



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL DE LA MUJER
MÉXICO, DF

**“ESTUDIO COMPARATIVO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO
HORMONAL CON ESTRADIOL-DROSPIRENONA VS
TIBOLONA SOBRE LA CALIDAD DE VIDA
EN LA MUJER POST-MENOPAÚSICA”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

ANA LAURA ROLDÁN HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. MA. DE LA LUZ LINARES PÉREZ



MÉXICO, D.F.

2009



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**DR. LUIS ALBERTO VILLANUEVA EGAN
DIRECTOR MÉDICO
HOSPITAL DE LA MUJER**

**DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS
SUBDIRECTOR MÉDICO
HOSPITAL DE LA MUJER**

**DR. JOSÉ LUIS ROSAS RAMÍREZ
JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL DE LA MUJER**

**DRA. MARÍA DEL CARMEN CÓRDOVA MENDOZA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL DE LA MUJER**

**DR. ESTEBAN GARCÍA RODRÍGUEZ
JEFE DE LA DIVISIÓN DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL HOSPITAL DE LA MUJER
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA
HOSPITAL DE LA MUJER**

**DRA. MA DE LA LUZ LINARES PÉREZ
MÉDICO ADSCRITO A LA CLÍNICA DE CLIMATERIO DEL HOSPITAL DE LA MUJER**

AGRADECIMIENTOS

A DIOS:

Por ser mi luz y mí guía en la vida y darme la oportunidad de aprender de mis experiencias.

A MIS PADRES:

Por todo su apoyo y su amor, por ser mi ejemplo a seguir y porque gracias a sus esfuerzos he llegado hasta esta etapa de mi carrera. Los Amo.

A MI HIJO:

Por ser mi mayor ilusión y mi más grande motivación en la vida.

A MIS HERMANOS:

Por todo su cariño y apoyo a lo largo de mi vida y mi carrera.

A LA DRA. LINARES:

Por sus enseñanzas y su amistad durante mi residencia y por su apoyo en este trabajo.

A MIS MAESTROS:

Por sus enseñanzas, su paciencia y su gran aportación para que los residentes aprendamos bien el camino de la Ginecología y la Obstetricia.

A MARISOL Y HÉCTOR:

Por el apoyo y amistad que me han brindado.

ÍNDICE

Marco teórico	
Introducción	1
Menopausia	1
Cambios endocrinológicos de la menopausia	2
Antecedentes.....	4
Repercusiones de la menopausia en la salud de la mujer.....	4
Síntomas tempranos.....	4
Síntomas vasomotores	4
Insomnio	5
Depresión	5
Síntomas tardíos.....	7
Atrofia genital	7
Disfunción sexual.....	9
Enfermedad cardiovascular.....	9
Osteoporosis.....	11
Enfermedad de Alzheimer.....	14
Terapia de reemplazo hormonal	14
TRH y síntomas vasomotores.....	15
TRH y atrofia urogenital	16
TRH y osteoporosis.....	17
TRH y cognición.....	17
TRH y depresión.....	18
TRH y enfermedad cardiovascular	19
TRH e insomnio	20
TRH y trombosis	20
TRH y cáncer de mama	21
Progesterona y otras progestinas.....	22

Activación esteroidea tisular específica.....	23
Tibolona.....	23
Tibolona y síntomas climatéricos	25
Tibolona y función sexual.....	25
Tibolona y endometrio.....	26
Tibolona y lípidos.....	26
Tibolona y osteoporosis	27
Tibolona y cáncer de mama	27
Calidad de vida y menopausia	28
Planteamiento del Problema.....	31
Justificación	32
Hipótesis.....	33
Objetivos del estudio.....	34
Material y método	35
Tipo de población.....	35
Tipo de estudio	35
Criterios de selección.....	35
Tamaño de muestra.....	36
Instrumento.....	37
Análisis de la información	38
Resultados.....	41
Discusión	44
Conclusiones	48
Tablas.....	49
Figuras.....	56
Anexo	64
Bibliografía.....	66

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

MENOPAUSIA

La menopausia se refiere al cese permanente de la menstruación. Está determinada por la ausencia de la menstruación durante 12 meses consecutivos. En la mujer mexicana se presenta a una edad media de 47 ± 5 años. La posmenopausia contempla 12 meses siguientes a la menopausia. Esto es solamente un aspecto del climaterio, que corresponde a la terminación de la potencial vida reproductiva de la mujer, en el que experimenta cambios somáticos, endocrinológicos y psicológicos¹.

Los cambios que ocurren en la menopausia se relacionan tanto con el proceso de envejecimiento como con la disminución en los niveles de estrógeno, siendo difícil cuantificar los efectos respectivos de cada uno².

Desde el inicio de la presente década, se considera que una mujer que alcanza la menopausia, tiene una esperanza de vida hasta los 85 años de edad. En contraste, hace un siglo, a comienzos del siglo XX la esperanza de vida de la mujer era de aproximadamente 45 años de edad. De lo anterior, se deriva que en la actualidad, aproximadamente en una tercera parte de la vida, la mujer ya no producirá hormonas ováricas^{1,2}

Cambios Endocrinológicos de la Menopausia

Con la depleción folicular, la producción de esteroides por los folículos ováricos disminuye. La producción de estrógenos en la mujer post-menopáusica no se detiene totalmente, es decir, la producción de bajos niveles de estrógenos continúa de por vida ².

Los estrógenos que se producen después de la menopausia se derivan de los andrógenos, específicamente de la androstenediona, producida en la glándula adrenal y en el estroma del ovario. Los andrógenos se convierten en estrona a nivel del hígado, riñones y grasa periférica. La estrona es un estrógeno más débil que el estradiol.

En virtud de que los andrógenos se convierten en estrógenos a nivel de la grasa periférica, las mujeres con sobrepeso convierten más andrógenos a estrógenos, en comparación con las mujeres con un peso corporal normal. De allí, que las mujeres con sobrepeso, tienen menor riesgo de padecer enfermedades por deficiencia de estrógenos, como la osteoporosis; sin embargo, presentan mayor riesgo de enfermedades asociadas con producción estrogénica como el cáncer endometrial ³.

La menopausia no puede diagnosticarse con base únicamente en la cuantificación plasmática de estrógenos, debido a que existe un traslape en el rango de niveles normales bajos en la mujer pre-menopáusica durante la menstruación y los niveles en la mujer post-menopáusica. Para emitir el diagnóstico de menopausia, debe cuantificarse la concentración plasmática de la hormona folículo

estimulante (FSH); en caso de encontrar niveles > de 50 mIU/ml, entonces es muy probable el diagnóstico de menopausia ³.

La peri-menopausia comienza con la presentación de síntomas de hipo-estrogenismo y termina cuando cesa la menstruación. Durante este período no es infrecuente que los ciclos menstruales se vuelvan variables con periodos intermenstruales de 20 a 60 días ³.

Después de la edad de 40 años, es frecuente que se acorte la fase folicular del ciclo menstrual. Pueden intercalarse ciclos ovulatorios con ciclos anovulatorios, pudiendo ocurrir sangrado anovulatorio, que se refleja por la variación e imprevisibilidad en la cantidad de sangrado.

Conforme se aproxima la menopausia, también se presentan alteraciones en la fase lútea. Pueden ocurrir períodos de amenorrea con elevación durante algunos meses en los niveles plasmáticos de FSH, sugestivos de menopausia, seguidos por un ciclo ovulatorio ⁴.

Las repercusiones de la menopausia en la salud de la mujer incluyen síntomas vasomotores, atrofia urogenital, osteoporosis, enfermedad cardiovascular, declinación cognitiva y problemas sexuales ^{1,3}.

ANTECEDENTES

REPERCUSIONES DE LA MENOPAUSIA EN LA SALUD DE LA MUJER

SÍNTOMAS TEMPRANOS

Síntomas Vasomotores

Los bochornos constituyen un síntoma frecuente, experimentado hasta por el 75% de las mujeres post-menopáusicas. Cuando ocurren en la noche, causan interrupción del sueño, con la consecuente fatiga crónica, disminución en la concentración, labilidad emocional e irritabilidad. La mayoría de las mujeres experimentan enrojecimiento de la cara y la porción superior del cuerpo. La vasodilatación ocasiona una elevación en la temperatura periférica con la sensación subjetiva de calor. Debido a la disipación de calor derivada de la vasodilatación periférica, la temperatura central desciende y la mujer experimenta frío ⁵.

La fisiopatología de los bochornos vasomotores aún no está completamente dilucidada. Se sabe que su origen se encuentra en el centro termorregulador del hipotálamo. Las catecolaminas centrales (norepinefrina y dopamina) pueden alterar la liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y las neuronas de GnRH están muy cercanas al control central de la temperatura. De allí, se postula que un cambio en los neurotransmisores resultado de la depleción estrogénica, estimula la liberación de GnRH que a su vez altera al centro termorregulador. Por otra parte, estudios basados en modelos animales, sugieren que la disminución en los esteroides gonadales, ocasiona una disminución en la actividad de los opioides endógenos en el hipotálamo, produciendo en la mujer post-menopáusica síntomas similares a la abstinencia de opioides ^{3,5}.

Insomnio

El insomnio como parte del síndrome climatérico en la mujer post-menopáusica, puede ocurrir por una parte, en asociación con cambios hormonales y, por otra, asociarse con alteraciones psicológicas como depresión mayor y trastornos de ansiedad.

Las modificaciones en el sueño en la mujer post-menopáusica han sido parcialmente atribuidas a un cambio en el perfil de las hormonas sexuales, que pueden afectar el sueño directamente ó bien a través de un efecto sobre la temperatura corporal (bochornos), sobre el ritmo circadiano o la reactividad al estrés.

Los trastornos subjetivos del sueño y la fatiga se encuentran entre las molestias más frecuentes en la mujer peri-menopáusica. Está demostrado que aproximadamente 42% de mujeres post-menopáusicas presentan trastornos del sueño. Jaszman et al y Ballinger et al a partir de diversos estudios infirieron que el insomnio es resultado de cambios hormonales en virtud de que evidenciaran que la frecuencia de insomnio se incrementa conforme disminuye el nivel de estrógeno durante la post-menopausia⁶.

Depresión

Está descrito que en algunas mujeres, la vulnerabilidad para los trastornos depresivos se intensifica por las fluctuaciones hormonales que ocurren en la fase lútea tardía⁶, el período postparto⁷ y durante el periodo de la peri-menopausia⁸. Sin embargo, después del período asociado con la

transición de la menopausia, la incidencia de depresión en las mujeres postmenopáusicas es similar a la de los hombres ⁹. Es evidente que diversos factores genéticos, psicosociales y ambientales, contribuyen al riesgo individual de la depresión; sin embargo, importantes datos experimentales apoyan el papel independiente que tienen las influencias hormonales en la expresión de los síntomas depresivos ⁹.

Depresión e influencias hormonales

La mayoría de mujeres no experimentan depresión o síntomas depresivos durante la transición menopáusica ⁹. Sin embargo, diversos estudios epidemiológicos han establecido que para algunas mujeres, el período de la transición menopáusica confiere un mayor riesgo para el desarrollo de alteraciones emocionales en comparación con el período de la pre-menopausia, reportando una razón de momios de 1.8 a 2.9 ¹⁰. El antecedente personal de depresión es uno de los predictores más importantes para el desarrollo de un episodio depresivo durante este período ¹⁰. Información derivada de un estudio realizado en la Universidad de Harvard, demostró que la mujer en la perimenopausia tiene casi el doble de riesgo de presentar un nuevo Desorden Depresivo Mayor en comparación con la mujer en la pre-menopausia (16.6% vs. 9.5%, respectivamente, razón de momios 1.9). Estos datos fueron obtenidos a partir de una cohorte prospectiva que incluyó 460 mujeres premenopáusicas con edades entre 36 a 45 años y sin antecedente de Depresión Mayor ¹⁰. Adicionalmente, este riesgo se acentuó por la presencia de Síntomas Vasomotores (SV), usualmente referidos como bochornos o sudores nocturnos. Específicamente, más de un tercio de mujeres perimenopáusicas quienes reportaron SV también experimentaron síntomas depresivos. En aproximadamente 20% de estas mujeres, los síntomas depresivos fueron consistentes con el diagnóstico de Desorden Depresivo Mayor ¹⁰. Blumel et al señalaron una posible asociación entre el

riesgo de depresión y la presencia de SV ¹¹. En un estudio realizado en una clínica de atención primaria para la mujer, se reportó que mujeres peri-menopáusicas con SV tuvieron un riesgo cuatro veces mayor de presentar depresión en comparación con mujeres sin SV ¹².

