

Se usa actualmente como un marcador biológico de depresión la medición de la densidad de 3H-imipramina. En un estudio realizado en la Universidad de medicina de Turquía, en el cual se evaluó los efectos a corto plazo del uso de tibolona vs estrógenos equinos conjugados asociados con acetato de medroxiprogesterona con la medición de 3H-imipramina plaquetario. Este estudio demostró que el uso de 3 meses de tratamiento con tibolona mejoró el nivel de 3H-imipramina plaquetario, así como el estado de ánimo de las pacientes en estudio.¹⁴

En el estudio realizado en la St Tomas School of medicine, de Londres Inglaterra, se estudiaron los efectos cognitivos a largo plazo con el uso de tibolona, reportó mejoría en la sintomatología menopáusica entre un periodo de 3 a 5 semanas, así como una mejor memoria semántica después del uso de 6 meses con este medicamento. Este grupo no demostró un incremento en la ansiedad ni en la lentitud de pensamiento. Aunque no se observó mejoría en la memoria episódica en comparación con los estrógenos combinados. Este tipo de memoria es la utilizada en eventos específicos de la biografía personal. Esto demuestra que la TRH no confiere beneficios universales en el área cognoscitiva, esto depende del tipo de TRH, la duración del tratamiento, la estructura natural del área cognoscitiva y la función cerebral.¹⁵

Existen múltiples cuestionarios o escalas para evaluar depresión y ansiedad, basados en algunos sistemas de clasificación como el DSM/IV y el ICD/10. Uno de estos instrumentos es el utilizado por la Sociedad Norteamericana de Menopausia en conjunto con el DSM/IV, escala de autollenado de BECK o la de ZUNK, así como la escala de el Hospital Anxiety and depresión, en español y validadas.

El diagnóstico de depresión en el climaterio se establece cuando están presentes al menos 5 de los siguientes síntomas por más de 2 semanas: ^{16,27}

- Insomnio (dificultad para dormir) o hipersomnio (sueño excesivo)
- Cambios marcados (incremento o decremento) en el nivel de actividad física o intranquilidad
- Sensación de cansancio o falta de energía casi todos los días
- Incremento o decremento del apetito casi todos los días, resultando en ganancia o pérdida del 5% o más de peso
- Dificultad para pensar, concentrarse, tomar decisiones u olvidos casi diario
- Sentimiento de culpa casi todos los días
- Sentimiento de desesperanza en que la vida no vale la pena vivirse y en ocasiones la aparición de ideas suicidas.

Otro de los instrumentos es el del Hospital Anxiety and depression (HAD) creado en 1983 por Zigmond y Snaitth para la medición de ansiedad y depresión en pacientes que asisten a un hospital general, sin patología psiquiátrica aparente.^{16,17}

Este cuestionario se basa en el supuesto de que la prevalencia de depresión y ansiedad es alta en los pacientes que acuden a un hospital y que puede coexistir con una enfermedad física conduciendo a mayor estrés. El contenido del HAD se refiere más a los síntomas psicológicos que a los somáticos de la ansiedad y depresión. La exclusión de síntomas somáticos (insomnio, pérdida de apetito, entre otros) evita equívocos de atribución cuando se aplica a pacientes que sufren de enfermedades físicas, considerando como la característica psicopatológica central de la depresión el estado antihedonista de los pacientes y las manifestaciones propias de la ansiedad generalizada.

En México se ha realizado la aplicación² y validación de la escala en sujetos fármaco-dependientes,¹⁸ quemados,¹⁹ ancianos,²⁰ con insuficiencia renal crónica,²¹ mujeres con embarazo de alto riesgo²² y en obesos.²³ Los autores han establecido que el punto de corte de la calificación del cuestionario que mostró mejor equilibrio entre sensibilidad y especificidad para cada una de las subescalas fue 8.^{19, 20, 21, 22, 23, 24}

El bajo costo y la facilidad de aplicación en cuanto al tiempo invertido son algunas de las ventajas que tienen los cuestionarios sobre la entrevista formal por un psicólogo o psiquiatra en el ámbito clínico. Un cuestionario puede llegar a cientos de personas en un periodo corto de tiempo, y debe poseer atributos que lo convierten en útil para los propósitos de investigación en una población blanco específica.

