



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**APLICACIÓN DE IMPLANTES HORMONALES SUBDÉRMICOS
COMO TRATAMIENTO EN LA MEJORÍA DE SÍNTOMAS
MENOPÁUSICOS EN EL CENTRO DE FERTILIDAD IECH
MONTERREY**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

**SUB-ESPECIALISTA EN BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA**

PRESENTA :

DR. GUILLERMO RUSSELL BELTRAN

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JULIO CESAR ROSALES DE LEÓN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

MONTERREY, NUEVO LEÓN. MARZO DE 2019





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.

AGRADECIMIENTOS

Al pensar en agradecimientos vienen a mi mente una gran cantidad de personas que de una u otra manera han intervenido siendo pieza clave para lograr mis objetivos. Sin embargo, todo tiene un origen y ese siempre es Dios; quien ha puesto en mi camino a estas personas así como circunstancias que han hecho de esta etapa un sueño hecho realidad.

A mi familia, siempre lo más importante, mi esposa, mi hija, mis padres y mis hermanos quienes son siempre la base de mi fortaleza; por el amor y el apoyo incondicional que siempre he recibido y no estando de más decir que en ellos tengo el mejor ejemplo de superación constante y el amor hacia esta profesión.

A mis maestros por brindarme la oportunidad de formar parte de la familia IECH y por darme las herramientas necesarias para mi formación; siendo las enseñanzas no sólo académicas sino también enseñanzas de vida. A mis compañeros y amigos por su apoyo, por los lazos de amistad y por compartir parte de su vida conmigo y quienes siempre podrán contar conmigo.

Me siento muy contento y bendecido de finalizar una meta más...

Infinitas gracias a todos.

ÍNDICE

| Tema | Página |
|-----------------------------------|--------|
| 1.0 Introducción | 4 |
| 2.0 Marco teórico | 6 |
| 3.0 Planteamiento del problema | 23 |
| 4.0 Hipótesis | 24 |
| 5.0 Objetivo | 24 |
| 5.1 Objetivo general | |
| 5.2 Objetivo específico | |
| 6.0 Materiales y métodos | 25 |
| 6.1 Diseño del estudio | |
| 6.2 Población y muestra | |
| 6.3 Grupos de estudio | |
| 7.0 Criterios de selección | 26 |
| 7.1 Criterios de inclusión | |
| 7.2 Criterios de exclusión | |
| 7.3 Criterios de eliminación | |
| 8.0 Instrumentos y procedimientos | 27 |
| 9.0 Resultados | 31 |
| 10.0 Tablas | 33 |
| 11.0 Discusión | 41 |
| 12.0 Conclusión | 46 |
| 13.0 Bibliografía | 47 |
| 14.0 Anexos | 53 |

1.0 INTRODUCCION

La transición de la menopausia desde la etapa reproductiva hasta un estado de pérdida de dicha capacidad se caracteriza básicamente por un agotamiento gradual y progresivo de los folículos ováricos. Se instala una falla ovárica normal, creciente e irreversible, con alteración en los procesos biológicos implicados en la síntesis ovárica de estrógenos y las consecuentes modificaciones en la síntesis y liberación hormonales; se presenta un desequilibrio endocrino que afecta negativamente a diferentes órganos y sistemas, lo que se traduce clínicamente en alteraciones en la regularidad de los ciclos menstruales y la aparición de diversos síntomas que alteran la calidad de vida. Las modificaciones endocrinas se documentan con una elevación sostenida de la hormona folículo-estimulante (FSH, por su sigla en inglés), acompañada de un descenso también persistente del estradiol, por la pérdida del mecanismo de retroalimentación negativa (1) .

Diversas manifestaciones, agrupadas como síntomas climatéricos o menopáusicos, guardan relación directa o indirecta con el déficit fisiológico de estrógenos que se establece progresivamente en la edad media de la vida (2). Se destacan los síntomas vasomotores y, en especial, las oleadas de calor, sobre cuyos mecanismos fisiopatológicos aún existe controversia. También se presentan otros síntomas menopáusicos, ya sean de índole biológica como taquicardias, dolores musculares y articulares, alteraciones del sueño, sequedad vaginal y síntomas vesicales, o psicológica: depresión, cambios de hábito, cansancio mental y otros, a los que se les suele dar menos importancia. Algunos

de estos síntomas menopáusicos pueden llegar a ser graves o muy graves y contribuyen a afectar negativamente la calidad de vida de la mujer; por lo tanto, es menester identificarlos correctamente, para proponer y aplicar medidas preventivas y terapias correctivas. Debe tenerse en cuenta que la presencia y gravedad de los síntomas menopáusicos suele variar según las etnias y poblaciones (2)(3).

Se han propuesto y utilizado varias escalas para identificar el deterioro de la calidad de vida de las mujeres en edad de menopausia; entre las más estudiadas están: Black- Kuppermant, Women's Health Questionnaire, Menopause-specific Qol Questionnaire (MENQOL), Escala Climatérica de Green, Uthian Menopause Quality of Life Scale (UQOL), Qualifenne, Menopausal Symptoms List (MSL), Menopausal Quality of Life Scale (MQOL), Escala Cervantes y Menopause Rating Scale (MRS) (1)(4).

Entre las más utilizadas y en las que basaremos nuestro estudio es la Menopause Rating Scale la cual es una escala específica de síntomas menopáusicos. Está compuesta por 11 puntos o ítems de síntomas que se agrupan en tres subescalas o dimensiones: 1) Somático-vegetativa. 2) Psicológica. 3) Urogenital. Cuanto mayor sea la cifra obtenida, mayor es el deterioro de la calidad de vida. (5) (Anexo)

2.0 MARCO TEÓRICO

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la menopausia natural o fisiológica como el “cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva después de 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas”. Se presenta en mujeres entre los 45 y 55 años; en México se ha visto que en promedio aparece a los 48 años. Por otro lado *climaterio* proviene del griego *climater*, que significa peldaños o escalones, lo que hace referencia a un periodo de transición desde la etapa reproductiva hasta la no reproductiva y se manifiesta 1 año antes aproximadamente, cuando inician cambios hormonales y síntomas, hasta 1 más después de la menopausia. También se puede definir como síndrome climatérico al conjunto de signos y síntomas que aparecen en la perimenopausia y dura de 5 a 8 años en promedio(6). Mientras que el momento de la menopausia es relativamente constante, tanto la naturaleza como la severidad de los síntomas varía sustancialmente entre las mujeres de diferentes etnias y ubicaciones geográficas por razones que son poco comprendidas (1). Para controlar la menopausia de manera efectiva y sin pasar por alto las condiciones que requieren diferentes manejos en el manejo, el médico tratante debe ser consciente de que muchos de los síntomas pueden atribuirse a los cambios endocrinos durante la transición de la menopausia (8).

Al inicio de la menopausia se produce una disminución de los niveles de inhibina, hormona que regula a la baja la síntesis de FSH, con niveles de estradiol normales o ligeramente bajos. Estos primeros cambios hormonales dan lugar a un acortamiento de la fase folicular dependiente de estrógenos y, por ende, a ciclos

menstruales de menor duración. Los niveles séricos de FSH empiezan a aumentar debido a la atresia de folículos ováricos y por esto desciende la producción de estrógenos. Es una retroalimentación negativa, ya que al encontrarse disminuida la cantidad de estrógenos en el torrente sanguíneo (principalmente estradiol), el hipotálamo libera más hormona liberadora de gonadotropina (GnRh) para que la adenohipófisis reciba la señal de liberar más FSH, pero el problema radica en que ya no hay folículos suficientes para la producción. En una mujer en edad reproductiva el estrógeno predominante es el 17 beta estradiol (E2), y en la menopausia el predominante es la estrona, esto se debe a la deficiencia de células de la granulosa con capacidad para producir aromatasa para transformar la testosterona en estradiol y al aumento de conversión periférica (adipocitos) de la androstenediona (producida por la capa reticular de la corteza suprarrenal), para su transformación en estrona(6) .

El descenso de los niveles de estradiol produce una maduración folicular irregular con ciclos ovulatorios y anovulatorios. Cuando se presentan ciclos anovulatorios no se producirá progesterona, por lo que existe un estado de hiperestrogenismo relativo que puede ocasionar hipermenorrea (9).

Para establecer un adecuado diagnóstico, siempre es imprescindible realizar una evaluación completa, con el objetivo de dar un tratamiento oportuno, por lo que es necesario solicitar los siguientes estudios (10) :

- Citología cervicovaginal.
- Perfil de lípidos.
- Glucosa sérica.
- Mastografía basal por lo menos un año antes del diagnóstico.
- Ultrasonido pélvico.
- Examen general de orina.
- Determinación de TSH sérica.
- Densitometría en pacientes mayores de 60 años de edad. En caso de no contar con este estudio puede aplicar el FRAX.

