

11217

12

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL DE LA MUJER, SSA



HOSPITAL DE LA MUJER  
CATEDRA DE ENSEÑANZA

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN PACIENTES SOBREVIVIENTES DE  
CÁNCER OVÁRICO

EXPERIENCIA DE 30 AÑOS

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

FRANCISCO ALFREDO ARROYO MENDEZ

ASESOR DE TESIS

DR. ARTURO ZÁRATE SAN AMARÍA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo excepcional.

NOMBRE: Arroyo Mendez  
Francisco Alfredo

FECHA: 09/10 MEXICO, D.F. 2002

FIRMA: Arroyo Mendez  
Francisco Alfredo

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



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.

FIRMAS



---

DR. FERNANDO SEDEÑO CRUZ

JEFE DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA MÉDICA  
HOSPITAL DE LA MUJER, SSA



---

DR. ARTURO ZÁRATE SANTAMARÍA

MÉDICO ADSCRITO  
JEFE DE LA CLÍNICA DE TUMORES DE OVARIO  
HOSPITAL DE LA MUJER, SSA

## AGRADECIMIENTOS

Gracias a Dios por lo bueno que es, por lo que me ha dado y me ha permitido hacer

Para toda mi familia, por el apoyo que me han brindado, en especial para mi abuelita, mi mamá, mi papá y mis hermanas

Para todos mis amigos intrahospitalarios, extrahospitalarios y todas aquellas personas que me han ayudado

Al maestro, Dr Arturo Zárate Santamaría, por todas las enseñanzas que me brindó

Al querido Hospital de la Mujer, al personal médico y sus pacientes

## ÍNDICE

|   |    |
|---|----|
| INTRODUCCIÓN                                    | 1  |
| MARCO TEÓRICO                                   | 1  |
| ANTECEDENTES                                    | 1  |
| DEFINICIONES, CLIMATERIO Y MENOPAUSIA           | 2  |
| ETAPAS ....                                     | 2  |
| TEORÍA DE ENVEJECIMIENTO                        | 3  |
| ESTEROIDOGENESIS                                | 5  |
| PATOGENIA                                       | 6  |
| SUBSÍNDROMES                                    | 8  |
| TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO ( THR )           | 10 |
| CÁNCER OVÁRICO, EPIDEMIOLOGÍA                   | 17 |
| POTENCIAL NEOPLÁSICO DEL OVARIO                 | 18 |
| SOBREVIDA DE CÁNCER DE OVARIO                   | 18 |
| RECEPTORES ESTROGÉNICOS EN CÁNCER DE OVARIO     | 19 |
| CLASIFICACIÓN CITOGENÉTICA DE TUMORES DE OVARIO | 21 |
| JUSTIFICACIÓN                                   | 25 |
| OBJETIVOS                                       | 25 |
| HIPÓTESIS                                       | 25 |
| MATERIAL Y MÉTODOS                              | 26 |
| SOBREVIVIENTES DE CARCINOMA DE OVARIO           | 26 |
| TRH EN PREMENÁRQUICAS. ADOLESCENTES             | 26 |
| CLIMATERIO POSTQUIRÚRGICO POSTMENOPÁUSICAS      | 26 |
| CRITERIOS DE INCLUSIÓN                          | 27 |
| CRITERIOS DE EXCLUSIÓN                          | 27 |
| PROCEDIMIENTO (TRH)                             | 27 |
| SEGUIMIENTO DMO MASTOGRAFÍA USG PAP             | 27 |
| ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN                      | 28 |
| RESULTADOS                                      | 29 |
| DISCUSIÓN Y COMENTARIOS                         | 38 |
| CONCLUSIONES                                    | 43 |
| RESUMEN   | 44 |
| IMÁGENES  | 45 |
| BIBLIOGRAFÍA                                    | 46 |

## INTRODUCCIÓN

Actualmente la mujer cursa un tercio de su existencia en estado postmenopáusico, con el incremento de la esperanza de vida, han aumentado las enfermedades degenerativas inherentes a la edad avanzada así como a los procesos neoplásicos malignos. Ante la constante intención de mejorar la calidad de vida, se ha incrementado el tratamiento de reemplazo hormonal (THR). Demostrando un beneficioso impacto sobre la carencia de estrógenos, considerada como una auténtica endocrinopatía, expresada con trastornos vasomotores, psíquicos, cognoscitivos graves, incapacitantes e irreversibles como la osteoporosis (3, 5,44,59,)

Desde hace 60 años se implementó el TRH (terapia hormonal de reemplazo), mediante el uso de estrógenos conjugados, conociéndose los efectos secundarios, contraindicaciones, restringiéndose prácticamente a pacientes en buen estado de salud. Tres décadas después, ante la relación causa-efecto con hiperplasias y neoplasias endometriales, cánceres estrógeno dependientes, se propuso adicionar al estrógeno, la oposición de un progestágeno. En base a las experiencias clínicas y metodología de detección, el TRH se extendió a la paciente enferma, ampliando diversas alternativas, estableciendo las contraindicaciones formales. En la última década, el TRH para pacientes con carcinomas hormonodependientes y sobrevivientes al tratamiento integral es actualmente discutido, ante el temor de las recurrencias o de nuevos carcinomas primarios en detrimento de la calidad de vida. Los cánceres identificados con receptores hormonales estrogénicos mama, endometrio, sarcoma uterino y ovario constituyen una contraindicación absoluta, el uso de TRH, sin embargo, el reemplazo hormonal es controversial en sobrevivientes a estas neoplasias. Frecuentemente el tratamiento de cáncer ovárico afecta a mujeres en etapa reproductiva y perimenopáusicas, induciendo un climaterio post-castración y excepcional el carcinoma de células germinales avanzado involucra a pacientes premenáuricas y adolescentes que requieren la inducción del desarrollo físico y caracteres sexuales secundarios con TRH inmediato y a largo plazo (4, 6, 7, 21, 37, 47, 59)

Es motivo del presente análisis, comunicar la experiencia del TRH en la Clínica de Tumores de Ovario del Hospital de la Mujer, de la Secretaría de Salud, En un lapso de 30 años con pacientes sobrevivientes, debidamente documentadas, con un control a largo plazo, proponiendo las condiciones y protocolo de seguimiento óptimo de este controvertido tema

## MARCO TEORICO

### I-ANTECEDENTES

Con los avances técnicos de la humanidad en todos los campos y particularmente en la medicina, la esperanza de vida se ha incrementado notablemente, sin embargo, paralelamente se ha acrecentado los procesos degenerativos intrínsecos del envejecimiento, incidiendo negativamente en la calidad de vida, con repercusiones graves en la mujer, en su autoestima, impacto social, problemas médicos y económicos, dificultades que se han de afrontar eficazmente en el inicio del nuevo milenio (12, 42, 44,53)

## INTRODUCCIÓN

Actualmente la mujer cursa un tercio de su existencia en estado postmenopáusico, con el incremento de la esperanza de vida, han aumentado las enfermedades degenerativas inherentes a la edad avanzada así como a los procesos neoplásicos malignos. Ante la constante intención de mejorar la calidad de vida, se ha incrementado el tratamiento de reemplazo hormonal (THR). Demostrando un beneficioso impacto sobre la carencia de estrógenos, considerada como una auténtica endocrinopatía, expresada con trastornos vasomotores, psíquicos, cognoscitivos graves, incapacitantes e irreversibles como la osteoporosis (3, 5,44,59,)

Desde hace 60 años se implementó el TRH (terapia hormonal de reemplazo), mediante el uso de estrógenos conjugados, conociéndose los efectos secundarios, contraindicaciones, restringiéndose prácticamente a pacientes en buen estado de salud. Tres décadas después, ante la relación causa-efecto con hiperplasias y neoplasias endometriales, cánceres estrógeno dependientes, se propuso adicionar al estrógeno, la oposición de un progestágeno. En base a las experiencias clínicas y metodología de detección, el TRH se extendió a la paciente enferma, ampliando diversas alternativas, estableciendo las contraindicaciones formales. En la última década, el TRH para pacientes con carcinomas hormonodependientes y sobrevivientes al tratamiento integral es actualmente discutido, ante el temor de las recurrencias o de nuevos carcinomas primarios en detrimento de la calidad de vida. Los cánceres identificados con receptores hormonales estrogénicos mama, endometrio, sarcoma uterino y ovario constituyen una contraindicación absoluta, el uso de TRH, sin embargo, el reemplazo hormonal es controversial en sobrevivientes a estas neoplasias. Frecuentemente el tratamiento de cáncer ovárico afecta a mujeres en etapa reproductiva y perimenopáusicas, induciendo un climaterio post-castración y excepcional el carcinoma de células germinales avanzado involucra a pacientes premenáuricas y adolescentes que requieren la inducción del desarrollo físico y caracteres sexuales secundarios con TRH inmediato y a largo plazo (4, 6, 7, 21, 37, 47, 59)

Es motivo del presente análisis, comunicar la experiencia del TRH en la Clínica de Tumores de Ovario del Hospital de la Mujer, de la Secretaría de Salud, En un lapso de 30 años con pacientes sobrevivientes, debidamente documentadas, con un control a largo plazo, proponiendo las condiciones y protocolo de seguimiento óptimo de este controvertido tema

## MARCO TEORICO

### I-ANTECEDENTES

Con los avances técnicos de la humanidad en todos los campos y particularmente en la medicina, la esperanza de vida se ha incrementado notablemente, sin embargo, paralelamente se ha acrecentado los procesos degenerativos intrínsecos del envejecimiento, incidiendo negativamente en la calidad de vida, con repercusiones graves en la mujer, en su autoestima, impacto social, problemas médicos y económicos, dificultades que se han de afrontar eficazmente en el inicio del nuevo milenio (12, 42, 44,53)

Se afirma que en el período paleolítico (30,000 a. C.), la esperanza de vida de la mujer era de 29 años; de 35-36 años, en la Grecia del 650 a. c -120 d. C y de 30 años en el primer tercio de la edad media. En la Europa del siglo XIX, era de 37 años. Aunque excepcionalmente y sin dejar de sorprender, las bíblicas Sara, Isabel, y Ana, tuvieron función reproductiva en la perimenopausia y la misma María según la tradición, vivió 62 años (18, 19, 36, 44, 53)

## II -DEFINICIÓN DE MENOPAUSIA Y CLIMATERIO

Κλιματεπλο - Peldaño de escalera. Época de la vida de la mujer, entre la madurez y la senectud caracterizada por la declinación de la función ovárica señalando el fin de la etapa reproductiva y en el cual se presenta la menopausia (18, 53, 55)

## III -ETAPAS DE LA MENOPAUSIA

### EL CLIMATERIO PUEDE DIVIDIRSE EN VARIAS FASES

LA PREMENOPAUSIA fase que precede a la falla ovarica definitiva. Generalmente asintomático en ella se inician los cambios hormonales y en ocasiones los cambios del patrón menstrual, puede comenzar unos 10 años antes de la menopausia y terminar con ella.

LA PERIMENOPAUSIA Empieza con la sintomatología vasomotora, principalmente sofocos, unos 3 a 4 años antes de la amenorrea y termina a los 12 meses de ella. Se acompaña de alteraciones menstruales en un 90% de los casos.

LA MENOPAUSIA Es el cese definitivo de las menstruaciones, su fecha sólo puede determinarse retrospectivamente tras la ausencia de regla durante 12 meses consecutivos.

Se ha realizado una subdivisión de la menopausia en

- A) MENOPAUSIA PRECOZ La que ocurre antes de los 40 años
- B) MENOPAUSIA TARDÍA La que ocurre después de los 55 años

LA POSTMENOPAUSIA Es el período que sigue a la menopausia clásicamente se extiende hasta los 65 años, momento en que se inicia la senectud. En la actualidad la postmenopausia se subdivide en

- A) POSTMENOPAUSIA TEMPRANA Período de los 5 a los 10 primeros años de amenorrea.
- B) POSTMENOPAUSIA TARDÍA A la etapa posterior a los 10 años sin catamenia (17\*)





Se afirma que en el período paleolítico (30,000 a. C.), la esperanza de vida de la mujer era de 29 años; de 35-36 años, en la Grecia del 650 a. c -120 d. C y de 30 años en el primer tercio de la edad media. En la Europa del siglo XIX, era de 37 años. Aunque excepcionalmente y sin dejar de sorprender, las bíblicas Sara, Isabel, y Ana, tuvieron función reproductiva en la perimenopausia y la misma María según la tradición, vivió 62 años (18, 19, 36, 44, 53)

## II -DEFINICIÓN DE MENOPAUSIA Y CLIMATERIO

Κλιματεπλο - Peldaño de escalera. Época de la vida de la mujer, entre la madurez y la senectud caracterizada por la declinación de la función ovárica señalando el fin de la etapa reproductiva y en el cual se presenta la menopausia (18, 53, 55)

## III -ETAPAS DE LA MENOPAUSIA

### EL CLIMATERIO PUEDE DIVIDIRSE EN VARIAS FASES

LA PREMENOPAUSIA fase que precede a la falla ovarica definitiva. Generalmente asintomático en ella se inician los cambios hormonales y en ocasiones los cambios del patrón menstrual, puede comenzar unos 10 años antes de la menopausia y terminar con ella.