El planteamiento del problema fue si la frecuencia de síndrome depresivo es menor en pacientes bajo tratamiento con tibolona en comparación a las pacientes en tratamiento con TRH o sin tratamiento.

El periodo de menopausia abarca un tercio de la vida de la mujer y se acompaña del cuadro clínico asociado a la depleción hormonal, en el que destaca la presencia del síndrome depresivo, lo que provoca un evidente deterioro de la calidad de vida de estas pacientes. Lamentablemente, el síndrome depresivo frecuentemente pasa inadvertido por el personal médico que atiende a estas

mujeres, aún cuando constituye uno de los principales problemas psicopatológicos en nuestro país, y una de los principales motivos de discapacidad a nivel mundial.

Aunque ya no se discute el beneficio que la TRH otorga a las mujeres con síndrome depresivo climatérico, aún existen vacíos sobre la eficacia de los diferentes preparados que se utilizan en el síndrome climatérico para limitar o revertir esta condición, o sobre la necesidad de combinar el tratamiento climatérico con el uso de antidepresivos o un abordaje psicoterapéutico.

La justificación radica en la posibilidad de determinar con un instrumento sencillo, la eficacia de distintos tipos de manejo sobre el síndrome depresivo en mujeres climatéricas.

Siendo el objetivo determinar la frecuencia de síndrome depresivo en mujeres con síndrome climatérico tratadas con tibolona versus estrógenos equinos conjugados asociados medroxiprogesterona, y en las no usuarias de terapia de reemplazo hormonal

La hipótesis se formuló; Si la tibolona tiene mejor respuesta, en comparación a los estrógenos, sobre funciones del sistema nervioso central como la libido, entonces, las pacientes que consumen tibolona tendrán menor frecuencia de síndrome depresivo comparadas con las usuarias de estrógenos equinos conjugados asociados a medroxiprogesterona (EEC+MP) y las mujeres que no utilizan ningún tratamiento.

DISEÑO METODOLÓGICO

Estudio abierto, comparativo, observacional, prospectivo, transversal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Universo

Mujeres en etapa posmenopáusica que acuden a la consulta externa de ginecología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

De las pacientes se obtendrá información sobre variables de tipo sociodemográfico (edad, escolaridad, ocupación, residencia habitual), antecedentes personales patológicos (Enfermedades crónicas, tabaquismo, alcoholismo o consumo de otras drogas), antecedentes ginecológicos (menarca, consumo de anticonceptivos hormonales orales o inyectables, patrón menstrual, y fórmula obstétrica), información completa sobre la etapa climática (edad de la menopausia; presencia de bochornos; trastornos del sueño; síndrome depresivo; tipos de tratamiento recibidos: dosis, vía de administración, duración, efectos adversos y colaterales; otros tratamientos).

La muestra será seleccionada por asignación secuencial e irán conformando los diferentes grupos de acuerdo al tipo de tratamiento recibido, que en el caso de tibolona y de TRH no deberá ser menor a un periodo de 3 meses. El grupo control estará constituido por las mujeres que acuden a consulta por primera vez refiriendo sintomatología climática activa y que aún no reciben ningún tipo de tratamiento. A las pacientes seleccionadas se les aplicará el cuestionario HAD.

La escala HAD consta de 14 reactivos con respuestas estructuradas tipo Likert, cuyas calificaciones oscilan entre valores de 0 a 3. El punto de corte de la calificación del cuestionario es de 8 para depresión o ansiedad.

A las pacientes que acuden a la consulta externa de ginecología por Menopausia se les informará sobre los objetivos de la investigación y se les solicitará su consentimiento verbal. En las pacientes que acepten participar en la investigación se recabará la información clínica y epidemiológica, además de aplicar la escala HAD.

