

[Signature]
DR. J. ROBERTO AHUED AHUED

11217
73

DIRECTOR GENERAL

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA

**ESTUDIO PILOTO EN LA TRANSICIÓN
MENOPÁUSICA DEL SÍNDROME METABÓLICO
Y LAS MODIFICACIONES EN EL
METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS CON LA
TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL**

[Handwritten scribble]
SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



T E S I S

DIRECCION DE ENSEÑANZA
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**ESPECIALISTA EN:
GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA
P R E S E N T A :**

DR. SALVADOR ESPINO Y SOSA

PROFESOR TITULAR:

DR. JOSÉ ROBERTO AHUED AHUED

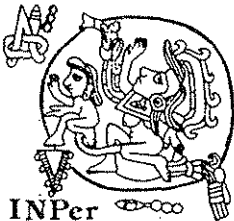
TUTOR:

DR. GUILLERMO FEDERICO ORTIZ LUNA

ASESOR METODOLÓGICO:

ROBERTO SILVESTRI TOMASSONI

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



INPer

MÉXICO, D.F.

2002

[Handwritten signatures and scribbles]



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

A mis padres:

Por ponerme en el camino, por señalarlo.

A mi Claudía:

Con quien sigo en el camino, por quien sigo en el camino.

A mis tutores:

Por su paciencia, tiempo y enseñanza

ÍNDICE

SÍNTESIS	4
INTRODUCCIÓN	5
GENERALIDADES	5
SÍNDROME METABÓLICO	13
METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS E INSULINA.	16
ADMINISTRACIÓN DE ESTRÓGENOS EN EL CLIMATERIO	21
BENEFICIOS	22
RIESGOS	25
ESQUEMAS DE MANEJO	26
JUSTIFICACIÓN.	30
OBJETIVOS.	30
TIPO DE ESTUDIO.	31
MATERIAL Y MÉTODOS.	31
RESULTADOS.	33
DISCUSIÓN.	42
CONCLUSIONES.	48
REFERENCIAS:	52

SÍNTESIS

INTRODUCCIÓN: El síndrome metabólico en un síndrome clínico en el que múltiples factores de riesgos y enfermedades concomitantes engloban la base común de la enfermedad cardiovascular, tiene especial importancia en la identificación de estos y está estrechamente ligado a la resistencia a la insulina: Obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, disminución en cifras de HDL, hipertensión arterial e hiperglucemia de ayuno, su presentación abarca diferentes expresiones clínicas a lo largo de la vida de la mujer y en el climaterio tiene especial importancia sobre la prevalencia de enfermedad cardiovascular.

OBJETIVOS: Determinar la influencia que ejerce la TRH en el perfil de lípidos de las pacientes en transición menopáusica que cursan con síndrome metabólico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó una revisión del expediente clínico de pacientes atendidas entre abril y junio de 2002, se determinó la prevalencia de síndrome metabólico de acuerdo a los criterios del Panel para el Tratamiento en el Adulto III (ATP III), se dividieron en 3 grupos según las pacientes estuvieran con TRH, TRH transdérmica o sin TRH, se compararon las determinaciones de colesterol, triglicéridos, HDL y LDL con respecto a niveles basales previos al inicio de la terapia y posterior a un año de la misma. Se determinó la prevalencia de obesidad y su relación con el síndrome metabólico.

RESULTADOS: Se evaluó un total de 930 expedientes, identificándose síndrome metabólico en 246 (26.4%) de las mismas. Se formaron 3 grupos: 55 pacientes sin TRH, 126 con TRH oral y 51 pacientes con TRH transdérmica. Se excluyeron 14 pacientes por datos insuficientes. No se encontraron diferencias significativas entre los valores basales y de seguimiento en el perfil de lípidos, solamente se encontró un aumento significativo en el nivel de triglicéridos en el grupo de pacientes que no recibieron TRH (212.8 mg / dl en el valor basal y 259.3 mg / dl en el seguimiento). Se encontró una prevalencia de obesidad de 39.8%, el 63.3% presentó dislipidemia, el 30.6% diabetes mellitus, 20.4% presión sistólica mayor a 140 mmHg, 42.8% diastólica mayor de 90 mmHg, 46.9% glucosa sérica mayor de 110 mg/dl y el 68.3% colesterol mayor de 200 mg/dl, todas ellas correlacionaron significativamente ($p < 0.05$) con el síndrome metabólico y climaterio, el resto de las variables no presentó correlación. No se hallaron diferencias significativas al comparar el grupo de estudio dividido por IMC.

DISCUSIÓN: La prevalencia de síndrome metabólico en nuestro instituto correlaciona a lo reportado en la literatura 26.4%, como lo reporta la NHANES III al someter una base de datos de la población estadounidense a los criterios del ATP III, aunque la prevalencia de obesidad en nuestra población es menor 39.8% contra 50 a 55%. El análisis de la influencia de la TRH en las mujeres climatéricas y síndrome metabólico reveló que no hay mejoría en el perfil de lípidos posterior a un año bajo TRH además demostró que no se presenta el 30 a 35% de incremento de triglicéridos, como sucede con la terapia de reemplazo por vía oral, al comparar con el grupo que no recibió TRH en este se aprecia un incremento en el transcurso del año de evolución del 14 % como sucede en los grupos placebo de estudios recientes (HOPE).

CONCLUSIONES: Podemos concluir que en nuestra población, las pacientes con síndrome metabólico y transición menopáusica no se benefician con la TRH para disminuir la cifras de colesterol, triglicéridos y LDL, no aumentan las cifras de HDL, pero la TRH sí es protectora hacia el aumento natural de los triglicéridos en este grupo de pacientes, destacando que no se presenta el 30 a 35% de aumento como en las terapias por vía oral. Es necesario asociar en estos casos tratamiento específico para las enfermedades concomitantes que integran el síndrome metabólico (TRH con: metformina, estatinas, fibratos, antihipertensivos) e investigar sobre el efecto de estos medicamentos como protectores en este grupo de riesgo. Además medidas generales como son reducción del peso corporal y ejercicio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

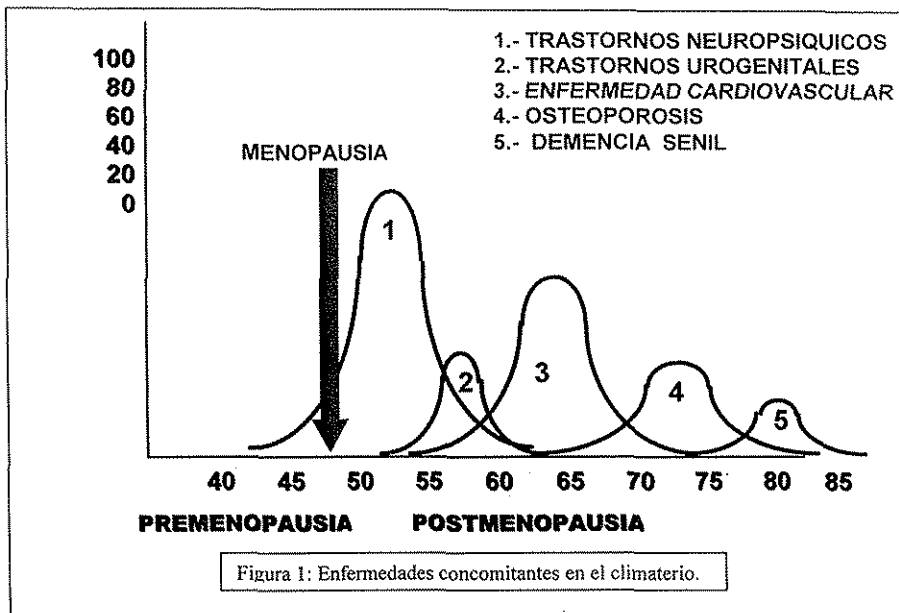
INTRODUCCIÓN

GENERALIDADES

El síndrome metabólico es un síndrome clínico en el que múltiples factores de riesgo y enfermedades concomitantes engloban la base común de la enfermedad cardiovascular, tiene especial importancia en la identificación de estos y está estrechamente ligado a la resistencia a la insulina: Obesidad abdominal, hipertrigliceridemia, disminución en cifras de HDL, hipertensión arterial e hiperglucemia de ayuno, su presentación abarca diferentes expresiones clínicas a lo largo de la vida de la mujer y en el climaterio tiene especial importancia sobre la prevalencia de enfermedad cardiovascular.

La menopausia, definida como el cese permanente de menstruaciones, posterior a la pérdida de la función folicular ovárica, definida clínicamente como ausencia de periodos menstruales por 12 meses al menos,¹ es un evento multifacético en la vida de la mujer que lleva implícito un torrente de cambios físico psíquico sociales en un periodo relativamente corto de tiempo y aunque es un hecho natural en la vida de toda mujer, este acarrea una serie de eventos y factores de riesgo que permiten la expresión clínica de enfermedades latentes, siendo la paciente que no es atendida oportunamente por una clínica correspondiente susceptible de presentar factores de riesgo cardiovascular y osteoporosis.² La atención a la mujer posterior a la menopausia se ha convertido en un problema de salud pública y reproductiva, debido a la expectativa de vida de la mujer en México, alcanzando alrededor de los 75 años de edad, por lo que es imperativo preparar a la mujer para tener un mejor estilo y calidad de vida.³ Los avances en la atención del Climaterio han generado un incremento en la información entre los médicos, medios de difusión y público en general, así como un incremento en la demanda de servicios entre el creciente número de mujeres en edades entre los 45 a 64 años.

El síndrome climatérico tiene diferentes manifestaciones clínicas y subclínicas que no todas las pacientes evidencian, el 70% de ellos tiene síntomas vasomotores, el 15% trastornos urogenitales, el 30% trastornos en los lípidos y solo el 20% desarrollan osteoporosis y demencia senil, todas estas causas se han relacionado a la deficiencia de estrógenos y/o a las enfermedades concomitantes que aumentan en su prevalencia a partir de esta época (cuadro 1).



La historia natural del síndrome climatérico se remonta a la etapa preclínica, a la presencia de disfunción ovárica prematura o a trastornos en la ovulación que se relaciona con alteraciones genéticas que influyen en el metabolismo de los andrógenos y de la insulina como sería en el caso del ovario poliquístico que antecede al climaterio y al hipogonadismo favoreciendo el riesgo cardiovascular en la etapa final de la historia de la enfermedad. En la etapa clínica encontramos evidencias de cambios en el control de la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

tensión arterial, en los niveles de colesterol, triglicéridos, glucemia y en ciertos grados de obesidad. Estos cambios, junto con el hipoestrogenismo se relacionan a la aterosclerosis y a la osteopenia y en la etapa final de la enfermedad con insuficiencia cardiaca, infarto de miocardio, accidente vascular cerebral, con ataxia y cambios visuales, predisponen a aumentar el riesgo de caídas y como consecuencia final, las fracturas (tabla 1).

Historia Natural del Climaterio

Preclínico	Clínico	Complicaciones
Alteraciones cromosómicas	Obesidad central	Insuficiencia cardiaca
Resistencia a la insulina	Sedentarismo	Insuficiencia pulmonar
Obesidad	Dislipidemia	Infartos al miocardio
Malnutrición	Síndrome metabólico	Accidente vascular cerebral
hipoestrogenismo	Osteoartritis	Trombosis venosas
		Fracturas
		Ataxias

Tabla 1: Historia Natural del Climaterio

Estos factores de riesgo desde diferentes puntos de vista de la medicina se han englobado en el concepto del síndrome metabólico, el cual vale la pena identificarlo y de esta forma poder estratificar a las pacientes en el climaterio con riesgo hacia la enfermedad cardiovascular en un 10% que son las pacientes con estas características y por otro lado las pacientes que tienen un catabolismo mayor, asociado a trastornos gastrointestinales y nutricionales que tienen aumentada su degradación de colágena y tienen mayor tendencia a fractura, quedando un 70% de pacientes relativamente sanas con un menor riesgo de enfermedad de presentar efectos adversos con la TRH. Ahora nos

encontramos en la época en la buscaremos demostrar que los tratamientos para el climaterio en estos dos grupos con riesgo elevado y con esquemas adecuados de tratamiento pueden manejarse desde un concepto de medicina preventiva (tabla 2).





