



11217

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**HOSPITAL DE LA MUJER
SECRETARÍA DE SALUD**

**"EFECTIVIDAD DEL ÁCIDO FÓLICO COMO TRATAMIENTO
DE LOS SÍNTOMAS DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO"**

**INVESTIGADOR RESPONSABLE:
FLORENTINA LÓPEZ TOLEDO**

ASESORES:

**DRA. MARÍA DE LA LUZ LINARES PÉREZ
DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS**

0351669

Hospital de la Mujer



MEXICO, D. F., 2005.



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).

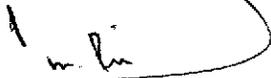
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



DRA. MARÍA DE LA LUZ LINARES PÉREZ
ASESOR DE TESIS



HOSPITAL DE LA MUJER
JEFATURA DE ENSEÑANZA



DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA
ASESOR DE TESIS



AGRADECIMIENTOS

A mis dos grandes amores, Ariosto y Obniel, gracias por esa gran nobleza, a ese apoyo incondicional, a esa paciencia y amor que recibí, es de ustedes el logro, los amo, sin ustedes no hubiese podido ser. Amore, te amo, y no los defraudaré nunca. Ony, eres la fuerza de mi ser, gracias por existir.

A mis padres, María y Genaro, por el apoyo constante y por la confianza en mí, por sus sabios consejos, por estar conmigo en mis logros y fracasos, los quiero mucho.

A mis hermanas, Ita, Gaby y Sabina, gracias por estar siempre pendientes de mí y apoyarme en todo lo posible.

A mis suegros, Lucina y Calixto, a mis cuñados, Julián, Lety, Flor, Marylú, Calixto, Paco, quienes siempre confiaron en mí, por estar pendientes de mi familia, por comprender y apoyarme en esta realización.

A quienes ya no están presentes pero bien saben ellos que han sido un pilar muy grande y el desahogo en aquellos momentos difíciles, quienes han sido mis "ángeles de la guarda", abuela Juanita y Obniel.

A mis maestros del Hospital, gracias por la enseñanza y paciencia brindada. En especial a la Dra. María de la Luz Linares y al Dr. Mauricio Pichardo, quienes contribuyeron a la realización de mi tesis.

A mis amigos, Sosa, Heredia y Chimal, compañeros en las guardias durante 4 años, gracias por su amistad y confianza.

A todos, que DIOS los bendiga siempre.

ÍNDICE DE CONTENIDO

Introducción	1
Título.....	2
Marco Teórico.....	2
Manifestaciones en la menopausia.....	5
Síntomas generales	6
Menopausia, homocisteína y ácido fólico	8
Acido Fólico.....	10
Mecanismo de acción de los estrógenos.....	14
Valoración médica.....	15
Tratamiento.....	15
La nutrición en el climaterio	15
La terapia hormonal de reemplazo.....	17
Modalidades terapéuticas.....	18
Contraindicaciones del tratamiento con estrógenos.....	19
Clasificación de progestágenos	19
Esquemas de tratamiento	20
Herbolaria, fitoestrógenos, Andrógenos	24
Planteamiento del problema	25
Pregunta de Investigación.....	26
Objetivo General	26
Objetivos secundarios.....	26
Hipótesis.....	26
Material y métodos	26
Escala de validación.....	27
Selección de pacientes.....	27
Criterios de selección.....	27
Criterios de no inclusión.....	27
Criterios de exclusión.....	27
Variables.....	27
Resultados.....	29
Conclusiones.....	40
Anexos.....	41
Referencias.....	43

INTRODUCCIÓN

Con el incremento de la esperanza de vida, en Latinoamérica de manera similar a lo que ocurre en los países del primer mundo, el crecimiento de la población estará caracterizado por una proporción cada vez mayor de personas de edad avanzada. Para el año 2030 se calcula que la población mayor de 45 años será del 35%.

Los estudios demuestran que alrededor de 33 % del tiempo de la vida de una mujer transcurre en la etapa posmenopáusica, lo cual significa que la mujer pasará entre 25 y 30 años en esta época de su vida. Por ello cada vez son más las mujeres que acuden a consulta médica con el propósito de prevenir los síntomas y complicaciones derivados de la menopausia, considerándose como un problema de salud, ya que tiene repercusiones físicas, emocionales, por lo tanto familiares y en la sociedad entera, por esto nos pareció importante investigar la efectividad del ácido fólico en la disminución de los síntomas del síndrome climatérico, basándonos en el conocimiento de que las concentraciones séricas de homocisteína se elevan en la menopausia (ésta altera la vasoconstricción y vasodilatación en todo el organismo), la cual disminuye con la ingesta de ácido fólico.

Es difícil precisar el inicio del periodo de la menopausia ya que es una etapa que se presenta en forma gradual y que tiene variaciones individuales, por lo que no se le puede definir como simplemente la desaparición de la menstruación con el acompañamiento de los bochornos y es preferible definirla como la etapa de insuficiente o nula producción de estrógenos por el ovario.

EFFECTIVIDAD DEL ÁCIDO FÓLICO COMO TRATAMIENTO DE LOS SINTOMAS DEL SINDROME CLIMATÉRICO

MARCO TEÓRICO

Podemos definir a la menopausia como la desaparición definitiva de la menstruación, debido a la pérdida de la actividad folicular del ovario, aunque no existe un acuerdo sobre este espacio de tiempo, en general se aceptan 12 meses, ya que el cese de las reglas no es un fenómeno brusco, por lo que el diagnóstico es retrospectivo. Es definida por la Organización Mundial de la Salud, como la interrupción permanente de la menstruación que ocurre naturalmente o que es inducida por cirugía, quimioterapia o radiación. La menopausia natural es reconocida después de 12 meses continuos sin periodos menstruales que no sean consecuencia de cambios fisiológicos (p. ej. Lactancia) u otras causas patológicas (1,6). Del griego men = mes y pausis = desaparición.

Es un periodo en el que la función reproductiva de la mujer disminuye gradualmente hasta perderse, caracterizándose por pérdida de la función cíclica de los estrógenos, con mayor desgaste orgánico, existiendo cambios psicológicos, biológicos y sociales (1,4). Es un conocimiento y una realidad que se mantiene a través del tiempo, a pesar de ser tan antiguo que, 322 años AC Aristóteles lo expresaba en su libro "Historia Animalium" (2). El incremento de la esperanza de vida ha contribuido a que aparezcan síndromes y patologías que en tiempos pasados no eran reconocidas. Justamente, el incremento en la sobrevida de las personas, ha permitido justificar los términos de calidad de vida, por cuanto casi un tercio o más de los años de vida promedio de una mujer se realizan en esta etapa denominada Climaterio (3).

Desde un enfoque filogenético cabe recordar que la especie humana es la única que tiene una supervivencia prologada después de terminar su etapa reproductiva: otras especies mueren poco después del cese de su edad reproductiva (2).

Los cambios hormonales en la menopausia son causados por la falla ovárica, el ovario gradualmente pierde la capacidad de respuesta a las dos gonadotropinas, Hormona folículo estimulante (FSH) y Hormona Luteinizante (LH) resultando una disminución de los niveles de estrógenos e inhibina y obviamente una elevación primero de FSH y posteriormente de LH, lo cual explicamos más adelante.

PERIMENOPAUSIA: Periodo que transcurre entre que la mujer tiene su menstruación con regularidad y su menopausia, los ciclos son irregulares. Actualmente se prefiere el término TRANSICIÓN MENOPAUSICA, es definido por la OMS como un periodo de tiempo de 2 a 8 años previos al último periodo menstrual y que perdura hasta los 12 meses después de la última menstruación (1,6).

El climaterio es un periodo de la vida de las mujeres en el que tiene lugar la desaparición de la función reproductiva e importantes cambios en la secreción de las hormonas sexuales, que condicionan modificaciones importantes, tanto del tracto genital como en otros órganos. Por lo tanto la MENOPAUSIA solo es un signo más del conjunto de signos y síntomas que integran al Síndrome Climaterico. Podemos decir que este síndrome transcurre entre los 45 y 52 años, suele iniciarse unos años antes de la menopausia y se extiende durante varios años después de desaparecida la menstruación, puede durar hasta 20 años.

Se han realizado diversos estudios con el propósito de integrar los síntomas que pertenecen al Síndrome climaterico, dentro de los aprobados se encuentran: -Bochornos, sudoraciones nocturnas, sequedad vaginal y dispareunia, disturbios del sueño, problemas cognoscitivos y del humor, síntomas somáticos, disturbios menstruales, incontinencia urinaria, disfunción sexual, depresión y generalmente afecta la calidad de vida (4). Dentro de los factores psicosocioculturales que influyen en la depresión, Balliger 1985, Mckinlay 1987, señalaron que la etiología de la depresión en la mujer se basa en cambios psicológicos y socioculturales por los que atraviesa durante años; estos incluyen pérdida de la feminidad, incapacidad reproductora, pérdida de trabajo o jubilación, mala calidad de la vida marital, pérdida de familiares y sucesos relacionados con la función sexual. El síndrome climaterico con manifestaciones múltiples de tipo espiritual, mental y somático e influenciado por: cultura, factor genético, raza y status socio-económico y laboral; constituye una situación existencial femenina sui géneris (3,5).

El patrón hormonal del climaterio consiste en un descenso de los niveles de estrógenos y un aumento de los niveles de gonadotropinas. Unos años antes de la menopausia, aparecen ciclos anovulatorios, falta por tanto la producción de progesterona.

Los principales acontecimientos que condicionan el climaterio son:

- 1.- Agotamiento de los folículos primordiales o ausencia de éstos capaces de responder a estímulos de las hormonas FSH Y LH.
- 2.- El 17 β -estradiol desciende a niveles aproximadamente de 10 a 20 ng/l
- 3.- La Estrona pasa a ser el estrógeno más importante, con niveles en suero de 35 ng/l. Se ha señalado una relación directa entre los estrógenos circulantes y el peso corporal en el climaterio.
- 4.- Los niveles séricos de androstenodiona descienden de 60-300 ng/dl en la premenopausia a 30-150 mg/dl en la posmenopausia y la testosterona de 20-80 a 15 -70 ng/dl respectivamente. La proporción estrógenos/andrógenos cambia, por tanto en la posmenopausia y ésta es la causa del hirsutismo leve en esta época de la vida.

5.- Actualmente se considera que es probable que el cerebro sea el sitio en donde se presentan las primeras modificaciones del proceso ya que aparece una irregularidad en el tipo y calidad de secreción de Na, oscilaciones profundas en la secreción de FSH y LH.

6.- La mayor y más temprana elevación de los niveles de FSH con respecto a la LH, se debe a la pérdida del efecto inhibitor de la inhibina sobre la síntesis y secreción de esta hormona.

7.- Se ha observado en mujeres después de los 40 años, ciclos menstruales regulares. Pero existe evidencia que la fase folicular se acorta. Un sutil cambio ha sido observado en mujeres antes de los 40 años, con una elevación del estradiol y de los niveles de gonadotropinas, y disminución de la fase lútea con excreción de progesterona.

8.- Se ha observado una elevación progresiva de FSH y LH al igual que los niveles de estradiol; lo que puede implicar una disminución en la sensibilidad del eje hipotálamo-hipófisis.

9.- Los niveles de Estradiol disminuyen en un 9% cada año en la posmenopausia.

10.- Los niveles de FSH son más elevados en los primeros 5 días del mes y disminuyen por una retroalimentación negativa por la inhibina B, ésta es secretada por los folículos pequeños destinados a la atresia. La inhibina A es producida por el folículo dominante, esta es la premisa de que la disminución de la inhibina A contribuye a la elevación de la FSH entre los ciclos (1).

11.- Se han reportado niveles elevados de homocisteína en mujeres posmenopáusicas.

La homocisteína y su metabolismo han sido objeto de especial interés a partir de los años sesenta, cuando se describió que un grupo de pacientes con un defecto genético presentaba un aumento en la excreción urinaria de homocistina (dímero de homocisteína), por lo que se le denominó homocistinuria. Estos pacientes presentaban frecuentemente luxación del cristalino, compromiso óseo y neurológico, así como trombosis arteriales y venosas.

12.- Es bien conocido que la menopausia se acompaña de un incremento en el riesgo cardiovascular. El estradiol estimula el catabolismo de las LDL (lipoproteínas de baja densidad) por aumento de la síntesis del receptor de la apolipoproteína B-E. Las HDL (lipoproteínas de alta densidad) incrementan por un aumento de la síntesis hepática de la apolipoproteína A-1 y por disminución de la actividad de la lipasa hepática. Actualmente se ha aceptado que la homocisteína es parte importante de la fisiopatología de las enfermedades cardiovasculares y renales, además al disminuir el estradiol, aumentan los niveles de homocisteína en el plasma.

13.- Las manifestaciones emotivas y alteraciones de la atención, de la memoria y cognoscitivas que se presentan durante la posmenopausia motivaron diversos estudios. Los estudios han revelado que el hipoestrogenismo condiciona un decremento importante en las concentraciones de serotonina y endorfinas así como una disminución menor en los niveles de acetilcolina y ácido gamma aminobutírico. En cuanto a la dopamina, noradrenalina y adrenalina aún no se encuentran resultados uniformes.