Otro de las cosas que debemos tener en cuenta antes de dar un tratamiento en el síndrome climatérico, es la cantidad de factores modificables y no modificables, que como su nombre lo indica se pueden cambiar, con el objetivo de dar terapia al mayor número de mujeres que lo requiere, los cuales se enlistan a continuación (10):

Factores modificables

- Nivel sociocultural
- Población urbana
- Ingreso económico alto

- Estado civil
- Escolaridad alta
- Categoría laboral
- Ambientales
- Altitud mayor de 2,400 m sobre el nivel del mar
- Vivir en zonas cálidas
- Estilo de vida sedentaria
- Alimentación excesiva en calorías, con predominio de grasas y proteínas de origen animal
- Tabaquismo
- Prescripción de anticonceptivos hormonales
- Alteraciones urogenitales
- Constitución corporal: IMC de 18
- Índice de masa corporal alto (mayor de 30)
- Factores psicológicos
- Antecedente de alteraciones de conducta
- Antecedente de síndrome de ansiedad-depresión

Factores no modificables

- Antecedentes de menopausia inducida o de inicio espontáneo, de menarquia tardía u oligomenorrea.
- Acentuación del síndrome premenstrual en mujeres mayores de 35 años de edad.

- Antecedente familiar de síndrome climatérico.
- Raza

Durante la menopausia existen síntomas "básicos" que incluyen síndrome vasomotor (SVM), síndrome genitourinario, disfunción sexual, disfunción del estado de ánimo y alteraciones del sueño (11). Los lineamientos de menopausia de NICE recientemente publicados, aconseja que las mujeres que presentan una reducción en la frecuencia de las menstruaciones y/o SVM en mujeres mayores de 45 años no requieren mayor investigación para hacer pensar en un diagnóstico (11).

Las mujeres comúnmente tienen más de un síntoma durante la menopausia, y la evaluación clínica debe incluir el análisis de los mismos para generar un tratamiento. Los síntomas vasomotores (SVM), "Sofocos" o "sudores nocturnos" son normales durante la transición de la menopausia y afectan alrededor de 80% de las mujeres(12). Los mecanismos de los síntomas vasomotores no son del todo conocido, pero se cree que se generan perturbaciones del sistema termorregulador hipotalámico cuando se genera un ambiente hipo estrogénico. (13). Estudios longitudinales recientes indican que la duración promedio del SVM es de alrededor de 7.4 años y aquellos que comienzan previos al último período menstrual pueden ser de mayor duración. Alrededor del 10% de las pacientes que presentan síntomas pueden durar hasta 12 años y los síntomas pueden persistir durante muchas décadas en algunas mujeres (14)(15).

El tratamiento del SMV de moderado a grave y sus posibles secuelas tales como trastornos del sueño, dificultad para concentrarse y por consiguiente una pobre calidad de vida, sigue siendo la principal indicación de tratamiento (16). La consideración clínica clave que guía el tratamiento es valorar que tan molestos son los síntomas. Esto hace pensar que la frecuencia y gravedad del SVM y otros síntomas, así como también los factores psicológicos y sociales varían sustancialmente entre las mujeres (17). Las mujeres deben recibir información sobre SVM y qué tratamientos conductuales y farmacológicos están disponibles. Para aquellas que requieren terapias farmacológicas, la dosis media de terapia hormonal (TH), es el tratamiento más efectivo para tratar el SVM con reducciones tanto en la frecuencia y severidad de los síntomas hasta en un 75%, por ende la TH ha demostrado mejorar la calidad de vida en mujeres sintomáticas (18) (19)

Debe evitarse (contraindicarse) la TH en aquellas pacientes con (10) (19):

- Cáncer de mama.
- Neoplasias malignas dependientes de estrógenos.
- Sangrado uterino anormal de causa desconocida.
- Hiperplasia endometrial no tratada.
- Tromboembolismo venoso idiopático o previo.
- Enfermedad tromboembólica arterial.
- Cardiopatía isquémica.
- Enfermedad hepática aguda.
- Hipertensión arterial no controlada.

- Hipersensibilidad a los fármacos o sus excipientes.
- Porfiria cutánea (contraindicación absoluta).

Existe evidencia observacional de que la terapia transdérmica tal como el compuesto de estrógeno (≤ 50 g) se asocia con un menor riesgo de trombosis venosa, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en comparación con la terapia oral y que puede ser el sistema de administración preferible, particularmente para mujeres con mayor riesgo tromboembólico (16).

Previo a la aplicación de cualquier hormonal, se debe realizar un cálculo para valorar riesgo cardiovascular, para lo cual existen múltiples calculadoras (AHA, AAC), en donde se considera que es bajo si es menor a 5% y se recomienda la vía oral o transdérmica como vía de terapia hormonal, moderado de 5- 10% solo transdérmica, se considera riesgo alto si es mayor a 10% en donde la terapia está contraindicada, así pacientes con más de 10 años de menopausia también está contraindicada (20).

Un análisis matemático en las directrices de NICE concluyó que el riesgo de TEV con el suministro de terapia transdérmica no es diferente de los controles (11). La dosificación de la TH debería comenzar con un nivel bajo y apuntar a reducir los problemas y disminución de los síntomas. Minimizar la exposición al estrógeno reduce el riesgo de TEV, y puede reducir los efectos secundarios tales como mastalgia y sangrado no programado. Algunos pueden desear evitar dosis más

altas de TH y de esta manera aceptar la presencia de algunos de los síntomas (21)(22).

Las mujeres menopáusicas más jóvenes pueden requerir mayor dosis para aliviar los síntomas, pero actualmente hay poca evidencia que apoya este punto. La inclusión de progestágeno parece aumentar riesgo de cáncer de mama, pero los progestágenos todavía están indicados para prevenir hiperplasia endometrial y riesgo de cáncer endometrial. La TH en dosis baja, por ejemplo 0.3 mg de estrógenos equinos conjugados o ≤ 1 mg de 17 B estradiol se puede administrar de 6 a 8 semanas antes de que haya un alivio adecuado de los síntomas (23).

Aquellas en la transición de la menopausia pueden necesitar considerar anticoncepción, una de las opciones es tibolona, el cual es un esteroide sintético compuesto de un estrógeno débil, con propiedades progestogénicas y androgénicas, utilizado diariamente a una dosis de 2.5 mg, reduce el SVM, pero puede ser menos efectiva que la TH combinada, sin embargo la tibolona puede disminuir la posibilidad de sangrado no programado en comparación con la TH combinada (24)(25). En general, los riesgos absolutos son pequeños en mujeres sanas durante la transición de la menopausia o dentro de los 10 años de la menopausia(21). El seguimiento acumulativo de 13 años del estudio WHI da riesgos absolutos para estas mujeres que actualmente toman TH y cómo cambian de 7 a 8 años después de que se suspende la TH. A diferencia de la terapia

combinada, no hay aumento en el riesgo de cáncer de mama encontrado con estrógeno solo (26).

Una vez suspendida la TH desaparece el riesgo de EVC y TEV, al igual que el beneficio de prevención de fractura. No hay diferencia en la mortalidad por cualquier causa, ya sea por el uso de terapia combinada o con estrógeno únicamente. Sin embargo después de la interrupción de la TH combinada, el mayor riesgo de cáncer de mama persiste durante 8 Años y pero 7 años después de la interrupción del tratamiento con estrógeno solo la reducción del riesgo de cardiopatía coronaria persiste (17). Un estudio observacional de casos y controles de Cordina-Duverger y colaboradores indican que el tipo de progestina puede contribuir al riesgo de cáncer de mama, sin embargo cuando se utilizan productos derivados de testosterona potencialmente se incrementa el riesgo comparado con progestina natural (Micronizada) (27).

Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos mostró un incremento en el riesgo de cáncer de ovario con estrógeno solo y terapia hormonal combinada después de 5 años de uso a partir de los 50 años. Se ha criticado ampliamente el hecho anterior, sin embargo ya que la posibilidad de cáncer de ovario es mucho menor que el riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer de mama, no se caído en la necesidad de valorar como sumamente importante estos resultados (28) (29).

Existe un consenso generalizado de que la TH no debe utilizarse para la prevención de enfermedades crónicas incluyendo EVC, diabetes.o para prevenir el deterioro cognitivo y que no debería de iniciarse su uso en mujeres mayores de 60 años (16)(30)(31). Los estudios KEEPS-Cog y ELITE compararon el uso de estrógeno solo con placebo para la función cognitiva en mujeres con menopausia temprana y se mostro que no hubo diferencia entre ambos grupos. El estudio KEEPS también mostro que no hubo cambios en los marcadores de riesgo cardiovascular con terapia hormonal transdermica, la cual ofrece hasta cierto punto seguridad sobre los riesgos cardiovascular con el uso de terapia hormonal, pero no apoya la hipótesis de que el uso temprano de terapia hormonal pueda prevenir en un futuro enfermedades cardiovasculares en mujeres (32) (33).

Los estrógenos sistémicos y tópicos (vaginales) reducen la dispareunia. Una revisión sistemática indica que la TH puede tener un efecto positivo de leve a moderado en la función sexual, pero no esta del todo claro si se le puede atribuir su mejoría con disminución de la sequedad vaginal. No hay suficientes evidencia respecto a que la tibolona es superior a la terapia hormonal convencional para mejorar la función sexual (33)(34).