			
IMC > 30	IMC > 25	IMC 20 a 25	IMC < 20
Glucosa > 125	FC > 80 lpm	Ejercicio	Sedentaria
TA > 120/80	Sedentaria	Dieta	No exposición solar
Colesterol > 200	Constipación	Normoglucemia	Gastritis
Triglicéridos > 150	Dieta sin Ca o vit D	Normotensión	Dieta hipocalórica
Cintura/cadera > .9	Cintura/cadera < .9	Lípidos normales	Dieta hipoproteica
			10%
10% síndrome metabólico	50% osteopenia	30% sanas	osteoporosis y desnutrición

Tabla 2: Factores de riesgo asociados a grupos de pacientes por su IMC

En 3 estudios diferentes realizados en el INPer, el primero de ellos con el doctor Baptista, buscando la asociación de factores de riesgo trombofílico con pacientes en la perimenopausia, se demostró la asociación de sobrepeso, dislipidemias, y alteraciones en otras variables hematológicas en el 10% de las pacientes. En un segundo estudio, 10 años después de la menopausia encontramos la osteopenia en un 50%, osteoporosis en cadera

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

en un 30% y en estas pacientes con osteoporosis, el 10% de ellas con fracturas vertebrales, en otro grupo de estudio, 17 años después de la menopausia, encontramos 30% de osteoporosis en columna y 80% de ellas con dismorfismo vertebral mayor al 20% que se puede interpretar como fracturas, en estos 3 estudios, encontramos la justificación para identificar la prevalencia del síndrome metabólico como uno de los subsíndromes a considerar en el climaterio. Tabla 3.

INPer 2000, n = 240 Edad media 50 años		INPer 1997, n = 280 10 años postmenopausia	INPer 1994, n = 184 17 años postmenopausia
IMC > 25	60%	Osteopenia	
Hipertensión	15%	50%	50%
DM 2	9%	Osteoporosis	
Hipercolesterolemia	30%	30%	30%
hipertrigliceridemia	20%	Fracturas vertebrales	
Factor trombofilico	10%	10%	80%

Tabla 3: Descripción de la patología del climaterio en tres estudios en el INPer

En un estudio realizado en el INPer en el climaterio temprano, encontramos valores para colesterol y triglicéridos con una media anormal de 233 y 192 respectivamente, estos valores implican desde etapa temprana un cambio en el metabolismo de los lípidos que 15 años después, será la base de la primer causa de mortalidad en las mujeres la cardiopatía isquémica (tabla 4).

VARIABLES	Media. Sin útero n = 86.	Media. Sin útero n = 184
Colesterol	233 (42)	233 (44)
Triglicéridos	192 (98)	177 (78)
HDL	50 (16)	52 (15)
LDL	130 (36)	129 (27)

Tabla 4: Perfil de lípidos. Estudio en pacientes en climaterio temprano en el INPer. 1998.

Diecisiete años después de la menopausia, la morbilidad de las pacientes se encuentra aumentada considerablemente como se puede ejemplificar en el estudio HERS⁴ donde el 55% de ellas eran obesas, diabéticas el 18% y tenían antecedente de revascularización el 45% de ellas (tabla 5).

VARIABLES INDEPENDIENTES DEL ESTUDIO HERS	
Edad media	67 años \pm 7 años
Fumadoras	13%
Diabéticas	19%
Obesas	55%
Angioplastías	45%
Bypass	42%
Sin ejercicio	61%
Insuficiencia cardiaca	10%
TRH	24%

Tabla 5: Variables independientes del estudio HERS.

Analizando las condiciones de adherencia terapéutica que permitirán el efecto de la TRH aplicado como medida preventiva, en un estudio del INPer encontramos tan solo el 42% de adherencia y aun para el calcio y la vitamina D tan solo el 77%, esto se puede explicar por los efectos adversos, incremento de peso, mastalgias, hemorragias uterinas anormales y angustia y temor por cáncer, en cuanto al calcio y la vitamina D, el 23% de la población tiene problemas gastrointestinales condicionando los suplementos de calcio mayor constipación que genera la poca adherencia (Cuadro 7).

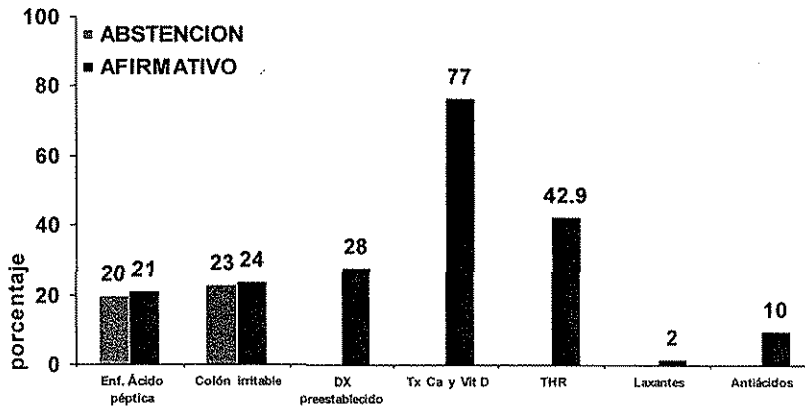


Figura 2: La incidencia de hipersensibilidad intestinal y enfermedad ácidopéptica en el Departamento de Climaterio y la adherencia al calcio suplementario y vitamina D, n = 345. Llaca RV, Ortiz LG, Aguilera PR, Baptista GH. Congreso de ginecología y obstetricia, 2001.

El estado psicosocial de la paciente climaterica debe de tener una influencia importante por las características de su pareja. En otro estudio del INPer encontramos que el 77% de las mujeres con pareja y en ellos, las características eran de desempleo y depresión en el 44%. Sus parejas tienen diabetes, hipertensión, entre 9 y el 17% y el 38% de ellos con obesidad, como se puede ejemplificar. Estas características biopsicosociales tienen influencia en el medio familiar relacionado a la actividad física y a las características y estilos de alimentación (figura 3).

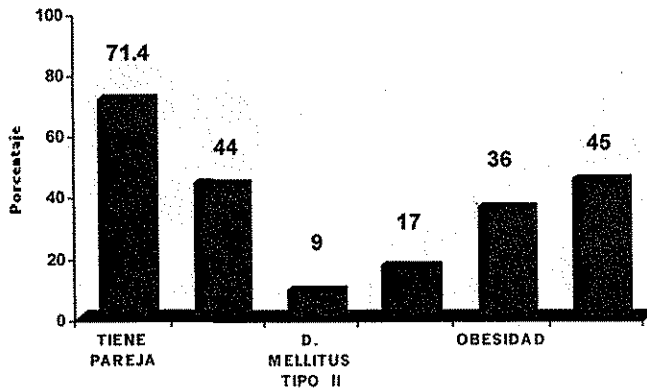


Figura 3: Estado Biopsicosocial de la pareja de la mujer en el climaterio. Aguilera PR, Ortiz LG, Llaca RV, Baptista GH. INPer. LII Congreso de ginecología y obstetricia. 2001

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

En función de la tasa de crecimiento poblacional anual, en el año 2000 había en México cerca de 12 millones de mujeres de más de 40 años de edad, de estas aproximadamente 5 millones en la premenopausia, y el resto en la postmenopausia, para el año 2010 la cifra de mujeres climatéricas es este país superará los 17 millones, el censo de población realizado en el INEGI en 1990 señala que en nuestro país el 30% de las mujeres son mayores de 50 años contra el 18% de los hombres.⁴⁹ Con relación a la población mundial en el año de 1990 había 467 millones de mujeres postmenopáusicas, calculando que para el año 2030 serán tres veces más.¹

Mujeres mayores de 50 años		
1950	1 051 480	8 %
1970	2 511 588	10.4 %
1990	8 846 969	11.8 %
2000	7 079 179	13 %

Tabla 6: Mujeres mayores de 50 años en México

La niña que nace en estos días tiene una esperanza de vida de 76 años, la mujer que en el presente ha llegado a los 65 años, puede aspirar a 18 más, la esperanza de vida para la mujer supera en 8 años la del hombre, en 1900 el número de hombres viejos fue de 102 a 100 con relación a las mujeres. En 1980, solamente fueron 68 hombres por cada 100 mujeres con edad por arriba de 65 y en 1985, en las mismas circunstancias, solamente fueron 45 hombres por cada 100 mujeres.

La alta prevalencia del síndrome metabólico aunada a la morbimortalidad que este produce un porcentaje de la población que va en aumento día a día que hace imperativo el profundizar en el conocimiento de este tipo de entidades para implementar medidas preventivas eficaces en este campo y perfeccionar los medios terapéuticos con que contamos para la limitación del daño

SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico comprende un amplio espectro de pacientes, que van desde la etapa reproductiva, hasta la no reproductiva. Mal denominado Síndrome de Ovarios Poliquísticos, y descrito inicialmente por Stein y Leventhal en 1935, el diagnóstico original requería del hallazgo patognomónico de alteraciones ováricas y la triada clínica de hirsutismo, amenorrea y obesidad.

El diagnóstico de síndrome metabólico ha sido sujeto a diversos criterios y diferentes institutos han propuesto su diagnóstico sobre la base de razonamientos lógicos no unificados por completo, en el pasado se han establecido criterios clínicos como: Antecedente heredo familiar en primer grado de diabetes mellitus tipo II, obesidad identificada como IMC mayor de 30 mg/m², distribución andrógena de la grasa corporal generalmente índice cintura cadera mayor o igual a 0.88, hipertensión arterial, hipertrigliceridemia (≥ 1.70 mmol / L), valores bajos de HDL colesterol (<1.20 mmo / L), metabolismo anormal de la glucosa, hiperinsulinemia (insulina en ayuno mayor o igual a 13 mU/L), estos para la identificación del síndrome metabólico. Un estudio que evaluó estas características en pacientes con síndrome metabólico comparándolo con controles con pacientes obesas (pero sin distribución central de la grasa corporal), encontró que solo 3 criterios son necesarios para diagnosticar el síndrome.⁵ Un análisis retrospectivo de pacientes con síndrome metabólico no encontró asociación con antecedente de síndrome de ovarios poliquísticos, hecho a tomar con reservas y sujeto a otras investigaciones.⁵

El síndrome metabólico tiene especial importancia en la identificación de factores de riesgo (tanto lipídicos como no lipídicos) para coronariopatía y está estrechamente ligado a resistencia a la insulina. El Adult Treatment Panel III (ATP III) ha propuesto recientemente una serie de criterios para diagnosticar el síndrome metabólico y que se

diagnostica cuando 3 o más de los riesgos mencionados se encuentran presentes (tabla 7).⁶

Hoy en día sabemos que va más allá, y que las alteraciones primarias en estas pacientes se centran en el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina. Las anomalías de la secreción y acción de la insulina están implicadas en su fisiopatología.

Criterios del ATP III para identificación del síndrome metabólico

Obesidad abdominal (circunferencia abdominal)

Hombres > 102 cm

Mujeres > 88 cm

Triglicéridos \geq 150 mg / dl

HDL

Hombres < 40 mg / dl

Mujeres < 50 mg / dl

Presión arterial \geq 130/85 mmHg

Glucosa en ayuno \geq 110 mg / dl

Tabla 7: Criterios del "Adult Treatment Panel III" (ATP III) para identificación del síndrome metabólico. Tres criterios positivos hacen diagnóstico de síndrome metabólico.

Este síndrome es la endocrinopatía más frecuente, sugiriéndose que ocurre en el 4 al 7% de las mujeres en etapa reproductiva, pero sin saberse a ciencia cierta su prevalencia en el grupo de pacientes con Síndrome Climatérico. Un reporte reciente aplicó los criterios del ATP III a la base de datos del "Third National Health and Nutrition Examination Survey" (NHANES III) y estimó que uno de cada cuatro adultos que viven en los Estados Unidos merece este diagnóstico.⁷

El mayor beneficio del diagnóstico del síndrome metabólico, es el reconocimiento de que los riesgos para coronariopatía no se encuentran limitados a la hipercolesterolemia y que la resistencia a la insulina/hiperinsulinemia y las consecuencias derivadas de estos defectos en el metabolismo de la insulina deben de considerarse al intentar disminuir el riesgo de coronariopatía. Existe la hipótesis de que el factor desencadenante del síndrome metabólico es encuentre en la desnutrición in útero, durante el periodo de desarrollo, los periodos sensibles causan una adaptación respuesta por el feto resultando en un metabolismo alterado programado, ejes hormonales y estructura orgánica, el bajo peso al nacimiento presume indicar subnutrición in útero y pone en riesgo a la persona de desarrollar aberraciones metabólicas que desencadenarían en el síndrome metabólico, ya en el pasado se han efectuado estudios encontrando la asociación entre el peso al nacimiento y enfermedades metabólicas en el adulto ^{8 9} y, un estudio fue efectuado en mujeres postmenopáusicas que mostró una prevalencia mayor entre mujeres con bajo peso al nacimiento acentuada por una distribución androide de la grasa corporal y obesidad, esto para sus criterios establecidos.¹⁰

La resistencia a la insulina clásica o síndrome X incluye cantidades elevadas de tejido adiposo visceral, ácidos grasos plasmáticos y triglicéridos elevados y reducción en las concentraciones de HDL. El aumento en la cantidad de tejido adiposo visceral, que es más susceptible a lipólisis, aumenta la concentración de ácidos grasos en la circulación; éste exceso disminuye la utilización de glucosa en el músculo e incrementa la producción hepática de glucosa. El exceso de ácidos grasos en la circulación portal inhibe la extracción y el aclaramiento de la insulina por el hígado y causa hiperinsulinemia.¹¹

Dada la prevalencia de esta entidad y la repercusión clínica que representa, es de importancia fundamental, valorar profundamente su repercusión global en la paciente menopáusica (tabla 8).

