



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL DE LA MUJER

**“EFICACIA DE LA VENLAFAXINA EN COMPARACIÓN CON ESTRADIOL GEL
EN EL TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS VASOMOTORES Y TRASTORNOS
EMOCIONALES DURANTE LA ETAPA DE CLIMATERIO”**

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

P R E S E N T A

DR. ALAN RIOS ESPINOSA

ASESORES

DRA. MA. DE LA LUZ LINARES PEREZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DR. GILBERTO ARIAS HERNÁNDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
DE ADULTOS

CIUDAD DE MÉXICO AGOSTO 2020



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.

Autorizaciones

DR. MANUEL CASILLAS BARRERA
DIRECTOR MÉDICO DEL HOSPITAL DE LA MUJER

DR. MAURICIO PICHARDO CUEVAS
JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DEL
HOSPITAL DE LA MUJER

DRA. MA. DE LA LUZ LINARES PEREZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DEL
HOSPITAL DE LA MUJER

DR. GILBERTO ARIAS HERNANDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
DE ADULTOS DEL HOSPITAL DE LA MUJER

Agradecimientos

Gracias a mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mi y en mis expectativas, gracias a mi amada madre por siempre desear y anhelar lo mejor para mi vida, gracias por cada una de sus palabras las cuales me han guiado durante toda la vida; gracias a mi padre por cada consejo y por ser mi principal ejemplo.

Gracias a mi hermano Jorge Luis por su incondicional apoyo siempre.

A mi familia por siempre alentarme a lo largo de mi formación como médico.

Gracias Luis Eduardo por tanta ayuda y aportación en el desarrollo de esta tesis, gracias por estar presente durante mi formación como especialista.

A todos mis profesores del Hospital de la Mujer por su compromiso y dedicación durante mi formación; en especial a la Dra. Ma. de la Luz Linares Pérez por su inspiración en el desarrollo de esta tesis y por ser excelente ser humano. Así mismo al Dr. Gilberto Arias Hernández por su guía e invaluable apoyo en esta tesis. Gracias al Dr. Mauricio Pichardo Cuevas por apoyarme desde el inicio de la residencia.

A todos mis amigos y compañeros durante la residencia, gracias por cada uno de los momentos que pasamos juntos.

ÍNDICE

Resumen.....	vi
Marco Teórico.....	8
Planteamiento del Problema.....	30
Pregunta de Investigación.....	32
Justificación.....	32
Objetivos.....	33
Hipótesis.....	33
Material y Métodos.....	34
Variables.....	35
Descripción Operativa del estudio.....	37
Análisis estadístico.....	38
Consideraciones éticas y bioéticas.....	38
Equipos y Recursos.....	38
Resultados.....	40
Discusión.....	45
Conclusiones	49
Anexo 1.....	50
Bibliografía.....	51

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En el mundo y en México el síndrome climatérico y la menopausia se presenta en una edad promedio de 51 años, con un rango entre 41 a 55 años con transición a la menopausia de unos 4 años y la posmenopausia de unos 10 años.

Los cambios endocrinos que se producen en este período, como es la disminución de estradiol e inicio de un hipogonadismo prolongado, afectan al cerebro provocando cambios cognitivos como ansiedad y depresión; y se asocian con una susceptibilidad mayor para desarrollar trastornos de tipo vasomotor como bochornos que pueden ser desde ligeros hasta discapacitantes en algunas mujeres.

Los síntomas vasomotores como los bochornos o sofocos son el principal motivo de consulta en la mujer durante la etapa del climaterio y la menopausia acompañándose de síntomas neuropsiquiátricos como la ansiedad y los episodios de depresión, así como irritabilidad, insomnio y baja autoestima.

El tratamiento con estrógenos es bien utilizado por su demostrada efectividad en las mujeres en etapa de climaterio y menopausia sintomáticas pero en algunos casos está contraindicado por lo que otra alternativa como se menciona en la literatura serían los antidepresivos, ya que además de tener efecto sobre los síntomas de tipo vasomotor también tienen acción sobre las alteraciones de tipo psicológico como la ansiedad y la depresión que son parte de las manifestaciones del síndrome climatérico.

El tratamiento con Venlafaxina o estradiol gel radica en la individualización de cada mujer y el mayor beneficio que pudieran aportar. La Venlafaxina y su metabolito activo O-desmetilvenlafaxina ejercen su efecto antidepresivo al inhibir la recaptación de serotonina y norepinefrina, con menos riesgo de efectos a órganos dependiente de esta hormona no así como el estradiol gel que tiene actividad sobre el hipoestrogenismo y órganos dependientes de la misma.

La escala de Greene ha demostrado gran eficacia para cuantificar la incidencia y la intensidad de los síntomas de la etapa climatérica, esta escala ha sido validada y consta de 4 dominios: vasomotor, psicológico, somático y sexual.

OBJETIVO: Evaluar la eficacia de la venlafaxina en comparación con estradiol gel en el tratamiento de síntomas vasomotores y trastornos emocionales durante la etapa de climaterio.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se trató de un estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de 3 meses de duración llevado a cabo en el Hospital de la Mujer. Se revisaron expedientes de mujeres que acudieron a la consulta externa de Climaterio con síntomas vasomotores, ansiedad y depresión por síndrome climatérico con formato de Escala de Greene, se asignaron en 2 grupos: grupo 1 mujeres que recibieron tratamiento con venlafaxina y grupo 2 mujeres que recibieron tratamiento con estradiol gel.

RESULTADOS: Se analizaron 81 expedientes que estuvieron divididos en 2 grupos, el grupo 1 con 34 mujeres con edad promedio de 50.18 ± 6.394 años que recibieron venlafaxina, el grupo 2 con 47 mujeres con edad promedio de 48.36 ± 3.410 años que recibieron Estradiol gel, la evolución clínica fue medida por la puntuación de la Escala de Greene al inicio y a los 3 meses de tratamiento y se observó una mejoría clínica demostrada por una disminución significativa de las puntuaciones.

CONCLUSIONES: Los resultados observados en nuestro estudio indican que la Venlafaxina es tan eficaz como el Estradiol gel en el tratamiento de los trastornos emocionales (ansiedad y depresión), pero en cuanto a los síntomas vasomotores el Estradiol es mas efectivo en mujeres durante el síndrome climatérico, con una diferencia significativamente estadística ($p < 0.03$).

PALABRAS CLAVE: Climaterio, bochornos, ansiedad, depresión, venlafaxina, estradiol ge

ABSTRACT

INTRODUCTION: Worldwide and in Mexico, climacteric syndrome and menopause occurs at an average age of 51 years, within a range between 41 to 55 years with a transition to menopause of 4 years and postmenopause of 10 years by average.

The endocrine changes that occur in this period, such as the decrease in estradiol and the onset of prolonged hypogonadism, have an impact on the brain causing cognitive changes such as anxiety and depression; and are associated with a major susceptibility for developing vasomotor-type disorders such as hot flashes that can be from mild to disabling in some women.

Vasomotor symptoms such as hot flashes are the primary motive for consult in women during the climacteric and menopausal stages, accompanied with neuropsychiatric symptoms such as anxiety and depression episodes, as well as irritability, insomnia and low self-esteem.

Estrogen treatment is well used for its proven effectiveness in women with symptomatic climacteric and menopause stages, but in some cases it is contraindicated, so another alternative mentioned in the literature are antidepressants, that have effect on vasomotor symptoms also have action on psychological disorders such as anxiety and depression that are part of the manifestations of climacteric syndrome.

Treatment with Venlafaxine or estradiol gel lies in the individualization of each woman and the greatest benefit they could provide. Venlafaxine and its active metabolite O-desmethylvenlafaxine exert its antidepressant effect by inhibiting the reuptake of serotonin and norepinephrine, with less risk of effects on organs dependent on this hormone, as well as the estradiol gel that has activity on hypoestrogenism and organs dependent on it.

The Greene scale has shown great efficacy to quantify the incidence and intensity of symptoms of the climacteric stage, this scale has been widely validated and consists of 4 domains: vasomotor, psychological, somatic and sexual.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of Venlafaxine compared to estradiol gel in the treatment of vasomotor symptoms and emotional disorders during the climacteric stage.

MATERIAL AND METHODS: It was a retrospective, descriptive and observational study of 3 months long carried out at the Hospital de la Mujer. Files of women who attended the Climacteric outpatient clinic with vasomotor symptoms, anxiety and depression due to climacteric syndrome were reviewed using the Greene Scale format, they were assigned into 2 groups: the first one of women who received venlafaxine treatment and the second of women who received estradiol gel treatment.

Results: 81 medical records were analyzed, which were divided into 2 groups, group 1 with 34 women with an average age of $50.18 \pm 6,394$ years who received venlafaxine, group 2 with 47 women with an average age of $48.36 \pm 3,410$ years who received Estradiol gel, the clinical evolution was measured by the Greene Scale score at the beginning and at 3 months of treatment and a clinical improvement was observed, demonstrated by a significant decrease in the scores.

CONCLUSIONS: The results observed in our study indicate that venlafaxine is as effective as Estradiol gel in the treatment of emotional disorders (anxiety and depression), but in terms of vasomotor symptoms, Estradiol is more effective in women during climacteric syndrome, with a statistically significant difference ($p < 0.03$).

KEYWORDS: Climacteric, hot flashes, anxiety, depression, venlafaxine, estradiol gel

MARCO TEÓRICO

Durante el ciclo de vida de la mujer se tienen en cuenta varias etapas del desarrollo, con el fin de definir el fenómeno de la madurez y el envejecimiento, el cual va desde la niñez, pasa por la juventud, la edad adulta, el climaterio y finalmente la senectud. Por tanto, el envejecimiento es un proceso continuo, dependiente de factores genéticos y ambientales, que tiene sus bases en las etapas previas de la vida, entre las cuales se encuentra inevitablemente el climaterio.¹

El envejecimiento es una fase del desarrollo humano en la que se genera una importante transformación: el tránsito de la capacidad reproductiva a la carencia de esta, moldeada por factores personales, ambientales y culturales y en el que ocurre un evento fundamental: la menopausia.¹

La menopausia es un estado fisiológico programado genéticamente, secundario a la interrupción del funcionamiento ovárico y a la carencia estrogénica resultante.¹ Es un hecho que viene determinado por la disminución de la producción hormonal de los ovarios como consecuencia del agotamiento folicular.²

Se considera que la aparición fisiológica de la menopausia se produce después de los 40 años; antes de este momento se habla de insuficiencia ovárica prematura.¹

El climaterio se define como el período de tiempo durante el cual se pasa de la vida reproductiva a la post-reproductiva, y que puede iniciarse 2 a 8 años antes de la fecha de la menopausia y finalizarse 2 a 6 años después de esta.^{1,2} La menopausia es el último periodo, que marca el cese espontáneo o artificial de la función normal y cíclica del ovario. Se determina cuando se observa el cese de las menstruaciones por un espacio mayor de un año.^{2,3} Las mujeres generalmente tienen la menopausia a una edad promedio de 47.6 años, y un 95% presenta la menopausia entre los 41 y los 55 años, ya que el momento de su presentación está determinado genéticamente y no se relaciona con la raza ni el estado de nutrición.⁴

Según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el término «climaterio» incluye la «transición a la menopausia»: período de tiempo anterior al último período menstrual en el que la variabilidad en el ciclo menstrual normalmente aumenta, y un

tiempo indeterminado tras la última menstruación. Los cambios endocrinos que se producen en este período (retirada de estradiol e inicio de un hipogonadismo prolongado) pueden asociarse con una susceptibilidad mayor para desarrollar trastornos depresivos en algunas mujeres.⁵

La Transición Menopáusica es la etapa de vida en la mujer que marca la transición entre la fase reproductiva y la no reproductiva, con base a la actualización llevada a cabo en 2001 por un grupo de expertos ante los cambios en el eje neuroendocrino hipotálamo-pituitario-gonadal, clasificándose en Etapas de Reproducción.^{4,5,6}

Las etapas cercanas al Último Periodo Menstrual corresponden a las etapas -1 y +1a, la etapa -1 es la etapa Tardía de la Transición Menopáusica es decir, cuando las características endocrinológicas, biológicas y clínicas se acercan al comienzo de la menopausia y la +1a corresponde a parte de la etapa Temprana de Postmenopausia.^{5,6}

El síndrome climatérico puede llegar a abarcar desde los 40 a los 60 años, llegando a comprender 20 años de la vida de la mujer en promedio, cambios en el ciclo menstrual pueden presentarse de cuatro a ocho años antes del Último Periodo Menstrual, el promedio de la Menopausia de Transición es de aproximadamente cuatro años, siendo que la postmenopausia abarque un periodo de 10 años.^{4,5,6}

El síndrome climatérico se caracteriza por la intensa variabilidad en las concentraciones de estrógenos, que explican en parte la aparición de síntomas somáticos, psicológicos y urogenitales, tales como cambios en el estado de ánimo, irritabilidad, deterioro en memoria y pobre concentración, fallas o dificultades en el lenguaje, patrón sueño-vigilia, deseo y disfrute sexual. Algunas mujeres no presentarán síntomas o serán de intensidad media, sin embargo para alrededor de 20% serán molestos, los que motivan la consulta médica ya que afectan la calidad de vida.^{5,6}

En México cuando se asocia sintomatología en el climaterio con base a la NOM-035-SSA2-2002, se entiende el conjunto de signos y síntomas que se presentan en la perimenopausia (abarca etapa Temprana y Tardía de Transición Menopáusica y Etapa Temprana de la Postmenopausia, es decir, etapa -2, -1 y +1^a), como consecuencia de las modificación, declinación o cese de la función ovárica que conlleva a un estado de hipoestrogenismo.^{6,7}

Figura 1. Clasificación STRAW +10. SD Harlow, M Gass, JE Hall, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10 addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Fertility and Sterility. 2012.97(4)0-15-282.