Una revisión sistemática de Cochrane mostro que los andrógenos exógenos (tales como DHEA), puede mejorar la función sexual, así como la testosterona también puede ayudar, pero la calidad de evidencia es baja y no hay estudios a largo plazo que prueben seguridad (35). Sobre el tiempo de ingesta de terapia hormonal, las

guías internacionales actuales aconsejan que la terapia hormonal se puede administrar a mujeres sanas dentro de los 10 años del último periodo menstrual con síndrome vasomotor de moderado a severo, sin embargo no está del todo claro cuando suspenderlo (21).

Esta decisión se puede tomar de forma individual y en ante la ausencia de contraindicaciones algunas pautas aconsejan que puede usarse durante el tiempo que la mujer sienta que los beneficios superan los riesgos para ella. Equilibrar el creciente riesgo de cáncer de mama con la duración de uso (TH combinada) y preocupaciones adicionales sobre el aumento del riesgo cardiovascular y cerebrovascular con la edad, ha hecho pensar que el uso a corto plazo (menos de 5 años) puede proporcionar mejor relación riesgo-beneficio para la mayoría de las mujeres. De vital importancia clínica es saber que la interrupción de la TH conduce comúnmente a SVM recurrente y también puede desencadenar un nuevo pico de este síndrome (36)(37)(38)(39).

Menopausia y sangrado

El sangrado no programado se refiere al sangrado que se presenta entre el cese del sangrado con terapia hormonal cíclica o cualquier sangrado después de los primeros 6 meses con terapia hormonal combinada continua. No se debe utilizar estrógenos sin oposición de progestágenos en pacientes con útero (40).

El sangrado en mujeres mayores de 40 años requiere una investigación previa antes de iniciar tratamiento hormonal. En mujeres posmenopáusicas, el sangrado no programado en los primeros 6 meses de uso continuo o combinado de TH es común y no necesariamente tiene que ser dato de alarma, siempre que las pruebas de Papanicolaou se estén realizado. Las mujeres deben ser informadas sobre la alta probabilidad de sangrado no programado durante este tiempo (40) (41).

Menopausia y sueño

Estudios prospectivos indican que el comienzo en las alteraciones del sueño puede afectar un tercio de las mujeres durante la transición a la menopausia. Comúnmente las mujeres suelen despertarse muy a menudo, padecer insomnio, o dificultar para volver a conciliar el sueño. Esta relación entre el SVM y los trastornos del sueño en la menopausia no están aun bien definidos y los trastornos del sueño no son necesariamente a causa del SVM. Existe una relación bidireccional entre los trastornos del sueño y los cambios de humor particularmente depresión. Una evaluación clínica se debe realizar cuando exista este tipo de problemática enfocada a valorar desordenes de ansiedad o depresión. No es sorprendente que los síntomas menopáusicos que interrumpen el sueño pueden ser más molestos que los síntomas diurnos, y esto debe ser considerado cuando se evalúe el tratamiento (42)(43)(44).

Menopausia y síndrome genitourinario

El síndrome genitourinario es una terminología relativamente nueva, la cual describe cambios vulvovaginales en la menopausia, tales como los síntomas urinarios, frecuencia, urgencia, nicturia, disuria y recurrencia de infecciones del tracto urinario. La sequedad vaginal es común después de la menopausia y a diferencia del VMS, por lo general persiste y puede empeorar con tiempo. El estrógeno vaginal local es efectivo y mientras que la absorción sistémica ocurre, no induce hiperplasia endometrial. Las preocupaciones sobre la absorción sistémica significan que los estrógenos vaginales deben evitarse en pacientes con cáncer de mama que toman inhibidores de la aromatasa. La relación entre TH y la incontinencia urinaria depende de la vía de administración (ante síndrome genitourinario aislado, se prefiere de primera línea la terapia local con estrógeno). El tratamiento sistémico puede no mejorar la incontinencia urinaria pero el tratamiento vaginal puede mejorar Incontinencia de urgencia y prevención de infecciones recurrentes del tracto urinario (45).

Dosis pequeñas de estrógeno local se pueden utilizar las primeras semanas y ser de utilidad, en caso de que existiera irritación, se reduce el número de dosis a aplicar y por lo general existen resultados satisfactorios. La tibolona también puede ayudar a la sequedad vaginal. El ospemifeno a dosis de 60 mg diarios, ha mostrado mejoría en cuando a la resequedad vaginal y ha sido aprobado por FDA

para esta indicación. No existe suficiente evidencia para hacer elección de agentes no hormonales para los síntomas vulvovaginales (45)(46).

Insuficiencia ovárica prematura

El término insuficiencia ovárica prematura (IOP) ahora se aplica a mujeres menores de 40 años y “menopausia temprana” describe a mujeres menores de 45 años. El diagnóstico se realiza por FSH elevada en 2 ocasiones tomado 4-6 semanas de diferencia y presencia de SVM y / o alteraciones del ciclo menstrual. La mayoría de las causas de menopausia prematura / temprana es iatrogénica, secundaria a ooforectomía bilateral por indicaciones benignas o por quimioterapia y/o radiación. A aquellas mujeres en quienes se someterán a algún tipo de tratamiento de estos, se les debe advertir y apoyar acerca de las posibles consecuencias, tal como la cuestión reproductiva (47)(15).

La IOP espontánea o menopausia temprana es menos común y puede ser hereditaria, aunque no se han identificado genes específicos aunque los datos observacionales muestran una asociación con IOP y un mayor riesgo de osteoporosis, fractura y ECV, puede no ser este un efecto causal y estas asociaciones podrían resultar de un riesgo común (48). El estudio WHI, sugiere que las mujeres que se sometieron a histerectomía sin importar si se realizó ooforectomía, tiene mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares, mismo que no apoya la hipótesis de que los cambios a la exposición de hormonas endógenas

o del status de menopausia influyen en el riesgo cardiovascular. Las mujeres con IOP presentan sofocos mas intensos y las guías sugieren ofrecer terapia de reemplazo hormonal en estas mujeres (49).

Se ha asumido que las mujeres de edad avanzada, que presentaron menopausia temprana, están en un mayor riesgo de fractura. Sin embargo esto no fue lo que se encontró en un estudio reciente donde se evaluaba las fracturas osteoporoticas en mujeres mayores de 65 años con historia de menopausia temprana sin uso de TH, las cuales no tuvieron un mayor numero de fracturas en comparación con el grupo que presento menopausia en su edad natural. Por otro lado realizar ooforectomia en el momento en que se realiza histerectomía comparado con el grupo donde estos se preservaron, no se encontró un incremento en el riesgo de fractura de cadera (50) (51).

Alternativas a la terapia hormonal en menopausia

Los tratamientos no hormonales para los síntomas menopaúsicos en general solo se enfocan a mejorar el síndrome vasomotor. Una dosis moderada de terapia hormonal sigue siendo el tratamiento mas efectivo para los síntomas del síndrome vasomotor y vaginales, sin embargo la venlafaxina a dosis de 75 mg es equivalente a dosis bajas de estradiol (0.5 mg/día) para tratar el SVM. Extensos estudios aleatorizados controlados sustentan la eficacia de los inhibidores selectivos y no selectivos de los recaptadores de serotonina (ISRS) y agonistas

de gabapentina comparados con placebo para el tratamiento del síndrome vasomotor (52)(53).

De manera general, estos productos reducen el síndrome vasomotor en un 50-60% comparado con el estrógeno que lo disminuye en un 75%. La eficacia de estos compuestos no está del todo claro. El escitalopram un ISRS, es un tratamiento de primera línea cuando este es bien tolerado, reduce la frecuencia, severidad y la interferencia asociada al SVM, incrementa la calidad de vida, mejora los trastornos del sueño y no causa disfunción sexual cuando se usa para el SVM. Una revisión sistemática no mostró efecto para ningún otro tratamiento, incluyendo acupuntura, homeopatía, vitamina E, o dispositivos magnético para el SVM (54)(55)(56).

Hormonas bioidenticas y menopausia

La TH bioidéntica (similar a la endógena), incluye estradiol, estrona y medroxiprogesterona, se regula y controla por su pureza y eficacia, se vende con prospectos con amplia información del producto. Las terapias hormonales bioidénticas se preparan por un farmacéutico utilizando la prescripción de un proveedor y pueden combinar múltiples hormonas (estradiol, estrona, estriol, dehidroepiandrosterona (DHEA), testosterona, progesterona), usar combinaciones o fórmulas no probadas, o administradas en rutas no estándar (no probadas) como implantes subdérmicos y pellets (54).

La TH bio idéntica ha sido recetada o dosificada sobre la base de pruebas hormonales salivales; sin embargo, las pruebas de saliva para la TH se consideran poco confiables debido a las diferencias en la farmacocinética y absorción hormonal, la variación diurna y la variabilidad interindividual (57). Los prescriptores solo deben considerar la TH agravada si las mujeres no pueden tolerar una terapia aprobada por razones como alergias a los ingredientes o por una dosis o formulación que no está disponible actualmente en terapias aprobadas. Con la guía provisional sobre seguridad de compuestos y control de calidad de la FDA, el control de calidad de la TH bio idéntica puede mejorar. Las hormonas bio idénticas aún no están recomendadas debido a que el control de calidad es limitado, además de su seguridad y efectividad. Estas preparaciones tienen pureza y potencia variable, por lo que debe investigarse más su eficacia y seguridad (58).