Anormalidades asociadas con resistencia a la insulina/hiperinsulinemia

Algun grado de intolerancia a la glucosa

- Glucosa en ayuno alterada
- Alteración de la tolerancia a la glucosa

Metabolismo anormal del ácido úrico

- Aumento en la concentración de ácido úrico plasmático
- Disminución de la aclaramiento renal de ácido úrico

Dislipidemia

- Hipertrigliceridemia
- Disminución de HDL Colesterol
- Disminución del diámetro de LDL
- Lipemia postprandial

Hemodinamia

- Aumento de la actividad del sistema nervioso simpático
- Aumento en la retención renal de sodio
- Hipertensión arterial (50% de los pacientes con hipertensión son insulinoresistentes)

Hemostasia

- Aumento del Inhibidor 1 del activador del plasminógeno
- Aumento del fibrinógeno

Disfunción endotelial

- Aumento en la adhesión de células mononucleares
- Aumento de la concentración plasmática de moléculas de adhesión
- Aumento de la concentración plasmática de dimetil arginina asimétrica
- Disminución de la vasodilatación endotelial dependiente

Reproductivo

- Síndrome de ovarios poliquísticos

Tabla 8: Anormalidades asociadas con resistencia a la insulina/hiperinsulinemia

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

METABOLISMO DE LOS CARBOHIDRATOS E INSULINA.

La transición menopáusica, al igual que el periodo perimenopáusico temprano, se encuentra asociado con un aumento en la obesidad central y total.^{12 13} Un incremento en la grasa visceral es asociado con resistencia a la insulina,¹⁴ y este depósito preferente de grasa abdominal puede contribuir a la enfermedad cardiovascular y la diabetes en la mujer postmenopáusica. Los estrógenos y la TRH pueden mejorar la distribución de la grasa en la mujer postmenopáusica previniendo el incremento de la grasa central.^{15 16} Sin embargo, la evidencia concerniente a los efectos de la TRH en la homeostasis de la glucosa es controversial. La terapia de reemplazo con Estrógenos ha sido reportada sin efectos en la sensibilidad de la insulina en la mujer postmenopáusica,¹⁷ y con mejoría en el metabolismo de los carbohidratos en individuos con diabetes tipo 2.^{18 19} En contraste, pacientes no diabéticas que se encuentran con estrógeno terapia sola presentan mayor resistencia a la insulina que las mujeres sin dicha terapia.²⁰ Diferencias en la población de estudio, tipo y ruta de administración de la terapia hormonal, y métodos de medición en la insulina pueden explicar los resultados dispares de los estudios de metabolismo de glucosa y terapia estrogénica.

Variaciones en la actividad física, y adiposidad, específicamente grasa visceral y depósitos de grasa en el músculo, que se encuentran asociados con la resistencia a la insulina, pudieran también contribuir en las diferencias en la sensibilidad de la insulina entre las mujeres que tienen TRH o no.^{21 22 23} No se sabe hasta la fecha donde se encuentran las diferencias en los depósitos de grasa en el músculo entre las mujeres que toman estrógenos, estrógenos mas progestágenos, y aquellas sin TRH.

Ryan et al realizó un estudio prospectivo, longitudinal, aleatorizado, doble ciego comparando un grupo pequeño de pacientes ¹³ obesas sedentarias las cuales recibieron o no TRH (estrógenos, estrógenos + progesterona, y sin terapia), teniendo las pacientes la misma distribución y cantidad de grasa corporal; encontrando que las pacientes con terapia

estrogénica o combinada estrógenos + progesterona presentan mayor resistencia a la insulina que las pacientes que no recibieron TRH.²⁴

Reportes adicionales concluyen que la terapia con estrógenos afecta directamente la homeostasis de la glucosa.^{55 20 25} Estudios aleatorizados en mujeres posmenopáusicas indican que una TRH de 6 a 18 meses aumenta los niveles de la insulina en ayuno¹⁶ y disminuye la sensibilidad a la insulina en la curva de tolerancia a la glucosa (120 minutos)²⁵ o en la prueba de tolerancia a la insulina.²⁶ Es un hecho que las mujeres que utilizan estrógenos tienen un 31% menos de utilización de la glucosa y 35% menos de sensibilidad del metabolismo de la insulina.²⁰

OBESIDAD, HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

La obesidad está asociada con factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión arterial, dislipidemias, resistencia a la insulina, aterosclerosis y cardiopatía isquémica. Posiblemente el factor integrador causal es la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo.²⁷

El sobrepeso corporal y la obesidad aumentan las cifras de tensión arterial, las mujeres postmenopáusicas tienen cifras de tensión arterial superiores que las premenopáusicas y perimenopáusicas. Cuando los valores se ajustan según el IMC persisten las diferencias imputables a la situación menopáusica, pero en cambio desaparecen cuando se corrigen por la edad. Sin embargo, los aumentos tensionales después de la menopausia parece que guardan relación con el IMC antes que con la insuficiencia ovárica. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la obesidad e hipertensión están relacionados con la retención de sal y aumento del volumen

intravascular que aumenta el volumen de retorno y la resistencia periférica. En esta situación se produce un reajuste de la natriuresis, resistencia a la insulina, aumento de la actividad del sistema simpático y activación del sistema renina angiotensina aldosterona. La reducción del peso corporal neutraliza estos cambios.

La mejoría de la hipertensión tras el adelgazamiento se manifiesta a las 2 a 3 semanas y afecta a la tensión sistólica y a la diastólica. Este beneficio es independiente del tipo de alimentación empleada para adelgazar y se puede potenciar con el ejercicio. En muchos casos la reducción de tensión arterial es tan importante que permite suprimir la medicación hipotensora.

La obesidad abdominal no es una manifestación de resistencia a la insulina, pero la variable antropométrica puede acentuar el grado de resistencia a la insulina. Varios estudios han demostrado que a mayor IMC aumenta el riesgo de diabetes tipo 2. Se ha demostrado que el riesgo de diabetes tipo 2 se multiplica por 5 en mujeres con un IMC de 24 a 24,9 kg/m² y por 40 veces en las de igual o superior a 31 kg/m², en ambos casos en comparación con las mujeres con IMC inferior a 22 /m². La obesidad, sobre todo central, causa resistencia a la insulina con hiperinsulinemia que juegan un papel significativo en el desarrollo de esa diabetes y alteran el metabolismo muscular, hepático y adiposo de la glucosa.²⁸ Se estima que el 25% de las personas obesas tienen resistencia a la insulina.²⁹

En las mujeres no obesas la menopausia determina cambios adversos en los lípidos y lipoproteínas séricos, y el IMC está correlacionado con la concentración de LDL colesterol. La obesidad de tipo androide es un factor de riesgo para la enfermedad coronaria y para las alteraciones del metabolismo de los lípidos, mientras que la concentración de HDL colesterol está influenciada por la masa grasa total con independencia de la edad y el tipo de distribución grasa.

Las personas obesas tienden a presentar niveles elevados de colesterol total y triglicéridos y bajos de HDL colesterol, mientras que los niveles de LDL colesterol están ligeramente elevados o son normales y las partículas de LDL están aumentadas especialmente cuando existe resistencia a la insulina. Este perfil bioquímico sitúa a las personas obesas como de alto riesgo de aterosclerosis. La actividad lipolítica aumentada de los adipocitos viscerales puede aumentar el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado y estimular la secreción de VLDL. Además, los niveles de lipoproteinlipasa están disminuidos lo que produce el aclaramiento lento de VLDL y escasa producción de HDL.

El IMC correlaciona con eventos cardíacos (infartos no mortales, angina y muertes). Se ha demostrado que, después de controlar la influencia de factores de interferencia (edad, tabaquismo, estado menopáusico, tratamiento hormonal, historia familiar) el riesgo de enfermedad cardiovascular es 2 veces mayor si el IMC es 25 a 29 kg/m² sc y de 3 veces si es superior a 29 kg/m² sc en comparación con el IMC inferior a 21 kg/m² sc. En la obesidad también se produce hipertrofia de miocardio, cardiomiopatía e insuficiencia cardíaca congestiva. El mayor requerimiento en flujo sanguíneo para irrigar la creciente masa adiposa aumenta el trabajo cardíaco, el consumo total de oxígeno y el volumen cardíaco que conducen a la dilatación e hipertrofia ventricular.³⁰

La pérdida paulatina de peso, especialmente cuando se combina con el ejercicio, tiene efectos benéficos sobre el riesgo cardiovascular, disminuye los triglicéridos, la LDL colesterol y la VLDL colesterol y aumenta los niveles de la HDL colesterol. La adiposidad visceral, acumulación de grasa en el epiplón y otros depósitos de la cavidad abdominal, en comparación con la obesidad distribuida homogéneamente por todo el cuerpo, tiene un pronóstico ominoso sobre el riesgo de infarto de miocardio. Sin embargo, se conoce poco como reducir específicamente este tipo de adiposidad que al adelgazar corresponde a un 30% del peso perdido por las mujeres obesas.

El ejercicio físico moderado y regular es de una gran importancia para reducir el riesgo cardiovascular de la mujer climaterica. En las mujeres menopáusicas sedentarias con ligera hiperlipidemia, sin TRH y sin adicción al tabaco, el ejercicio moderado durante unos 55 minutos diarios durante 6 meses disminuye el colesterol total, triglicéridos, el peso y la masa grasa a pesar de no modificarse los hábitos alimenticios. El entrenamiento intenso periódico previene de forma significativa la acumulación de tejido adiposo en el tronco.³¹

El estilo de vida es un factor muy importante para reducir los eventos cardiovasculares en las mujeres con alto riesgo. El cumplimiento de una dieta adecuada, ejercicio y abstinencia del tabaco neutralizan gran parte del riesgo cardíaco. La actividad física moderada a intensa es un elemento importante en la prevención de ictus.

ADMINISTRACIÓN DE ESTRÓGENOS EN EL CLIMATERIO

Climaterio proviene del griego climater que significa escalón o peldaños de escalera. La Sociedad Internacional de Menopausia fundada en 1976, señala la definición de Climaterio como una época de transición en la vida de la mujer que continua a la etapa reproductiva, y antecede a la tercera edad, con un promedio de 45 a 64 años de edad, que se caracteriza por alteraciones psicológicas, biológicas y hormonales.³²

Las primeras manifestaciones de la función ovárica deficiente, consecuencia del hipoestrogenismo, inician con trastornos menstruales, síntomas vasomotores, atrofia urogenital, cambios psicológicos, etc, por lo que la atención médica debe de ir encaminada a tratar estos síntomas, pero también a evitar complicaciones tardías ya que este ha sido asociado con pérdida de la masa ósea, pérdida de la masa magra del cuerpo, e incremento en la grasa (abdominal y tejido adiposo visceral), una vez que inicia la disminución de la función ovárica.^{33 34} Entre mayor es el tiempo que pasa después de la



menopausia, mayor es el incremento en el peso, en el Índice de Masa Corporal (IMC), y en el porcentaje total de grasa.³⁵ Durante los primeros tres años después de la menopausia, la pérdida de la masa magra es tan alta como hasta 3.78%. Estos cambios en la composición corporal pueden incrementar el riesgo de desarrollar serios problemas de salud a largo plazo, especialmente osteoporosis y enfermedad cardiovascular. Un estudio concluyó que la masa magra corporal se encuentra íntimamente relacionada con la densidad mineral ósea, y los cambios en la densidad mineral están correlacionados con los cambios en el tejido graso de la mujer sana.³⁶ Además, el incremento de la grasa abdominal, se ha asociado con incremento en el riesgo cardiovascular y resistencia a la insulina.³⁷

BENEFICIOS

La Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH), intenta suplir la acción de los estrógenos naturales: Derivados del colesterol, compuesto de 27 carbonos, primero pasa por progesterona compuesto de 21 carbonos, después andrógeno de 19 carbonos y finalmente estrógeno de 18 carbonos, que en su forma natural son estrona, estradiol y estriol.

Tradicionalmente estrógenos solos o bien estrógenos progestinas (utilizada para prevenir la hiperplasia endometrial en mujeres con útero intacto), ha sido utilizada primariamente para aliviar los síntomas vasomotores asociados con la menopausia, teniendo en este síndrome la mejor de las respuestas y siendo este el responsable principal de su amplia difusión y popularidad.