Etapa	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	2
Terminología	REPRODUCTIVA				TRANSICIÓN A LA MENOPAUSIA		POSMENOPAUSIA			
	Temprana	Pico	Tardía		Temprana	Tardía	Temprana			Tardía
Duración	Variable				Variable	1-3 años	2 años (1+1)	3-6 años	Vida restante	
CRITERIOS PRINCIPALES										
Ciclos menstruales	Regulares o irregulares	Regular	Regular	Cambios	Duración variable del ciclo >7 días diferente de lo normal	Periodos de amenorrea (>60 días)				
CRITERIOS DE SOPORTE										
Endocrino FSH HAM Inhibina B			Baja Baja Baja	Variable Baja Baja	Variable Baja Baja	Variable > 25UI/L Baja Baja	Variable Baja Baja	Estable Muy baja Muy baja		
Cuenta folicular antral			Baja	Baja	Baja	Baja	Muy baja	Muy baja		
CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS										
Síntomas						Probablemente síntomas vasomotores	Muy probablemente síntomas vasomotores			Aumento de síntomas de atrofia urogenital

Las Neurociencias han encontrado la presencia de receptores estrogénicos en estructuras neurales tales como: amígdala, hipocampo y la corteza prefrontal, el cerebro es un importante órgano para los estrógenos, por lo que en el síndrome climatérico la acción de los estrógenos es potencialmente relevante para los cambios cognitivos que ocurren en esta etapa.⁵

En diversas investigaciones se ha encontrado que las múltiples acciones de los estrógenos a nivel molecular y celular en el SNC confieren plasticidad y protección multimodal a la neurona. Así mismo, ese efecto neuroprotector, estaría directamente vinculado a la regulación de las emociones, la conducta y la cognición, porque se han asociado con regeneración axonal, sinaptogénesis, factores de crecimiento y con una acción antioxidante, con el potencial de mejorar la función cognoscitiva.^{8,9}

La disminución de estrógenos en la mujer afecta las funciones cognitivas, modulan niveles colinérgicos y serotoninérgicos y protegen al cerebro frente al estrés oxidativo, al tiempo que estimulan el crecimiento dendrítico y las espinas sinápticas, tanto en el hipotálamo como en el hipocampo.⁹

Para hablar de climaterio y menopausia necesitamos conocer una hormona que tiene una función indispensable en la mujer y estos son los estrógenos. La Real Academia de la Lengua Española y la 'Enciclopedia Británica' definen Estrógeno como "sustancia que produce el estro o celo de los mamíferos". Knauer ya demostró en 1900 que los trasplantes ováricos evitaban la atrofia del útero en las conejas ovariectomizadas. Doce años más tarde Adler en 1912 obtuvo de los ovarios una sustancia que producía el estro en la conejilla de Indias. La experimentación animal permitió a Doisy (premio Nobel de Fisiología y Medicina en 1943) y Allen aislar en 1923 un potente estrógeno del líquido folicular del ovario de la cerda.¹⁰

En 1927 Aschheim y Zondek demostraron que la orina de las embarazadas era rica en sustancias estrogénicas y antes de los dos años, Doisy en 1929 y Butenandt en 1929 anunciaron, casi al mismo tiempo, la cristalización de una sustancia estrogénica que más adelante recibió el nombre de estrona. Browne en 1930 aisló del tejido placentario el estriol. Sin embargo, no fue hasta 1936 cuando el grupo de MacCorquodale cristalizó el estradiol, el más potente de los tres estrógenos.¹⁰

En 1936 el 'Council on Pharmacy and Chemistry of the American Medical Association' adoptó el término estrógeno en sentido colectivo para designar todas las sustancias capaces de provocar las modificaciones típicas del estro: hipertrofia del útero, cornificación de la vagina e inducción de la conducta de acoplamiento de animales inmaduros o adultos ooforectomizados.^{10,11}

Se ha demostrado la existencia de más de 20 estrógenos en la orina y el plasma de mujeres embarazadas, pero los tres principales son estriol, estrona y estradiol. La fuente mayoritaria de estrógenos en la mujer es el ovario y durante la gestación la encargada es la unidad fetoplacentaria. También hay una parte de la biosíntesis que es extraglandular y en todos los casos los estrógenos se obtienen a partir del colesterol.¹⁰

La producción extraglandular, fundamentalmente en la glándula suprarrenal, constituye el mecanismo principal para la formación de estrógenos en las niñas prepuberales, en las mujeres posmenopáusicas y en el hombre adulto joven. En el hombre normal, una pequeña cantidad de estradiol es secretada directamente por los testículos.^{10,11}

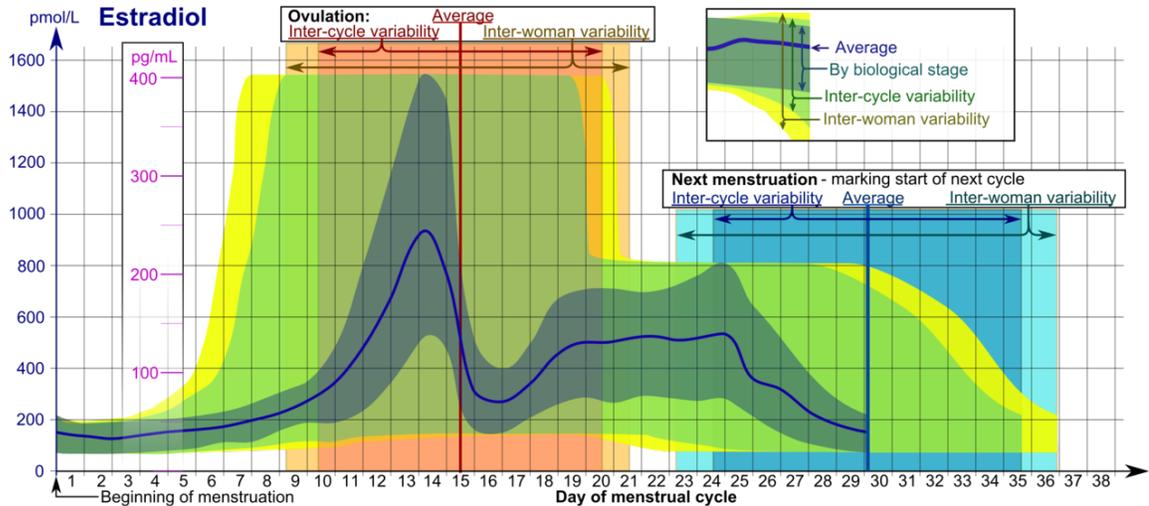
En mujeres, la concentración de estradiol varía entre 100pg/ml (367pM) en la fase folicular y 600pg/ml (2.2nM) en la ovulación y puede aumentar hasta 20ng/ml (70nM) durante el embarazo. Después de la menopausia, los niveles de estradiol caen a los normales en hombres de edad similar (5-20pg/ml – 18-74pM).^{10,11}

Los estrógenos producidos durante la maduración puberal en la mujer son los responsables del desarrollo de los caracteres sexuales femeninos: crecimiento de las mamas, las trompas de Falopio, el folículo ovárico y engrosamiento del epitelio vaginal. Estimulan la actividad del epitelio cervical, de manera que el moco permite con más facilidad la penetración de los espermatozoides. Afectan a la distribución de la grasa y causan retención de agua y sal, aumento de peso, inducen la secreción de las glándulas sebáceas, estimulan el crecimiento del vello púbico y axilar, mantienen la libido y el comportamiento sexual.¹⁰

Al hablar del ciclo menstrual decimos es el proceso por el cual madura un folículo ovárico, libera un óvulo y si no se produce la fecundación, es expulsado por la vagina junto al endometrio que se había desarrollado para albergar el huevo fecundado.^{10,12}

Durante la fase folicular, los primeros 14 días del ciclo, el folículo se desarrolla pasando por distintas etapas hasta que libera el óvulo (ovulación), que viaja al útero en donde puede ser fecundado. Si lo es, se implanta en el endometrio desarrollado durante todo ese tiempo y da lugar a un feto. Si por el contrario no es fecundado, el cuerpo lúteo formado con los restos del folículo tras la expulsión del óvulo, degenera. Ésta es la llamada fase lútea.¹⁰

Figura 2. Ciclo menstrual, Estradiol. Häggström, Mikael (2014). "Reference ranges for estradiol, progesterone, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone during the menstrual cycle". Wikiversity Journal of Medicine.



El folículo se desarrolla gracias a la secreción de las hormonas LH (hormona luteinizante) y FSH (hormona estimuladora de los folículos) por la hipófisis. Éstas producen un aumento en la síntesis de estrógenos por el folículo, que por un mecanismo de retroalimentación positiva, estimulan la hipófisis para producir más LH y FSH. La ovulación coincide con el pico en la secreción de ambas. En la fase lútea, la secreción de estrógenos disminuye y la LH es la responsable de transformar el folículo roto en el cuerpo lúteo. Éste secreta estrógenos y progesterona, que inhiben la liberación de GnRH (hormona liberadora de gonadotropina) por el hipotálamo, lo que regula negativamente la secreción de FSH y LH. La progesterona producida por el cuerpo lúteo prepara el tejido endometrial para la implantación del óvulo fecundado.^{10,13}

Si por el contrario el óvulo no es fecundado se produce la menstruación, en el cual éste es expulsado junto con el tejido endometrial desarrollado. Tras la menstruación vuelven a disminuir los valores de estrógenos y progesterona, lo que hace que la secreción de FSH y LH por la hipófisis vuelva a aumentar y se inicia así un nuevo ciclo.¹⁰

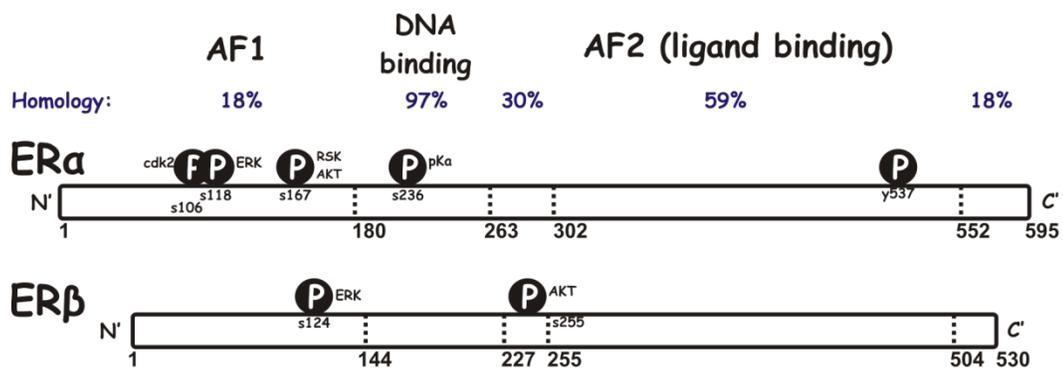
La mayor parte de los efectos de los estrógenos descritos anteriormente están mediados por los receptores de estrógenos intracelulares (RE). Estos pertenecen a una superfamilia de receptores intracelulares con estructura y funcionamiento similares, que incluye el

receptor de glucocorticoides, mineralocorticoides, progesterona, vitamina D, hormona tiroidea, andrógenos, ácido retinoico y ácido 9-cis retinoico. Todos ellos son factores de transcripción, funcionalmente activos tras unirse su ligando y que producen efectos genómicos a largo plazo.¹⁰

Aunque ya se había descrito la presencia de proteínas intracelulares capaces de unir estrógenos durante la década anterior, no fue hasta 1986 cuando se clonó el primer receptor de estrógenos a partir de la línea celular de cáncer de mama humano.¹⁴

Durante muchos años se creyó en la existencia de un solo receptor de estrógenos. Sin embargo, algunos compuestos relacionados con los estrógenos se comportaban como agonistas o antagonistas dependiendo del tejido, así que a partir de 1996 se fueron clonando sucesivamente los RE de rata, humano y ratón. Numerosos estudios se han realizado para saber la diferencia funcional entre los dos receptores, la afinidad por sus ligandos, el comportamiento diferencial de un mismo agonista o antagonista y la expresión en diversos tejidos.¹⁰

Figura 3. Representación esquemática de la distribución en dominios de los RE α y RE β humanos. Tomado de Dechering et al.2000.