3.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque las hormonas bioidénticas son creadas en un laboratorio (no extraídas de los seres humanos), tienen exactamente la misma estructura molecular que las hormonas producidas en el cuerpo humano. En otras palabras, que son químicamente indistinguibles unas de las otras. Debido a que su estructura química es idéntica, las hormonas bioidenticas generan las mismas respuestas fisiológicas en el cuerpo como lo hacen las hormonas ya producidas por el cuerpo.

Cuando se toman decisiones sobre las terapias hormonales, las hormonas bioidenticas son una opción que tiene sentido, ya que sustituyen y reponen el equilibrio que sus hormonas naturalmente proveen.

Una de las alternativas de tratamiento en pacientes menopausicas es la aplicación de hormona bioidentica mediante un dispositivo subcutaneo, lo que puede significar para nuestra paciente mejor uso continuo de la terapia hormonal, teniendo de esta manera mayor contacto con la hormona requerida sin la necesidad de la ingesta y/o aplicación diaria, semanal o mensual, obteniendo así los beneficios de la terapia hormonal.

4.0 HIPÓTESIS

Hipótesis de Investigación.

La aplicación de implantes hormonales subdérmico mejora la sintomatología asociada a síndrome menopáusico.

Hipótesis Nula.

La aplicación de implantes hormonales subdérmico no mejora la sintomatología asociada a síndrome menopáusico.

5.0 OBJETIVOS

5.1 Objetivo general

Evaluar la eficacia del uso, en la aplicación de los implantes hormonales subdérmicos para la mejoría de síntomas en mujeres menopaúsicas.

5.2 Objetivos específicos

Evaluar las posibles complicaciones secundarias a la aplicación del implante

6.0 MATERIALES Y MÉTODOS

6.1 Diseño del estudio

Cohorte, Observacional, Prospectivo y longitudinal

6.2 Población y muestra

Se recolectaron datos de 96 pacientes las cuales acudieron a consulta de menopausia en el periodo comprendido de agosto de 2017 a diciembre de 2018 en el centro de fertilidad IECH. Se le dio tratamiento a base de aplicación de implante hormonal subdérmico.

La recolección de datos se realizó de manera conveniente con base en el cálculo de muestra. Con dicho cálculo se obtuvo un tamaño de muestra mínimo de 85 pacientes. Para el cálculo de la muestra se estimó una proporción de 80% de pacientes con sintomatología y una mejoría del 50% en sintomatología con el tratamiento, considerando un nivel de confianza del 95%.

7.0 CRITERIOS DE SELECCIÓN

7.1 Criterios de inclusión

- Pacientes atendidas en el Centro de Fertilidad IECH Monterrey.
- Pacientes que acudieron a consulta por sintomatología menopáusica, en el periodo comprendido de agosto del 2017 a diciembre del 2018, que requerían tratamiento.

7.2 Criterios de exclusión

- Pacientes quienes requerían tratamiento hormonal y no se administro el implante subdérmico.
- Pacientes que no eran candidatas a terapia hormonal (cáncer de mama, neoplasias malignas dependientes de estrógeno, sangrado uterino anormal de causa desconocida, hiperplasia endometrial no tratada, tromboembolismo venoso idiopático o previo, enfermedad tromboembolica arterial, cardiopatía isquémica, enfermedad hepática aguda, hipertensión arterial no controlada, hipersensibilidad a los fármacos y a sus excipientes, porfiria cutánea).

7.3 Criterios de eliminación

- Pacientes quienes no contestaron la encuesta respecto a la sintomatología menopáusica con la posterior colocación del implante subdérmico
- Expediente extraviados.
- Expediente ilegibles.
- Expediente incompletos.

8.0 INSTRUMENTOS Y PROCEDIMIENTOS

Procesos y métodos de confiabilidad:

Los pacientes fueron auto referidos o remitidos por su médico para la terapia con implantes de testosterona para los síntomas de deficiencia relativa de andrógenos, incluidos; sofocos, insomnio, depresión, ansiedad, fatiga, pérdida de memoria, migrañas, problemas sexuales, sequedad vaginal, síntomas urinarios, dolor y pérdida ósea.

Los ensayos séricos de estradiol, testosterona, testosterona libre y FSH se realizaron al inicio del estudio. El estradiol y la FSH se midieron por quimioluminiscencia. Se midió la testosterona total y libre mediante cromatografía líquida, espectrometría de masas en tándem y diálisis en equilibrio de trazador, cálculo o análogo directo / RIA.

Se solicitó además previo a tratamiento a nuestras pacientes, los siguientes estudios tales como: mastografía, densitometría ósea, papanicolau, ultrasonido transvaginal, perfil lipídico y perfil tiroideo.

La dosis media de testosterona se calculó en base a peso de las pacientes a razón 2 mg por kilogramo de peso, en cambio la dosis de estrógeno utilizada se calculó en base a la sintomatología de la paciente por deficiencia de este, sin embargo no se utilizó una dosis estándar (tabla 2). La dosis inicial y posterior pueden ajustarse en función de evitar los posibles efectos secundarios de la terapia con andrógenos (por ejemplo, aumento del vello facial o acné leve, hiperplasia endometrial entre otras) y la respuesta clínica adecuada.

Se agregó implante subdérmico de estrógeno a aquellas pacientes por lo general que presentaron sintomatología asociada a síndrome vasomotor de moderado a severo con ausencia de útero, sin embargo no hubo una dosis estándar en la aplicación de este implante.

Los implantes de testosterona y testosterona-estrógeno fueron compuestos por una sola farmacia (Harbour, compounding pharmacy). Los sedimentos se implantaron por vía subcutánea a través de una incisión de 5 mm en el área glútea superior bajo anestesia local utilizando un kit de trocar desechable en un procedimiento simple de 1 minuto. Los implantes se disuelven completamente y no es necesario quitarlos.

La gravedad inicial de los síntomas del paciente y los cambios hormonales subsiguientes se evaluaron mediante el cuestionario de Escala de calificación de la menopausia (MRS).

La MRS se desarrolló inicialmente para evaluar los síntomas de envejecimiento / menopausia (independientemente de los relacionados con la enfermedad), para evaluar la gravedad de los síntomas a lo largo del tiempo y para medir los cambios relacionados con las terapias hormonales. Una escala de calificación de 5 puntos permite al paciente describir la gravedad percibida de las quejas de cada ítem (ninguna 0, leve 1, moderada 2, severa 3 y extremadamente severa 4) al marcar la casilla correspondiente. Se identifican tres dimensiones (sub escalas) de las quejas sintomáticas: psicológicas, somáticas y urogenitales. El puntaje compuesto para cada una de las sub escalas se basa en sumar los puntajes de los ítems de los puntajes de dimensión respectivos. Las preguntas correspondientes para cada una de las tres sub escalas calculadas incluyen: sub escala somática, preguntas 1, 2, 3, 11, sub escala psicológica, preguntas 4, 5, 6, 7 y sub escala urogenital, preguntas 8, 9, 10.

El paciente completó la MRS en su visita clínica inicial, antes de la terapia. Un cuestionario de seguimiento también se completó automáticamente 12 semanas después de su primera inserción del implante de testosterona y/o testosterona-estrógeno (después de la terapia). Las puntuaciones totales y las puntuaciones de sub escala compuestas se calcularon según el protocolo MRS.

Se consideró sintomatología leve cuando la sumatoria de la escala MRS obtuvo un puntaje menor a 26 puntos y de moderado a severo cuando este fue mayor.

HERRAMIENTAS

La captura de datos se realizó de manera manual, seleccionando las relacionadas con el perfil sociodemográfico y clínico de las pacientes; los datos fueron capturados en una base de datos desarrollada en Excel Microsoft Office, para posteriormente ser analizados en los programas SPSS y R studio.

ANÁLISIS INICIALES

Se determinaron valores de tendencia central, desviación estándar, análisis de normalidad para variables cuantitativas. Se determinaron proporción de frecuencia, porcentaje en relación al total de entradas además de proporción de frecuencia para escalas al estudiar variables categóricas.

ANÁLISIS DE POBLACIÓN

Se evaluaron datos demográficos y antecedentes que prevalecieron en la muestra que pudieran ser de interés.

ANÁLISIS COMPARATIVO E INFERENCIAL

Para las variables cuantitativas, se realizaron pruebas de t de student para comparación de medias entre grupos, adicionalmente, se realizaron pruebas de medidas repetidas para analizar los cambios entre las medias de puntaje de sintomatología pre y post tratamiento, a considerar como significativo un valor de p menor a 0.05.

En cuanto a las variables categóricas, se realizaron pruebas exactas de Fisher, o Chi cuadrada, según las características de cada variable.

9.0 RESULTADOS

Se analizó una muestra de 96 pacientes que se presentaron al centro de fertilidad IECH Monterrey para consulta relacionada a menopausia. Se les aplicó el cuestionario MRS para identificar la presencia de síntomas relacionados a la misma. Se clasificó a las pacientes conforme su puntaje total. Se clasificó a las pacientes en el grupo 1 con síntomas moderados a severos, y grupo 2 sintomatología leve. A partir de esta clasificación se realizaron comparaciones posteriores a la aplicación del implante hormonal subdermico.

