



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACION**



DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR NO. 34
GUADALAJARA, JALISCO**

**EFFECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL SOBRE EL
ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN MUJERES POSMENOPAUSICAS DE
ACUERDO AL TIEMPO DE EXPOSICION ADSCRITAS A LA U.M.F. NO. 88**

**TRABAJO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR
PRESENTA:**

BEATRIZ EUGENIA LOPEZ ALVARADO

GUADALAJARA, JALISCO

2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**EFFECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL SOBRE EL
ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN MUJERES POSMENOPAUSICAS DE
ACUERDO AL TIEMPO DE EXPOSICION ADSCRITAS A LA U.M.F. NO. 88**

**TRABAJO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR
PRESENTA:**

BEATRIZ EUGENIA LOPEZ ALVARADO

AUTORIZACIONES:

**DR. AGUSTIN ROBERTO BARRERA PARRAGA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN MEDICINA
FAMILIAR PARA MEDICOS GENERALES EN LA U.M.F. NO. 34
GUADALAJARA, JALISCO**

**DR. ALBERTO JAVIER GUTIERREZ CASTILLO
ASESOR METODOLOGICO DE TESIS
COORDINADOR CLINICO DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
U.M.F. NO. 53**

**DR. FERNANDO GROVER PAEZ
JEFE DIVISION INVESTIGACION EN SALUD DE LA U.M.A.E
HOSPITAL DE GINECO-OBSTETRICIA C.M.O. I.M.S.S.
INVESTIGADOR ASOCIADO B
NIVEL I DEL SISTEMA NACIONAL DE INVESTIGADORES
GUADALAJARA, JAL**

**EFFECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL SOBRE EL
ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN MUJERES POSMENOPAUSICAS DE
ACUERDO AL TIEMPO DE EXPOSICION ADSCRITAS A LA U.M.F. NO. 88**

**TRABAJO PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA FAMILIAR**

PRESENTA:

BEATRIZ EUGENIA LOPEZ ALVARADO

AUTORIZACIONES:

**DR. MIGUEL ANGEL FERNANDEZ ORTEGA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

**DR. ARNULFO IRIGOYEN CORIA
COORDINADOR DE INVESTIGACION DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA
FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

**DR. ISAIAS HERNANDEZ TORRES
COORDINADOR DOCENCIA DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

AGRADECIMIENTOS:

DIOS: Por la vida y segunda oportunidad de la misma, así como por permitirme aprovechar esta gran oportunidad de lograr concluir una meta que había sido fijada y por diversas situaciones había sido pospuesta.

PADRES: Por su apoyo siempre, por haberme dado la oportunidad de realizar la carrera de Medicina y en los momentos más difíciles por los que he atravesado, incluyendo el periodo difícil de mi problema de salud.

HERMANOS: Por su apoyo siempre en todo momento, VERONICA, LUIS ALFONSO, RICARDO, por estar en las buenas, malas en salud y enfermedad.

RICARDO: Mi cuñado que al igual que mi hermana además de deberles la vida, siempre he contado con su gran apoyo en todos los sentidos.

MAESTROS: Dr. Alberto, Dra. Priscila, Dr. Agustín, Dra. Refugio, por su apoyo y amistad.

ERIC, KAREN, ALEXIS, ANDREA, YAHIR: Por su cariño, y como muestra de que nunca es tarde y si se proponen las cosas se pueden lograr. Ya que su camino inicia y tienen todas las armas para poder salir adelante.

GRACIAS

RECONOCIMIENTOS

A las Autoridades Educativas de la U.N.A.M. y del I.M.S.S. que mediante el convenio realizado entre ambas partes nos han permitido ya a un gran grupo lograr lo que en algún momento creímos no poder realizar. Esperando esta oportunidad hasta ahora prestada, se proporcione a todos aquellos médicos que deseen superarse académicamente.

A la buena disposición de las Autoridades de I.M.S.S. que nos han brindado la oportunidad de estar en contacto con médicos de 2do nivel. Los cuales han apoyado y transmitido sus destrezas y habilidades así como sus conocimientos de una manera amable.

A cada uno de los médicos de este segundo nivel que en lo particular recibí trato especial y apoyo incondicional:

RECONOCIMIENTO ESPECIAL:

A todos nuestros asesores que conforman el grupo de personal calificado para desempeñar este trabajo.

Ofreciéndonos sus tiempos que debieran ser libres como sábados y horarios contrarios a sus tiempos de trabajo. Dedicándolos al apoyo y capacitación que nos fue brindada.

Buscando asesoría de expertos en los temas, casos clínicos y en cada uno de los talleres realizados. Preocupándose por lograr la excelencia académica en cada uno de nosotros.

DRA. PRISCILA: Gran maestro con capacidad importante de dar, enseñar, amar y apoyar; en mi caso de manera muy especial ya que conté y espero contar siempre con su amistad y apoyo como hasta ahora, ya que se trata de una persona sensible que nos brinda en general su apoyo y amistad, impulsando al grupo a salir adelante, en lo personal jamás podré retribuir con nada lo que yo recibí, ya que hasta en los momentos en que me encontraba entre la vida y la muerte su apoyo fue muy grande.

TUTOR: Médico con gran dedicación en todo lo que hace, con muchos conocimientos en diferentes áreas, siendo la de mi trabajo una que maneja con gran habilidad por lo que se solicito su apoyo y que a pesar del intenso trabajo, al que esta sometido siempre recibí su asesoría.

DRA. ANA BERTHA: por su gran apoyo, ya que por ello logre ver culminado mi estudio.

Gracias

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FAMILIAR**

ÍNDICE GENERAL:

1.-	INTRODUCCION.....	2
2.-	MARCO TEORICO.....	7
3.-	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	14
4.-	JUSTIFICACION.....	15
5.-	OBJETIVOS..... GENERAL ESPECIFICOS	17
6.-	HIPOTESIS.....	18
7.-	METODOLOGIA..... TIPO DE ESTUDIO POBLACION, LUGAR Y TIEMPO DE ESTUDIO TIPO DE MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA CRITERIOS DE INCLUSION, EXCLUSION Y DE ELIMINACION INFORMACION A RECOLECTAR (VARIABLES A RECOLECTAR) METODO O PROCEDIMIENTO PARA CAPTURAR LA INFORMACION CONSIDERACIONES ETICAS.....	19 22
8.-	RESULTADOS..... DESCRIPCION (ANALISIS ESTADISTICO) DE LOS RESULTADOS TABLAS (CUADROS)	28
9.-	DISCUSION.....	31
10.-	CONCLUSIONES.....	33
11.-	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	34
12.-	ANEXOS.....	41

INTRODUCCION

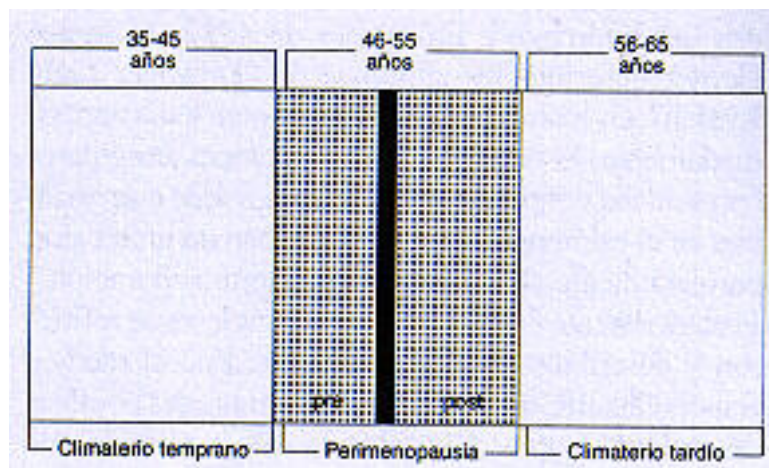
La menopausia y el climaterio son términos distintos. Con el primero nos referimos al último periodo menstrual y ya ha pasado un año completo de dicho evento; por el contrario, climaterio es una etapa relacionada con una serie de síntomas como bochornos, resequedad vaginal, inestabilidad psíquica y emocional, insomnio entre otros ¹.

Climaterio proviene del griego *climater* (peldaños o escalones) y connota una transición gradual con cambios psicológicos y biológicos. Es el lapso que comprende el tránsito de la mujer del estado productivo y fértil a la etapa marcada por la declinación de la función ovárica ². El climaterio es pues, el periodo transicional entre la terminación normal de la capacidad reproductiva y la senescencia.

Otra definición señala que el climaterio se inicia entre seis y ocho años antes de la última menstruación y se prolonga después por un tiempo indefinido dentro del proceso de envejecimiento.

Se trata de una endocrinopatía, en la cual, el perfil de cambios hormonales de origen ovárico están asociados con efectos sobre tejidos blanco, dentro y fuera de la pelvis.

Comprende tres décadas: de los 35 a 45 años que es el climaterio temprano, de los 46 a los 55 años abarca la pre y posmenopausia y de los 56 a los 65, es el climaterio tardío, como se observa en la figura 1.



Definición diagramático del climaterio

Figura 1.

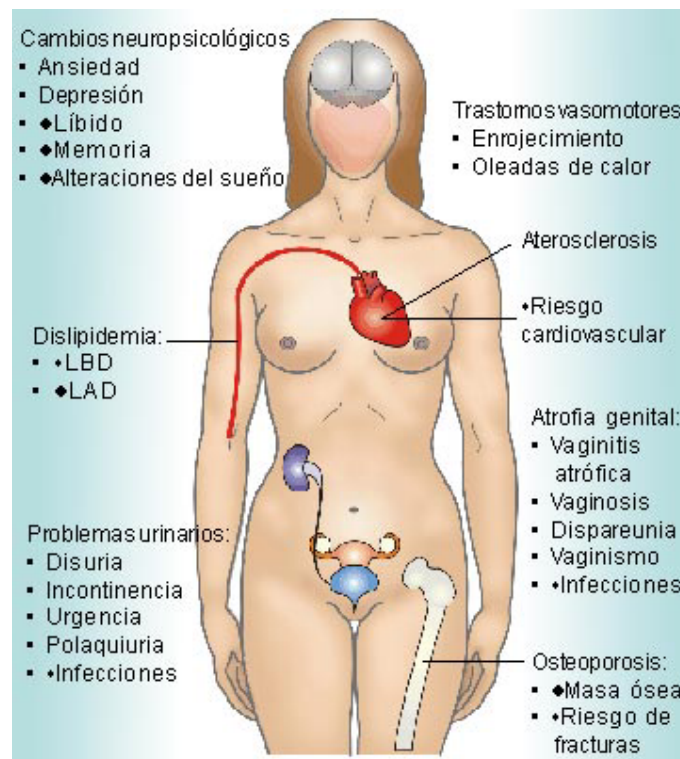
La menopausia es para el climaterio, lo que la menarquía es para la adolescencia y se refiere al momento de la amenorrea completa y final ².

El término menopausia se aplica al último periodo menstrual, el cual ocurre usualmente después de algunos años de iniciado el climaterio; es una consecuencia inevitable del envejecimiento de la mujer: Endocrinológicamente representa un amplio concepto de falla progresiva de la función ovárica, esta situación se presenta entre los 40 y 60 años de edad. La menopausia es pues una consecuencia de la terminación de la ovulación y de la pérdida de la producción estrogénica.

Se trata de un evento multifacético en la vida de la mujer, que marca el fin de la vida reproductiva al mismo tiempo que inicia el tiempo en que se incrementa el riesgo para la salud como consecuencia de la reducción en la secreción de estrógenos ².

El déficit de estrógenos, no solo causa alteraciones físicas y psicológicas, sino también aumenta el riesgo de enfermedades potencialmente fatales como la osteoporosis y la enfermedad cardiaca coronaria. Como se muestra en la figura 2.

Por ello, la terapia hormonal sustitutiva es una parte cada vez más importante de la salud de la mujer. A lo largo de los últimos veinte años, nuestra comprensión acerca de los beneficios y riesgos de esta forma de tratamiento para las mujeres con menopausia se ha desarrollado enormemente ³



Principales manifestaciones clínicas de la deprivación estrogénica en la menopausia

Figura 2.

Por lo anterior, la atención del climaterio es considerada de especial importancia dentro del ejercicio de la profesión médica por su aplicación en un amplio grupo femenino que reclama mejores servicios y el aprovechamiento de los recientes avances técnicos y científicos en la prevención y el tratamiento de las mujeres adultas mayores. Este esfuerzo que se requiere, crecerá rápidamente de acuerdo con el número de las mujeres que alcanzan a vivir más de 40 años, cifra que será cada vez mayor. Esta sencilla reflexión muestra la magnitud del universo de trabajo que se necesita por parte del sector salud ². Partiendo de esta base, los profesionales de la salud debemos esforzarnos por garantizar que la calidad de vida transcurra en paralelo con el incremento de la duración de la vida. En este contexto, está demostrado que la terapia de reemplazo hormonal contribuye en gran medida a la salud y bienestar de las mujeres a partir de la perimenopausia ⁴.

De acuerdo con el INEGI en México, siete millones de mujeres mayores de 45 años cursan el climaterio, de las cuales, ocho de cada diez, en mayor o menor grado, padecen uno o varios de los síntomas típicos de esta etapa, de ahí la importancia de recurrir a la terapia de reemplazo hormonal ¹.

El climaterio se caracteriza por la aparición de cambios metabólicos y hormonales que pueden originar problemas de salud. Que condicionan la presencia de sintomatología menopáusica que altera la calidad de vida.

La prevención de la osteoporosis, de la enfermedad cardiovascular, Así como la menopausia precoz, natural o quirúrgica, hacen aconsejable la intervención médica mediante un tratamiento específico, individualizado en cada paciente, las alternativas terapéuticas que se consideren mediante un balance de riesgo beneficio.

Existen múltiples estudios observacionales que indican los beneficios de la terapia sustitutiva ⁵.

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) ha demostrado producir una reducción significativa en el riesgo de padecer enfermedades graves como osteoporosis y accidente vascular cerebral, en comparación con pacientes que no llevan un tratamiento ¹.

La evolución de todo lo relacionado con el concepto de TRH viene determinada por una serie de hallazgos y logros científicos que han hecho de este aspecto uno de los más importantes y controvertidos de la ginecología actual.

El cuidado de la mujer en el climaterio es un punto importante de preocupación sanitaria, consecuencia del incremento global de mujeres climatéricas y, la enorme carga socioeconómica y médica que este grupo poblacional representa.