En general, los receptores de hormonas esteroideas presentan una distribución en 6 dominios (A-F) con distinta función. Los extremos amino y carboxi terminales, A/B y E/F respectivamente, poseen función de transactivación. El dominio E es largo y en él se encuentra el sitio de unión del ligando, así como regiones implicadas en la dimerización del receptor y de localización nuclear. En el C hay dos dedos de zinc responsables de la unión al ADN y otras zonas de dimerización. En el dominio D se sitúan las señales de

localización nuclear y de transactivación. La homología entre los dos receptores de estrógenos es del 47% en humanos y varía dependiendo del dominio. Los menos conservados son el A/B, F y D, mientras que el dominio de unión a ADN presenta un 96% de homología y el de unión al ligando del 60%.¹⁰

En el síndrome climatérico la mujer comienza una pérdida acelerada de folículos ováricos, llegando a un total de aproximado de 25,000 alrededor de los 37 a 38 años. Esta disminución de folículos se relaciona con el incremento de los niveles séricos de FSH y con la disminución de la inhibina.^{14,15,16}

Alrededor de los 35 años, la FSH comienza a elevarse en la fase folicular temprana antes de cualquier alteración del ciclo menstrual y de las variaciones detectables en las concentraciones de estradiol. Después de los 40 años, la fase folicular del ciclo se acorta, los niveles de estradiol, de inhibina y de foliculoestatina disminuyen, y los de la FSH continúan elevados. Posteriormente los niveles de la hormona luteinizante (LH) también aumentan, en menor proporción que la anterior.¹⁷

Con el incremento de la edad no solo se produce una disminución del número de folículos, sino también de la calidad de estos, como se evidencia por la alta incidencia de anomalías cromosómicas en el ovario de la mujer mayor. Es más frecuente la ovulación prematura y la fase lútea insuficiente con disminución de la producción de progesterona, lo que produce un exceso de estrógenos en relación con la hormona anterior.^{17,18} No solo el envejecimiento determina el ritmo de pérdida folicular, sino que durante la perimenopausia también podrían estar influyendo una serie de otros factores, como el daño acumulativo de toxinas, las fluctuaciones hormonales y las variaciones de las citoquinas que regulan el reloj ovárico.¹⁷

El hipoestrogenismo resultante de la falla ovárica determina reducción de la biodisponibilidad de los neurotransmisores y disminuye considerablemente los niveles de adrenalina, acetilcolina, histamina, glutamato, aspartato, glicina-alanina y taurina, entre otros. El descenso estrogénico produce cambios neuroendocrinos en distintas áreas del cerebro, ocasionando a nivel hipotalámico sintomatología vasomotora, trastornos en las conductas alimentarias y alteración de la presión arterial y a nivel del sistema límbico, trastornos psicológicos como depresión, ansiedad e irritabilidad.^{17,18}

Según la guía de práctica clínica, los niveles superiores a 25 UI/l de FSH se observan en transición a la menopausia y en la postmenopausia. En el mismo periodo, la hormona antimülleriana (HAM), producida por la granulosa folicular, expresa el reclutamiento folicular o reserva folicular ovárica; por lo tanto, a menor número de folículos, menor concentración de HAM en sangre.¹⁷

A medida que decrece el número de folículos contenidos en los ovarios disminuye la respuesta a la FSH secretada por la pituitaria. Esto lleva a un aumento en los niveles de FSH como consecuencia de un intento de la glándula pituitaria por estimular los folículos resistentes.¹⁷ Los niveles de estradiol permanecen relativamente estables o tienden a aumentar con la edad, hasta el inicio de la perimenopausia, y permanecen así hasta la perimenopausia tardía, al parecer como consecuencia de los niveles elevados de FSH.¹⁷

En la posmenopausia permanecen pocos folículos funcionales que secretan androstenediona y testosterona, y el ovario secreta poca androstenediona, siendo su mayor fuente de producción la glándula suprarrenal. La producción de testosterona disminuye aproximadamente un 25% después de la menopausia, pero el ovario posmenopáusico secreta más testosterona que el ovario premenopáusico. Al desaparecer los folículos, los niveles de estrógeno disminuyen, y las gonadotropinas circulantes obligan al estroma del ovario restante a incrementar la producción de testosterona.^{18,19}

La producción total de testosterona se reduce porque la conversión periférica de androstenediona se reduce un 60%. Los niveles de estradiol en la posmenopausia se derivan de la conversión periférica de estrona, siendo esta última sintetizada a partir de la conversión periférica de androstenediona.¹⁷

La producción de estrógenos por los ovarios no continúa en la posmenopausia; sin embargo, los niveles de estrógenos en mujeres en esta etapa pueden continuar elevados debido a la conversión extraglandular de androstenediona y testosterona a estrógenos. El tejido adiposo aromatiza andrógenos, por lo que la producción de esta hormona se asocia al peso corporal de la mujer.^{17,20} Finalmente, los folículos ováricos dejan de responder a la FSH y la LH, el estradiol desciende a menos de 20 pg/ml, la progesterona es indetectable y hay cese de la menstruación.¹⁷

La menopausia es la interrupción definitiva de las menstruaciones, resultante de la pérdida de la actividad folicular del ovario. La perimenopausia incluye el periodo inmediatamente antes de la menopausia (cuando las características endocrinológicas y biológicas de la menopausia comienzan a manifestarse) y el primer año después de la menopausia.^{19,20}

La posmenopausia se define como el periodo a partir de la fecha de la última menstruación, sin importar si la menopausia fue inducida o espontánea. La perimenopausia y la posmenopausia comprenden un periodo natural en la mujer, que se caracteriza por una disminución gradual de la función ovárica; los síntomas vasomotores manifestados por bochornos y sudoración nocturna pueden ser pasajeros e inocuos, desagradables y en algunos casos hasta discapacitantes.^{20,21}

El *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW) es considerado el estándar de oro para estratificar la edad reproductiva de la mujer.⁶

Los niveles séricos de hormona foliculoestimulante (FSH) son criterios que apoyan la estratificación de la etapa reproductiva debido a los cambios que experimentan durante el envejecimiento reproductivo.^{6,21} Durante la vida fértil se encuentran normales, comienzan a elevarse durante la transición a la menopausia, y se estabilizan aproximadamente 3 años después de haber ocurrido la menopausia.^{20,21}

En México, el síndrome climatérico se presenta en una edad promedio de 47.6 años con un rango entre 41 a 55 años de edad. Las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud muestran que en pocos años se alcanzará la cifra mundial de 750 millones de mujeres posmenopáusicas, la longevidad actual de la mujer posmenopáusica puede constituirse en más de 33% de la vida de la población femenina.²¹

Se espera que para el año 2035, en México una de cada 3 mujeres estará en la etapa del climaterio o en la posmenopausia con una expectativa de vida de 83.4 años.⁵ Por lo cual son de gran importancia los cuidados y la atención a la salud mental y física en esta etapa de la vida. Se ha observado que en el síndrome climatérico se presentan más síntomas psicológicos, incluyendo alteraciones del estado del ánimo e irritabilidad, y que se incrementa el riesgo de sufrir algunos trastornos como depresión y ansiedad.²¹

Alrededor del 80% de las mujeres experimenta síntomas vasomotores durante el síndrome climatérico. Tanto el inicio como la duración y el grado de intensidad. dependen de la raza, múltiples factores personales, ambientales o sociales, y son más frecuentes e intensos en casos de mujeres con menopausia iatrogénica. La mayoría de las mujeres afectadas notarán esta sintomatología hasta 1 o 2 años después de la menopausia, pero en algunos casos podría permanecer hasta 10 o más años. Los bochornos son la principal razón por la que la mujer busca atención médica y solicita tratamiento hormonal (TH) en la menopausia. Aunque la presentación de bochornos no tiene un patrón único, las pacientes suelen referir el inicio del cuadro con un aumento brusco de sensación de calor en la cara y cuello que posteriormente desciende hacia el resto del cuerpo en forma de oleadas, en la mayoría de los casos se limita al tronco y se asocia a sudoración y en algunos casos a palpitaciones y ansiedad.²²

La fisiopatología del síndrome vasomotor es compleja, se ha documentado que existe vasodilatación periférica lo cual aumenta el flujo sanguíneo ocasionando una elevación de la temperatura y disipándose como sudoración, seguido de esto ocurre una vasoconstricción periférica que ocasiona un mecanismo opuesto con la presencia de escalofríos. Los estrógenos se encuentran claramente involucrados, sin embargo se ha concluido que su reducción es necesaria, pero no suficiente es decir que existen otros factores aunados que se encargan de la manifestación del sistema vasomotor.²² El síndrome vasomotor ha sido asociado con factores de riesgo cardiovascular como la presión arterial. Otros síntomas como las sudoraciones han sido asociados a niveles de glucosa elevados y con resistencia a la insulina calculando el índice de HOMA. Existen estudios en donde se ha clasificado la intensidad de los síntomas vasomotores en leve, moderado y severo de acuerdo a la presencia de sofocos, sudoraciones y si estos causan incapacidad para realizar las actividades diarias.²²

Tabla 1. Severidad de los bochornos. Maurice M. Ohayon. Severe hot flashes are associated with chronic insomnia. Archives of internal medicine 2006.

Severidad del SVM	Características
LEVE	Sensación de calor, sin sudoración.
MODERADO	Sensación de calor, con sudoración No interrumpe las actividades cotidianas.
SEVERO	Sensación de calor, con sudoración, interrumpe las actividades cotidianas.

La ansiedad es una anticipación de un daño o desgracia futura que se acompaña de un sentimiento desagradable y/o síntomas somáticos de tensión. Es un estado emocional normal ante determinadas situaciones y constituye una respuesta habitual a diferentes situaciones cotidianas estresantes.^{23,24}

Se considera que la ansiedad es patológica por su presentación irracional, ya sea por un estímulo ausente, por una intensidad excesiva con relación al estímulo o si la duración es prolongada y recurre sin motivo, interfiriendo con la capacidad de análisis y ocasionando grave disfuncionalidad en el paciente.²³ Los trastornos de ansiedad son enfermedades psiquiátricas frecuentes e incapacitantes que se caracterizan por la presencia de preocupación, miedo o temor excesivo, tensión o activación que provoca un malestar notable o un deterioro clínicamente significativo de la actividad del individuo.^{23,24}

Según el Manual diagnóstico y estadístico en su quinta edición (DSM-5), los trastornos de ansiedad se dividen en: trastorno de ansiedad por separación, mutismo selectivo, fobia específica, trastorno de ansiedad social (fobia social), trastorno de pánico (TP), agorafobia, trastorno de ansiedad generalizada (TAG), trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos, trastorno de ansiedad debido a otra afección médica, otro trastorno de ansiedad especificado y otro trastorno de ansiedad no especificado, de tal manera que es importante identificar en los estudios realizados si se evalúan «síntomas de ansiedad» o «trastornos de ansiedad» en pacientes específicos.²³

Según la Guía de Manejo Clínico para Ginecobstetras (*Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists* [ACOG]), en Estados Unidos los trastornos de ansiedad tienen una prevalencia del 18.1% en adultos mayores de 18 años. El TP, el TAG, el estrés postraumático, las agorafobias y las fobias específicas son 2 veces más frecuentemente diagnosticadas en mujeres que en hombres.^{23,24}

Las mujeres tienen más riesgo que los hombres de padecer un trastorno de ansiedad, y la prevalencia de la mayoría de los trastornos de ansiedad en el caso de las mujeres duplica a la de los hombres. En la actualidad se desconoce si el riesgo de sufrir ansiedad como síntoma o algún trastorno de ansiedad específico se incrementa durante el síndrome climaterico.^{23,24}

En un estudio de cohorte con una muestra de 2,956 mujeres llevado a cabo por la misma autora durante 10 años se observó que mujeres que presentaban síntomas leves de ansiedad antes de la menopausia incrementaron sus niveles de ansiedad durante el síndrome climatérico, y mujeres que presentaban síntomas elevados de ansiedad antes de la menopausia se mantuvieron constantes durante el climaterio.^{23,30}

Lo encontrado en el estudio nos hace pensar que las mujeres que presentan poca ansiedad basal antes de la menopausia tienen mayor riesgo de aumentar sus niveles de ansiedad durante el climaterio o en la posmenopausia, y en mujeres que tienen altos niveles de ansiedad antes de la menopausia, el riesgo de desarrollar ansiedad durante la transición de la misma permanece alto.^{23,24}

El trastorno de ansiedad generalizado se caracteriza por un patrón de ansiedad y preocupación excesiva acerca de ciertos acontecimientos o actividades, con una duración de 6 meses o más. La ansiedad no es proporcionada respecto a la situación. El paciente con un TAG presenta 3 o más de los siguientes síntomas: tensión muscular, inquietud, fatiga, dificultad de concentración, irritabilidad y trastornos del sueño. La ansiedad que presentan estos pacientes a menudo se centra sobre la salud, la seguridad y las responsabilidades en el trabajo.^{23,25}

Aunque no se conozcan con exactitud las cifras de las mujeres con TAG en México en la actualidad, se cree que en algunas etapas de la vida reproductiva de la mujer su frecuencia se puede incrementar debido a que se ha observado un empeoramiento premestruo de los síntomas de este trastorno.²³