LA PERIMENOPAUSIA Empieza con la sintomatología vasomotora, principalmente sofocos, unos 3 a 4 años antes de la amenorrea y termina a los 12 meses de ella. Se acompaña de alteraciones menstruales en un 90% de los casos.

LA MENOPAUSIA Es el cese definitivo de las menstruaciones, su fecha sólo puede determinarse retrospectivamente tras la ausencia de regla durante 12 meses consecutivos.

Se ha realizado una subdivisión de la menopausia en

- A) MENOPAUSIA PRECOZ La que ocurre antes de los 40 años
- B) MENOPAUSIA TARDÍA La que ocurre después de los 55 años

LA POSTMENOPAUSIA Es el período que sigue a la menopausia clásicamente se extiende hasta los 65 años, momento en que se inicia la senectud. En la actualidad la postmenopausia se subdivide en

- A) POSTMENOPAUSIA TEMPRANA Período de los 5 a los 10 primeros años de amenorrea.
- B) POSTMENOPAUSIA TARDÍA A la etapa posterior a los 10 años sin catamenia (17\*)



Se afirma que en el período paleolítico (30,000 a. C.), la esperanza de vida de la mujer era de 29 años; de 35-36 años, en la Grecia del 650 a. c -120 d. C y de 30 años en el primer tercio de la edad media. En la Europa del siglo XIX, era de 37 años. Aunque excepcionalmente y sin dejar de sorprender, las bíblicas Sara, Isabel, y Ana, tuvieron función reproductiva en la perimenopausia y la misma María según la tradición, vivió 62 años (18, 19, 36, 44, 53)

## II -DEFINICIÓN DE MENOPAUSIA Y CLIMATERIO

Κλιματεπλο - Peldaño de escalera. Época de la vida de la mujer, entre la madurez y la senectud caracterizada por la declinación de la función ovárica señalando el fin de la etapa reproductiva y en el cual se presenta la menopausia (18, 53, 55)

## III -ETAPAS DE LA MENOPAUSIA

### EL CLIMATERIO PUEDE DIVIDIRSE EN VARIAS FASES

LA PREMENOPAUSIA fase que precede a la falla ovarica definitiva. Generalmente asintomático en ella se inician los cambios hormonales y en ocasiones los cambios del patrón menstrual, puede comenzar unos 10 años antes de la menopausia y terminar con ella.

LA PERIMENOPAUSIA Empieza con la sintomatología vasomotora, principalmente sofocos, unos 3 a 4 años antes de la amenorrea y termina a los 12 meses de ella. Se acompaña de alteraciones menstruales en un 90% de los casos.

LA MENOPAUSIA Es el cese definitivo de las menstruaciones, su fecha sólo puede determinarse retrospectivamente tras la ausencia de regla durante 12 meses consecutivos.

Se ha realizado una subdivisión de la menopausia en

- A) MENOPAUSIA PRECOZ La que ocurre antes de los 40 años
- B) MENOPAUSIA TARDÍA La que ocurre después de los 55 años

LA POSTMENOPAUSIA Es el período que sigue a la menopausia clásicamente se extiende hasta los 65 años, momento en que se inicia la senectud. En la actualidad la postmenopausia se subdivide en

- A) POSTMENOPAUSIA TEMPRANA Período de los 5 a los 10 primeros años de amenorrea.
- B) POSTMENOPAUSIA TARDÍA A la etapa posterior a los 10 años sin catamenia (17\*)



#### IV -TEORÍA DEL ENVEJECIMIENTO

La especie humana es única por el hecho de que la mujer experimenta un inicio relativamente temprano de insuficiencia del aparato reproductor (menopausia) en comparación con otros aparatos y sistemas orgánicos. La fecundidad de la pareja depende mucho más de la edad de la mujer que del hombre. La eficacia máxima del aparato reproductor femenino es a los 24 años aproximadamente, cuando se encuentra el máximo potencial de fecundidad, y después hay una declinación general que se intensifica a partir de los 35 años.

A los cinco meses de edad fetal, la mujer ya recibió su máxima dotación de folículos primordiales, que se calcula en casi dos millones. El número de folículos en la corteza ovárica declina gradualmente desde este momento en adelante, hasta sólo unos cuantos con reacción relativamente mala en el momento de la menopausia. Suceden solo 500 ovulaciones en el período de la vida de la mujer normal. Se desconoce el mecanismo fisiológico de esta pérdida progresiva de folículos con la edad, pero parece ser la muerte celular programada (apoptosis).

Durante el envejecimiento reproductivo existen cambios en la ciclicidad menstrual, la duración promedio del ciclo menstrual se acorta progresivamente. El hallazgo endócrino más constante en numerosos estudios de envejecimiento reproductivo ha sido un incremento sutil en la concentración de FSH, no acompañado por aumento de LH (incremento monotrópico de FSH).

A nivel ovario y sus esteroides hay cambios en las dimensiones del ovario, en el ovario premenopáusico normal va de 3.5x2x1.5cm, y en la menopausia temprana (1-2 años) va de 2x1.5x0.5cm, y en la menopausia tardía (2-5 años) de 1.5x0.75x0.75cm. Las características endocrinas de la perimenopausia se han dilucidado mediante varios estudios descriptivos, longitudinales, pequeños que revelan que conforme la mujer se acerca a la menopausia hay periodos de hipostrogenemia similares a los observados en la postmenopausias, entremezclados entre periodos ovulatorios y anovulatorios de secreción de estrógenos.

La inhibina es una hormona péptica secretada por el ovario, que inhibe de manera selectiva a FSH. Estudios de mujeres en la perimenopausia y postmenopausia, han demostrado que la inhibina inmunorreactiva total disminuye en perimenopausias y al final se hace indetectable después de la menopausia.

Varios estudios han identificado pruebas de envejecimiento generalizado dentro del ovario. Por ejemplo, la frecuencia de mutaciones del DNA mitocondrial identificadas en el ovario después de la ampliación con la reacción en cadena de polimerasa, aumenta conforme avanza la edad (12,16,49).

#### EDAD DE APARICIÓN DE LA MENOPAUSIA

La edad de aparición de la menopausia es muy variable, al igual que sucede en la menarquia. Habitualmente la menopausia tiene lugar a los 50 años. De forma aproximada podemos establecer que tiene lugar entre los 45 y 55 años.



El climaterio suele iniciarse unos años antes de la menopausia y se extiende bastante años después de desaparecida definitivamente la menstruación. Comprendiéndose así que la duración del climaterio sea prolongada y desde luego muy variable, en algunos casos su duración puede alcanzar hasta 20 años (14)

## FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EDAD DE LA MENOPAUSIA

Los factores que pueden influir sobre la menopausia son

A)HERENCIA. Ocurre a una edad aproximada en una misma familia.

B)RAZA Y CLIMA. Las razas mediterráneas y africanas tienen menopausia a edad más bajas que las nórdicas. Las que viven a altitudes de más de 2 000-3 000 mts sobre el nivel del mar tienen menopausias de 1 a 1.5 años antes de las que viven a 1 000mts

C)ESTADO CIVIL Y PROFESIÓN. Las mujeres que trabajan son menopáusicas antes y que el estado marital retrasa la edad en la menopausia

D)NUTRICIÓN. Las mujeres de regiones más deprimidas son menopáusicas antes

E)PARIDAD. Las nulíparas son menopáusicas antes y que la edad se eleva con la paridad.

F)TABACO. La menopausia sobreviene antes en las mujeres que fuman. Según McKinlay puede anticiparla 1.7 años

G)ALIMENTACIÓN VEGETARIANA. Se menciona que puede retardarla (48)

Estudios realizados en México estiman la edad de presentación de la menopausia es de 39-59 años con una media de 45.5 años(50\*)

Después de los 50 años de edad, las mujeres sufren cambios provocados por tres procesos difíciles de separar

1 -La pérdida de esteroides ováricos

2 -La senectud

3 -El efecto acumulativo de la morbilidad de las enfermedades crónicas, degenerativas, metabólicas y tumorales

En la época de los cincuenta años encontramos un escenario favorable para la patología oncológica, sobre todo de carcinoma cervicouterino y de mama

El climaterio es un proceso fisiológico involutivo de transición que procede a la senectud en el cual es una etapa de envejecimiento y regresión (50\*)

## V -ESTEROIDOGÉNESIS, METABOLISMO

### LOS OVARIOS

Los ovarios son glándulas complejas, las cuales hasta hace poco se pensaba que funcionaban en forma pasiva a expensas de la estimulación hormonal hipofisaria. Sin embargo, cada vez es más convincente el hecho de que son los componentes directivos del sistema hipotálamo-hipófisis-ovario.

### ANATOMÍA

Los ovarios de forma ovoidea, localizados en la pelvis, ha ambos lados del útero, unidos a este por los ligamentos útero-ováricos y, a la pared pélvica, por los infundíbulo pélvicos. Con una consistencia sólido-quística, tienen una corteza, donde se encuentran las unidades funcionales. Los folículos en diferentes estadios de desarrollo. En la parte interna, la médula, porción central de células heterogéneas, el hilio, en donde se encuentra el paquete vasculo-nervioso a través del ligamento infundíbulo pélvico.

### EMBRIOLOGÍA

La parte fundamental de estos órganos la constituyen los ovocitos o células germinales intrafolliculares, que son el producto final de las células germinales primordiales que se originan en el endodermo del saco Yolk, cerca del extremo caudal del embrión desde la tercera semana de gestación. De este sitio migran hacia las crestas genitales y son indispensables para la inducción del desarrollo gonadal. Al llegar a la cresta genital, las células germinales se convierten en oogonias (quinta semana) iniciándose la proliferación mitótica entre la sexta y séptima semanas, y activándose a partir de la octava semana los procesos de meiosis (que queda detenida en profase) y atresia para contrarrestar el proceso de multiplicación. A pesar de estos mecanismos frenadores, el número de células germinales alcanza de seis a siete millones a las 20 semanas.

Después, las oogonias tienden a desaparecer hacia el séptimo mes de vida intrauterina dando lugar a la "ración genética" de ovocitos que a su vez van desapareciendo progresivamente de la corteza ovárica a lo largo de 50 años por medio del proceso de atresia folicular que se inicia desde el sexto mes de la gestación (59).

### TRANSFORMACIÓN FOLICULAR

Gougeon propuso una dinámica de crecimiento folicular en el humano que comprende tres fases: preantral, periantral y exponencial (13, 53, 56).

1 -Fase de crecimiento preantral. Comprende la transformación del folículo primordial en secundario. El folículo primordial evoluciona a folículo primario por crecimiento y transformación cuboides de sus células pregranulosas. Al proliferar las células de la granulosa del folículo primario, se forma el folículo secundario.

2 -Fase de crecimiento periantral. Comprende el crecimiento del folículo secundario hasta su etapa de madurez y va desde la clase I preantral, hasta la clase IV antral, previa al reclutamiento. Es necesario que el folículo alcance su estadio de folículo secundario maduro (clase V antral o terciario) para que sea apto de ser reclutado en la siguiente fase de crecimiento.