Manifestaciones en la menopausia

El cuadro clínico del climaterio está originado, directa o indirectamente, por la disminución de estrógenos.

Existen dos tipos de síntomas { Locales o genitales y
De tipo general.

El ovario experimenta cambios, disminuye de tamaño y llega a alcanzar dimensiones inferiores a una almendra. Muestra un aspecto fibroso. Histológicamente no se observan formaciones foliculares, el estroma contiene numerosas masas hialinas y fibrosas que constituyen restos de corpus albicans y folículos atróficos.

El tejido celular corporal es redistribuido con un incremento en el depósito abdominal esto es un factor más en el riesgo de enfermedades cardiovasculares y cáncer. Se han identificado receptores de estrógenos y andrógenos en los fibroblastos de la piel. Los esteroides sexuales parecen tener un efecto directo sobre el tejido conectivo, los estrógenos incrementan el contenido de fluido intracelular, mientras que la testosterona produce proliferación de los fibroblastos. La deficiencia de estrógenos puede llevar a la reducción del colágeno en el tejido conectivo, incluida la piel. Esto produce disminución del espesor de la piel. El tratamiento con estrógenos y testosterona aparentemente puede revertir estos cambios (7).

La Dra. Annet King sostiene que los estrógenos contribuyen a la producción de sebo fluido, con un conocido efecto "antiacné". La testosterona estimula la producción de sebo denso, que da apariencia aceitosa a la piel y predisposición al acné.

Durante la menopausia disminuye el grosor de la piel y el contenido de colágeno, así como su elasticidad. Dentro de los cambios físicos, la obesidad sigue siendo un problema común del periodo menopáusico, aunado al sedentarismo favorece la alteración en el recambio de oxígeno y bióxido de carbono. Se ha demostrado que las hormonas participan en la distribución del tejido adiposo provocando modificaciones en la composición corporal (7).

La epidermis es la capa externa más fina de la piel. Provista de células productoras de queratina de origen ectodérmico. Punnonen et. al. Demostraron que la actividad mitótica era superior en la epidermis después del tratamiento hormonal THS y Rauramo et. al. y Punnonen et al demostraron que la epidermis aumentaba de grosor después de tres meses de tratamiento con estrógenos THS. El epitelio que reviste la vulva y la vagina se adelgaza y queda reducido a escasas hileras de células, disminuye la grasa de la dermis de la vulva, el vello y el calibre del introito vulvar.

La vagina se acorta, desaparecen los fondos de saco vaginales, disminuye la secreción y puede tornarse alcalina. El útero experimenta igualmente una serie de cambios regresivos. Disminuye en tamaño, pero los cambios más importantes se observan en el endometrio, que se adelgaza y atrofia, lo que constituye la base morfológica de los trastornos menstruales de la menopausia. En el cuello uterino, el límite entre el epitelio escamoso y cilíndrico se desplaza hacia adentro del conducto endocervical y la secreción disminuye.

La uretra, particularmente en su tercio externo y la zona del trígono de la vejiga experimentan cambios regresivos importantes.

A todo lo anterior se atribuyen.- dispareunia, prurito vulvar, se favorece la aparición de infecciones, síndrome uretral.

La atrofia afecta también todos los medios de sustentación de los órganos pelvianos, tanto músculos como ligamentos. Por ello, en esa época son más frecuentes los prolapsos genitales (8, 9). Los defectos de postura aumentan con la edad, peso y falta de actividad física (11). Están condicionados fundamentalmente por falta de elasticidad y atrofia muscular. Los defectos de postura que con mayor frecuencia se presentan son: flexión cervical, aumento de la xifosis, hiperlordosis lumbar, genu valgo, pie valgo, descenso del arco anterior, hallux valgus y deformidad en martillo de los dedos de los pies. Los defectos posturales ocasionan dolor, fatiga, falta de habilidad y resistencia física. La postura xifótica tiene gran impacto en la población femenina y es por debilidad de los músculos extensores de la columna (4).

A la menopausia se le asocia con el incremento de riesgo de enfermedad isquémica cardíaca y cerebro vasculares, las cuales son la principal causa de muerte en mujeres posmenopáusicas, se le ha atribuido un papel cardioprotector al estrógeno, sin embargo recientemente se han estudiado mecanismos inflamatorios, los cuales son la base para la formación de trombos y /o ruptura de las placas de ateromas, lo que explicaría lo antes mencionado; dentro de los factores inflamatorios estudiados se encuentran.- proteína C reactiva, homocisteína, interleucina 6 y lipoproteína a (10).

Síntomas generales

Nos ocuparemos en describir a los Bochornos por ser éstos uno de los síntomas más frecuentes y de mayor relevancia para la paciente. La primera descripción publicada referente a los bochornos fue hecha por Lawrence Heister en 1712 en

Alemania tomando como ejemplo el de una mujer de 40 años "que aún menstruaba y tenía irregular, preocupante e intermitente conmoción en la sangre, la que principiaba en el estómago y se acompañaba de gran calor y enrojecimiento facial y también con frecuente sudoración". Se han considerado como una respuesta refleja específica, bien definida, caracterizada por incremento en la circulación de las manos y también en menor grado del número de pulsaciones, pero que no está asociada con cambios en la presión arterial, de otra manera podríamos decir que es una sensación de calor que asciende desde el tórax al cuello y a la cara y va seguida de sudoración y en ocasiones se acompaña de enrojecimiento. Con duración variable. Pueden considerarse como una pérdida intermitente del control vasomotor periférico, aparece en el 75 a 85% de las mujeres climatéricas (6,8,9).

Las sofocaciones pueden aparecer 1 a 2 años antes de la menopausia, o en la posmenopausia y duran de 1 a 2 años, aunque en ocasiones pueden durar de 5 a 10 años. La estimación de la frecuencia de los síntomas vasomotores varía del 14 al 51% en la premenopausia, del 35 al 50% en la perimenopausia y de un 30 a 80% en la posmenopausia. Se ha asociado a mujeres con alto índice de masa corporal mayores síntomas vasomotores en la menopausia a más temprana edad (8,9).

Aunque se acepta que la caída de estrógenos es la causa desencadenante de los síntomas vasomotores de la menopausia, no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual se originan estos síntomas. La caída de estrógenos iniciará cambios en el sistema nervioso central, a nivel del hipotálamo anterior, produciéndose un desequilibrio de los neurotransmisores, principalmente las catecolaminas y los opiáceos endógenos y éstos serían los responsables de los síntomas vasomotores y también de la liberación anormal de neuropéptidos endógenos (GnRH). Se afirma que los bochornos son más frecuentes en aquellas mujeres que tienen menor cantidad de estrógenos libres no unidos a hormonas transportadoras de esteroides, lo que sí se ha reportado es que existen cambios en la circulación que se vinculan con la presencia de bochornos. El hipotálamo tiene especial influencia en el control del tono vasoconstrictor y está sujeto a numerosas influencias (8,9).

De los efectos psicológicos se obtiene la siguiente aseveración: que existe en la población mexicana una total ignorancia sobre este tema; la mujer crece en un ambiente pobre de educación que la lleva a creer en mitos y tabúes, sobre su propio cuerpo y de su existencia dentro de la sociedad.

No existe suficiente evidencia para declarar que la menopausia causa los disturbios cognitivos, dolor muscular, incontinencia urinaria y problemas sexuales o dispareunia. En la Conferencia realizada en Marzo en el Instituto Nacional de salud campus Bethesda, Maryland encontraron solo algunos síntomas atribuidos a las fluctuaciones hormonales naturales en la menopausia, por lo que la decisión de iniciar tratamiento hormonal de reemplazo se torna difícil.

Se supone que la rapidez o lentitud de la caída de estrógenos influye en la intensidad y duración de los síntomas. Algunas mujeres en la transición menopáusica no tienen todos los síntomas, factores asociados con menopausia temprana incluyen: bajo peso corporal, nuliparidad, tabaquismo, nunca uso de anticonceptivos, estatus socioeconómico bajo, raza o etnia. A mayor peso, se asocia una menopausia más tardada.

Cuadro 1. Síntomas del climaterio.

Generales	Psicológicas	Vasomotoras
Fatiga	Depresión	Bochornos
	Ansiedad	Sudoración nocturna
	Irritabilidad	Cefalea
	Respuesta alterada al estrés	Palpitaciones
	Disminución de la libido	Somnolencia
	Disminución de la memoria	

Musculoesqueléticas	Urogenital	Piel
Lumbalgia	Resequedad vaginal	Resequedad
Artralgias	Dispareunia	Hipertrichosis
Mialgias	Infecciones recurrentes	
	Urgencia urinaria	

Menopausia, Homocisteína y Ácido Fólico

La homocisteína inicialmente despertó el interés al encontrarse elevada en pacientes con enfermedades cardiovasculares y renales. Desde que se identificó la homocisteína como un factor de riesgo cardiovascular, esta ha sido sujeta a muchos estudios, los cuales han demostrado que las hormonas sexuales, estrógenos y progesterona, disminuyen los niveles de homocisteína, similarmente el tratamiento con ácido fólico (10). Esta disminución de los niveles de homocisteína en el plasma observado en pacientes con terapia hormonal de reemplazo fue encontrada más elevada en mujeres con niveles altos de homocisteína antes del tratamiento hormonal (10).

Como otro factor de riesgo cardiovascular, existe una gran diferencia con la homocisteína. Los niveles en el plasma son más bajos en mujeres en edad reproductiva que en hombres y en mujeres posmenopáusicas (11). Esto apoya la hipótesis de que el incremento en el riesgo para enfermedades cardiovasculares en la mujer posmenopáusica pueda estar relacionado al incremento de los niveles de homocisteína. Otros factores afectan los niveles de plasma de homocisteína, como factores genéticos, nutricionales y estilos de vida.

La Homocisteína es un aminoácido sulfurado resultante de la demetilación de la metionina. La Homocisteína se encuentra en la unión de dos rutas metabólicas, la remetilación y la transulfuración.

Cuando los niveles de metionina son normales, el 50% de la Homocisteína entra en la ruta metabólica de la transulfuración, que es regulada por la cistationina-sintetasa que precisa vitamina B6 como cofactor. En dicha ruta la Homocisteína se condensa con serina para formar cistationina. La cistationina es hidrolizada a cisteína por una cistationasa que requiere también vitamina B6. Eventualmente la cisteína puede convertirse a glutatión, taurina y otros metabolitos sulfurados. Cuando es necesaria la conservación de metionina en el organismo, la Homocisteína es remetilada a metionina, requiriéndose 5-metiltetrahidrofolato-homocisteína-metiltransferasa (metionina sintetasa) y 5-10-metiltetrahidrofolato-reductasa. Para estas reacciones son necesarias aportes suficientes de vitamina B12 y ácido fólico. La metionina se convierte por acción de la S-adenosilmetionina sintetasa y la adición de ATP en S-adenosilmetionina (SAM). El SAM es el principal regulador metabólico (donante de grupos metilos) que dirige la entrada de Homocisteína en la vía de la remetilación o transulfuración. El aumento en los niveles de SAM —que reflejan un exceso de metionina—, inhiben la metiltetrahidrofolato reductasa en favor de la vía de la transulfuración. Un déficit enzimático (incluso ligero) en la vía de remetilación conducirá a un incremento sustancial en la concentración de Homocisteína plasmática. En contraste con un déficit ligero en la vía de transulfuración llevará como máximo a un ligero aumento en los niveles de homocisteína plasmática (12).

La Homocisteína plasmática puede encontrarse en forma oxidada (98%) y reducida (2%). El 80% de la Homocisteína del plasma está ligada a proteínas principalmente a albúmina por un puente disulfuro. La Homocisteína libre existe como homocisteína-cisteína, homocisteína-homocisteína o como verdadera homocisteína libre (1%). En la insuficiencia renal aumenta tanto la homocisteína libre como la ligada a proteínas (12, 13).

Los niveles de Homocisteína plasmática en individuos controles sanos son aproximadamente de 10 $\mu\text{mol/litro}$ (5-15,9 $\mu\text{mol/l}$). En función de los niveles Plasmáticos de Homocisteína se considera hiperhomocisteinemia moderada valores de 16 a 20 $\mu\text{mol/litro}$, intermedia de 31 a 100 $\mu\text{mol/litro}$ y severa mayor de 100 $\mu\text{mol/litro}$. Los niveles de Homocisteína son habitualmente más elevados en hombres que en mujeres y aumentan progresivamente con la edad en ambos sexos (12). El 75% de la producción de Homocisteína ocurre paralelamente a la formación de creatinina, por lo que los hombres (con mayor masa muscular) producen más Homocisteína que las mujeres (13).