La serotonina, el ácido-aminobutírico (GABA) y la norepinefrina juegan un papel importante en la ansiedad. La serotonina se encuentra libremente en el cerebro, y se halla particularmente en los núcleos medios y dorsal del rafe (áreas ligadas a la ansiedad). El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro. Los receptores de benzodiazepinas se encuentran en relación con los receptores GABA. Se ha demostrado en estudios que se encuentra un menor número de sitios de unión de benzodiazepinas en las membranas plaquetarias y linfocitos en pacientes ansiosos.²⁵

El Trastorno de pánico se caracteriza por la aparición de crisis de angustia inesperadas y recurrentes, inquietud persistente por la posibilidad de tener más crisis, preocupación por las implicaciones de las mismas o sus consecuencias y/o un cambio significativo del comportamiento relacionado con ellas. El trastorno de pánico en México tiene una prevalencia del 3.6% en la población general; específicamente en la Ciudad de México, tiene una prevalencia del 2.5% en las mujeres y del 1.1% en los hombres.^{26,27}

Se ha propuesto que las crisis de angustia se originan por la existencia de una «red del miedo» extremadamente sensible, que se centra en la amígdala y sus interacciones con el hipocampo y la corteza prefrontal medial. La alteración en esta «red del miedo» podría tomar diversas formas, incluyendo la hiperactivación autonómica o una alteración neurocognitiva que propicia la interpretación inapropiada de las respuestas somáticas, así como la retroalimentación incorrecta para inhibir las respuestas de ansiedad y pánico.^{26,27}

Los cambios en los niveles séricos hormonales, junto con la reducción brusca de progesterona y sus metabolitos en los días posteriores a la menstruación, incrementan el riesgo del desarrollo de ataques de pánico. Durante el embarazo los niveles de progesterona se encuentran elevados y estables, por lo que hay remisión de ataques de pánico, los cuales empiezan a aparecer posteriormente al parto y tienden a ser más severos por la drástica disminución de progesterona y el incremento de estrógenos. La exposición a hormonas sexuales puede estar relacionada con la presencia de receptores de estrógenos y progesterona en el *locus coeruleus* que tiene actividad noradrenérgica y se asocia a la patogénesis del trastorno de pánico.^{28,29}

En un estudio de casos y controles llevado a cabo por Pacchierotti et al, con una muestra de 45 mujeres que fueron evaluadas con la Entrevista clínica estructurada (SCID), el *Symptom Check List-90-R* (SCL-90-R), el índice menopáusico de Kupperman y el cuestionario de síntomas climatéricos (CSQ), se reportó que el TP parece ser más prevalente en el síndrome climatérico comparado con trastorno depresivo, y que el TP aparece o empeora (en mujeres ya diagnosticadas) en el síndrome climatérico. El riesgo de desarrollar TP parece depender de factores tales como antecedentes familiares psiquiátricos y la coincidencia de los síntomas psicológicos, junto con las variaciones de hormonas sexuales.^{24,26,27}

El tratamiento debe incluir la valoración del uso de terapia de reemplazo hormonal, psicofármacos y acompañamiento psicoterapéutico. La terapia con estrógenos es una opción para tratar los síntomas ansiosos que se presentan en mujeres menopáusicas; Sin duda, el consenso actual es que los antidepresivos son el tratamiento de elección del trastorno de ansiedad que se presenta durante el climaterio.²⁹

Los síntomas más frecuentes en la etapa climatérica son de origen psicológico y aunque esto no genera un problema de salud mental grave, puede disminuir la satisfacción personal e influir en las relaciones interpersonales, familiares, de pareja, sexuales y laborales. Se ha encontrado que el aumento de los episodios de depresión que ocurren en este momento están ligados a los cambios hormonales en el climaterio, es decir, concentraciones elevadas de hormonas foliculoestimulantes, más que a desencadenantes sociales o ambientales, aunque los cambios en factores valiosos del estilo de vida, asociados con la maternidad, la familia, la fertilidad o el rigor y el atractivo físico, pueden precipitar estados depresivos en mujeres predispuestas o vulnerables.³⁰

La Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere que la depresión es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración. Encontró que la depresión es una de las causas de salud que provoca mayor discapacidad y es la segunda causa de enfermedad en los EE.UU. Se calcula que aproximadamente 20 millones de americanos y 19 millones en la Comunidad Europea la padecen.^{30,31}

Los factores de riesgo para padecer una depresión en la edad adulta son 5 veces mayores cuando se ha presentado en la juventud. Cuando existe un segundo episodio, este riesgo aumenta en casi 50 %; en más de 2 episodios, en 70 % y en más de 3, en 90%.³⁰ La depresión es más frecuente en la perimenopausia y en la posmenopausia, por los cambios hormonales y se ha asociado con los bochornos.^{30,31}

Aproximadamente 10 % de las mujeres en el climaterio atraviesan por una depresión, lo cual provoca que la mujer experimente sentimientos de desgano, irritabilidad e inestabilidad emocional, disminución del apetito sexual (libido) y nerviosismo.³²

Existen factores de riesgo que pueden causar los trastornos depresivos durante esta etapa, entre los cuales figuran: antecedentes de depresión, de disforia relacionada con anticonceptivos orales, de trastornos disfóricos premenstruales y de depresión posparto, así como síntomas vasomotores severos, mala calidad del sueño, perimenopausia prolongada (más de 2 años), menopausia quirúrgica (doble ooforectomía), disfunción tiroidea, bajo nivel educacional, pérdidas significativas y afecciones crónicas de salud.³²

Algunos autores señalan que la disminución de las hormonas sexuales durante la menopausia, afecta el estado de ánimo y predispone a los trastornos depresivos; otros afirman que la menopausia natural, a diferencia de la quirúrgica, no aumenta el número ni la intensidad de los trastornos depresivos severos.^{32,33}

Estudios realizados en Santiago de Cuba han mostrado que en la menopausia quirúrgica las alteraciones psicológicas son más severas por ser muy brusca; mientras que en la natural, los ovarios continúan produciendo andrógenos que son aromatizados a estrógenos.^{32,33}

La "teoría del dominó" plantea que los síntomas depresivos estarían causados por los fenómenos vasomotores, lo que causaría afectación del sueño con la consecuente fatiga, irritabilidad y disminución del rendimiento diurno. La mayoría de los autores coinciden en señalar que los sudores nocturnos desempeñan una función relevante en los síntomas climatéricos en general, particularmente, en la depresión, y le conceden un valor especial como predictivas de trastornos depresivos en la perimenopausia.³⁴

Parry considera que las mujeres perimenopáusicas en particular, están en riesgo de padecer episodios de depresión mayor recurrentes o de reciente inicio. La depresión no tratada puede exacerbar la enfermedad cardíaca, la diabetes y la osteoporosis, así como contribuir con el aumento de riesgo de suicidio y con un curso más debilitante de la depresión que es más resistente a las intervenciones.^{34,35}

La declaración de Consenso de la Sociedad Norteamericana de Menopausia indica que es razonable prescribir terapia hormonal de reemplazo a mujeres sintomáticas en la perimenopausia y hasta 10 años después de la menopausia, puesto que los beneficios pueden superar los riesgos.³⁵

La irritabilidad es uno de los problemas del ánimo que con mayor frecuencia presentan las mujeres durante el climaterio y la menopausia y está presente hasta en 70 % de estas. Se plantea que 23 % de la irritabilidad se acompaña de síntomas depresivos y se manifiesta por enojo, tensión, comportamiento hostil, sensibilidad, intolerancia, frustración y por síntomas físicos, tales como: disforia, tristeza, vulnerabilidad y alteraciones en la autoestima. Es uno de los síntomas que más afecta a las mujeres en sus actividades sociales.³⁶

Así mismo el insomnio el cual se define como la dificultad para conciliar el sueño, permanecer dormido, presentar despertares nocturnos o tener sueños no reparadores en el último mes, es importante en esta etapa de la mujer. Usualmente, de origen multifactorial, se ha correlacionado con alteraciones del estado físico y mental, así como reducción significativa en la calidad de vida y con pobre percepción de salud.^{36,37}

Las mujeres posmenopáusicas tienen de 2,6 a 3,5 veces más problemas para dormir que las premenopáusicas. Existe una correlación muy alta entre los bochornos y los problemas en el sueño. Al respecto, un sueño no reparador e inadecuado tiene sus consecuencias, es decir, si la causa es la sudoración nocturna y los bochornos, se afecta el estado de alerta durante el día, hay menor actividad mental y, de hecho, disminuye la productividad, hay cansancio e irritabilidad, lo que puede afectar las relaciones familiares y sociales.³⁶

La menopausia representa un factor de riesgo significativo para el desarrollo o la acentuación de los problemas relacionados con la sexualidad. Un número importante de mujeres manifiesta durante el climaterio una disfunción sexual femenina, la cual aumenta con la edad, es progresiva y altamente frecuente. Entre estas se destacan las alteraciones en el deseo/interés sexual, en la excitación sexual y en el orgasmo, además de la dispareunia y el vaginismo.³⁸

La OMS define la salud sexual como un estado de bienestar físico, emocional, mental y social relacionado a la sexualidad. Por ello, el mantenimiento de la calidad de vida es aspecto fundamental para una buena salud.^{37,38}

La utilización de antidepresivos en el síndrome climatérico se justifica por la alteración que la disminución de estrógenos produciría en la utilización de triptófano cerebral para la síntesis de 5HT y su relación con la liberación de gonadotropinas.³⁹

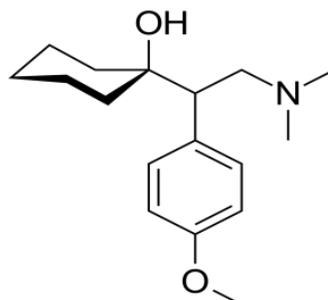
El papel de la noradrenalina en el climaterio vendría avalado por el estudio del efecto diferencial de los distintos tipos de antidepresivos en mujeres, que muestra que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) serían más efectivos en mujeres más jóvenes que en mujeres mayores, mientras que los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) serían eficaces independientemente de la edad.³⁹

En el caso de los antidepresivos podemos suponer que además del efecto que puedan tener en los síntomas vasomotores, existe una mejoría en los síntomas neuropsiquiátricos que también ocurren durante el climaterio, como las alteraciones del sueño, la irritabilidad y la tristeza; lo que podría ser de gran utilidad para un tratamiento integral de las pacientes climatéricas.⁴⁰

Los antidepresivos derivado de la feniletilamina actúan inhibiendo la recaptación de serotonina y de noradrenalina, aunque esta última en una proporción cinco veces menor, en la membrana presináptica neuronal, potenciando la neurotransmisión a nivel del sistema nervioso central siendo un antidepresivo inhibidor relativamente selectivo de la recaptación de serotonina, carece de efectos directos significativos sobre los receptores colinérgicos muscarínicos y adrenérgicos (alfa y beta).^{39,40}

La venlafaxina y su metabolito activo o-desmetil-venlafaxina reducen la capacidad de respuesta de los receptores beta-adrenérgicos, incluso después de dosis única, lo que pudiera estar relacionado con un comienzo de acción más rápido. Es decir la venlafaxina y su metabolito activo, o-desmetilvenlafaxina ejerce sus efectos antidepresivos al inhibir la recaptación de serotonina y norepinefrina.^{40,41}

Figura 4. Estructura química de venlafaxina.



La biodisponibilidad de la venlafaxina es del 90-95%, alcanzando la concentración sérica máxima al cabo de 2-4 h. Los alimentos retrasan ligeramente la absorción aunque no modifican la cantidad total absorbida. Su volumen aparente de distribución (Vd) es de 6-7 l/kg. El tiempo preciso para que aparezca la acción es de una o dos semanas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es del 30%. Es metabolizado en 90-95% en el hígado dando lugar a varios metabolitos, uno de los cuales (O-desmetilvenlafaxina) tiene la misma actividad biológica que su predecesor.⁴¹

El fármaco y sus metabolitos son eliminados en un 90% con la orina. Su aclaramiento plasmático medio es de 22 ml/min/kg y su semivida de eliminación es de 5 h (11 h para el metabolito activo ODV). El aclaramiento hepático de venlafaxina y de su metabolito activo son reducidos en un 50% y 30%, respectivamente, en pacientes cirróticos. Asimismo, sus respectivas semividas de eliminación son incrementadas en un 50% y 40% en pacientes con insuficiencia renal. La venlafaxina se usa para la ansiedad, depresión y fobia.^{40,41}

Para la depresión la dosis inicial es 37 mg/24 h, con incrementos (en función de la respuesta clínica) de 75 mg/día cada semana, hasta 150 mg/24 h como dosis máxima.⁴²

En Insuficiencia renal con (aclaramiento de creatinina) ClCr = 30-70 ml/min, reducir la dosis en un 25%; con ClCr < 30 ml/min (incluyendo pacientes hemodializados), reducir la dosis en un 50%, en Insuficiencia hepática los pacientes con grave insuficiencia hepática también debe reducir la dosis al 50%.^{41,43}

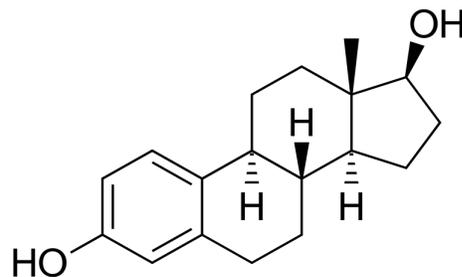
Cuando se suspende el tratamiento se debe reducir gradualmente la dosis durante un periodo de una semana.⁴⁰ Tener cuidado en trastornos bipolares, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, insuficiencia coronaria, epilepsia, insuficiencia hepática-renal.^{41,44} La venlafaxina en el embarazo es categoría C y es excretada por la leche.⁴⁴

Algunos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas, también han demostrado que la venlafaxina puede ser efectiva en el tratamiento de síntomas vasomotores en mujeres hipoestrogénicas.^{43,44}

A pesar de que el tratamiento con estrógenos sigue siendo el más recomendable para las pacientes peri y posmenopáusicas sintomáticas, no todas las pacientes aceptan tratamiento con hormonas o incluso en algunas está contraindicado su uso.⁴⁴

Al hablar de tratamiento hormonal en el síndrome climatérico se debe hablar del estradiol el cual es una hormona nuclear por lo que actúa en los receptores presentes dentro de la célula, que puede activar o desactivar la transcripción en el núcleo. Estradiol actúa recíprocamente con un receptor de la célula de objetivo (Er α o Er β) dentro del citoplasma de la célula. Una vez que el estradiol está limitado a su ligando del receptor, el receptor puede incorporar el núcleo de la célula de objetivo e inducir la formación de ARN de mensajero. Este mRNA entonces obra recíprocamente con los ribosomas para producir las proteínas específicas que ejercen los efectos del estradiol sobre la célula, es decir sustituye la pérdida de producción de estrógenos en mujeres menopáusicas y aliviar los síntomas de la menopausia.⁴⁵

Figura 5. Estructura química del estradiol.