En todos los casos la información será obtenida por un solo investigado

TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Considerando una diferencia en la frecuencia de depresión entre el grupo control y con tibolona de 50%, con un nivel de confianza bilateral $(1-\alpha)=0.95$ y una potencia de la prueba $(1-\beta)=0.90$, el tamaño muestral mínimo de 20 pacientes en cada uno de los tres grupos.

CRITERIOS DE SELECCIÓN.

Inclusión: Mujeres que cumplan la definición de menopausia según la OMS, que acuden a la consulta externa del servicio de Ginecología de Hospital General “Dr. Manuel Gea González”.

Grupo A: Pacientes bajo el régimen de TRH con tibolona por lo menos con uso de 3 meses.

Grupo B: Pacientes bajo el régimen con estrógenos equinos conjugados asociados a medroxiprogesterona por un mínimo de 3 meses.

Grupo C: Pacientes sin tratamiento pero que se encuentren en menopausia.

Exclusión:

Pacientes con diagnóstico previos de patología psiquiátrica

Pacientes con tratamiento antidepresivo por otra indicación no psiquiátrica (antimigrañoso, adyuvante analgésico)

Eliminación: pacientes que no terminen en contestar el cuestionario y pacientes que no comprendan las preguntas.

DEFINICION DE VARIABLES

Independientes:	Dependientes
Menopausia (Nominal dicotómica)	Síndrome Depresivo (Escala ordinal) Ansiedad (Escala ordinal)
Tiempo de uso de tibolona (Escalar)	
Tiempo de uso de estrógenos (Escalar)	

Las variables sociodemográficas y clínicas se identificaron como covariables y fueron consideradas en el análisis estadístico.

VALIDACION DE DATOS

Se empleó estadística descriptiva acorde con el tipo de escala de medición de las variables. En el caso de variables medidas en escala cuantitativa continua se empleo media, mediana y desviación estándar. Las variables medidas en escala cualitativa se expresan en forma de proporciones o porcentajes.

Para la comparación entre grupos se empleó la prueba de ANOVA de una vía y la prueba de Chi cuadrada, para variables medidas en escala cuantitativa continua o cualitativa, respectivamente.

Para el análisis post hoc del ANOVA se empleó la Prueba de Tukey.

Para medir la asociación entre variables cuantitativas se calculó el Coeficiente de correlación de Pearson.

Se considera una diferencia o una asociación como estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.05$.

Para el análisis de los resultados se utilizó el programa SPSS v.11 para Windows.

RESULTADOS

Tabla 1. Características Sociodemográficas

Variable		Sin tratamiento (n=22)	Tibolona (n=20)	EEC + MP (n=20)
Edad (años)		52.05 ± 5.12	52.15 ± 7.37	50.30 ± 6.04
Escolaridad	Analfabeta	2 (9.1%)	2 (10 %)	2 (10%)
	Primaria incompleta	2 (9.1%)	5 (25%)	5 (25%)
	Primaria completa	5 (22.7%)	2 (10%)	4 (20%)
	Secundaria incompleta	8 (36.4%)	6 (30%)	7 (35%)
	Secundaria completa	3 (13.6%)	5 (25%)	2 (10%)
	Bachillerato	2 (1%)	-	-
Ocupación	Hogar	12 (54.5%)	11 (55%)	11 (55%)
	Comerciante	5 (22.7%)	8 (40 %)	7 (35%)
	Empleada	4 (18.2%)	1 (5%)	1 (5%)
	Otro	1 (4.5%)	-	1 (5%)
Residencia habitual	Tlalpan	10 (45.5%)	13 (65%)	10 (50%)
	Xochimilco	6 (27.3%)	2 (10%)	5 (25%)
	Coyoacán	1 (4.5%)	1 (5%)	1 (5%)
	Iztapalapa	5 (22.7%)	-	3 (15%)
	E. México	-	4 (20%)	1 (5%)