3 -Fase de crecimiento exponencial Consta de cuatro eventos que se llevan a cabo alrededor de 15 a 19 días (reclutamiento, selección, dominancia y ovulación) En esta fase de crecimiento rápido comprende la evolución de los folículos de la clase V a la VIII

#### RECLUTAMIENTO

Los folículos que alcanzan la fase lútea tardía de un ciclo (día 25 a 28) siendo clase V, son los que forman la cohorte de la cual el folículo destinado a ovular en el siguiente ciclo, se va a seleccionar

#### SELECCIÓN

En la fase folicular media (días 5 a 7) uno de los folículos reclutados, probablemente al azar, ha adquirido una circulación perifolicular más eficiente, sus células tecales captan mayor cantidad de LH circulante

#### DOMINANCIA

El folículo así seleccionado, produce entonces la mayor cantidad de E2 al final de la fase folicular (días 8 a 12) al captar la mayor cantidad de FSH circulante El folículo dominante desencadena una ordenada secuencia de eventos en los que la FSH y el E2 estimulan en forma sinérgica su crecimiento a través de la mitosis acelerada de células de la granulosa, el aumento del líquido folicular en el antro y la aparición de receptores LH (37\*)

### VI -PATOGENIA

#### FISIOLOGÍA DE LA PERIMENOPAUSIA

##### A) A NIVEL OVÁRICO

- 1 -El número de folículos se reduce y estos permanecen menos sensibles a la estimulación de gonadotrofinas
- 2 -La maduración folicular declina, la ovulación es menos frecuente
- 3 -La fertilidad es marcadamente reducida

##### B) A NIVEL ENDOCRINOLÓGICO

1. -La producción de inhibina por el ovario depende del número existente de ovocitos y por ello es reducida
- 2 -La FSH se incrementa como resultado de la disminución de los niveles circulantes de inhibina por pérdida del feedback negativo a la hipófisis
- 3 -La LH su secreción escapa al feedback negativo de la inhibina, por lo que sus niveles no son afectados
- 4 -El estradiol se mantiene con niveles dentro de lo normal
5. -La progesterona sus niveles fluctúan dependiendo de la presencia y adecuada ovulación y son frecuentemente bajos durante la transición
6. -Los andrógenos declinan sus niveles durante este período

3 -Fase de crecimiento exponencial Consta de cuatro eventos que se llevan a cabo alrededor de 15 a 19 días (reclutamiento, selección, dominancia y ovulación) En esta fase de crecimiento rápido comprende la evolución de los folículos de la clase V a la VIII

#### RECLUTAMIENTO

Los folículos que alcanzan la fase lútea tardía de un ciclo (día 25 a 28) siendo clase V, son los que forman la cohorte de la cual el folículo destinado a ovular en el siguiente ciclo, se va a seleccionar

#### SELECCIÓN

En la fase folicular media (días 5 a 7) uno de los folículos reclutados, probablemente al azar, ha adquirido una circulación perifolicular más eficiente, sus células tecales captan mayor cantidad de LH circulante

#### DOMINANCIA

El folículo así seleccionado, produce entonces la mayor cantidad de E2 al final de la fase folicular (días 8 a 12) al captar la mayor cantidad de FSH circulante El folículo dominante desencadena una ordenada secuencia de eventos en los que la FSH y el E2 estimulan en forma sinérgica su crecimiento a través de la mitosis acelerada de células de la granulosa, el aumento del líquido folicular en el antro y la aparición de receptores LH (37\*)

### VI -PATOGENIA

#### FISIOLOGÍA DE LA PERIMENOPAUSIA

##### A) A NIVEL OVÁRICO

- 1 -El número de folículos se reduce y estos permanecen menos sensibles a la estimulación de gonadotrofinas
- 2 -La maduración folicular declina, la ovulación es menos frecuente
- 3 -La fertilidad es marcadamente reducida

##### B) A NIVEL ENDOCRINOLÓGICO

1. -La producción de inhibina por el ovario depende del número existente de ovocitos y por ello es reducida
- 2 -La FSH se incrementa como resultado de la disminución de los niveles circulantes de inhibina por pérdida del feedback negativo a la hipófisis
- 3 -La LH su secreción escapa al feedback negativo de la inhibina, por lo que sus niveles no son afectados
- 4 -El estradiol se mantiene con niveles dentro de lo normal
5. -La progesterona sus niveles fluctúan dependiendo de la presencia y adecuada ovulación y son frecuentemente bajos durante la transición
6. -Los andrógenos declinan sus niveles durante este período

C)A NIVEL DEL CICLO MENSTRUAL Los cambios a nivel del ciclo menstrual reflejan cambios en la función ovárica y en los niveles de esteroides ováricos y gonadotrofinas hipofisarias, y podemos encontrar .

1. -Ciclos largos, normales, cortos o prolongados.
2. -Anovulación

## FISIOLOGÍA DE LA MENOPAUSIA

### A) A NIVEL OVÁRICO

- 1 -Los receptores de FSH son ausentes a nivel celular
- 2 -La producción de estradiol por el ovario depende de la estimulación de la FSH
- 3 -La estrona es un estrógeno menos potente y es producido por el ovario posmenopáusico
4. -La producción de andrógenos continúa en la postmenopausia por el ovario

### B)A NIVEL ENDOCRINOLÓGICO

1. -Los niveles de FSH se elevan 10 a 20 veces sobre los valores premenopáusicos, éstos vuelven a bajar 1 a 3 años después de la menopausia
2. -Los niveles de LH unas 2 veces su nivel, bajando nuevamente 1 a 3 años de la menopausia
3. -La testosterona periférica disminuye a pesar del incremento en la producción del ovario de ésta

### C) A NIVEL DEL CICLO MENSTRUAL

- 1 -La menopausia es un diagnóstico en retrospectiva y se menciona cuando está ausente el ciclo menstrual 12 meses (57)

## ENDOCRINOLOGÍA GENERAL DEL CLIMATERIO

Los aspectos endócrinos vinculados a los esteroides ováricos y a las gonadotrofinas, son de instalación lenta, paulatina, progresiva con variaciones individuales, llegando a manifestarse los primeros efectos de la depleción cuando es de presentación natural alrededor de los 40 años En esta etapa hay modificaciones en las concentraciones de endorfinas, catecolaminas, secundarias el hipoestrogenismo e hipergonadotropismo Los niveles de prolactina pueden disminuir por la interrelación de ésta con los estrógenos El ovario postmenopáusico y la suprarrenal continúan produciéndose andrógenos (48)



## VII -MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL CLIMATERIO

Consideramos al climaterio como un síndrome que incluye dentro de su estructura clínica cuatro subsíndromes, que son

- 1 -Menstrual
- 2 -Vasomotor.
- 3 -Metabólico
- 4 -Psicológico

Cada una de estas entidades se van a manifestar de acuerdo con la etapa que cursa esta época, como se muestra de la siguiente manera

| ETAPA                   | SUBSÍNDROMES   |
|-------------------------|--|
| Perimenopausia          | Transtornos menstruales, vasomotores y psicológicos        |
| Postmenopausia Temprana | Transtornos vasomotores, metabólicos y psicológicos        |
| Postmenopausia          | Transtornos vasomotores, psicológicos y metabólicos<br>(1) |

La sintomatología del climaterio puede dividirse según su forma de presentación en aguda, subaguda y crónica. Otros criterios de clasificación son según su forma de aparición (a corto, mediano o largo plazo, o según el órgano afectado). Los síntomas agudos parecen estar asociados con el climaterio, ya que su incidencia aumenta en forma notable durante este período.

### SUBSÍNDROME MENSTRUAL

Los trastornos menstruales manifestados durante la etapa de la perimenopausia son de índole muy variada, iniciándose frecuentemente con los del tipo opsomenorrea, hipomenorrea y oligomenorrea y son debidos al hipoestrogenismo, en el que primero se manifiesta la disfunción ovárica del tipo anovulatorio y posteriormente progresa esta decadencia funcional del ovario, continúa con el hipoestrogenismo hasta que finalmente esta hormona deja de ser producida por el ovario. La disminución del estrógeno va a repercutir en una baja estimulación del endometrio con todos los trastornos ya señalados hasta que finalmente ocurre la menopausia, la cual se corrobora 12 meses después de haberse presentado una hemorragia, catalogada como última menstruación que en realidad es una hemorragia por privación hormonal (13,34,40)



## SUBSÍNDROME VASOMOTOR

Los síntomas predominantes en la perimenopausia son los vasomotores, es decir los sofocos, las sudoraciones y las palpitaciones. Los sofocos suelen aparecer unos años antes de la menopausia.

Los sofocos son una sensación desagradable y pasajera de oleada de calor en la piel que suele comenzar en la parte baja del cuerpo y va subiendo hacia la cabeza. Puede ir acompañada de palpitaciones y sensación de angustia. Dura de 30 segundos hasta media hora, varias veces al día, o una o dos veces por mes. Lo puede desencadenar una bebida caliente, estrés, alcohol, o sin alguno de estos factores. Todo esto se produce como una respuesta del sistema nervioso a un supuesto aumento de la temperatura corporal, provocando vasodilatación, aumento del flujo periférico y sudoración para perder calor periféricamente y disminuir así la temperatura corporal central. Este mecanismo de vasodilatación se produce por una alteración transitoria y aguda del centro termorregulador hipotalámico, en la que el nivel normal del termostato desciende y la temperatura corporal es considerada según ese descenso como elevada, lo que desencadena los mecanismos antes citados de disipación de calor. Estas manifestaciones dominarán el año que sigue a la menopausia.

## SUBSÍNDROME PSICOLÓGICO

Los síntomas psicológicos son frecuentes durante esta etapa, adquiriendo una mayor importancia en el año que precede al cese de las menstruaciones. Durante esta etapa las pacientes suelen quejarse de ansiedad, nerviosismo, existe una respuesta aumentada al estrés.

La mujer se encuentra irritable, nerviosa y tensa. La falta de concentración, disminución del rendimiento, pérdida de la memoria, disminución de la capacidad de decisión, falta de autoestima, labilidad emocional, el ánimo deprimido, tristeza, melancolía.

Los estrógenos endógenos están implicados en el bienestar emocional a través de su relación con los neurotransmisores del SNC, especialmente con la serotonina, ya que dichos neurotransmisores tienen un efecto positivo sobre el humor y los estrógenos son parte responsable del mantenimiento cerebral de niveles adecuados de neurotransmisores.

Además de la fuerza vital se pierde el interés en el sexo y se disfruta menos con él. Es frecuente la aparición de trastornos del sueño (33, 35,39,40).

## SUBSÍNDROME METABÓLICO

Para las mujeres, la primera causa de muerte es la enfermedad cardiovascular, especialmente la enfermedad coronaria y los accidentes cerebrovasculares (EVC). Todo lo anterior sugiere que también la menopausia, la deficiencia estrogénica, es un factor de riesgo para EVC. La causa más frecuente de EVC es la aterosclerosis y la menopausia se asocia con una serie de alteraciones que pueden favorecerla.

1 -Lípidos y lipoproteínas: En la postmenopáusia se produce un aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos(TG), colesterol(Col) y LDL-Col y una disminución de HDL-Col

2 -Glucosa e insulina: En la menopáusia se asocia con una menor respuesta pancreática a la glucosa y con un aumento plasmático de vida media de la insulina. Posteriormente se inicia un aumento progresivo de la resistencia a ella y con una disminución también progresiva de su eliminación

3 -Homeostasis y fibrinólisis se piensa que después de la menopausia se produce un aumento en la actividad de los factores de la coagulación VII, VIII y fibrinógeno y del inhibidor -1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y una disminución de la antitrombina III. Tiene un efecto sobre la pared arterial, inhibiendo la oxidación de LDL y el depósito de colesterol en la pared apartir del LDL-Col, evitando de este modo los pasos iniciales de la aterosclerosis. Sobre el tono arterial, induce la vasodilatación local, por la producción de óxido nítrico y un factor relajante del endotelio por parte de los esteroides (12, 17, 24, 38, 51)

## TRATAMIENTO

El climatero constituye una etapa fisiológica en la vida sexual y reproductiva de la mujer. Por ello parece paradójico hablar de tratamiento en estas condiciones.

Sin embargo hemos expuesto que frecuentemente aparecen síntomas que resultan muy molestos, y que así mismo es frecuente la aparición de complicaciones localizadas en el aparato genital o de tipo general.

Parece por tanto, loable intentar 1) el tratamiento de los síntomas indeseables y 2) prevenir las posibles complicaciones.

El objetivo médico principal en la postmenopausia, es lograr la mejor calidad de vida posible, con medidas preventivas que incluyen aspectos nutricionales, ejercicio físico, suspensión de adicciones, empleando cuando se requiera diversos recursos farmacológicos hormonales y no hormonales, los cuales pueden tener implicaciones terapéuticas.

Por más de cinco décadas de aplicarse se ha usado la terapia hormonal de reemplazo(THR) y se puede considerar como clásica.

La TRH clásica está integrada básicamente por dos compuestos que se administran por vía oral, los estrógenos equinos conjugados (EEC) a dosis de 0.625mg diarios o mayores y el estradiol 2 mg al día. En la actualidad también se cuenta con estradiol combinado con progestinas. Cuando hay franca disminución de la libido se agrega algún tipo de andrógeno, estando integrada en estos casos la THR CLÁSICA por estrógenos, andrógenos, progesterona o progestinas orales si se tiene útero, o solamente estrógenos / andrógenos si hay antecedente de histerectomía (1, 7, 17, 33, 35, 37\*,50, 56, 59)

1 -Lípidos y lipoproteínas: En la postmenopáusia se produce un aumento de los niveles plasmáticos de triglicéridos(TG), colesterol(Col) y LDL-Col y una disminución de HDL-Col

2 -Glucosa e insulina: En la menopáusia se asocia con una menor respuesta pancreática a la glucosa y con un aumento plasmático de vida media de la insulina. Posteriormente se inicia un aumento progresivo de la resistencia a ella y con una disminución también progresiva de su eliminación

3 -Homeostasis y fibrinólisis se piensa que después de la menopausia se produce un aumento en la actividad de los factores de la coagulación VII, VIII y fibrinógeno y del inhibidor -1 del activador del plasminógeno (PAI-1) y una disminución de la antitrombina III. Tiene un efecto sobre la pared arterial, inhibiendo la oxidación de LDL y el depósito de colesterol en la pared apartir del LDL-Col, evitando de este modo los pasos iniciales de la aterosclerosis. Sobre el tono arterial, induce la vasodilatación local, por la producción de óxido nítrico y un factor relajante del endotelio por parte de los esteroides (12, 17, 24, 38, 51)

## TRATAMIENTO

El climatero constituye una etapa fisiológica en la vida sexual y reproductiva de la mujer. Por ello parece paradójico hablar de tratamiento en estas condiciones.

Sin embargo hemos expuesto que frecuentemente aparecen síntomas que resultan muy molestos, y que así mismo es frecuente la aparición de complicaciones localizadas en el aparato genital o de tipo general.