También tiene efectos protectores en los lípidos, hueso, y función cognoscitiva.³⁸
^{39 40 41} Un estudio clínico controlado por Hassager et al,⁴² mostró que la TRH previene el incremento asociado con la edad del tejido graso observado después de la menopausia. Otros recientes estudios mostraron que la mujeres que se encuentran en régimen con TRH

desarrollan un IMC y porcentaje de grasa significativamente menor, cuando se compara con no usuarias de la terapia⁴³ y concluyen que la TRH aparentemente se encuentra asociada con una reducción en el peso y ganancia de tejido graso de las mujeres postmenopáusicas.⁴⁴ Una revisión de estudios reveló que la TRH reduce la acumulación de grasa al compararlo con controles o placebo. Sin embargo, Aloia et al,⁴⁵ encontraron que la TRH no previenen el incremento en la grasa en su estudio. Otros estudios disputan la noción que la TRH tiene un efecto preventivo en la pérdida de la masa magra.^{46 47 48}

Los estrógenos tienen un efecto cardioprotector aunque no se sabe con certeza el mecanismo por el cual limitan el tamaño y el significado fisiológico de las placas ateroscleróticas en las arterias coronarias. Ross y cols encontraron un riesgo relativo de 0.43 en mujeres que utilizan estrógenos en comparación con aquellas que no los usan y otros estudios los mencionan con una variación de 0.13 a 0.5, estudios prospectivos lo mencionan entre 0.3 y 0.6.⁴⁹ En la menopausia, a nivel hepático, la deficiencia de estrógenos causa una disminución en el catabolismo de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y una disminución de producción de lipoproteínas de alta densidad (HDL), la administración de TRH revierte este proceso y se le atribuye 25% del beneficio cardiovascular, por otro lado, se observa dilatación de vasos sanguíneos bajo TRH, ya que los estrógenos estimulan la producción de óxido nítrico por el endotelio así como de prostaciclina, acción que es potenciada por la progesterona, efectos directos sobre los vasos coronarios. Por otro lado tienen un efecto antiaterogénico directo al disminuir la acumulación y oxidación de LDL, la proliferación de células de músculo liso, la producción de colágena y elastina y la proliferación de la íntima en respuesta al daño endotelial. También parece aumentar la actividad fibrinolítica. Hay una gran cantidad de estudios que soportan en trabajos retrospectivos este tipo de conclusiones aunque los últimos metaanálisis no han encontrado asociación tan contundente como esta, en los que se menciona la ausencia de soporte del beneficio de la TRH sobre la prevención primaria de enfermedad cardiovascular. Un metaanálisis reciente no encontró asociación significativa entre TRH y muerte por enfermedad cardiovascular o arteriopatía coronaria, tampoco se encontró que el uso de TRH redujera la incidencia de coronariopatía, incluso encontró un discreto aumento en el riesgo, tampoco encontró que la TRH aumentara la

prevención de coronariopatía en estudios ajustados con factores de riesgo para esta, nivel socioeconómico o educación y mostró riesgo reducido entre los estudios que no se ajustaron para estos factores.⁵⁰

No sólo los niveles séricos de estrógenos y progesterona disminuyen con la menopausia, sino también los niveles de andrógenos declinan rápidamente después del cese de la función ovárica. En mujeres que fueron sometidas a histerectomía con ooforectomía, los niveles de andrógenos disminuyen rápidamente en 24 a 48 horas después de la cirugía.^{51 52} Como resultado la terapia con andrógenos ha sido utilizada desde 1936 para el tratamiento de la sintomatología del síndrome climatérico.^{53 54} La terapia con Estrógenos y Andrógenos ofrece la mejoría de síntomas vasomotores en mujeres postmenopáusicas que no respondieron al estrógeno sólo.⁵⁵ Varios estudios han demostrado que la terapia E/A otorga efectos benéficos en hueso, lípidos, función sexual y calidad de vida.^{56 57 58 59 60}

Un estudio aleatorizado, controlado sobre los efectos de varios regímenes de TRH en la composición corporal en la mujer postmenopáusica encontró que la tibolona (esteroide androgénico, estrogénico y progestacional) aumenta la masa magra corporal y disminuye el tejido adiposo.⁴⁸

Cabe mencionar que la administración de TRH se efectúa a dosis bajas o dosis estándar, se ha definido la dosis estándar de estrógenos conjugados como de 0,625 mg, el equivalente para estradiol es de 1 mg por día y la dosis de etinilestradiol es de 5 microgramos por día, las dosis bajas tienen la ventaja de una posible disminución de los efectos colaterales de las dosis estándar (lo que permite un mejor apego al tratamiento) además de prevenir la pérdida de masa ósea, así como mejora síntomas de atrofia urogenital, y resuelve los síntomas menopáusicos.⁶¹

RIESGOS

Cáncer endometrial: Los primeros estudios permitieron ver que las mujeres que empleaban estrógenos simples tenían una probabilidad 4 a 7 veces mayor de desarrollar cáncer endometrial que las que no los recibían. El empleo simultáneo de progestágenos previene con eficacia este problema en la mayoría de los casos.

Cáncer mamario: Un estudio reciente multicéntrico, aleatorizado y controlado efectuado por la women's health initiative encontró un aumento en el riesgo relativo de padecer cáncer de mama bajo TRH de 1.26 en población estadounidense, los resultados del estudio se resumen en la siguiente tabla.⁶²

Resultados del estudio WHI

Evolución clínica con asignación aleatorizada	Es + Pg	Pbo.	RR
Cáncer Mama Invasivo	166 (0.38)	124 (0.30)	1.26
Cáncer Endometrial	22 (0.05)	25 (0.06)	0.83
Cáncer Colorrectal	45 (0.10)	67 (0.16)	0.63
Todas las causas de Cáncer	502 (1.14)	458 (1.11)	1.03
Enf. Cardiovascular, Muertes, IM silente	164 (0.37)	122 (0.30)	1.29
Muerte ECV	33 (0.07)	26 (0.06)	1.18
I.M. No Fatal	133 (0.30)	96 (0.23)	1.32

Tabla 9: Resultados del estudio WHI:

El riesgo de tromboflebitis no esta incrementado, no hay datos concluyentes sobre enfermedad de vesícula biliar.²

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESQUEMAS DE MANEJO

Vías de administración y dosis:

Las vías de uso de estrógenos son. Oral, transdérmica (parches), percutánea (gel), vaginal (cremas, óvulos, tabletas, anillos), intramuscular, subcutánea (implantes), nasal (aerosoles).

Vía oral: Esta constituida por estrógenos equinos conjugados los cuales tienen una mezcla de 10 componentes, sulfato de estrona es el principal, otros con menor actividad como equilina y 17 alfa equilina. Los estrógenos orales tienen en su metabolismo un primer paso hepático, las variantes orales se usan de manera continua o secuencial de 21 – 25 días

Vía parenteral: En su proceso metabólico excluye el paso hepático, como los sistemas de liberación transdérmico y percutáneo que permiten el paso de estrógenos a la circulación sanguínea a través de la piel, mantienen relación estradiol estrona en niveles premenopáusicos, tienen menor impacto sobre triglicéridos, sustrato de renina, antitrombina III, cortisol. Reducen fibrinógeno y factor VII.

Los parches o gel pueden ser usados en mujeres con hipertrigliceridemia, diabéticas no insulino dependientes y algunas hipertensas. Existen presentaciones que además de estradiol incorporan una progestina, las dosis de los parches pueden variar de 50 microgramos de estradiol diariamente en aplicaciones de 1 a 2 veces a la semana. En relación a la capacidad adherencial hay dos tipos: Reservorio constituido por una membrana de soporte, el fármaco, sello, capa adhesiva, membrana que controla la liberación, alcohol como base. Matriz más delgado, constituido por una membrana impregnada de un adhesivo en la cual se encuentran las hormonas, es mejor tolerado, irrita menos la piel. En relación al gel, se aplica diariamente en forma cíclica o continua, según características de las pacientes, tanto de los parches, como el gel, las

presentaciones orales se pueden manejar a dosis bajas. Vaginal: Su absorción es a través de la mucosa vaginal, además de tener acción sistémica variable, actúan localmente controlando los síntomas consecutivos a la atrofia, como sequedad vaginal, irritación, prurito, dispareunia o infecciones urinarias, se usa en forma aislada, se puede asociar a otras terapias hormonales, disminuyéndose las dosis vaginales.

Implantes subcutáneos: Se aplican en la parte baja del abdomen o en glúteos, su liberación es lenta, proporcionando concentraciones más o menos constantes, los implantes más utilizados son estradiol de 50 microgramos a intervalos de 6 meses.

Terapia estrogénica por pulsos: Por inhalación, vía nasal se logra una absorción rápida y extensa al agregar al compuesto hormonal, ciclodextrín como agente solubilizante, se obtiene una estrogenización por pulsos diferentes a la continua, el pico mayor de estradiol por vía nasal se logra a los 10 a 30 minutos, regresando en 2 horas a 10% de niveles basales, el efecto por pulsos se basa en el número de receptores activados, que en niveles sanguíneos, se redujeron los bochornos en un 87% a las 14 semanas de iniciado el tratamiento.

Los esquemas de tratamiento se pueden clasificar de acuerdo con su continuidad y con la forma en que se suministra el progestágeno (secuencial, semicontinua o continua), con el número de fármacos proporcionados (monoterapia, terapéutica combinada) y con el tipo de fármacos utilizados (estrógeno solo, estrógeno progestágeno, estrógeno andrógeno).

Esquemas de tratamiento en la premenopausia.

En la anovulación, cuando no hay otro dato que sugiera hipoestrogenismo se debe administrar el progestágeno solo por 5 a 10 días cada mes (día 21 a 25 del ciclo) o del (15 a 24 día del ciclo) para regularizar los ciclos, evita riesgo de hiperplasia de

endometrio, en mujeres con otros factores de riesgo para Cáncer de endometrio como Diabetes y Obesidad debe suministrarse en progestágeno por 10 días de cada mes (día 15 a 24 del ciclo).

Si coexiste algún otro síntoma climatérico debido a hipoestrogenismo es necesario administrar estrógenos, a una dosis menor, se puede conseguir con los parches de estradiol de 25 microgramos aplicados dos veces por semana durante 21 días, tres semanas de aplicación por una de descanso o en forma continua (sin descanso), ambas prescripciones deben de acompañarse de un progestágeno durante 12 días cada mes en la segunda mitad del ciclo para sincronizarlos con el ciclo endógeno.

Esquema de tratamiento en la posmenopáusica:

El estrógeno se puede proporcionar de forma secuencial y continua. Los esquemas de administración continuos /combinados parecen proteger la mama porque evitan los ciclos repetidos de mitosis en el epitelio ductal. El progestágeno se debe de combinar con un estrógeno, solo en mujeres con útero, de forma secuencial o continua, el uso de progestágenos mayor de 12 días confiere mayor protección la cual es de 100%. En pacientes histerectomizadas con antecedentes de endometriosis, se debe de dar tratamiento continuo combinado (estrógeno progestágeno), para no estimular nuevamente el desarrollo de la enfermedad y para evitar el riesgo de malignización de algún implante.

Esquema de tratamiento secuencial:

El progestágeno se administra de manera secuencial, cíclicamente, en mujeres que no tienen inconveniente en presentar sangrado transvaginal cíclico, así como en aquellas que aún tienen sangrado uterino, que no han presentado la menopausia. En el esquema de tratamiento secuencial se combina progestágeno estrógeno por 12 días cada mes (por ejemplo: Del día 1 a 12 del mes ó 10 a 21 ó 13 a 24 del ciclo).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Esquema de tratamiento continuo:

Se suministra el estrógeno y progestágeno de manera continua sin suspenderlos cuando la mujer no desea presentar sangrado transvaginal, o con más de un año de amenorrea.

Diferencias entre esquemas de tratamiento y tipos de progestágenos utilizados:

Los efectos sobre los lípidos varían de acuerdo con el esquema utilizado y según la fuente consultada, con el esquema secuencial se incrementa la concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol) durante la toma de estrógeno y disminuye cuando se combina con progestágeno. Tanto los estrógenos conjugados solos como los combinados con medroxiprogesterona a dosis de 2.5 y 5 mg y suministrados de forma continua o secuencial, incrementan la concentración de HDL colesterol y disminuyen la de LDL colesterol al año de tratamiento, los estrógenos conjugados más medroxiprogesterona redujeron la cifra de colesterol total y no modificaron los valores de los triglicéridos.

Los estrógenos solos, los estrógenos más medroxiprogesterona administrados de forma continua, y los estrógenos más progesterona micronizada disminuyeron la cifra de insulina, la insulina aumenta con el esquema secuencial con estrógeno y progestágeno.

Con respecto a la masa ósea la terapia continua combinada incrementaba la masa ósea en región lumbar y femoral.

JUSTIFICACIÓN.

La prevalencia de síndrome metabólico se presenta en 10 a 26 de la población general asociando patologías durante el climaterio que aumentan la morbimortalidad de este grupo, las pacientes presentan un riesgo incrementado de obesidad (50%), hipertensión (40%), alteraciones en el metabolismo de la glucosa (30%), diabetes (16%), alteraciones en el perfil de lípidos y disminución en la fibrinólisis (15%); con las eventuales consecuencias a largo plazo. Siendo actualmente una prioridad identificarlo y determinar los esquemas terapéuticos idóneos, convirtiéndose en un reto para el sistema de salud, y en una problemática social.³¹

OBJETIVOS.