Tabla 2. Antecedentes médicos y ginecoobstétricos

Variable		Sin tratamiento (n=22)	Tibolona (n=20)	EEC + MP (n=20)
Enfermedad crónica	Sin antecedentes	13 (59.1%)	12 (60%)	16 (80%)
	DM	2 (9.1%)	1 (5%)	2 (10%)
	HTA	4 (18.2%)	7 (35%)	2 (10%)
	EAP	2 (9.1%)	-	-
	CI	1 (4.5%)	-	-
Edad de la menarca (años)		10.95 ± .78	11.35 ± .87	11.10 ± .72
Edad de la menopausia (años)		48.14 ± 3.88	48.75 ± 5.5	47.25 ± 4.84
Anticoncepción	Ninguno	7 (31.8%)	4 (20%)	5 (25%)
	AHO	3 (13.6%)	2 (10%)	1 (5%)
	AHI	5 (22.7%)	5 (25%)	1 (5%)
	DIU	7 (31.8%)	9 (45%)	7 (35%)
	OTB	-	-	6 (30%)
Fórmula obstétrica (mediana)	Gestaciones	3.5	4	3
	Partos	3	3	2
	Cesáreas	0	0	0
	Abortos	0	0	0

Tabla 3. Ansiedad y depresión entre grupos

Escala HAD	Sin tratamiento (n=22)	Tibolona (n=20)	EEC + MP (n=20)	P
Depresión (media ± desviación estándar; mínimo-máximo)	7.50 ± 4.64; 0-17	5.70 ± 3.23; 1-12	6.15 ± 3.18; 2-16	.280
Ansiedad	11.77 ± 5.04; 2-19	7.20 ± 3.72; 0-14	8.15 ± 4.56; 2-21	0.004*

* p<0.05; diferencia estadísticamente significativa, ANOVA de una vía.

Tabla 4. Análisis Post Hoc para Ansiedad.

Comparaciones	P
Sin tratamiento – Tibolona	0.005*
Sin tratamiento – EEC+MP	0.031*
Tibolona – EEC+MP	0.783

*p<0.05; diferencia estadísticamente significativa, Prueba de Tukey.

De las 62 pacientes, en 15 (24.2%) se observó la coexistencia de ansiedad y depresión. Por lo anterior se midió la asociación entre ambas condiciones en la totalidad de participantes. (Tabla 5)

Tabla 5. Asociación entre Ansiedad y Depresión en mujeres climatéricas

	r	P
Asociación ansiedad-depresión	0.69	<0.0001*

*p<0.001; diferencia estadísticamente significativa, Coeficiente de correlación de Pearson

DISCUSION

Existen en la literatura muchas referencias sobre la efectividad de la TRH y los diferentes tratamientos farmacológicos sobre la sintomatología del síndrome climatérico. Sin embargo hay pocos estudios en los que se evalúa la ansiedad y depresión en mujeres posmenopáusicas y se comparan los efectos de la TRH convencional con estrógenos equinos conjugados asociados a medroxiprogesterona versus Tibolona.

En este estudio se buscó evaluar la frecuencia de depresión y ansiedad entre tres grupos distintos. El primer grupo de 20 mujeres en posmenopausia que están bajo TRH a base de estrógenos equinos conjugados (0.625 mg) asociados a medroxiprogesterona (2.5mg), un segundo grupo de 20 pacientes posmenopáusicas que están en tratamiento con tibolona (2.5mg) y un tercer grupo control de 22 pacientes posmenopáusicas que no estuvieron bajo ningún tratamiento de THR. Para poder evaluar la depresión y ansiedad se utilizó el cuestionario HAD en donde el punto de corte para de la calificación del cuestionario es de 8 para depresión y 8 para ansiedad.