En una importante investigación, Freeman et al estudiaron mujeres con síntomas depresivos de reciente presentación, encontrando que el incremento en la variabilidad de hormonas reproductivas, incluyendo al estradiol y a la FSH se asociaba de manera significativa con el diagnóstico de depresión de acuerdo con los criterios del DSM-IV, y efectuaron ajustes de variables confusoras incluyendo el tabaquismo, el IMC, síndrome premenstrual, bochornos, insomnio, estado de salud, empleo y estado marital ¹³. Aún más interesante fue la asociación entre la duración de la peri-menopausia y el mayor riesgo de depresión. Estos hallazgos sugieren que mientras más duradero el lapso en que la mujer experimente este período de inestabilidad hormonal mayor es el riesgo de depresión. Hipótesis recientes sugieren que la asociación entre el Desorden Depresivo Mayor y la presencia de SV resulta de un mecanismo fisiopatológico subyacente común y vías asociadas que son impactadas por los cambios hormonales ¹³.

SÍNTOMAS TARDÍOS

Atrofia Genital

Vulva

La vulva en la post-menopausia tiene poca grasa subcutánea y tejido elástico, resultando en un estrechamiento de su abertura, con escaso vello púbico. Los labios mayores se retraen más que los

labios menores. Las glándulas de Bartholin secretan menor cantidad de fluido para su lubricación y, frecuentemente la resequedad vaginal se convierte en un problema ³.

Vagina

La mucosa vaginal en la post-menopausia pierde sus papilas, existe aplanamiento de sus pliegues y sus paredes se tornan más lisas y delgadas. Estos cambios frecuentemente ocasionan dispareunia, ardor y sangrado ocasional a consecuencia de pequeñas fisuras en la pared vaginal. En mujeres quienes no tienen relaciones sexuales, la vagina se torna estenótica. Además, con la disminución de la producción estrogénica, el contenido vaginal de glucógeno disminuye y el pH se eleva, causando inhibición de los lactobacilos, favoreciendo la proliferación de otros micro-organismos, incluyendo estreptococo, estafilococo, difteroides y coliformes. Estas bacterias frecuentemente son responsables de flujo vaginal e infecciones vaginales después de la menopausia. En estos casos, los antibióticos proporcionan únicamente alivio temporal ¹⁴.

Uretra

La uretra proviene del mismo origen embrionario que la vagina (seno urogenital) y presenta también cambios atróficos en la post-menopausia. Algunas mujeres presentan problemas de disuria y urgencia en ausencia de infección ¹⁴.

Útero

Con la depleción de estrógenos, el útero en la post-menopausia se torna más pequeño y de *consistencia* firme. Asimismo, disminuye su vascularidad y en caso de existir leiomiomas, éstos disminuyen de tamaño. Ocurre migración interna de la unión escamo-columnar, dificultando el diagnóstico de cáncer cervical. Las trompas de Falopio muestran pérdida de cilios^{3,14}.

Disfunción Sexual

Numerosas mujeres experimentan disfunción sexual, aunque su incidencia exacta y la etiología permanecen sin dilucidarse. La disfunción sexual puede indicar una disminución en el interés o en el deseo de iniciar la actividad sexual; así como también una disminución en la capacidad para alcanzar el orgasmo en las relaciones sexuales. La etiología de la disfunción sexual es multifactorial e incluye problemas psicológicos como la depresión o trastornos de ansiedad, conflictos con la pareja, antecedentes de abuso sexual, uso de fármacos o bien problemas físicos como la endometriosis o la vaginitis atrófica¹⁵.

Enfermedad Cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (CVD) representa la principal causa de mortalidad entre las mujeres de países industrializados: > del 50% de mujeres post-menopáusicas fallecen por CVD. Se postula que los estrógenos desempeñan un papel protector contra la aterosclerosis, debido a que su incidencia es mucho menor antes de la menopausia. La mujer pre-menopáusica tiene aproximadamente 1/5 parte de mortalidad por CVD en comparación con el hombre; sin embargo, después de la menopausia se incrementa exponencialmente la mortalidad, aproximándose a la del hombre¹⁶. Una posible

explicación es que los estrógenos en la mujer pre-menopáusica confieren cierta protección, la cual se pierde con la menopausia. Esta observación, se fundamenta en que aquellas mujeres con menopausia prematura quirúrgica (ooforectomía bilateral) y que no utilizan estrógenos, muestran el doble de riesgo de CVD en comparación con mujeres pre-menopáusicas como grupo control. Por otra parte, la mayoría de estudios epidemiológicos indican que las mujeres post-menopáusicas quienes utilizan estrógenos, tiene una incidencia menor de CVD en comparación con aquellas quienes no lo utilizan.

La mujer pre-menopáusica parece tener un efecto protector contra CVD por sus niveles típicamente bajos de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y niveles elevados de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en comparación con hombres de la misma edad. Sin embargo, coincidente con la disminución estrogénica, los niveles de LDL se incrementan en la menopausia y eventualmente exceden a los del hombre. Se postula que la pérdida de estrógenos en la menopausia ocasiona esta elevación de LDL, debido a que en las mujeres post-menopáusicas con reemplazo de estrógenos se encuentra una disminución en los niveles de LDL de un 15% a 19% por incremento en la depuración de LDL de la circulación. En contraste, los niveles de HDL declinan solo un 5% en la menopausia¹⁷.

La menor incidencia de CVD en mujeres post-menopáusicas con reemplazo de estrógenos puede ser resultado tanto del incremento en los niveles de HDL como disminución en LDL. La magnitud de estos cambios lipídicos inducidos por el tratamiento con estrógenos orales se estima que disminuyen la incidencia de CVD hasta un 40%¹⁷.

Los estrógenos pueden ejercer un efecto protector contra CVD independientemente de los niveles de lipoproteínas. Los estrógenos parecen retardar la oxidación de LDL, disminuyendo su aterogenicidad. Asimismo, pueden interferir con la captación de LDL por las paredes de los vasos sanguíneos, dificultando el desarrollo de un ateroma endotelial.

Existe evidencia de que los estrógenos actúan directamente promoviendo vasodilatación. Esta acción, puede ser mediada indirectamente por incremento en los niveles de prostaciclina que tiene acción vasodilatadora y disminución en los niveles de tromboxano que es un vasoconstrictor. El efecto vasodilatador de los estrógenos puede ser aún más directo, en virtud de que existen receptores de estrógenos en el sistema vascular. La unión de estrógenos a sus receptores endoteliales puede estimular la liberación de óxido nítrico, que es un potente vasodilatador endógeno ¹⁸.

Osteoporosis

La osteoporosis corresponde a la reducción en la masa de hueso estructural por unidad de volumen. Se estima que el 20% de las mujeres >80 años de edad presentaran fractura de cadera por osteoporosis. De éstas, 15% fallecerán en los tres meses siguientes a la fractura por complicaciones de edema pulmonar, infarto al miocardio y embolia pulmonar. Las fracturas vertebrales por compresión también se asocian con una importante morbilidad, y afectan hasta 25% de mujeres \geq 60 años de edad.

La osteoporosis ocurre cuando la tasa de reabsorción (por osteoclastos) excede a la tasa de formación ósea (por osteoblastos) ¹⁹.

Existe un dramático incremento en la incidencia de fracturas en mujeres después de los 40 – 50 años de edad. La masa ósea de las mujeres disminuye rápidamente después de los 50 años. El evento crítico que ocasiona esta pérdida ósea acelerada es la depleción de estrógenos.

Es importante conocer los factores de riesgo para la osteopenia. Los factores no modificables incluyen la edad, raza caucásica o asiática, historia familiar, antecedente de fractura, menopausia precoz y ooforectomía. Entre los factores modificables se encuentra un deficiente consumo de calcio y vitamina D, el tabaquismo y el sedentarismo. Las condiciones médicas que se asocian con un mayor riesgo de osteoporosis incluyen anovulación (por exceso de ejercicio o trastornos alimentarios), hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad renal crónica, y enfermedades que requieren administración a largo plazo de corticosteroides ²⁶.

La cuantificación de la Densidad Mineral Ósea (DMO) puede utilizarse para diagnosticar osteoporosis, determinar el riesgo de fractura e identificar a las mujeres quienes se beneficiarían de intervenciones terapéuticas. La densitometría dual con rayos x de la cadera y columna representa la principal técnica para evaluar la DMO ²⁰.

Factores de Riesgo para Osteoporosis

No modificables

- Edad
- Raza (caucásica, asiática)
- Menopausia temprana
- Antecedente de fractura
- Antecedentes familiares de osteoporosis

Modificables

- Consumo insuficiente de calcio y vitamina D
- Tabaquismo
- Bajo peso corporal
- Consumo excesivo de bebidas alcohólicas
- Sedentarismo

Condiciones médicas asociadas

- Hipertiroidismo
- Hiperparatiroidismo
- Enfermedad renal crónica
- Entidades que requieren administración prolongada de corticosteroides

La DMO se expresa como el T-score, que equivale al número de desviaciones estándar de la media en una mujer joven con buen estado de salud. Un T-score por arriba de -1 se considera normal, un valor entre -1 y -2.5 denota osteopenia y un valor por debajo de -2.5 indica osteoporosis.

Se recomienda evaluar la DMO en toda mujer ≥ 65 años de edad, independientemente de los factores de riesgo para osteoporosis y en la mujer post-menopáusica joven con uno o más factores de riesgo

20

Enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es el tipo más frecuente de demencia. Las mujeres tienen mayor riesgo para el desarrollo de esta entidad en comparación con los hombres. En el estudio "Women's Health Initiative (WHI) se evidenció que las mujeres con TRH presentaron un incremento al doble en el riesgo para desarrollar demencia, particularmente enfermedad de Alzheimer. Adicionalmente, el uso de TRH se asoció con un efecto adverso sobre la función cognoscitiva. En virtud de un incremento en la frecuencia de enfermedad cerebrovascular en mujeres con Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH), es posible que ocurran pequeños eventos cerebrovasculares que pasen inadvertidos, incrementando el riesgo de demencia²¹.

TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

La terapia hormonal post-menopáusica se utiliza en el manejo de los síntomas climatéricos que repercuten sobre la calidad de vida en una cantidad sustancial de mujeres. Los beneficios que se

postulan de la TRH incluyen la disminución de los síntomas menopáusicos con un incremento en la calidad de vida, prevención de la pérdida ósea, protección general contra la atrofia urogenital, preservación de la función cognitiva y posiblemente prevención de enfermedades cardiovasculares y demencia. Existen pocos estudios epidemiológicos en donde se refiere que las mujeres con terapia estrogénica (TE) presentan menor riesgo de desarrollar cáncer de colon. Las ventajas de la TRH deben considerarse en conjunto con sus potenciales riesgos tales como un incremento en la frecuencia de tromboembolismo, riesgo cardiovascular y estudios epidemiológicos indican una mayor incidencia de cáncer de mama ²².

TRH y Síntomas Vasomotores

La terapia sistémica con estrógenos representa el tratamiento más efectivo para los SV. A pesar de que la dosis estándar usualmente es efectiva, se ha visto que las mujeres jóvenes y aquellas en quienes se realizó de manera reciente ooforectomía, pueden requerir dosis elevadas para control de los síntomas. La mujer sana que se encuentra en la transición menopáusica y experimenta bochornos pero aún esta menstruando, puede beneficiarse con la administración de contraceptivos orales. El tratamiento con dosis muy bajas de estrógenos usualmente es efectivo para el alivio de los bochornos en la mayoría de las mujeres. La administración oral de dosis muy bajas de estrógenos conjugados y esterificados (0.3 mg/día) o bien de estradiol transdérmico (0.025 mg/semana) frecuentemente es efectiva y se asocia con mínimos efectos secundarios y estimulación endometrial. La terapia con progestinas debe administrarse conjuntamente en el caso que la mujer no esté histerectomizada ^{5, 23}.