El gel cutáneo debe aplicarse 2 pulsaciones al día (una pulsación equivale a 0.75 mg de estradiol 17 β , máximo 3 a 4 pulsaciones al día, extender el gel sobre un amplio territorio cutáneo: cuello, hombros y cara externa de los brazos, abdomen, cara interna de los muslos; no debe aplicarse en pechos, mucosa vulvo-vaginal.⁴⁵ Aplicar preferentemente después del aseo, indiferentemente por la mañana o por la noche.^{45,46}

El estradiol gel se usa en el tratamiento del síndrome climatérico. El gel de estradiol tiene como base alcohol, cuando se aplica a la piel, el alcohol se evapora con rapidez y el estradiol se absorbe a través de la piel hacia la circulación. Sin embargo, hasta cierto grado, el estradiol se almacena en el tejido subcutáneo a partir del cual se libera gradualmente hacia la circulación. La administración percutánea evita el metabolismo de primer paso hepático. Por esta razón, son menos pronunciadas las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas del estrógeno cutáneo que con respecto al estrógeno por vía oral.^{46,47}

A una dosis percutánea de 1.5 mg de estradiol se obtienen una concentración plasmática cercana a 340 pmol/lit, que corresponde al nivel de la etapa folicular temprana en la mujer premenopáusica. Durante el tratamiento con dosis percutánea la relación estradiol/estrón se mantiene en 0.7, mientras que durante el tratamiento con estrógenos por vía oral suele caer a menos de 0.2. La exposición promedio a estradiol en el estado estable de administración percutánea es de 82% en comparación con una dosis oral equivalente de valerato de estradiol.⁴⁶ Por lo demás, el metabolismo y la excreción del estradiol transdérmico sigue el destino de los estrógenos naturales.⁴⁶

El uso prolongado de estrógenos sin una progestina puede causar hiperplasia endometrial. Por lo tanto, en mujeres con útero intacto, el tratamiento con estradiol debe combinarse con la administración cíclica de una progestina. El sangrado por deprivación que semeja una menstruación normal suele ocurrir después de cada ciclo con progestina. Debe clarificarse la causa de hemorragia vaginal inesperada o prolongada durante el tratamiento y es indispensable dar tratamiento.^{47,48}

Escala climatérica de Greene

Es un instrumento que ha intentado construirse a partir de la medición de síntomas climatéricos basada en principios científicos objetivos. Uno de los avances importantes en la evaluación del climaterio es esta escala que fue desarrollada de acuerdo a la metodología de análisis factorial, donde esencialmente se analiza largas series de síntomas, a fin de establecer qué relaciones existen entre ellos, y así poder formar grupos o dominios. De esta forma se consigue agrupar síntomas. Además, la técnica permite establecer un coeficiente de correlación entre síntoma y dominio, de modo que, según la magnitud de ese coeficiente, se puede medir la fortaleza de la asociación entre ambos.⁴⁹

Los 21 síntomas climatéricos seleccionados contiene 3 puntuaciones cada una, que la paciente refiere percibir según la intensidad de la molestia desde 0: ninguna molestia; 1: que indica poca molestia; 2: una molestia regular; y 3: le molesta mucho. Todos ellos caen en 4 dominios o grupos independientes: vasomotor, psicológico, somático y sexual.⁴⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La menopausia y el síndrome climatérico se posicionan de manera amplia desde los años sesenta cuando se presentó la comercialización de estrógenos sintéticos, es decir, la terapia hormonal de reemplazo de fácil administración y bajo costo como tratamiento de ambos.

En México y en el mundo la menopausia representa un amplio sector de la población, en nuestro país, la menopausia se presenta en una edad promedio de 47.6 años con un rango entre 41 a 55 años, mientras que a nivel global la edad de aparición es a los 51 años. Según datos del INEGI se reporta que para el año 2010 existían 11,450,938 mujeres entre los 40 y 59 años de edad en el país teniendo en cuenta los datos antes mencionados y que la duración promedio del síndrome climatérico es de 7 años aproximadamente. El aumento de la esperanza de vida, junto a los avances terapéuticos, nos sitúa ante un nuevo perfil epidemiológico de las personas de este grupo de edad, el cual se caracteriza por la mayor prevalencia de los procesos crónicos.

De acuerdo con datos de las Proyecciones de la Población de México y de las Entidades Federativas 2016-2050 del CONAPO, se estima que la población nacida en 2019 alcance en promedio los 75.1 años, una esperanza de vida mayor a la que se tenía hace 40 años (66.2 años). Se espera que para el año 2035, en México una de cada 3 mujeres estará en la etapa del climaterio o en la posmenopausia, y con una expectativa de vida de 83.4 años.

Existen actualmente dos líneas de tratamiento para el manejo del síndrome climatérico y la menopausia las cuales son el hormonal, bien utilizado y de efectividad demostrada pero no indicado en toda la población, y el no hormonal el cual pudiera ser una opción de tratamiento en el manejo de la sintomatología en pacientes no candidatas a terapia hormonal o que rechazan el mismo.

La importancia de la utilización de ambas opciones terapéuticas, hormonal y no hormonal, radica en la individualización de cada paciente y el mayor beneficio que pudieran aportar cada una de ellas.

El problema al que nos enfrentamos es que en la clínica de climaterio contamos con la escala de Greene la cual mide de manera objetiva la sintomatología en el síndrome climatérico, sin embargo no se cuenta con una comparación de los resultados de esta escala, y que por consiguiente puede medir la efectividad del tratamiento el cual se indica para cada paciente. Esta escala es reproducible y no tiene costo, logrando así con los resultados disminuir el riesgo de complicaciones que pudiera presentar la paciente con el tratamiento hormonal y que pueden ser prevenibles con un tratamiento no hormonal con los mismos beneficios.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El tratamiento con venlafaxina es tan eficaz que el Estradiol en Gel en el tratamiento de los síntomas vasomotores y trastornos emocionales en mujeres durante el síndrome climatérico?

JUSTIFICACIÓN

Este estudio pretende observar la eficacia del tratamiento no hormonal con venlafaxina y el hormonal con Estradiol en Gel para los síntomas vasomotores y trastornos emocionales que se presentan en el síndrome climatérico.

Teniendo en cuenta la gran cantidad de pacientes que actualmente requieren tratamiento para el síndrome climatérico en nuestro país, lo que se pretende con este estudio es determinar si el tratamiento con venlafaxina es eficaz y seguro sin los efectos sobre glándulas mamarias y sistema cardiovascular elegirlo como línea de tratamiento en aquellas pacientes con contraindicación para la terapia hormonal, aquellas que no desean dicha terapia o simplemente evitar cualquier riesgo que se puede presentar con una terapia hormonal aun en aquellas pacientes aparentemente sin contraindicación para la utilización de este, siendo relevante para la salud de nuestras pacientes.

OBJETIVOS

GENERAL

Evaluar la eficacia de la venlafaxina en el control de los bochornos, ansiedad y depresión en comparación al estradiol gel en mujeres durante el climaterio y la menopausia.

ESPECIFICOS (PARTICULARES)

- Evaluar el control de los bochornos en mujeres durante el climaterio y la menopausia tratadas con venlafaxina y estradiol gel.

- Analizar el control de la ansiedad en mujeres durante el climaterio y la menopausia tratadas con venlafaxina y estradiol gel.

- Valorar el control de la depresión en mujeres durante el climaterio y la menopausia tratadas con venlafaxina y estradiol gel.

HIPÓTESIS

La venlafaxina es tan eficaz como el estradiol gel en el control de los síntomas vasomotores y trastornos emocionales en mujeres durante el climaterio y la menopausia.

MATERIAL Y METODOS

Tipo y diseño del estudio

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, longitudinal y observacional.

POBLACIÓN

Criterios de inclusión

- Mujeres que acudieron a la consulta externa de la clínica de climaterio con síntomas vasomotores y trastornos emocionales.
- Mujeres que recibieron tratamiento con venlafaxina o con Estradiol Gel con al menos de 2 a 3 meses de tratamiento

Criterios de exclusión

- Mujeres con mas de un tratamiento para síntomas vasomotores y trastornos emocionales.
- Mujeres con trastornos emocionales previos.
- Mujeres que reciben tratamiento oncológico.
- Mujeres con falla ovárica prematura.
- Mujeres con mal apego al tratamiento.

Criterios de eliminación

- Mujeres cuyo expediente se encuentre extraviado.
- Mujeres con expediente incompleto.

Selección de la muestra

- El estudio se realizó en el Hospital de la Mujer de la Secretaria de Salud en la Ciudad de México en el servicio de Clínica de Climaterio previa aprobación del Comité de Ética e Investigación de la Institución.
- No necesita firma del consentimiento informado.

VARIABLES

ESCALA DE MEDICION Y DEFINICION OPERACIONAL

Variable(s) Independientes

FÁRMACO DE PRUEBA

- Venlafaxina.
- Se administró venlafaxina dosis inicial 37.5 mg vía oral cada 12 h, con aumento de 75 mg cada 24 h cada 7 días hasta 125 mg cada 8 h considerándose eficaz cuando remitieron los síntomas.
- Escala de medición: cuantitativa continua.

FÁRMACO DE CONTROL

- Estradiol gel.
- Administración diaria de fácil aplicación , rápida absorción y se alcanzan niveles útiles (40 pg/ml) con una sola aplicación se administrara de una a dos palmadas de mano lo que corresponde a una área de 200 a 400 cm² considerándose eficaz cuando remite los síntomas.
- Escala de medición: cuantitativa continua.

Variable(s) Dependientes

Bochornos

- Conceptual: es la sensación de intenso calor junto con sudoración, la sudoración se reporta en general en la cara, el cuello y el pecho, suelen durar 1-5 minutos.
- Operacional: se realizó con la Escala de Climaterio de Greene, que mide los bochornos, que va de una calificación de 0 a 3, el cero se refiere a ninguno el 1 a ligero o leve, el 2 moderado y el 3 intenso o severo.
- Escala de medición: cuantitativa continúa.
- Unidad de medición: numérico.

Ansiedad

- Conceptual: Es una sensación de peligro problema o amenaza que esta por suceder pueden ser leves o intensos secundario a la transición a la menopausia y posmenopausia.
- Operacional: se realizó con la Escala de Climaterio de Greene, que mide la ansiedad, que va de una calificación de 0 a 3, el cero se refiere a ninguno el 1 a ligero o leve, el 2 moderado y el 3 intenso o severo.
- Escala de medición: cuantitativa continúa.
- Unidad de medición: numérico.

Depresión

- Conceptual: Es un trastorno del estado anímico en el cual los sentimientos de ira o frustración interfieren con la vida diaria durante un periodo de algunas semanas o más secundario al Climaterio y menopausia.
- Operacional: se realizó con la Escala de Climaterio de Greene, que mide la depresión, que va de una calificación de 0 a 3, el cero se refiere a ninguno el 1 a ligero o leve, el 2 moderado y el 3 intenso o severo.
- Escala de medición: cuantitativa continúa.
- Unidad de medición: numérico.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

Previa aprobación del proyecto de investigación por el Comité de Investigación Clínica del Hospital de la Mujer, a todas las mujeres sin útero de 40 a 60 años de edad, usando esta característica para evitar la hiperplasia endometrial por el uso de estrógeno sin oposición de progesterona y en este grupo de edad por ser el primero, el rango en el que en nuestro país se inician los síntomas del síndrome climatérico y el segundo, la edad máxima recomendada para uso de terapia hormonal, que acudieron a la consulta externa al servicio de Climaterio en el año 2019 con síntomas vasomotores, ansiedad y depresión por síndrome climatérico y menopausia que se encuentren en tratamiento con Venlafaxina y con Estradiol gel que se encuentren con formato de escala de Greene anexados al expediente.