Al resumir las características sociodemográficas y clínicas de las participantes en el estudio, no se demostró ninguna diferencia clínica o estadísticamente significativa. (Tablas 1, 2)

En este trabajo se observó que no existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo control y los dos grupos de tratamiento en estudio en términos de la frecuencia de síndrome depresivo. (Tabla 3)

No obstante, se observó que existe una diferencia estadísticamente significativa al comparar los diferentes grupos en términos de ansiedad. Al realizar el análisis post Hoc se demostró que tanto el grupo de tratamiento combinado como el de tibolona presentan una frecuencia significativamente menor de ansiedad que el grupo control. No obstante, esta diferencia es mayor en el caso de la tibolona, al comparar ambos grupos de tratamiento no se demostró ninguna diferencia estadísticamente significativa. (Tabla 4)

Con estos resultados pareciera que la tibolona tiene un mayor componente sobre la ansiedad que sobre la depresión. Sin embargo, también se dispone de información que relaciona fisiopatológicamente ambos trastornos. Así, el efecto preferencial sobre la ansiedad pudiera interpretarse como una respuesta del fármaco sobre uno de los dos componentes del mismo trastorno. Lo anterior se sugiere en este estudio a través de la alta frecuencia de coexistencia de ansiedad y depresión en la totalidad de participantes (n=15, 24.2%), así como por la importante asociación entre ansiedad y depresión, estadísticamente significativa, entre las mujeres posmenopáusicas de los tres grupos en estudio. (Tabla 5)

En conclusión se sabe que los estrógenos tienen un impacto en la estructura y función cerebrales que explican la habilidad de este esteroide sexual para influir en el comportamiento. En congruencia con los hallazgos científicos básicos y de estudios clínicos controlados se sugiere que los estrógenos mejoran el estado de ánimo en las mujeres posmenopáusicas, probablemente a través de su influencia en el sistema serotoninérgico, lo que parece desempeñar un papel importante tanto en la depresión como en la ansiedad. Además, tienen un impacto sobre la actividad de otros neurotransmisores, resultando en una mejoría del estado de ánimo.

Por otro lado existen evidencias de que la tibolona y sus metabolitos actúan a través de receptores estrogénicos mejorando el sistema serotoninérgico en el SNC, incrementando los sitios de unión 3H-imipramina plaquetario.¹⁴

Este estudio demuestra que debido a que no existe diferencia significativamente estadística entre el beneficio que proporcionan los estrógenos equinos conjugados asociados a medroxiprogesterona y la tibolona respecto a la mejoría de depresión en las pacientes posmenopáusicas, es posible el uso de cualquiera de estos, siempre y cuando sea por periodos menores de 4 años en el caso de estrógenos equinos conjugados. Debido a que el costo de EE2+MP es menor, en nuestra población su empleo representa una buena opción para el tratamiento sintomático del síndrome vasomotor y las alteraciones del patrón de sueño.

De acuerdo a los resultados de este estudio para las alteraciones del estado de ánimo, disminución de la frecuencia de ansiedad y depresión, resulta en una mejoría sensible en la calidad de vida de la mujer.

Por otra parte, el empleo de tibolona se puede continuar por periodos mayores de 4 años, lo que representa la posibilidad de un efecto más duradero y con impacto favorable en otras esferas de la constelación del climaterio, como la tan importante prevención de la osteoporosis y su mejoría en la libido. Por lo que la tibolona representa un tratamiento seguro y eficaz en la prevención y tratamiento de las alteraciones que ocurren después del final de la vida reproductiva.

De este estudio, también se desprende la necesidad de realizar más estudios sobre el papel de la tibolona en el tratamiento de las alteraciones del estado de ánimo más frecuentes en la población climatérica, debido a que la información sobre este tópico aún continúa siendo insuficiente.