En virtud de que los SV al parecer se relacionan con la supresión estrogénica y no solo con niveles bajos de estrógenos, cuando se desea suspender la TE, la dosis debe reducirse paulatinamente durante el transcurso de varios meses. La supresión súbita, puede ocasionar el retorno de los SV. Esta recomendación se basa únicamente en la experiencia clínica ya que no existen estudios controlados que evalúen la manera óptima para suspender la terapia hormonal.

En el caso de que la mujer no desee terapia con estrógenos o bien, si está contraindicada, pueden intentarse alternativas disponibles. La terapia únicamente con progestinas resulta eficaz en algunas mujeres. El acetato de medroxiprogesterona (20 mg/día) y el acetato de megestrol (20 mg/2 veces por día) pueden ser eficaces en el tratamiento de los SV en algunas mujeres ²⁴.

TRH y Atrofia Urogenital

La terapia sistémica con estrógenos es efectiva para el alivio de la resequedad vaginal, dispareunia y síntomas urinarios. Para las mujeres que no desean terapia con estrógenos sistémicos, pueden optar por su aplicación tópica, en virtud de que su absorción sistémica es mínima e incluso pueden administrarse a mujeres que padecen cáncer de mama. Las dosis bajas de estrógenos en crema (0.5 g) son eficaces cuando se utilizan de 1 a 3 ocasiones por semana. También puede aplicarse una tableta vaginal de estradiol (25 µg) dos veces por semana. Asimismo, existen anillos vaginales con estrógenos que liberan (7.5 µg/día) y se colocan en la vagina cada tres meses. No debe recomendarse el uso de progestinas en mujeres que utilizan estrógenos vaginales.

La terapia vaginal con estrógenos al parecer disminuye los síntomas urinarios, como la frecuencia y la urgencia, así como también reduce el riesgo de infecciones urinarias recurrentes en la mujer postmenopáusicas. El efecto sobre la incontinencia urinaria es menos evidente ²⁵.

TRH y Osteoporosis

La terapia hormonal es efectiva en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. En estudios observacionales, la terapia con estrógenos ha demostrado una disminución en la frecuencia de factores relacionados con osteoporosis en aproximadamente 50%, especialmente cuando se inicia poco después de que se establece la menopausia y se continúa por largo plazo. También disminuye la frecuencia de fracturas en mujeres con osteoporosis establecida. El estudio WHI confirmó una reducción significativa (34%) en la frecuencia de fracturas de cadera en mujeres con terapia hormonal, después de un período de seguimiento a 5 años. Estudios recientes demuestran que incluso la administración de dosis muy bajas de estrógenos combinadas con calcio y vitamina D produce un incremento significativo en la DMO en comparación con placebo ²⁰.

TRH y Cognición

En un meta-análisis reciente considerado como relevante por diversos autores, se concluyó que de todos los estudios observacionales realizados en los últimos 35 años, el uso de TRH se asocia con una disminución en el riesgo para desarrollar demencia, con una razón de momios (OR) = 0.66 (IC 95% = 0.53-0.82). En otro estudio de meta-análisis, Yaffe et al indicaron una reducción global del 29% en el riesgo para el desarrollo de demencia en pacientes quienes utilizan TE.

Por otra parte, en una extensa revisión de diversos estudios de casos y controles, la disminución en el riesgo para desarrollar demencia no mostró diferencias significativas entre mujeres con TE en comparación con mujeres quienes no utilizaron TE. Así, en la actualidad, diversos autores consideran que la información sobre el uso de estrógenos para la prevención de la demencia, cuando más resulta promisorio pero de ninguna manera concluyente ²⁶.

TRH y depresión

Si se considera que la transición a la menopausia constituye un período de riesgo para alteraciones emocionales, entonces resulta crítico el manejo adecuado de la depresión, debido a la morbilidad asociada con estos trastornos.

En un ensayo clínico controlado, se utilizó estradiol transdérmico (50 a 100 µg/día) obteniéndose una remisión parcial o completa de episodios depresivos en 60% a 70% de las pacientes durante un tratamiento por 4 a 12 semanas, comparativamente con 20% - 30% en pacientes quienes recibieron únicamente placebo. La TE brinda beneficio desde el primer mes de su administración; sin embargo, no existen estudios a largo plazo para poder indicar la duración requerida para conseguir un beneficio antidepressivo sostenido. Por otra parte, a pesar de la evidencia clínica de que el uso de progestágenos puede causar irritabilidad y fatiga, pocos estudios sugieren que el uso cíclico de progesterona puede causar deterioro emocional en aquellas pacientes en quienes los síntomas depresivos responden a TE ²⁷.

TRH y Riesgo de Enfermedad Cardiovascular

Diversos estudios epidemiológicos indican una reducción en el Riesgo Relativo (RR) de eventos cardiovasculares en mujeres que utilizan TRH. Sin embargo, el único ensayo clínico controlado con placebo, sobre el efecto de los estrógenos en el riesgo cardiovascular en la mujer post-menopáusica denominado “Hormone Replacement Therapy and Heart Disease Prevention Study” (HERS) no demostró efecto benéfico en mujeres con TRH (estrógenos conjugados 0.625 mg/día más acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg/día) con diagnóstico de enfermedad arterial coronaria. En el estudio HERS se concluyó que resulta inadecuado iniciar TRH con estrógenos y progestinas de manera posterior al diagnóstico de enfermedad arterial coronaria, particularmente en mujeres con un riesgo evidente de enfermedad tromboembólica, pero no se excluye un efecto cardioprotector en mujeres sin enfermedad arterial coronaria establecida²⁸.

Estudios *in vitro* y estudios *in vivo*, han demostrado efectos favorables de los estrógenos sobre la función endotelial. El endotelio desempeña un papel importante en el estado contráctil de los vasos sanguíneos, y modula diversas funciones importantes que incluyen la agregación plaquetaria, adhesión de monocitos, proliferación de músculo liso y oxidación de lípidos. Se sabe que la edad, la hipercolesterolemia, la diabetes y el tabaquismo afectan de manera importante la función endotelial. A pesar de que la administración de estrógenos restaura la disfunción endotelial secundaria a deficiencia estrogénica, no existe evidencia de que reviertan el daño endotelial secundario a otras causas²⁸.

La prevención de la enfermedad cardiovascular en la mujer incluye el control de peso, prevención y tratamiento de la hipertensión, diabetes mellitus, hiperlipidemia y suspensión del tabaquismo. La principal preocupación con relación al uso de estrógenos en la post-menopausia es el no ocasionar efectos adversos en mujeres sintomáticas con enfermedad cardiovascular pre-existente. Sin embargo, no deben descartarse sus beneficios potenciales en la prevención de la enfermedad cardiovascular. Existe una sólida evidencia que muestra una reducción en la enfermedad cardiovascular aterosclerótica por el uso de TRH en mujeres post-menopáusicas sin enfermedad establecida. Una proporción de este efecto se atribuye a modificaciones en el perfil de lipoproteínas y lípidos en plasma, aunque la acción de los estrógenos sobre la función endotelial al parecer también es de gran importancia²⁸.

TRH e Insomnio

Existen diversos estudios en relación con los efectos polisomnográficos de la TRH. Está demostrada una disminución en el despertar y un incremento en el sueño REM a las 8 semanas de TE, en comparación con controles sin TE. Asimismo, existe menor frecuencia en el despertar asociada con bochornos. Recientemente, se observó que la TE restaura el electroencefalograma (EEG) normal del sueño incrementando el sueño REM y disminuyendo el despertar normal en el sueño de onda lenta y la actividad delta del primer ciclo del sueño²⁹.

TRH y Trombosis

El riesgo para eventos tromboembólicos en mujeres quienes no utilizan TRH en la sexta década de la vida es aproximadamente de 1 en 10,000 mujeres, y se ha visto que se incrementa al triple en

mujeres que utilizan TRH. Es importante considerar el incremento en el riesgo de trombosis con la edad, ya que el efecto multiplicativo de estrógenos orales para una mujer de 60 años, es muy superior al que se describe para mujeres de 50 años de edad. Por otra parte, se ha demostrado que la combinación de estradiol oral con noretisterona incrementa la producción de trombina y fibrina, reduce la actividad fibrinolítica inhibitoria del plasma e incrementa la fibrinólisis. Adicionalmente, la terapia oral se asocia con un incremento en los niveles plasmáticos del factor IX, resistencia a la proteína C activada y disminución en los niveles del antígeno activador del plasminógeno tisular. Estos efectos no ocurren con los estrógenos administrados por vía transdérmica. La diferencia sobre el efecto de los parámetros trombóticos entre el régimen oral y transdérmico es importante y está siendo materia de diversas investigaciones³⁰.

TRH y Cáncer de Mama

El cáncer de mama es una entidad cuya tasa de incidencia es mayor en la mujer durante los años de la post-menopausia, que corresponde a un estado de deficiencia estrogénica relativa.

Después de la menopausia, el tejido graso se convierte en la fuente principal del organismo para la producción de estrógenos, incluyendo el tejido graso que se encuentra dentro de la mama, que convierte andrógenos circulantes en estrógenos³¹.

Existe la importante preocupación de si la TRH en la post-menopausia es la causa de un incremento en la frecuencia de cáncer de mama y si la terapia a largo plazo se relaciona con un mayor incremento en el riesgo de padecer esta entidad. En un estudio en el que se evaluaron 52,000 mujeres con

cáncer de mama y 108,000 controles, no se encontró un incremento significativo en el riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres que utilizan TRH por un lapso menor a cinco años. En mujeres quienes utilizaron TRH con o sin progestinas por más de cinco años, se reportó un RR de 1.35. Diversos estudios indican que el uso simultáneo de progestinas conlleva un mayor riesgo para desarrollar cáncer de mama en comparación con el uso únicamente de estrógenos ³².

En resumen, diversos estudios epidemiológicos sugieren un incremento moderado en el riesgo para desarrollar cáncer de mama en mujeres quienes han utilizado TRH combinada por un periodo mayor a cinco años. Se están realizando investigaciones para esclarecer si dicho incremento es debido al uso exclusivo de estrógenos o bien es exacerbado por la co-prescripción de una progestina y, si existe alguna diferencia entre el régimen de administración oral y la aplicación transdérmica ³³.

Progesterona y otras progestinas

De manera reciente, en diversos estudios prospectivos se reportó que los efectos benéficos cardioprotectores de la TE en muchas ocasiones disminuyen por el incremento en la frecuencia de hipertensión arterial. En algunas mujeres susceptibles puede ocurrir un incremento en el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (SRAA), en la presión arterial y en el peso corporal debido a los efectos de los estrógenos sobre la retención de agua y sodio ²⁸.

La progesterona puede contrarrestar la estimulación del SRAA por competencia con al aldosterona a nivel de los receptores de mineralocorticoides.

A pesar de la disponibilidad de la progesterona natural micronizada, la mayoría de las combinaciones comerciales contienen una progesterona sintética derivada de 19-nortestosterona (acetato de noretisterona) o de 17-β-hidroxiprogesterona (acetato de medroxiprogesterona)³³.

Todas las progesteronas/progestinas que se utilizan en la TRH ejercen actividad progestacional para contrarrestar los efectos proliferativos de los estrógenos sobre el endometrio y únicamente la Drospirenona (DRSP) tiene también actividad anti-mineralocorticoide. La DRSP es una progestina reciente derivada de la 17-β-espironolactona, con efectos anti-andrógenicos y anti-aldosterona. La combinación de DRSP/E2 está aprobada para el tratamiento de los síntomas por deficiencia estrogénica en la mujer post-menopáusica³⁴.

Está demostrado que la combinación DRSP/E2 ejerce efectos anti-hipertensivos significativos en mujeres post-menopáusicas que padecen hipertensión arterial (con y sin diabetes tipo 2), favoreciendo el efecto de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de fármacos antagonistas de receptores de angiotensina³⁵.

Activación Esteroidea Tisular Específica

Tibolona

La tibolona es un esteroide sintético que tiene propiedades estrogénicas, androgénicas y progestacionales. Ha sido utilizado en Europa durante casi dos décadas, principalmente para la prevención de la osteoporosis post-menopáusica y el tratamiento de los síntomas climatéricos³⁶.