Se asignaran en dos grupos como se mencionan a continuación.

EL GRUPO 1

Serán todas aquellas mujeres con criterios de inclusión que estén en tratamiento o hayan recibido Venlafaxina considerándose eficaz cuando remitieron los síntomas.

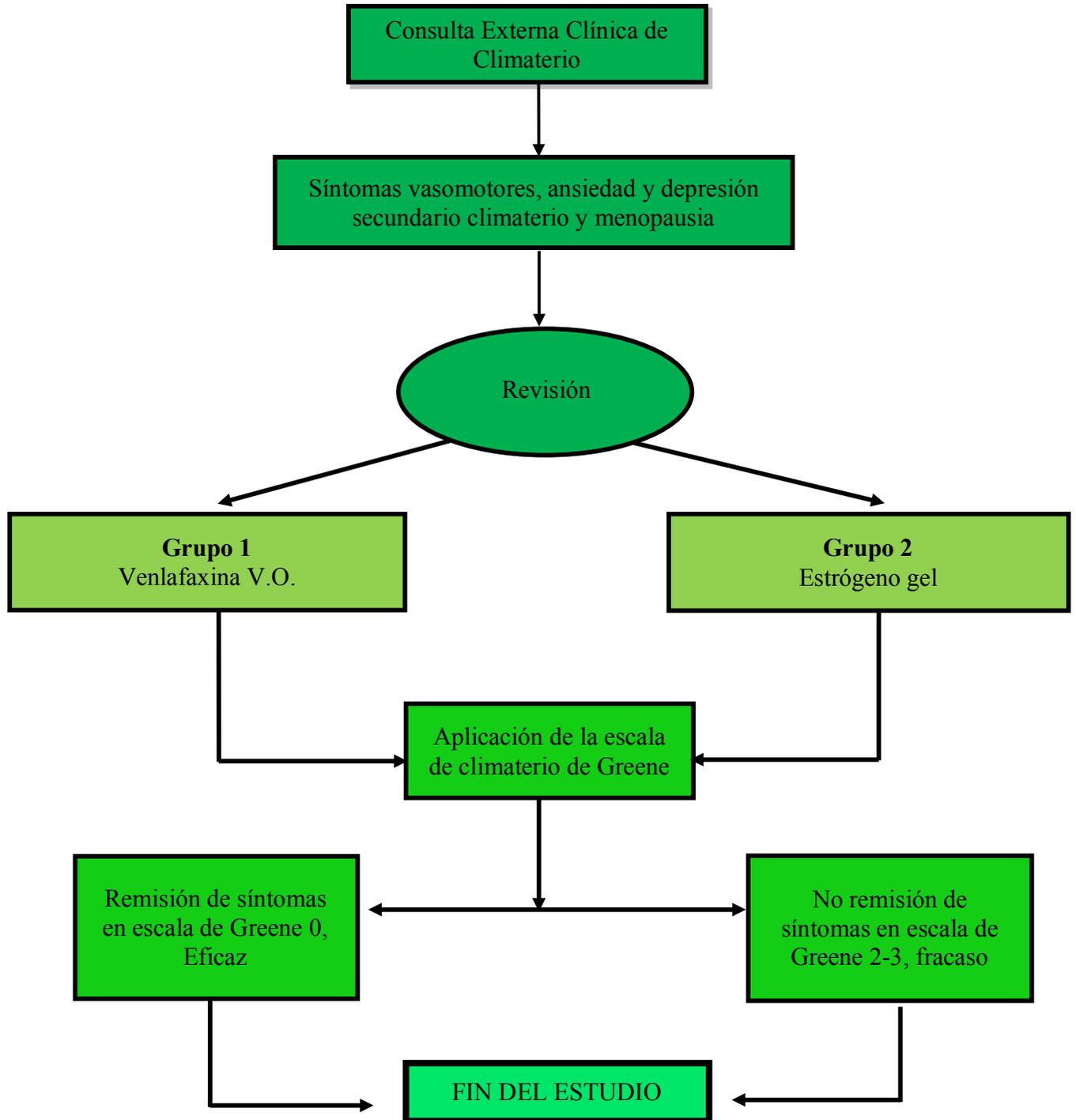
EL GRUPO 2

Serán todas esas mujeres con criterios de inclusión que estén en tratamiento o hayan recibido estradiol gel considerándose eficaz cuando remitieron los síntomas.

A ambos grupos se les aplicó la escala de climaterio de Greene la cual valorara los síntomas vasomotores, ansiedad y depresión, la parte somática y sexualidad, en una escala de 0 a 3.

Los datos se tomaron de los expedientes de la historia clínica, así como de las notas médicas de la consulta externa de la Clínica de Climaterio.

Figura 6. Diagrama de flujo del estudio.



ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva para determinar las características demográficas de la población como promedio y error estándar.

Se realizó prueba de Shapiro-Wilk como prueba de normalidad.

Se realizaron mediciones a las pacientes con sintomatología al inicio y posterior a los 3 meses de tratamiento, se compararon entre los dos grupos usando la realizó “U” de Mann Whitney.

El análisis estadístico y las gráficas fueron realizados usando el software Graphpad 6.0 Considerándose como significativo $p < 0.05$

CONSIDERACIONES ÉTICAS Y BIOÉTICAS

- Investigación medica sin riesgo.

EQUIPOS Y RECURSOS

- Equipamiento: Expedientes clínicos.
- Lugar: Consulta Externa de la Clínica de Climaterio del Hospital de La Mujer de la Ciudad de México
- Necesidad de apoyo financiero: No

RESULTADOS

En este estudio participaron 81 mujeres, las cuales fueron asignadas a los grupos de estudio en forma secuencial.

Grupo 1 mujeres tratadas con Venlafaxina estuvo constituido por 34 mujeres con edad promedio de 50.18 ± 6.394 años.

El grupo 2 mujeres tratadas con estradiol gel estuvo formado por 47 mujeres con edad promedio de 48.36 ± 3.410 años.

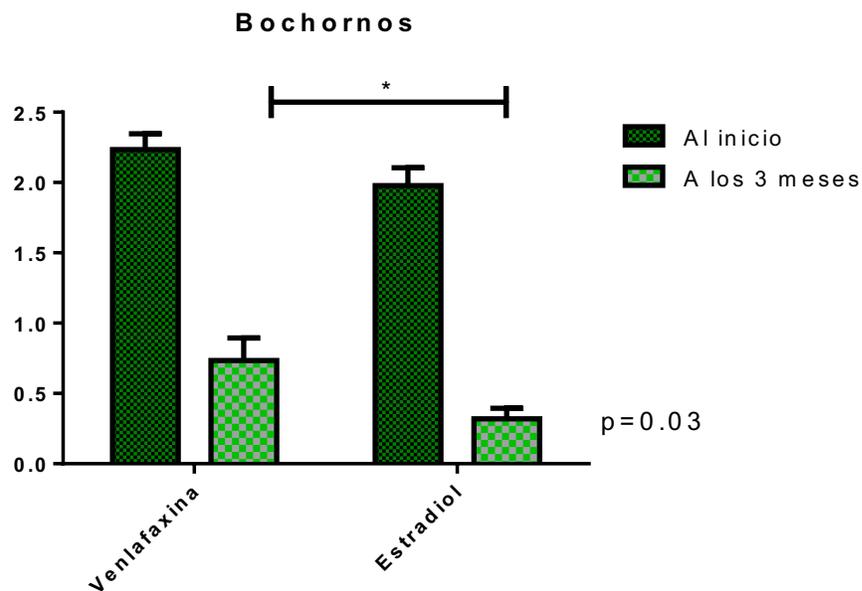
Tabla 2. Descripción de los datos estadísticos de las mujeres tratadas con Venlafaxina y Estradiol.

Variable	Mujeres tratadas con Venlafaxina	Mujeres tratadas con Estradiol	Valor de p (Test "U" de Mann Whitney)
Edad (media \pm desviación estándar)	50.18 ± 6.394	48.36 ± 3.410	0.11
Bochornos al inicio (media \pm desviación estándar)	2.235 ± 0.654	1.979 ± 0.872	0.25
Bochornos a los 3 meses (media \pm desviación estándar)	0.735 ± 0.93	0.319 ± 0.51	0.0378 *
Ansiedad al inicio (media \pm desviación estándar)	1.029 ± 1.087	1.106 ± 1.088	0.753
Ansiedad a los 3 meses (media \pm desviación estándar)	0.176 ± 0.52	0.063 ± 0.247	0.29
Depresión al inicio (media \pm desviación estándar)	0.8824 ± 1.038	1.404 ± 1.056	0.025*
Depresión a los 3 meses (media \pm desviación estándar)	0.176 ± 0.520	0.063 ± 0.323	0.361

*= $p < 0.05$ n 81

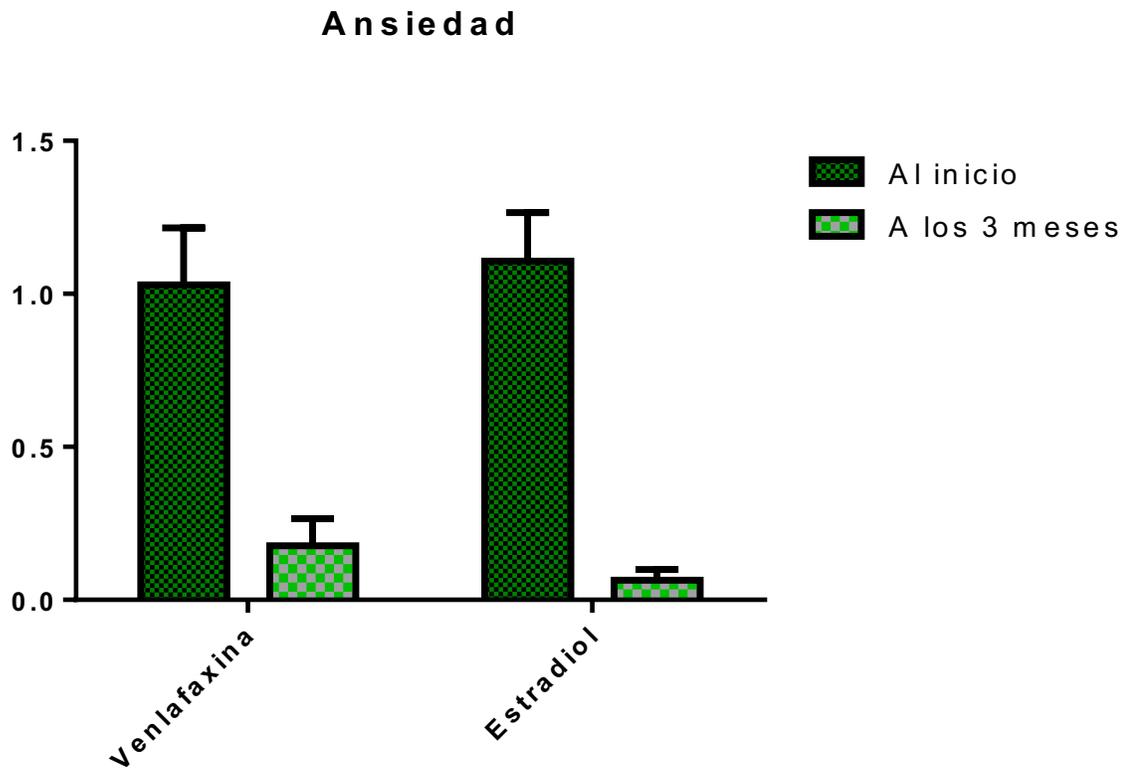
En la tabla 2 se observa la edad entre ambos grupos que fueron muy semejantes no existiendo diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos (50.18 ± 6.394 - 48.36 ± 3.410) $p = 0.11$ así como también se observaron los valores promedio de la escala de Greene para cada una de las mediciones de las variables tanto para Venlafaxina como para Estradiol gel, teniendo una eficacia semejante con significancia estadística $p < 0.05$ en cuanto a depresión y ansiedad.

Figura 7. Síntomas del climaterio según la Escala de Greene, efecto de Venlafaxina vs Estradiol gel.



Al analizar los datos observados en cuanto a los síntomas vasomotores (Bochornos) en ambos grupos como se observa en la Tabla 2 y la Figura 7 la intensidad en el grupo de la Venlafaxina fue moderada (2.235 ± 0.654) al inicio y a los 3 meses de tratamiento de leve intensidad (0.735 ± 0.93). Comparando los datos observados en las mujeres que fueron tratadas con Estradiol que tenían síntomas de intensidad moderada (1.979 ± 0.872) y que disminuyeron significativamente (0.319 ± 0.51), podemos inferir que las mujeres tratadas con Estradiol tuvieron una mayor disminución respecto a las mujeres tratadas con Venlafaxina.