Parece por tanto, loable intentar 1) el tratamiento de los síntomas indeseables y 2) prevenir las posibles complicaciones.

El objetivo médico principal en la postmenopausia, es lograr la mejor calidad de vida posible, con medidas preventivas que incluyen aspectos nutricionales, ejercicio físico, suspensión de adicciones, empleando cuando se requiera diversos recursos farmacológicos hormonales y no hormonales, los cuales pueden tener implicaciones terapéuticas.

Por más de cinco décadas de aplicarse se ha usado la terapia hormonal de reemplazo(THR) y se puede considerar como clásica.

La TRH clásica está integrada básicamente por dos compuestos que se administran por vía oral, los estrógenos equinos conjugados (EEC) a dosis de 0.625mg diarios o mayores y el estradiol 2 mg al día. En la actualidad también se cuenta con estradiol combinado con progestinas. Cuando hay franca disminución de la libido se agrega algún tipo de andrógeno, estando integrada en estos casos la THR CLÁSICA por estrógenos, andrógenos, progesterona o progestinas orales si se tiene útero, o solamente estrógenos / andrógenos si hay antecedente de histerectomía (1, 7, 17, 33, 35, 37\*,50, 56, 59)

## TERAPIA ESTROGÉNICA EN LA POSTMENOPAUSIA

Hasta años recientes se consideró que la actividad celular estrogénica era mediada a través de un sólo receptor nuclear (alfa), la identificación de un segundo receptor (beta) ha modificado el concepto de la actividad estrogénica

Las hormonas de tipo estrogénico pueden integrarse en cuatro grupos principales

1. -Estrógenos humanos 17 Beta estradiol y valerato de estradiol
- 2 -Estrógenos no humanos o estrógenos equinos conjugados(EEC)
- 3 -Análogos sintéticos con substrato esteroideo como el etimilestradiol
- 4 -Análogos sintéticos sin componente esteroideo, los cuales en la actualidad son obsoletos, ejemplo dietilestilbestrol

Las variantes de estrógenos exógenos para uso terapéutico por diversas vías son estradiol, EEC estriol, etimilestradiol, estrona y estrógenos esterificados

### A)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) y nasal (aerosoles)

### B)RIESGOS DE LA ESTRÓGENOTERAPIA

Los principales riesgos están en relación a procesos neoplásicos mamarios y endometriales y a padecimientos tromboembólicos

### C)EFECTOS ADVERSOS DE LA ESTROGENOTERAPIA

Algunos se deben al componente progestacional de la THR y otros son más específicos de los estrógenos

- 1 -Sangrado vaginal irregular
- 2 -Hipertensión arterial
- 3 -Intolerancia Gástrica si se utiliza la vía oral, prurito en la transdérmica
- 4 -Mastodinia, colecistitis crónica calculosa, hipertrigliceridemia

### D)CONTRAINDICACIONES DE LA ESTRÓGENOTERAPIA

Estas pueden ser absolutas y relativas, como se muestran a continuación

#### \*ABSOLUTAS

- 1 -Hepatopatías graves
- 2 -Enzimopatías hepáticas
- 3 -Ictericia idiopática del embarazo y prurito grave
- 4 -Tumores hormonodependientes(así también cáncer de mama y endometrio)

- 5 -Tromboembolismo agudo o reciente
- 6 -Antecedente de patología vascular cerebral
- 7 -Diabetes grave con lesiones vasculares
- 8. -Hiperlipemias e hipertriglicerinemias.
- 9 -Embarazo
- 10-Sangrado genital inexplicado
- 11-Inmovilización prolongada

**\*RELATIVAS**

- 1 -Miomatosis uterina
- 2 -Endometriosis
- 3 -Enfermedades benignas de la mama MFQ
- 4 -Edema de origen renal o cardiaco y pancreatitis
- 5 -Epilepsia y cefaleas persistente a pesar de tratamiento
- 6 -Antecedente de tromboembolismo
- 7 -Antecedente de EVC
- 8 -Infarto agudo al miocardio reciente (12, 17, 24, 38, 50\*, 51)

**ESTRÓGENOS A DOSIS BAJAS Y COMPUESTOS CON ACCIÓN ESTROGÉNICA DÉBIL**

Una de las explicaciones para no iniciar o para discontinuar la THR son los efectos colaterales del estrogenismo, para intentar disminuirlos se han usado diversos recursos, entre ellos

- A)Dosis menores a las habituales
- B)Compuestos con menor actividad estrógenica

Para que un compuesto estrogénico brinde un adecuado reemplazo se considera que el estradiol sérico debe estar en un promedio de 40-50pg/ ml, lo cual se logra con las dosis clásicas

**INDICACIONES**

Existen pacientes posmenopáusicas que pueden requerir THR a dosis menores, entre ellas las que presentan

- 1 -Obesidad
- 2 -Leiomiomatosis uterina
- 3 -Endometriosis
- 4 -Tabaquismo o alcoholismo
- 5 -Inicio dela THR a edad avanzada
- 6 -Atrofia urogenital

- 7 -Mayor aceptación de dosis hormonales bajas
- 8 -Antecedente de THR por períodos largos, requiriendo disminuir la dosis
- 9 -Intolerancia a dosis clásicas de estrógenos
- 10-Hipertrigliceridemia, antecedente de enfermedad vesicular, HTA, o diabetes.

## COMPUESTOS CON ACCIÓN ESTRÓGENICA DÉBIL

Son estriol, estrona y aquellos que no siendo estrógenos como tibolona e isoflavonas, tienen actividad estrogénica menor comparada con estradiol o EEC (50\*)

### LA TIBOLONA

Aunque es un esteroide derivado de la progesterona, también tiene capacidad androgénica y estrogénica débil. Es un derivado de la 19 nortestosterona, se conoce como gonadomimético por tener los tres efectos antes comentados.

#### A) INDICACIONES

- 1 -Toda paciente posmenopáusica por más de un año. Con o sin útero con osteopenia u osteoporosis, con o sin síntomas de climatario
- 2 -Pacientes que requieren de TRH
- 3 -Pacientes que no acepten o toleren estrógenos
- 4 -Pacientes con antecedentes de endometriosis
- 5 -Pacientes que sufren de sangrados irregulares con otros medicamentos
- 6 -Miomatosis uterina, ya que tiene mayor efecto progestacional que estrogénico
- 7 -Ante la disminución importante de la libido
8. -Pacientes con elevación de los triglicéridos
- 9 -Pacientes con antecedentes de trombosis que requieren TRH. Por su acción antitrombótica

#### B) DESVANTAJAS

- 1 -Usar sólo en la menopausia
- 2 -Menor rapidez de mejoría de los síntomas
- 3 -Leve disminución de HDL

#### C) DOSIS

- 1 -Tabletas diaria de 2.5mg V O

#### D) EFECTOS COLATERALES

- 1 -Trastornos digestivos. Náuseas, dolor abdominal o vómito
- 2 -Aumento de peso es controvertido
- 3 - En ocasiones aumento del vello corporal, acné, migraña (50\*)



## FITOESTRÓGENOS

Los fitoestrógenos corresponden a una amplia gama de compuestos e incluyen sustancias naturales no esteroideas con estructuras diversas que producen algunos efectos estrogénicos al unirse a receptores para estas hormonas predominantemente a los beta, lo que le confiere acción tisular específica. Se origina en algunas plantas o se derivan del metabolismo in vivo de precursores presentes en vegetales al ser ingeridos (8,46,54)

Los fitoestrógenos son metabolizados por sistemas anaeróbicos facultativos de la flora intestinal, activándolos al removerles una molécula de carbohidratos, transformándose en compuestos biológicamente activos y con cierta similitud estrogénica.

Hay varias clases de fitoestrógenos entre ellas

- 1 -Isoflavonas
- 2 -Lignanós
- 3 -Cumestanos

Las dos primeras tienen actividad biológica para seres humanos y los cumestanos se consumen más por los animales

### A) PROPIEDADES

Por su manera de actuar, se considera a los FE como una variante natural de los moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERMs), pues se le atribuyen propiedades estrogénicas sobre aparato cardiovascular, hueso, cerebro y con acción aparente antiestrogénica sobre útero y mama

Sobre las neoplasias se les han considerado acciones sobre mama, endometrio, próstata, pulmón, aparato digestivo. Algunas de las propiedades antineoplásicas descritas a los fitoestrógenos son

- 1 -Disminución de las mutaciones
- 2 -Efecto antioxidante
- 3 -Inhibición de la angiogénesis, actividades enzimáticas, expresión de oncogenes y actividades de DNA topoisomerasa y tirosinasa (PTK)

### B)PRESENTACIÓN

- 1 -Alimentos naturales y enriquecidos
- 2 -Tabletas extracto de soya o cimicífuga racemosa  
Derivados del trébol rojo  
Otros
- 3 -Percutáneo: Cremas tópicas (16, 50\*)



## PROGESTERONA Y PROGESTINAS EN LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO

El término progesterona se aplica para el esteroide de 21 carbonos, sintetizado a partir de precursores en ovarios, testículos, suprarrenales, placenta y células gliales del sistema nervioso central, sus receptores se localizan entre otros sitios en útero, SNC, mama e hipófisis

### A)INDICACIONES

- 1 - Disminuir el riesgo de cáncer endometrial relacionado con la terapia estrógenica
- 2 - Control del síndrome vasomotor
- 3 - Disminuyen la pérdida ósea.(a dosis altas)

### B)VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Se administran por vía oral, transdérmica, percutánea, vaginal, intramuscular e intrauterina.

### C)EFECTOS ADVERSOS

- 1 -Aumento del parénquima mamario
- 2 -Afecta el metabolismo de los lípidos
- 3 -Afecta el flujo sanguíneo
- 4 -Interfiere en la mejoría de la respuesta al estrés
5. -Retención de líquidos
- 6 -Mastodinia, cefalea, mareo, somnolencia, distensión abdominal, edema,
- 7 -Aumento de peso corporal, acné, piel oleosa, ansiedad, irritabilidad, agresión,
- 8 -Sangrados transvaginales

### D)CONTRAINDICACIONES

Las mismas que para los estrógenos (3, 33, 50\*)

## MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES ESTRÓGENICOS (SERMs)

Conocidos también como análogos de estrógenos, corresponden a varios tipos de compuestos no esteroideos con diversas estructuras, que interactúan con el receptor estrogénico alfa o beta, de manera agonista o antagonista según el órgano blanco y el ámbito hormonal A continuación se comentan los SERMs

- 1 -Isoflavonas
- 2 -Benzotrofenos
- 3 -Cromanos
- 4 -Benzopiranos
- 5 -Trifeniletílenos
- 6 -Naftalenos
- 7 -Otros

## A) CLASIFICACIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

Hay varios tipos de SRMs y se han clasificado de diversas maneras, entre ellas como

- 1 -Tipo I Son antiestrógenos puros, los cuales no se conocen en la actualidad.
- 2 -Tipo II Son antiestrógenos casi puros como el ICI 164,348
- 3 -Tipo III Agonistas estrogénicos parciales en ciertos órganos, con efectos antiestrogénicos en otros, ejemplo raloxifeno
- 4 -Tipo IV Estabilizadores del receptor estrogénico, que permite la transcripción en un cierto número de receptores como tamoxifeno

Por la secuencia de su aplicación clínica los SERMs también se puede clasificar en primera, segunda y tercera generación

De primera generación está el clomifeno, tamoxifeno y los fitoestrógenos, de segunda generación esta el raloxifeno, de tercera generación está el toremifeno, droloxifeno e idoxifeno (6, 9, 50\*)

## DEHIDROEPIANDROSTERONA (DHEA) Y OTROS ANDRÓGENOS

El empleo de andrógenos se puede considerar como parte de la THR clásica. Apartir de la tercera década de la vida se inicia la declinación de los esteroides sexuales femeninos, Después de la menopausia la biosíntesis de estrógenos disminuye mas del 80%, pero la producción androgénica baja en menor proporción tanto a nivel ovárico como suprarrenal. En la postmenopausia se mantienen como fuentes de andrógenos, Los ovarios que continúan produciendo testosterona en proporción cercana a la habitual, Así como la suprarrenal, el resto provienen del metabolismo

## A) INDICACIONES

Hay evidencia de que el reemplazo con andrógenos puede contribuir al control de algunas manifestaciones posmenopáusicas, entre ellas El síndrome vasomotor, mejoran la sensación de bienestar e incrementan la energía, a nivel de hueso estimula la osteofomacion, a nivel sexual en la pérdida del deseo sexual, así como en mejorar la conducta, memoria y aprendizaje

## B) VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Hay diversos andrógenos o compuestos de acción androgénica para administrarlos por

- 1 -Vía oral
- 2 -Subcutánea
- 3 -Transdérmica
- 4 -Sublingual
- 5 -Intramuscular

C) EFECTOS ADVERSOS Pueden ser múltiples, de estos

- 1 -Cutáneas, acné, seborrea, hirsutismo, alopecia,
- 2 -Disfonia

- 3 -Hipertrofia muscular o clitoromegalia
- 4 -En el perfil lipídico, disminuyen las HDL, LDL y triglicéridos