La tibolona, por sí misma carece de actividad biológica; sus efectos resultan de la actividad de sus metabolitos sobre diversos tejidos. Después de su administración, la tibolona es metabolizada rápidamente en 3α -hidroxitibolona (3α -OH-tibolona) y 3β -OH-tibolona, que también están presentes en una forma inactiva y sulfatada. Un tercer compuesto, el $\Delta 4$ -isómero, se forma directamente a partir de la tibolona o bien de la 3β -OH-tibolona. Los metabolitos 3α y 3β -OH-tibolona se unen exclusivamente a los receptores estrogénicos (RE), mientras el $\Delta 4$ -isómero tiene afinidad por los Receptores Progestacionales (RP) y los Receptores Androgénicos (RA) pero no por los estrogénicos³⁶.

Las concentraciones de los metabolitos de la tibolona y la regulación metabólica de las actividades hormonales, varían dependiendo el tipo tisular. La tibolona tiene efectos estrogénicos sobre el hueso y el tejido vaginal. En el tejido endometrial, el $\Delta 4$ -isómero funciona como un progestágeno, mientras en el cerebro y en el hígado tiene efectos androgénicos³⁶.

A nivel del tejido mamario, las principales acciones de la tibolona consisten en una fuerte inhibición de la actividad sulfatasa y una inhibición débil de la 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, con el consecuente bloqueo de la conversión de estrona sulfato a E2.

La tibolona cuando se administra por vía oral, se absorbe rápidamente, apareciendo en plasma a los 30 minutos, alcanzando su pico máximo en 4 horas. La tibolona se metaboliza principalmente a nivel hepático y se excreta por la orina y las heces. Su vida media de eliminación es aproximadamente de 45 horas³⁶.

Efectos de la Tibolona sobre los Síntomas Climatéricos

Existen diversos ensayos clínicos de tibolona controlados con placebo en los cuales se reporta una reducción significativa en los bochornos y en la sudoración en mujeres quienes utilizan tibolona. Cuando los efectos de la tibolona sobre los bochornos fueron comparados con la TRH, se evidenció una reducción similar con ambas modalidades terapéuticas.

Numerosos ensayos clínicos reportan un efecto benéfico de la tibolona sobre la labilidad emocional, la frecuencia de cefalea, la inestabilidad psicológica y el insomnio.

En un ensayo clínico que incluyó mujeres jóvenes con ooforectomía e histerectomía, Crona et al encontraron que la tibolona y el valerato de E2 redujeron los bochornos y mejoraron el estado de ánimo, en una proporción similar. En otro estudio, Genazzani encontró que la tibolona incrementó la concentración de β -Endorfina y postuló que esta acción contribuye a la mejoría en el estado de ánimo en la mujer post-menopáusica^{37,38}.

Efectos de la Tibolona sobre la Función Sexual

Se considera que la tibolona mejora la función sexual. Esto es plausible debido a que se correlaciona a la Testosterona (T) con un incremento en la libido y en la actividad sexual, y la tibolona tiene actividad androgénica. Está demostrado que la mujer post-menopáusica en promedio tiene 30% menores niveles circulantes de T en comparación con los encontrados en la mujer pre-menopáusica. En un estudio reciente, Dören et al encontraron que las mujeres tratadas con tibolona tienen niveles más

elevados de T libre en comparación con mujeres tratadas con E2/Acetato de Noretisterona (NETA). Por otra parte, en un estudio reciente Laan reportó que la tibolona mejoró significativamente los aspectos fisiológicos de la función sexual en la mujer post-menopáusica, tales como el flujo sanguíneo vaginal y la lubricación vaginal, así como también aspectos psicológicos relacionados con el deseo sexual³⁹.

Efectos de la Tibolona sobre el Sangrado y el Endometrio

A nivel endometrial, la tibolona actúa mediante su metabolito $\Delta 4$ -isómero que carece de actividad estrogénica, pero tiene actividad progestacional; de allí, que no estimula al tejido endometrial y no requiere la adición de un progestágeno para proteger al endometrio.

Únicamente existen dos ensayos clínicos que comparan los efectos de la tibolona con E2/NETA sobre el sangrado vaginal. Los resultados muestran que la combinación de E2/NETA ocasiona el doble de episodios de sangrado. Las mujeres que presentaron sangrado con la tibolona usualmente tienen una menopausia reciente y quizá tengan una considerable cantidad de estrógenos. Por esta razón, actualmente se recomienda el uso de tibolona únicamente en mujeres quienes han tenido 12 meses de amenorrea⁴⁰.

La Tibolona y su Efecto sobre los Lípidos

En comparación con placebo, la tibolona reduce las HDL en aproximadamente 34% y disminuye los triglicéridos aproximadamente un 25%, pero no muestra efecto sobre LDL. Se postula que la

reducción en HDL puede deberse a su efecto androgénico sobre el hígado. Por otra parte, se ha observado que la tibolona causa un incremento en la hemoglobina, en la anti-trombina III, en el plasminógeno y en la cuenta plaquetaria. Aún no se ha dilucidado la implicación clínica de estos efectos ⁴¹.

Tibolona y Osteoporosis

En mujeres con menopausia reciente se ha demostrado que la tibolona causa un incremento del 15% en la DMO a nivel lumbar. De manera específica, en mujeres con osteoporosis establecida se observa que la tibolona incrementa un 12% la DMO a nivel lumbar. Sin embargo, aún falta información sobre la reducción en la frecuencia de fracturas en mujeres post-menopáusicas tratadas con tibolona ²⁰.

Tibolona y Cáncer de Mama

El efecto de la tibolona sobre las células del tejido mamario ha sido extensamente estudiado. Chetrite encontró que la 3 α -OH-tibolona es un potente inhibidor de la actividad sulfatasa y un inhibidor débil de la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa, de allí que inhibe la formación de estrógenos activos. Gompel encontró que la tibolona tiene actividades antiproliferativas y pro-apoptóticas en las células cancerosas de la mama. Por lo anterior, disminuye la tasa de proliferación e incrementa la diferenciación y la apoptosis. En vista de tales efectos, la tibolona reduce el riesgo de cáncer de mama. Lo anterior debe confirmarse en ensayos clínicos realizados con una adecuada población de mujeres post-menopáusicas ⁴².

CALIDAD DE VIDA Y MENOPAUSIA

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) ha surgido como un importante resultado de la evaluación en la progresión de las enfermedades.

La CVRS en términos generales denota aspectos de la vida que pueden afectarse con mayor frecuencia debido a modificaciones en el estado de salud, que generalmente se visualizan como multidimensionales y constan de las siguientes áreas: Salud física y funcionamiento, funcionamiento emocional, limitaciones en el rol y funcionamiento social ⁴³.

La principal área de investigación se ha enfocado en comprender el impacto de la enfermedad en la CVRS, y se ha realizado en grupos poblacionales específicos caracterizados por enfermedades físicas y discapacidades ¹⁹.

El marco conceptual desarrollado por Wilson y Cleary proporciona una forma útil de considerar la CVRS. De acuerdo con este modelo, la CVRS puede estar influida por variables biológicas y fisiológicas, síntomas y estado funcional. Por otra parte, las características del individuo tales como la personalidad y el estado psicológico, así como las características del ambiente como estrés, nivel socioeconómico y redes sociales de apoyo pueden influir sobre los síntomas y estado funcional y directamente sobre CVRS ⁴⁵.

El interés en la asociación entre la menopausia y la CVRS se ha incrementado recientemente. La menopausia y sus síntomas asociados se considera que tiene un impacto negativo en la calidad de vida ⁴⁵.

Es un hecho que la transición a la menopausia y la post-menopausia se acompañan de importantes cambios físicos y psicológicos en la vida de la mujer. La atención óptima de la salud requiere de una manera práctica para cuantificar y monitorizar los cambios que acontecen en el área física, conductual, cognitiva y emocional. Para la evaluación de la mujer en estas áreas se han desarrollado algunos cuestionarios, siendo los más utilizados ⁴⁶.

- La escala de Greene
- Women's Health Questionnaire (WHQ)
- Qualifemme
- Menopause-Specific QOL Questionnaire (MENQOL)
- Menopausal Symptoms List (MSL)
- Menopause Rating Scale (MRS)
- Menopausal Quality of Life Scale (MQOL)
- Utian Menopause Quality of Life Scale (QQOL)

Estos instrumentos han demostrado constituir una fuente sumamente valiosa de información para los clínicos e investigadores en la evaluación del espectro de los típicos síntomas de la mujer post-

menopáusica, modificaciones por la implementación de TRH y diversas medidas encaminadas a mejorar la calidad de vida de la mujer⁴⁶.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La TRH es ampliamente recomendada para el tratamiento de los síntomas post-menopáusicos. Los bochornos son la manifestación más frecuentemente referida en la mujer post-menopáusica. Otros efectos de la disminución en la producción estrogénica en la post-menopausia incluyen inestabilidad vasomotora (náusea, cefalea, palpitaciones, sudoración nocturna) y manifestaciones urogenitales (resequedad vaginal, incontinencia urinaria). Asimismo, pueden presentarse manifestaciones en la esfera psicológico-cognoscitiva en forma de depresión, ansiedad, irritabilidad, insomnio, falta de concentración. Lo anterior, ocasiona un impacto negativo en la CVRS de la mujer.

En ausencia de alguna contraindicación específica, la TRH a corto plazo (< 5 años) continúa reconociéndose como la terapia de primera línea para el manejo de los síntomas post-menopáusicos.

De entre las diversas TRH, la combinación de estrógenos-progestinas se ha demostrado que se asocia de manera significativa con una disminución en la prevalencia de los bochornos, en la salud mental y síntomas depresivos. De manera reciente, se introdujo la combinación de Estradiol con una progestina sintética denominada Drospirenona, al parecer con beneficios adicionales potenciales, en particular sobre el perfil de lípidos e hipertensión arterial sistémica. Sin embargo, no existen estudios que evalúen su impacto sobre la CVRS mediante la comparación con la administración de un esteroide sintético denominado Tibolona, que tiene una eficacia demostrada para el manejo de síntomas post-menopáusicos y proporciona un beneficio significativo en la Calidad de Vida.

JUSTIFICACIÓN

En la atención ginecológica que se brinda en el Hospital de la Mujer, se considera sumamente importante el impactar de manera positiva sobre la Calidad de Vida de las mujeres en la etapa de la post-menopausia, quienes con frecuencia experimentan un grupo de manifestaciones que caracterizan la disminución de los estrógenos.

Autores expertos en la materia, recomiendan la TRH de primera línea para el manejo de los síntomas post-menopáusicos.

En la actualidad, se conocen las implicaciones de los trastornos por deficiencia de estrógenos en la mujer post-menopáusica sobre la Calidad de Vida, por lo que se considera que deben recibir tratamiento para un estado de salud óptimo; sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos en relación con la mejoría en la Calidad de Vida asociada con TRH son inconsistentes.

Por lo anterior, se decidió realizar el presente estudio con dos modalidades terapéuticas para evaluar su impacto sobre la Calidad de Vida en la mujer post-menopáusica. Lo anterior, para brindar una práctica ginecológica con un elevado nivel de competencia en beneficio de las pacientes que acuden a esta Institución Hospitalaria.

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula

No existe diferencia en la mejoría de la Calidad de Vida en las mujeres post-menopáusicas tratadas con Estradiol/Drospirenona o bien con Tibolona.

Hipótesis Alternativa

La TRH con Estradiol/Drospirenona es más efectiva para el tratamiento de los síntomas post-menopáusicos, reflejándose en una mejoría en la Calidad de Vida, en comparación con mujeres post-menopáusicas tratadas con Tibolona.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo General

Comparar los resultados de la Escala MRS proporcionados por mujeres post-menopáusicas quienes se encuentran con TRH mediante Estradiol/Drospirenona con mujeres quienes reciben Tibolona para el manejo de los síntomas post-menopáusicos.

Objetivos Específicos

Evaluar la Calidad de Vida relacionada con la salud mediante la Escala MRS en mujeres post-menopáusicas con la administración de TRH con Estradiol/Drospirenona.

Evaluar la Calidad de Vida relacionada con la salud mediante la Escala MRS en mujeres post-menopáusicas con la administración de Tibolona.

Comparar el impacto sobre la Calidad de Vida relacionada con la Salud mediante la Escala MRS entre la TRH con Estradiol/Drospirenona y la administración de Tibolona.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de Población

Mujeres post-menopáusicas sanas que acudieron al Servicio de Consulta Externa de Climaterio del Hospital de la Mujer, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2008 y el 30 de junio de 2009.

Tipo de Estudio

Observacional

Transversal

Comparativo

Prospectivo

Criterios de Inclusión

Mujeres sanas post-menopáusicas, con menopausia espontánea.