En la actualidad, el gran problema de la TRH no es conseguir una eficacia terapéutica, sino obtenerla con el menor número de efectos secundarios y riesgos potenciales. Por ello, el acuerdo médico Internacional conlleva la distribución de una información adecuada en relación a los efectos de la privación fisiológica de estrógenos, los efectos beneficiosos de su reposición, sus contraindicaciones, efectos secundarios y posibles riesgos. Con una correcta información podemos incrementar el número de pacientes que utilizan TRH y conseguir el adecuado cumplimiento de la misma ⁵.

Se ha demostrado que la mujer posmenopáusica tiene una mayor tendencia al aumento de peso, con una adiposidad preferencial en la región abdominal ^{6, 7, 8}.

Las hormonas sexuales regulan la composición corporal, la distribución del tejido adiposo y la proporción de tejido muscular/masa grasa. La menopausia favorece el cambio de la composición corporal, cambia el metabolismo de los lípidos y las proteínas y se produce un aumento en el índice de masa corporal y grasa total.

La obesidad es causa de una considerable morbilidad y mortalidad, tiene un profundo impacto negativo sobre la calidad de vida y se ha convertido en un problema social.

Las relaciones entre tejido adiposo, masa muscular y tejido óseo son de especial importancia en el climaterio. Mediante estudios de absorciometría de doble fotón se ha demostrado que las mujeres posmenopáusicas sufren un aumento en la proporción de grasa en el tronco o de tipo androide y del cociente grasa del tronco/grasa de las extremidades inferiores, sin que se produzca un aumento significativo de la masa corporal total.

Las diferentes variables de distribución grasa androide correlacionan mejor con los años de menopausia que con la edad, de forma que en el análisis de regresión múltiple aquel parámetro fue mejor predictor de la masa total grasa y la grasa del tronco. Estudios longitudinales demuestran que la transición menopáusica acelera el aumento de adiposidad central.

La masa magra (tejido no grasa) disminuye significativamente con los años transcurridos desde la menopausia entre 49 y 60 años de edad. La talla y la masa muscular del tronco, piernas y corporal total son significativamente inferiores en las mujeres menopáusicas que en las premenopáusicas, mientras que la masa muscular bilateral de los brazos no difiere en ambos grupos. La menopausia, por lo tanto, favorece la pérdida de masa muscular con independencia de la talla y la edad, siendo la masa muscular del tronco la que se afecta en mayor medida que otras partes del cuerpo.

La regulación hormonal de los cambios ponderales es un proceso complejo, no del todo aclarado. La leptina es una hormona producida en el tejido adiposo blanco y en la placenta, que controla el mecanismo del apetito y el balance energético. En una cohorte de mujeres se demostró que los niveles plasmáticos de leptina se correlacionan significativamente con el cociente cintura/cadera, insulina, glucemia y colesterol, pero no hay correlación significativa con la edad, talla o tensión arterial, consumo de alcohol o de tabaco. Los niveles de leptina aumentan en las mujeres posmenopáusicas posiblemente como consecuencia del aumento de la masa de tejido adiposo.

Se ha escrito respecto a la participación que pueda tener la terapia de reemplazo hormonal sobre el índice de masa corporal y, para algunos autores, la terapia de reemplazo hormonal puede prevenir ¹⁰ y para otros no tener efecto ¹¹ en la acumulación central de grasa.

En mujeres no obesas, por ejemplo, la terapia de reemplazo hormonal con parches de estradiol o con estrógenos conjugados orales no ha producido cambios de la leptina en valores absolutos o corregidos según el índice de masa corporal o si acaso, son ligeros aumentos ⁹.

En un estudio publicado por Escalante, et al en 2001, cuyo objetivo fue investigar en mujeres posmenopáusicas la influencia de la terapia de reemplazo hormonal en la concentración plasmática de leptina y la distribución de la grasa corporal, se incluyeron 95 mujeres posmenopáusicas con terapia de reemplazo hormonal combinada durante un periodo mayor o igual a 3 meses y 50 mujeres sin ella, reportándose que las mujeres obesas con terapia

de reemplazo hormonal mostraron un índice de cintura-cadera y una concentración plasmática de leptina significativamente menor ($P < 0.05$) que las obesas sin terapia. En las no obesas la concentración de leptina y el índice cintura-cadera no fue diferente entre las mujeres con y sin terapia. La concentración de leptina se correlacionó en forma lineal con el índice de masa corporal y con índice cintura-cadera.

Con base en lo anterior, Escalante reportó que los resultados sugieren que la terapia de reemplazo hormonal en la mujer posmenopáusica obesa favorece una mejor distribución de la grasa corporal acompañado de una menor concentración plasmática de leptina ⁶.

Sin embargo, continúa existiendo controversia acerca del efecto que pueda ejercer la terapia de reemplazo hormonal sobre la concentración de leptina y en consecuencia sobre sus efectos para prevenir o atenuar el cambio en la distribución de la grasa corporal.

Mientras que algunos estudios muestran aumento en la concentración de leptina ^{12,13}. Otros no han demostrado cambios ^{14, 15,16}. La naturaleza contradictoria en esta información y la importancia del tema hacen necesario mejorar el conocimiento sobre la relación entre menopausia, obesidad y efecto de la terapia de reemplazo hormonal.

MARCO TEORICO

El climaterio es la etapa de la vida de la mujer en que pasa del periodo reproductivo al no reproductivo; a este periodo llegan cada vez mayor número de mujeres debido a que la esperanza de vida se ha incrementado ^{17,18}. Con el incremento de la longevidad, la mujer tiene tiempo suficiente que ocurra agotamiento de sus ovocitos y por tanto, presente el síndrome climatérico y la menopausia, lo cual se ha acompañado de enfermedades crónicas degenerativas que no se presentaban cuando la esperanza de vida era menor ¹⁷.

La función ovárica durante el climaterio premenopáusico disminuye hasta que finalmente cesa, lo que se traduce en la aparición de múltiples síntomas y cambios a diversos niveles, los más importantes son los vasomotores (bochornos) y los trastornos menstruales, que son los principales motivos de consulta ¹⁹. El cese de la función ovárica conduce a la disminución brusca de las hormonas producidas en este órgano, lo cual afecta prácticamente a todo el organismo y por lo tanto causa diversos riesgos para la salud ²⁰. Inicialmente deben examinarse los criterios que permiten identificar la instalación de la menopausia. Al disminuir de manera brusca las hormonas del ovario cesa el sangrado menstrual. Por lo tanto la amenorrea es el dato más evidente, aunque poco específico de la menopausia ²¹.

Al cesar la función ovárica disminuyen los estrógenos y la inhibina, hormonas producidas en el folículo ovárico, que durante el periodo reproductivo de la mujer restringen la secreción de la hormona estimulante del folículo (FSH) por la hipófisis. Al desaparecer la inhibición ovárica se eleva la FSH a un nivel superior a 30 U/L, lo cual se ha considerado un criterio importante para definir la menopausia. Por tal motivo, cuando los niveles de FSH se encuentran elevados se supone ha ocurrido la menopausia ²²⁻²³.

En la edad madura de la mujer tiene máxima prevalencia las principales enfermedades crónicas y degenerativas, como obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemias y trastornos reumáticos. Para conocer el impacto de la menopausia es preciso considerar la interacción de estos problemas de salud con la carencia de las hormonas del ovario y los cambios derivados de ella. Los síntomas físicos y emocionales que aparecen en el periodo de la perimenopausia son muy frecuentes. Lamentablemente poco comprendidos por la mayoría de los médicos y menos aún por los familiares de la mujer. Debe considerarse que aunque no ponen en peligro la vida, constituyen un importante deterioro de la calidad de vida ^{24,25}.

La etapa posmenopáusica se caracteriza fundamentalmente por disminución de la tasa de producción de estradiol, que se manifiesta en forma crónica por síntomas muy característicos, como labilidad vasomotora, atrofia urogenital y reducción de volumen de los tejidos dependientes de estrógeno. En esta época intervienen los procesos propios del envejecimiento, el cual se relaciona con cambios dinámicos de los componentes hipotálamohipofisarios del eje

reproductor, independiente de los cambios en la secreción de hormonas gónadales ²⁶.

Se ha informado que alrededor del 85% de las mujeres cursan con síntomas en el climaterio ²⁶; de estas 75% los presentan durante uno a cinco años y solo el 25% por mayor tiempo ²⁷; de las mujeres sintomáticas, 30% los padecen de forma intensa y 65% en forma leve ²⁷⁻²⁸.

Los síntomas más comunes son del tipo vasomotor; que se deben a inestabilidad del centro termorregulador del hipotálamo condicionada por disminución de las concentraciones de estrógenos circulantes, los bochornos se han asociado a disminución de los estrógenos y se ha observado que se relacionan con los picos de excreción de hormona luteinizante, sin que esto sea la causa del mismo, pues incluso ocurren con concentraciones bajas ²⁹. Los síntomas del ámbito urogenital pueden ser diversos, ciclos cortos o prolongados, amenorrea como consecuencia del hipoestrogenismo intenso. En la citología vaginal, el hipoestrogenismo se manifiesta por modificación de las poblaciones celulares al disminuir el número de células superficiales y aumentar la cantidad de parabasales e intermedias, lo cual conduce el índice de maduración.

La disminución de las poblaciones celulares se relaciona con adelgazamiento del epitelio, atrofia y menor resistencia al traumatismo, lo que ocasiona dispareunía y sangrado, también la disminución de estrógenos da lugar a que la flora vaginal (lactobacilos) disminuya, lo que ocasiona elevación del PH vaginal y predispone a infecciones ^{30,31}. En el ámbito urinario hay disminución de la colágena y atrofia del epitelio uretral, lo que da lugar a disminución de la continencia urinaria ³², así como la presentación de polaquiuria, urgencia e incontinencia ^{33,34}. El mantenimiento de las concentraciones normales de glucosa implica un equilibrio en la interacción de los mecanismos de glucogénesis, glucólisis, glucógenolisis y gluconeogénesis, y representa un reto bioquímico para el organismo humano. La insulina ejerce efectos metabólicos pleiotrópicos sobre carbohidratos, lípidos y proteínas y desempeña una función importante en la regulación de estos procesos ³⁵. Los carbohidratos complejos de diferentes orígenes dietarios son hidrolizados durante la digestión para ser absorbidos en forma de tres azúcares simples: glucosa, fructosa y galactosa. La glucosa es el monosacárido más importante, es captada rápidamente por diferentes tejidos orgánicos y utilizada en la producción de energía necesaria para los procesos metabólicos, como almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno en las células hepáticas y musculares, la glucólisis anaeróbica para la formación de piruvato y lactato, y la lipogénesis para la formación de triglicéridos. Todos estos procesos son mediados por la acción de la insulina a través de su receptor de membrana y su interacción con otras hormonas, denominadas contra reguladoras que incluyen catecolaminas, glucagon, glucocorticoides y hormona del crecimiento ³⁶. Cuando se rompe el equilibrio entre estos procesos se producen alteraciones en todo el metabolismo intermedio. La expresión fenotípica de estas alteraciones puede variar dependiendo de la susceptibilidad individual, carga genética, sexo, edad, raza y factores ambientales ^{37,38}. Varios estudios epidemiológicos han demostrado la existencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de la insulina conforme avanza la edad. En mujeres se ha encontrado asociación entre las anormalidades del metabolismo de los carbohidratos y la deficiencia progresiva de la función ovárica; Después de la menopausia la secreción pancreática de

insulina disminuye y la resistencia a la insulina se incrementa, cambios que pueden deberse a la combinación del envejecimiento y a la deficiencia de estrógenos. Esta deficiencia también afecta el flujo sanguíneo hacia el músculo limitando aún más la ya reducida toma de glucosa^{39,40}. Además, los estrógenos desempeñan una función fundamental en la modulación del metabolismo de las lipoproteínas LDL y HDL y, más recientemente, de la Lp(a); el efecto antiaterogénico de los estrógenos vendría dado porque inducen incremento de los niveles de HDL-col y disminución de la LDL y de la Lp(a) en suero. En la etapa posmenopáusica, las alteraciones metabólicas se relacionan también con modificaciones en el estilo de vida; la menor actividad física y el incremento del sedentarismo condicionan aumentos en el índice de masa corporal y cambios en la distribución del tejido adiposo, con acúmulos mayores de grasa en el segmento superior (obesidad central o de tipo androide) ^{40,41}.

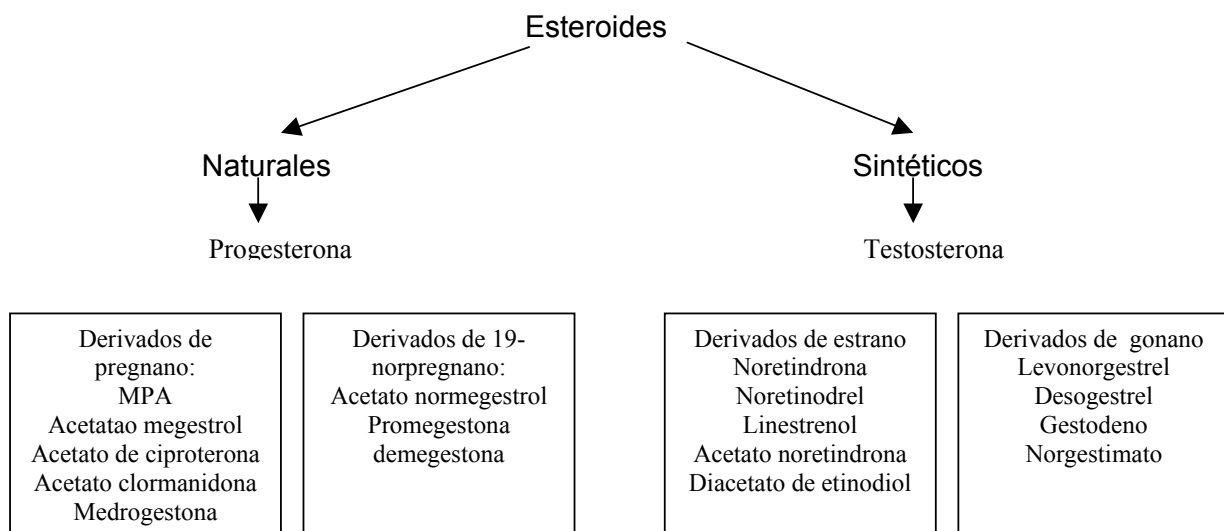
La obesidad es considerada como un problema creciente de salud pública.⁴². Su prevalencia es variable en las distintas poblaciones ^{43,44}. Puesto que los estrógenos son los encargados de la distribución gluteofemoral (ginecoide) del tejido adiposo en la mujer, tal vez su deficiencia durante la menopausia pueda dar lugar a la acumulación central de grasa ⁴⁵. De hecho, se ha descrito ^{40, 46}, que la grasa subcutánea es significativamente menor y la grasa visceral significativamente mayor en las mujeres posmenopáusicas que en las premenopáusicas. En estas diferencias parecen influir, además de la menopausia, factores como la raza, etnicidad, ambiente y edad ⁴⁷.