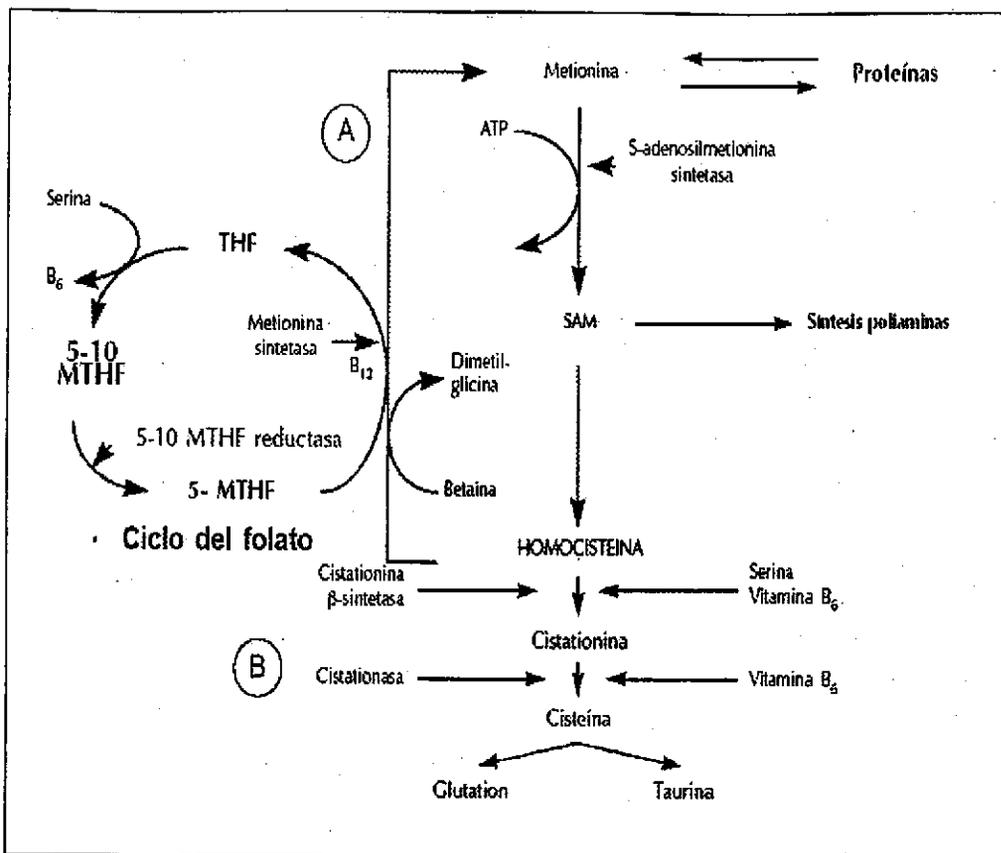


Figura 1.- Ciclo del ácido fólico.

Muchos estudios apoyan la habilidad de los estrógenos en la terapia hormonal de reemplazo par disminuir los niveles de homocisteína y de metionina. Una importante reducción del 10-15% de los niveles de homocisteína después de 6 meses de THR ha sido reportada. Similarmente, el raloxifeno, tamoxifeno y dosis bajas de ácido fólico inducen reducción en el plasma de los niveles de homocisteína de igual manera a la observada con la THR (terapia hormonal de reemplazo), se han sugerido estos tratamientos por el fuerte efecto cardioprotector que otorgan (14).

ACIDO FOLICO, la vitamina fue descubierta en los años treinta, cuando se descubrió que un determinado tipo de anemia megaloblástica podía curarse con extractos de levadura o de hígado. Se observó que la vitamina era abundante en los vegetales de hojas verdes, como las espinacas, por lo que se le denominó ácido fólico, con la misma raíz que follaje.

Puede formar parte de diversas estructuras parecidas, todas con un radical de pteridina unido al del ácido para amino-benzoico para formar el ácido pterico; éste se une a una, tres o 7 moléculas de glutamato, a través de uniones peptídicas integrando así la serie de ácidos pteroilglutámicos. Estos ácidos son inactivos fisiológicamente; las formas activas son los ácidos tetrahidrofólicos, sirve como acarreador intermediario de los "fragmentos de un carbono", participa en la síntesis de metionina a partir de homocisteína y de timina a partir de uracilo.

Los folatos presentes en los alimentos se encuentran en forma de poliglutamatos reducidos y la absorción requiere el transporte y la acción de una pteroil-gama-glutamylcarboxipeptidasa asociada con las membranas de las células de la mucosa. El ácido fólico se absorbe por un proceso de transporte activo por vía oral, La mucosa del duodeno y de la parte superior del yeyuno son ricas en dihidrofolato reductasa y son capaces de metilar todo el folato absorbido, pasándolo a la forma activa, que es el ácido tetrahidrofolato. Una vez absorbido es transportado rápidamente a los tejidos como CH₃ H₄ PteGlu, mantiene un ciclo enterohepático, el hígado reduce y metila activamente el PteGlu y luego lo transporta a la bilis para ser reabsorbido en el intestino y posteriormente en el plasma se une a las proteínas y es llevado a los tejidos. Luego de su captación por las células mediante un proceso llamado endocitosis mediada por receptores el CH₃ H₄PteGlu actúa como un dador de metilos para la formación de metilcobalamina y como fuente de H₄PteGlu y de otros congéneres del folato. El folato es almacenado dentro de las células como poliglutamatos. Se elimina por la bilis y experimenta circulación enterohepática, de tal forma que se elimina fundamentalmente por el riñón, pasa a la leche materna y su vida media es de 40 minutos (12, 13). Fig. 2.- Ciclo enterohepático del ácido fólico. O

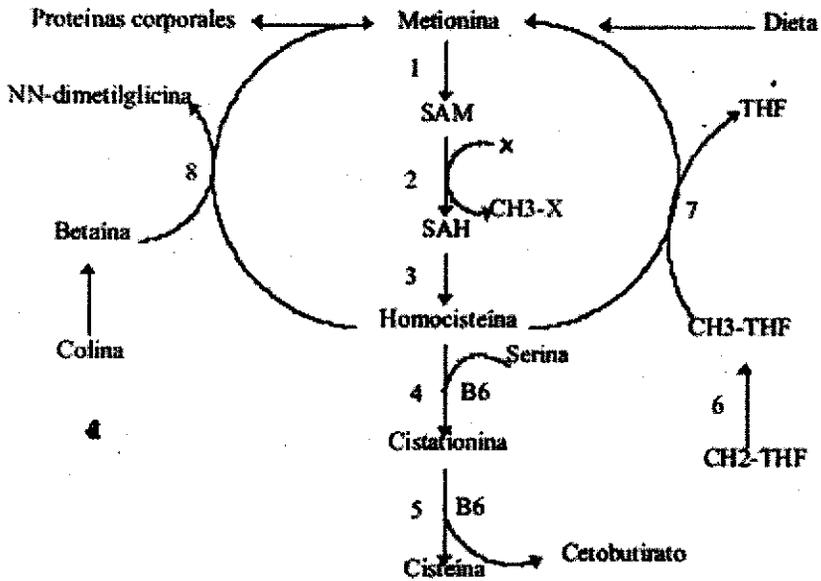
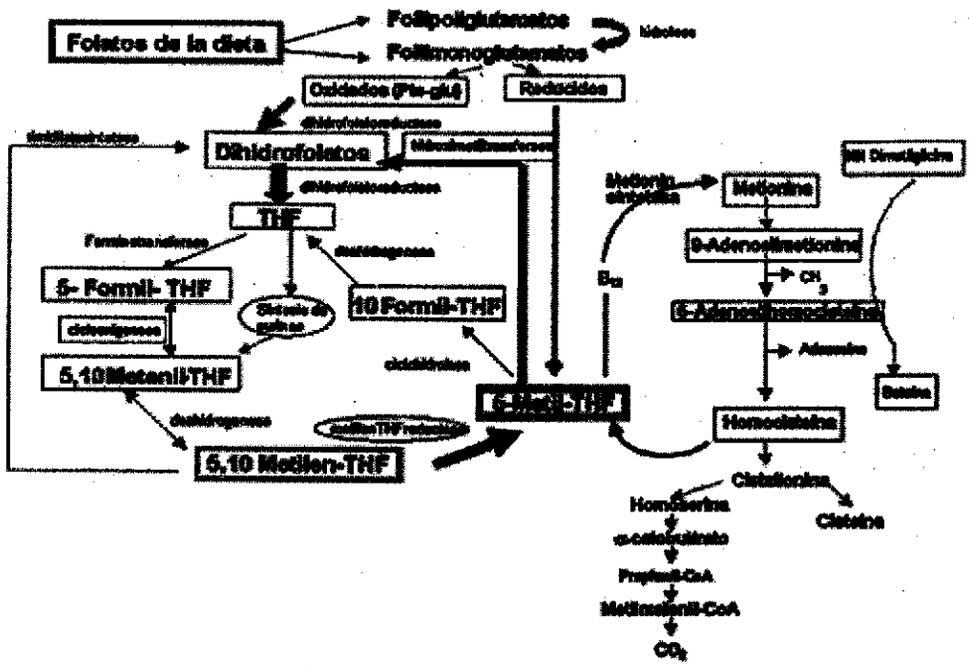


Figura 3.- Ciclo de la homocisteina.

1.-metionina adenosiltransferasa 2.-metiltransferasa 3.-S-adenosilhomocisteina hidrolasa 4.- Cistationina b-sintasa 5.- cistationina gama-lias. 6.- metilenoetrahidrofolato reductasa 7.- metionina sintasa 8.- botaina-homocisteina SAM.-S-adenosilmetionina SAH.-S-adenosil-homocisteina TFH.- ácido tetrahidrofolato.

Han sido estudiados algunos marcadores inflamatorios en la menopausia, y niveles altos de Proteína C reactiva y factor de adhesión leucocitaria han sido asociados con un incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular. Datos recientes sugieren una asociación entre los niveles elevados de homocisteina y riesgo de enfermedad cardiovascular y está bien establecido que los niveles de homocisteina presentan una elevación después de la menopausia y con la edad (15, 22).

El tratamiento con estrógenos en forma de terapia de reemplazo hormonal ha mostrado previamente que incrementa el CRP37; el efecto de la suspensión del tratamiento con estrógenos no es bien conocido en hombres y mujeres. Si se sabe que los niveles de Homocisteina se elevan en mujeres posmenopáusicas, y la terapia de reemplazo hormonal disminuye los niveles de homocisteina. Bajas dosis de estrógeno, 0,5 a 2 mg de 17-estradiol oral ha mostrado reducir los niveles de homocisteina mayormente en hombres. La menopausia es asociada con un 10 a 30% de incremento de los niveles de lipoproteínas en el plasma.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte, morbilidad e incapacidad en mujeres de nuestros tiempos. La incidencia de la enfermedad cardiovascular es menor en mujeres menores de 50 años que en hombres de similar edad. La homocisteinemia moderada esta asociada con un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura. Los cambios en la función endotelial pueden ser particularmente inducidos por las alteraciones en el metabolismo de la homocisteina. La cual interfiere con la interacción plaquetas-endotelio disminuyendo la producción de oxido nítrico y prostaciclina y promueve la adhesión aumentando la actividad del factor V endotelial y reduciendo la actividad de trombomodulina (16).

Los niveles en plasma de homocisteina están particularmente genéticamente determinados, pero factores adquiridos tales como deficiencia de cobalamina y folatos y falla renal pueden incrementar los niveles.

Se han realizado estudios controlados que muestran que la suplementación de ácido fólico en la dieta disminuye los niveles de homocisteina. En un estudio controlado, publicado en el año 2000, corroboraron los efectos de la suplementación con bajas dosis de ácido fólico en las concentraciones de homocisteina plasmática en mujeres posmenopáusicas. Un único estudio en la misma cuestión, publicado hace 2 años, demostró la disminución de los niveles de homocisteina con la suplementación del ácido fólico. Los resultados del estudio actual muestra que dosis bajas de ácido fólico están asociados con una significativa reducción en las concentraciones de homocisteina en el plasma. Los más altos niveles de homocisteina muestran una más importante reducción después de la terapia con ácido fólico (17, 18).

Una alternativa para explicar como los estrógenos alteran los niveles de homocisteína es que los estrógenos inducen cambios biológicos en el plasma, tales como cambios en los niveles de la vitamina B, cambios anabólicos y catabólicos y en los niveles de albúmina. Se ha concluido que los estrógenos no intervienen de manera directa en el metabolismo de la homocisteína, si no a través de cambios en el metabolismo de la albúmina (17).

Han sido estudiados algunos marcadores inflamatorios en la menopausia, pero niveles altos de Proteína C reactiva y factor de adhesión leucocitaria han sido asociados con un incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular. Datos recientes sugieren una asociación entre los niveles elevados de homocisteína y riesgo de enfermedad cardiovascular y está bien establecido que los niveles de homocisteína presentan una elevación después de la menopausia y con la edad (17).

El tratamiento con estrógenos en forma de terapia de reemplazo hormonal ha mostrado previamente que incrementa el CRP37; el efecto de la suspensión del tratamiento con estrógenos no es bien conocido en hombres y mujeres. Si se sabe que los niveles de Homocisteína se elevan en mujeres posmenopáusicas, y la terapia de reemplazo hormonal disminuye los niveles de homocisteína. Bajas dosis de estrógeno, 0.5 a 2 mg de 17-estradiol oral ha mostrado reducir los niveles de homocisteína mayormente en hombres. La menopausia es asociada con un 10 a 30% de incremento de los niveles de lipoproteínas en el plasma.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte, morbilidad e incapacidad en mujeres de nuestros tiempos. La incidencia de la enfermedad cardiovascular es menor en mujeres menores de 50 años que en hombres de similar edad.