Atendidas en el Servicio de Consulta Externa de Climaterio del Hospital de la Mujer entre el 1 de enero de 2008 y el 30 de junio de 2009.

Con edades comprendidas entre 45 a 60 años

Con > 3 años de post-menopausia.

Con TRH a base de Estradiol/Drospirenona o bien con Tibolona durante un lapso mayor a 6 meses.

Criterios de Exclusión

Mujeres quienes estuvieran recibiendo algún tipo de terapia farmacológica para síntomas climatéricos o depresión.

Con antecedente de alcoholismo o abuso de sustancias en 12 meses previos al estudio.

Quienes no desearan contestar el cuestionario MRS

Criterios de Eliminación

Mujeres quienes no hayan respondido al cuestionario MRS de manera completa.

Tamaño de Muestra

El tamaño de muestra se calculó mediante el nomograma de Altman aplicado a estudios comparativos y se obtuvo un tamaño muestral de 70 pacientes, utilizando un poder del 85% y al nivel de significancia de $\alpha= 5\%$.

Instrumento

Menopause Rating Scale

La MRS es una escala específica de síntomas menopáusicos, una escala de calidad de vida relacionada con la salud. Está compuesta por 11 ítems de síntomas que se agrupan en tres sub-escalas o dimensiones: (A) somático-vegetativa, (B) psicológicos, y (C) urogenitales. La dimensión somático-vegetativa valora la presencia y la severidad de oleadas de calor (sofocos, bochornos y episodios de sudoración), molestias cardíacas (taquicardia, bradicardia, consciencia no habitual de los latidos cardíacos), alteración del sueño (dificultad a la hora de dormirse, despertarse con facilidad, despertarse pronto), dolencias músculo-ligamentarias (dolores en las articulaciones); estos corresponden a los ítem 1, 2, 3 y 11, respectivamente. La dimensión psicológicos evalúa presencia y severidad de estado de ánimo depresivo (sentirse deprimida, triste, a punto de llorar, falta de ímpetu, cambios en el estado de ánimo), irritabilidad (sentirse nerviosa, sentirse agresiva), ansiedad (inquietud interna, sensación de pánico) y cansancio físico y mental (menor rendimiento, problemas de memoria, menor concentración y mala memoria); son los ítem 4, 5, 6 y 7, respectivamente. La dimensión urogenital define la presencia y severidad de problemas sexuales (alteración de la libido/deseo, de la actividad y la satisfacción sexual), problemas de vejiga (dificultad a la hora de orinar, mayor necesidad de orinar, incontinencia vesical) y sequedad vaginal (sensación de sequedad o escozor en la vagina, dificultad a la hora de realizar el coito); son los ítem 8, 9 y 10, respectivamente. Cada uno de los 11 ítems es calificado como 0 (ausente), 1 (leve), 2 (moderado), 3 (severo) y 4 (muy severo), pudiendo establecerse la media y su desviación estándar obtenida por una población para cada uno de los ítems. La sumatoria de las medias de los ítems definidos establecen la puntuación media de cada una de las dimensiones y la sumatoria de los datos obtenidos en las tres dimensiones establecen el puntaje total o dimensión global de la

escala. Entre mayor sea la cifra obtenida, mayor es el deterioro de la calidad de vida. Además, pueden establecerse cuatro niveles de severidad del compromiso: (A) ninguno o pequeño, (B) suave, (C) moderado y (D) severo, aplicándose para cada uno de los ítem, las dimensiones somática-vegetativa, psicológica, urogenital y para la puntuación global o total de la escala.

Variables

Edad.- Tiempo transcurrido desde el nacimiento. Variable de tipo numérico continua se expresa en años.

Estado Civil.- Circunstancias personales que determinan la capacidad, derechos y obligaciones de los individuos en relación con su pareja. Variable de tipo nominal. Se expresa en casada, soltera, divorciada, unión libre.

Escolaridad.- Conjunto de enseñanzas y cursos que se imparten a los estudiantes en establecimientos docentes. Variable de tipo ordinal. Se expresa en primaria, secundaria, preparatoria, bachillerato, superior.

Tabaquismo.- Es la adicción al tabaco provocada principalmente por uno de sus componentes activos, la nicotina. Variable de tipo nominal, se expresa como positivo o negativo.

Número de Gestas.- Número total de embarazos. Variable de tipo numérico.

Número de Partos.- Expulsión o extracción por cualquier vía, de un feto de 500 gr o más vivo o muerto. Variable de tipo numérico.

Número de Cesáreas. Es el número total de partos por vía abdominal. Variable de tipo numérico.

Post-menopausia.- Definido por Amenorrea > 12 meses.

Análisis Estadístico

Una vez concluida la recolección de datos, se procederá a capturarlos en el programa estadístico SPSS v 15, SPSS Inc, Chicago ILL para su análisis.

Los resultados se analizarán mediante procedimientos de estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales, tales como promedio (media), intervalo (rango), desviación estándar y porcentajes.

La comparación entre los grupos en el caso de variables numéricas se efectuará mediante prueba t de Student para muestras independientes.

Para cada uno de los ítem de la MRS se obtendrá su puntuación media y desviación estándar. Asimismo, para cada subdominio de la escala se calculará su media y desviación estándar. La

comparación de las puntuaciones de la MRS entre los grupos se efectuará mediante la prueba U de Mann-Whitney.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS GENERALES

Las pacientes del grupo E2/DPR (n=35) tuvieron una edad media de 52.43 ± 4.45 DE (rango, 41-60 años) y su distribución por grupos etarios se ilustra en la figura 1. En las pacientes del grupo TIB (n=35) la edad osciló entre 44-60 años (edad media, 53.94 ± 4.34 DE) y su distribución por grupos de edad se ilustra en la figura 2. Al comparar las edades entre ambos grupos no se encontró diferencia significativa (Tabla I).

En relación con los antecedentes gineco-obstétricos, el número de gestaciones de las pacientes del grupo E2/DPR osciló de 0-7 (media, 3.46 ± 1.50 DE) y en el grupo TIB el número de gestaciones en promedio fue de 3.34 ± 1.58 DE (rango, 0-9), tal como se muestra en las figuras 3 y 4.

En la figura 5 se ilustra la distribución según el número de partos de las pacientes del grupo E2/DPR que en promedio fue de 2.63 ± 1.57 DE. La paridad de las pacientes del grupo TIB osciló de 0 -5 (media, 1.83 ± 1.85 DE) (Véase figura 6). Por otra parte, en la figura 7 se muestra la distribución de las pacientes según el número de abortos y en la figura 8 la distribución según el número de cesáreas en ambos grupos de pacientes. En la tabla I es posible apreciar que al comparar estas variables entre los grupos, únicamente se encontró diferencia significativa en relación con el número de operación cesárea.

El tiempo promedio transcurrido desde la última regla en las pacientes del grupo E2/DPR correspondió a 3.6 años \pm 2.7 DE y en el grupo TIB fue de 3.2 años \pm 1.9 DE ($t = -0.41$, $p = 0.72$) (Véase tabla I).

La frecuencia y severidad de los síntomas según el MRS para las pacientes del grupo E2/DPR se resume en la tabla II. En esta tabla es posible apreciar que los bochornos (sudoración, sofocos), el estado de ánimo depresivo y los problemas sexuales afectan más del 80% de las pacientes en este grupo, siendo calificados como severos en 14.3%, 11.4% y 34.3% respectivamente. La irritabilidad, ansiedad, cansancio, los trastornos vesicales y las molestias musculares o articulares son síntomas referidos por las dos terceras partes de estas pacientes.

En la tabla III se muestra la frecuencia y severidad de los síntomas de acuerdo con el MRS en las pacientes del grupo TIB. Los síntomas con mayor frecuencia correspondieron a la irritabilidad y al cansancio físico o mental, seguidos por los bochornos, ansiedad, resequedad vaginal y molestias articulares o musculares. En ningún caso se superó una frecuencia del 80% de las pacientes por ítem.

En la tabla IV se muestra que las puntuaciones más elevadas en promedio correspondieron a los bochornos y problemas sexuales en las pacientes del grupo E2/DPR y en las pacientes del grupo TIB, los ítem que presentaron mayor puntuación promedio fueron los correspondientes a irritabilidad, ansiedad y problemas sexuales (Véase tabla V).

La tabla VI presenta la puntuación promedio de cada una de las dimensiones que ofrece la escala MRS comprando los resultados obtenidos por ambos grupos de pacientes. Se aprecia que en las tres dimensiones existieron diferencias significativas, registrándose puntuaciones más elevadas en el grupo E2/DPR en estas dimensiones.

En la tabla VII se compara la puntuación promedio de cada ítem del MRS entre el grupo E2/DPR y el grupo TIB, encontrándose diferencias significativas en los ítem 1, 4 y 8, correspondientes a la presencia de bochornos, el estado de ánimo depresivo y los problemas en el área sexual.

DISCUSIÓN

La menopausia es un proceso fisiológico normal. En la mayoría de los países en desarrollo, este evento ocurre alrededor de los 50 años de edad. Se asocia con una reducción normal en los niveles de estrógenos. Desde el punto de vista clínico se define como el cese permanente de la menstruación debido a la pérdida de la función folicular del ovario. Desde el punto de vista sociológico, la menopausia puede visualizarse como una transición normal que comprende cambios biológicos, así como sociales y culturales que se asocian con el proceso natural de envejecimiento.

En numerosas publicaciones se enfatiza que los profesionales que atienden a las mujeres durante el climaterio, deben asumir una visión médica integral, proporcionando cuidados médicos con criterios específicos de atención primaria así como un manejo integral en la promoción de la salud y prevención de enfermedades.

Independientemente de las complicadas interpretaciones de la menopausia, permanece un hecho biológico: Las mujeres experimentan diversos síntomas como resultado de la disminución en los niveles hormonales. Estos síntomas pueden dividirse en dos categorías: Síntomas tempranos y Síntomas tardíos.

Los Síntomas tempranos incluyen bochornos y sudoración, ansiedad, cambios en el estado de ánimo, depresión, pérdida de la memoria y trastornos del ciclo menstrual. Los Síntomas tardíos

comprenden la atrofia urogenital, cambios en la piel, alteraciones en los lípidos, riesgo cardiovascular, enfermedad de Alzheimer y osteoporosis.

Diversos autores enfatizan que esta sintomatología afecta la Calidad de Vida de la mujer, tanto de manera directa como a través de sus repercusiones en la esfera social.

El estudio HERS confirmó que los efectos benéficos de la TRH sobre los síntomas menopáusicos impactan positivamente sobre la Calidad de Vida.

La TRH es muy eficaz para aliviar la sintomatología producida por la deficiencia de estrógenos, principalmente los síntomas vasomotores y la atrofia urogenital. Así mismo puede considerarse como una medida preventiva de la Enfermedad Cardiovascular, como prevención tanto primaria como secundaria, ya que disminuye el riesgo de EVC y la mortalidad por esta causa, especialmente en las mujeres de alto riesgo. Adicionalmente la TRH es el tratamiento de elección para prevenir y tratar la osteoporosis post-menopáusica. Esta terapia también parece ofrecer beneficios a nivel del SNC, mejorando el estado de ánimo, el humor y las funciones cognitivas.

La TE aislada puede inducir hiperplasia de endometrio o acelerar la evolución de una hiperplasia endometrial preexistente. Además está clara la asociación entre la utilización de estrógenos exógenos sin oposición progestagénica y el cáncer de endometrio. Aparentemente, el riesgo aumenta con la duración del tratamiento y con la dosis empleada. Por otro lado, actualmente se acepta que la adición de progestágenos a la terapia con estrógenos disminuye o anula dicho aumento. En mujeres con útero se recomienda la asociación de un progestágeno para evitar riesgo de carcinoma de endometrio y para crear un patrón de sangrados regular y predecible. Sin embargo, en la post-menopausia, cuando la producción de estrógenos endógenos ya ha decaído,

puede optarse por un régimen combinado y continuo de estrógenos y progestágenos en el caso de que la mujer no desee tener sangrados. Aunque la terapia hormonal combinada continua puede producir manchado o sangrado al principio del tratamiento, este tiende a desaparecer progresivamente y el 70-80% de las mujeres alcanza un estado de amenorrea a los 3-4 meses de tratamiento.