Las pacientes no exhibieron diferencias en cuanto a las medias de edad (M 50.2 \pm 5.54 vs. 51 \pm 6.51, $p>0.05$) o peso (73.15 \pm 11.62 vs. 69.38 \pm 9.28, $p>0.05$). Se

observaron medias mayores de presión tanto sistólica como diastólica en pacientes que grupo 2 en comparación con aquellas del grupo 1 (Sistólica: 112.74 ± 12.56 vs. 124.53 ± 8.73 , $p < 0.001$ y diastólica: 72.48 ± 7.46 vs. 77.94 ± 6.91 , $p = 0.0078$). Tabla 1

Se analizaron otros parámetros bioquímicos para evaluar la presencia de dislipidemia, se observa una media de colesterol menor entre pacientes del grupo 1 (196.93 ± 37.19 vs. 208.86 ± 28.23 , $p > 0.05$), donde estas pacientes presentaron un mejor perfil lipídico, con mayores medias de HDL (55.01 ± 22.8 vs. 50.29 ± 8.29 , $p > 0.05$) y menores medias de LDL (127.23 ± 39.24 vs. 142.25 ± 6.07 , $p > 0.05$) aunque no de manera significativa. La media del nivel de triglicéridos se mantuvo dentro de rangos de normalidad en ambos grupos (137.75 ± 58.34 vs. 126.6 ± 65.18 , $p > 0.05$). Tabla 1

Las pacientes del grupo 1 tuvieron medias mayores de glicemia (104.78 ± 49.61 vs. 89.2 ± 3.79 , $p > 0.05$), así como de insulina basal, en comparación con las pacientes grupo 2 (14.76 ± 8.77 vs. 7.1 ± 0 , $p > 0.05$). Tabla 1

En cuanto al perfil hormonal, se observó que las pacientes del grupo 2 tienen un incremento significativo de FSH (42.58 ± 25.68 vs. 61.36 ± 50.96 , $p = 0.0293$) y testosterona libre (19.87 ± 13.5 vs. 31.71 ± 21.4 , $p = 0.0081$) en comparación con las pacientes del grupo 1. No se observaron diferencias en las medias de LH,

estradiol, prolactina, TSH, o T3 ($p>0.05$). La T4 libre fue significativamente mayor en pacientes del grupo 2 (1.94 ± 0.79 vs. 2.76 ± 1.4 , $p=0.0102$).

Se realizó una prueba de medidas repetidas para evaluar los cambios en la media del puntaje MRS previo y post tratamiento (31.93 ± 7.46 vs. 12.37 ± 7.4 ; $p<0.001$), así como cada uno de los síntomas que abarca la encuesta. Se observan buenas correlaciones entre puntaje total MRS previo y posterior (Coeficiente de correlación: 0.689; $p<0.001$). Así como en la pregunta de síntomas relacionados con alteraciones en vejiga (Coeficiente de correlación: 0.704; $p<0.001$). Mientras que el resto de los elementos de la encuesta tuvieron correlaciones medias a bajas entre las medias iniciales a las finales, Tabla 3. Se separaron los grupos en los que se administro implante de testosterona unica versus el grupo de testosterona mas estrogeno, en donde se aprecio adecuada mejoria de los sintomas con la aplicación de cualquiera de los implantes. Tabla 4 y 5

10.0 TABLAS

| Tabla 1. Demografía de las pacientes conforme la presencia de síntomas al ingreso a nuestro centro. | | | | | |
|--|------------|------------|------|---|--------|
| | MRS PREVIO | | | | |
| | | MOD/SEVERO | LEVE | | |
| | | M±DE | M±DE | P | t.test |
| | | | | | |

| | | | | |
|-------------------|---------------|---------------|--------|----------------|
| Edad | 50.2 ±5.54 | 51 ±6.51 | 0.5798 | -0.55558 |
| Peso | 73.15 ±11.62 | 69.38 ±9.28 | 0.2301 | 1.209076 |
| Sistólica | 112.74 ±12.56 | 124.53 ±8.73 | 0.0005 | -3.64203 |
| Diastólica | 72.48 ±7.46 | 77.94 ±6.91 | 0.0078 | -2.72709 |
| Colesterol Total | 196.93 ±37.19 | 208.86 ±28.23 | 0.2607 | -1.1327 |
| HDL | 55.01 ±22.8 | 50.29 ±8.29 | 0.4838 | 0.704224 |
| LDL | 127.23 ±39.24 | 142.25 ±6.07 | 0.2875 | -1.07336 |
| Trigliceridos | 137.75 ±58.34 | 126.6 ±65.18 | 0.5928 | 0.537898 |
| FSH | 42.58 ±25.68 | 61.36 ±50.96 | 0.0293 | -2.2162 |
| LH | 23.73 ±14.94 | 26.32 ±31.82 | 0.6891 | -0.40215 |
| Estradiol | 29.75 ±26.71 | 22.88 ±15.85 | 0.3134 | 1.014216 |
| Prolactina | 13.11 ±10.37 | 26.93 ±35.4 | 0.0576 | -1.95824 |
| TestosteronaTotal | 19.87 ±13.5 | 31.71 ±21.4 | 0.0081 | -2.72448 |
| T.Libre | 0.55 ±0.63 | 0 ±0 | - | - |
| Insulina | 14.76 ±8.77 | 7.1 ±0 | 0.2713 | 14.76 ±8.77 |
| Glucosa | 104.78 ±49.61 | 89.2 ±3.79 | 0.3278 | 0.986287 |
| TSH | 2.43 ±1.82 | 2.04 ±0.74 | 0.4731 | 0.721232 |
| T4Libre | 1.94 ±0.79 | 2.76 ±1.4 | 0.0102 | -2.6493 |
| T3 | 1.19 ±0.58 | 1.46 ±0.89 | 0.2347 | -1.20239 |

M: Media; DE: Desviación Estándar. t.test: Nivel de t de student; p: Valor de p, significancia establecida en p <0.05.

| Tabla 1 . Demografía previo al ingreso. | | | | | | |
|--|-----------------------|----------------|-------------|---------------------|--------|---------------|
| | | | MOD/SEVERO | LEVE | | |
| | | | N (%) | N (%) | P | OD |
| | Menopausia | NATURAL | 42 (56.76%) | 8 (47.06%)) | 0.5907 | 1.4766 |
| | | QUIRÚRGIC A | 22 (29.73%) | 7 (41.18%)) | 0.3949 | 0.6044 |
| | | TRANSICIÓN | 10 (13.51%) | 2 (11.76%)) | 0.9999 | 1.1719 |
| | CitologíaCervica I | NORMAL | 47 (74.6%) | 16 (88.89%)) | 0.3349 | 0.3672 |
| | | NO | 16 (25.4%) | 2 (11.11%)) | 0.3349 | 2.7234 |
| | Densitrometria | NORMAL | 31 (46.27%) | 4 (26.67%)) | 0.2488 | 2.3681 |

| | | | | | | |
|--|--------------|----------------|-------------|---------------|--------|---------------|
| | | NO | 14 (20.9%) | 7 (46.67%) | 0.0522 | 0.3019 |
| | | OSTEOPENI A | 22 (32.84%) | 4 (26.67%) | 0.765 | 1.3444 |
| | Mastografia | BIRADS 0 | 2 (2.99%) | 0 (0%) | 0.9999 | - |
| | | BIRADS 1 | 10 (14.93%) | 2 (12.5%) | 0.9999 | 1.2281 |
| | | BIRADS 2 | 49 (73.13%) | 12 (75%) | 0.9999 | 0.9074 |
| | | BIRADS 3 | 6 (8.96%) | 2 (12.5%) | 0.6472 | 0.6885 |
| | Hipertension | no | 4 (66.67%) | 2 (100%) | 0.9999 | - |
| | | si | 2 (33.33%) | 0 (0%) | 0.9999 | - |
| | Diabetes | no | 6 (75%) | 2 (100%) | 0.9999 | - |
| | | si | 2 (25%) | 0 (0%) | 0.9999 | - |
| OD: Odds ratio; p: Valor de p, significancia establecida en p <0.05. | | | | | | |

Tabla 2.

| | | MOD/SEVERO | LEVE | | |
|--|--------------------|---------------|---------------|--------|----------|
| | | M±DE | M±DE | p | t.test |
| | Pellettestosterona | 125.66 ±29.43 | 113.89 ±40.42 | 0.1607 | 1.414059 |
| | PelletEstrógeno | 18.79 ±5.53 | 18.6 ±6.26 | 0.9448 | 0.069679 |

Dosis de testosterona y/o estrógeno utilizado tanto en el grupo de sintomatología de moderado a severo como sintomatología leve. M: Media; DE: Desviación Estándar. t.test: Nivel de t de student; p: Valor de p, significancia establecida en $p < 0.05$.