Los niveles elevados en plasma de homocisteína son un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. La homocisteinemia moderada esta asociada con un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular prematura.

Mecanismo de acción de los estrógenos

Básicamente, los efectos biológicos de los estrógenos son el resultado de su unión con los receptores específicos, alfa y beta, en el núcleo celular. El complejo que se forma interacciona con la cromatina e inicia la activación del ARN mensajero que a su vez da lugar a la producción de proteínas que expresarán el efecto estrogénico en los tejidos blanco (19). Sin embargo, la pregunta generada por el conocimiento científico de los últimos años es cuáles son los mecanismos por los que los estrógenos pueden diferir entre sí con respecto a sus efectos en uno u otro tejido del organismo. En este sentido se ha considerado que la respuesta se encuentra en la forma en que dichos estrógenos activan los genes cambiando la conformación del receptor, lo cual explicaría el efecto agonista o antagonista que se observa para ciertos tejidos, dependiendo del tipo de estrógeno, y ha incorporado el concepto de selectividad tisular para la acción estrogénica (19).

El ácido fólico aumenta los niveles de estrógenos, lo asegura la medicina ortomolecular.

VALORACION MÉDICA

Toda mujer en la peri menopausia debe contar con una historia clínica completa, que incluya: antecedentes sobre osteoporosis, enfermedad cardiovascular, hiperlipidemia, cáncer de ovario, uterino y cervical, en cuanto a sus antecedentes personales patológicos y ginecoobstétricos, son importantes la paridad, lactancia, fecha de último embarazo, uso de anticonceptivos, tabaquismo, hábitos de ejercicios y alimentación. Antecedentes de enfermedades ginecológicas y cirugía abdominal, si ha existido un problema hepático y alteraciones vasculares periféricas.

Se requiere una exploración física completa; la determinación sérica de hormonas solo si se sospecha de una menopausia precoz o se sospecha de ooforectomía quirúrgica.

Es importante la realización del papanicolaou, la realización de una mastografía en pacientes mayores de 40 años y si el caso lo amerita, biopsia de endometrio.

TRATAMIENTO

El climaterio y la menopausia son una etapa fisiológica de la mujer, por ello parece paradójico hablar de tratamiento, sin embargo por la sintomatología ya mencionada y a frecuencia de su presentación, siendo considerados como un problema de salud, existen innumerables enfoques de tratamiento. Podemos dividir al tratamiento en Farmacológico y No Farmacológico, dentro de los no farmacológicos, es de mucha importancia explicar a la paciente la relevancia de la dieta y el ejercicio, es por esto que mencionamos lo siguiente.

LA NUTRICIÓN DURANTE EL CLIMATERIO

El climaterio es un estado en el que ocurren múltiples cambios en todo el organismo, siendo el hipoestrogenismo el responsable de la mayoría de ellos. Asociados a estos se encuentra un riesgo mayor de enfermedad cardiovascular y osteoporosis.

Durante el climaterio disminuyen las necesidades calóricas y la actividad física y de no modificarse los hábitos de alimentación hay una tendencia al aumento de peso el cual se asocia a padecimientos como la hipertensión arterial, la diabetes mellitas(DM) y las dislipidemias.

La menopausia es una etapa en la que se presentan grandes cambios físicos y emocionales que se reflejan en el estado de nutrición de la mujer. La dieta juega un papel crucial en la prevención de enfermedades crónico-degenerativas como osteoporosis, enfermedades cardiovasculares, DM y cáncer entre otras. Deben llevar una dieta baja en grasas y colesterol y consumir cantidades suficientes de calcio y vitamina D para tener huesos sanos.

La mujer pasa por varias etapas en su vida y mantener el peso ideal es importante para la salud, la obesidad y el bajo peso están asociados con un incremento en el riesgo de diversas patologías. Una dieta alta en grasas saturadas y calorías y con poca ingesta de frutas y verduras, aunado a un sedentarismo y tabaquismo, son la mayor causa de enfermedades cardíacas, cáncer y obesidad. Largas investigaciones han establecido que la actividad física regular en la mujer posmenopáusicas reduce el riesgo de muerte e incapacidades por enfermedades tales como osteoporosis, cardiovasculares y diabetes tipo II (20).

Las recomendaciones en el consumo de calcio en las mujeres perimenopáusicas: 100mg/día. En la posmenopáusicas.- 1500 mg/día en general la dieta proporciona de 300 a 400 mg. de calcio al día.

En cuanto a la vitamina D, la recomendación en mujeres mayores de 50 años es de 200 UI (9)

Hacer ejercicio de manera regular, el hueso no se formará a menos de que tenga el estímulo del stress mecánico, llámese este ejercicio. Debe hacerse ejercicio aeróbico por lo menos 20 minutos tres veces por semana. El ejercicio de pesas para mejorar la fuerza debe hacerse por 30 minutos dos veces por semana (21).

No fumar, el fumar se asocia con la disminución de la absorción de calcio.

Evitar el alcohol y las bebidas que contengan cafeína, ambas aumentan la excreción de calcio en la orina. Mantenerse dentro del peso ideal para la talla y la complexión.

Bochornos e insomnio, son los síntomas más comunes, existen estímulos como la cafeína, el alcohol, los alimentos muy condimentados, el clima caliente o la tensión emocional que pueden desatar los bochornos. El insomnio ocurre principalmente como resultado de los bochornos, un remedio natural común es tomar un vaso de leche tibia antes de dormir como fuente de triptófano, el cual se metaboliza en serotonina: al ser este un neurotransmisor, se le asocia con el alivio del dolor y de la depresión induciendo el sueño. La vitamina C y la vitamina B6 así como el Mg el cual ayuda a relajarse el sistema nervioso pueden provocar el sueño (9).

Limitar el consumo de grasas a no más del 20-30% del aporte calórico total solo ayuda a disminuir el riesgo de presentar enfermedades cardiovasculares, además ayuda a perder peso. Las grasas saturadas (de origen animal) son las más perjudiciales. Las grasas poliinsaturadas (de origen vegetal y pescados) protegen de las enfermedades cardiovasculares disminuyendo el colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad y los triglicéridos.

El ejercicio aeróbico es un elemento importante para prevenir las enfermedades cardiovasculares. El tabaquismo es otro factor de riesgo que se sinergiza con otros factores como dislipidemias, diabetes y la hipertensión (9)

La menopausia es un factor de vida, no una condición clínica, que puede ser tratada, un panel de expertos concluyeron durante la reunión de 3 días: "estado de la ciencia" realizado en marzo, en el Instituto Nacional de la Salud, campus Bethesda, maryland.

Existen muchas opciones de tratamientos alternativos, debemos empezar por los hábitos dietéticos y ejercicio físico. En un estudio realizado con 40, 417 mujeres posmenopáusicas de entre 55 a 69 años, se comprobó que el ejercicio reduce las probabilidades de muerte y/o enfermedad en general, con un ejercicio asesorado y con aumento progresivo (21).

La TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO persigue cumplir con dos objetivos:

- 1.- Aliviar los síntomas que aparecen con la disminución de los estrógenos, tipo NO SELECTIVO y
- 2.- Evitar las complicaciones que puedan aparecer a largo plazo por el hipoestrogenismo, DE TIPO SELECTIVO.

Es importante antes de iniciar el tratamiento hacer ver a la paciente que el tratamiento es a largo plazo para que tenga realmente un beneficio; la deserción y toma irregular constituyen un gran problema. Las mujeres que conservan su útero deberán ser tratadas siempre con estrógenos y progesterona, por lo que no debemos olvidar la necesidad de aplicar las recomendaciones en forma individual y ajustada a las necesidades locales de la paciente.

METABOLISMO DE ESTRÓGENOS ANTES Y DESPUÉS DE LA MENOPAUSIA ESPONTÁNEA

Cuadro 2.

	VALORES CIRCULANTES MEDIOS(pg/ml)	PRODUCCION DIARIA(ug)
	Premenopausia	
Estradiol	35-500	40-675
Estrona	30-200	65-450
Estriol	7-12	
	Posmenopausia	
Estradiol	13-18	12
Estrona	30-60	45-55
Estriol	6	

¿A QUIENES DEBEMOS INDICAR TRATAMIENTO HORMONAL?

Se debe efectuar la administración de estrógenos en los siguientes casos:

Deficiencia estrogénica y que no tengan contraindicación para su uso.

A todas las mujeres en las que se crea pueda ser de ayuda, no importando su edad, aunque no se recomienda su uso en mayores de 60 años.

A mujeres con irregularidades menstruales por disfunción hormonal

A las que presentan por laboratorio deficiencia hormonal.

A las que en el estudio citológico presenten atrofia celular y ausencia de la actividad estrogénica.

A pacientes con osteopenia u osteoporosis aunado con otro medicamento.

A todas las mujeres cuyo estado psicoemocional lo requiera.

MODALIDADES TERAPEUTICAS

El tratamiento debe individualizarse de acuerdo a:

- Edad de la paciente
- Presencia o no de útero
- Síntomas predominantes
- Antecedentes y grado de deficiencia hormonal.

Tipos de estrógenos:

a) Cremas vaginales, se absorben con rapidez.

0.5 mg de estradiol micronizado

1.25 mg de estrógenos equinos conjugados

0.05 mg de estrona

0.5 mg de estriol.

b) Vía percutánea: se ha usado en base a que no pasa por la circulación hepática.

0.05 mg/día estradiol.

c) Implantación de estrógenos.

d) Vía oral, ha sido y continúa siendo la más empleada.

Valerato de estradiol, grageas de 2 mg.

e) Vía sublingual.

Cuadro 3.

TIPO	VÍA
Estriol	Oral y vaginal
Estradiol	Oral, crema, inyectable, parche, gel
Estrona	Oral
Estrógenos conjugados	Oral y vaginal
Sintético	Oral

Los estrógenos equinos conjugados, es un compuesto de varios estrógenos, se extrae de yeguas embarazadas que tienen gran cantidad de estrógenos.

Este producto contiene sales sódicas de los ésteres sulfatados y solubles de estrona (50%) sulfato de aquilina (40%), junto con otros estrógenos conjugados y no conjugados.

La estrona, tiene como origen en la posmenopáusica la aromatización de la testosterona y de la androstenodiona.

Estriol, esta hormona no es muy utilizada, dado que su producción natural es muy pequeña y por lo tanto, no existen razones para suplirla.

Derivados del estradiol, debido a su fuerte impacto sobre el metabolismo del hígado no se recomienda los compuestos de 17-etinilestradiol. El quinestrol no ha adquirido mayor popularidad por que es difícil frenar rápidamente su acción debido a su lenta liberación del tejido graso.

Estrógenos no esteroideos, el único compuesto que se llega a utilizar es el dietilelbestrol, solamente en el tratamiento del cáncer de próstata.

CONTRAINDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON ESTRÓGENOS

- 1.- Hepatopatías graves.
- 2.- Enzimopatías hepáticas, síndrome de Dubin-Jhonson, Síndrome de Rotor.
- 3.- Antecedentes de tromboembolismo.
- 4.- Antecedente de estados apopléjicos, enfermedades vasculares del cerebro o retina.
- 5.- Diabetes graves con lesiones vasculares.
- 6.- Tumores hormona-dependientes.

Podemos considerar como contraindicaciones relativas las siguientes:

- 1.- Hiperlipidemias
- 2.- Mioma uterino
- 3.- Endometriosis
- 4.- Enfermedades benignas de la mama.
- 5.- Hipertensión grave
- 6.- Diabetes asociada a hipertensión
- 7.- Edema de origen renal o cardíaco.
- 8.- Pancreatitis
- 9.- Colecistitis y colelitiasis
- 10.- Epilepsia grave
- 11.- Jaquecas persistentes a pesar del tratamiento.

PROGESTINAS

El uso de los progestágenos en la menopausia tiene como propósito contrarrestar el efecto de los estrógenos sobre el endometrio. La progesterona actúa disminuyendo el número de receptores y la actividad mitótica, así como también disminuyendo su potencia intracelular mediante la acción de enzimas: deshidrogenasa y sufurilaza.

Hay conflictos para considerar a la progesterona como tratamiento eficaz de los bochornos. Los efectos adversos no han sido estudiados. Estudios del acetato de megestrol para la prevención de los bochornos ha sido limitado para los sobrevivientes de cáncer.

CLASIFICACION DE PROGESTÁGENOS

I.- NATURAL

Ej. Progesterona

II. SINTETICO

A. Relacionados con la progesterona estructuralmente

Acetato de hidroxiprogesterona

Caproato de hidroxiprogesterona

17-acetato de hidroxiprogesterona

Acetato de ciproterona

Acetato de clormadinona

B. Relacionados estructuralmente con la testosterona

1. Noretindrona y sus derivados

2. Levonorgestrel y sus derivados.

Cuando se utiliza la vía oral la progesterona sufre una rápida acción a nivel hepático por hidroxilación y conjugación resultando un aumento en pregnandiol-3-glucoronido que es excretado por la orina. Si se usa una dosis de 300 mg al día se obtienen circulando 10 pg/ml, la mejor forma de utilizar la vía oral es con la micronización.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO

- a) Estrógenos cíclicos solos
- b) Estrógenos continuos solos
- c) Estrógenos cíclicos con progestágenos cíclicos
- d) Estrógenos continuos con progestágenos cíclicos
- e) Estrógenos continuos con progestágenos continuos
- f) Progestágenos cíclicos o continuos.