Un producto relativamente reciente para el manejo de TRH consiste en la combinación de E2 con DPR, cuyo utilización a nivel internacional se ha incrementado de manera notoria. Lo anterior, se deriva de sus potenciales efectos benéficos particularmente a nivel cardiovascular.

En el presente estudio se comparan los resultados de una escala diseñada y validada para evaluar la Calidad de Vida de la mujer post-menopáusica denominada MRS, entre un grupo de pacientes quienes reciben TRH a base de E2/DPR con otro grupo de pacientes manejadas con Tibolona como TRH.

La Tibolona es un nuevo fármaco para el tratamiento de las alteraciones Climatéricas en las mujeres posmenopáusicas. Se supone que la Tibolona ejercería predominantemente un tipo de acción u otro en cada órgano diana dependiendo del tipo de receptor mayoritario y del metabolito de la tibolona que exista en ese órgano.

Se ha demostrado que es eficaz para prevenir la pérdida ósea que ocurre durante los primeros años de la posmenopausia y parece aumentar la masa ósea de las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida. Se necesitan sin embargo más estudios para conocer si tiene o no un efecto protector claro sobre el sistema cardiovascular, aun cuando se sabe por datos preliminares

que produce un aumento del flujo sanguíneo, una vasodilatación arterial y un incremento de la Antitrombina III y de la actividad fibrinolítica.

A diferencia del tratamiento estrogénico, la Tibolona no produce proliferación endometrial, por lo que no es necesaria la adición de un gestágeno, y no se producen sangrados uterinos si se inicia el tratamiento después de confirmar la ausencia de estimulación hormonal endometrial o una producción endógena residual.

La incidencia de efectos adversos es mínima, con pocas diferencias con respecto a los encontrados en pacientes con placebo, siendo más frecuentes el aumento de peso, los vértigos, la cefalea y la dermatosis seborreica.

De las respuestas al MRS proporcionadas por el grupo de pacientes tratadas con E2/DPR, se apreció un efecto benéfico débil en cuanto a la disminución en la frecuencia de los bochornos, en el estado de ánimo depresivo y en la mejoría del deseo sexual. Las pacientes también reportaron una frecuencia elevada de irritabilidad, ansiedad, cansancio y trastornos vesicales.

En relación con las pacientes tratadas con Tibolona, se reportó una frecuencia elevada de irritabilidad y cansancio.

CONCLUSIONES

En el presente estudio, las respuestas a los ítem de la escala MRS proporcionadas por el grupo de pacientes con TRH a base de E2/DPr reflejaron una frecuencia superior al 80% de bochornos, síntomas depresivos y falta de deseo sexual.

El grupo de pacientes manejadas con Tibolona mostraron una importante frecuencia de irritabilidad y cansancio.

La puntuación promedio de cada uno de los ítem no superó el grado moderado en la intensidad de la sintomatología en ambos grupos de pacientes.

La escala MRS mostró una diferencia significativa con puntuaciones menores en cada uno de sus dominios (Somático, Psicológico, Sexual) en el grupo de pacientes tratadas con Tibolona.

El impacto benéfico sobre la Calidad de Vida evaluado con la aplicación de la escala MRS resulta mayor en pacientes quienes reciben TRH con Tibolona.

TABLA I

**MENOPAUSIA Y CALIDAD DE VIDA
CARACTERÍSTICAS GENERALES**

	GRUPO E2/DPR	GRUPO TIB	t	p
Edad	52.43 ± 4.45	53.94 ± 4.34	-1.44	0.15
No. Gestaciones	3.46 ± 1.50	3.34 ± 1.58	0.30	0.75
No. Partos	2.63 ± 1.57	1.83 ± 1.85	1.94	0.05
No. Abortos	0.46 ± 0.60	0.46 ± 0.65	-0.37	0.70
No. Cesárea	0.43 ± 0.60	1.06 ± 1.11	-2.93	0.02
Años desde la ultima regla	3.2 ± 2.7	3.4 ± 5.2	0.82	0.61

Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

TABLA II
PUNTUACIÓN DE LA SEVERIDAD DE CADA UNO DE LOS ITEM DEL MENOPAUSE
RATING SCALE
GRUPO E2/DPR

ITEM	SÍNTOMA	AUSENTE	LEVE	MODERADO	SEVERO	MUY SEVERO
1	Bochornos, sudoración, sofocos	17.1	25.7	42.9	14.3	
2	Molestias cardiacas	42.9	20	37.1		
3	Trastornos del sueño	34.3	14.3	48.6	2.9	
4	Ánimo depresivo	14.3	34.3	40.0	11.4	
5	Irritabilidad	22.9	31.4	45.7		
6	Ansiedad	28.6	28.6	42.9		
7	Cansancio físico y mental	25.7	22.9	51.4		
8	Problemas sexuales	17.1	28.6	20	34.3	
9	Problemas vesicales	28.6	37.1	34.3		
10	Resequedad vaginal	45.7	25.7	20.0	8.6	
11	Molestias musculares o articulares	28.6	20.0	42.9	8.6	

Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

TABLA III
PUNTUACIÓN DE LA SEVERIDAD DE CADA UNO DE LOS ITEM DEL MENOPAUSE
RATING SCALE
GRUPO TIB

ITEM	SÍNTOMA	AUSENTE	LEVE	MODERADO	SEVERO	MUY SEVERO
1	Bochornos, sudoración, sofocos	34.3	40.0	25.7		
2	Molestias cardiacas	45.7	51.4	2.9		
3	Trastornos del sueño	51.4	17.1	25.7	2.9	2.9
4	Ánimo depresivo	60.0	20.0	20.0		
5	Irritabilidad	28.6	42.9	22.9	5.7	
6	Ansiedad	34.3	28.6	37.1		
7	Cansancio físico y mental	28.6	51.4	20.0		
8	Problemas sexuales	48.6	20.0	17.1	8.6	5.7
9	Problemas vesicales	48.6	22.6	22.9		
10	Resequedad vaginal	37.1	45.7	17.1		
11	Molestias musculares o articulares	37.1	37.1	22.9	2.9	

Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

TABLA IV
PRESENCIA Y PUNTUACIÓN DE CADA ITEM DEL MRS
GRUPO E2/DPR

ITEM	SÍNTOMA	PRESENCIA (%)	PUNTUACIÓN
1	Bochornos, sudoración, sofocos	82.9	1.54 ± 0.9
2	Molestias cardiacas	57.1	0.94 ± 0.9
3	Trastornos del sueño	65.7	1.20 ± 0.9
4	Ánimo depresivo	85.7	1.49 ± 0.8
5	Irritabilidad	77.1	1.23 ± 0.8
6	Ansiedad	71.4	1.14 ± 0.8
7	Cansancio físico y mental	74.3	1.26 ± 0.8
8	Problemas sexuales	82.9	1.71 ± 1.12
9	Problemas vesicales	71.4	1.06 ± 0.8
10	Resequedad vaginal	54.3	0.91 ± 1.0
11	Molestias musculares o articulares	71.4	1.31 ± 0.9

Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

TABLA V

**PRESENCIA Y PUNTUACIÓN DE CADA ITEM DEL MRS
GRUPO TIB**

ITEM	SÍNTOMA	PRESENCIA (%)	PUNTUACIÓN
1	Bochornos, sudoración, sofocos	65.7	0.91 ± 0.7
2	Molestias cardiacas	54.3	0.57 ± 0.5
3	Trastornos del sueño	48.6	0.89 ± 1.0
4	Ánimo depresivo	40.0	0.60 ± 0.8
5	Irritabilidad	71.4	1.06 ± 0.8
6	Ansiedad	65.7	1.03 ± 0.8
7	Cansancio físico y mental	71.4	0.9 ± 0.7
8	Problemas sexuales	51.4	1.03 ± 1.2
9	Problemas vesicales	51.4	0.74 ± 0.8
10	Resequedad vaginal	62.9	0.80 ± 0.7
11	Molestias musculares o articulares	62.9	0.91 ± 0.8

Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

TABLA VI

COMPARACIÓN EN LAS DIMENSIONES DEL MRS ENTRE AMBOS GRUPOS

DIMENSIONES	GRUPO E2/DPR	GRUPO TIB	U MANN WHITNEY
Sómica-vegetativa	5.0 ± 2.4	3.2 ± 1.6	359.50, p= 0.003
Psicológica	5.0 ± 1.8	3.6 ± 1.8	329.00, p= 0.001
urogenital	3.6 ± 1.5	2.5 ± 2.0	390.00, p= 0.008

Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

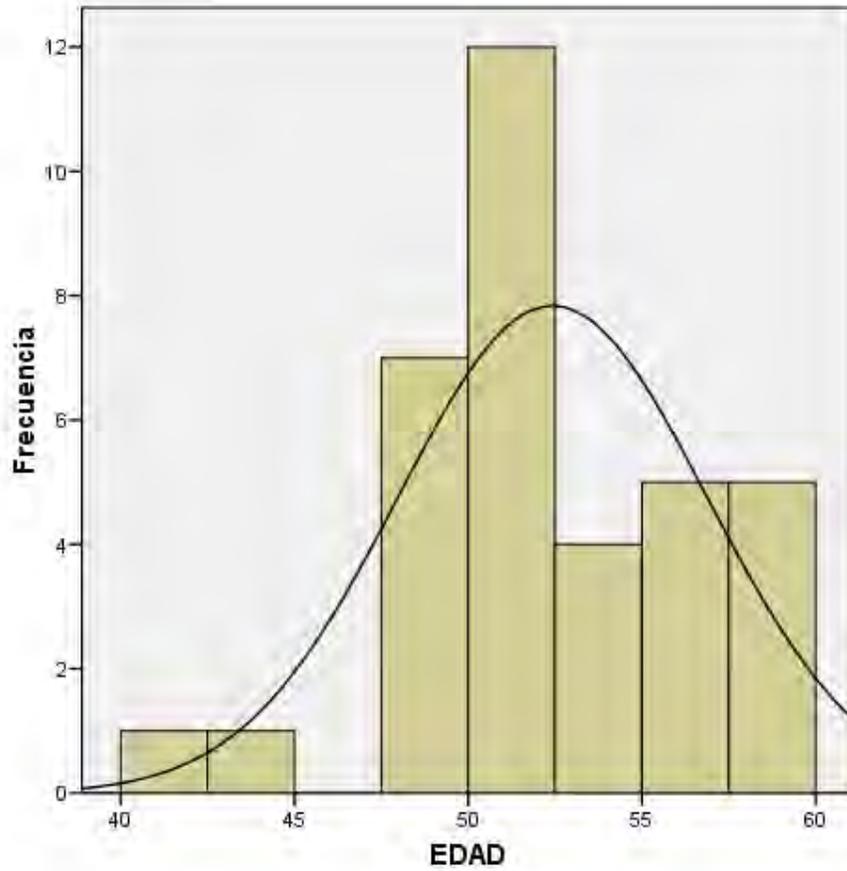
TABLA VII

COMPARACIÓN EN LOS ITEM DEL MRS ENTRE AMBOS GRUPOS

ITEM	GRUPO E2/DPR	GRUPO TIB	U MANN WHITNEY
1	1.54 ± 0.9	0.91 ± 0.7	3.85.50, p= 0.005
2	0.94 ± 0.9	0.57 ± 0.5	481.50, p= 0.097
3	1.20 ± 0.9	0.89 ± 1.0	494.00, p= 0.135
4	1.49 ± 0.8	0.60 ± 0.8	297.50, p= 0.001
5	1.23 ± 0.8	1.06 ± 0.8	528.50, p= 0.296
6	1.14 ± 0.8	1.03 ± 0.8	567.50, p= 9.574
7	1.26 ± 0.8	0.9 ± 0.7	461.00, p= 0.058
8	1.71 ± 1.12	1.03 ± 1.2	402.00, p= 0.011
9	1.06 ± 0.8	0.74 ± 0.8	482.00, p= 0.103
10	0.91 ± 1.0	0.80 ± 0.7	603.00, p= 0.905
11	1.31 ± 0.9	0.91 ± 0.8	470.00, p= 0.079