La terapia de reemplazo hormonal es la prescripción que tiene por objeto restablecer el ambiente hormonal que ha disminuido o se ha perdido, con la finalidad de aminorar o evitar las consecuencias inmediatas, mediatas y tardías, de la deficiencia de estrógenos.

La sustitución hormonal comprende a los estrógenos, progestágenos o combinaciones de estos.

Los estrógenos son producidos por el ovario y se han podido sintetizar en el laboratorio. Los estrógenos poseen efectos benéficos a corto, mediano y largo plazo, los cuales se han demostrado en múltiples estudios, el principal motivo por el cual se prescriben es para el control de la sintomatología vasomotora ⁴⁸.

CLASIFICACION:



Clasificación de progestinas

Estrógeno	Vía de administración
Estradiol	VO (micronizado)
	Transdérmico
	Implante
	Intranasal
	Anillos vaginales
Estrona	No disponible
Estriol	Vaginal (micronizado)
Estrógenos conjugados	VO, Parenteral
Estrógeno esterificado	VO
Valeniarato de estradiol	VO, Parenteral
Succinato de estriol	VO, Parenteral
Benzoato de estradiol	VO, Parenteral
Etilinestradiol	VO

Tipos de estrógeno y vías de administración

Estrógenos es el nombre genérico empleado para referirse a los esteroides producidos por el ovario, la placenta o por conversión periférica de algunos andrógenos ^{48,49}

Los hay de origen natural y sintético, que en su mayor parte son ésteres o derivados 17-etinil de los estrógenos naturales, originados al realizar cambios en la molécula en posición C-3 y C-17, con lo que se modifica su actividad biológica y se les confiere otro tipo de propiedades para su absorción. Los estrógenos naturales están constituidos por estradiol, estrona y estriol ⁴⁹.

Los estrógenos conjugados equinos y los estrógenos conjugados esterificados también pertenecen a este grupo, los primeros obtenidos por extracción y los segundos por síntesis a partir de fuentes naturales ⁵⁰. Los estrógenos sintéticos son aquellos en los cuales las sustituciones dan lugar a compuestos con mayor potencia que la molécula original.

ESTRADIOL: este solo se absorbe por vía oral si se encuentra micronizado; por eso deben realizarse sustituciones o adicionarle radicales para obtener distintas moléculas con las cuales es susceptible de absorberse por vía oral. También puede administrarse por la piel mediante parches de 25 a 50 mg. O en gel en dosis de 2 a 5 g. por vía vaginal a través de anillos que contienen 2 mg, o por vía intranasal en dosis de 300 mg al día ⁵¹.

ESTROGENOS CONJUGADOS: Se obtienen de la orina de yeguas embarazadas y son los estrógenos mas utilizados y estudiados. Su principal componente es el sulfato de estrona y en menor proporción la estrona, el equilino, el 17^a -dihidroequilino y sus sales sulfatadas. Con dosis orales de 0.625 mg/día se consiguen concentraciones de estradiol y estrona semejantes a las producidas en forma endógena, pero no se restablece la relación estradiol/estrona propia de la premenopausia ⁵². Las cremas vaginales que contienen estrógenos conjugados (0.625 mg/g) se absorben bien por esta vía y son una alternativa para la administración de los mismos, pero dada la dificultad para controlar su absorción, no se recomiendan para terapia de sustitución, sino sólo para corregir alteraciones locales.

ESTRONA: en forma aislada no esta disponible para su administración, y solo existe en forma de estropipato o sulfato de estrona piperazina (0.725 mg)⁵¹, esta presentación es equivalente a la de 0.625 mg de estrógenos conjugados.

ESTRIOL: se puede administrar tanto por vía oral (tabletas de 2 mg) como vaginal en forma de óvulos de 3.5 g o crema vaginal (1mg/1g, 0.05 mg por aplicación), pero dado que no es el principal estrógeno que se deja de producir, no se recomienda su uso para terapia de reemplazo hormonal⁵¹. El estriol se ha utilizado en terapia de reemplazo arguyendo que los riesgos con su administración son menores que con el estradiol, lo cual no se ha podido demostrar⁵³.

Se ha observado que el estriol tiene menor efecto en la globulina transportadora de hormonas sexuales y a nivel endometrial. Se recomienda para uso local con el fin de controlar la sintomatología urogenital, como la sequedad vaginal, y la dispareunía y algunos trastornos urinarios⁵⁴.

ESTROGENOS ESTERIFICADOS: Se obtienen a partir de fuentes vegetales, como la batata o ñame, las presentaciones son de 0.3, 0.625, 1.25 y 2.5 mg. Contienen principalmente sulfato de estrona y sulfato de equilina.

METABOLISMO: una vez que el estrógeno es absorbido se convierte en estrona en el hígado y en otros tejidos mediante la 17 β -deshidrogenasa. Al pasar al hígado después de su absorción modifica la síntesis de proteínas y por lo tanto la de algunos factores de la coagulación, el metabolismo de hidratos de carbono, de lípidos (incrementando triglicéridos y disminuyendo LDL-C y colesterol total) y la producción de bilis. Los estrógenos por vía parenteral tienen la ventaja de evitar el primer paso a través del hígado y escapan inicialmente del proceso de inactivación, y por lo tanto poseen menores efectos en las condiciones antes mencionadas⁵⁵. Los estrógenos parenterales inducen menor efecto en cuanto a la síntesis de HDL-C, pero esto tal vez dependa del tiempo de administración, algunos investigadores han encontrado cambios alrededor de los 6 meses.

El porcentaje de conversión de estradiol a estrona es de 15%. Cuando la estrona es hidroxilada en el anillo A en posición 2 o 4, se forman los catecol estrógenos dando como metabolito principal la 2,4-hidroxiestrona y sus isómeros los epiestroles, cuyo cambio es irreversible. La hidroxilación en 16 en el anillo D da lugar al estriol. Después de la hidroxilación del anillo A o D, estos son conjugados con ácido glucorónico o sulfato, que son hidrosolubles y se excreta por el riñón. La conjugación con sulfato es reversible y se lleva a cabo en el hígado y en el endometrio.⁵⁶

Alrededor de 65% del estradiol se sulfata y la estrona en 54%. Los metabolitos urinarios son el estriol y la 2-hidroxiestrona, y 50% de los estrógenos pasan a la bilis. Los estrógenos conjugados biliares experimentan hidrólisis en el intestino y 80% son resorbidos, donde pueden librarse de la reconjugación y entrar a la circulación sistémica o ser reconjugados y eliminados en orina o bilis. Solo 10% del estrógeno administrado por vía parenteral se elimina en las heces. El etinilestradiol circula principalmente en forma de 3-sulfato, es excretado en orina y heces como glucurónido y sufre circulación enterohepática.

La efectividad de los estrógenos circulantes depende de su unión a las proteínas transportadoras, entre ellas la SHBG (Sexual hormona binaing globulin) y el estradiol se encuentra 30% unido a ésta y 60% a la albúmina. La estrona, el estriol y el sulfato de estrona tienen mayor afinidad por la albúmina⁵⁷. El etinilestradiol circula principalmente unido a la albúmina⁵⁶.

VIAS DE ADMINISTRACION: La vía por la que pueden administrarse los estrógenos depende de su tipo y la molécula a la que se encuentran unidos. El estradiol puede administrarse por vía oral cuando está micronizado, y no debe asociarse a otras moléculas para permitir su absorción. El estradiol puede absorberse a través de la piel mediante el uso de sistemas de liberación de tipo membrana limitante (reservorio), monolítico (matriz), o bien en forma de gel. También puede administrarse por vía intramuscular en forma de benzoato o valerianato, aunque esta vía tiene el inconveniente de que condiciona una concentración elevada en los días inmediatos a su administración, la cual disminuye cuando esta próxima a la siguiente aplicación. También se puede administrar por vía transcutánea en forma de gel; en éste la piel funciona como reservorio, con resultados aceptables en cuanto a la corrección de los síntomas. La variabilidad en la dosificación, por modificación en la técnica de administración por parte de la paciente, puede disminuir su efectividad. La aplicación debe realizarse en brazos, antebrazos y cara interna de los muslos, en una área de aproximadamente 800cm². Las dosis de gel de 2 a 5 g proporcionan 1.5 a 3 mg, estabilizándose los niveles después de 5 días y alcanzando concentraciones de 80 a 150 pg/ml. El etinilestradiol se administra por vía oral.

Los implantes subcutáneos tienen el inconveniente de no poderse retirar fácilmente, su efecto es prolongado y además condicionan concentraciones altas del medicamento recién colocados, y bajas después de un tiempo de su administración.

El estradiol intranasal se ha utilizado en Europa en dosis de 300 mg al día (pulsoterapia), siendo igual de efectivo que el estradiol por vía oral ⁵⁸, con mayor satisfacción que las usuarias de parche ⁵⁹ y con buena seguridad endometrial cuando se asocia al progestágeno ⁶⁰.

EFFECTOS SECUNDARIOS: los estrógenos tienen como efectos secundarios náusea, mastodinia, cefalea y dolor en miembros pélvicos, los cuales disminuyen o desaparecen a los pocos meses de tratamiento ⁶¹, algunas mujeres pueden presentar melasma, sobre todo con los estrógenos orales.

PROGESTAGENOS: son sustancias que ayudan a mantener el embarazo. Pueden ser naturales, como la progesterona o sintéticos. Estos últimos no se recomiendan para prescripción en el embarazo, y para diferenciarlos de los naturales la tendencia actual es denominarlos progestinas.

Los progestágenos son parte fundamental en la prevención de la hiperplasia y el cáncer de endometrio en la mujer climatérica que recibe estrógeno como parte de la terapia de reemplazo hormonal ⁶².

Los progestágenos disminuyen el riesgo de osteoporosis, sobre todo cuando se utilizan los que son más androgénicos, como la noretisterona (noretindrona) y la tibolona, por lo que en algunos casos se pueden utilizar como terapia única

⁶³.

Clasificación: la progesterona es el esteroide natural que produce el cuerpo lúteo durante la segunda mitad del ciclo ovárico. Los sintéticos son compuestos que remedan la acción de la progesterona y pueden ser de dos tipos: derivados de la testosterona y derivados de la progesterona ⁶⁴. Los derivados de la progesterona se subdividen en derivados pregnano y no pregnano. Los primeros consisten en compuestos acetilados, que son los utilizados en la terapia de reemplazo hormonal. Los derivados de la testosterona pueden subdividirse en dos grupos dependiendo de que tengan o no grupos etinilo, y

los primeros a su vez se subdividen en derivados estrano y gonano; los primeros se utilizan en la terapia de reemplazo hormonal.

PROGESTERONA NATURAL: se ha utilizado como parte de la terapia de reemplazo tiene como ventaja inducir modificación menor de la relación HDL-C/LDL-C ⁶⁵ es decir, no se contrapone con los efectos benéficos del estrógeno. La protección que confiere al endometrio, sobre todo cuando se utiliza en esquema continuo, no es del todo conocida y tiene el inconveniente de ser costosa ⁶⁶.

PROGESTAGENOS RELACIONADOS CON LA TESTOSTERONA: La tibolona es un progestágeno de este grupo que ha sido estudiado principalmente en Europa y la cual disminuye los síntomas vasomotores, aumenta la libido y mantiene la amenorrea debido a que condiciona hipotrofia o atrofia endometrial. Asimismo, se asocia a menor frecuencia de mastodinia ⁶⁷. La tibolona se utiliza sola, en dosis de 2.5 mg al día. Se considera un medicamento adecuado para aquellas mujeres que no pueden recibir estrógenos.

METABOLISMO: La progesterona puede utilizarse por vía oral o vaginal. La dosis de 200 mg se absorbe en 60% es metabolizada principalmente en el hígado y queda 6 a 10% sin metabolizar, después de su administración tópica es convertida por la acción de la 5 α -reductasa a 5 α -dihidroprogesterona ⁶⁸. La progesterona es eliminada en la bilis y la orina (10-13%) y 95% de los metabolitos son glucurónidos y algunos de ellos presentan circulación enterohepática. Con la progesterona por vía vaginal, el primer paso es al útero y tiene distribución vaginal con elevado gradiente de concentración útero-plasma, es decir, una alta concentración en endometrio y plasmática baja ⁶⁶. Los progestágenos son metabolizados como sigue: la medroxiprogesterona se absorbe rápido por vía oral y solo 10% se detecta en la circulación; es metabolizada en el hígado, en particular a 6 β -hidroximedroxiprogesterona. Casi 88% se une a la albúmina y se elimina conjugada al ácido glucurónico en las heces.

VIAS DE ADMINISTRACION: la progesterona se absorbe escasamente por vía oral, por lo que debe micronizarse para que sea eficaz por esta vía. Los progestágenos ⁶⁹ se absorben por vía oral y a través de la piel, sobre todo la noretisterona, lo que requiere para su absorción un área mínima de 28 cm², aunque actualmente existen parches que necesitan menor área.

EFFECTOS SECUNDARIOS: Los progestágenos tienen como efectos secundarios, insomnio, fatiga, depresión, acné, hirsutismo, náusea, vómito, mastodinia y síndrome de tensión premenstrual, otros más raros son dolor abdominal, de espalda, gástrico, articular, de piernas y perineal; edema, bochornos, galactorrea, estreñimiento o diarrea, dispepsia y flatulencia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Cada vez es mayor el número de mujeres posmenopáusicas, y con ello se incrementa el riesgo para la salud, causando no solo alteraciones físicas y psicológicas sino también aumenta el riesgo de enfermedades potencialmente fatales.

Lo que afecta la actividad habitual y la vida cotidiana de la mujer.

Por lo anterior, la atención es considerada de especial importancia dentro del ejercicio de la profesión médica.

Ya que los profesionales de la salud debemos esforzarnos por garantizar que la calidad de vida transcurra en paralelo con el incremento de la duración de la vida. Basándonos en los conocimientos que tengamos sobre el manejo de este periodo. Sin ocasionar daño por el uso de los medicamentos con los que se cuenta para lograr la remisión de la sintomatología y lograr la protección en las diferentes áreas que existe riesgo.

Tratando de dar información precisa a las mujeres para desechar todas las dudas que existen respecto al manejo de esta etapa.

Sin duda uno de los temas mas controvertidos tanto entre las usuarias, como en la comunidad médica es la probable asociación entre el incremento del peso corporal y el uso de la terapia de reemplazo hormonal.