ESTRÓGENOS CICLICOS SOLOS

Cuadro 4. Estrógenos cíclicos solos.

GENÉRICO	DOSIS	INSTRUCCIONES
Valerianato de Estradiol	2 mg	1/día por 21 d y 7 de descanso
Estrógeno conjugado	0.625,1.25	1/día por 21 d y 7 de descanso
Estrógenos conjugados	250-500mg	1 c/15 o 30 d 1 sem de descanso al mes.
Tibolona	2.5 mg	1 c/21 d y 7 de descanso
Beta estradiol	3-6 mg	2 parches/sem por 3 sem y 1 de descanso.

- **ESTROGENOS CONTINUOS SOLOS**

Las mismas dosis anteriores utilizadas diariamente. No darlas en pacientes con útero.

Con el estímulo diario sobre el endometrio se llega a producir hiperplasia de este tejido; esto significa un riesgo futuro de cáncer en el endometrio.

- **ESTROGENOS CICLICOS Y PROGESTÁGENOS CÍCLICOS**

La progesterona asegura la mejor caída del endometrio mensualmente dejando pocas células y glándulas que continuarán el crecimiento y la proliferación periódica.

- **ESTROGENOS CONTINUOS MÁS PROGESTÁGENOS CÍCLICOS**

Se tiene la ventaja de usar estrógenos cíclicos sin interrupción de su acción y se usa la progesterona para evitar neoplasias en endometrio y glándulas mamarias. p. ej.

Primogyn, una diario sin suspender + Lutoral (clormadinona) 2 o 5 mg/día por 12 días de cada mes.

- **ESTROGENOS CONTINUOS CON PROGESTÁGENOS CONTINUOS** Este régimen tiene la ventaja de no presentar sangrado las pacientes.

Cuadro 5.

NOMBRE COMERCIAL	GENÉRICO	DOSIS	INSTRUCCIONES
Cliane	Estradiol A. de noretisterona	2 mg 1 mg	1 diariamente
Livial	Tibolona	2.5 mg	1 diariamente
Lutoral	A. Clormadinona	2 o 5 mg	1 diariamente
Provera	Medroxiprogesterona	5 mg	1 diariamente

La vía oral es la vía de administración más convencional, aunque no es la opción más fisiológica. Hay ventajas y desventajas con esta vía. Está sujeta a pobre absorción y disponibilidad de los esteroides naturales, debido al efecto del primer paso hepático.

Además, la farmacocinética de la vía oral tiende a estar sujeta a "picos y valles". El fármaco, una vez absorbido en el tracto gastrointestinal, es metabolizado a nivel hepático y eliminado por la bilis. En el primer paso hepático, aproximadamente el 70 % del estradiol es metabolizado a estrona, metabolito menos activo, y sólo alcanza la circulación general el 25% de la dosis administrada. El eliminado por la bilis será de nuevo absorbido por la circulación enterohepática. La concentración plasmática del estrógeno alcanzará un pico a las pocas horas de la administración, manteniéndose elevado gracias a la circulación enterohepática y al metabolismo lento de la estrona. Todo esto hace que sea preciso administrar dosis elevadas de estrógenos para que se alcancen niveles óptimos (equivalentes a la fase folicular temprana) para el tratamiento de la mujer postmenopáusica.

El primer paso hepático activa determinados sistemas de síntesis proteica, lo que produce un aumento de globulinas transportadoras, como la SHBG, la TBG, y la CBG(aunque sin demasiada trascendencia clínica) del angiotensinógeno, de factores de la coagulación y del sistema renina- angiotensina. Esto último puede ocasionar en algunas mujeres, un aumento de la tensión arterial. Por otra parte, este primer paso hepático, puede producir efectos beneficiosos sobre el colesterol total, el HDL- col. y el LDL- col, aunque negativos sobre los triglicéridos.

Los efectos hepáticos, dependen de las dosis utilizadas. De ahí que la tendencia actual sea utilizar las mínimas dosis necesarias para obtener los efectos benéficos más trascendentes, minimizando así los efectos adversos a nivel hepático.

Los estrógenos conjugados en dosis de 0,625 mg./día, elevan el angiotensinógeno en un 86%, pero no sucede en todas las mujeres, de ahí que se considere como una respuesta idiosincrática. También se produce una reducción de la homocisteína, siendo un mecanismo protector cardiovascular.

Los estrógenos aumentan la síntesis de factores de coagulación VII, IX, X y fibrinógeno, y puede la Antitrombina III, con tendencia a la hipercoagulabilidad (esto no se observa con la vía transdérmica). Pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica durante el embarazo, o de uso de anticonceptivos, está contraindicada la TRH.

El acetato de medroxiprogesterona no tiene influencia sobre la coagulación. Los productos nor- derivados pueden asociarse a un mayor riesgo de trombosis.

En un estudio aleatorio, doble ciego, prospectivo, se confirmó el aumento de riesgo de coleditiasis (27).

Los estrógenos aumentan el Colesterol HDL y disminuyen el LDL (Barr et al, 1952).

La mayoría de los estudios que siguieron mostraron que este esteroide sexual, además de producir los efectos antes mencionados, determinaba un aumento de las lipoproteínas de muy baja densidad y triglicéridos. En hipertrigliceridemia familiar, la estrogenoterapia oral es una contraindicación absoluta.

Debe mencionarse que a mayor potencia androgénica, dosis y número de días de administración de progestina, peor es el efecto sobre las lipoproteínas. Las progestinas disminuyen el alza de HDL inducida por estrógenos, principalmente de HDL₂, siendo este efecto más sobresaliente en los derivados de 19-nortestosterona que en los derivados de 21-hidroxiprogesterona (27).

Las ventajas de la vía oral son: -

- Comodidad y facilidad de administración.
- Posibilidad de ajustar fácilmente la dosis.
- Suspender el tratamiento en forma inmediata.
- Mejora el perfil lipídico.

Las desventajas son: -Aumentan el sustrato de renina, dentro de los rangos de normalidad, produciendo mayor riesgo de Hipertensión arterial (HTA) en personas susceptibles.

- Elevan el número de colelitiasis.
- Aumentan los triglicéridos.
- Incrementan la resistencia a la insulina.
- Se debe administrar diariamente.
- Se prescriben dosis más altas que llegan en bolo al hígado.

En un estudio realizado durante 5 a 7 años con tratamiento estrogénico se concluyó que las concentraciones de homocisteína son significativamente más bajas en mujeres posmenopáusicas quienes fueron tratadas con TRH durante 5 a 7 años, comparadas con controles (31).

TIBOLONA

Se han realizado estudios comparativos p. ej. Revisión.- La tibolona es tan efectiva como los estrógenos como terapia para los síntomas posmenopáusicos y la densidad mineral ósea. Realizado en 1999, se concluyó que es igual de efectiva.

La terapia hormonal de reemplazo ha tenido muchas ventajas, pero debido a que aumenta el riesgo de cáncer de endometrio y mamario han sido estudiadas otras opciones terapéuticas.

La tibolona, es una hormona esteroidea con efectos estrogénicos en los síntomas climatéricos y en el hueso, pero no en el cérvix y endometrio. Esta revisión muestra que la tibolona puede disminuir los síntomas climatéricos y los niveles de Lipoproteínas de baja densidad. Los efectos de la Tibolona son similares a la terapia hormonal de reemplazo, disminuye los niveles de colesterol en el plasma y aumenta la densidad ósea. Es utilizado particularmente en mujeres quienes tienen un mayor riesgo de cáncer (25).

HERBOLARIA, los tratamientos con hierbas la principal falsa promesa para la THR en mujeres posmenopáusicas. Un buen promedio de hierbas son viables, pero con la mayoría de estos productos se han realizado investigaciones, los cuales por evidencias clínicas no han sido aprobados por falta de efectividad y seguridad, por ejemplo, se realizó un estudio comparativo de marzo de 1991 a abril del 2004 con 252 mujeres de entre 45 y 60 años de edad, a quienes se les dio extracto de trébol rojo y placebo, la conclusión a la que se llegó fue de que no hay diferencia entre el placebo y el extracto de trébol rojo (15).

Los Fitoestrógenos (isoflavonas). El principal compuesto de la dieta que ha sido estudiado en relación a disminuir los bochornos en la mujer posmenopáusica. Se ha estudiado la soya rica en fitoestrógenos, pero los numerosos estudios han tenido resultados variables, no satisfactorios (28).

Andrógenos (Testosterona).

La testosterona puede ser administrada en una variedad de formas, incluyendo intramuscular, subcutánea, gel, parches transdérmicos, y testosterona oral en combinación con estrógenos. Estudios comparativos combinan testosterona oral-estrógenos con estrógenos encontrando un aumento de la libido. No hay efectos en vagina ni en los disturbios del sueño. Estudios de testosterona transdérmica en mujeres con menopausia quirúrgica también muestran mejoría de los síntomas sexuales. Efectos adversos de la terapia con testosterona incluye.- acne, hirsutismo y ganancia de peso en esta población.

La dehidroepandrosterona (DHEA) no ha sido estudiada a largo plazo. Pocos estudios prospectivos sugieren un potencial beneficio para el tratamiento de los bochornos pero no muestra protección cardiovascular (28).

Antidepresivos

Pocos estudios han sido realizados y con pequeño número de pacientes usando los antidepresivos como tratamiento para los bochornos. Los resultados han sido diversos. Algunas sustancias tal como la Paroxetina y la venlafaxina, pueden disminuir los bochornos en grado moderado lo que les ha permitido una mejor calidad de vida, han sido usadas en pacientes sobrevivientes de cáncer. Sabiendo los efectos adversos de los antidepresivos que incluyen disminución de la libido, insomnio, cefalea, y náuseas. No se conocen sus efectos a largo plazo.

Hasta la fecha, no hay una teoría exacta que explique el porqué se presentan los síntomas del climaterio, seguramente están involucrados factores neuroendocrinos o endocrinológicos. Lo que si podemos asegurar es que existe un hipostrogenismo, lo que se manifiesta en diversos órganos y sistemas, lo cual es diferente en cada mujer.

Nuestra labor es detectar al Síndrome climatérico, explicar a la paciente con el propósito de que interactúe con el médico para su manejo y prevención de enfermedades crónico-degenerativas.

Por lo anterior es nuestro interés investigar la efectividad del ácido fólico como tratamiento de los síntomas del síndrome climatérico, en base a que disminuye los niveles de homocisteína (aumentada en la menopausia), mejorando con ello la circulación sanguínea en todo el organismo.

La mujer menopáusica debe ser atendida desde el punto de vista médico, psicológico y social. Una rehabilitación integral requiere de la educación en lo referente a cómo vivir plenamente las diferentes etapas del desarrollo de la mujer (actividades de la vida diaria, laboral y sexual).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las diferentes etapas reproductivas de la mujer involucran cambios hormonales que tienen manifestaciones clínicas, una de estas etapas es la menopausia, la cual podemos definir como la última menstruación, después de 12 meses de su ausencia (1). Podemos ver claramente que las mujeres contemporáneas tienen la probabilidad muy alta de vivir más de 1/3 de sus vidas en menopausia, ya que la expectativa de vida es cada vez mayor, lo que constituye una de las razones para que los especialistas, profesionales y los sistemas sociales y de salud de los países debamos prepararnos para no sólo hacer prevalecer y hasta aumentar esta expectativa de vida sino, garantizar una buena calidad de vida en este lapso existencial femenino, ya que se le considera un problema de salud(2). Se le a denominado transición menopáusica a un periodo de tiempo comprendido de 2 a 8 años antes de la última menstruación y que perdura hasta los 12 meses después del último periodo menstrual (1). Sin embargo se le considera como un signo del síndrome climatérico, el cual es un periodo de la vida de la mujer en el que tiene lugar la desaparición de la función reproductora e importantes cambios en la secreción hormonal, la rápida depleción de los folículos ováricos inicia alrededor de los 40 años (1), gradualmente pierde su capacidad de respuesta a las gonadotropinas resultando una disminución de los estrógenos e inhibina y obviamente una elevación primero de FSH y luego de LH (1).

Se han realizado diversos estudios con el propósito de integrar los síntomas del síndrome climatérico, dentro de los aprobados se encuentran.- bochornos, sudoraciones, sequedad vaginal y dispareunia, disturbios del sueño, problemas cognoscitivos y del humor, problemas somáticos, disturbios menstruales, incontinencia urinaria, disfunción sexual(4).

Actualmente el tratamiento se enfoca en la terapia de reemplazo hormonal, es decir en administrar estrógenos y/o progestágenos según el caso. Sin embargo esto involucra un seguimiento estricto de la paciente y un costo importante, además de que existen contraindicaciones por lo que no ha todas se les puede administrar. Diversos estudios han reportado que en la menopausia se incrementa el riesgo de enfermedad cardiovascular y con ello se ha descubierto la elevación de la homocisteína, involucrada en la fisiopatología cardiovascular, además la homocisteína aumenta conforme el nivel de estrógenos disminuye, lo que ha llevado a investigar y corroborar que el tratamiento con ácido fólico disminuye dicha sustancia, por lo que es de mucho interés para nosotros que pudiera aplicarse a todas las pacientes aunque tuvieran contraindicaciones para el uso de hormonas, además de su bajo costo y nulos efectos adversos.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.-

¿ EL ÁCIDO FÓLICO ES EFECTIVO PARA DISMINUIR LA SINTOMATOLOGÍA DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO?