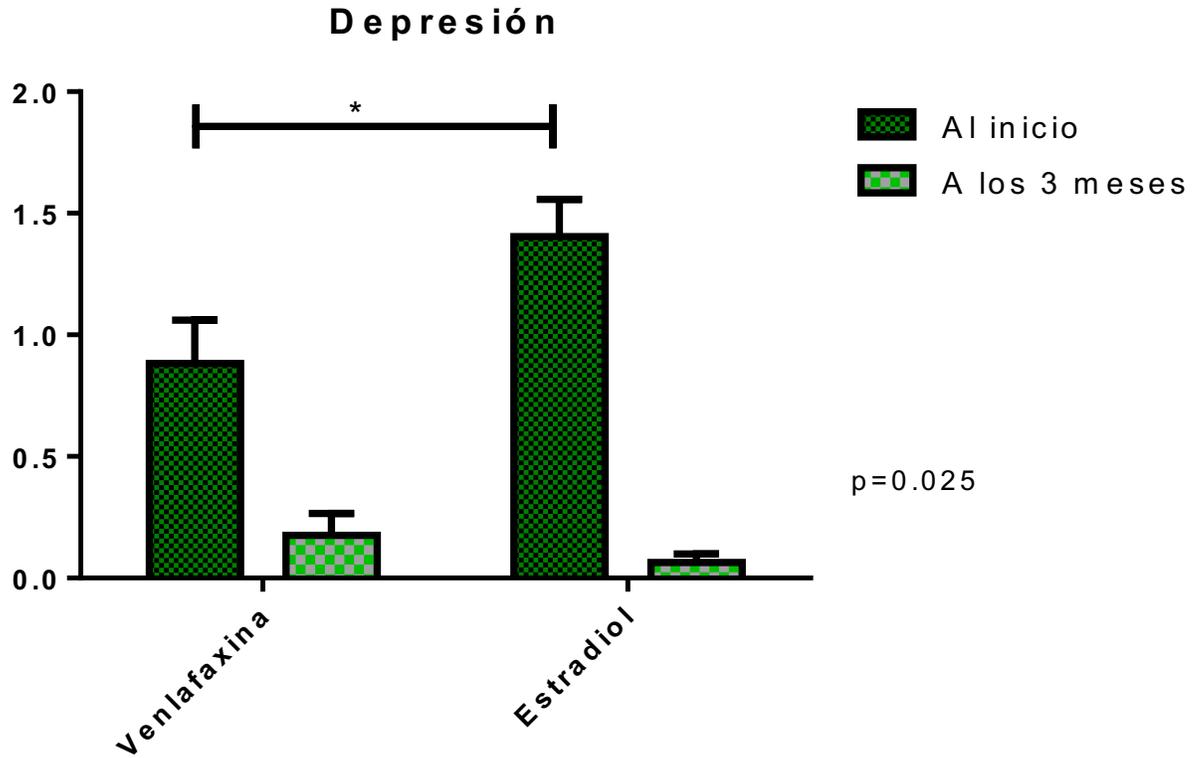
Figura 8. Síntomas del climaterio según Escala de Greene, efecto de Venlafaxina vs Estradiol gel.



En la tabla 2 como en la figura 8 se observó que las mujeres que presentaron ansiedad leve (1.02 ± 1.08) a los 3 meses de tratamiento con Venlafaxina disminuyeron sus síntomas significativamente (0.17 ± 0.52), al igual que las mujeres tratadas con Estradiol con ansiedad leve (1.106 ± 1.088) a los 3 meses de tratamiento se encontraban con disminución importante de los síntomas (0.063 ± 0.247) aunque estadísticamente no fue significativo en este dominio en ambos fármacos $p=0.29$.

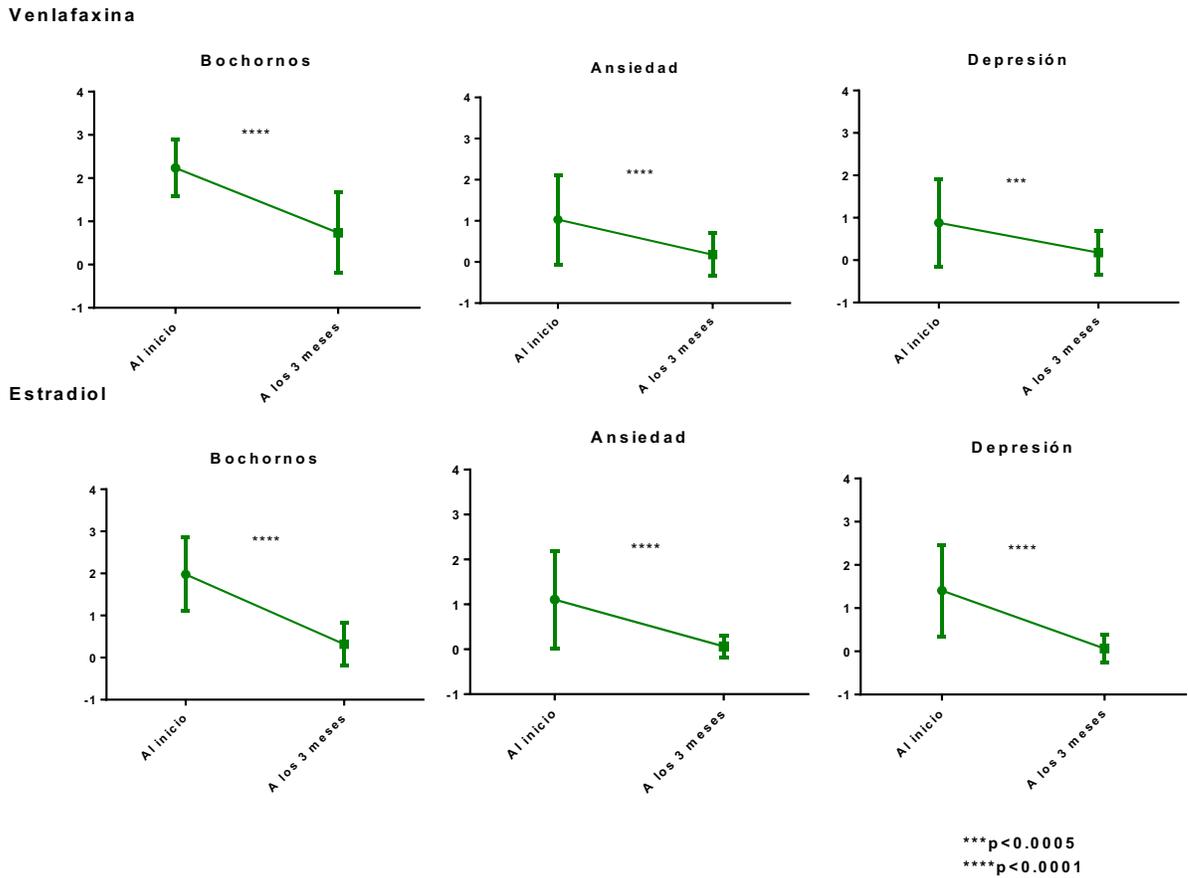
Por lo que consideramos que la mujer con síndrome climaterico con ansiedad puede ser tratada con cualquiera de los dos fármacos ya que ambos son eficaces para dicho síntoma lo que fue estadísticamente significativo.

Figura 9. Síntomas del climaterio según Escala de Greene, efecto de Venlafaxina vs Estradiol gel.



En cuanto al dominio de la depresión se observa en la tabla 2 y la figura 9 que las mujeres que presentaron depresión (0.8824 ± 1.038) a los 3 meses de tratamiento con Venlafaxina disminuyeron (0.176 ± 0.520) de igual forma la mujeres que recibieron Estradiol gel que presentaron depresión (1.404 ± 1.056) al mismo tiempo de tratamiento disminuyeron significativamente (0.063 ± 0.323). Por lo que ambos tratamientos fueron efectivos para este dominio.

Figura 10. Valores promedio en la disminución de los síntomas según Escala de Greene en las mujeres del Hospital de la Mujer.



En la figura 10. Se analiza en forma integral el comportamiento de los tres síntomas de acuerdo a la Escala de Greene en donde se observó una disminución de los síntomas vasomotores tanto con Venlafaxina como con Estradiol gel a los 3 meses de tratamiento notando una diferencia mayor en cuando a las mujeres que recibieron Estradiol.

Referente a la ansiedad y depresión ambos fármacos tuvieron una disminución similar de la sintomatología sin encontrar diferencia significativa entre ambos a los 3 meses de tratamiento.

Por lo tanto la Venlafaxina es tan eficaz como el Estradiol en Gel en el tratamiento de los síntomas de los trastornos emocionales (ansiedad y depresión), sin embargo el Estradiol fue mas efectivo en la disminución de los síntomas vasomotores como se observan en las gráficas.

DISCUSIÓN

Como refiere Blinnel JE y cols. en el 2011 la sintomatología observada durante el período de la etapa del climaterio es variada, e incluye síntomas vasomotores, alteraciones psicológicas y genitourinarias.¹⁵⁻²²

Datos internacionales provenientes de una amplia revisión sistemática por Freeman en E.U. en el 2007, 2014 también apoyan que los bochornos y la sudoración así como la ansiedad y la depresión son los síntomas más prevalentes durante este etapa y que se presentan en mujeres de toda clase social, a pesar que puede estar influido por características sociodemográficas, roles sociales y actitudes frente a la edad y el final de la vida reproductiva.³²

Como menciona A. Carbajal–Lohr 2016 independientemente de las diferencias étnicas, los síntomas vasomotores tienen un impacto negativo en la vida de la mujer por lo que es importante reconocerlos y evaluar la necesidad de tratarlos de acuerdo a la individualidad de cada paciente.¹⁷

El diagnóstico del síndrome vasomotor los bochornos así como la ansiedad y la depresión en la actualidad tienen gran relevancia por ser uno de los primeros motivos de consulta en la etapa climatérica con afectación importante en la calidad de vida y deterioro cardiometabólico por lo que el diagnóstico oportuno debe realizarse en forma adecuada para otorgar un tratamiento adecuado.⁶⁻⁷⁻⁸

Existen diversos métodos de evaluación que constan de una serie de preguntas con el fin de identificar diversos síntomas relacionados con el climaterio.¹⁶

Existen varias escalas diagnósticas pero la escala de Greene es la más utilizada en nuestro medio, La escala de Greene ha demostrado gran eficacia para cuantificar la incidencia y la intensidad de los síntomas de la etapa climatérica esta escala ha sido ampliamente validada motivo por el cual utilizamos en nuestro estudio.¹⁴

Como sabemos el tratamiento con estrógenos sigue siendo el más recomendable para las mujeres climatéricas sintomáticas, no todas las mujeres aceptan tratamiento con hormonas o en algunas está contraindicado su uso.¹⁸

Por otro lado los efectos adversos que se han observado con el uso de compuestos estrogénicos, como el riesgo de cáncer de mama, han limitado su uso.¹⁸ Por lo que continuamente se estudian diferentes tipos de fármacos para el alivio de los síntomas climatéricos, en los que se incluyen los antidepresivos, que además del efecto que puedan tener en los síntomas vasomotores, existe una mejoría en los síntomas neuropsiquiátricos que también ocurren durante el climaterio, como las alteraciones del sueño, la ansiedad, la depresión, la irritabilidad y la tristeza, lo que podría ser de gran utilidad para un tratamiento integral de nuestras mujeres en etapa de climaterio.²⁵⁻⁴¹⁻⁴²

Las características demográficas de nuestro estudio como la edad fueron muy semejantes entre ambos grupos no existiendo diferencias estadísticas significativas ($50.18 \pm 63 - 48.36 \pm 34$) $p=0.11$

A.Carbajal-Lohr y M Flores-Ramos describen en la revista de Perinatología 2016 que la mujer mexicana entra a la etapa del climaterio en un rango promedio de edad de 47.3 a 49 años de edad, concordando con el promedio de edad de nuestras mujeres de nuestro estudio entre 50.18 y 48.36 años.¹⁷

Se realizó en 81 mujeres en la etapa de climaterio de acuerdo a la Escala de Greene la cual toma en cuenta tres dominios el vasomotor, psicológico y somático así como la presencia de síntomas que podría ser: asintomático, leve, moderado y severo, siendo dos grupos uno de 34 mujeres con Venlafaxina y otro con 47 mujeres con Estradiol gel.

Aunque no se conoce del todo la fisiopatología de los bochornos, se sabe que en la termorregulación se encuentran implicados neurotransmisores como la serotonina y la noradrenalina, por lo que el uso de antidepresivos como la venlafaxina favorece el alivio de estos síntomas, ya que su eficacia antidepresiva se mantiene independientemente del Estatus menopáusico como se demostró en nuestro estudio tanto para la ansiedad y depresión leve y bochornos de moderada intensidad.¹⁵⁻¹⁸

Se sabe que los estrógenos incrementan la actividad de la noradrenalina en el cerebro, mediante la disminución de la recaptación y la inhibición de la enzima monoaminoxidasa (MAO), además la eficacia de los agentes noradrenérgicos es producida por el hipoestrogenismo por lo que sería menor que la de los antidepresivos serotoninérgicos aunque en nuestro estudio fue semejante la eficacia en base a la Escala de Greene tanto del estradiol gel como de la venlafaxina para síntomas vasomotores moderados, ansiedad y depresión leve.¹⁵⁻¹⁸

En nuestro estudio se encontró que los síntomas vasomotores (bochornos) fueron de moderada intensidad y que a los 3 meses de tratamiento con Venlafaxina y Estradiol gel disminuyeron significativamente mas en el grupo tratado con Estradiol siendo estadísticamente significativo $p=0.03$.