Esto ha generado diversas situaciones clínicas que pudieran estar influyendo en el posterior desarrollo de complicaciones o bien de recibir algún beneficio cuando no se toma una decisión atinada por parte del medico y en consecuencia por la paciente.

Quizás una de las razones por las que la paciente posmenopáusica se desmotive a utilizar terapia de reemplazo hormonal sea por observar que gran parte de las usuarias refieren incremento del peso corporal durante su uso; sin embargo, dada la controversia que existe en diversos estudios tanto observacionales como experimentales, el médico se enfrenta ante un conflicto.

Probablemente, una de las razones que explican las diferencias entre los distintos estudios realizados con el uso de terapia de reemplazo hormonal, se deba a la diversidad de los diseños, en donde pudieran estar afectando los resultados las características de las poblaciones estudiadas, el tipo de diseño de investigación, el tiempo de duración de la exposición al fármaco, el tipo de medicamento utilizado, la dosis, la ruta de administración y algunos factores propios de esa etapa, como la ganancia de peso que se observa por el hecho de encontrarse en un estado de deficiencia hormonal que genera cambios endocrinos y metabólicos.

Por lo tanto, se plantea a través de la presente investigación la siguiente pregunta:

¿CUAL SERA EL EFECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL SOBRE EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL EN MUJERES POSMENOPAUSICAS DE ACUERDO AL TIEMPO DE EXPOSICION?

JUSTIFICACION

EL climaterio es la etapa de la vida de la mujer en que pasa del período reproductivo al no reproductivo, a este período llegan cada vez mayor número de mujeres debido a que la esperanza de vida se ha incrementado.

Considerando esto, se estima que para el año 2010 una de cada cinco mujeres será anciana, para el año 2020, 700 millones serán posmenopáusicas y 7% de la población tendrá más de 75 años de edad ^{17,18} se calcula que para el año 2025, 60 millones de mujeres en Estados Unidos serán mayores de 65 años ⁷⁰. En 1990, en Latinoamérica existían 31.1 millones de mujeres mayores de 50 años y para el año 2030 se estima que serán 111.7 millones. La tasa de crecimiento de las mujeres mayores de 50 años entre el año 2000 y el 2010 será de 3.57%, y el promedio de las que alcanzarán la edad de 50 años entre el año 2020 y el 2030 será de 4,495 millones. ⁷¹ Todo esto representa unos problemas de salud, dado el mayor número de enfermedades crónicas degenerativas que se presentan con la edad avanzada; por eso ha crecido el interés en el climaterio en forma importante.

Con el incremento de la longevidad, la mujer tiene tiempo suficiente para que presente el síndrome climatérico y la menopausia, lo cual se ha acompañado de enfermedades crónicas degenerativas que no se presentaban cuando la esperanza de vida era menor. ¹⁷

La función ovárica durante el climaterio premenopáusico disminuye hasta que finalmente cesa, lo que se traduce en la aparición de múltiples síntomas y cambios a diversos niveles. Los más importantes son los vasomotores (bochornos) y los trastornos menstruales, que son los principales motivos de consulta. Asimismo, en esta etapa de la vida existen cambios que afectan la esfera personal y social debido a los síntomas tempranos, como los bochornos y la labilidad emocional. Conforme progresa el síndrome climatérico, se manifiestan las consecuencias tardías de la deficiencia de estrógenos. Estas últimas tienen repercusión desde distintos puntos de vista, como son el personal, el familiar, el social y el económico.

En el ámbito personal, la incapacidad por trastornos vasculares o por fracturas ocasiona la sensación de minusvalía. En el ámbito familiar, la atención de una persona que ya no puede bastarse por sí misma en muchas ocasiones genera problemas. En el ámbito social disminuye la fuerza de trabajo en una época en que la mujer aún debería ser productiva. ⁷²

El incremento en la esperanza de vida también se asocia a mayor riesgo de que la población presente algún tipo de demencia, lo que tiene una repercusión económica importante ⁷³. Buena parte del trabajo del médico dedicado a la atención de la mujer climatérica debe ser la prevención y si es posible la detección temprana de entidades como hipertensión, cáncer, dislipidemias y otras más.

Como parte inicial del tratamiento deben establecerse medidas generales, por ejemplo, hábitos alimentarios sanos, ejercicios, etc.

Las alternativas farmacoterapéuticas actuales son diversas, desde terapia de reemplazo hormonal, con la que se logra el control de la mayor parte de los síntomas y la prevención de osteoporosis.

Existe aún gran controversia a pesar de todos los beneficios observados desde el punto de vista metabólico y hemodinámico.

Así como sus repercusiones sobre el peso corporal identificado a través del I.M.C. (Índice de masa corporal).

La presente investigación pretende esclarecer la posible asociación del uso de terapia de reemplazo hormonal y el incremento del índice de masa corporal, tiempo de exposición, que es una de las variables que pudieran contribuir a la diversidad de resultados publicados en investigaciones previas.

OBJETIVO GENERAL

Identificar el efecto de la administración de la Terapia de Reemplazo Hormonal sobre el Índice de Masa Corporal en mujeres posmenopáusicas de acuerdo al tiempo de exposición.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Evaluar el efecto de la administración de la terapia de reemplazo hormonal sobre las cifras de presión arterial de acuerdo al tiempo de exposición.
- 2.- Analizar el efecto de la administración de la terapia de reemplazo hormonal sobre las cifras de colesterol de acuerdo al tiempo de exposición.
- 3.- Identificar el efecto de la administración de la terapia de reemplazo hormonal sobre las cifras de triglicéridos de acuerdo al tiempo de exposición.
- 4.- Demostrar el efecto de la administración de la terapia de reemplazo hormonal sobre la presencia de cáncer de mama de acuerdo al tiempo de exposición.
- 5.- Comparar el efecto de la administración de la terapia de reemplazo hormonal sobre las cifras de glucosa de ayuno de acuerdo al tiempo de exposición.

HIPOTESIS

H1.- El Índice de Masa Corporal en mujeres posmenopáusicas se incrementa con el uso de Terapia de Reemplazo Hormonal en función del tiempo de exposición.

H0.- El Índice de Masa Corporal en mujeres posmenopáusicas no se modifica con el uso de Terapia de Reemplazo Hormonal en función del tiempo de exposición.

MATERIAL Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO: Cohorte retrospectiva.

Universo de Trabajo:

GRUPO DE ESTUDIO:

Se eligieron mujeres en etapa de posmenopausia adscritas a la U.M.F. No. 88 del I.M.S.S., en Guadalajara, Jalisco, de turno matutino y vespertino de consulta externa que cuenten con expediente clínico completo en el que se puedan obtener datos relacionados con el antecedente de exposición con terapia de reemplazo hormonal, dosis y datos antropométricos y perfil bioquímico.

TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se calculó el tamaño de la muestra con base a la fórmula para estudios de cohorte establecida en el programa estadístico epi info en versión 6.0, considerando una confiabilidad del 95% y un poder estadístico de 80% con una prevalencia esperada del factor (obesidad) en el grupo no expuesto de 30% lo que nos da un tamaño de muestra de 150 mujeres.

DISEÑO DE ESTUDIO:

La presente investigación tiene un diseño observacional del tipo cohorte retrospectiva en el que se contempla la observación en forma sistemática de el índice de masa corporal de acuerdo al tiempo de exposición, a través de los expedientes clínicos en mujeres en etapa de posmenopausia que cuenten con el antecedente de menopausia, climaterio o posmenopausia, en el que se encuentre justificado el uso de la Terapia de Reemplazo Hormonal por razones de alivio de sintomatología vasomotora o que a juicio del médico tratante haya decidido su uso por alguna otra indicación clínica.

RECOLECCION DE DATOS:

Se realizo búsqueda sistemática para la identificación de casos índice de acuerdo a los diagnósticos registrados en el expediente clínico con base al CIE 10, incluyendo los términos climaterio, menopausia, posmenopausia y terapia de reemplazo hormonal, para obtener los expedientes que se sometieron a escrutinio y se seleccionaron aquellos que reunieron los criterios de selección.

PRESENTACION DE RESULTADOS:
Realice tablas de los resultados obtenidos.

ANALISIS ESTADISTICO.

Los resultados obtenidos de acuerdo al periodo de observación se expresaron en promedio \pm la desviación estándar, y para establecer la correlación entre el tiempo de exposición y el Índice de Masa Corporal se utilizó un modelo de regresión lineal de Pearson así como multivariado para ajustar otras variables intervinientes como edad y sedentarismo.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSION.

Derechohabientes de sexo femenino adscritas a al U.M.F. No. 88

Mujeres en periodo perimenopáusico a las que se le haya indicado terapia de reemplazo hormonal durante por lo menos 6 meses en forma ininterrumpida.

Mujeres adscritas a la U.M.F. No. 88 que cuentan con expediente clínico, en donde se obtuvo información retrospectiva de datos relacionados con la antropometría, resultados de exámenes laboratoriales, signos vitales, tipo y dosis de terapia de reemplazo hormonal, papanicolau, examen de mama y mastografía.

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

Mujeres en periodo perimenopáusico que no hayan recibido terapia de reemplazo hormonal por un tiempo mayor a 6 meses.

Mujeres adscritas a la U.M.F. No. 88 que no cuenten con expediente clínico para obtener información retrospectiva, de antropometría, laboratorio, signos vitales, tipo y dosis de terapia de reemplazo hormonal.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Se excluyeron todos aquellos expedientes que contengan datos incompletos.

PROCEDIMIENTO:

1.- Con el apoyo del área de archivo se realizó una búsqueda sistemática para la identificación de casos índice de acuerdo a los diagnósticos registrados en el expediente clínico con base al CIE 10, la búsqueda además incluyó los términos climaterio, menopausia, posmenopausia y terapia de reemplazo hormonal.

2.- Para poder obtener los expedientes que se sometieron a escrutinio exhaustivo y se seleccionaron aquellos que reunieron los criterios de selección como diagnóstico, sintomatología vasomotora, terapia utilizada, tiempo de administración, efectos adversos, peso, talla, presión arterial, niveles de glucosa, colesterol, triglicéridos, detección de ca. mama, papanicolau y mastografía.

3.- Se realizó un análisis de cada caso bajo criterios clínicos para el uso justificado o no de terapia de reemplazo hormonal.

La información ahí contenida se vació en una historia clínica completa que comprende edad, antecedentes personales, antecedentes ginecológicos, examen físico completo, resultados de laboratorio, de gabinete, detecciones, básicas y finales. Sintomatología vasomotora, inicio de terapia de reemplazo y tiempo de exposición, presencia de efectos adversos.

4.- Se obtuvo una muestra requerida de 150 pacientes, las cuales se agruparon de acuerdo a edad y tiempo de administración de terapia de reemplazo hormonal.

5.- Descartando todos aquellos que no contaban con toda esta información.

6.- Se formaron grupos estratificados por edad y tiempo de uso de la terapia.

7.- No se requiere carta de consentimiento informado por el tipo de estudio que se realizó, pero presentó en el área de anexos el formato utilizado como complemento.

ASPECTOS ETICOS.

DECLARACIÓN DE HELSINKI DE LA ASOCIACIÓN MÉDICA MUNDIAL

DECLARACIÓN DE HELSINKI, Edimburgo, Escocia, Octubre de 2000

PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LA INVESTIGACIÓN MÉDICA EN SERES HUMANOS

Adoptada por la 18a. Asamblea General de la AMM, Helsinki, Finlandia, Junio de 1964, y modificada por la 29a. Asamblea General de la AMM, Tokio, Japón, Octubre de 1975, 35a. Asamblea General de la AMM, Venecia, Italia, Octubre de 1983, 41a. Asamblea General de la AMM, Hong Kong, Septiembre de 1989, y 48a. Asamblea General de la AMM, Somerset West, República de Sudáfrica, Octubre de 1996 y la 52a. Asamblea General de la AMM, Edimburgo, Escocia, Octubre de 2000

A. INTRODUCCIÓN

1. La Asociación Médica Mundial ha desarrollado la Declaración de Helsinki como un enunciado de principios éticos que sirvan como guía a los médicos y a otras personas que participan en investigaciones médicas en seres humanos. La investigación médica en seres humanos incluye la investigación en material humano identificable o datos susceptibles de identificarse.
2. Es deber del médico promover y proteger la salud de las personas. Los conocimientos y la conciencia del médico están dedicados al cumplimiento de esta misión.
3. La declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial establece el compromiso de los médicos con las siguientes palabras, “La salud de mi paciente será mi prioridad”, y el Código Internacional de Ética Médica declara que “El médico deberá actuar únicamente en interés del paciente al proporcionarle un cuidado médico que podría tener efectos debilitantes de la condición física y mental del paciente”.
4. El avance de la medicina se basa en investigaciones que en última instancia dependen parcialmente de la experimentación en seres humanos.

5. En la investigación médica en seres humanos, las consideraciones relacionadas con el bienestar de la persona humana deben prevalecer sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
6. El principal objetivo de la investigación médica en seres humanos debe ser mejorar los procedimientos profilácticos, de diagnóstico y terapéuticos y los conocimientos sobre la etiología y la patogénesis de la enfermedad. Incluso los métodos profilácticos, de diagnóstico y terapéuticos mejor probados deben validarse continuamente mediante la evaluación de su eficacia, eficiencia, accesibilidad y calidad.
7. En la práctica y la investigación médica actuales, la mayoría de los procedimientos de diagnóstico, terapéuticos o profilácticos implican riesgos y cargas.
8. La investigación médica está sujeta a las normas éticas que promueven el respeto a todos los seres humanos y que protegen su salud y sus derechos. Algunas poblaciones de investigación son vulnerables y requieren una protección especial. Deben reconocerse las necesidades específicas de las personas que se encuentran en situaciones de desventaja médica o económica. También debe prestarse especial atención a las personas que no pueden otorgar o negar su consentimiento por sí mismas, a las personas que podrían estar sujetas a otorgar su consentimiento bajo coacción, a las personas que no obtendrán un beneficio personal de la investigación y a las personas en quienes la investigación se combina con el cuidado.
9. Los investigadores deben conocer los requisitos éticos, legales y regulatorios para la investigación en seres humanos de sus propios países, así como los requisitos internacionales aplicables. Ningún requisito ético, legal o reglamentario podrá reducir o eliminar ninguna de las protecciones a la persona humana que se establecen en esta Declaración.

B. PRINCIPIOS BÁSICOS PARA TODA INVESTIGACIÓN MÉDICA

10. En la investigación médica, es deber del médico proteger la vida, la salud, la privacidad y la dignidad de la persona humana.
11. Las investigaciones médicas que se llevan a cabo en seres humanos deben cumplir con los principios científicos generalmente aceptados, deben basarse en un amplio conocimiento de la literatura científica, en otras

fuentes relevantes de información, y en una adecuada experimentación de laboratorio y en animales, cuando proceda.