- Determinar la prevalencia del síndrome metabólico entre las pacientes que ingresan a la clínica de climaterio del Instituto Nacional de Perinatología.
- Conocer las posibles alteraciones atribuibles al síndrome metabólico con diferentes grados de obesidad.
- Determinar las posibles modificaciones que cursan las pacientes portadoras de transición menopáusica y síndrome metabólico con terapia de reemplazo hormonal sobre el metabolismo de lípidos.
- Determinar la frecuencia de la obesidad en pacientes climatéricas con síndrome metabólico en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México.
- Establecer la relación entre obesidad y síndrome metabólico de la población estudiada.
- Comprobar el efecto de la TRH en la obesidad de la población estudiada

JUSTIFICACIÓN.

La prevalencia de síndrome metabólico se presenta en 10 a 26 de la población general asociando patologías durante el climaterio que aumentan la morbimortalidad de este grupo, las pacientes presentan un riesgo incrementado de obesidad (50%), hipertensión (40%), alteraciones en el metabolismo de la glucosa (30%), diabetes (16%), alteraciones en el perfil de lípidos y disminución en la fibrinólisis (15%); con las eventuales consecuencias a largo plazo. Siendo actualmente una prioridad identificarlo y determinar los esquemas terapéuticos idóneos, convirtiéndose en un reto para el sistema de salud, y en una problemática social.³¹

OBJETIVOS.

- Determinar la prevalencia del síndrome metabólico entre las pacientes que ingresan a la clínica de climaterio del Instituto Nacional de Perinatología.
- Conocer las posibles alteraciones atribuibles al síndrome metabólico con diferentes grados de obesidad.
- Determinar las posibles modificaciones que cursan las pacientes portadoras de transición menopáusica y síndrome metabólico con terapia de reemplazo hormonal sobre el metabolismo de lípidos.
- Determinar la frecuencia de la obesidad en pacientes climatéricas con síndrome metabólico en un hospital de tercer nivel de la ciudad de México.
- Establecer la relación entre obesidad y síndrome metabólico de la población estudiada.
- Comprobar el efecto de la TRH en la obesidad de la población estudiada

TIPO DE ESTUDIO.

Se realizó un estudio observacional, de corte transversal de serie de casos a través de la revisión completa del expediente clínico de 246 pacientes que reunían el criterio de Síndrome Climatérico y Síndrome Metabólico.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó la revisión completa del expediente clínico de las pacientes atendidas en el Departamento de Climaterio y Osteoporosis del Instituto Nacional de Perinatología, México D.F, México, del mes de abril del 2002 al mes de junio del 2002.

Se atendieron 930 pacientes, de las cuales 246 cursaron con dislipidemia y/o diabetes mellitus tipo II.

Criterios de Inclusión: Pacientes en Transición Menopáusica (documentado por niveles de FSH mayor a 30 mUI/ml y Estradiol menor de 40 pg/ml) y Síndrome Metabólico (diagnosticado por la asociación de tres de los siguientes diagnósticos: dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad central y diabetes mellitus) en seguimiento por nuestro departamento.

Criterios de exclusión: Pacientes que cuyos expedientes no tuvieran los datos suficientes para el análisis.

TIPO DE ESTUDIO.

Se realizó un estudio observacional, de corte transversal de serie de casos a través de la revisión completa del expediente clínico de 246 pacientes que reunían el criterio de Síndrome Climatérico y Síndrome Metabólico.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó la revisión completa del expediente clínico de las pacientes atendidas en el Departamento de Climaterio y Osteoporosis del Instituto Nacional de Perinatología, México D.F, México, del mes de abril del 2002 al mes de junio del 2002.

Se atendieron 930 pacientes, de las cuales 246 cursaron con dislipidemia y/o diabetes mellitus tipo II.

Criterios de Inclusión: Pacientes en Transición Menopáusica (documentado por niveles de FSH mayor a 30 mUI/ml y Estradiol menor de 40 pg/ml) y Síndrome Metabólico (diagnosticado por la asociación de tres de los siguientes diagnósticos: dislipidemia, hipertensión arterial, obesidad central y diabetes mellitus) en seguimiento por nuestro departamento.

Criterios de exclusión: Pacientes que cuyos expedientes no tuvieran los datos suficientes para el análisis.

Se analizaron las siguientes variables: edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), Tensión Arterial Sistólica (TAS) y Tensión Arterial Diastólica (TAD), Niveles séricos basales y postratamiento de: Colesterol, Triglicéridos, Lipoproteínas de alta densidad (HDL), Lipoproteínas de baja densidad (LDL).

Se dividieron a las pacientes según si recibieron TRH o no, y del grupo que recibió terapia, se dividió en aquellas con terapia oral y transdérmica. Del grupo de pacientes que recibieron TRH, se excluyeron aquellas que hubieran recibido esta por un periodo menor a 6 meses de duración o aquellas que refirieran falta de apego al tratamiento. Del grupo de pacientes que no recibieron TRH se excluyeron aquellas que refirieron haber experimentado algún tipo de TRH en el pasado.

De la misma forma se dividió el universo estudiado en dos grupos aquellas con índice de masa corporal (IMC) >30 kg/m² otro con IMC menor. Evaluando las siguientes variables edad, peso, talla, tensión arterial, IMC, niveles séricos de hormona folículo estimulante (FSH), luteinizante (LH), glucosa basal, colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta (HDL) y de baja densidad (LDL) y morbilidad asociada.

Se creó una base de datos en el programa EXCEL, Microsoft Office XP®, una vez introducidos los datos, para su análisis se exportaron al programa SPSS 10.0. Se realizó análisis descriptivo simple, las variables cuantitativas continuas se describieron usando medida de tendencia central (media y desviación estándar); las variables categóricas se expresaron en frecuencia, la comparación entre las variables cuantitativas continuas se realizó utilizando ANOVA, la comparación de las variables categóricas se realizó con chi cuadrada. En ambos casos se consideró la validez estadística con un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS.

En dicho periodo de tiempo analizado fueron evaluadas un total de 930 pacientes en nuestro departamento, siendo nuestro grupo de estudio de 246 pacientes, que equivale al 26.4% del total de pacientes.

La edad media de nuestra población se encontró en los 53.23 ± 7.05 años (rango de 28 – 75 años), con un peso de 69.12 ± 12.43 , con un rango de 18.3 – 45.5, la estatura 1.53 ± 6.05 metros, su índice de masa corporal fue de 29.53 ± 5.17 . La tensión arterial (TA) sistólica media fue de 122.8 ± 13.37 mm/Hg, con rango de 90 – 170 mmHg y la TA diastólica media fue de 80 ± 8.7 mm/Hg, con un rango de 60 – 110.

De 246 pacientes 96.3 % (n = 237) presentaron interurrencias: los diagnósticos encontrados fueron DM2 en 24.8% (n=61), HAS en 27.6% (n=68) dislipidemia en 74% (n=182), hipotiroidismo en 5.3% (n=13) y otros diagnósticos en 3.7% (n=9).

n = 246	Promedio	Desviación Estándar	Intervalo
Edad	53.23 años	7.05 años	28 – 75 años
Estatura	1.53 mt.	6.05 cm.	1.38 – 1.68 mt.
Peso	69.29 Kg.	12.43 Kg.	40 – 121 Kg.
IMC	29.53	5.17	18.3 – 45.5
	IMC > 30 n= 98	39.83%	
	IMC < 29 n= 148	60.16%	
PAS	122.88 mmHg.	13.37 mmHg.	90 – 170 mmHg.
PAD	80.85 mmHg.	8.78 mmHg.	60 – 110 mmHg.
LH basal	22.38 mUI/ml	18.35 mUI/ml	
FSH basal	34.49 mUI/ml	25.23 mUI/ml	
E2 basal	63.52 pg/ml	86.68 pg/ml	
LH 2ª determinación	19.48 mUI/ml	16.09 mUI/ml	
FSH 2ª determinación	34.13 mUI/ml	22.75 mUI/ml	
E2 2ª	73.40 pg/ml	119.93 pg/ml	
Glucosa	114.40 mg/dl	46.48 mg/dl	
Colesterol	230.18 mg/dl	43.36 mg/dl	
Triglicéridos	200.49 mg/dl	107.58 mg/dl	
LDL	139.68 mg/dl	46.62 mg/dl	
HDL	53.83 mg/dl	23.27 mg/dl	

Tabla 10: Resultados de las variables de estudio.

Al efectuar el análisis por enfermedades intercurrentes se encontraron los siguientes resultados: DM2 en 24.8% (n = 61), HASC en 27.6% (n = 68) dislipidemia en 74% (n = 182), hipotiroidismo en 5.3% (n = 13) y otros diagnósticos en 3.7% (n = 9).

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
DM 2	61	24.8
HASC	68	27.6
Dislipidemia	182	74
Hipotiroidismo	13	5.3
Obesidad	98	39.8

Tabla 11: Enfermedades intercurrentes a la transición menopáusica en mujeres de la clínica de climaterio del Instituto Nacional de Perinatología, n = 237 (96.3%).

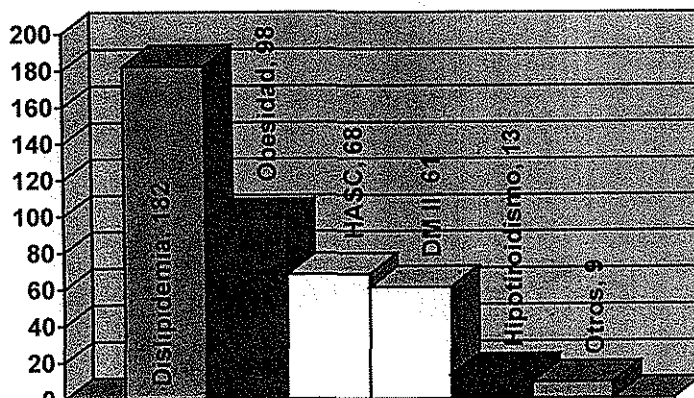


Figura 4

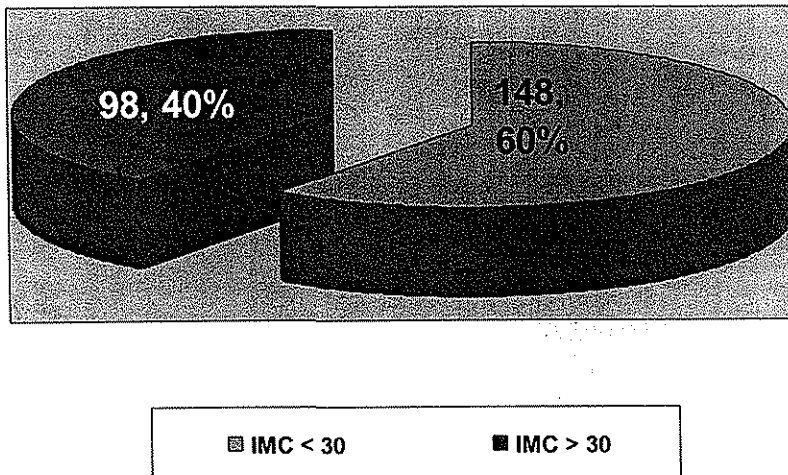
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Al efectuar el análisis por IMC encontramos los siguientes resultados:

Se analizaron 246 pacientes de las cuales 98 presentaron IMC mayor de 30 kg/m² que correspondió al 39.83% (n = 98) y con IMC < 29 fueron 60.16% de las pacientes (n = 148), De este grupo el 63.3% presentó dislipidemia, el 30.6% diabetes mellitus, 20.4% presión sistólica mayor a 140 mmHg, 42.8% diastólica mayor de 90 mmHg, 46.9% glucosa sérica mayor de 110 mg/dl y el 68.3% colesterol mayor de 200 mg/dl, todas ellas correlacionaron significativamente (p<0.05) con el síndrome metabólico y climaterio, el resto de las variables no presento correlación.