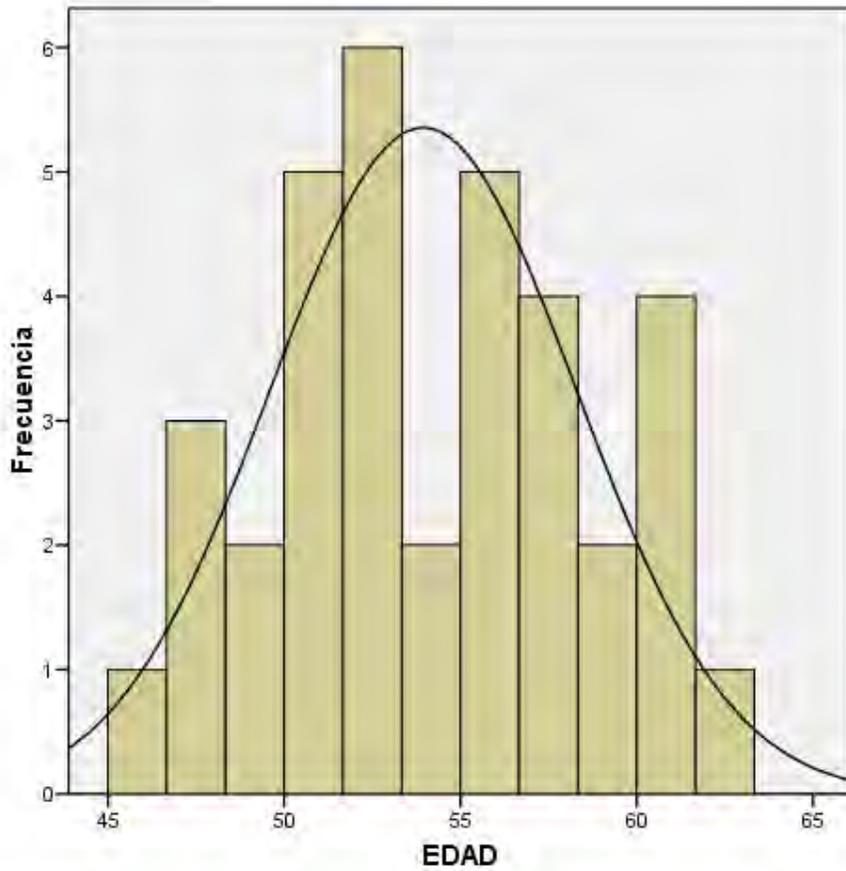
Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

FIGURA 1. MENOPAUSIA Y CALIDAD DE VIDA
DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES DEL GRUPO E2/DPR
SEGÚN GRUPOS DE EDAD



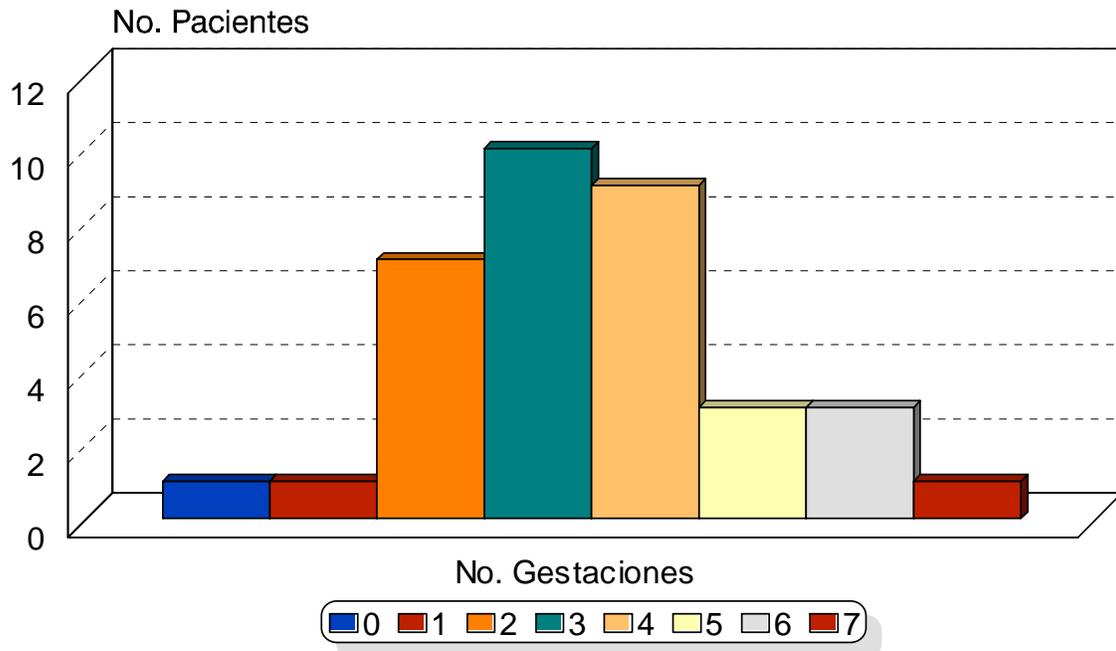
Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

FIGURA 2. MENOPAUSIA Y CALIDAD DE VIDA
DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES DEL GRUPO TIB
SEGÚN GRUPOS DE EDAD



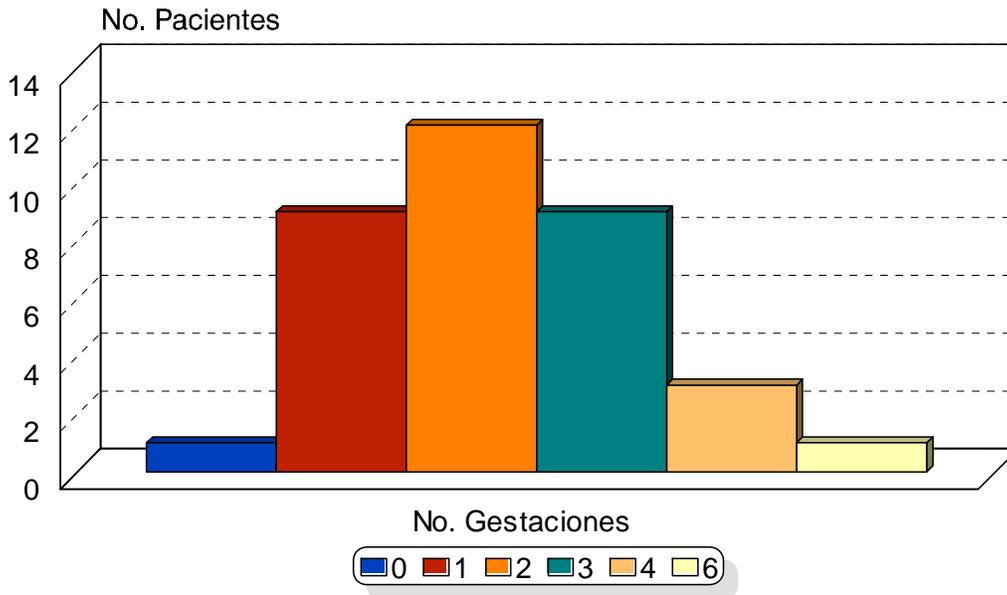
Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

FIGURA 3. MENOPAUSIA Y CALIDAD DE VIDA
DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES DEL GRUPO E2/DPR
SEGÚN NÚMERO DE GESTACIONES



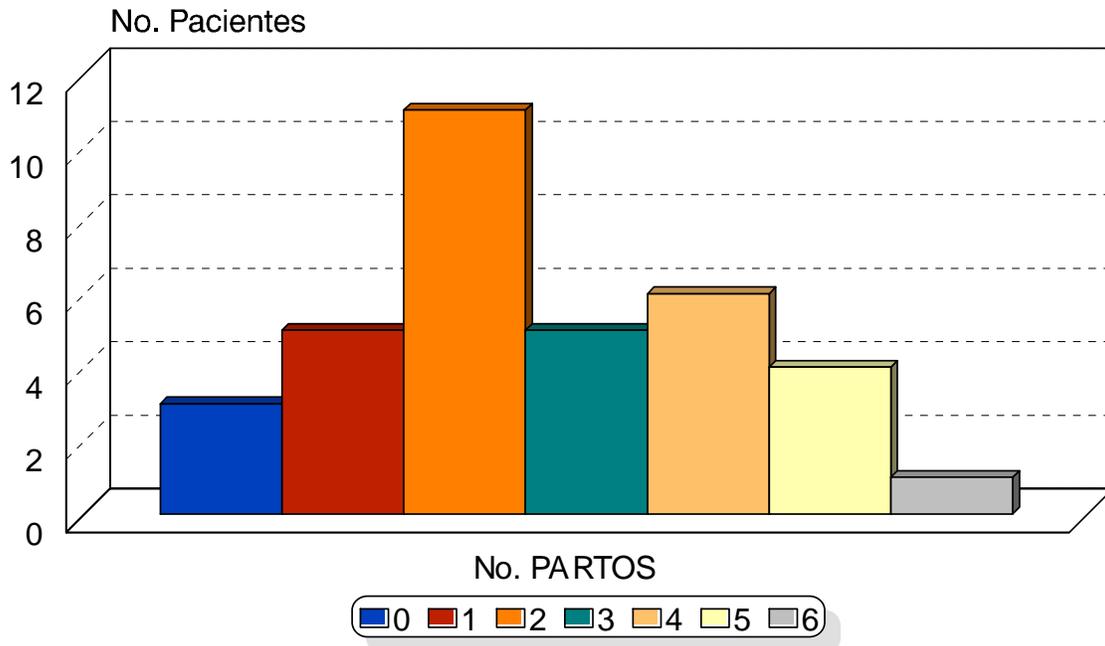
Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

FIGURA 4. MENOPAUSIA Y CALIDAD DE VIDA
DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES DEL GRUPO TIB
SEGÚN NÚMERO DE GESTACIONES



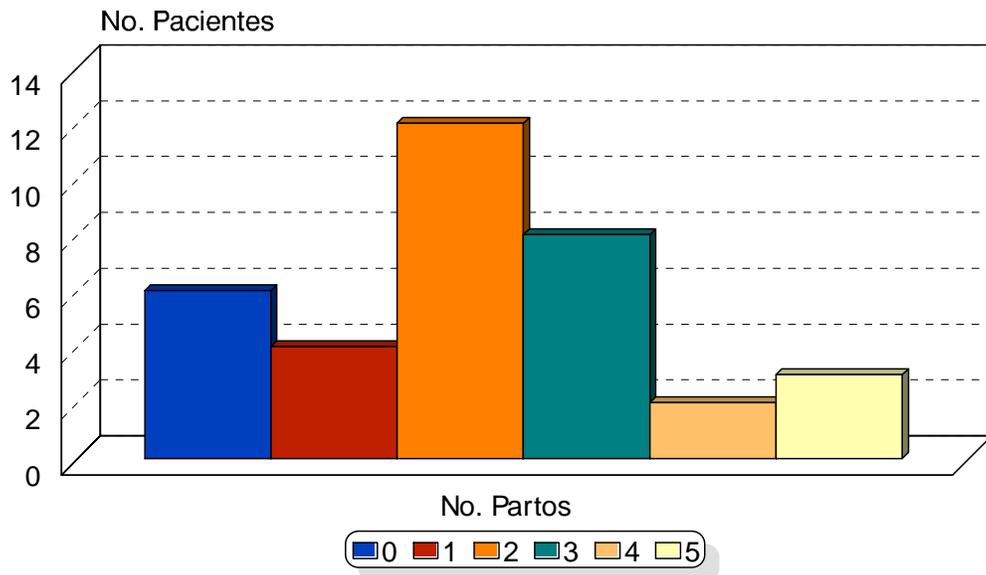
Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

FIGURA 5. MENOPAUSIA Y CALIDAD DE VIDA
DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES DEL GRUPO E2/DPR
SEGÚN NÚMERO DE PARTOS