#### D)CONTRAINDICACIONES

Son similares al uso de otros esteroides (50\*)

### VIII -EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE OVARIO

#### INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El carcinoma epitelial de ovario es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en los países industrializados, y la quinta causa de muerte por cáncer en general, por detrás del cáncer de mama, pulmón, colorrectal y de los linfomas / leucemias (52\*)

En Estados Unidos la incidencia se calcula en unos 22,000 casos nuevos por año, ó 14.9 por 100,000 mujeres y año. En Inglaterra y Gales se diagnostican alrededor de 4200 casos nuevos. El número de muertes debida a esta neoplasia, en Estados Unidos, aumento de 1983 a 1993 en un 15.6% pasando de 11 500 a 13 300 por año, con una tasa de mortalidad que oscila entre 8.4 y 7.7 descesos por 100 000 mujeres y año en el período de 1973 a 1995. Se puede explicar esta elevada mortalidad el que la mayoría se diagnostiquen en estadios avanzados de la enfermedad, con un 63.7 o 67% de estadios III-IV de un total de 2 854 casos (23)

La incidencia y los índices de mortalidad se incrementan rápido con la edad hasta la sexta década de la vida, después de la cual comienza a establecerse una meseta(52\*) Esta neoplasia ocupa el tercer lugar de las malignidades de la cavidad pélvica después de cérvix y endometrio. En México ocupó el octavo lugar, después de carcinoma de cérvix, mama, próstata, endometrio, linfáticos, estómago, tráquea, bronquios y pulmón con 2000 casos (2.4%) en 1996 en el registro histopatológico de neoplasias malignas, con una tasa de mortalidad de 2x100 000 mujeres (27, 28, 50, 57, 59,)

#### EDAD

La incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad, llegando a un pico máximo en el intervalo de los 80 y 84 años. La mayoría de los casos de este tipo de neoplasia se diagnostican entre los 40 y 70 años, con una edad media al diagnóstico cercana a los 60 años (23). En el Hospital de la Mujer de la S S, el 80% de los tumores ováricos son benignos y 20% malignos. El 57.7% de los malignos, se observan en pacientes entre los 31 y 50 años de edad y el 42.2% entre 11 y 30 años. El 19% coinciden con embarazo y el 7.7% se presentan en niñas y adolescentes y de estas, el 1.9% son malignos. Ante esta complejidad se concluye que las neoplasias ováricas requieren un programa terapéutico integral (58,59)

- 3 -Hipertrofia muscular o clitoromegalia
- 4 -En el perfil lipídico, disminuyen las HDL, LDL y triglicéridos

#### D)CONTRAINDICACIONES

Son similares al uso de otros esteroides (50\*)

### VIII -EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE OVARIO

#### INCIDENCIA Y PREVALENCIA

El carcinoma epitelial de ovario es la primera causa de muerte por cáncer ginecológico en los países industrializados, y la quinta causa de muerte por cáncer en general, por detrás del cáncer de mama, pulmón, colorrectal y de los linfomas / leucemias (52\*)

En Estados Unidos la incidencia se calcula en unos 22,000 casos nuevos por año, ó 14.9 por 100,000 mujeres y año. En Inglaterra y Gales se diagnostican alrededor de 4200 casos nuevos. El número de muertes debida a esta neoplasia, en Estados Unidos, aumento de 1983 a 1993 en un 15.6% pasando de 11 500 a 13 300 por año, con una tasa de mortalidad que oscila entre 8.4 y 7.7 descesos por 100 000 mujeres y año en el período de 1973 a 1995. Se puede explicar esta elevada mortalidad el que la mayoría se diagnostiquen en estadios avanzados de la enfermedad, con un 63.7 o 67% de estadios III-IV de un total de 2 854 casos (23)

La incidencia y los índices de mortalidad se incrementan rápido con la edad hasta la sexta década de la vida, después de la cual comienza a establecerse una meseta(52\*) Esta neoplasia ocupa el tercer lugar de las malignidades de la cavidad pélvica después de cérvix y endometrio. En México ocupó el octavo lugar, después de carcinoma de cérvix, mama, próstata, endometrio, linfáticos, estómago, tráquea, bronquios y pulmón con 2000 casos (2.4%) en 1996 en el registro histopatológico de neoplasias malignas, con una tasa de mortalidad de 2x100 000 mujeres (27, 28, 50, 57, 59,)

#### EDAD

La incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad, llegando a un pico máximo en el intervalo de los 80 y 84 años. La mayoría de los casos de este tipo de neoplasia se diagnostican entre los 40 y 70 años, con una edad media al diagnóstico cercana a los 60 años (23). En el Hospital de la Mujer de la S S, el 80% de los tumores ováricos son benignos y 20% malignos. El 57.7% de los malignos, se observan en pacientes entre los 31 y 50 años de edad y el 42.2% entre 11 y 30 años. El 19% coinciden con embarazo y el 7.7% se presentan en niñas y adolescentes y de estas, el 1.9% son malignos. Ante esta complejidad se concluye que las neoplasias ováricas requieren un programa terapéutico integral (58,59)

## RAZA

La incidencia del cáncer de ovario en Estados Unidos es superior en las mujeres de raza blanca, con 15.7 casos por 100 000 por año, frente a las mujeres de raza negra, con 10.6 casos por 100 000, las de origen asiático, con 10.7 casos por 100 000, o las de origen hispano, con 11.8 casos por 100 000 (23)

## IX -POTENCIAL NEOPLÁSICO DEL OVARIO

La causa primera que produce el cáncer de ovario se desconoce, pero existen datos que sugieren que el inicio y progresión de la enfermedad se necesitan múltiples factores. La mayoría de los cánceres de ovario se producen a partir de la transformación maligna del epitelio de superficie del ovario.

La observación de que el cáncer de ovario es más prevalente en mujeres nulíparas puso las bases para postular la hipótesis de que la ovulación incesante es el agente etiológico inicial en el cáncer de ovario. La hipótesis defiende que la superficie del ovario sufre traumatismos menores con cada ovulación, y que el efecto acumulativo de estas lesiones puede desembocar en una neoplasia (6\*,22.,,52)

El mecanismo patogénico por el que se produciría la malignización en el cáncer de ovario a partir de la ovulación incesante se iniciaría con la formación de un quiste de inclusión por el atrapamiento del epitelio de superficie dentro de la estroma ovárica. En segundo lugar, se produciría un estímulo directo o indirecto de la proliferación de este epitelio incluido por parte de diferentes moléculas regulatorias. Estos estímulos a las células de forma autocrina, endocrina o paracrina. Las evidencias directas son limitadas, pero existen datos indirectos sobre la existencia de estos factores de crecimiento, como la determinación de receptores en células normales y en las transformadas. Así, se ha demostrado la existencia de receptores de estrógenos en células de origen epitelial transformadas. Como se ha comentado, la incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad, lo que ha inducido a que se postulen teorías sobre la posible acción de las gonadotropinas (foliculo estimulante o FSH y la hormona luteinizante o LH) y su elevación constante durante algunos años después del climaterio en la génesis del cáncer de ovario (23,28,31,32)

## X -SOBREVIVENCIA DEL CARCINOMA DE OVARIO

En Inglaterra y Gales, solo 25% de las mujeres con esta enfermedad sobreviven hasta cinco años después del diagnóstico, aunque las mujeres jóvenes sobreviven más 40% de aquellas que se encuentran entre 35 y 44 años de edad en el momento del diagnóstico sobreviven por cinco años en comparación con 17% de aquellas cuyas edades se ubican entre 65 y 74 años (23)

## RAZA

La incidencia del cáncer de ovario en Estados Unidos es superior en las mujeres de raza blanca, con 15.7 casos por 100 000 por año, frente a las mujeres de raza negra, con 10.6 casos por 100 000, las de origen asiático, con 10.7 casos por 100 000, o las de origen hispano, con 11.8 casos por 100 000 (23)

## IX -POTENCIAL NEOPLÁSICO DEL OVARIO

La causa primera que produce el cáncer de ovario se desconoce, pero existen datos que sugieren que el inicio y progresión de la enfermedad se necesitan múltiples factores. La mayoría de los cánceres de ovario se producen a partir de la transformación maligna del epitelio de superficie del ovario.

La observación de que el cáncer de ovario es más prevalente en mujeres nulíparas puso las bases para postular la hipótesis de que la ovulación incesante es el agente etiológico inicial en el cáncer de ovario. La hipótesis defiende que la superficie del ovario sufre traumatismos menores con cada ovulación, y que el efecto acumulativo de estas lesiones puede desembocar en una neoplasia (6\*,22.,,52)

El mecanismo patogénico por el que se produciría la malignización en el cáncer de ovario a partir de la ovulación incesante se iniciaría con la formación de un quiste de inclusión por el atrapamiento del epitelio de superficie dentro de la estroma ovárica. En segundo lugar, se produciría un estímulo directo o indirecto de la proliferación de este epitelio incluido por parte de diferentes moléculas regulatorias. Estos estímulos a las células de forma autocrina, endocrina o paracrina. Las evidencias directas son limitadas, pero existen datos indirectos sobre la existencia de estos factores de crecimiento, como la determinación de receptores en células normales y en las transformadas. Así, se ha demostrado la existencia de receptores de estrógenos en células de origen epitelial transformadas. Como se ha comentado, la incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad, lo que ha inducido a que se postulen teorías sobre la posible acción de las gonadotropinas (foliculo estimulante o FSH y la hormona luteinizante o LH) y su elevación constante durante algunos años después del climaterio en la génesis del cáncer de ovario (23,28,31,32)

## X -SOBREVIVENCIA DEL CARCINOMA DE OVARIO

En Inglaterra y Gales, solo 25% de las mujeres con esta enfermedad sobreviven hasta cinco años después del diagnóstico, aunque las mujeres jóvenes sobreviven más 40% de aquellas que se encuentran entre 35 y 44 años de edad en el momento del diagnóstico sobreviven por cinco años en comparación con 17% de aquellas cuyas edades se ubican entre 65 y 74 años (23)

## RAZA

La incidencia del cáncer de ovario en Estados Unidos es superior en las mujeres de raza blanca, con 15.7 casos por 100 000 por año, frente a las mujeres de raza negra, con 10.6 casos por 100 000, las de origen asiático, con 10.7 casos por 100 000, o las de origen hispano, con 11.8 casos por 100 000 (23)

## IX -POTENCIAL NEOPLÁSICO DEL OVARIO

La causa primera que produce el cáncer de ovario se desconoce, pero existen datos que sugieren que el inicio y progresión de la enfermedad se necesitan múltiples factores. La mayoría de los cánceres de ovario se producen a partir de la transformación maligna del epitelio de superficie del ovario.

La observación de que el cáncer de ovario es más prevalente en mujeres nulíparas puso las bases para postular la hipótesis de que la ovulación incesante es el agente etiológico inicial en el cáncer de ovario. La hipótesis defiende que la superficie del ovario sufre traumatismos menores con cada ovulación, y que el efecto acumulativo de estas lesiones puede desembocar en una neoplasia (6\*,22.,,52)

El mecanismo patogénico por el que se produciría la malignización en el cáncer de ovario a partir de la ovulación incesante se iniciaría con la formación de un quiste de inclusión por el atrapamiento del epitelio de superficie dentro de la estroma ovárica. En segundo lugar, se produciría un estímulo directo o indirecto de la proliferación de este epitelio incluido por parte de diferentes moléculas regulatorias. Estos estímulos a las células de forma autocrina, endocrina o paracrina. Las evidencias directas son limitadas, pero existen datos indirectos sobre la existencia de estos factores de crecimiento, como la determinación de receptores en células normales y en las transformadas. Así, se ha demostrado la existencia de receptores de estrógenos en células de origen epitelial transformadas. Como se ha comentado, la incidencia del cáncer de ovario aumenta con la edad, lo que ha inducido a que se postulen teorías sobre la posible acción de las gonadotropinas (foliculo estimulante o FSH y la hormona luteinizante o LH) y su elevación constante durante algunos años después del climaterio en la génesis del cáncer de ovario (23,28,31,32)

## X -SOBREVIVENCIA DEL CARCINOMA DE OVARIO

En Inglaterra y Gales, solo 25% de las mujeres con esta enfermedad sobreviven hasta cinco años después del diagnóstico, aunque las mujeres jóvenes sobreviven más: 40% de aquellas que se encuentran entre 35 y 44 años de edad en el momento del diagnóstico sobreviven por cinco años en comparación con 17% de aquellas cuyas edades se ubican entre 65 y 74 años (23)

## XI -RECEPTORES ESTROGÉNICOS EN EL CÁNCER DE OVARIO

La acción hormonal se desarrolla a nivel celular a través de unión a proteínas específicas, que van a encargarse de hacer llegar el mensaje de la hormona en cuestión a las estructuras intracelulares interesadas. Esas proteínas específicas son denominadas receptores hormonales, y su identificación en un tejido determinado es la base para denominar a ese tejido como diana de las hormonas para las cuales se ha identificado receptores.