BIBLIOGRAFIA

1. Research on the menopause in the 1990-s. Report of WHO scientific Group. Geneva, World health organization, 1996. (WHO technical report Series No. 866)
2. Endocrinología de la mujer. Zárate, Basurto. Editorial Prado. 2002, México D.F.
3. Cuadernos de medicina reproductiva. Clímaterio y menopausia. Pellicer. Simón. Vol 2, num. 2, 1998.
4. Endocrinología de la reproducción. YEN. 3era edición. Editorial panamericana México 1993.
5. DeSoto. Drops in estrogen levels affect brain, body and behavior: reported relationship between attitudes and menopausal symptoms. *Maturitas*, 2003; 45: 299-301.
6. Van Amerlsvoot, et al. Effects of long-term estrogen replacement therapy on growth hormone response to pyridostigmate in healthy menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 101-12
7. Bloch A. Self-awareness during the menopause. *Maturitas* 2002; 41: 61-8
8. Bloch A. A psychological approach to menopausal complaints: in reply to DeSoto's comments. *Maturitas* 2003; 45: 303-304
9. Maartens L, Knottnerus J, et al. Menopausal transition and increased depressive symptomatology A community based prospective study. *Maturitas* 2002; 42: 195-200
10. Kaufert P. et al. The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas* 1992; 14: 143-55
11. Doren M et al Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. 2001;75(3):554-559.
12. Moore RA Livial a review of clinical studies *Br J of Obstet Gynae* 1999;106 (supp 19): 1-21.
13. Mejía J. Diagnóstico de depresión en pacientes con insuficiencia renal crónica en un programa de diálisis peritoneal y hemodiálisis. Tesis de maestría. Fac de medicina, Dpto de psiquiatría. UNAM 1988
14. Orhan B, Atakan AI et al. Short-term effects of three continuous hormone replacement therapy regimens on platelet tritiated imipramine binding and mood scores: a prospective randomized trial. *Fertility and sterility* 2001; 75 (4): 737-743
15. Fluck E. Cognitive effects of 10 years of hormone-replacement therapy with tibolone. *J Clin Psychopharmacol.* 2002;22(1): 52-67.
16. The North American menopause Society (NAMS). Menopause guide book. Helping you make informed healthcare decisions at medlife. 1999.

17. Gath D., Osborn M., Bungay G. Psychiatric disorders and gynecological symptoms in middle age women: a community survey. *BJM*. 1987; 294 (24): 213-218.
18. García R. Frecuencia de depresión y ansiedad en el paciente farmacodependiente. Tesis de maestría. Fac de Medicina, Dpto psiquiatría, UNAM. 1989
19. Whaley J. Diagnóstico de ansiedad y depresión en pacientes quemados (escala HAD como una herramienta diagnóstica). Tesis de maestría. Fac. Medicina, Dpto de psiquiatría. UNAM. 1992
20. Rojas G. Evaluar la validez de la escala de depresión geriátrica (GDS) y la escala de ansiedad y depresión para hospitales generales (HAD). Tesis de maestría, fac de medicina, Dpto de psiquiatría. UNAM 1991
21. Esquinca J. Frecuencia de depresión y ansiedad en el embarazo de alto riesgo. Tesis de maestría, Fac de medicina, Dpto psiquiatría. UNAM 1989
22. Genazzani, et al. "Controversial issues in climaterio medicine". Series 3rd Pisa Workshop "HTR in climateric and Aging Brain". Under the Auspices of the international menopause society, Pisa, Italy. *Maturitas*, 2003;46: 7-26.
23. López J, Vázquez V. exactitude y utilidad diagnóstica del Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD) en una muestra de sujetos obesos mexicanos.
24. Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL. Hot flushes, menstrual status and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstetrics & Gynecology*, 1996;88:437-441.
25. Del Campo, Herrera. Climaterio y depresión. *Salud Mental*. 1996. México; 19 (3): 49-57
26. The North American Menopause Society (NAMS) Menopause guide book. Helping you make informed healthcare decisions at midlife. 1999.
27. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders IV Washington, 1999.
28. Zigmund A, Snaith R. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scand* 1983; 67: 361 – 70.
29. Hammar M et al. A double-blind randomized trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms ; *Br J Obstet Gynaecol* 105: 904-911.
30. Ginecología. Copelan Editorial panamericana México 2000.