12. Debe tenerse especial precaución en el desarrollo de investigaciones que pueden llegar a afectar el medio ambiente, y debe respetarse el bienestar de los animales que se utilizan en las investigaciones.
13. El diseño y la ejecución de cada procedimiento experimental efectuado en seres humanos deberá describirse claramente en un protocolo experimental. Dicho protocolo será sometido a la evaluación, comentarios, recomendaciones y, cuando proceda, a la aprobación de un comité de revisión ética especialmente designado para tal efecto, que no tenga relación alguna con el investigador ni con el patrocinador del estudio, y que no esté sujeto a ningún otro tipo de influencia indebida. Este comité independiente debe constituirse de conformidad con las leyes y reglamentos del país en el que se lleva a cabo el experimento de investigación. El comité tiene el derecho de monitorear los estudios en curso. El investigador tiene la obligación de proporcionar la información del monitoreo al comité, especialmente en caso de eventos adversos serios. El investigador también deberá presentar al comité, para su revisión, la información relativa al financiamiento, los patrocinadores, la afiliación institucional, otros conflictos de interés potenciales y los incentivos para los sujetos.
14. El protocolo de investigación siempre deberá incluir una declaración sobre las consideraciones éticas implicadas y deberá indicar que cumple con los principios establecidos en la presente Declaración.
15. Únicamente personas científicamente calificadas pueden llevar a cabo investigaciones médicas en seres humanos. Las investigaciones médicas se desarrollarán bajo la supervisión de un médico clínicamente competente. La responsabilidad por la persona humana siempre deberá recaer en individuos médicamente calificados y nunca en el sujeto de la investigación, aunque haya otorgado su consentimiento.
16. Todo proyecto de investigación médica en seres humanos deberá estar precedido de una evaluación cuidadosa de los riesgos y cargas predecibles en comparación con los beneficios esperados para el sujeto o para terceras personas. Lo anterior no excluye la participación de voluntarios sanos en la investigación médica. El diseño de todos los estudios debe darse a conocer públicamente.

17. Los médicos deberán abstenerse de participar en proyectos de investigación en seres humanos, a menos que tengan la plena confianza de que los riesgos involucrados han sido adecuadamente evaluados y pueden manejarse satisfactoriamente. Los médicos deberán suspender cualquier investigación cuando los riesgos superen a los beneficios potenciales o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos y beneficiosos.
18. Las investigaciones médicas que involucren a seres humanos sólo pueden llevarse a cabo si la importancia del objetivo supera los riesgos y cargas inherentes para el sujeto. Esto es especialmente importante cuando los sujetos son voluntarios sanos.
19. La investigación médica sólo se justifica si existe una probabilidad razonable de que las poblaciones en las que se lleva a cabo la investigación obtengan un beneficio de los resultados de la investigación.
20. Los sujetos deben ser voluntarios y participantes informados en el proyecto de investigación.
21. Se respetará invariablemente el derecho de las personas sujetas a la investigación de proteger su integridad. Deberán tomarse todas las precauciones necesarias para salvaguardar el respeto a la privacidad del sujeto, la confidencialidad de la información del paciente y para reducir al mínimo el impacto del estudio sobre la integridad física y mental y la personalidad del sujeto.
22. En cualquier investigación efectuada en seres humanos, deberán informarse adecuadamente a cada sujeto potencial los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, los posibles conflictos de interés, las afiliaciones del investigador a diversas instituciones, los beneficios esperados y los riesgos potenciales del estudio, así como las posibles molestias que podría implicar. Deberá informársele al sujeto que tiene el derecho de abstenerse de participar en el estudio y que puede retirar su consentimiento para participar en el estudio en cualquier momento sin represalias. Después de asegurarse de que el sujeto ha comprendido la información, el médico deberá obtener el consentimiento informado otorgado libremente por el sujeto, de preferencia por escrito. Si el consentimiento no puede obtenerse por escrito, el consentimiento no escrito deberá documentarse formalmente ante testigos.

23. Al obtener el consentimiento informado para el proyecto de investigación, el médico deberá tener especial cuidado si el sujeto depende en alguna forma de él o pudo haber otorgado su consentimiento bajo coacción. En dicho caso, el consentimiento informado del sujeto deberá obtenerlo un médico bien informado que no esté participando en la investigación y que sea completamente independiente de esta relación.
24. En el caso de sujetos legalmente incapaces o con una incapacidad física o mental para otorgar su consentimiento, o si el sujeto es un menor de edad sin plena capacidad legal, el investigador deberá obtener el consentimiento informado del representante legalmente autorizado de acuerdo a las leyes aplicables. Estos grupos no deberán incluirse en la investigación a menos que ésta sea necesaria para promover la salud de la población representada y la investigación no pueda llevarse a cabo en personas legalmente capaces.
25. Cuando un sujeto considerado como legalmente incapaz, como un menor de edad, pueda dar su asentimiento respecto a las decisiones sobre su participación en la investigación, el investigador deberá obtener dicho asentimiento además del consentimiento de su representante legalmente autorizado.
26. Las investigaciones en individuos en quienes sea imposible obtener el consentimiento, incluso mediante un apoderado o por adelantado, deberán llevarse a cabo únicamente si la condición física/mental que impide obtener el consentimiento informado es una característica necesaria de la población de la investigación. En el protocolo experimental deberán describirse las razones específicas para incluir a sujetos de investigación que tienen una condición que les impide otorgar su consentimiento informado, para su evaluación y aprobación por el comité de revisión. El protocolo debe establecer que el consentimiento para permanecer en la investigación deberá obtenerse lo más pronto posible del individuo o de su representante legalmente autorizado.
27. Tanto los autores como los editores tienen obligaciones éticas. En la publicación de los resultados de la investigación, los investigadores están obligados a preservar la exactitud de los resultados. Deberán publicarse tanto los resultados positivos como los negativos, o darse a conocer públicamente de alguna otra forma. En la publicación deberán especificarse las fuentes de financiamiento, las afiliaciones a instituciones y cualquier posible conflicto de interés. Los reportes de la experimentación que

contravengan los principios establecidos en esta Declaración no deben ser aceptados para publicación.

C. PRINCIPIOS ADICIONALES PARA LA INVESTIGACIÓN MÉDICA COMBINADA CON CUIDADO MÉDICO

28. El médico puede combinar la investigación médica con el cuidado médico, únicamente en la medida en que la investigación se justifique por su valor profiláctico, de diagnóstico o terapéutico potencial. Cuando la investigación médica se combine con el cuidado médico, son aplicables las normas adicionales para proteger a los pacientes que son sujetos de la investigación.
29. Deberán sopesarse los beneficios, los riesgos, las cargas y la eficacia de un nuevo método respecto a las ventajas de los mejores métodos profilácticos, de diagnóstico y tratamiento disponibles en ese momento. Esto no excluye el uso de placebo o la ausencia de tratamiento en estudios en los que no exista un método profiláctico, de diagnóstico o tratamiento probado.
30. Al concluir el estudio, deberá garantizarse a todos los pacientes incluidos en el estudio el acceso a los mejores métodos de profilaxis, diagnóstico y tratamiento probados que hayan sido identificados por el estudio.
31. El médico deberá informar detalladamente al paciente qué aspectos del cuidado se relacionan con la investigación. La negativa del paciente a participar en un estudio nunca debe interferir con la relación médico-paciente.
32. Cuando no existan métodos profilácticos, de diagnóstico o tratamiento probados para el tratamiento de un paciente, o éstos hayan sido ineficaces, el médico, con el consentimiento informado del paciente, tendrá la libertad de usar medidas profilácticas, de diagnóstico o tratamiento nuevas o no probadas si, en opinión del médico, dichos métodos ofrecen la esperanza de salvar la vida, restablecer la salud o aliviar el sufrimiento del paciente. En la medida de lo posible, dichas medidas deberán ser objeto de una investigación diseñada para evaluar su seguridad y eficacia. En todos los casos, deberá registrarse la información nueva y publicarse, cuando proceda. Deberán seguirse los demás lineamientos relevantes de esta Declaración.

RESULTADOS:

Incluimos 150 mujeres posmenopáusicas con edad promedio de 50.57 ± 5.56 años, rango de 49.68 a 51.47 años; la media de presentación de la menopausia fue a los 47.85 ± 4.59 años, 114 (76 %) presentaron menopausia fisiológica y 36 (24 %) ooforectomía bilateral ($p=0.005$). Antes del tratamiento con terapia de reemplazo el peso fue de 69.13 ± 10.33 kg, IMC (28.27 ± 4.14 kg/m^2) y después del tratamiento 68.62 ± 10.08 kg (28.06 ± 4.00) con un periodo de intervención promedio de 10.58 ± 6.53 meses (Tabla 1). La sintomatología más frecuente que refirieron fue la vasomotora en 99 (66 %) y de otro tipo (cambio de carácter, disminución de la libido entre otras) en 51 (31 %). En relación a las detecciones y perfil bioquímico, 40 (26.7 %) nunca se les había realizado DOCCU, 109 (72.7 %) presentaron proceso inflamatorio y solo 1 (7 %) tenían displasia al momento de la detección. El examen de mama 126 (84 %) no se les realizó, 17 (11.3 %) fue normal y 7 (4.7 %) sospechoso (Tabla 2). Solo 73/150 (48.67 %) mujeres tuvieron mediciones séricas de colesterol total 217.59 ± 57.22 mg/dL y 210.84 ± 61.50 mg/dL, glucosa 110/150 (73.33 %) 119.87 ± 51.10 mg/dL y 119.59 ± 39.66 mg/dL, 110/150 (73.33 %) triglicéridos 255.25 ± 185 y 244.54 ± 123.76 mg/dL antes y después de la intervención respectivamente (tabla 1). Cuando formamos grupos de edad, IMC, por tiempo de exposición, encontramos diferencia estadística en relación al tipo de menopausia entre los grupos ($p=0.005$) Tabla 2. Al comparar el perfil lipídico y glucosa antes y después de la intervención por tiempo de exposición solo observamos diferencia significativa en las concentraciones iniciales de triglicéridos (Tabla 3). Así mismo, las 150 mujeres tenían mediciones de acuerdo al tiempo de exposición de la tensión arterial sistólica (120.53 ± 12.28 mmHg), diastólica (77.18 ± 7.31 mmHg) y media (91.63 ± 8.24 mmHg). Al analizar los grupos por tiempo de intervención (6 meses, 7-12, 13-17 o 18 y más meses), de acuerdo a grupos de edad (30-35, 36-39 y 40 años o más), tipo de menopausia (fisiológica o quirúrgica), grupos de IMC (19-24, 25-29.9 y 30 o más kg/m^2) o sintomatología (vasomotora, otras) solo fueron estadísticamente diferente con relación a la edad la menarca ($p=0.002$) y tiempo de exposición en meses a la THR ($p=<0.001$) como se observa en la tabla 4.

Tabla 1. Características Demográficas y Bioquímicas de Mujeres Posmenopáusicas con Terapia de Reemplazo Hormonal.

Variable	n	Media	DE	Mínimo	Máximo
Edad (años)	150	50.57 ±	5.56	34	67
Menarca (años)	150	12.17 ±	1.34	9	15
Menopausia (años)	150	47.85 ±	4.59	32	58
Peso antes del tratamiento (kg)	150	69.13 ±	10.33	48	108
Peso después del tratamiento (kg)	150	68.62 ±	10.08	45	108
IMC antes del tratamiento (kg/m ²)	150	28.27 ±	4.14	19.63	40.79
IMC después del tratamiento (kg/m ²)	150	28.06 ±	4.00	19.43	40.90
Tiempo de exposición (meses)	150	10.58 ±	6.53	6	40
Colesterol Total Inicial (mg/dL)	73	222.70 ±	52.50	150	450
Colesterol anual (mg/dL)	73	204.22 ±	50.98	150	350
Glucosa Inicial (mg/dL)	110	118.95 ±	51.64	80	425
Glucosa anual (mg/dL)	110	119.58 ±	40.24	90	350
Triglicéridos Inicial (mg/dL)	110	255.25 ±	185.00	72	1245
Triglicéridos anual (mg/dL)	110	244.54 ±	123.76	75	890
TAS inicial (mmHg)	150	122.07 ±	122.07	90	160
TAD inicial (mmHg)	150	78.73 ±	78.73	50	100
TAM inicial (mmHg)	150	93.18 ±	10.13	63.33	120
TAS por tiempo de Intervención (mmHg)	150	120.53 ±	12.28	100	170
TAD por tiempo de Intervención (mmHg)	150	77.18 ±	7.31	60	100
TAM por tiempo de Intervención (mmHg)	150	91.63 ±	8.24	73.33	123.33

IMC=Índice de Masa Corporal, TAS= Tension Arterial Sistemica, TAD= Tension Arterial Diastolica, TAM= Tension Arterial Media

Tabla 2. Características Clínicas por tiempo de exposición a la Terapia de Reemplazo Hormonal en mujeres posmenopáusicas (n=150).