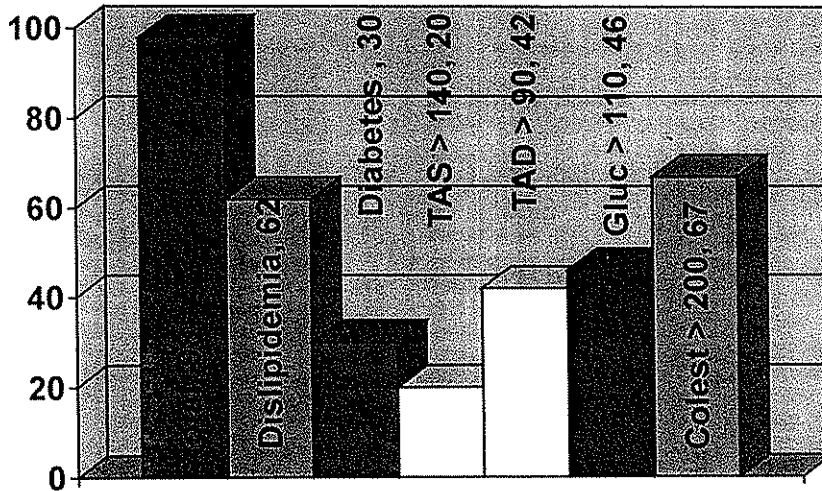
Figura 5

Distribución por IMC, n=246



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Figura 6: Prevalencia de enfermedades en grupo con IMC > 30



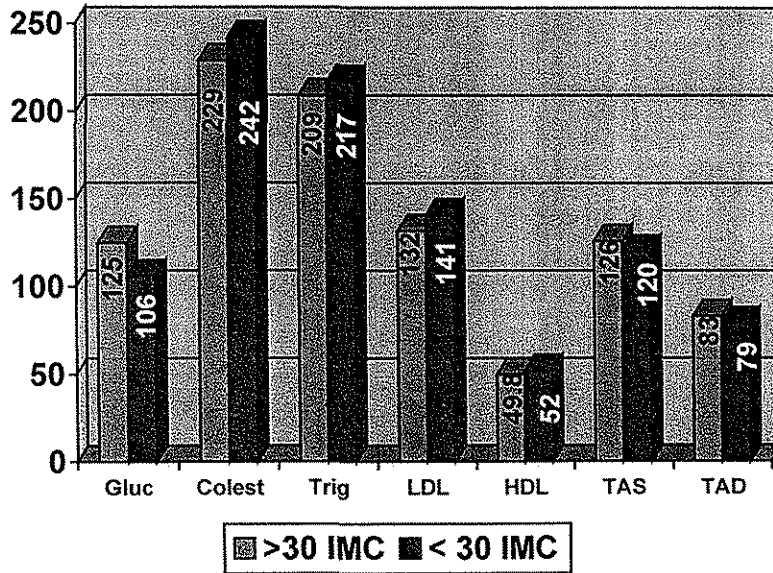
El análisis descriptivo al dividir a las pacientes por IMC mostró los siguientes resultados:

Tabla 12: Análisis de variables por índice de masa corporal.

variable	> 30 IMC			< 30 IMC			F	SIG
	N	MEDIA	D.E.	N	MEDIA	D.E.		
IMC	64	31.2	5.7	182	28.9	4.8		
GLUC	93	125	52.4	142	106	40.6	7	0.001
COLEST	89	229	46.5	145	242	39.3	1.9	0.2
TRIG	88	209	107	144	217	157	1.3	0.3
LDL	83	162	41	142	141	39.7	0.7	0.4
HDL	83	49.8	23.7	142	52	22.2	0	0.9
TA SISTOL	98	126	14.4	148	120	12	6.3	0
TA DIAST	98	83	9.2	148	79	8	4.9	0

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

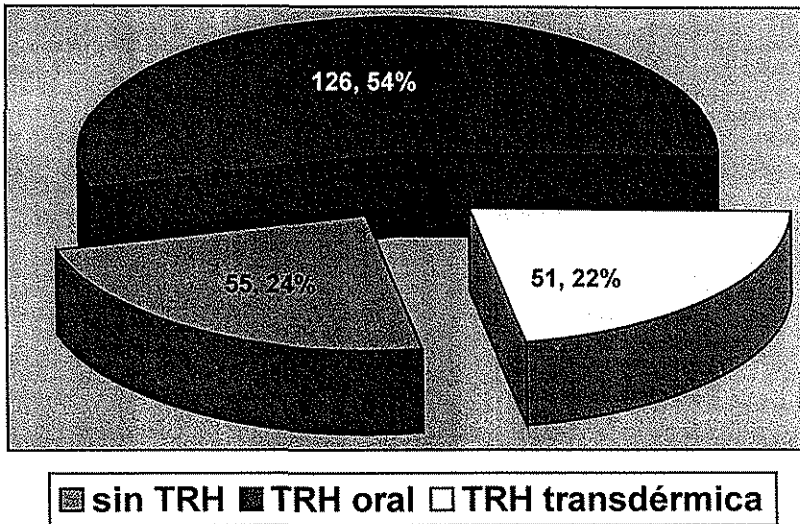
Figura 7



No se encontraron diferencias significativas al comparar el grupo de estudio dividido por IMC. Excepto en los niveles de glucemia y en la tensión arterial sistólica y diastólica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Figura 8



Resultado de los subgrupos con dos vías diferentes de administración de TRH

Encontramos 55 pacientes sin TRH, de las pacientes que sí recibieron TRH encontramos 126 pacientes con TRH oral, 51 pacientes con TRH transdérmica.

Se eliminaron 14 pacientes que se encontraban recibiendo TRH, sin embargo los datos acotados en el expediente no eran suficientes para su evaluación.

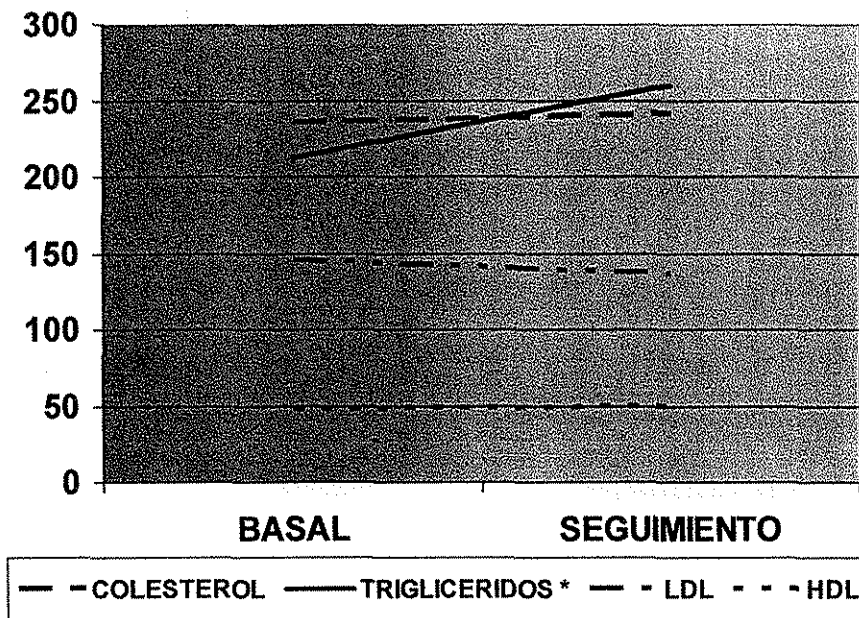
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Del grupo de pacientes que no recibieron TRH encontramos los siguientes resultados:

Pacientes que no recibieron TRH			
	Basal	Seguimiento a 6 meses	Significancia
Colesterol	234.9	241.2	0.35
Triglicéridos	212.8	259.3	0.03*
LDL	145.5	136.5	0.22
HDL	47.2	49.5	0.6

Tabla 13: Pacientes que no recibieron TRH, n = 55. * = diferencia significativa.

FIGURA 9



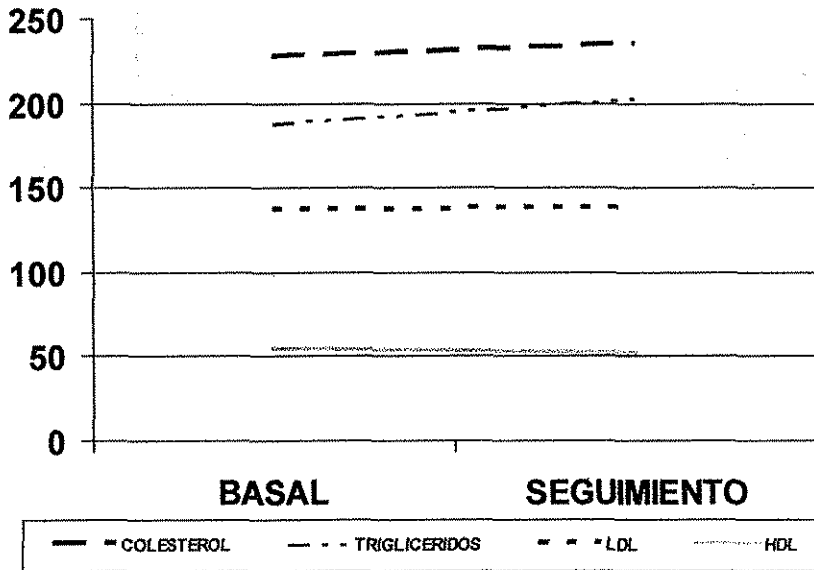
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Del grupo de pacientes que recibieron TRH oral, encontramos los siguientes resultados:

Pacientes que recibieron TRH oral			
	Basal	Seguimiento a 6 meses	Significancia
Colesterol	227.8	234.8	0.1
Triglicéridos	187.3	202.8	0.32
LDL	137.2	137.8	0.88
HDL	54.9	52.3	0.26

Tabla 14: Pacientes que recibieron TRH oral, n = 126. * = diferencia significativa.

Figura 10



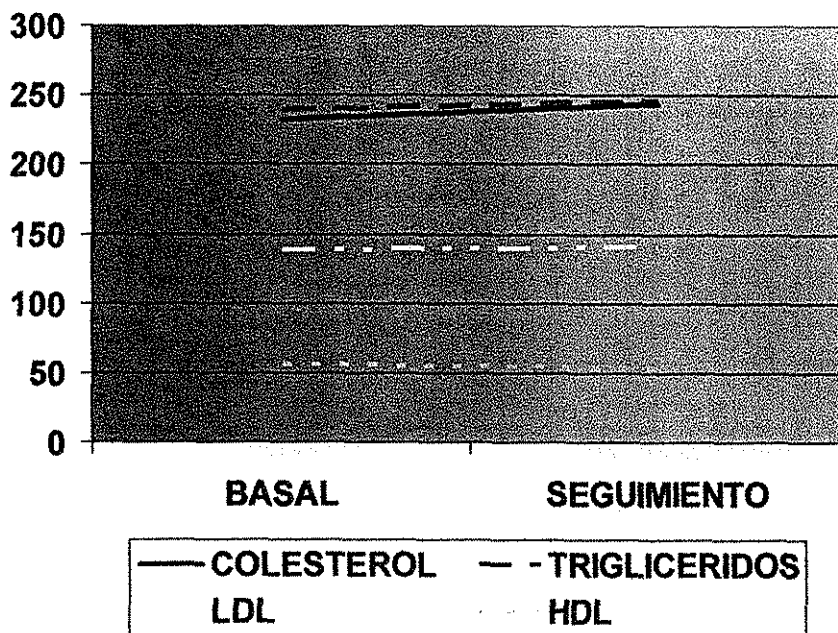
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Del grupo de pacientes que recibieron TRH transdérmica, encontramos:

Pacientes que recibieron TRH transdérmica			
	Basal	Seguimiento a 6 meses	Significancia
Colesterol	232.6	243.3	0.1
Triglicéridos	239.2	245.1	0.7
LDL	138.5	140.5	0.8
HDL	56	52.7	0.6

Tabla 14: Pacientes que recibieron TRH transdérmica, n = 51. * = diferencia significativa.

Figura 11



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN.

Se atendieron a 930 pacientes en nuestro departamento durante el periodo de abril del 2002 y junio del 2002, de las cuales 246 presentaron alteraciones en el metabolismo de los glúcidos y/o lípidos, aunado a hipertensión y obesidad, integrándose así en estas pacientes el diagnóstico de Síndrome Metabólico, como se mencionó anteriormente, el diagnóstico se estableció sobre la base de la presencia de tres criterios para síndrome metabólico. El porcentaje de nuestra población que integra dicho síndrome es alto, y corresponde al 26.4% del total en dicho periodo aunque este reporte es acorde a la literatura,⁷ como se mencionó, ya se había encontrado una prevalencia en la población estadounidense de alrededor del 25% aunque con una prevalencia menor de obesidad en nuestra población en comparación con la población estadounidense que reporta u del 50% en mujeres mayores de 50 años.⁶³

Encontramos en nuestro grupo de estudio 61 pacientes con diabetes mellitus 24.7%, Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) en 68 pacientes (27.6%), dislipidemia en 182 pacientes (73.98%) y obesidad en 98 pacientes (39.8%), haciendo la aclaración que la gran mayoría de pacientes presentó más de una de estas entidades clínicas. y fibrinólisis alterada, por lo que es justificable el escrutinio, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estas alteraciones, con la finalidad de disminuir la morbilidad. De 246 pacientes 96.3 % (n = 237) presentaron interurrencias.