OBJETIVO GENERAL.-

DEMOSTRAR LA EFICACIA DEL ÁCIDO FÓLICO EN LA SINTOMATOLOGÍA DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.-

- 1.- Demostrar la efectividad de la monodosis del ácido fólico.
- 2.- Analizar la tolerancia de las pacientes al ácido fólico
- 3.- Corroborar el apego de las pacientes a la ingesta del ácido fólico.
- 4.- Demostrar los nulos efectos secundarios del ácido fólico.

HIPÓTESIS

EL ACIDO FÓLICO ES EFICAZ PARA DISMINUIR LOS NIVELES SÉRICOS DE HOMOCISTEÍNA, DISMINUYENDO DE ESTA FORMA LOS SÍNTOMAS DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizará un estudio longitudinal, prospectivo y comparativo con pacientes con sintomatología propia del síndrome climatérico con un universo de trabajo de pacientes que acudan a la consulta externa del Hospital de la mujer y que cumplan con los criterios de selección, que acepten participar en este estudio firmando el Consentimiento Informado, se procederá a establecer dos grupos de tratamiento, en el que a uno se les administrará ACIDO FOLICO (FOLIVITAL TABLETAS 0.4 mg) una toma al día y a otro grupo SIX DIN(estrógenos conjugados), en una toma al día y en quienes se llevará un control mensual, durante 6 meses aplicando un cuestionario para valorar la evolución de la sintomatología, otorgando una escala de medición a cada respuesta, de la siguiente manera.-

PREGUNTA DE INVESTIGACION.-

¿ EL ÁCIDO FÓLICO ES EFECTIVO PARA DISMINUIR LA SINTOMATOLOGÍA DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO?

OBJETIVO GENERAL.-

DEMOSTRAR LA EFICACIA DEL ÁCIDO FÓLICO EN LA SINTOMATOLOGÍA DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.-

- 1.- Demostrar la efectividad de la monodosis del ácido fólico.
- 2.- Analizar la tolerancia de las pacientes al ácido fólico
- 3.- Corroborar el apego de las pacientes a la ingesta del ácido fólico.
- 4.- Demostrar los nulos efectos secundarios del ácido fólico.

HIPÓTESIS

EL ACIDO FÓLICO ES EFICAZ PARA DISMINUIR LOS NIVELES SÉRICOS DE HOMOCISTEÍNA, DISMINUYENDO DE ESTA FORMA LOS SÍNTOMAS DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizará un estudio longitudinal, prospectivo y comparativo con pacientes con sintomatología propia del síndrome climatérico con un universo de trabajo de pacientes que acudan a la consulta externa del Hospital de la mujer y que cumplan con los criterios de selección, que acepten participar en este estudio firmando el Consentimiento Informado, se procederá a establecer dos grupos de tratamiento, en el que a uno se les administrará ACIDO FOLICO (FOLIVITAL TABLETAS 0.4 mg) una toma al día y a otro grupo SIX DIN(estrógenos conjugados), en una toma al día y en quienes se llevará un control mensual, durante 6 meses aplicando un cuestionario para valorar la evolución de la sintomatología, otorgando una escala de medición a cada respuesta, de la siguiente manera.-

PREGUNTA DE INVESTIGACION.-

¿ EL ÁCIDO FÓLICO ES EFECTIVO PARA DISMINUIR LA SINTOMATOLOGÍA DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO?

OBJETIVO GENERAL.-

DEMOSTRAR LA EFICACIA DEL ÁCIDO FÓLICO EN LA SINTOMATOLOGÍA DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.-

- 1.- Demostrar la efectividad de la monodosis del ácido fólico.
- 2.- Analizar la tolerancia de las pacientes al ácido fólico
- 3.- Corroborar el apego de las pacientes a la ingesta del ácido fólico.
- 4.- Demostrar los nulos efectos secundarios del ácido fólico.

HIPÓTESIS

EL ACIDO FÓLICO ES EFICAZ PARA DISMINUIR LOS NIVELES SÉRICOS DE HOMOCISTEÍNA, DISMINUYENDO DE ESTA FORMA LOS SÍNTOMAS DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizará un estudio longitudinal, prospectivo y comparativo con pacientes con sintomatología propia del síndrome climatérico con un universo de trabajo de pacientes que acudan a la consulta externa del Hospital de la mujer y que cumplan con los criterios de selección, que acepten participar en este estudio firmando el Consentimiento Informado, se procederá a establecer dos grupos de tratamiento, en el que a uno se les administrará ACIDO FOLICO (FOLIVITAL TABLETAS 0.4 mg) una toma al día y a otro grupo SIX DIN(estrógenos conjugados), en una toma al día y en quienes se llevará un control mensual, durante 6 meses aplicando un cuestionario para valorar la evolución de la sintomatología, otorgando una escala de medición a cada respuesta, de la siguiente manera.-

PREGUNTA DE INVESTIGACION.-

¿ EL ÁCIDO FÓLICO ES EFECTIVO PARA DISMINUIR LA SINTOMATOLOGÍA DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO?

OBJETIVO GENERAL.-

DEMOSTRAR LA EFICACIA DEL ÁCIDO FÓLICO EN LA SINTOMATOLOGÍA DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.-

- 1.- Demostrar la efectividad de la monodosis del ácido fólico.
- 2.- Analizar la tolerancia de las pacientes al ácido fólico
- 3.- Corroborar el apego de las pacientes a la ingesta del ácido fólico.
- 4.- Demostrar los nulos efectos secundarios del ácido fólico.

HIPÓTESIS

EL ACIDO FÓLICO ES EFICAZ PARA DISMINUIR LOS NIVELES SÉRICOS DE HOMOCISTEÍNA, DISMINUYENDO DE ESTA FORMA LOS SÍNTOMAS DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizará un estudio longitudinal, prospectivo y comparativo con pacientes con sintomatología propia del síndrome climatérico con un universo de trabajo de pacientes que acudan a la consulta externa del Hospital de la mujer y que cumplan con los criterios de selección, que acepten participar en este estudio firmando el Consentimiento Informado, se procederá a establecer dos grupos de tratamiento, en el que a uno se les administrará ACIDO FOLICO (FOLIVITAL TABLETAS 0.4 mg) una toma al día y a otro grupo SIX DIN(estrógenos conjugados), en una toma al día y en quienes se llevará un control mensual, durante 6 meses aplicando un cuestionario para valorar la evolución de la sintomatología, otorgando una escala de medición a cada respuesta, de la siguiente manera.-

ESCALA DE VALIDACIÓN:

- 21- 30 .- Sin mejoría.
- 11 - 20 .- moderada mejoría.
- 6 - 10 .- excelente mejoría.

El cuestionario y el consentimiento informado se incluyen como anexos.

I.- SELECCIÓN DE PACIENTES.-

a) Criterios de selección.-

Pacientes con sintomatología climatérica.
Con edad entre 38 y 55 años.
Sin tratamiento previo.
Que acepten participar en el estudio

b) Criterios de no inclusión.-

Pacientes fumadoras
Con antecedentes de enfermedad tromboembólica.
Con riesgo de Ca de mama y de endometrio.

c) Criterios de exclusión.-

Pacientes que presenten reacción alérgica al ácido fólico o SIX-DIN
Con intolerancia al ácido fólico o SIX DIN.

d) Criterios de eliminación.-

Pacientes que no le hayan dado continuidad al medicamento
Que no acudan a sus citas.

II.- VARIABLES

a) Variable independiente.-

A las pacientes seleccionadas se les dará ACIDO FOLICO en tabletas de 0.4 mg en una toma al día, con consulta mensual aplicando un cuestionario. A otro grupo se le indicará SIX DIN (estrógenos conjugados) una toma al día, y de igual manera se les citará mensualmente para aplicación del cuestionario.

b) Variables dependientes

BOCHORNOS
INESTABILIDAD EMOCIONAL
INSOMNIO
PARESTESIAS
DISPAREUNIA
RESEQUEDAD DE TEGUMENTOS Y MUCOAS
CEFALEA

A cada una de las variables, por ser nominales cualitativas, se les midió de la siguiente manera y con la siguiente escala.-

Frecuentes (muchas veces) = 5 puntos

Diariamente = 4

Semanalmente = 3

Mensualmente = 2

Nulo = 1

De tal manera que la máxima puntuación corresponde a 30 puntos, lo que significa sintomatología climatérica florida, y la mínima puntuación sería de 6 puntos lo que significaría sin sintomatología climatérica.

RESULTADOS

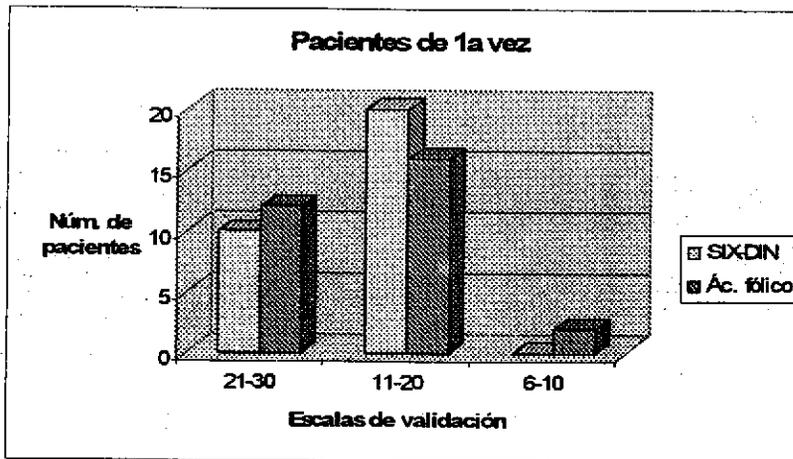
Después de aplicar los cuestionarios mensualmente durante 6 meses, a pacientes quienes cumplieron con los criterios de selección ya mencionados anteriormente, que acudieron a la consulta externa del Hospital de la mujer, en el periodo comprendido de febrero a agosto del 2005, se formaron dos grupos de estudios, al grupo 1 se le indicó la ingesta de ACIDO FÓLICO en tabletas de 0.5 mg vía oral cada 24 hrs, sin suspender, y el grupo 2, recibió SIX-DIN vía oral cada 24 hrs.

Las pacientes que fueron seleccionadas de manera aleatoria para ingerir SIX-DIN y ACIDO FÓLICO refirieron la siguiente sintomatología, ya clasificada de acuerdo a la escala de validación, de acuerdo a sus respuestas en los cuestionarios.-

CUADRO 6.- Comparación de los síntomas entre las pacientes elegidas para SIX-DIN y ACIDO FÓLICO, (vírgenes a tratamiento).

ESCALA VALIDACIÓN	DE ANTES INGERIR SIX-DIN	DE ANTES DE INGERIR ÁCIDO FÓLICO
21 - 30	10	12
11 - 20	20	16
06 - 10	0	02
TOTAL	30 pacientes	30 pacientes

Observamos una proporción similar en cuanto a los síntomas de inicio, el mismo número de pacientes presentaron síntomas climatéricos severos (10 para el grupo con SIX-DIN y 12 para el grupo con ACIDO FOLICO)), quienes se incluyeron en la escala de 21 - 30; 20 pacientes del grupo 1 y 16 del grupo 2, con síntomas moderados, según la escala de 11 - 21; y solo 2 pacientes del grupo 2 correspondieron a síntomas leves, en la escala de 6 - 10. Como se ilustra en la gráfica siguiente.-

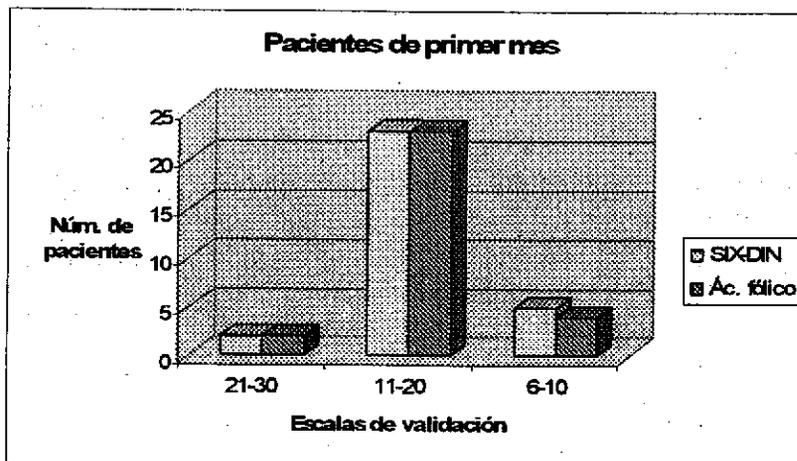


CUADRO 7.- Comparación de los síntomas entre las pacientes del grupo 1 y 2, en el primer mes.