	Tiempo exposicion a tratamiento				p
	6 meses	7 - 12 meses	13 - 17 meses	18 y más	
Grupos de edad (%)					0.63
30 - 49 años	27 (39.7)	12 (28.6)	11 (44)	8 (53.3)	
50 - 59 años	36 (52.9)	26 (61.9)	12 (48)	7 (46.7)	
60 y más	5 (7.4)	4 (9.5)	2 (8)	47.5	
Grupos IMC (%)					0.94
19 - 24	14 (20.6)	9 (21.4)	7 (28)	4 (26.7)	
25 - 29.9	33 (48.5)	23 (54.8)	11 (44)	8 (53.3)	
30 y más.	21 (30.9)	10 (23.8)	7 (28)	3 (20)	
Tipo de Menopausia (%)					0.005
Ooforectomia bilateral	12 (17.6)	8 (19)	7 (28)	9 (60)	
Fisiologica	56 (82.4)	34 (81)	18 (72)	114 (76)	
DOCCU (%)					0.398
No realizado	21 (30.9)	10 (23.8)	5 (20)	4 (26.7)	
Inflamacion e Infección	47 (69.1)	32 (76.2)	19 (76)	11 (73.3)	
Displasia	—	—	1 (4)	—	
DOCMA (%)					0.754
No realizado	56 (82.4)	35 (83.3)	23 (92)	12 (80)	
Normal	10 (14.7)	4 (9.5)	1 (4)	2 (13.3)	
Sospechoso	2 (2.9)	3 (7.1)	1 (4)	1 (6.7)	
Tipo de Sintomatologia (%)					0.334
Vasomotora	42 (61.8)	26 (61.9)	20 (80)	11 (73.3)	
Otro tipo	26 (38.2)	16 (38.1)	5 (20)	4 (26.7)	

IMC= Índice de Masa Corporal, DOCCU= Detección Oportuna de Cáncer Cervicouterino, DOCMA= Detección oportuna cáncer de mama

Prueba chi²

Tabla 3. Características Bioquímicas por tiempo de exposición de mujeres con Terapia

Hormonal de Reemplazo (n=150)

Tiempo de exposición	p		p	
	Colesterol Inicial (mg/dL)	0.95	Colesterol anual (mg/dL)	0.95
6 meses (n=29)	220.83 (63.21)		205.48 (57.01)	
7 - 12 meses (n=22)	225.23 (47.48)		207.27 (47.70)	
13 - 17 meses (n=13)	227.62 (47.85)		202.23 (51.40)	
18 y más (n=9)	215.44 (36.65)		195.56 (44.19)	
	Glucosa Inicial (mg/dL)	0.33	Glucosa anual (mg/dL)	0.17
6 meses (n=45)	129.87 (71.13)		129.60 (53.39)	
7 - 12 meses (n=33)	110.36 (33.53)		112.96 (30.20)	
13 - 17 meses (n=21)	113.81 (26.90)		109.27 (13.34)	
18 y más (n=11)	109.82 (28.80)		115.75 (28.56)	
	Triglicéridos Inicial (mg/dL)	0.006	Triglicéridos anual (mg/dL)	0.23
6 meses (n=49)	224.57 (99.39)		234.00 (76.18)	
7 - 12 meses (n=31)	288.26 (230.02)		261.48 (166.88)	
13 - 17 meses (n=20)	197.75 (64.41)		208.74 (82.31)	
18 y más (n=10)	418.20 (361.88)		291.54 (167.77)	

Prueba ANOVA de un factor.

Tabla 4. Características Clínicas por tiempo de tratamiento en mujeres con Terapia Hormonal de

Reemplazo (n=150)

	Tiempo exposición a tratamiento				p
	n=68	n=42	n=25	n=15	
Edad (años)	50.35 (5.60)	51.67 (5.29)	49.96 (6.73)	49.53 (3.72)	0.47
Menarca (años)	12.32 (1.30)	12.45 (1.25)	12 (1.41)	11 (1.07)	0.002
Menopausia (años)	48.24 (4.84)	48.50 (4.17)	46.68 (4.91)	46.20 (3.51)	0.18
Peso antes del tratamiento (kg)	71.04 (11.29)	67.26 (7.50)	68.20 (11.44)	67.24 (10.10)	0.22
Peso después del tratamiento (kg)	70.36 (10.77)	66.45 (8.23)	68.46 (10.94)	67.13 (9.53)	0.23
IMC antes del tratamiento (kg/m ²)	28.91 (4.69)	27.87 (3.12)	27.74 (4.25)	27.36 (3.80)	0.37
IMC después del tratamiento (kg/m ²)	28.64 (4.51)	27.51 (3.17)	27.84 (4.02)	27.32 (3.61)	0.42
Tiempo de exposición (meses)	6.22 (0.42)	9.67 (1.30)	14.56 (1.33)	26.27 (7.68)	< 0.001
TAS inicial (mmHg)	121.62 (14.82)	124.29 (15.48)	119.60 (15.41)	122.00 (14.74)	0.65
TAD inicial (mmHg)	78.46 (9.07)	80.60 (8.64)	76.40 (8.96)	78.67 (6.40)	0.29
TAM inicial (mm Hg)	92.84 (10.42)	95.16 (10.06)	90.80 (10.55)	93.11 (7.92)	0.39
TAS por tiempo de Intervención (mmHg)	121.25 (11.98)	119.17 (9.99)	120.60 (13.87)	121.00 (16.92)	0.86
TAD por tiempo de Intervención (mmHg)	77.46 (7.03)	76.90 (6.53)	77.80 (7.92)	75.67 (9.80)	0.81
TAM por tiempo de Intervención (mmHg)	92.05 (7.84)	90.99 (6.76)	92.07 (9.32)	90.78 (11.97)	0.88

IMC=Índice de Masa Corporal, TAS= Tensión Arterial Sistémica, TAD= Tensión Arterial Diastólica, TAM= Tensión Arterial Media

Prueba de ANOVA de un factor.

DISCUSIÓN

Aproximadamente 8 años antes de la menopausia se inician cambios hormonales que se traducen en irregularidades en los ciclos menstruales y aproximadamente 4 años antes una serie de cambios clínicos, entre los 48 y 55 años, con variabilidad de acuerdo a factores como el tabaquismo, la nuliparidad, incluso con la menopausia quirúrgica se presentan cambios metabólicos, y vasculares tempranos. Las proyecciones realizadas indican que para el 2020, aproximadamente 124 millones de personas vivirán más de 80 años y la mayoría de esa población estará conformada por mujeres menopáusicas por lo que las mujeres vivirán más de una tercera parte de su vida con la deficiencia de estrógenos; y debido a los cambios tanto en la distribución de la grasa corporal, perfil lipídico y del metabolismo de la glucosa-insulina, por lo tanto, es una población que requiere de una atención especial por el incremento en los riesgos de padecer diabetes, osteoporosis y enfermedad cardiovascular. Ha quedado plenamente establecido que la deficiencia de estrógenos en la mujer juega un papel muy importante en el incremento de la enfermedad cardiovascular provocando un incremento en las muertes de mujeres después de los 50 años. Además del efecto directo de las hormonas ováricas sobre las paredes de los vasos sanguíneos, el cese de la función ovárica y la consecuente reducción de los niveles de hormonas sexuales esteroides tiene importantes implicaciones metabólicas y patológicas que afectan negativamente el sistema cardiovascular. La mayoría de los resultados obtenidos sobre los efectos del reemplazo hormonal ya sea sólo con estrógenos o combinados con progesterona son observacionales por lo que tienen ciertas limitaciones. Los meta-análisis de estudios epidemiológicos encontraron que aquellas mujeres que habían utilizado estrógenos tenían una reducción del 34% en el riesgo relativo de presentar eventos cardiovasculares en comparación de aquellas que nunca los habían utilizado. Sin embargo, los estudios realizados con terapia combinada con progesterona son muy limitados. Uno de los grandes estudios controversiales, en el que se estudió la terapia combinada de estrógenos y progesterona fue el Women's Health Initiative (WHI)⁷³, tuvo que ser suspendido debido al incremento en la incidencia de cáncer de mama, mucho antes de poderse obtener resultados sobre sus efectos cardiovasculares. Con relación a la ganancia de peso secundaria a la administración de TRH, se ha observado que el peso corporal aumenta conforme avanza la edad y la terapia pudiera exacerbar este problema. Existen pocos estudios que correlacionan el uso de terapia estrogénica o terapia hormonal (TE/TH) con la ganancia de peso, uno de estos es el Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention (PEPI) trial, examinaron los cambios en el peso sobre 3 años de seguimiento⁷⁴, en el grupo con placebo el peso fue mayor, también se ha visto que la TE/TH se asocia con el mantenimiento de la distribución de la grasa corporal tipo femenino, con reducción del índice cintura cadera (ICC), ya que al discontinuar la administración las mujeres acumulan grasa tipo androide e incremento del ICC, tipo de grasa asociada con alto riesgo cardiovascular. En el estudio Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen (Women's(HOPE) study, también se documentó menor ganancia de peso en las mujeres con TE/TH que en el grupo placebo⁷⁵. la THR en mujeres con sobrepeso y diabetes se asoció con

reducción de la adiposidad central y mejoría del perfil lipídico, control glucémico sin deterioro en el estado del peso corporal o parámetros cardiovasculares⁷⁶.

En el presente estudio no se encontraron cambios importantes en el peso corporal en quienes tomaron diferentes terapias de reemplazo hormonal y a diferentes tiempos.

La incidencia del cáncer de mama varía marcadamente entre los diferentes países y poblaciones. La más alta se presenta en Estados Unidos y en países de Europa occidental, es intermedia en Europa Oriental, en países como México y algunos de Sudamérica, y baja en los países Asiáticos⁷⁷. En países con tasa bajas de presentación se ha notado un incremento constante, relacionado con un cambio del estilo de vida, alimentación y factores endocrinos. El cáncer de mama es extremadamente raro antes de los 30 años. La incidencia aumenta con la edad y se vuelve alta alrededor de los 50 años⁷⁸. En México, según el registro histopatológico de tumores se presentaron 9490 casos de cáncer de mama en 1998, de los cuales 38.9% tenían entre 40 y 54 años de edad.

Diversas líneas de evidencia sugieren que las hormonas sexuales tienen una función central en la etiología del cáncer de mama. La frecuencia del cáncer se incrementa rápidamente en los años de premenopausia y disminuye al llegar la menopausia, cuando los niveles de hormonas endógenas reducen rápidamente. Además la menarquía temprana, edad del primer embarazo a término después de los 30 años de edad y menopausia tardía, se asocian a incremento del riesgo.

Después de la menopausia del tejido adiposo es la fuente más importante de estrógenos y las mujeres obesas tienen los niveles más altos de este elemento y el mayor riesgo de cáncer de mama⁷⁹⁻⁸⁰. La evolución y pronóstico de cáncer de mama se hallan en estrecha relación con variables como edad de presentación, características histológicas y bioquímicas del tumor, etapa clínica y calidad del tratamiento realizado.

El pronóstico y la probabilidad de recurrencia en los carcinomas invasores pueden calcularse en relación con factores pronósticos conocidos, como tamaño tumoral, estado ganglionar axilar, subtipo histológico, grado tumoral (calcificación de Scarff-Bloom-Richardson), edad de la paciente, receptores hormonales y medición de la proliferación y ontogénesis.

Dependiendo de estos factores se realizan consideraciones en cuanto a probabilidad de recurrencia, y se decide en cuanto a la necesidad y tipo de tratamiento sistémico adicional⁸¹.

Los beneficios de la terapia estrogénica de reemplazo (TER), o terapia hormonal de reemplazo (THR) combinada con estrógeno-progestágeno, se han demostrado en cuanto a calidad de vida, funciones mejoradas en diversos aparatos y sistemas, y prevención o por lo menos retraso en la aparición de patologías cardiovasculares y óseas. Sin embargo existen riesgos asociados que deben definirse con precisión. En cuanto al cáncer de mama, aunque se han evaluado muchos estudios y hay cierta tendencia a aceptar que existe ligero incremento de a frecuencia de este cáncer asociado a TEER y THR, ha sido difícil probar esto, debido a que cada mujer tiene un perfil de riesgo diferente y a que los factores relacionados, como accesibilidad, calidad y seguimiento del sistema de salud en que se atiende, también son distintos.

La THR esta rodeada de mitos que han dificultado la evolución de riesgos y beneficios⁸². Dobson demostró que la THR se asocia a proliferación intensa del

epitelio mamario, corroborada al medir el antígeno de proliferación Ki-67 y el índice de marcaje del receptor progesteronal, especialmente cuando la terapia duro más de 5 años ⁸³.

El análisis de los primeros estudios sobre TER y THR que incluyen estudios de 1976 a 1991 y que en su mayor parte corresponden a casos y controles, demuestran incremento leve pero significativo del riesgo de cáncer de mama ⁸⁴. En algunos estudios de meta-análisis se ha informado riesgo al usar terapia hormonal, presento cuadro de resultados de 6 meta-análisis en donde se compararon usuarias contra no usuarias de TE. Siendo evidente que a mayor tiempo se exposición mayor es el riesgo, y en uno resalta la importancia de los antecedentes familiares de cáncer de mama ⁸⁵⁻⁸⁶.

Cuadro: RIESGO DE CANCER DE MAMA EN SEIS ESTUDIOS DE METAANALISIS COMPARANDO USUARIAS CONTRA NO USUARIAS DE TERAPIA ESTROGENICA DE REEMPLAZO.

AUTOR	RIESGO RELATIVO	INTERVALO DE CONFIANZA (95%)
Dupont WD, et al	1.07	No informado
Grady D, et al	1.01	(0.97 - 1.05)
Sillero-Arenas M, et al	1.00	(1.0 - 1.12)
Steubberg K K, et al	1.00	No informado
Colditz GA, et al.	1.02	(0.93 - 1.12)
Armstrong BK	1.01	(0.95 - 1.08)

En cuatro de los seis estudios se demostró incremento del riesgo de hasta 29% con el uso de terapia estrogénica de reemplazo durante más de ocho años. En el estudio de Steinberg hubo mayor riesgo cuando existía historia familiar de cáncer de mama.

- Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement and breast cancer. Arch intern Med 1991;151:67-72
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. Ann Intern Med 1992;117:1016-37
- Sillero-Arenas M, Delgado-Rodriguez M, Rodriguez-Canteras R, Bueno-Cavanillas A, Galvez-Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer. A meta-analysis. obstet Gynecol 1992;79:286-94
- Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al a meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. JAMA 1991;265:1985-90
- Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ. Hormonal replacement therapy and risk of breast cancer: results from epidemiologic studies. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1473-80
- Armstrong BK. Oestrogen therapy after menopause-boon or bane? Med J Aust 1988;148:213-4

Hay estudios que relacionan el incremento de riesgo de cáncer con cualquier esquema que incluya progesterona ⁸⁷⁻⁸⁸.

Presento resultados de 3 estudios de observación con TER en comparación con THR, en el cual se nota mayor incremento del riesgo al asociar progestágeno a los estrógenos.

Riesgo de cáncer de mama; estudios con terapia estrogénica de reemplazo en comparación con terapia hormonal de reemplazo (a cinco años de uso)

Autor	cualquier terapia hormonal	TER (estrógeno solo)	THR (estrógeno + progestageno)
Magnusson C, et al	20%	15%	35%
Persson I, et al	-----	5%	40%
Ross RK, et al	11%	7%	29%

TER: terapia estrogénica de reemplazo, THR; terapia hormonal de reemplazo

- Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast cancer risk following long-term oestrogen and oestrogen-progestin-replacement therapy. Int J Cancer 1999;81:339-44
- Person I, Yuen J, Bergkvist L, Schairer C. Cancer incidence and mortality in women receiving estrogen and estrogen-progestin replacement therapy-long term follow-up of a Swedish cohort. Int J Cancer 1996;67:327-32
- Ross-RK, Paganini Hill A, wan PC, Pike MC. The effect of hormonal replacement therapy on breast cancer risk, estrogen vs estrogen plus progestin. J Natl Cancer Inst 2000;92:328-32

En el estudio que se realizó no se encontraron cambios importantes en DOCMA, debido a que no todas las participantes se les habían efectuado detecciones.