La obesidad fue valorada por el IMC, considerándose obesas cuando éste se observó mayor a 30 kg / m², y no obesas con IMC menor o igual a 29.9 kg/m². Encontramos un IMC medio de 29.5 ± 5.17 kg/m². Hay poca controversia acerca del

hecho de que la obesidad y el sobrepeso imponen riesgos adicionales a la salud. Stevens y colaboradores encontraron que la obesidad aumenta el riesgo de muerte por cualquier causa, el riesgo relativo asociado con peso corporal aumentado es mayor entre personas jóvenes.⁶⁴ La obesidad está asociada con factores de riesgo cardiovascular tales como hipertensión arterial, dislipidemias, resistencia a la insulina, aterosclerosis y cardiopatía isquémica. Posiblemente el factor integrador causal es la resistencia a la insulina y el hiperinsulinismo. Varios estudios han demostrado que a mayor IMC aumenta el riesgo de diabetes tipo 2. Se ha demostrado que el riesgo de diabetes tipo 2 se multiplica por 5 en mujeres con un IMC de 24 a 24,9 kg/m² y por 40 veces en las de igual o superior a 31 kg/m², en ambos casos en comparación con las mujeres con IMC inferior a 22 kg/m². La obesidad, sobre toda la central, causa resistencia a la insulina con hiperinsulinemia que juegan un papel significativo en el desarrollo de esa diabetes y alteran el metabolismo muscular, hepático y adiposo de la glucosa.⁴⁵

Cabe mencionar que aunque no realizamos la división de las pacientes por distribución de la grasa corporal, se debe hacer énfasis en que el también llamado patrón androide de obesidad (sinónimo de distribución visceral, central o abdominal) predispone a un mayor riesgo de enfermedad coronaria, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, hipertensión y diabetes. La grasa almacenada en periodos tardíos en la vida de una mujer tiende a ser de distribución visceral más que glúteo femoral. El Health Women Study, un estudio de cohorte prospectivo de 485 mujeres reveló que la ganancia de peso es un fenómeno relacionado con la edad no con la menopausia (esto de forma fisiológica).⁶⁵ Aunque la ganancia de peso sea un evento no considerado patológico a lo largo de la vida de una mujer, esto no quiere decir que el sobrepeso sea un proceso fisiológico. Lo que se puede resaltar son los factores que influyen en la ganancia de peso en la mujer posterior a la menopausia: Como se ha mencionado, los estrógenos actúan a este nivel regulando la acumulación de grasa y su distribución reduciendo los niveles de lipoprotein lipasa en los tejidos.⁶⁶ También se han asociado factores genéticos determinantes en la distribución de la grasa corporal durante el climaterio.⁶⁷ Modelos animales han demostrado un incremento en la toma de alimentos posterior a la ovariectomía.⁶⁹ Estos

hechos indican la propensión multifactorial a la ganancia de peso durante la menopausia con distribución androide. Con ello se han demostrado dos hechos importantes: La TRH influye positivamente la distribución de grasa corporal y no tiene un impacto adverso sobre la composición corporal. La disminución de los requerimientos de energía (asociado a disminución de la masa muscular), combinada con disminución en la actividad física de los últimos años conduce a ganancia de peso.

La hipertensión con síndrome metabólico aumenta su prevalencia en la perimenopausia encontramos HAS en 27.6% (n = 68), encontrando TA sistólica media de 122.8 mmHg \pm 13.3, y TA diastólica de 80 \pm 8.7, lo cual hace necesario monitorizar a las pacientes cuidadosamente desde el diagnóstico. El sobrepeso corporal y la obesidad aumentan las cifras de tensión arterial. Las mujeres postmenopáusicas tienen cifras de tensión arterial superiores que las pre y perimenopáusicas. Cuando los valores se ajustan según el IMC persisten las diferencias imputables a la situación menopáusica, pero en cambio desaparecen cuando se corrigen por la edad. Sin embargo, los aumentos tensionales después de la menopausia parece que guardan relación con el IMC antes que con la insuficiencia ovárica. Los mecanismos fisiopatológicos implicados en la obesidad e hipertensión están relacionados con la retención de sal y aumento del volumen intravascular que aumenta el volumen de retorno y la resistencia periférica. En esta situación se produce un reajuste de la natriuresis, resistencia a la insulina, aumento de la actividad del sistema simpático y activación del sistema renina angiotensina aldosterona. La reducción del peso corporal neutraliza estos cambios. La mejoría de la hipertensión tras la reducción de peso se manifiesta a las 2 a 3 semanas y afecta a la tensión sistólica y a la diastólica. Este beneficio es independiente del tipo de alimentación empleada para adelgazar y se puede potenciar con el ejercicio. En muchos casos la reducción de tensión arterial es tan importante que permite suprimir la medicación hipotensora.⁴¹ La aterosclerosis es más prevalente en estas pacientes. El síndrome metabólico debe ser considerado un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular.

La resistencia a la insulina en estas pacientes es independiente de la obesidad; sin embargo, el sinergismo de estas dos entidades, es deletéreo en la tolerancia a la glucosa, entre los diagnósticos encontrados fueron DM 2 en 24.8% (n = 61). La glucemia en ayunas fue otro valor que llama la atención, al presentarse una media de 235 ± 46.4 mg/dl, haciendo notar que 61 (24.7%) pacientes de nuestras 246 en estudio se catalogaron por CTGO de dos horas como diabetes mellitus, y considerándose como descontroladas, por esta razón no se decidió tomar este parámetro para el análisis paralelo al administrárseles TRH. La resistencia a insulina en mujeres con Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP), aumenta el riesgo de intolerancia a la glucosa y DMII. El 31% de mujeres obesas, en edad reproductiva con SOP tienen intolerancia a la glucosa y el 7.5% con DMII. El 10.3% de mujeres no obesas con SOP tienen intolerancia a la glucosa y 1.5% de diabetes, una frecuencia casi 3 veces que la población general. Un seguimiento a largo plazo de mujeres tratadas con cuña de ovarios mostró que 16% desarrollaron DMII en la menopausia. Mujeres jóvenes con SOP deben ser seguidas en forma estrecha para detectar intolerancia a la glucosa y diabetes. Se sugiere realizar una curva de tolerancia a la glucosa oral en mujeres obesas con SOP antes de intentar el embarazo y en todas las mujeres con SOP después de los 40 años.¹⁴

De nuestro grupo de pacientes analizado (n 246), fue necesario eliminar 14 con datos incompletos o criterios de exclusión, por lo que redujimos nuestro grupo de estudio a 232 pacientes. Las pacientes que no recibieron TRH por diferentes razones entre ellas la más usual fue la no aceptación a la misma, correspondió al 23.7% (n 55). Al realizar las comparaciones del metabolismo de los lípidos en cuanto Colesterol, Triglicéridos, HDL y LDL en pacientes sin TRH encontramos, que no existieron diferencias significativas en los valores basales y al seguimiento 6 meses después, sólo observándose un aumento en los triglicéridos basales de 212.8 mg/dl a 259.3 mg/dl con una diferencia estadísticamente significativa con $p < 0.03$.

Las mujeres con resistencia a la insulina tienen varias anomalías en el perfil de lípidos y lipoproteínas, incluyendo niveles elevados de colesterol, triglicéridos y lipoproteínas de baja densidad y niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad. Tan solo el considerar el cuadro clínico de síndrome metabólico en estas pacientes aumenta la prevalencia de esta forma se justifica que encontramos la dislipidemia en 74% (n = 182).

En el grupo de 126 pacientes con TRH oral, correspondiente al 54.3% de nuestro grupo de estudio. No se observamos diferencias significativas entre los niveles basales y postratamiento de colesterol, triglicéridos, LDL y HDL; así mismo fueron hallados estos mismos resultados en las pacientes que recibieron TRH transdérmica con una n de 51 pacientes que corresponde al 21.9% de la población. Cabe hacer mención que este último grupo de pacientes presentaron medias mayores de triglicéridos que los dos grupos restantes, siendo en teoría ésta la razón para la administración transdérmica de la terapia de reemplazo.

En las mujeres no obesas la menopausia determina cambios adversos en los lípidos y lipoproteínas séricos, y el IMC está correlacionado con la concentración de LDL. La obesidad de tipo androide es un factor de riesgo para la enfermedad coronaria y para las alteraciones del metabolismo de los lípidos, mientras que la concentración de HDL está influenciada por la masa grasa total con independencia de la edad y el tipo de distribución grasa.

Las personas obesas tienden a presentar niveles elevados de colesterol total y triglicéridos y bajos de HDL, mientras que los niveles de LDL están ligeramente elevados o son normales y las partículas de LDL están aumentadas especialmente cuando existe resistencia a la insulina. Este perfil bioquímico sitúa a las personas obesas como de alto riesgo de aterosclerosis. La actividad lipolítica aumentada de los adipocitos viscerales puede aumentar el flujo de ácidos grasos libres hacia el hígado y estimular la secreción de

VLDL. Además, los niveles de lipoproteinlipasa están disminuidos lo que produce el aclaramiento lento de VLDL y escasa producción de HDL.⁶⁰

CONCLUSIONES.

El diagnóstico temprano del síndrome metabólico, es una oportunidad para la medicina preventiva, con la finalidad de disminuir el riesgo de enfermedad metabólica y cardiovascular. La relación del mismo con la resistencia a la insulina como causa de su fisiopatología justifica el diagnóstico preciso de la misma.

La reducción en la resistencia a la insulina debe ser una estrategia a largo plazo. La dieta y el ejercicio son importantes, en el tratamiento de primera línea, los agentes sensibilizadores a insulina se consideran benéficos debido a que mejoran los factores de riesgo HDL.

La prevalencia del Síndrome Metabólico es considerable y requiere una orientación diagnóstica y terapéutica especial por reunir factores de riesgo o enfermedades concomitantes con un futuro impacto sobre la enfermedad cardiovascular.

La vía de administración de la TRH oral o transdérmica no representa un efecto diferente en los niveles de colesterol ni triglicéridos como convencionalmente se acepta, esto sugiere que en las pacientes con dislipidemia no necesariamente se incrementa el nivel de triglicéridos por la supuesta saturación hepática de TRH oral al absorberse directamente por el sistema venoso mesentérico.

Las pacientes analizadas en este estudio, no mostraron diferencias significativas entre los niveles de Colesterol, Triglicéridos, LDL y HDL antes y después de la terapia de reemplazo hormonal, pudiéndose concluir que en esta población dichos medicamentos no interfieren con el metabolismo de los lípidos, y no se altera la historia natural de esta enfermedad. Si cabe hacer mención que en el grupo de pacientes sin TRH se encontró un aumento de los triglicéridos 6 meses después de la medición basal, siendo este *incremento significativo, por lo que pudiéramos inferir, que la TRH es protectora hacia el aumento natural que presentan este grupo de pacientes.*

Las pacientes con síndrome metabólico comprenden a un grupo de alto riesgo de presentar enfermedades graves como aterosclerosis y posteriormente enfermedad cardiovascular, comprendiendo al 26.4% del total de nuestra población. Llamando la atención sobre la necesidad de implementar mecanismos de protección a este grupo de riesgo en donde se deberá de insistir en la reducción de peso corporal con base a dieta y ejercicio moderado, los cuales han probado en infinidad de estudios su utilidad.

Siendo el síndrome metabólico un grupo de alto riesgo de enfermedades crónico degenerativo y no encontrando en ellas que la TRH promueva un papel protector en



Opciones terapéuticas alternativas	
	
Baja dosis de TRH Estatinas Fibratos Bloqueadores de los canales de calcio Proglitazona Ácido acetil salicílico	Raloxifeno Tamoxifeno Alendronato Risedronato

Tabla 16: Opciones terapéuticas alternativas propuestas para complementar el tratamiento del síndrome metabólico en la mujer con transición menopáusica.

contra de las alteraciones propias que presentan en el síndrome climatérico, en este grupo de pacientes para mejorar la adherencia y evitar los efectos adversos existe la tendencia de usar la mitad de la dosis de la terapia convencional y/o se hace patente la necesidad de coadyuvar en su tratamiento con medicamentos hipolipemiantes del tipo estatinas o fibratos, y atacar directamente la resistencia a la insulina con hipoglucemiantes orales del tipo metformin y proglitazona (cuadro 12); Utilizado ya con éxito en las pacientes con

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

de usar la mitad de la dosis de la terapia convencional y/o se hace patente la necesidad de coadyuvar en su tratamiento con medicamentos hipolipemiantes del tipo estatinas o fibratos, y atacar directamente la resistencia a la insulina con hipoglucemiantes orales del tipo metformin y proglietazona (cuadro 12); Utilizado ya con éxito en las pacientes con SOP para revertir las alteraciones metabólicas, en suma a esto han mostrado en pacientes con SOP un efecto protector a nivel vascular. Con esto intentando revertir el riesgo cardiovascular.⁶⁸

También, de especial importancia es el implementar medidas para incidir en el peso de nuestra población con los efectos benéficos ya reportados en estudios de nivel A como son: Reducción de la presión arterial, disminución del colesterol, LDL y triglicéridos, aumento de HDL, disminución de los niveles de glucosa, esto en pacientes con sobrepeso y obesidad.⁶⁹ Es papel del clínico recalcar la importancia de mantener un peso teórico en todas y cada una de las pacientes en las que se encuentre un problema de peso, incluso en toda paciente se debería mencionar este problema para prevenir el desarrollo de esta patología. Incluso, se ha llegado a la conclusión de que la única medida real para incidir radicalmente en este problema en la población general se encuentra en las medidas preventivas.⁷⁰ En un sistema de salud como el nuestro hace falta una mayor concientización a todos los niveles para cumplir con este tipo de metas.