ESCALA VALIDACIÓN	DE	PACIENTES CON SIX-DIN	PACIENTES CON AC. FÓLICO.
21 - 30		02	02
11 - 20		23	23
06 - 10		05	04
TOTAL		30 pacientes	29 pacientes

En el primer mes observamos una importante mejoría de los síntomas climatéricos, en el grupo 1, 8 pacientes con síntomas severos refirieron síntomas moderados y 5 con moderados refirieron ahora síntomas leves; en el grupo 2, 10 pacientes pasaron de síntomas severos a moderados y solo 2 refirieron síntomas leves. Podemos decir que un 80% de las pacientes con síntomas severos pasaron a ser moderados, similarmente entre los dos grupos. Se excluyó una paciente por intolerancia al ácido fólico, ya que le aumentó los síntomas de su enfermedad ácido-péptica.

Lo anterior se ilustra en la siguiente gráfica.-

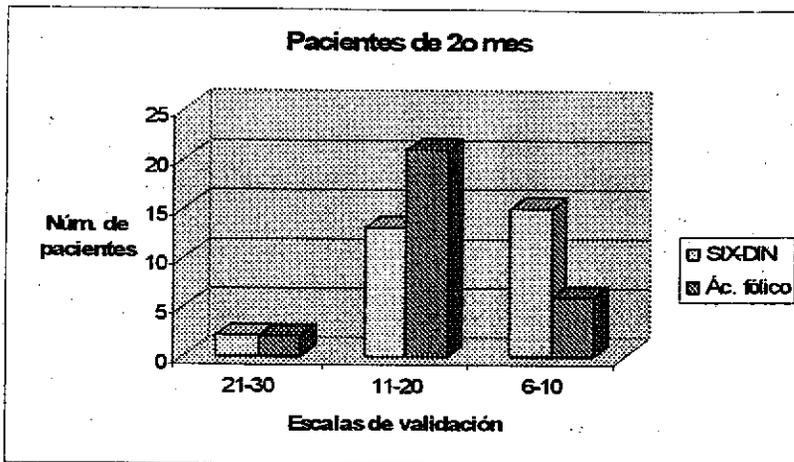


CUADRO 8.- Comparación de los síntomas entre los grupos 1 y 2 en el segundo mes.

ESCALA DE VALIDACION	DE PACIENTES CON SIX-DIN	PACIENTES CON AC. FÓLICO.
21 - 30	02	02
11 - 20	13	21
06 - 10	15	06
TOTAL	30 pacientes	29 pacientes

En el segundo mes observamos que continua la mejoría de los síntomas climatéricos de manera importante en pacientes del grupo 1 (con SIX-DIN), ya que 10 pacientes que referían síntomas moderados, ahora refirieron síntomas leves, por lo que ahora el 50% de las pacientes del grupo 1 se encuentran en la escala de.- 06 - 10 (excelente mejoría). En el grupo 2, dos pacientes que referían síntomas moderados pasaron a ser leves, continúan las mismas pacientes con síntomas severos.

Se muestra lo anterior en la gráfica siguiente.-

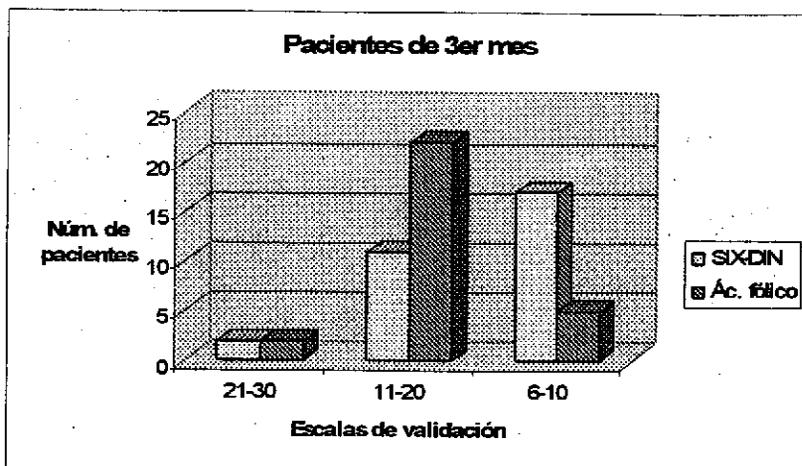


CUADRO 9.- Comparación de los síntomas entre los grupo 1 y 2, en el tercer mes.

ESCALA VALIDACION	DE	PACIENTES CON SIX-DIN	PACIENTES CON AC. FÓLICO.
21 - 30		02	02
11 - 20		11	22
06 - 10		17	05
	TOTAL	30 pacientes	29 pacientes

Se observó que las pacientes quienes ingirieron SIX-DIN continúan mejorando los síntomas, 2 pacientes más pasaron de síntomas moderados a leves, sin embargo continúan 2 pacientes con síntomas severos a pesar del apego a SIX-DIN; en el grupo 2 no se presentaron mejorías, todo lo contrario, una paciente pasó de síntomas leves a moderados nuevamente, continúan 2 pacientes con síntomas severos, las cuales refieren además problemas familiares y económicos, a lo que le atribuyen los síntomas.

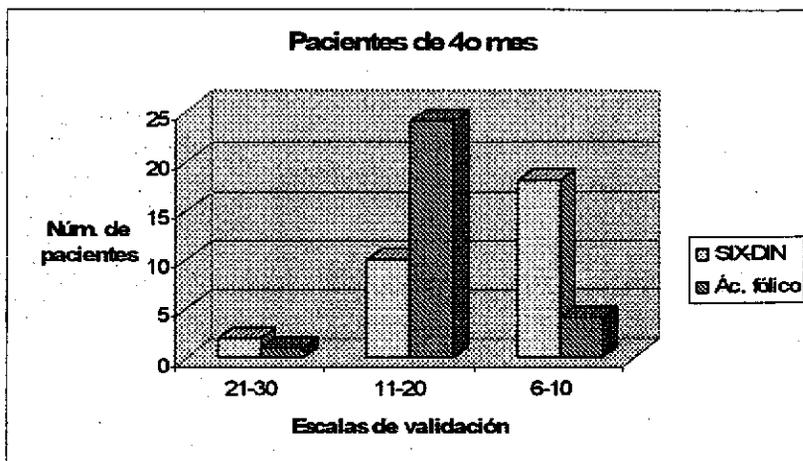
Lo anterior se muestra en la siguiente gráfica.-



CUADRO 10.- Comparación de los síntomas entre los grupos 1 y 2 en el cuarto mes.

ESCALA DE VALIDACION	DE	PACIENTES CON SIX-DIN	PACIENTES CON AC. FÓLICO.
21 - 30		02	01
11 - 20		10	24
06 - 10		18	04
TOTAL		30 pacientes	29 pacientes

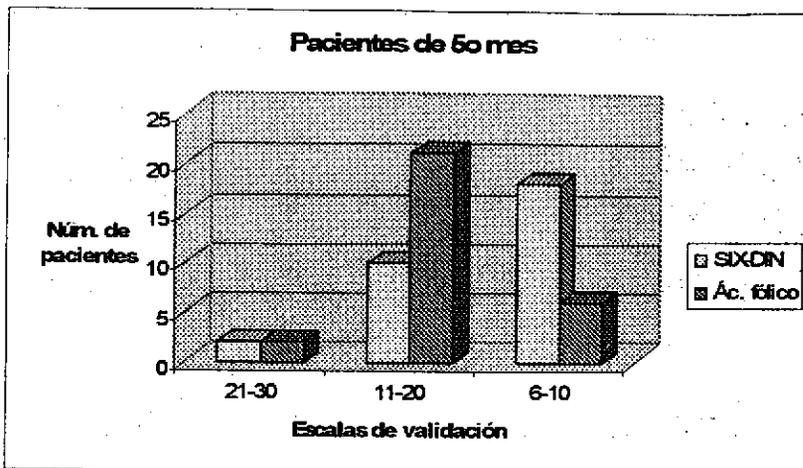
En la entrevista del cuarto mes de tratamiento con SIX-DIN y ACIDO FÓLICO para cada grupo, observamos que solo una paciente pasó de síntomas moderados a leves en el grupo 1; en el grupo 2 una paciente más pasó de síntomas leves a moderados, y otra de severos a moderados, lo anterior se ilustra en la siguiente gráfica.-



CUADRO 11.- Comparación de los síntomas entre los grupos 1 y 2 en el quinto mes.

ESCALA DE VALIDACION	PACIENTES CON SIX-DIN	PACIENTES CON AC. FÓLICO.
21 – 30	02	02
11 – 20	10	21
06 – 10	18	06
TOTAL	30 pacientes	29 pacientes

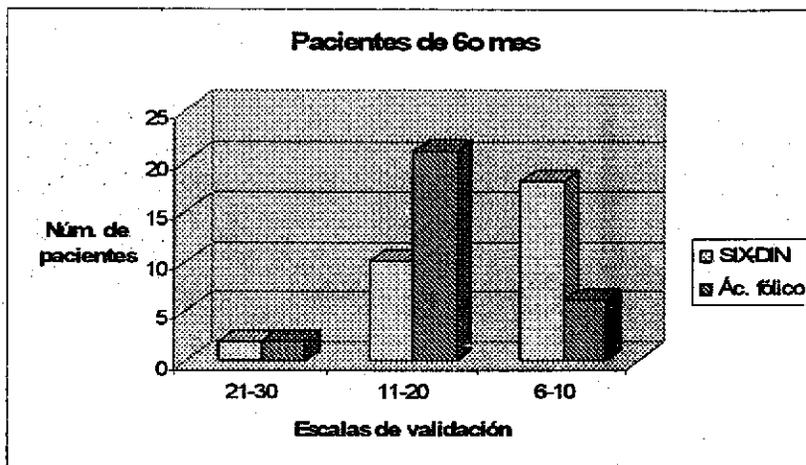
En el quinto mes las pacientes del grupo 1 nos refirieron la misma sintomatología; en el grupo 2 mostraron mejoría dos pacientes, las cuales pasaron de síntomas moderados a leves, pero una paciente refirió sintomatología severa nuevamente, lo anterior se muestra en el siguiente gráfico.-



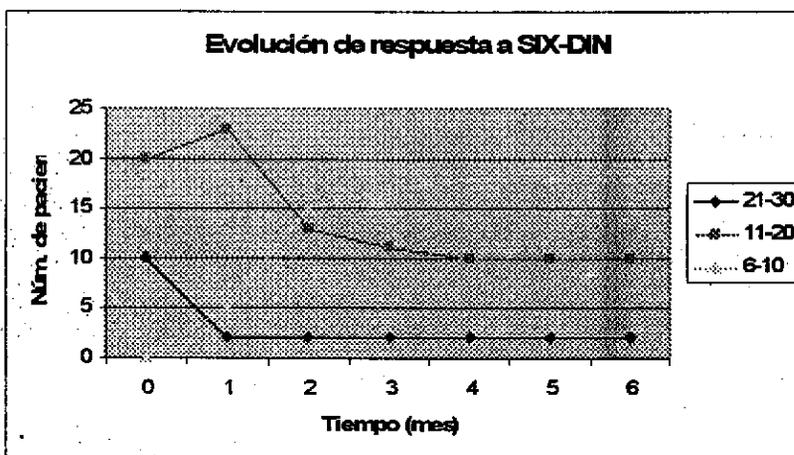
CUADRO 12.- Comparación de los síntomas en el sexto mes, entre los dos grupos.

ESCALA DE VALIDACION	DE PACIENTES CON SIX-DIN	PACIENTES CON AC. FÓLICO.
21 - 30	02	02
11 - 20	10	21
06 - 10	18	06
TOTAL	30 pacientes	29 pacientes

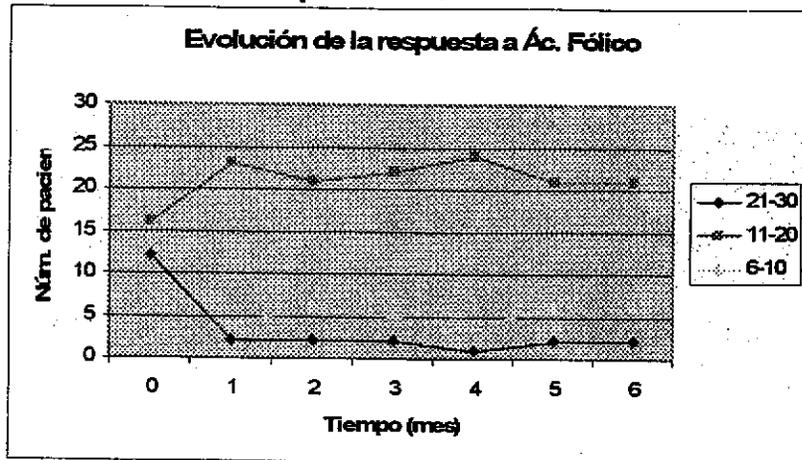
No se presentaron cambios con respecto al mes anterior.