Tabla 3. Correlaciones de la prueba de medidas repetidas.

| Paired Samples Correlations | | | | | | |
|-----------------------------|----|--|-------------|--------|--|--|
| | N | | Correlation | Sig. | | |
| | 96 | Puntaje MRSPrevio & Puntaje MRSPosterior | 0.689 | <0.001 | | |
| | 96 | Sofocos Previo & Posterior | 0.569 | <0.001 | | |
| | 96 | Alteraciones Cardiacas Previas & Posteriores | 0.479 | <0.001 | | |

| | | | | |
|--|----|--|-------|--------|
| | 96 | Trastornos del sueño Previos & Posterior | 0.348 | 0.001 |
| | 96 | Estado de Ánimo Previo & Posterior | 0.452 | <0.001 |
| | 96 | Irritabilidad Previo & Posterior | 0.496 | <0.001 |
| | 96 | Ansiedad Previo & Posterior | 0.518 | <0.001 |
| | 96 | Cansancio Previo & Posterior | 0.477 | <0.001 |
| | 96 | Alteraciones sexuales Previas & Posteriores | 0.498 | <0.001 |
| | 96 | Alteraciones Urinarias Previas & Posteriores | 0.704 | <0.001 |
| | 96 | Sequedad Vaginal Previo & Posterior | 0.491 | <0.001 |
| | 96 | Molestias Musculares Previas & Posteriores | 0.473 | <0.001 |
| | | | | |

Tabla 4. Puntaje de la escala MRS y sintomatología previo y post tratamiento.

| | PREVIO | POST | | |
|-----------------------|-------------|-------------|--------|----------|
| | M±DE | M±DE | p | t.test |
| Implante testosterona | | | | |
| PuntajeMRS | 30.41 ±7.28 | 11.04 ±7.76 | <0.001 | 13.38158 |

| | | | | |
|------------------------|------------|------------|--------|----------|
| Sofocos | 2.98 ±1.18 | 1.15 ±1.09 | <0.001 | 8.196907 |
| Alteraciones Cardiacas | 2.26 ±1.07 | 0.46 ±0.84 | <0.001 | 9.717436 |
| Trastornos del sueño | 3.04 ±1.26 | 1 ±1.1 | <0.001 | 8.959907 |
| Estado de animo | 3.24 ±0.93 | 0.98 ±1.02 | <0.001 | 12.03506 |
| Irritabilidad | 3.06 ±1.09 | 1.11 ±0.98 | <0.001 | 9.73585 |
| Ansiedad | 2.67 ±1.17 | 1.06 ±1.09 | <0.001 | 7.422663 |
| Cansacio | 2.83 ±1.12 | 1.19 ±0.83 | <0.001 | 8.550003 |
| Alteraciones sexuales | 2.81 ±1.29 | 1.44 ±1.08 | <0.001 | 5.996366 |
| Alteraciones urinarias | 2.31 ±1.21 | 0.83 ±1.04 | <0.001 | 6.817581 |
| SequedadVaginal | 2.76 ±1.21 | 0.91 ±0.98 | <0.001 | 8.742917 |
| Molestias Musculares | 2.48 ±1.42 | 1.12 ±1.23 | <0.001 | 5.31894 |

M: Media; DE: Desviación Estándar. t.test: Nivel de t de student para medidas repetidas; p: Valor de p, significancia establecida en p <0.05.

Tabla 5. Puntaje de la escala MRS y sintomatología previo y post tratamiento.

| | PREVIO | POST | | |
|--------------------|-------------|----------------|--------|----------|
| | M±DE | M±DE | p | t.test |
| Implante combinado | | | | |
| PuntajeMRS | 34.11 ±7.27 | 14.26 ±6.51 | <0.001 | 12.53864 |
| Sofocos | 3.24 ±1.17 | 1.26 ±1.16 | <0.001 | 7.391592 |

| | | | | |
|-------------------------|------------|------------|--------|----------|
| Aleteraciones cardiacas | 2.79 ±0.99 | 0.34 ±0.67 | <0.001 | 12.62115 |
| Trastornos del sueño | 3.37 ±1.13 | 1.16 ±1.28 | <0.001 | 7.979632 |
| Estado de Animo | 3.19 ±1.19 | 1.47 ±1.08 | <0.001 | 6.598108 |
| Irritabilidad | 3.13 ±1.36 | 1.53 ±1.22 | <0.001 | 5.409565 |
| Ansiedad | 3.11 ±1.09 | 1.5 ±1.25 | <0.001 | 5.987118 |
| Cansacio | 2.59 ±1.14 | 1.32 ±1.2 | <0.001 | 4.658884 |
| Alteraciones Sexuales | 3.26 ±0.98 | 1.74 ±0.98 | <0.001 | 6.805179 |
| Alteraciones sexuales | 2.71 ±1.11 | 1.03 ±0.94 | <0.001 | 7.114652 |
| SequedadVaginal | 3.18 ±1.27 | 1.39 ±1.1 | <0.001 | 6.554899 |
| MolestiasMusculares | 3.53 ±1.08 | 1.55 ±1.29 | <0.001 | 7.2269 |

M: Media; DE: Desviación Estándar. t.test: Nivel de t de student para medidas repetidas; p: Valor de p, significancia establecida en p <0.05.

11.0 DISCUSION

La monoterapia con testosterona, así como la combinación de testosterona-estrógeno, administrada por implante subcutáneo en dosis adecuadas, fue eficaz para el alivio de los síntomas psicológicos, somáticos y urogenitales en pacientes pre menopáusicas y post menopáusicas. Lo anterior cuando fue medido por la escala de calificación de menopausia validada auto administrada (MRS). Los síntomas de deficiencia relativa de andrógenos pueden ocurrir antes de la menopausia derivados del cese de la ovulación y la reducción de los niveles de estradiol. En nuestro estudio, un tercio de las pacientes eran pre menopáusicas y fueron tratados con éxito con terapia de testosterona única y/o combinada con estrógenos. Se ha mostrado que una única medición sérica de testosterona no fue útil en el diagnóstico de la deficiencia de andrógenos. Ni la incidencia o gravedad de los síntomas ni el efecto del tratamiento se correlacionaron con los niveles basales de testosterona libres o totales, lo que concuerda con estudios previamente publicados (59) (60).

Se ha encontrado que las mujeres con mayor índice de masa corporal requieren dosis más altas de testosterona subcutánea para aliviar los síntomas. En este estudio, los pacientes con un **peso mayor** mayor presentaron síntomas más graves de estado de ánimo, agotamiento físico y mental, malestar articular y muscular. El mayor beneficio en los síntomas puede deberse a las dosis más altas de testosterona prescritas en estos pacientes con mayor índice de obesidad, lo que respalda la dosificación basada en el peso.

Este estudio confirmó lo que se ha reportado en estudios previos sobre que el efecto de la testosterona es dosis dependiente (60)(61). Los datos publicados respaldan la seguridad y la eficacia de las dosis de implantes de testosterona utilizadas en este estudio (62)(63)(64)(65)(66). Los rangos de testosterona sérica terapéutica post implante, por encima de los niveles endógenos, se han establecido en la literatura y se han duplicado previamente en esta práctica clínica (62)(63)(64). Por el contrario, mantener los niveles de testosterona en suero dentro de los rangos para la producción endógena en mujeres ha demostrado ser inadecuado para el efecto terapéutico (67).

De acuerdo con estudios previos, los sofocos, la sudoración, la sintomatología cardíaca, los problemas del sueño, cambios en el estado de ánimo, irritabilidad y la ansiedad mejoraron significativamente en la terapia única de testosterona y testosterona-estrógeno subcutánea así como la fatiga física, dolor articular y muscular crónico, y se cree que su efecto se debe a que la testosterona es tanto antiinflamatoria como anabólica. Eso también puede explicar la mejora estadísticamente significativa en los problemas urinarios, incluida la incontinencia. La memoria y la concentración mejoraron, lo que concuerda con los estudios previos y los efectos neuroprotectores de la testosterona. Como era de esperar, los problemas sexuales (deseo, actividad, satisfacción) mejoraron con la terapia con implantes de testosterona (62)(64)(68).

Dentro de los efectos adversos que se presentaron en este estudio, fue que tres pacientes en las cuales en dos se aplicó pellet de testosterona más estrógeno, y en la otra testosterona únicamente, presentaron sangrado uterino anormal, secundario a hiperplasia endometrial mismo que era persistente a pesar de tratamiento. Pocas de nuestras mujeres evaluadas reportaron salida de acné, hirsutismo leve y mastalgia.

En este estudio no se pudo evaluar el seguimiento de mastografía, previa y posterior al tratamiento, ya que el tiempo de colocación de los implantes subdérmicos de las pacientes aun no cumplen el año y algunas otras no volvieron a colocación de uno nuevo, así como tampoco se pudo evaluar un nuevo perfil lipídico a los tres o seis meses, con el objetivo de valorar si tuvo alguna modificación posterior a la aplicación de estos implantes. Por otro lado, tampoco fue posible evaluar a la mayoría de las pacientes con ultrasonido vaginal para valorar grosor endometrial.