El síndrome metabólico no es una entidad aislada, sino un continuo que se presenta en la mujer a edades muy tempranas, en donde al llegar a la edad reproductiva tiene una expresión particular presentándose en estas pacientes hiperandrogenismo ovárico funcional, con tendencia hacia la resistencia a la insulina, llamado anteriormente, Síndrome de Ovarios Poliquísticos. Y al llegar a edades más avanzadas, este mismo grupo de pacientes presentan mayor predisposición hacia la obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus e hiperlipidemia.

La acuciosidad con que nosotros identifiquemos a estas pacientes en una etapa reproductiva, podrá brindarnos la oportunidad de interferir con la historia natural de la enfermedad y evitar así la progresión de daños en la etapa climatérica.

REFERENCIAS:

- ¹ **Greendale GA, Lee NP, Arriola ER.** The menopause. *Lancet.* 1999; 353: 571-80.
- ² **Berek JS,** ed. *Novak's Gynecology.* 12th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
- ³ **Llaca RV.** *Climaterio, Ginecología y Obstetricia aplicadas.* 2000, JHG Editores México; pp 429-439
- ⁴ **HERS Research Group.** Cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002; 288: 49-57.
- ⁵ **Korhonen S, Hippeläinen M, Niskanen L, Vanhala M, Saarikoski S.** Relationship of the metabolic syndrome and obesity to polycystic ovary syndrome: A controlled, population-based study. *Obstet Gynecol* 2001; 184: 289-96
- ⁶ **Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III).** *JAMA.* 2001; 285: 2846-2497.
- ⁷ **Ford ES, Giles WH, Dietz WH.** Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002; 287: 356-359.
- ⁸ **Barker DJP, Hales CN, Fall CHD, Osmond C, Phipps K, Clark PMS:** Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993; 36:62-67.
- ⁹ **Leon DA, Koupilova I, Lithell HO, Berglund L, Mhosen R, Vagero D, Lithell UB, McKeigue PM:** Failure to realise growth potential in utero and adult obesity in relation to blood pressure in 50-year old Swedish men. *BMJ.* 1996; 312:401-406.
- ¹⁰ **Yarbrough:** Birth Weight, Adult Weight, and Girth as Predictors of the Metabolic Syndrome in Postmenopausal Women: The Rancho Bernardo Study. *Diabetes Care.* 1998; 21:1652-1658
- ¹¹ **Reubinoff B, Wurtman J, Rojanski N, Adler D, Stein P, Schenker J, Brzezinski A.** Effects of hormone replacement therapy on weight, body composition, fat distribution, and food intake in early postmenopausal women: a prospective study. *Fertil Steril* 1995; 64: 963-968.

- ¹² **Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR.** Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:414-417.
- ¹³ **Crook D, Godsland IF, Hull J, Stevenson JC.** Hormone replacement therapy with hydrogesterone and 17 beta-oestradiol: effects on serum lipoproteins and glucose tolerance during 24 month follow up. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997; 104:298-304.
- ¹⁴ **Cefalu WT, Wang ZQ, Werbel S, Bell-Farrow A, Crouse JR III, Hinson WH, Terry JG, Anderson R.** Contribution of visceral fat mass to the insulin resistance of aging. *Metabolism.* 1995; 44:954-959.
- ¹⁵ **Hanggi W, Lippuner K, Jaeger P, Birk-hauser MH, Horber FF.** Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 48:691-699.
- ¹⁶ **Samaras K, Kelly PJ, Spector TD, Chiano MN, Campbell LV.** Tobacco smoking and oestrogen replacement are associated with lower total and central fat in monozygotic twins. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1998; 22:149-156.
- ¹⁷ **Writing Group for the PEPI Trial.** Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA.* 1995; 273:199-208.
- ¹⁸ **Chmouliovsky L, Habicht F, James RW, Lehmann T, Campana A, Golay A.** Beneficial effect of hormone replacement therapy on weight loss in obese menopausal women. *Maturitas.* 1999; 32:147-153.
- ¹⁹ **Brussaard HE, Gevers Leuven JA, Frolich M, Klufft C, Krans HM.** Short-term oestrogen replacement therapy improves insulin resistance, lipids and fibrinolysis in postmenopausal women with NIDDM. *Diabetologia.* 1997; 40:843-849.
- ²⁰ **Brown MD, Korytkowski MT, Zmuda JM, McCole SD, Moore GE, Hagberg JM.** Insulin sensitivity in postmenopausal women: independent and combined associations with hormone replacement, cardiovascular fitness, and body composition. *Diabetes Care.* 2000; 23:1731-1736.
- ²¹ **Campbell PJ, Gerich JE.** Impact of obesity on insulin action in volunteers with normal glucose tolerance: demonstration of a threshold for the adverse effect of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 70:1114-1118.
- ²² **Abate N, Garg A, Peshock RM, Stray-Gundersen J, Grundy SM.** Relationships of generalized and regional adiposity to insulin sensitivity in men. *J Clin Invest.* 1995; 96:88-98.

- ²³ **Goodpaster BH, Thaete FL, Simoneau JA, Kelley DE.** Subcutaneous abdominal fat and thigh muscle composition predict insulin sensitivity independently of visceral fat. *Diabetes.* 1997; 46:1579-1585.
- ²⁴ **Ryan AS, Nicklas BJ, Berman DM.** Hormone Replacement Therapy, Insulin Sensitivity, and Abdominal Obesity in Postmenopausal Women *Diabetes Care.* 2002; 25: 127-133.
- ²⁵ **Godsland IF, Gangar K, Walton C, Cust MP, Whitehead MI, Wynn V, Stevenson JC.** Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy. *Metabolism.* 1993; 42:846-853.
- ²⁶ **Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA.** A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril.* 1993; 60:664-667.
- ²⁷ **Sendorff KW, Rarth T.** Hormones, weight change and menopause. *Int J Obesit,* 2001; 25 : 874-879.
- ²⁸ **Adams G, Reuster H, Lindsey V.** C- reactive protein is independently associated with total body fat, central fat, and insulin resistance in adult women *Int J Obesit,* 2001; 25: 416_20.
- ²⁹ **Ferrannini E, Natali A, Bell P.** Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest.* 1997; 100: 1166-1173.
- ³⁰**Vince K, Franher R, Trent S, Addapranshault W.** Estrogen deficiency causes central leptin insensitivity and increased hypothalamic neuropeptide y. *Int J Obesit,* 2001, 25; 1680-8.
- ³¹**Dikens T, Luna R, Brugget F.** Waist circumference vs. body mass index for prediction of disease risk in postmenopausal women. *Int J Obesit.* 2001; 25: 1183-8.
- ³² **Vázquez BE.** Patología Ginecológica en el Climaterio. Seminario."Climaterio: un reto a la salud pública" Hospital de la mujer. S.S 1993
- ³³ **Aloia JF, McGowan DM, Vaswani AN, Ross P, Cohn SH** The relationship of menopause to skeletal and muscle mass. *Am J Clin Nutr.* 1991; 53:1378-83.
- ³⁴ **Douchi T, Yamamoto S, Nakamura S, Ijuin T, Oki T, Maruta K, Nagata Y** The effect of menopause on regional and total body lean mass. *Maturitas.* 1998; 29:247-252.

- 35 **Guo SS, Zeller C, Chumlea WC, Siervogel RM** Aging, body composition and lifestyle: the Fels Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70:405-411.
- 36 **Chen Z, Lohman TG, Stini WA, Ritenbaugh C, Ackin M.** Fat or lean tissue mass: which one is the major determinant of bone mineral mass in healthy postmenopausal women? *J Bone Miner Res.* 1997; 2:144-151.
- 37 **Tchernof A, Calles-Escandon J, Sites CK, Poehlman ET.** Menopause, central body fatness and insulin resistance: effects of hormone replacement therapy. *Coron Artery Dis.* 1998; 9:503-511.
- 38 **Lindsay R, Hart DM, Clark DM.** The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol.* 1984; 63:759-763.
- 39 **Eastell R.** Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 1998; 338:736-745.
- 40 **Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, Dunn ME, Buckwalter JG.** Estrogen replacement therapy in older women: comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Arch Neurol.* 1994; 51:896-900.
- 41 **Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B, Ernster VL, Cummings SR** Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med.* 1992; 117:1016-1037.
- 42 **Hassager C, Christiansen C.** Estrogen/gestagen therapy changes soft tissue body composition in postmenopausal women. *Metabolism.* 1989; 38:662-665.
- 43 **Sayegh RA, Kelly L, Wurtman J, Deitch A, Chelmow D.** Impact of hormone replacement therapy on body mass and fat compositions of menopausal women: a cross-sectional study. *Menopause.* 1999; 6:312-315.
- 44 **Haarbo J, Marsle U, Gotfredsen A, Christiansen C.** Postmenopausal hormone replacement therapy prevents central distribution of body fat after menopause. *Metabolism.* 1991; 40:1323-1326.
- 45 **Aloia JF, Vaswasni A, Russo L, Sheehan M, Flaster E.** The influence of menopause and hormonal replacement therapy on body cell mass and body fat mass. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 3:896-900.
- 46 **Taaffe DR, Luz Villa M, Delay R, Marcus R.** Maximal muscle strength of elderly women is not influenced by estrogen status. *Age Ageing.* 1995; 24:329-333.

- 47 **Seeley DG, Cauley JA, Grady D, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR.** Is postmenopausal estrogen therapy associated with neuromuscular function or falling in elderly women? *Arch Intern Med.* 1995; 155:293-299.
- 48 **Hanggi W, Lippuner K, Jaeger P, Birkhauser H, Horber FF.** Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998 48:691-699.
- 49 **Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia.** Programa de actualización continua en Ginecología y Obstetricia. 1era edición. Ed intersistemas. 1998.
- 50 **Humphrey LL, Chan B, Sox HC.** Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Ann Int Med.* 2002; 137: E273-89
- 51 **Adashi EY** The climacteric ovary as a functional gonadotropin-driven and androgen-producing gland. *Fertil Steril.* 1994; 62:20-27.
- 52 **Vermeulen A** The hormonal activity of the postmenopausal ovary. *J Clin Endocrinol Metab.* 1976; 42:247-253.
- 53 **Geist SH, Salmon UJ.** Androgen therapy in gynecology. *JAMA.* 1991; 2207-2213.
- 54 **Brinbeg CH, Kurzrok R.** Low-dosage androgen-estrogen therapy in the older age group. Symposium presentation. *J Am Geriatr Soc.* 1955; 3:656-666.
- 55 **Sherwin BB.** Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord.* 1988;14:177-187.
- 56 **Sherwin B, Gelfand M.** Differential symptom response to parenteral estrogen and or androgen administration in surgical menopause. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 2:153-160.
- 57 **Raisz LG, Wiita B, Artis A, Bowen A, Schwartz S, Trahiotis M, Shoukri K, Smith J.** Comparison of the effects of estrogen alone and estrogen plus androgen on biochemical markers of bone formation and resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81:37-43.
- 58 **Simon J, Klaiber E, Wiita B, Bowen A, Yang H.** Differential effects of estrogen-androgen and estrogen only therapy on vasomotor symptoms, gonadotropin secretion, endogenous androgen bioavailability in postmenopausal women. *Menopause.* 1999; 6:138-146.
- 59 **Davis SR, McCloud P, Strauss B, Burger H.** Testosterone enhances estradiol effects on postmenopausal bone density and sexuality. *Maturitas.* 1995; 21:227-236.

- ⁶⁰ **Barrett-Connor E, Young R, Notelovitz, M, Sullivan J, Wiita B, Yang H, Nolan J.** A two-year double-blind comparison of estrogen-androgen and conjugated estrogens in surgically menopausal women: effects on bone mineral density, symptoms and lipid profiles. *J Reprod Med.* 1999; 44:1012-1020.
- ⁶¹ **Elia D, Tamborín A, Leomarch Y.** Efficacy and tolerability of a low dose of oesclim in the management of symptomatic menopausal women: a French open -label study. *Current Med Res Op.* 2000; 16(2):94-106
- ⁶² **Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.** Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
- ⁶³ **Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM.** Increasing prevalence of overweight among US adults. *JAMA* 1994; 272: 205-211.
- ⁶⁴ **Stevens J, Cai J, Pamuk ER.** The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med* 1998; 338: 1-7.
- ⁶⁵ **Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL.** Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991; 151: 97-102.
- ⁶⁶ **Price TM, O'Brien SN, Welter BH.** Estrogen regulation of adipose tissue lipoprotein lipase—Possible mechanism of body fat distribution. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 101-17
- ⁶⁷ **Samaras K, Spector TD, Nguyen TV.** Independent genetic factors determine the amount and distribution of fat in women after the menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 781-785
- ⁶⁸ **Diamanti K:** Increased Endothelin-1 Levels in Women with Polycystic Ovary Syndrome and the Beneficial Effect of Metformin Therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 4666-4673
- ⁶⁹ **Dickerson:** *Focus on Primary Care* Evaluation, Management, and Treatment of Obesity in Women. *Obstet Gynecol Surv.* 2001; 56: 650-663
- ⁷⁰ **Douketis JD, Feightner JW, Attia J.** Periodic health examination, 1999 update: Detection, prevention, and treatment of obesity. *Can Med Assoc J* 1999; 160: 513-525.