En el caso de la terapia hormonal de reposición, que constituye la base del tratamiento en la mujer posmenopáusica, buena parte de la controversia que aparece en la literatura científica producida en relación a esa terapia se fundamenta en el estudio de su acción desarrollada sobre órganos que se suponen diana (hueso, pared vascular) por cuanto hay una acción biológica evidente de los esteroides gonadales, pero no hay una maquinaria receptora demostrada en las células implicadas, existen pruebas sobre la existencia de receptores para estrógenos y progesterona en trompas, cuerpo uterino, vagina y cérvix uterino, que se encuentran a nivel del núcleo celular. Se habla de receptores para andrógenos, los estudios para estos dan positivo débilmente en útero y en vagina (15)

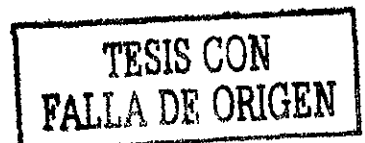
Hasta años recientes se consideró que la actividad celular estrogénica era mediada a través de un sólo receptor nuclear (alfa), la identificación de un segundo receptor (beta), ha modificado el concepto de la actividad estrogénica. Los receptores de estrógenos alfa y beta tienen estructuras diferentes y se expresan de manera distinta en cada tejido, la afinidad de un compuesto no necesariamente correlaciona con capacidad estrogénica, ya que los ligandos modifican las posibilidades de unión de los receptores, así mismo la unión ligando/receptor no es reconocida en la misma forma en todas las células y por otra parte pudiera haber más variantes de receptores de estrógenos (50\*)

Desde mediados de 1970 la literatura ha publicado la existencia de receptores para estrógenos y progesterona, y su actividad en pacientes con cáncer de ovario (22). Un pequeño pero definido número de pacientes con cáncer de ovario se benefician con la terapia hormonal. Sin embargo el significado de receptores de estrógenos y progesterona en el cáncer de ovario no ha sido establecido. Comparado con el tejido ovárico normal, los tumores ováricos malignos se han notado más frecuentemente positivos para receptores de estrógenos y progesterona (11, 21, 37, 42, 47, 48\*, 52)

## XII -CLASIFICACIÓN CITOGÉNÉTICA DE LOS TUMORES DE OVARIO

(Organización Mundial de la Salud)

De acuerdo a la clasificación histogenética, el 70% de los tumores ováricos son de origen epitelial, el 18% de células germinales y el 10% del estroma gonadal. El resto corresponde a las demás categorías (58)





## XI -RECEPTORES ESTROGÉNICOS EN EL CÁNCER DE OVARIO

La acción hormonal se desarrolla a nivel celular a través de unión a proteínas específicas, que van a encargarse de hacer llegar el mensaje de la hormona en cuestión a las estructuras intracelulares interesadas. Esas proteínas específicas son denominadas receptores hormonales, y su identificación en un tejido determinado es la base para denominar a ese tejido como diana de las hormonas para las cuales se ha identificado receptores.

En el caso de la terapia hormonal de reposición, que constituye la base del tratamiento en la mujer posmenopáusica, buena parte de la controversia que aparece en la literatura científica producida en relación a esa terapia se fundamenta en el estudio de su acción desarrollada sobre órganos que se suponen diana (hueso, pared vascular) por cuanto hay una acción biológica evidente de los esteroides gonadales, pero no hay una maquinaria receptora demostrada en las células implicadas, existen pruebas sobre la existencia de receptores para estrógenos y progesterona en trompas, cuerpo uterino, vagina y cérvix uterino, que se encuentran a nivel del núcleo celular. Se habla de receptores para andrógenos, los estudios para estos dan positivo débilmente en útero y en vagina (15)

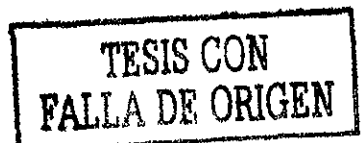
Hasta años recientes se consideró que la actividad celular estrogénica era mediada a través de un sólo receptor nuclear (alfa), la identificación de un segundo receptor (beta), ha modificado el concepto de la actividad estrogénica. Los receptores de estrógenos alfa y beta tienen estructuras diferentes y se expresan de manera distinta en cada tejido, la afinidad de un compuesto no necesariamente correlaciona con capacidad estrogénica, ya que los ligandos modifican las posibilidades de unión de los receptores, así mismo la unión ligando/receptor no es reconocida en la misma forma en todas las células y por otra parte pudiera haber más variantes de receptores de estrógenos (50\*)

Desde mediados de 1970 la literatura ha publicado la existencia de receptores para estrógenos y progesterona, y su actividad en pacientes con cáncer de ovario (22) Un pequeño pero definido número de pacientes con cáncer de ovario se benefician con la terapia hormonal. Sin embargo el significado de receptores de estrógenos y progesterona en el cáncer de ovario no ha sido establecido. Comparado con el tejido ovárico normal, los tumores ováricos malignos se han notado más frecuentemente positivos para receptores de estrógenos y progesterona (11, 21, 37, 42, 47, 48\*, 52)

## XII -CLASIFICACIÓN CITOGÉNÉTICA DE LOS TUMORES DE OVARIO

(Organización Mundial de la Salud)

De acuerdo a la clasificación histogenética, el 70% de los tumores ováricos son de origen epitelial, el 18% de células germinales y el 10% del estroma gonadal. El resto corresponde a las demás categorías (58)



## \* TUMORES DEL EPITELIO

### A Tumores serosos

#### 1) Benignos

- A) Cistoadenoma y Cistoadenoma papilar
- B) Papilar Superficial
- C) Adenofibroma y Cistoadenofibroma

#### 2) Tumores del tipo borderline (Carcinoma de bajo potencial maligno o de lenta actividad maligna)

##### Limitrofes

- A) Cistoadenoma y Cistoadenoma Papilar
- B) Papilar Superficial
- C) Adenofibroma y Cistoadenofibroma

#### 3) Malignos

- A) Adenocarcinoma, Adenocarcinoma Papilar y Cistoadenocarcinoma Papilar
- B) Carcinoma Papilar Superficial
- C) Adenofibroma maligno y Cistoadenofibroma maligno

### B Tumores mucinosos

#### 1) Benignos

- A) Cistoadenoma y Cistoadenoma Papilar
- B) Adenofibroma y Cistoadenofibroma

#### 2) Tumores del tipo borderline (Carcinoma de bajo potencial maligno o de lenta actividad maligna)

##### Limitrofes

- A) Cistoadenoma
- B) Adenofibroma y Cistoadenofibroma

#### 3) Maligno

- A) Adenocarcinoma y Cistoadenocarcinoma
- B) Adenofibroma y Cistoadenofibroma maligno

### C Tumores Endometrioides

#### 1) Benignos

- A) adenoma y Cistoadenoma
- B) Adenofibroma y Cistoadenofibroma

#### 2) Tumores de tipo borderline (Carcinoma de bajo potencial maligno o de lenta actividad maligna)

##### Limitrofes

- A)Adenoma y Cistoadenoma
- B)Adenofibroma y Cistoadenofibroma

- 3)Malignos
- A)carcinoma

- (I)Adenocarcinoma
- (II)Adenoacantoma
- (III)Adenofibroma maligno y Cistoadenoma maligno

- B)Sarcomas del estroma endometrial
- C)Tumor mixto (Mulleriano) mesodérmico maligno, homólogo y heterólogo

D Tumor de Células Claras (Mesonéfricos)

- 1)Benignos.
- A)Adenofibroma

2)Tumores de tipo borderline (Carcinoma de bajo potencial maligno o de lenta actividad maligna)

- 3)Malignos
- A)carcinomas
- B)adenocarcinomas

E Tumores de Brenner

- 1)Benignos
- 2)Tumores de tipo borderline (proliferantes)
- 3)Malignos

F Tumores Epiteliales Mixtos

- 1)Benignos
- 2)Tumores de tipo borderline
- 3)Malignos

G Carcinomas Indiferenciados

H Tumores Epiteliales No Clasificables

\* TUMORES DEL ESTROMA DE LOS CORDONES SEXUALES

A Tumores de Células del Estroma-Granulosa

- 1) Tumor de células de la granulosa
- 2) Tumor del grupo de Tecoma-Fibroma

- A) Tecoma
- B) Fibroma
- C) Inclasificable

B Androblastoma. Tumores de Sertoli-Leydig

- 1) Bien Diferenciado
  - A) Androblastoma tubular, Tumores de células de Sertoli (Adenoma tubular de Pick)
  - B) Androblastoma tubular con lípidos intracitoplasmático, Tumores de las células de Sertoli con lípidos intracitoplasmáticos (Foliculoma lipídico de Lecéne)
  - C) Tumor de células de Sertoli-Leydig (Adenoma tubular con células de Leydig)
  - D) Tumor de células de Leydig, Tumor de células hiliares

2) De Diferenciación Intermedia

3) Pobremente Diferenciado (Sarcomatoso)

4) Con Elementos Heterólogos

C Ginandroblastoma

D Inclasificable

\* TUMORES LIPOÍDICOS (CÉLULAS LIPOIDEAS)

IV - TUMORES DE CÉLULAS GERMINALES

A Disgerminoma

B Tumor de senos endodérmicos

C Carcinoma embrionario

D Poliembrioma

E Gonocarcinoma

F Teratomas

1) Inmaduro

2) maduro

A) Sólido

B) Quístico

(I) Quiste dermoide (teratoma quístico maduro)

(II) Quiste dermoide con transformación maligna

3) Monodérmico y altamente especializados

A) Struma ovarii

B) Carcinoide

C) Struma ovarii y carcinoide

D) Otros

G Formas mixtas

V -GONADOBLASTOMA

A) Puro

B) Mezclado con disgerminoma o con otras formas de células germinales

VI -TUMORES DE TEJIDOS BLANDOS NO ESPECIFICOS AL OVARIO

VII -TUMORES NO CLASIFICABLES

VIII -LESIONES NO TUMORALES Y QUE SE CONFUNDEN CON TUMORES DE OVARIO

A) Luteoma del embarazo

B) Hiperplasia del estroma ovárico e hiperplasia

C) Edema masivo

D) Folículo quístico solitario y cuerpo lúteo quístico

E) Múltiples folículos (Ovarios poliquísticos)

F) Múltiples quistes foliculares luteinizados y/o cuerpo lúteo

G) Endometriosis

H) Quistes de inclusión del epitelio superficial (Quiste de inclusión del epitelio Germinal)

I) Quistes simples

J) Lesiones inflamatorias

K) Quistes paraováricos (58)

## CLASIFICACIÓN POR ETAPAS DE LA FIGO PARA EL CÁNCER OVÁRICO

| ESTADIO | DESCRIPCIÓN  |
|---------|--|
| I       | Crecimiento limitado a los ovarios   |
| Ia      | Crecimiento limitado a un ovario, no hay ascitis que contenga células malignas, hay tumor en las superficies externas, cápsula intacta   |
| Ib      | Crecimiento limitado a ambos ovarios, no hay tumor en las superficies externas, cápsula intacta  |
| Ic      | Tumor en estadio Ia o Ib, pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o con la cápsula rota, o con ascitis que contenga células malignas, o con lavados peritoneales positivos   |
| II      | El crecimiento afecta uno o ambos ovarios con extensión pélvica.   |
| Ila     | Extensión y/o en útero y salpinges   |
| Ilb     | Extensión a otros tejidos pélvicos   |
| Ilc     | El tumor en estadio Ila o Ilb, pero con tumor en la superficie de uno o ambos ovarios, o con cápsula rota; o con ascitis que contenga células malignas, o con lavados peritoneales positivos   |
| III     | El tumor afecta a uno o ambos ovarios con implantes peritoneales fuera de la pelvis y/o ganglios retroperitoneales o inguinales positivos, las metástasis hepáticas superficiales equivalen al estadio III, tumor limitado a la pelvis verdadera, pero con extensión maligna al intestino delgado o epiplón, comprobado histológicamente |
| IIla    | Metástasis peritoneales microscópicas  |
| IIlb    | Tumor en uno o ambos ovarios, implantes en las superficies peritoneales abdominales histológicamente comprobados, ninguno de los cuales supera a los 2 cm de diámetro, ganglios negativos  |
| IIlc    | Implantes abdominales de 2 cm de diámetro y/o ganglios retroperitoneales o Inguinales positivos  |
| IV      | Crecimiento que afecta a uno o ambos ovarios con metástasis a distancia, si hay derrame pleural, los resultados de las pruebas citológicas tienen que ser positivos para incluir un caso en el estadio IV, las metástasis en un parénquima hepático equivalente al estadio IV (58)   |

## JUSTIFICACIÓN

La ablación ovárica, el síndrome climatérico perimenopáusico y postquirúrgico, consecuencia del tratamiento de cáncer ovárico, constituye una endocrinopatía, excepcionalmente la castración quirúrgica en etapas tempranas de la vida en premenárricas y adolescentes, requieren inducción del desarrollo físico y psicosexual. La deficiencia endócrina conduce a una serie de alteraciones específicas: síndrome vasomotor, atrofia genital, función cognocitiva, riesgos cardiovasculares y osteoporosis, por tanto es indispensable el reemplazo hormonal para mejorar la calidad de vida después de la sobrevivencia al carcinoma de ovario.