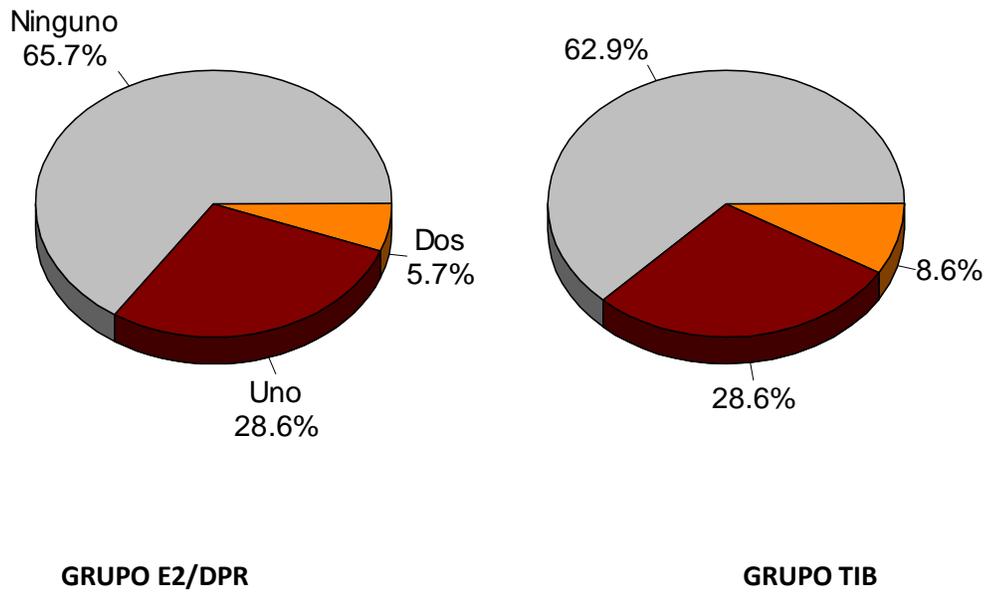
Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

FIGURA 6. MENOPAUSIA Y CALIDAD DE VIDA
DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES DEL GRUPO E2/DPR
SEGÚN NÚMERO DE PARTOS



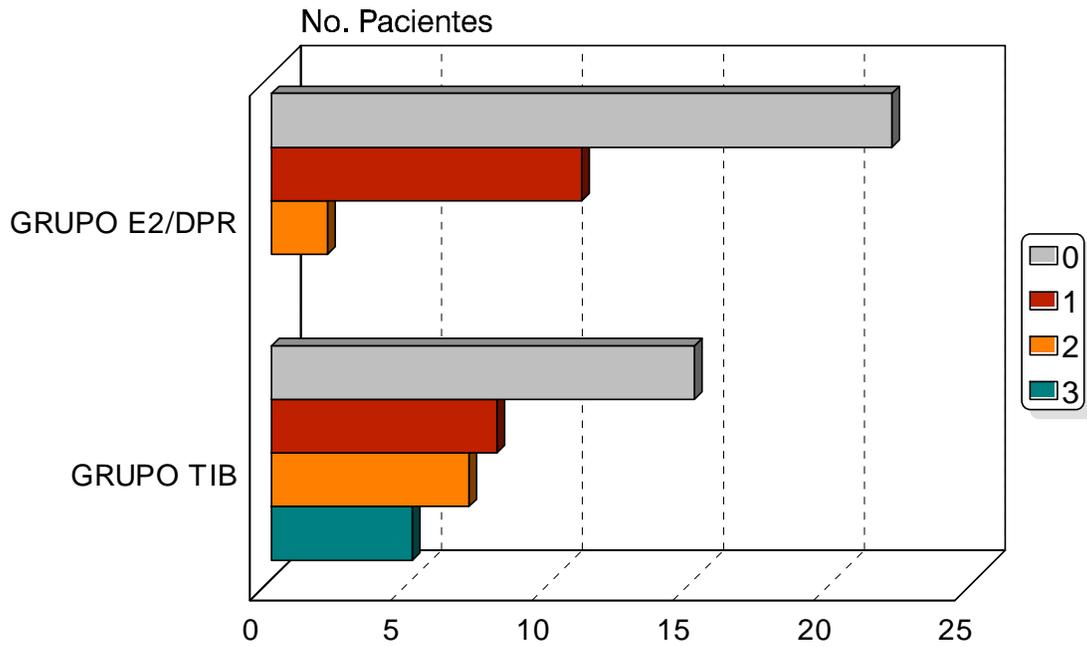
Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

FIGURA 7. MENOPAUSIA Y CALIDAD DE VIDA
DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES SEGÚN NÚMERO DE ABORTOS
EN AMBOS GRUPOS



Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

FIGURA 8. MENOPAUSIA Y CALIDAD DE VIDA
DISTRIBUCIÓN DE LAS PACIENTES SEGÚN NÚMERO DE CESÁREAS
EN AMBOS GRUPOS



Fuente: Clínica de Climaterio, Hospital de la Mujer.

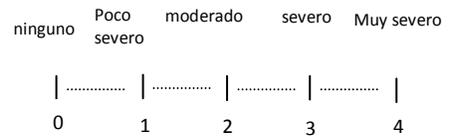
ANEXO

MENOPAUSE RATING SCALE (MRS)

¿Cuál de los siguientes síntomas y en que medida diría usted que padece actualmente? (MOSTRAR Y LEER ESCALA).

Síntomas:

Puntuación=



- | | |
|---|--|
| 1. Sofocos, sudoración, bochornos | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 2. Molestias del corazón (cambios inusuales en el latido, opresión) | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 3. Problemas de sueño (dificultad en conciliar el sueño en dormir toda la noche y despertarse temprano. | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |
| 4. Estado de animo depresivo (sentirse decaída, triste, a punto de las lágrimas, falta de ganas, | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> |

- cambios de humor)
5. Irritabilidad (sentirse nerviosa, tensa agresiva)
6. Ansiedad (impaciencia, pánico)
7. Agotamiento físico y mental (descenso general en su desempeño, deterioro de la memoria, falta de concentración, falta de memoria)
8. Problemas sexuales (cambios en el deseo sexual en la actividad y satisfacción).
9. Problemas de vejiga (dificultad a orinar, incontinencia, deseo excesivo de orinar).
10. Resequedad vaginal (sensación de resequedad, ardor y problemas durante la relación sexual).
11. Problemas musculares y en las articulaciones, (dolores reumatoides y en las articulaciones).

BIBLIOGRAFÍA

1.- Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-035-SSA-2002 para la Prevención y Control de las Enfermedades en la Perimenopausia y Postmenopausia de la Mujer. Criterios para Brindar la Atención Primaria. DOF 18 Septiembre 2003.

2.- Sowers MF, Tomey K, Jannausch M, Eyvazzadeh A. Physical functioning and menopause states. *Obstet Gynecol* 2007; 110: 1290-6.

3.- Walsh B, Schieff I. Menopause. En Becker KI ed. *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 3a ed. Lippincott, Philadelphia, PA.2001. pp 982-91.

4.- Kalantaridou SN, Nelson LM. Premature ovarian failure is not premature menopause. *Ann NY Acad Sci* 2000; 900: 393-5.

5.- Luoto R. Hot flushes and quality of life during menopause. *BMC Women's Health* 2009; 9: 13-5.

6.- Parry BL, Newton RP. Chronobiological basis of female-specific mood disorders. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 102-8.

7.- Schmidt PJ. Mood, depression and reproductive hormones in the menopausal transition. Am J Med 2005; 118:54-8.

8.- Gallicchio L, Schilling C, Miller S, Zacur H. Correlates of depressive symptoms among women undergoing the menopausal transition. J Psychosom Res 2007; 63: 263-8.

9.- Deecher D, Andree T, Sloan D, Schechter LE. From menarche to menopause: Exploring the underlying biology of depression in women experiencing hormonal changes. Psychoneuroendocrinology 2008; 33: 3-17.

10.- Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The Harvard Study of Moods and Cycles. Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 385-90.

11.- Blumel JE, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Cordava AT. Relationship between psychological complaints and vasomotor symptoms during climacteric. Maturitas 2004; 49: 2005-10.

12.- Cohen LS, Soares CN, Joffe H. Diagnosis and management of mood disorders during the menopausal transition. Am J Med 2005; 118: 93-7.

13.- Freeman EW, Sammel M, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. Arch Gen Psychiatry 2006; 63: 375-82.

14.- Pozowski J, Sobanski A, Dudkiewicz D. Quality of life in women with urinary stress incontinence and evaluation of tension-free vaginal tape treatment. Gynecol Obstet Invest 2007; 64:55-60.

15.- Reed SD, Newton KM, La Croix AZ, Grothaus L. Night sweats, sleep disturbance, and depression associated with diminished libido in late menopausal transition and early postmenopause: Baseline data from the Herbal Alternatives for Menopause Trial. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 593-9.

16.- Mansor JE, Hsia J, Johnson KC, Rosonw JE, Assaf AR. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engl J Med 2003; 349: 523-34.

17.- Forge B, Briganti EM. Lipid Lowering and coronary heart disease risk: how appropriate are the national guidelines? Med J Aust 2001; 175: 471-5.

18.- Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease. *BJOG* 2002; 109: 1056-62.

19.- Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T. Menopausia y envejecimiento, calidad de vida y sexualidad. Declaración de posición del taller de expertos de la sociedad internacional de menopausia. *Rev del Climaterio* 2007; 11: 32-42.

20.- Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008; 19: 399-428.

21.- MacLennan AH, Taylor AW, Wilson DH. Hormone therapy use after the Women's Health Initiative. *Climateric* 2004; 7: 138-42.

22.- Montgomery V. Strategies and issues for managing menopause-related symptoms in diverse populations: ethnic and racial diversity. *Am J Med* 2005; 118: 142-7.

23.- Bachmann GA. Menopausal vasomotor symptoms: a review of causes, effects and evidence-based treatment options. *J Reprod Med* 2005; 50: 155-65.

24.- Nelson HD, Vesco KK, Haney E. Non-hormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057-71.

25.- Ozerdogan N, Kizilkya N, Yalcin O. Urinary Incontinence: It's prevalence, risk factors and effects on the quality of life of women living in a region of Turkey. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 145-50.

26.- Maki PM, Gasta MJ Vieweg AJ, Burriss SW. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints. *Neurology* 2007; 69: 1322-30.

27.- Ancelin ML, Scali J, Ritchie K. Hormonal therapy and depression: Are we overlooking an important therapeutic alternative? *J Psychosom Res* 2007; 62: 473-85.

28.- Davison S, Davis S. Hormone replacement therapy: Current controversies. *Clin Endocrinol* 2003; 58: 249-61.

29.- Antonijevic IA, Murck H, Frieboes RM. On the role of menopause for sleep-endocrine alterations associated with major depression. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28: 401-18.

30.- Miller J, Chan BK, Nelson HD. Postmenopausal estrogen replacement and risk for venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 136: 680-90.

31.- Verhaeghe J. Turbulent times for hormone replacement therapy: Is there a way out? *Gynecol Obstet Invest* 2003; 56: 43-50.

32.- Shairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283:485-91.

33.- Adler G, Young D, Galant R, Quinn L. A multicenter, open-label study to evaluate satisfaction and menopausal quality of life in women using transdermal estradiol/ norethindrone acetate therapy for the management of menopausal signs and symptoms. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 212-9.

34.- Battaglia C, Cianciosi A, Mancini F, Persico N. Angeliq versus activelle in normotensive postmenopausal women: a prospective, randomized pilot study. *Menopause* 2009; 16: 1-7.

35.- Palacios S, Foidart JM, Genazzani AR. Advances in hormonal replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas* 2006; 55: 297-307.

36.- Modelska K; Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 16-23.

37.- Kloosterboer HJ. Tissue-selectivity: the mechanism of action of tibolone. *Maturitas* 2004; 48: 30-40.

38.- Crona NGL, Samsioe UB. Treatment of climacteric complaints with org OD 14: a comparative study with oestradiol valerate and placebo. *Maturitas* 1988; 9: 303-8.

39.- Dören M, Ruebig A, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril* 2001; 75: 554-8.

40.- Hanifi-Moghaddam P, Boers B. Molecular analysis of human endometrium: short-term tibolone signaling differs significantly from estrogen and estrogen + progestogen signaling. *J Mol Med* 2007; 85: 471-80.

41.- Dören M, Rubig HJ. Resistance of pelvic arteries and plasma lipids in postmenopausal women: comparative study of tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 575-82.

42.- Chetrite G. Effect of tibolone and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res* 1997; 17: 135.-40.

43.- Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996; 334: 835-40.

44.- Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. *JAMA* 1995; 273: 59-65.

45.- Carranza S, Cruz K. Ralacion entre los sintomas del climaterio y la calidad de vida. *Ginecol Obstet Mex* 2008; 76: 703-5.

46.- Zöllner YF, Acquadro C, Schaefer M. Literature review of instruments to assess health-related quality of life during and after menopause. *Qual Life Res* 2005; 14: 309-27.