El mantenimiento de las concentraciones normales de glucosa implica un equilibrio en la interacción de los mecanismos de glucogénesis, glucólisis, glucógenolisis y gluconeogénesis y representa uno de los mayores retos bioquímicos para el organismo humano.

La insulina ejerce efectos metabólicos pleiotrópicos sobre carbohidratos, lípidos, proteínas y desempeña una función importante en la regulación de estos procesos ⁸⁹.

Los carbohidratos complejos de diferentes orígenes dietarios son hidrolizados durante la digestión para ser absorbidos en forma de azúcares simples: glucosa, fructosa y galactosa. La glucosa, el monosacárido más importante, es captada rápidamente por diferentes tejidos orgánicos y utilizada en la producción de energía necesaria para los procesos metabólicos, como almacenamiento de glucosa en forma de glucógeno en las células hepáticas y musculares, la glucólisis anaeróbica para la formación de piruvato y lactato, y la lipogénesis para la formación de triglicéridos. Todos estos procesos son mediados por la acción de la insulina a través de su receptor de membrana y su interacción con otras hormonas, denominadas hormonas contrarreguladoras que incluyen catecolaminas, glucagón, glucocorticoides y hormona del crecimiento ⁹⁰.

Cuando se rompe el equilibrio entre estos procesos se producen alteraciones en todo el metabolismo intermedio. La expresión fenotípica de estas alteraciones puede variar dependiendo de la susceptibilidad individual, carga genética, sexo, edad, raza y factores ambientales ⁹¹⁻⁹².

Varios estudios epidemiológicos en varones y mujeres han demostrado la existencia de alteraciones en el metabolismo de la glucosa y de la insulina conforme avanza la edad. En mujeres se ha encontrado asociación entre las anormalidades del metabolismo de los carbohidratos y la deficiencia progresiva de la función ovárica ⁹³⁻⁹⁴.

La diabetes mellitas tipo 2 (DM2) es un importante problema de salud en varias poblaciones, entre las que se incluye México. La prevalencia de intolerancia a la glucosa y de DM2 se incrementa con la edad ⁹⁵.

Las diferencias en la prevalencia se relacionan con herencia, etnicidad, sexo, edad y factores ambientales como dieta, ejercicio y tipo de personalidad ⁹⁶.

En el presente estudio no se encontraron modificaciones importantes en este rubro.

En cualquier etapa de la vida adulta, ningún otro padecimiento cardiovascular es más frecuente que la hipertensión arterial sistémica. A pesar de ser un síndrome multifactorial en su etiología, tiene características fisiopatológicas muy peculiares que a menudo comparte con otras entidades clínicas o se manifiesta en ellas. Tal es el caso de la diabetes mellitas y la enfermedad coronaria aterosclerótica, entidades que incrementan la tasa de mortalidad en la mujer cuando surge la menopausia.

La influencia que tiene la menopausia en la presión arterial tiene un punto de debate. Los estudios longitudinales no han demostrado aumento de la presión arterial con la menopausia ⁹⁷.

Es conocido que todos los regímenes de terapia hormonal reducen significativamente las concentraciones séricas de c-LDL, por otro lado los estrógenos conjugados aumentan las c-HDL nosotros no observamos cambios en el perfil lipídico debido a que no todas las participantes tenían cifras séricas de lípidos ⁹⁸.

CONCLUSIONES

La terapia de reemplazo hormonal o los estrógenos a dosis convencionales y diferentes tiempo de administración, no modifican el peso corporal independientemente del tiempo de exposición.

Así como tampoco tienen implicación en la presentación de cáncer de mama, cáncer cervico-uterino. Salvo en la primera mención se debe tener precaución cuando el manejo excede los 5 años de administración ininterrumpida.

Viéndose modificado los niveles de lípidos en algunas de ellas.

No así los niveles de tensión arterial ni glucosa.

En la de decisión de administrar Terapia de Reemplazo Hormonal se deben considerar otros efectos benéficos adicionales ya comprobados, como disminución o abolición de síntomas climatéricos y la prevención de osteoporosis. Existen suficientes datos obtenidos de estudios clínicos de que el tratamiento con estrógenos es altamente efectivo para el control de síntomas vasomotores y genitourinarios propios del climaterio, efectos que no han sido mejorados significativamente por otras opciones terapéuticas (clonidina, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, vitamina E, fitoestrogenos) Las mujeres posmenopáusicas tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria por la pérdida de los efectos benéficos de los estrógenos sobre las diferentes fracciones de lipoproteínas y sobre el sistema cardiovascular. Este riesgo cardiovascular se incrementa si coexiste hiperlipidemia así como diabetes mellitus.

Debido a que la diabetes es una enfermedad heterogénea y pueden coexistir alteraciones tanto en el metabolismo de las lipoproteínas como en la función renal y cardiovascular, el tratamiento de estos pacientes debe individualizarse.

La estrategia óptima en el tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de insulina es normalizar la concentración de glucosa sanguínea, la presión arterial y la concentración de lípidos en sangre.

Para esto debe mejorarse el estilo de vida, con una dieta adecuada y ejercicio, con lo que podrá incrementarse la sensibilidad a la insulina y una tensión arterial dentro de parámetros normales.

Los efectos benéficos de los estrógenos incluyen reducción del riesgo cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, existe un subgrupo de ellas que durante el primer año de tratamiento desarrollan complicaciones vasculares, tanto en coronarias como en el territorio venoso.

Es interesante observar que después del primero o segundo año la frecuencia de estos eventos se va reduciendo en forma progresiva.

De acuerdo con estudios sobre prevención secundaria, queda establecido que si la mujer posmenopáusica tiene mas de un año recibiendo Terapia de Reemplazo Hormonal deberá continuarla, ya que a partir de este punto comienzan a detectarse los beneficios cardiovasculares.

En los últimos años se han incrementado las evidencia que sugieren que la disminución de estrógenos se relaciona con el desarrollo de trastornos cognoscitivos y afectivos, el deterioro de memoria relacionado con la edad y

mayor riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer. Diversos estudios clínicos y epidemiológicos han sugerido que la Terapia Estrogénica de Reemplazo puede ser un protector de enfermedades neurodegenerativas.

La vida de la mujer durante el climaterio sufre cambios más o menos profundos que dependen de sus vivencias anteriores, así como de su situación actual.

Siendo el climaterio un periodo de la vida de la mujer que cada vez cobra más importancia, debido al creciente número de mujeres mayores de 50 años en la población Mexicana.

Es importante crear conciencia no solo en la población en general, sino también entre la comunidad médica sobre la importancia del manejo oportuno de esta etapa fisiológica en la vida de la población femenina.

La edad de presentación de la menopausia ha sido un punto de interés en la investigación ya que además de algunos factores de riesgo ambientales se ha propuesto que existe una fuerte carga genética para la presentación natural de la menopausia.

De acuerdo con algunos hallazgos, una mujer con historia familiar de menopausia precoz esta en riesgo de presentar falla ovárica prematura.

La mayoría de las mujeres en etapa de climaterio son candidatas al uso de terapia hormonal de reemplazo, sin embargo solo una de cada tres la utiliza, el 50 % la considera innecesaria, y 18% no la recibe.

COMENTARIO PERSONAL:

Es importante realizar el diagnóstico "menopausia" que corresponde al cese permanente de la menstruación y se confirma tras su ausencia total durante 12 meses. La perimenopausia o climaterio es el periodo anterior y posterior a la menopausia en el que el organismo femenino se adapta a la nueva etapa. La menopausia puede ser natural o espontánea y artificial esta incluye la quirúrgica por extirpación de ambos ovarios y la secundaria a radio o quimioterapia.

A fines prácticos se considera menopausia a toda mujer mayor de 40 años con 6 o más meses sin menstruación que presenta sintomatología climatérica y gonadotropinas elevadas FSH (> 40 UI/l)

Es importante la valoración de la mujer menopausica, por medio de la anamnesis, conociendo antecedentes familiares (osteoporosis, cáncer de mama, útero, ovario) antecedentes personales, obstétricos y ginecológicos, hábitos tóxicos, factores de riesgo de osteoporosis, factores de riesgo cardiovasculares y evaluación de la sintomatología climatérica mediante la escala de Blatt-Kupperman.

ESCALA DE BLATT-KUPPERMAN

Sintomatología	Severidad*	Factor conversión	Puntuación**
Sofocos y sudoración		X4	
Parestesias		X2	
Insomnio		X2	
Irritabilidad/Ansiedad		X2	
Tristeza		X2	
Falta de interés o deseo sexual		X2	
Falta de receptividad a la pareja		X2	
Fatiga/astenia		X2	
Artralgias		X1	
Palpitaciones		X1	
Molestias urinarias		X1	
Total escala Blatt-Kupperman			
* 0= nada 1= ligera 2= moderada 3=severa			
** 15-24: déficit ligero 25-34: déficit moderado ≥35: déficit severo			

Exploración física:

Peso, talla, presión arterial, auscultación cardiaca, exploración mamaria y ginecológica.

Pruebas complementarias:

Analíticas: hemograma, glucosa, colesterol, HDL, triglicéridos, calcio, fósforo, perfil hepático y creatinina.

Determinaciones hormonales: solo en casos de menopausia precoz de reciente instauración.

Citología y mastografía: según pautas de prevención del cáncer ginecológico.

Ecografía: solo estaría indicada si hay hallazgos positivos en la exploración clínica.

Biopsia de endometrio: en casos de alto riesgo de cáncer de endometrio cuando se observe un endometrio de mas de 5mm de grosor sin THS y de mas de 10 mm en el curso de la THS.

Densitometría ósea: prueba poco disponible por su costo. No se recomienda su indicación en mujeres que van a recibir THS salvo cuando este indicada por el padecimiento de una osteoporosis.

Intervenciones desde la atención primaria.

INFORMACION: se debe dar información sobre los cambios que se van a producir durante el climaterio, teniendo en cuenta que no todas las mujeres que demandan información precisan tratamiento.

DIETA: asegurar una ingesta adecuada de calcio que es de 1,200 mg/d en premenopáusicas y de 1,500 mg/d en posmenopáusicas para minimizar las pérdidas. El aporte debe realizarse a través de la alimentación, sobre todo a partir de derivados lácteos. Los suplementos de calcio pueden prevenir la

perdida ósea en mujeres posmenopáusicas y deben mantenerse siempre que con calcio dietético no se alcancen las cantidades diarias recomendadas. Los suplementos de vitamina D pueden ser necesarios en pacientes inmovilizadas y ancianas.

EJERCICIO: tiene un efecto positivo sobre la osteoporosis y los factores de riesgo cardiovascular. Son ejercicios recomendables la caminata a paso rápido 3 a 4 Km. diarios, natación, gimnasia de mantenimiento y bicicleta. Para las más sedentarias puede ser válido un paseo diario durante 30 a 60 minutos.

HABITOS TOXICOS: aconsejar el abandono del tabaco por sus efectos negativos sobre la osteoporosis y por ser un factor de riesgo cardiovascular, así como reducir el consumo de alcohol.

APOYO SOCIAL: los condicionantes personales y socioculturales de la mayoría de las mujeres en esta etapa, junto con los cambios en la estructura familiar, podrían facilitar la aparición de trastornos psicológicos. Por ello, debe valorarse la red social con la que cuentan las mujeres menopausicas y favorecer su participación en actividades grupales de tipo social o cultural a través de los recursos existentes. De hecho, los programas de autoayuda mejoran el bienestar psíquico de las mujeres perimenopausicas.

BIBLIOGRAFIA

1.- Morfin MJ, Serratos GJE, Septi3n GJM. Menopausia y terapia hormonal en una cl3nica de climaterio. Revista de Climaterio 2005; 9 (49) : 11-18.

2.- Septi3n GJM, Morfin MJH, Clavillo FA, Mar3n SA. Climaterio femenino. En: Programa de actualizaci3n continua en Ginecolog3a y Obstetricia 1997; 1 : 7-11. Editorial Intersistemas.

3.- Ruiz I, Bermejo MJ. Conocimientos de las mujeres menop3sicas respecto a la terapia hormonal sustitutiva. Gac Sanit 2004; 18 (1): 32-37.

4.- Velasco MV. Terapia hormonal de reemplazo. Consideraciones sobre los hallazgos de 2002. Rev Med IMSS 2003; 41 (4): 321-327.

5.- Escribano JJ, Alvarez M, Giles J. Menopausia: Terapia hormonal sustitutiva En: Ginecolog3a y atenci3n primaria. Problemas cl3nicos, capitulo 12: 171-188

6.- Escalante K, et al. Influencia de la terapia hormonal de reemplazo sobre la concentraci3n plasm3tica de leptina en mujeres posmenop3sicas. Rev Obstet Ginecol Venez 2001; 62 (4): 251-256

7.- Papaspyrou R, et al. Dexametasone increases leptin expresion in humans in vivo. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1635-1637

8.- Valcavi R, et al. Influence of thyroid status on serum immunoreactive leptin levels. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1632-34

9.- Basurto L, Saucedo R, Ochoa R, Hern3ndez M , Z3rate A. La terapia de reemplazo hormonal con estradiol transd3rmico disminuye los niveles de insulina-cortisol y lipoprote3nas en mujeres postmenop3sicas. Ginecol Obstet Mex 2002; 70 (10): 491-495.

10. - Reubinoff BE, et al Effects of hormona replacement therapy on weight, body composition, fat distribution and food intake in early postmenopausal women: a prospective study. F3rtil Steril 1995; 64: 963-968

11. - Aloja JF, et al. The influence of menopause and hormonal replacement therapy on body cell mass and body fat mass. Am J Obstet Gynecol 1995; 172:896-900

12. - Lavoie HB, Taykir AN, Sharpless JL, Anderson EJ, Strauss CC, May JA. Effects of short-term hormone replacement on serum leptin levels in postmenopausal women. Clin Endocrinol 1999; 51:415-422

13. - Elbers JMF, de Valk-de Roo GW, Popp-Snijders C, Merkus AN, Effects of administration of 17- β estradiol on serum leptin levels in helthy postmenopausal women. Clin Endocrin 1999; 51:449-454

14.- Castracabe VD, Kraemer R, Franken MA, Kraemer GR, Gimpel T. Serum leptin concentration in women: Effects of age, obesity and estrogen administration. *Fertil Steril* 1998; 70:472-477

15. - Salbach B Nawrith PP, Kublerf W, von Holst Th, Salbach PB. Serum leptin levels and body weight in postmenopausal women under transdermal hormone replacement therapy. *Eur J Med Res* 2000; 28:63-66

16.- Kohrt WM, Landt M, Birge ST. Serum leptin levels are reduced in response to exercise training, but not hormone replacement therapy, in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:3980-3985

17.- Castelo BC, Rostro F. Management of menopause. *Minerva Ginecol* 2006; 58 (2) : 137-152.