## OBJETIVOS

- 1 -Observar las repercusiones de THR en sobrevivientes de cáncer ovárico
- 2 -Conocer el impacto de reemplazo hormonal a largo plazo en pacientes tratadas de neoplasia ovárica maligna
- 3 -Estructurar un programa de THR específico para diversas estrípes histológicas de cáncer ovárico
- 4 -Establecer las condiciones e indicaciones de restitución hormonal después de la terapéutica integral
- 5 -Proponer un protocolo de THR en niñas y adolescentes sometidas a castración quirúrgica por neoplasia ovárica maligna avanzada
- 6 -Protocolizar los parámetros clínicos y paraclínicos de seguimiento
- 7 -Analizar la experiencia de la Clínica de Tumores de Ovario en este controvertido tema

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Influye el TRH en la sobrevivencia de pacientes ooforectomizadas por carcinoma ovárico?

## HIPÓTESIS

La TRH favorece la sobrevivencia de pacientes ooforectomizadas por carcinoma ovárico, sin repercusión en la respuesta al tratamiento del cáncer primario.

## JUSTIFICACIÓN

La ablación ovárica, el síndrome climatérico perimenopáusico y postquirúrgico, consecuencia del tratamiento de cáncer ovárico, constituye una endocrinopatía, excepcionalmente la castración quirúrgica en etapas tempranas de la vida en premenáuricas y adolescentes, requieren inducción del desarrollo físico y psicosexual. La deficiencia endócrina conduce a una serie de alteraciones específicas: síndrome vasomotor, atrofia genital, función cognocitiva, riesgos cardiovasculares y osteoporosis, por tanto es indispensable el reemplazo hormonal para mejorar la calidad de vida después de la sobrevivencia al carcinoma de ovario.

## OBJETIVOS

- 1 -Observar las repercusiones de THR en sobrevivientes de cáncer ovárico
- 2 -Conocer el impacto de reemplazo hormonal a largo plazo en pacientes tratadas de neoplasia ovárica maligna
- 3 -Estructurar un programa de THR específico para diversas estrípes histológicas de cáncer ovárico
- 4 -Establecer las condiciones e indicaciones de restitución hormonal después de la terapéutica integral
- 5 -Proponer un protocolo de THR en niñas y adolescentes sometidas a castración quirúrgica por neoplasia ovárica maligna avanzada
- 6 -Protocolizar los parámetros clínicos y paraclínicos de seguimiento
- 7 -Analizar la experiencia de la Clínica de Tumores de Ovario en este controvertido tema

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Influye el TRH en la sobrevivencia de pacientes ooforectomizadas por carcinoma ovárico?

## HIPÓTESIS

La TRH favorece la sobrevivencia de pacientes ooforectomizadas por carcinoma ovárico, sin repercusión en la respuesta al tratamiento del cáncer primario.



## JUSTIFICACIÓN

La ablación ovárica, el síndrome climatérico perimenopáusico y postquirúrgico, consecuencia del tratamiento de cáncer ovárico, constituye una endocrinopatía, excepcionalmente la castración quirúrgica en etapas tempranas de la vida en premenáuricas y adolescentes, requieren inducción del desarrollo físico y psicosexual. La deficiencia endócrina conduce a una serie de alteraciones específicas: síndrome vasomotor, atrofia genital, función cognocitiva, riesgos cardiovasculares y osteoporosis, por tanto es indispensable el reemplazo hormonal para mejorar la calidad de vida después de la sobrevivencia al carcinoma de ovario.

## OBJETIVOS

- 1 -Observar las repercusiones de THR en sobrevivientes de cáncer ovárico
- 2 -Conocer el impacto de reemplazo hormonal a largo plazo en pacientes tratadas de neoplasia ovárica maligna
- 3 -Estructurar un programa de THR específico para diversas estrípes histológicas de cáncer ovárico
- 4 -Establecer las condiciones e indicaciones de restitución hormonal después de la terapéutica integral
- 5 -Proponer un protocolo de THR en niñas y adolescentes sometidas a castración quirúrgica por neoplasia ovárica maligna avanzada
- 6 -Protocolizar los parámetros clínicos y paraclínicos de seguimiento
- 7 -Analizar la experiencia de la Clínica de Tumores de Ovario en este controvertido tema

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Influye el TRH en la sobrevivencia de pacientes ooforectomizadas por carcinoma ovárico?

## HIPÓTESIS

La TRH favorece la sobrevivencia de pacientes ooforectomizadas por carcinoma ovárico, sin repercusión en la respuesta al tratamiento del cáncer primario.

## MATERIAL Y METODOS

### SOBREVIVIENTES DE CARCINOMA OVÁRICO

El estudio se realizó en pacientes que sobrevivieron al tratamiento protocolizado de cáncer ovárico en todas las épocas de la vida de la mujer premenáuricas, adolescentes, edad reproductiva, preclimáticas, postmenopáusicas y senectud con climaterio postquirúrgico bajo THR observadas en la Clínica de Tumores de ovario del Hospital de la Mujer, de la Secretaría de Salud, durante el período comprendido del 1° junio de 1971 al 31 de mayo del 2001 (30 años)

### TIPO DE ESTUDIO

La investigación es. Retrospectiva, observacional, transversal, descriptiva y crítica correspondiendo a una encuesta descriptiva retrospectiva (26\*,44, 56\*)

### ESPECIFICACIÓN DE LAS VARIABLES

EDAD Tiempo transcurrido desde el nacimiento Variable de tipo numérica expresada en años

HISTORIA GINECOOBSTÉTRICA Se refiere a los eventos de la vida reproductiva de la mujer, menarca, embarazo, nuliparidad, baja paridad una o dos gestaciones, multiparidad más de tres partos, gran multiparidad seis o más partos

Niñas y adolescentes en etapa premenáurica hasta la edad de 21 años

Etapa reproductiva De 22 a 35 años

Climaterio temprano de 35 a 45 años

Perimenopausia de 46 a 55 años, incluye la menopausia cese de la menstruación

Climaterio tardío. de 56 a 65 años

Senectud. línea divisoria entre edad media y vejez, después de los 65 años (53)

### CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA

Basada en la histogénesis de las neoplasias ováricas Organización Mundial de la Salud. (OMS)

### CLASIFICACIÓN POR ESTADIOS

Extensión de la enfermedad por etapas, sancionada por la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO)

## CIRUGÍA PROTOCOLIZADA DE CÁNCER OVÁRICO

Lineamientos para establecer la extensión de la enfermedad, resección de los focos primarios de la neoplasia, HTA-SOB, resección de los depósitos secundarios, apendicectomía y omentectomía

## CITORREDUCCIÓN

Cirugía para resección de la masa tumoral lo más ampliamente posible sin comprometer órganos vitales o hemorragia intensa

## TERAPIA ADYUVANTE

Se refiere a la quimioterapia y radioterapia complementaria

## CIRUGÍA DE SEGUNDA MIRADA

Laparotomía de segunda observación después de tratamiento quirúrgico, terapia adyuvante y sin datos clínicos, iconográficos, marcadores tumorales de actividad neoplásica

## SOBREVIDA-SEGUIMIENTO

Tiempo que transcurre desde el tratamiento del cáncer ovárico a cinco años y seguimiento a largo plazo (18)

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Mujeres de cualquier edad
- Con diagnóstico de cáncer ovárico
- Tratadas con cirugía HTA-SOB, omentectomía, apendicectomía o citorreducción
- Estudio histopatológico documentado
- Clasificación por estadios(FIGO)
- Bajo THR (andrógenos/estrógenos/progestágenos /combinados)
- Sobrevivientes con seguimiento

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes sin confirmación histológica debidamente documentada
- Con actividad tumoral
- Pacientes sin THR
- Abandono del tratamiento

## PROCEDIMIENTO

Análisis de expedientes clínicos y registros de la Clínica de Tumores de Ovario, tratadas del 1° de junio de 1971 al 31 de mayo de 2001

## FUENTE DE DATOS

Archivo Clínico del Hospital de la Mujer, Secretaría de Salud

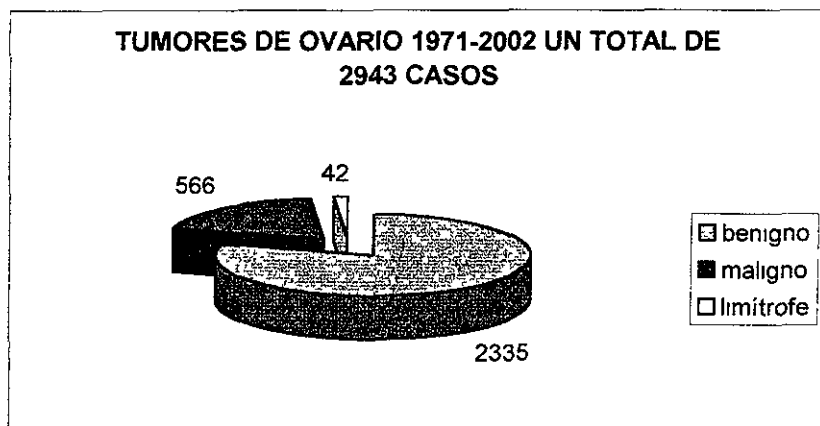
## ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

En el estudio se utilizaron procedimientos de estadística descriptiva

## RESULTADOS

En el período de estudio fueron sometidas a tratamiento quirúrgico por neoplasia de ovario, un total de 2943 pacientes (100%), en 2335 el reporte histopatológico fue de benignidad (79.34%), en 566 (19.23%) se demostró malignidad, en 42 portadoras (1.43%) el diagnóstico fue de tumor limítrofe. Tabla número 1

TABLA NÚMERO 1



CTO HOSPITAL DE LA MUJER S S

En el cuadro número 2 se expresan las neoplasias ováricas malignas, considerando su estirpe histológica.

TABLA NÚMERO 2

| ESTIRPE            | CASOS | PORCENTAJE |
|--------------------|-------|------------|
| Epitelial          | 317   | 56.01%     |
| Células Germinales | 115   | 20.32%     |
| Estroma Gonadal    | 68    | 12.01%     |
| Metastáticos       | 66    | 11.66%     |
| Total              | 566   | 100.00%    |

CTO HOSPITAL DE LA MUJER S S

La sobrevivida a cinco años de las diferentes estirpes histológicas se expresa en la tabla número 3

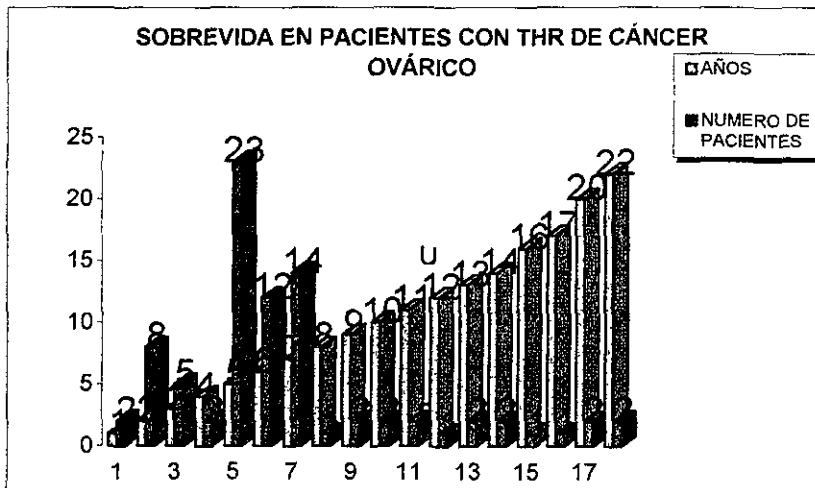
TABLA NÚMERO 3  
SOBREVIDA DE CARCINOMA OVÁRICO  
1971-2001

| ESTIRPE            | CASOS | SOBREVIDA | PORCIENTO |
|--------------------|-------|-----------|-----------|
| Epitelial          | 317   | 140       | 44 16%    |
| Células Germinales | 115   | 57        | 49 57%    |
| Estroma Gonadal    | 68    | 57        | 83 82%    |
| Metastáticos       | 66    | 6         | 8 82%     |
| Limítrofes         | 42    | 42        | 100 00%   |

CTO HOSPITAL DE LA MUJER S S

Del total de sobrevivientes considerando todas las estirpes histológicas 302 pacientes (100%), en 83 (27%) fueron sometidas a THR al concluir su protocolo de tratamiento quirúrgico con terapia adyuvante quimioterapia (QT), y excepcionalmente radioterapia (RT) complementaria