Es importante recalcar, que una limitante importante del presente estudio es la ausencia de un grupo control que reciba un implante placebo. Este estudio no es un ensayo clínico clásico para demostrar el efecto del implante de testosterona y testosterona-estrógenos en el que sería esencial un grupo de comparación, sino un estudio de cohorte que utiliza los resultados informados por el paciente para

evaluar los síntomas y evaluar la intervención de atención médica, es decir, los cambios relacionados con la terapia hormonal (66).

Otra limitante es que no se evaluó previamente a las pacientes referente a su riesgo cardiovascular para valorar si eran candidatas o no a algún tipo de terapia de reemplazo hormonal, mediante el uso de algún instrumento que calculara el riesgo.

En este contexto, con la conocida confiabilidad de los resultados de MRS publicados por otros autores, la ausencia de un grupo placebo no invalida los datos ni altera la interpretación de estos resultados. La correlación de la mejoría en los síntomas en relación con la dosis de testosterona, incluso después del ajuste del peso, pone en tela de juicio el efecto placebo (66).

Cabe destacar que más del 50% de los pacientes regresaron para la terapia con implantes de testosterona y testosterona/estrógeno cuando los síntomas regresaron.

Una posible explicación de la mejoría clínica observada es que la testosterona actúa directamente a través del receptor de andrógenos para atenuar los síntomas relacionados con la deficiencia de andrógenos. La otra vía hormonal que puede estar involucrada es la aromatización de la testosterona al estradiol en tejidos dependientes de estrógenos como el cerebro, hueso, grasa, músculo, tejido

cardíaco, vascular y mamario. Lo anterior se vio directamente beneficiado en aquellas pacientes en las que se utilizó estrógeno además del implante de testosterona (66).

Los niveles adecuados de testosterona única, proporcionados por el implante subcutáneo, probablemente protegen contra la deficiencia de estrógenos, por lo que se explica por qué la testosterona sola es un tratamiento eficaz en pacientes posmenopáusicas. Se puede considerar utilizar un inhibidor de la aromatasa en combinación con testosterona cuando el estrógeno está contraindicado (es decir, sobrevivientes de cáncer de mama). Otro beneficio de la terapia con testosterona única no requiere protección endometrial (70)(71), por lo que se evitan los efectos adversos de la terapia con progestinas sintéticas, incluido el aumento riesgo documentado del cáncer de mama. No obstante en aquellas pacientes donde se aplico la terapia estrogénica si fue necesaria valorar la aplicación de progestinas que contrarrestaran el efecto del mismo (72).

Las hormonas administradas por vía subcutánea evitan la circulación entero hepática, además de no afectar los factores de coagulación y de no aumentar el riesgo de trombosis (73)(74). Además, la testosterona subcutánea no afecta negativamente a los perfiles lipídicos (73).

La Escala de Clasificación de la Menopausia (MRS) fue una herramienta valiosa para determinar los efectos beneficiosos de la terapia con testosterona en ambos grupos de pacientes.

12.0 CONCLUSIÓN

Los implantes hormonales subdérmicos son un alternativa al tratamiento de la terapia de remplazo hormonal, mismo que aunque no estén aprobados por la FDA, han demostrado tener eficacia en la mejoría de síntomas menopaúsicos, sin embargo es indispensable previo al tratamiento hormonal administrado, evaluar a nuestras pacientes para valorar el riesgo beneficio de aplicar una terapia de reemplazo hormonal con esta vía de administración y sobre todo llevar un seguimiento estrecho en caso de que se presenten complicaciones. Por otro lado se de tener en cuenta que el tratamiento de las pacientes menopaúsicas no solo es el remplazo hormonal, sino que debe ser integral, no dejándose de lado la parte psicoactiva, emocional, nutricional entre otras. No olvidar que para un correcto tratamiento y beneficio de nuestras pacientes se debe de contar con una evaluación y seguimiento bien establecido.

13.0 BIBLIOGRAFIA

1. Speroff L. The perimenopause: definitions, demography, and physiology. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2002;29(3):397–410.
2. Hunter M, Rendall M. Bio-psycho-socio-cultural perspectives on menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(2):261–274.
3. Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med.* 2001;52(3):345–356.
4. Chedraui P, Blümel JE, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Impaired quality of life among middle aged women: a multicentre Latin American study. *Maturitas.* 2008;61(4):323–329.
5. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HP, Strelow F, Heinemann LA. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health Qual Life Outcomes.* 2004;2(1):45.
6. Torres Jiménez AP, Torres Rincón JM. Climaterio y menopausia. *Rev Fac Med UNAM [Internet].* el 7 de marzo de 2018 [citado el 19 de febrero de 2019];61(2):51–8. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=77596>
7. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop+ 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(4):1159–1168.
8. Portman DJ, Gass ML, Panel VATCC. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women’s Sexual Health and the North American Menopause Society. *Climacteric.* 2014;17(5):557–563.
9. Carranza S. Introducción a la endocrinología ginecológica. México Trillas. 2011;
10. Alvarado-García A, et al. Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y la postmenopausia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015;53(2):214-25. - Buscar con Google [Internet]. [citado el 21 de febrero de 2019]. Disponible en: https://www.google.com/search?source=hp&ei=aR1vXLfDD8SMtgWwlr3ICA&q=Alvarado-Garc%C3%ADa+A%2C+et+al.+Diagn%C3%B3stico+y+tratamiento+de+la+perimenopausia+y+la+postmenopausia.+Rev+Med+Inst+Mex+Seguro+Soc+2015%3B53%282%29%3A214-25.&btnK=Buscar+con+Google&oq=Alvarado-Garc%C3%ADa+A%2C+et+al.+Diagn%C3%B3stico+y+tratamiento+de+la+perimenopausia+y+la+postmenopausia.+Rev+Med+Inst+Mex+Seguro+Soc+2015%3B53%282%29%3A214-25.&gs_l=psy-ab.3...2872.2872..3342...0.0..1.641.1276.5-2.....0....2j1..gws-wiz.....0.Hfu8Vqt1wOk
11. Sarri G, Davies M, Lumsden MA. Diagnosis and management of menopause: summary of NICE guidance. *BMJ [Internet].* el 12 de noviembre de 2015 [citado el 6 de febrero de 2019];351:h5746. Disponible en:

<https://www.bmj.com/content/351/bmj.h5746>

12. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, De Villiers TJ, Pines A, Freedman RR, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric*. 2011;14(5):515–528.
13. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015;175(4):531–539.
14. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23(9):1507–1513.
15. Society NAM. The North American Menopause Society Statement on Continuing Use of Systemic Hormone Therapy After Age 65. *Menopause N Y NY*. 2015;22(7):693.
16. Society NAM. The 2012 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause N Y NY*. 2012;19(3):257.
17. Ayers B, Forshaw M, Hunter MS. The impact of attitudes towards the menopause on women's symptom experience: a systematic review. *Maturitas*. 2010;65(1):28–36.
18. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 2004 [citado el 7 de febrero de 2019];(4). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002978.pub2/abstract>
19. Welton AJ, Vickers MR, Kim J, Ford D, Lawton BA, MacLennan AH, et al. Health-Related Quality of Life After Combined Hormone-Replacement Therapy: Randomized Controlled Trial: Women's International Study of Long Duration Estrogen After the Menopause. *Obstet Gynecol Surv [Internet]*. abril de 2009 [citado el 7 de febrero de 2019];64(4):238. Disponible en: https://journals.lww.com/obgynsurvey/Abstract/2009/04000/Health_Related_Quality_of_Life_After_Combined.16.aspx
20. North American Menopause Society (NAMS) - Focused on Providing Physicians, Practitioners & Women Menopause Information, Help & Treatment Insights [Internet]. [citado el 21 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.menopause.org/>
21. Hickey M, Elliott J, Davison SL. Hormone replacement therapy. *BMJ*. 2012;344:e763.
22. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding - ScienceDirect [Internet]. [citado el 7 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028201017927>
23. Roberts H, Hickey M, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia: A Cochrane review summary. *Maturitas*. 2014;77(1):4–6.
24. Palacios S, Currie H, Mikkola TS, Dragon E. Perspective on prescribing conjugated estrogens/bazedoxifene for estrogen-deficiency symptoms of

menopause: A practical guide. *Maturitas* [Internet]. el 1 de abril de 2015 [citado el 7 de febrero de 2019];80(4):435–40. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378512215000171>

25. Pinkerton JV. Pharmacotherapies for Menopause Management: Hormonal Options. En: *Essentials of Menopause Management*. Springer; 2017. p. 67–85.

26. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *Jama*. 2013;310(13):1353–1368.

27. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, Sanchez M, Arveux P, Kerbrat P, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One*. 2013;8(11):e78016.

28. Cancer CG on ES of O. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *The Lancet*. 2015;385(9980):1835–1842.

29. Wentzensen N, Trabert B. Hormone therapy: short-term relief, long-term consequences. *The Lancet*. 2015;385(9980):1806–1808.

30. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert F, Lethaby A, Yesufu A. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2).

31. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS–cognitive and affective study. *PLoS Med*. 2015;12(6):e1001833.

32. Henderson VW, Hodis HN, John JAS, McCleary CA, Stanczyk FZ, Shoupe D, et al. The critical window hypothesis: implications of cognitive outcomes from the ELITE clinical trial. *Maturitas*. 2015;81(1):102.

33. Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4).

34. Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, Rosa-e-Silva ACJ, Figueiredo JB, Martins WP. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(6).

35. Scheffers CS, Armstrong S, Cantineau AE, Farquhar C, Jordan-Cole V. Dehydroepiandrosterone for women in the peri-or postmenopausal phase. 2015;

36. Neves-e-Castro M, Birkhauser M, Samsioe G, Lambrinoudaki I, Palacios S, Borrego RS, et al. EMAS position statement: the ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas*. 2015;81(1):88–92.

37. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, Larson JC, Gass M, Wassertheil-Smoller S, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *Jama*. 2005;294(2):183–193.

38. Rossouw JE, Manson JE, Kaunitz AM, Anderson GL. Lessons learned from the Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol*. 2013;121(1):172.

39. Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V, Cochrane BB, Gass M, Hendrix S, et al. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in

the Women's Health Initiative randomized placebo-controlled trial. *Menopause N Y NY*. 2010;17(5):946.

40. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, Van Bellen B, et al. Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. *Blood*. 2016;127(11):1417–1425.

41. Munro MG. Investigation of women with postmenopausal uterine bleeding: clinical practice recommendations. *Perm J*. 2014;18(1):55.

42. Kravitz HM, Zhao X, Bromberger JT, Gold EB, Hall MH, Matthews KA, et al. Sleep disturbance during the menopausal transition in a multi-ethnic community sample of women. *Sleep*. 2008;31(7):979–990.

43. de Zambotti M, Colrain IM, Javitz HS, Baker FC. Magnitude of the impact of hot flashes on sleep in perimenopausal women. *Fertil Steril*. 2014;102(6):1708–1715.

44. Brzezinski A. Possible Role of Exogenous Melatonin and Melatonin-Receptor-Agonists in the Treatment of Menopause—Associated Sleep Disturbances. *Open J Obstet Gynecol*. 2014;4(06):309.

45. Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: a practical guide. *Maturitas*. 2015;82(3):308–313.

46. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas*. 2014;78(2):91–98.

47. Hickey M, Peate M, Saunders CM, Friedlander M. Breast cancer in young women and its impact on reproductive function. *Hum Reprod Update*. 2009;15(3):323–339.

48. Davis CR, Bryan J, Hodgson JM, Wilson C, Dhillon V, Murphy KJ. A randomised controlled intervention trial evaluating the efficacy of an Australianised Mediterranean diet compared to the habitual Australian diet on cognitive function, psychological wellbeing and cardiovascular health in healthy older adults (MedLey study): Protocol paper. *BMC Nutr*. 2015;1(1):35.

49. Brett KM. Can hysterectomy be considered a risk factor for cardiovascular disease? *Am Heart Assoc*; 2005.

50. Pérez-López FR, Chedraui P, Gilbert JJ, Pérez-Roncero G. Cardiovascular risk in menopausal women and prevalent related co-morbid conditions: facing the post-Women's Health Initiative era. *Fertil Steril*. 2009;92(4):1171–1186.

51. Vesco KK, Marshall LM, Nelson HD, Humphrey L, Rizzo J, Pedula KL, et al. Surgical menopause and nonvertebral fracture risk among older US women. *Menopause N Y NY*. 2012;19(5):510.

52. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, Reed SD, Ensrud KE, Manson JE, et al. Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(7):1058–1066.

53. Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients.

Springerplus. 2015;4(1):65.

54. Carpenter JS, Guthrie KA, Larson JC, Freeman EW, Joffe H, Reed SD, et al. Effect of escitalopram on hot flash interference: a randomized, controlled trial. *Fertil Steril*. 2012;97(6):1399–1404.

55. Ensrud KE, Joffe H, Guthrie KA, Larson JC, Reed SD, Newton KM, et al. Effect of escitalopram on insomnia symptoms and subjective sleep quality in healthy menopausal women with hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause N Y NY*. 2012;19(8):848.

56. Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbalán J, Moreno G, Letelier LM, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;9.

57. Body-identical hormone replacement: Climacteric: Vol 15, No sup1 [Internet]. [citado el 7 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13697137.2012.669126?journalCode=icmt20>

58. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society: Menopause [Internet]. julio de 2017 [citado el 7 de febrero de 2019];24(7):728–53. Disponible en:

<http://Insights.ovid.com/crossref?an=00042192-201707000-00005>

59. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *Jama*. 2005;294(1):91–96.

60. Davis SR, Moreau M, Kroll R, Bouchard C, Panay N, Gass M, et al. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med*. 2008;359(19):2005–2017.

61. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med*. 2005;165(14):1582–1589.

62. Burger HG, Hailes J, Menelaus M, Nelson J, Hudson B, Balazs N. The management of persistent menopausal symptoms with oestradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. *Maturitas*. 1984;6(4):351–358.

63. Gambrell Jr RD, Natrajan PK. Moderate dosage estrogen–androgen therapy improves continuation rates in postmenopausal women: impact of the WHI reports. *Climacteric*. 2006;9(3):224–233.

64. Garnett T, Studd J, Watson N, Savvas M. A cross-sectional study of the effects of long-term percutaneous hormone replacement therapy on bone density. *Obstet Gynecol*. 1991;78(6):1002–1007.

65. Thom MH, Collins WP, Studd JWW. Hormonal profiles in postmenopausal women after therapy with subcutaneous implants. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 1981;88(4):426–433.

66. Dimitrakakis C, Jones RA, Liu A, Bondy CA. Breast cancer incidence in postmenopausal women using testosterone in addition to usual hormone therapy. *Menopause*. 2004;11(5):531–535.

67. Choi HH, Gray PB, Storer TW, Calof OM, Woodhouse L, Singh AB, et al. Effects of testosterone replacement in human immunodeficiency virus-infected women with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1531–1541.

68. Fargo KN, Foecking EM, Jones KJ, Sengelaub DR. Neuroprotective actions of androgens on motoneurons. *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(2):130–141.
69. Bohórquez Hernández CE, Castellanos Quiroga CG. Adaptación de guía de práctica clínica (GPC) de climaterio [Master's Thesis]. PUCE; 2017.
70. Effects of Testosterone Treatment on Endometrial Proliferation in Postmenopausal Women | *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* | Oxford Academic [Internet]. [citado el 6 de febrero de 2019]. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/92/6/2169/2597597>
71. Perrone AM, Cerpolini S, Salfi NCM, Ceccarelli C, De Giorgi LB, Formelli G, et al. Effect of long-term testosterone administration on the endometrium of female-to-male (FtM) transsexuals. *J Sex Med.* 2009;6(11):3193–3200.
72. Campagnoli C, Clavel-Chapelon F, Kaaks R, Peris C, Berrino F. Progestins and progesterone in hormone replacement therapy and the risk of breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;96(2):95–108.
73. Sands R, Studd J, Seed M, Doherty E, Kelman D, Andrews G, et al. The effects of exogenous testosterone on lipid metabolism & insulin resistance in postmenopausal women. *Matrix Biol.* 1997;27:50–50.
74. Seed M, Sands RH, McLaren M, Kirk G, Darko D. The effect of hormone replacement therapy and route of administration on selected cardiovascular risk factors in post-menopausal women. *Fam Pract.* 2000;17(6):497–507.

Anexos

ESCALA MRS PARA EVALUAR CALIDAD DE VIDA EN PERIMENOPAUSIA Y MENOPAUSIA

¿Cuál de las siguientes molestias siente en la actualidad y con qué intensidad?

Marque solamente una casilla en cada línea

| | | | | |
|--|---|---|---|---|
| No siente molestia | Siente molestia leve | Siente Molestia moderada | Siente molestia importante | Siente demasiada molestia |
|  |  |  |  |  |

PUNTOS 0 1 2 3 4

| | | | | | | |
|----|--|--|--|--|--|--|
| 1 | Bochornos, sudoración, calores | | | | | |
| 2 | Molestias al corazón (sentir latidos del corazón, palpitaciones, opresión al pecho) | | | | | |
| 3 | Molestias musculares y articulares (dolores de huesos y articulaciones, dolores reumáticos) | | | | | |
| 4 | Dificultades en el sueño (insomnio, duerme poco) | | | | | |
| 5 | Estado de ánimo depresivo (sentirse deprimida, decaída, triste, a punto de llorar, sin ganas de vivir) | | | | | |
| 6 | Irritabilidad (sentirse tensa, explota fácil, sentirse rabiosa, sentirse intolerante) | | | | | |
| 7 | Ansiedad (sentirse angustiada, temerosa, inquieta, tendencia al pánico) | | | | | |
| 8 | Cansancio físico y mental (rinde menos, se cansa fácil, olvidos frecuentes, mala memoria, le cuesta concentrarse) | | | | | |
| 9 | Problemas sexuales (menos ganas de sexo, menor frecuencia de relaciones sexuales, menor satisfacción sexual) | | | | | |
| 10 | Problemas con la orina (problemas al orinar, orina más veces, urgencia al orinar, se le escapa la orina) | | | | | |
| 11 | Sequedad vaginal (sensación de genitales secos, malestar o ardor en los genitales, malestar o dolor con las relaciones sexuales) | | | | | |