18. - Speroff L. The menopause: a signal for the future. En: Lobo RA (ed). *Treatment of the postmenopausal women Basic and clinical aspects*. New York: Raven Press, 1994; 1-8

19. - Singer BR McLauchlan GJ, Robinson CM, Christie J. Epidemiology of fractures in 15,000 adults: the influence of age and gender. *J. Bone Joint Surg Br* 1998; 80: 243 -248

20.- McComb K, Moss C, Durant SM, Baker L, Sayialet S. Matriarchs as social repositories of social knowledge in African elephants. *Science* 2001; 292: 491-497

21. - Jaffe RB. The menopause and the perimenopausal period. En: Yen SSC, Jaffe RB (ed). *Reproductive Endocrinology*. 3rd ed Philadelphia: WB Saunders, 1991; 392-401

22.- Velasco E, Malacara JM, Cervantes F, Diaz de Leon J, Davalos G. Gonadotropins and prolactin serum levels during the perimenopausal period: correlation with diverse factors. *Fértil Steril* 1990; 53:56-60

23. - Prior JC Perimenopause: The complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocrine Reviews* 1998; 19:397-428

24. - Huerta MR, Mena A, Malacara JM, Diaz de Leon J. Symptoms at perimenopausal period: Its association with attitudes toward sexuality, life style, family function and FSH levels. *Psychoneuroendocrinology* 1995; 20:135-48

25.- Carlson MC, Zandi PP, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and reduced cognitive decline in older women: The Cache County Study. *Neurology* 2001; 57:2210-6

26.- Santoro N, Banwell T, Tortoriello D, Lieman H, Adel T, Skurnich J. Effects of aging and gonadal failure on the hypothalamic-pituitary axis in women, *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:732-41

27. - Daly E, Gray A, Barlow D, McPherson K, Roche M, Vessey M, Meaning the impact of menopausal symptoms on quality of life, *BMJ* 1993;307:836 -840
28. - Ruiz DJR, Climaterio, criterios actuales, En: Karchmer S (ed). *Temas Selectos en Reproducción Humana*. México: Diseño y Publicidad, 1989; 789-802
29. - Meldrum DR, Erlik Y, Lu JKH, Judo HL: Objectively recorded hot flushes in patients with pituitary insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1981; 52:684-687
30. - Jones HW, Seegar JG. Citología e histología cíclica del aparato genital. En: Jones HW, Seegar JG (ed). *Tratado de Ginecología de Novak*. 10^a ed. México: Interamericana, 1984; 72-107
- 31.- Carranza-Lira S, Vega CMV. Cambios en la citología vaginal posterior al tratamiento con estrógenos conjugados de acuerdo al peso corporal y distribución del tejido adiposo en la posmenopausia. *Ginecol Obstet Méx*. 1996; 64:399-401.
32. - Formosa M, Brincat MP, Cardozo LD, Studd JWW. Colagen. The significance in skin, bones and bladder. En Lobo RA (ed) *Treatment of the postmenopausal woman: Basic and Clinical Aspects*, New York: Raven Press, 1994; 143-151
- 33.- Celades FM, Aspectos clínicos en la menopausia. En: Palacios S (ed). *Climaterio y Menopausia*. Madrid: Mirpal, 1994; 64-8.
34. - Jaffe RB, The menopause and perimenopausal period. En: Yen SSC, Jaffe RB (ed). *Reproductive Endocrinology- 3rd ed* Philadelphia: WB Saunders, 1991; 389-408
35. - Spelsberg A, Ridker PM, Manson JE. Carbohydrate metabolism, obesity, and diabetes. En: Douglas PS (ed). *Cardiovascular health and disease in women*. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 191-216
36. - DeFronzo R, Ferranini E. Insulin Resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease, *Diabetes Care* 1990; 14:173-94
37. - Moller DE, Flier JS. Insulin Resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325:938 -948
38. - Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease, *Diabetes*, 1998; 37:1595-1607
- 39.- Proudler AJ, Felton CV, Stevenson JC, Aging and the response of plasma insulin, glucose and C-peptide concentrations to intravenous glucose in postmenopausal women. *Clin Science* 1992; 83:489-494

40.- Lovejoy JC, Champagne CM, Smith SR, et al. Ethnic differences in dietary intakes, physical activity, and energy expenditure in middle-aged, premenopausal women: The Healthy Transitions Study. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:90-95

41. - Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Age and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual energy X-ray absorptiometry. *Metabolism* 1995; 44:369 - 373

42. - Seidell JC: Time trends in obesity: an epidemiological perspective. *Horm Metab Res* 1997; 29 155-158

43.- Seidell JC, Cigolini J, Charzewska J, et al. Regional obesity and serum lipids in European women born in 1948. A multicenter study. *Acta Med Scand* 1988; suppl 723:189-197

44. - Stern MP, Haffner SM. Do anthropometric differences between Mexican-Americans and non-Hispanic whites explain ethnic differences in metabolic variables. *Acta Med Scand* 1988; suppl 723:37-44

45.- Rebuffe-Scrive, M, Eldh L, Hafstrom O, Bjorntorp P. Metabolism of mammary, abdominal and femoral adipocytes in women before and after menopause. *Metabolism* 1986; 35:792-797

46. - Zamboni M, Armellini F, Milani MP, et al. Body fat distribution in pre- and post-menopausal women: metabolic and anthropometric variables and their interrelationships. *Int J Obes* 1992; 16:495-504

47.- Rendell M, Hulthen UL, Tornquist C, et al. Relationship between abdominal fat compartments and glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:744-749

48.- Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects : role of estrogen dosage. *Am J Med* 2005; 118 (12 Suppl 2) : 74-78

49.- O'Malley BW, Strott CA. Steroid hormones: metabolism and mechanism of action. En: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL ed. *Reproductive Endocrinology*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 110-133

50. - Bhavbabu BR. Pharmacology of hormonal therapeutic agents. En: Erkin BH (ed). *The menopause. Comprehensive management*. 4th ed New York: Parthenon Publishing Co. 2000; 229-256

51.- Pelissier C, de Kervasdoue A, Chuong VT, et al. Clinical evaluation, dose finding and acceptability of aerodiol, the pulsed estrogen therapy for treatment of climacteric symptoms. *Maturitas* 2001; 37:181-189

52. - Stumpf P. Estrogen replacement therapy current regimens. En: Swartz DP (ed). *Hormone replacement Therapy*. Baltimore: William and Wilkins, 1992; 171-190

53. - Eriksen BC, Hunskar S. Urogenital estrogen deficiency. Investigation and treatment with special referente to hormona substitution. Tidsskr-Nor-Laegeforen 1991; 111:2949-51
- 54.- Takahashi K. Manabe A, Okada M, Kurika H, Kanaski H, Miyasaki K. Efficacy and safety of oral estriol for mananging postmenopausal symptoms. Maturitas 2000;34:169-177
55. - Hammond CB, Maxson WS. Estrogen replacement therapy. Clin Obstet Gynecol 1986; 29:407- 430
56. - Barnes RB, Leurant SG. Pharmacology of estrogens. En: Lobo RA (ed) Treatment of the postmenopausal women. Basic and clinical aspects. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999; 95-104
- 57.- Palacios GAS. Farmacologia de los estrogenos. En Palacios GAS (ed). Climaterio y menopausia Madrid, Mirpal, 1994;204-218
58. - Studd J. Pornel B Marton I, et al, Efficacy and accepatability of intraqnasal 17 β estradiol for menopausal symptoms: randomized dose-response study. Aerodiol study group. Lancet 1999;353:1574- 1578
- 59.- Gompel A, Bergeron C, Jondet M, Dhont M, Van der Mooren MJ. Toth KS, et al. Endometrial safety and tolerability of Aerodil for 1 year. Maturitas 2000; 36:209-215
- 60.- Lopes P, Rozenberg S, Graaf J, Fernandez-Villoria E, Marianowski L. Aerodiol versus the transdermal route: perspective for patient preference. Maturitas 2001; 38 suppl 1:S31- 39
- 61.- Dupont A, Dupont P, Cusan L, et al. Comparative endocrinological effects of percutaneous estradiol and oral conjugated estrogens as replacement therapy in menopausal women. Maturitas 1991; 13:297-311
62. - de Lignieres B, Mayer DL, Influence of sex hormones on hyperplasia/carcinoma risk. En: Lobo RA (ed). Treatment of the postmenopausal women. Basic and clinical aspects. New York: Raven Press, 1994; 373- 383
63. - Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, Burgess AE. Spinal bone loss and ovulaatory disturbances. N Engl J. Med 1990; 323:1221-1227
64. - Henzl MR. contraceptive hormones and their clinical use. En: Yen SSC, Jaffe RB (ed). Reproductive Endocrinology.3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1991; 807- 829
65. - Stanczyk FZ. Introduction: structure-function rellationships, metabolism, pharmacokinetics and potency of progestins. Drugs of today 1996; 32:1-14

66. - Mortola JF. The role of progestin therapy in postmenopausal women. *Menopausal medicine* 1996; 4(2):4-8
67. - Cagnacci A, Mallus E, Tuven E, Cirillo R, Stteneri AM, Melis GB. Effect of atibolone on glucose and lipid metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:251- 253
- 68.- Palacios GAS, *Farmacología de los progestágenos*. En: Palacios GAS (ed). *Climaterio y menopausia*. Madrid: Mirpal, 1994; 219- 231
69. - Lobo RA. Absorption and metabolic effects of different types of estrogen and progestogens. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14:143- 167
70. - Sobel NB. Progestin in preventive hormone therapy. Including pharmacology of the new progestins, desogestrel, norgestimate and gestodene: Are there advantages? *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994; 21:299-319
- 71.- Parra AM. Realidad demografica en Latinoamerica y Terapia hormonal de reemplazo. En: Gonzalez CO, Arteaga UE, Contreras CP (ed). *Menopausia y longevidad*. Santiago de Chile: Bywaters Ediciones Sociedad Chilena de Climaterio, 1998; 73-85
- 72.- Singer BR, McLauchlan GJ, Robinson CM, Christie J Epidemiology of fractures in 15,000 adults: the influence of age and gender. *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80:243-248
73. - Rossouw JD, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321-333
74. - Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. Postmenopausal Estrogen-Progestin Interventions Study Investigators. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82:1549-1556
75. - Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril*.2001; 75:1065-1071
- 76.- Samaras Katherine, Hayward Christopher S, Sullivan David, Kelly Raymond P, Campbell Lesley V. effects of Postemopausal Hormone Replacement Therapy on Central Abdominal Fat, Glycemic Control, Lipid Metabolism, and Vascular Factors in Type 2 Diabetes: A prospective study. *Diabetes Care* 1999; 22:1401-1407
77. - Parkin DM, Muir C, Whelan SL. *Cancer incidence in five continents*. Vol I. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, Scientific Publications, 1992

78. - Pike MC, Spicer DV, Dahmouh L, Press MF, Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993; 15:17-35
79. - Harris JR, Lipman ME, Veronesi U, Willet WC. Breast cancer (1). *N Engl J Med* 1992; 327:319-28
- 80.- Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA*1997; 278:1407-14
81. - Clark GM. Do we really need prognostic factors in breast cancer? *Breast Cancer Res Treat* 1994; 30:117-26
- 82.- Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1995; 332:1589-93
83. - Dobson RH. The effects of prolonged HRT treatment in normal postmenopausal breast epithelium. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 64(1):106(abst no. 443)
84. - Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-59
85. - Dupont WD, Page DL. Menopausal estrogen replacement and breast cancer. *Arch Inter Med* 1991; 151:67-72
86. - Armstrong BK. Oestrogen therapy after menopause-boon or bane? *Med J Aust* 1988; 148:213-4
87. - Magnusson C, Baron JA, Correia N, Bergstrom R, Adami HO, Persson I. Breast cancer risk following long-term oestrogen and oestrogen-progestin-replacement therapy. *Int J Cancer* 1999; 81:339-44
- 88.- Del Priore G, Lee MJ. Estrogen progestin replacement therapy and risk of breast cancer. *JAMA* 2000; 284:691-4
89. - Spelsberg A, Rodler PM, Manson JE. Carbohydrate metabolism, obesity, and diabetes. In Douglas PS (ed). *Cardiovascular health and disease in women*. Philadelphia: WB Saunders, 1993; 191-216
90. - DeFronzo R, Ferranini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1990; 14:173-94
91. - Moller DE, Flier JS. Insulin resistance-mechanisms, syndromes, and implications. *N Engl J Med* 1991; 325:938-48

92. - Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 1988; 37:1595-607

ANEXOS

Fecha:

HISTORIA CLINICA:

NOMBRE: _____

EDAD: _____ años.

MENARCA _____ GESTA _____ PARA _____

ABORTO _____ LUI _____

MENOPAUSIA (FUR) _____

NATURAL _____ QUIRURGICA _____

PRESENCIA DE SINTOMATOLOGA VASOMOTORA:

SI _____ NO _____

Otro tipo _____

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS

Obesidad _____

Hipercolesterolemia _____

Hipertrigliceridemia _____

Hipotiroidismo _____

Hipertiroidismo _____

Ca. Cu _____

Ca. de mama _____

TA basal _____

TA final _____

FC _____

FR _____

PESO basal _____

PESO final _____

TALLA

I.M.C inicial (sin TRH) _____

I.M.C. final (con TRH) _____

LABORATORIO inicial fecha _____

resultados _____

LABORATORIO final fecha _____

Resultados _____

DOC cacu inicial

DOC cacu final

REPORTE DOCMA inicial

REPORTE DOCMA
final _____

FECHA INICIO TERAPIA REEMPLAZO
HORMONAL _____

FECHA TERMINO TERAPIA REEMPLAZO
HORMONAL _____

MASTOGRAFIA INICIAL

MASTOGRAFIA CONTROL

REACCIONES ADVERSAS AL FARMACO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACION EN
PROYECTOS DE INVESTIGACION CLINICA

Guadalajara, Jal.

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación titulado:

EFFECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL SOBRE EL INDICE DE MASA CORPORAL EN MUJERES POSMENOPAUSICAS DE ACUERDO AL TIEMPO DE EXPOSICION ADSCRITAS A LA U.M.F. No. 88.

Registrado ante el Comité de Investigación Medica, con el número: 2005-1306-04

El objetivo de este estudio es:

VALORAR SI LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL EN MUJERES POSMENOPAUSICAS MODIFICA EL PESO CORPORAL

Se me ha explicado que mi participación consistirá

en: _____

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son _____ los _____ siguientes:

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevaron a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención medica que recibo del Instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificara en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y firma de la paciente

Dra. Beatriz Eugenia López A
10459472