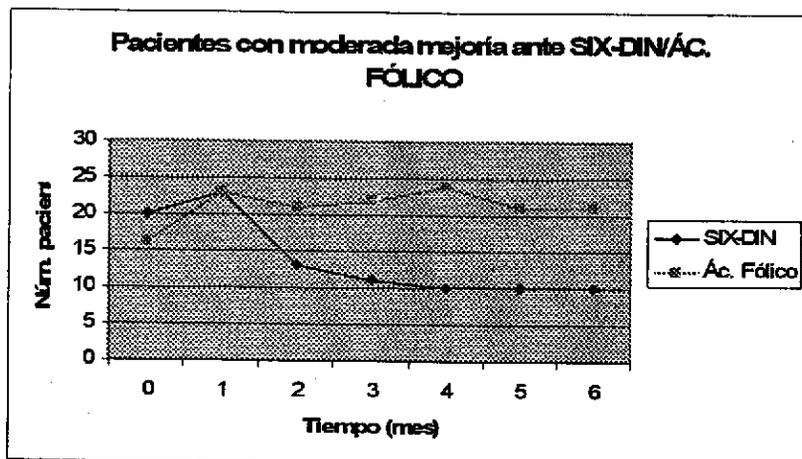
Observando la evolución de las pacientes del grupo 1, a través del tiempo, podemos afirmar que el número de pacientes que refirieron sintomatología leve casi se duplicó al término de los 6 meses, el 60% de las pacientes se encontraron en la escala de 6 – 10 (excelente respuesta) y las pacientes con sintomatología severa se minimizó a 2, siendo previamente 10, las pacientes con sintomatología moderada eran en un inicio 20 y se redujeron a 10 al final del estudio; confirmando la eficacia de los estrógenos en el tratamiento del síndrome climatérico. Se ilustra en la siguiente gráfica.-



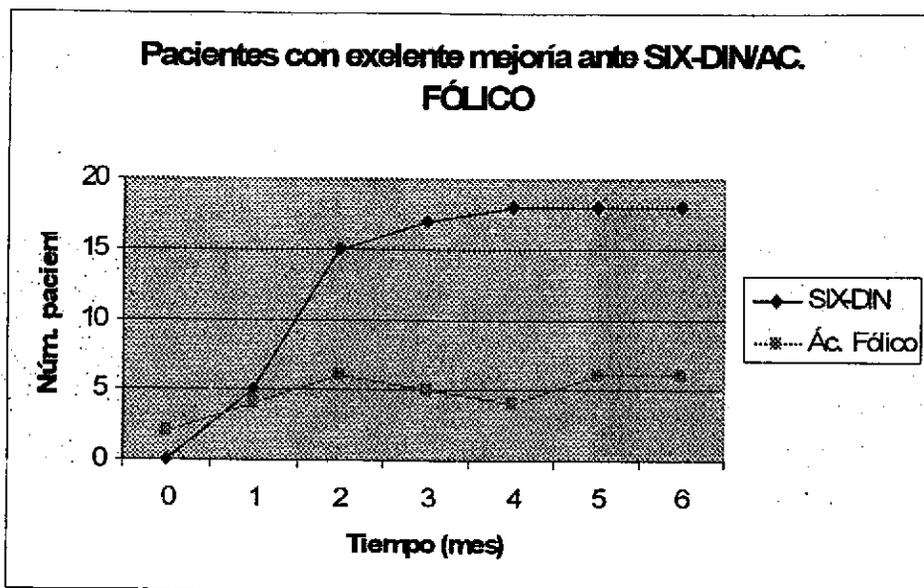
La evolución de las pacientes del grupo 2 (con ácido fólico), fue satisfactoria, el mismo número de pacientes que en el grupo 1 continuaron con sintomatología severa, en la escala de 21 – 30; la mayoría se encontró dentro de la escala de 11 – 20, con moderada respuesta, al inicio eran 16 pacientes y al término del estudio se reportaron 21, lo que equivale a un 70 % del total de pacientes del grupo 2, sin embargo estas pacientes refirieron estar contentas con el tratamiento ya que principalmente mejoraron los bochornos, el insomnio y la inestabilidad emocional, además de que el medicamento es accesible en lo económico. Lo anterior se muestra en la siguiente gráfica.-



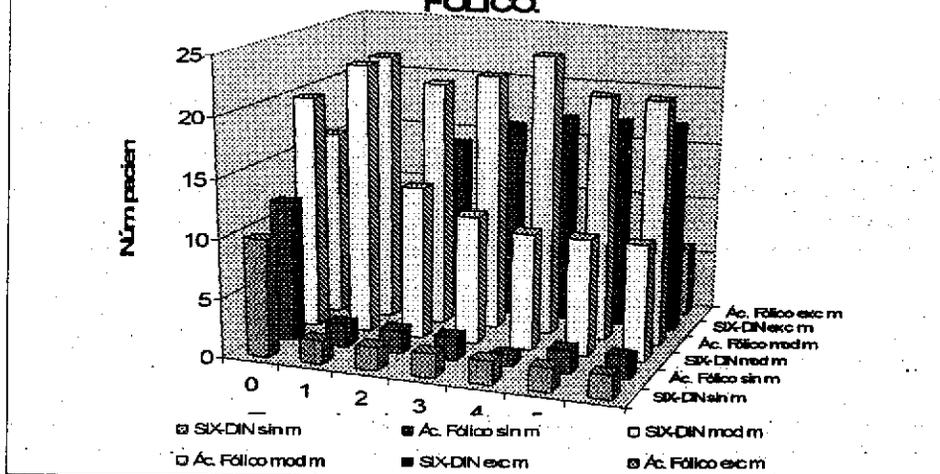
En esta gráfica comparamos a las pacientes de los dos grupos, quienes se clasificaron en la escala de 11 – 20 = moderada mejoría, durante los 6 meses del estudio. Observamos que el mayor número de pacientes son las del grupo de ACIDO FÓLICO.



Comparando a las pacientes que de acuerdo a sus respuestas se incluyeron en la escala de 6 - 10 = excelente, entre los dos grupos, observamos, como ya se ha comentado que el mayor número lo refirieron las pacientes del grupo 1, con SIX-DIN, 18 de 30 pacientes, mientras que para el grupo 2 fueron 6 de 30.



Respuesta de las pacientes ante SIX-DIN y AC-FÓLICO.



En la gráfica anterior comparamos a los dos grupos de pacientes, durante los 6 meses y con cada escala de medición, observamos el mismo número de pacientes en la escala de 21 – 30 (sin mejoría) en los dos grupos; en la escala de 11 – 20 (moderada mejoría) se encuentra el mayor número de pacientes, mayormente en el grupo de ACIDO FÓLICO, y en la escala de 6 – 10 (excelente mejoría) predominan las pacientes del grupo de SIX-DIN.

CONCLUSIONES

Después de interrogar a las pacientes mes con mes, durante 6 meses, podemos concluir que sí existe beneficio y mejoría de los síntomas climatéricos con la ingesta de la monodosis de ácido fólico, sobre todo después de 3 meses de su ingesta ininterrumpida, mejoran al primer mes las parestesias, posteriormente los bochornos y el insomnio, y con ello la inestabilidad emocional, persisten la resequead de tegumentos y la dispareunia, éstos últimos mejoran mínimamente (un punto, según la puntuación dada). Además de los beneficios ya conocidos y documentados del ácido fólico en la circulación sanguínea en general, disminuyendo el colesterol, interviniendo en el metabolismo de factores endoteliales, regulando con ello la vasoconstricción y vasodilatación, es de esperarse que mejore la sintomatología climatérica, sobre todo los síntomas vasomotores, que hasta el momento continúan en investigación; habiéndose demostrado que en la menopausia aumentan los niveles de homocisteína y que éstos disminuyen con al ácido fólico, explicado y documentado en hojas anteriores; por esto se nos hace interesante e importante continuar con la investigación del ácido fólico referente a su efectividad en la disminución de los síntomas climatéricos.

Habría que agregar que para la administración del ACIDO FÓLICO no existe contraindicación, ni límites de edad, ni efectos secundarios, por lo que es una muy buena opción en pacientes en las que existe contraindicación para el uso de hormonales, no dejando de lado el bajo costo en comparación con los hormonales, el cual es el motivo más frecuente de la deserción del tratamiento hormonal, además de los riesgos para Ca de mama y de endometrio.

Con respecto a SIX-DIN, confirmamos el beneficio completo en las pacientes con respecto a la sintomatología climatérica, observamos que en la misma proporción mejoran todos los síntomas interrogados, beneficiándose un 90 % de las pacientes, claro que también por razones desconocidas, un 7 % de pacientes no mejoran a pesar de los estrógenos, además de que existen contraindicaciones para su uso. Por esta razón existen diversos tratamientos alternativos para sintomatología climatérica, apoyando esto, que existe una base psicológica en la sintomatología.

REFERENCIAS

- 1.- Endocrine Mechanisms and Management for Abnormal Bleeding Due to Perimenopausal Changes [Management of Abnormal Uterine Bleeding]. Volume 48(2) June 2005 pp 295-311.
- 2.- Rodríguez Carrión CR Por qué y como se puede mejorar la calidad de vida de las mujeres de mediana edad. Ecuador.
- 3.- Wellington Aguirre S, Alarcón E, Bucheli T R, Andrés Calle M, Cevallos V L. Epidemiología de la menopausia, climaterio y osteoporosis. Ecuador: 2002 – 2003.
- 4.- Annals of Internal Medicine, 2005 American College of Physicians. Volume 142 (12 (Part 1)), 21 June 2005, pp 1003-1013.
- 5.- Ibarra Luis G., Díez García Ma del P., Ruiz Cervantes T. E., Coronado Zarco R., Pacheco Gallegos R.. Factores biopsicosociales de la rehabilitación durante la menopausia. Revista Mexicana de Medicina Física y Rehabilitación 2001; 13: 5-8
- 6.- National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms[NIH Conference].
- 7.- Rodríguez Carrión R., "Climaterio, piel, mucosas y sistema urogenital, efectos de la TRH". Gineco – Obstetra. Profesor Titular de Postgrado de Gineco – Obstetricia de la Universidad de Guayaquil.
- 8.- Pubertad y climaterio
Gonzalez-Merlo, González-Bosquet,
Ginecología, 8ª Edición,
9.- Climaterio Femenino
PAC GO-1 1998-1999
- 10.- Estrógenos equinos vs. Estrógenos esterificados en el climaterio y la menopausia. La controversia llega a México. Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Gaceta Médica de México Number 3 Mayo-Junio, May-June 2001 Volumen
- 11.-Fernandez-Miranda, C.; Calle, M. de la; Manuel Bris, J.; Muelas, M.; Gomez, P.; Diaz-Rubio, P. Influence of menopausal status on homocysteine plasma levels. Medicina clínica (Barcelona) Ediciones Doyma S. L. Barcelona Spain: 2001.116:6, 206-208. 30 ref.

NOMBRE.-

EDAD.-

FECHA.-

NOTA.- Para cada opción, marque con una "X" en la columna que usted crea que representa mejor su caso.

Frecuentes (muchas Veces)	Diaria- mente	Semanal mente	Mensual mente	Nulo
(5)	(4)	(3)	(2)	(1)

a) ¿ Como califica la presentación de sus bochornos? _____

a) ¿ Como califica usted su inestabilidad emocional? (Depresión, fácil llanto, Ansiedad) _____

c) ¿Cómo se presenta su insomnio? _____

d) Si presenta parestesias, ¿ con qué frecuencia las tiene? _____

e) ¿ cómo califica usted la frecuencia de Su dispareunia? _____

f) La sensación de resequedad de tegu-
mentos? _____

TOTAL: _____

OBSERVACIONES.-

REALIZÓ.-

TEXTO DECLARATORIO
CONSENTIMIENTO INFORMADO

YO

Declaro libremente que estoy de acuerdo en participar en un estudio clínico que se realizará en el Hospital de la mujer SSA, el cual consistirá en formar dos grupos de pacientes, a uno de los cuales se les administrará **ACIDO FOLICO** y a otro **SIX DIN** durante un periodo de 12 semanas, en forma aleatoria, por lo que tendré el 50% de probabilidad de recibir tanto uno como el otro medicamento, cuyo objetivo es evaluar **LA EFECTIVIDAD DEL ACIDO FOLICO EN LA DISMINUCIÓN DE LOS SINTOMAS DEL SINDROME CLIMATERICO**, se me ha informado que esto no conlleva ningún riesgo para mi salud. Al término del estudio se valorará el uso de terapia hormonal de reemplazo.

Es de mi conocimiento que los investigadores me han ofrecido aclarar cualquier duda o contestar cualquier pregunta que, al momento de firmar la presente, no hubiese expresado o que surja durante el desarrollo de la investigación.

Se me ha manifestado que puedo retirar mi consentimiento de participar en cualquier momento sin que ello signifique que la atención médica que se me proporcione se vea afectada por este hecho.

En el caso que yo decida retirarlo, deberé seguir con las indicaciones dadas por mi médico.

Se me ha informado que el participar en este estudio no repercutirá en el costo de la atención médica que se me deba brindar y que toda información que se otorgue sobre mi (su) identidad y participación será confidencial, excepto cuando yo lo autorice.

Para los fines que se estime conveniente, firmo la presente junto al investigador que me informó y dos testigos.

México DF a _____ de _____ del 200__.

NOMBRE

FIRMA

PARTICIPANTE

REPRESENTANTE

INVESTIGADOR

TESTIGO

TESTIGO