Stearn V, Freedman refieren que en la etapa del climaterio los bochornos son el síntoma más frecuente y puede presentarse hasta en un 80% por lo que fue interesante saber la eficacia de la venlafaxina para este síntoma el cual fue eficaz en nuestro estudio para bochornos moderados no así para severos por lo que se necesita mayor tiempo de tratamiento y un tamaño de muestra mayor.¹¹⁻¹⁵⁻³⁸

Se analizó y se observó que la Venlafaxina es tan eficaz como el Estradiol gel en el tratamiento en la etapa de climaterio en las mujeres del Hospital de la Mujer que presentaron ansiedad y depresión leve de acuerdo a la Escala de Greene.

Kaufert PA, Woods NF refieren que la prevalencia de la ansiedad y la depresión en la etapa del climaterio es de un 30-40% motivo por el cual se investigó la eficacia de la Venlafaxina y Estradiol gel y se encontró que fueron eficaces para ansiedad y depresión leve pero no sabemos si también lo sería para ansiedad y depresión severa.⁵⁻²³⁻²⁴⁻³⁸

Nuestro estudio es débil ya que solo tuvimos mujeres con ansiedad y depresión leve de acuerdo a los criterios de Greene, se necesita mayor tamaño de muestra así como incluir mujeres con ansiedad y depresión severa y ver si existe diferencias en cuanto a los efectos de la Venlafaxina sobre el Estradiol gel o viceversa.⁵⁻²³⁻²⁴⁻³⁸

Nuestro estudio enfatiza el hecho de que las mujeres de nuestra población del Hospital de la Mujer en la etapa de climaterio presentaron síntomas vasomotores moderados asociados a síntomas psicológicos leves por lo que se evaluó la eficacia de la Venlafaxina en comparación al Estradiol gel los cuales demostraron ser eficaces de acuerdo a la escala de Greene, sin embargo fue mas eficaz el Estradiol por lo que debemos individualizar su uso de acuerdo a las características de cada una de nuestras pacientes y así poder elegir el más adecuado.

Revisando la literatura se ha mencionado que la terapia con estrógenos ha sido en ocasiones efectiva sobre los síntomas afectivos sin embargo no se ha podido determinar con precisión su eficacia por las variaciones metodológicas relacionadas con el tipo de estrógenos, en nuestro estudio resultó ser eficaz la venlafaxina así como el estradiol gel.¹⁷

A. Carvajal-Lohr en la Revista de Perinatología en una revisión de los trastornos de ansiedad en la menopausia se encontró que el consenso actual es que los antidepresivos son el tratamiento de elección en los trastornos de ansiedad y depresión en el climaterio y menopausia aunque no se dispone de estudios comparativos siendo los más usados son los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina y solo el escitalopram ha sido comparado con los compuestos hormonales lo que nos motivó a comparar la Venlafaxina y Estradiol gel siendo eficaces para síntomas vasomotores moderados y ansiedad y depresión leve.¹⁷

CONCLUSIONES

El presente estudio demostró respecto a lo observado en los datos obtenidos que en cuanto al los síntomas vasomotores (Bochornos) las mujeres tratadas con Estradiol tuvieron una mejoría significativamente mayor que con el tratamiento con Venlafaxina por lo que se demuestra que el Estradiol continua siendo superior en el control de síntomas vasomotores en pacientes climatéricas del Hospital de la Mujer de la Ciudad de México evaluadas con la escala de Greene.

Podemos inferir que en el control de los trastornos emocionales durante el síndrome climatérico respecto a depresión y ansiedad, la Venlafaxina y el Estradiol gel tienen una eficacia similar y ambos pueden ser utilizados efectivamente para pacientes que presenten esta sintomatología. Es así que podemos evitar someter a la mujer al riesgo de efectos adversos de los estrógenos para el control de trastornos emocionales con el uso de alternativas no hormonales como la Venlafaxina de acuerdo a este estudio.

PERSPECTIVAS

En base a los resultados obtenidos en la presente tesis propongo como posibles alternativas de tesis:

Eficacia de la Venlafaxina vs Estradiol gel estudio prospectivo y aleatorizado en la etapa de síndrome climatérico

ANEXO 1

Escala de climaterica de Greene

SINTOMA	NINGUNO	LIGERA O LEVE	MODERADA	INTENSA O SEVERA	CALIFICAR DE 0 A 3
Palpitaciones cardiacas rápidas o fuertes					
Sensación de tensión o nerviosismo					
Dificultad para dormir					
Nerviosa					
Crisis de pánico					
Dificultad para concentrarse					
Sensación de descanso o falta de energía					
Perdida de interés en la mayoría de las cosas					
Tristeza o depresión					
Acceso de llanto					
Irritabilidad					
Sensación de vértigo o desvanecimiento					
Presión o tensión en la cabeza o el cuerpo					
Adormecimiento del cuerpo					
Dolores de cabeza					
Dolor en músculos o articulaciones					
Perdida de la sensibilidad en manos o pies					
Dificultad para respirar					
Bochornos					
Sudoraciones nocturnas					
Perdida del interés en el sexo					

BIBLIOGRAFÍA

1. Reed, S., et al. Premenopausal vasomotor symptoms in an ethnically diverse population. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*. 2014; 21(2), pp.153-158.
2. Divo, M., et al. Ageing and the epidemiology of multimorbidity. *European Respiratory Journal*. 2014; 44(4), pp.1-14.
3. Archer, D., et al. Actualidad inmediata: bochornos y sudoraciones nocturnas en la menopausia ¿Dónde estamos ahora? (Parte I). *Revista Colombiana de Menopausia*. 2011;17(4), pp. 318-330.
4. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano. 2004, pp.1-136.
5. Dorador, M., & Orozco, G. Síntomas Psicológicos en la Transición Menopáusica. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*. 2018; 83(3), pp. 228-239.
6. Harlow, D., et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2012; 19(4), pp. 387-395.
7. Carranza, S., & Palacios, M. Depresión en la premenopausia y la posmenopausia. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*. 2018; 56(6), pp. 1-9.
8. Wieder, S., et al. Effects of socio-demographic, personality and medical factors on quality of life of postmenopausal women. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014; 11, pp. 6692-6708.
9. Greendale, G., et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology*. 2009; 72, pp. 1850-1857.
10. Ropero, A. Caracterización del receptor y de los mecanismos de señalización implicados en el efecto no genómico del 17beta-estradiol en el islote de Langerhans de ratón. Tesis Doctoral. Universidad Miguel Hernandez de Elche. 2001.
11. Avis, N., et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(4), pp. 531-539.
12. Vantman, D., & Vega, M. Fisiología Reproductiva y cambios evolutivos con la edad de la mujer. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2010; 21(3), pp. 348-362.
13. Natakí, D., & Lobo, R. Reproductive Endocrinology Neuroendocrinology, Gonadotropins, Sex Steroids, Prostaglandins, Ovulation, Menstruation, Hormone Assay. *Comprehensive Gynecology*. Philadelphia. Elsevier. 2017, pp.77-107
14. Aceves, J. Estudio comparativo de la Terapia Hormonal de Reemplazo dosis bajas versus dosis estándar y sus efectos en la Sintomatología Climatérica de acuerdo a la Escala Menopause Rating Scale. Tesis de posgrado en Ginecología y Obstetricia. Universidad Autónoma del Estado de México. 2014.

15. Basavilvazo, M., et al. Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y postmenopausia. Guía de Práctica Clínica. 2013. Instituto Mexicano del Seguro Social, pp. 1-99.
16. Monterrosa, A., et al. Manifestaciones menopáusicas y calidad de vida en afrocolombianas. Valoración con escala Cervantes. Iatreia Revista médica de la Universidad de Antioquia. 2017; 30(4), pp. 376-90.
17. Carvajal, A., et al. Los trastornos de ansiedad durante la transición a la menopausia. Perinatología y Reproducción Humana. 2016; 30(1), pp. 39-45.
18. Lumsden, M., et al. Diagnosis and Management of Menopause the National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Guideline. JAMA Internal Medicine. 2016; 176(8), pp. 1205-1206.
19. Jenabi, E., et al. Assessment of Questionnaire Measuring Quality of Life in Menopausal Women: A systematic review. Oman Medical Journal. 2015; 30(3), pp 151-156.
20. Couto, D., & Nápoles, D. Aspectos sociopsicológicos del climaterio y la menopausia. MEDISAN. 2014; 18(10), pp. 1409-1418.
21. Vázquez, J., et al. Estudio del climaterio y la menopausia. COMEGO. 2010; pp. 235-256.
22. Salvador J. Climaterio y menopausia: epidemiología y fisiopatología. Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2008; 54, pp. 61-78.
23. Castillo, N. Nivel de ansiedad en mujeres menopausicas. Tesis de licenciatura en psicología. Universidad Rafael Landívar. 2015.
24. Asociación Americana de Psiquiatría. Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría. 2013.
25. Sansone, R., & Sansone, L. Serotonin norepinephrine reuptake inhibitors: A pharmacological comparison. Innovations in Clinical Neuroscience. 2014; 11(3-4), pp.37-42.
26. González, L., & Orozco, G. Trastorno Neurocognitivo Leve en el Climaterio con evaluación cognitiva Montreal. Revista Chilena de Neuropsicología. 2018; 13 (2), pp. 9-14.
27. Weber, T., et al. Cognition and mood in perimenopause: A systematic review and meta-analysis. Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. 2013; 142, pp. 90-98.
28. Freedman, R. Physiology of Hot Flashes. American Journal Of Human Biology. 2001; 13, pp. 453- 464.
29. Ferreira, D., et al. Cognitive decline before the age of 50 can be detected with sensitive cognitive measures. Psicothema. 2015; 27(3), pp. 216-222.
30. Prairie, B., et al. Symptoms of depressed mood, disturbed sleep, and sexual problems in midlife women: cross-sectional data from the study of women's health across the nation. Journal Women's Health. 2015; 24(2), pp. 119-126.
31. Vivian, J., & Hickey, M. Menopause and depression: Is there a link? Maturitas. 2014; 79(2), pp. 142-146.
32. Freeman, E., et al. Longitudinal pattern of depressive symptoms around natural Menopause. JAMA Psychiatry. 2014; 71(1), pp. 36-43.

33. Lin, H., et al. Perimenopause and incidence of depression in midlife women: a population based study in Taiwan. *Climacteric*. 2013; 16(3), pp. 381-286.
34. Borkoles, E., et al. The role of depressive symptomatology in peri- and post-menopause. *Maturitas*. 2015; 81(2), pp. 306-310.
35. Llana, P., et al. Depressive disorders and the menopause transition. *Maturitas*. 2012; 71(2), pp. 120-130.
36. Young, T., et al. Objective and subjective sleep quality in premenopausal, perimenopausal, and postmenopausal women in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *SLEEP*. 2003; 26, pp. 667–672.
37. Pratt, L., et al. Depression and Obesity in the U.S. adult household population, 2005–2010. National Center for Health Statistics . 2014; 167, pp. 1-8.
38. Sesma, E., et al. Depresión perimenopáusica: una revisión. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*. 2013; 33(120), pp. 681-691.
39. Moulin, D. et al. Pharmacological management of chronic neuropathic pain: revised consensus statement from the Canadian Pain Society. *Pain Research and Management*. 2014; 19(6), pp. 328-335.
40. Gallagher, H., et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Systematic Reviews*. 2015; Issue 8. Art. No.: CD011091, pp. 1-33.
41. Razazian, N., et al. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin, venlafaxine, and carbamazepine in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. A randomized, double-blind trial. *Neurosciences Journal*. 2014; 19(3), pp. 192-198.
42. Richards, J., et al. Efficacy of venlafaxine XR for the treatment of pain in patients with spinal cord injury and major depression: a randomized, controlled trial. *American Congress of Rehabilitation Medicine*. 2015; 96(4), pp. 680-9.
43. Kus, T., et al. Efficacy of venlafaxine for the relief of taxane and oxaliplatin-induced acute neurotoxicity: a single-center retrospective case-control study. *Support Care Cancer*. 2016; 24(5), pp. 2085-2091.
44. Alcántara, A. Venlafaxina en el tratamiento del dolor neuropático. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*. 2018; 25(2), pp. 94-105.
45. Barber, R., et al. Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia. *CLIMACTERIC* 2016; 19, pp. 109-150.
46. Martin, A. et al. Treatment of menopausal symptoms with hormone therapy. *UpToDate*. 2019.
47. Órganon Mexicana. Tratamiento del síndrome climatérico. Estradiol gel. 2016.
48. González-Merlo, J. Ginecología. Pubertad y climaterio. 2014. España: Elsevier. pp 94-118.
49. Ayala, F., et al. Instrumentos utilizados para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud durante el climaterio. *Revista Peruana de Investigación Materno Perinatal*. 2016; 5(2), pp. 55-65.