TABLA NÚMERO 4

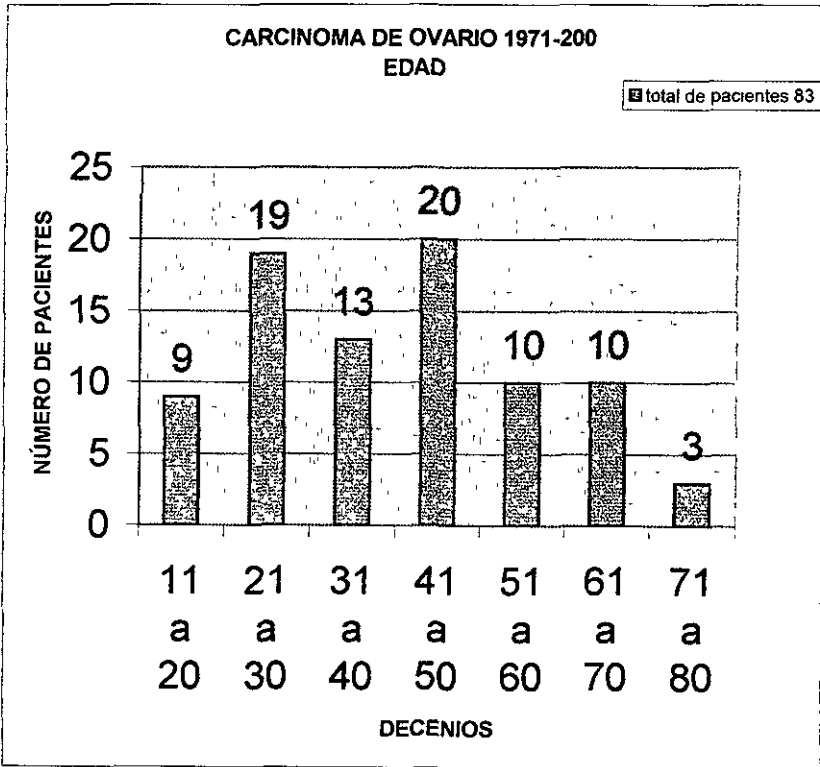


CTO HOSPITAL DE LA MUJER S S  
30

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

La edad de las pacientes se documenta por decenios en la tabla número 4, fluctuando esta entre la edad mínima 11 años y la edad mayo de 80 años

TABLA NÚMERO 5

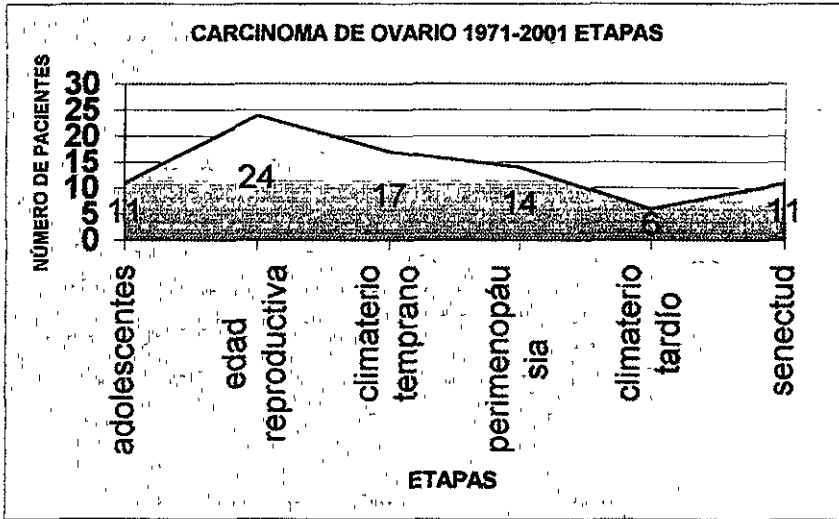


CTO. HOSPITAL DE LA MUJER S S

TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN

Mismas que se clasifican según la etapa de su vida como se manifiesta en la siguiente tabla

TABLA NÚMERO 6

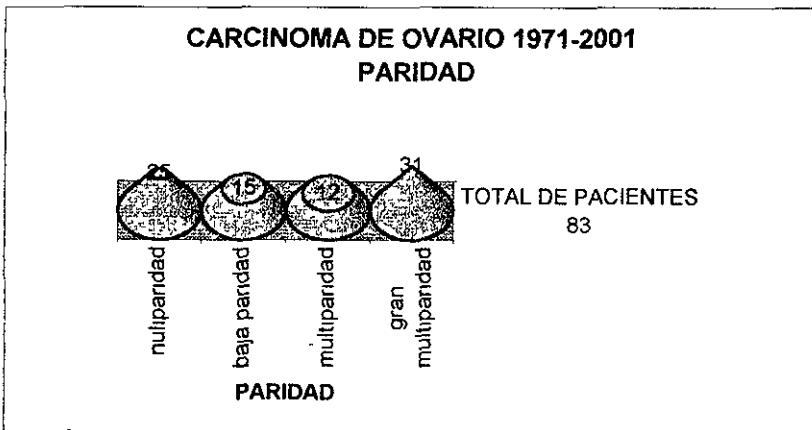


CTO HOSPITAL DE LA MUJER S S

Una paciente resultó premenárquica y dos más en postmenarca inmediata, mismas que se sometieron a TRH para inducir sus caracteres sexuales secundarios

Respecto a los antecedentes obstétricos, fueron nulipara 25 pacientes (30 %), con baja paridad 15 (18 %), en 12 se registro multiparidad (14%), y en 31 casos gran multiparidad (38 %), tabla número 7

TABLA NÚMERO 7



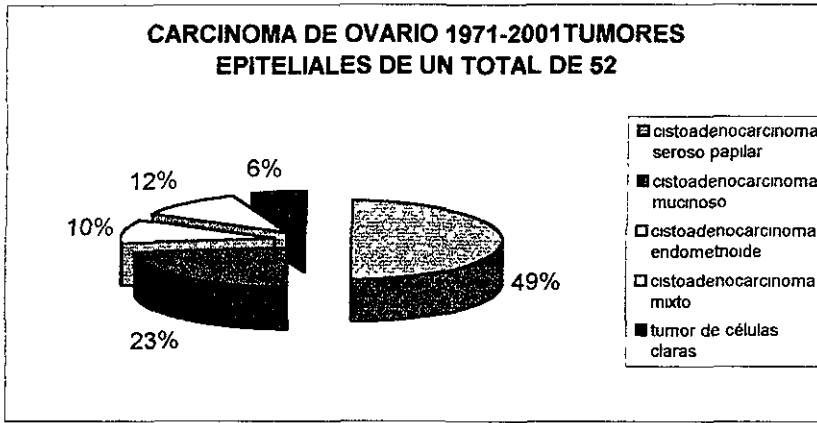
CTO HOSPITAL DE LA MUJER S S

**TESIS CON  
FALTA DE ORIGEN**



El análisis de la estirpe histológica demostró los siguientes resultados

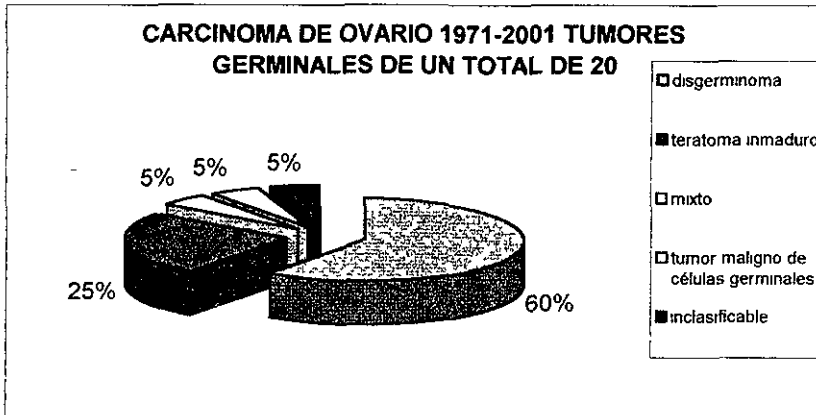
TABLA NÚMERO 8



CTO HOSPITAL DE LA MUJER S S

De los 5 casos de cistoadenocarcinoma endometrioide, uno fue doble primario con carcinoma cervicouterino

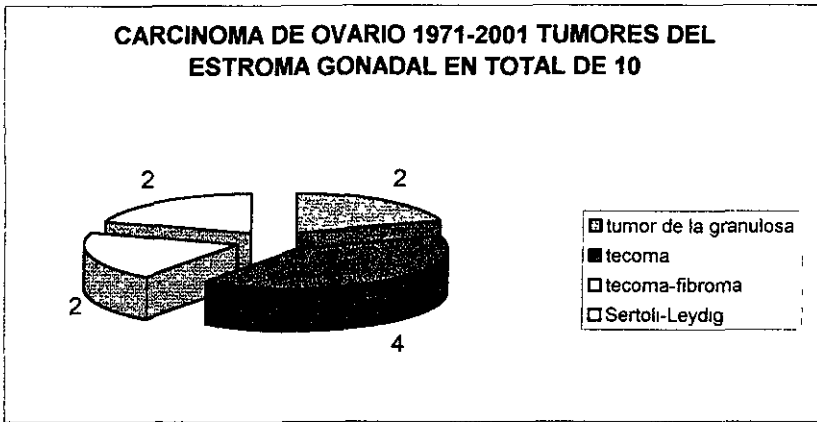
TABLA NÚMERO 9



CTO HOSPITAL DE LA MUJER S S

De los 11 casos de disgerminoma, uno se presentó con embarazo en el primer trimestre, habiéndose efectuado HTA en bloque, SOB, omentectomía, y apendicetomía, con sobrevivida de siete años, y THR de seis años. Se reportó un cáncer de mama con metástasis a ovario, a continuación se muestra el porcentaje de los tumores del estroma gonadal

TABLA NÚMERO 10



CTO. HOSPITAL DE LA MUJER S S

Respecto a la terapéutica quirúrgica, se realizaron diversos procedimientos dependiendo de la estirpe histológica, estadio, y edad de la paciente, con o sin terapéutica coadyuvante, basada en quimioterapia y radioterapia, se documentaron los casos que ameritaron una laparotomía de segunda mirada, la tabla siguiente expresa estas intervenciones

TABLA NÚMERO 11

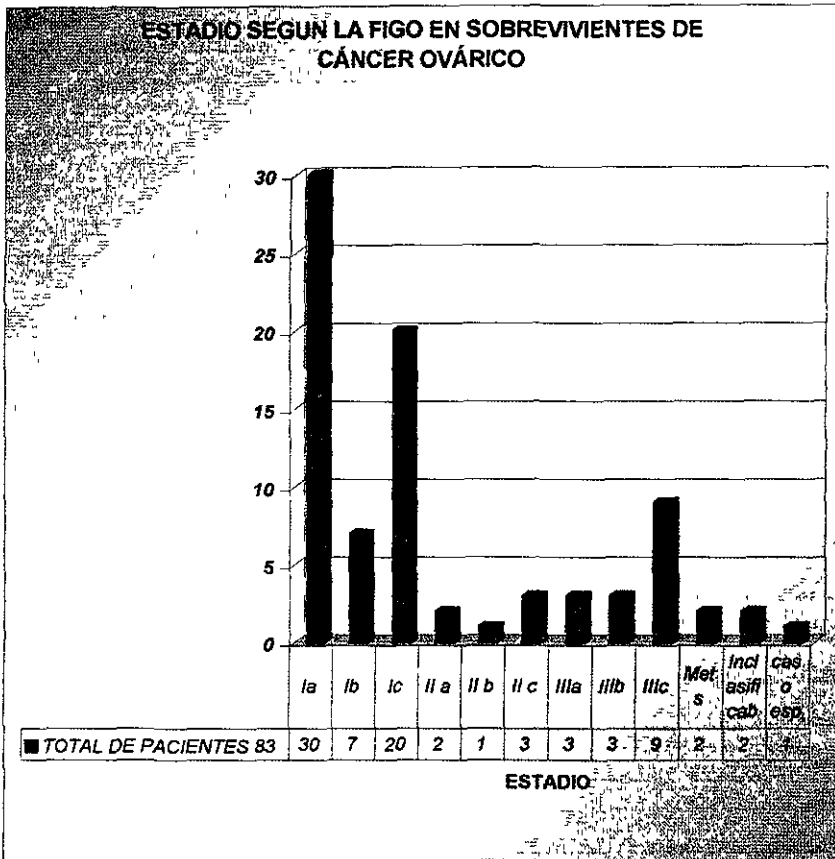
| PROCEDIMIENTO                 | NÚMERO DE PACIENTES |
|-------------------------------|---------------------|
| HTA +SOB                      | 06                  |
| HTA+SOB+O+A                   | 15                  |
| HTA+SOB+O+A+QT                | 16                  |
| HTA+SOB+O+A+RT                | 12                  |
| HTA+SOB+O+A+2 <sup>a</sup>    | 04                  |
| HTA+SOB+O+A+QT+2 <sup>a</sup> | 19                  |
| SOU COMPLEMENTARIA            | 06                  |
| CIRUGÍAS COMPLEMENTARIAS      | 06                  |

CTO HOSPITAL DE LA MUJER S S

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

La extensión de la enfermedad, de acuerdo con la clasificación para los tumores de ovario de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), se muestra en la tabla 12 los siguientes datos obtenidos

TABLA NÚMERO 12



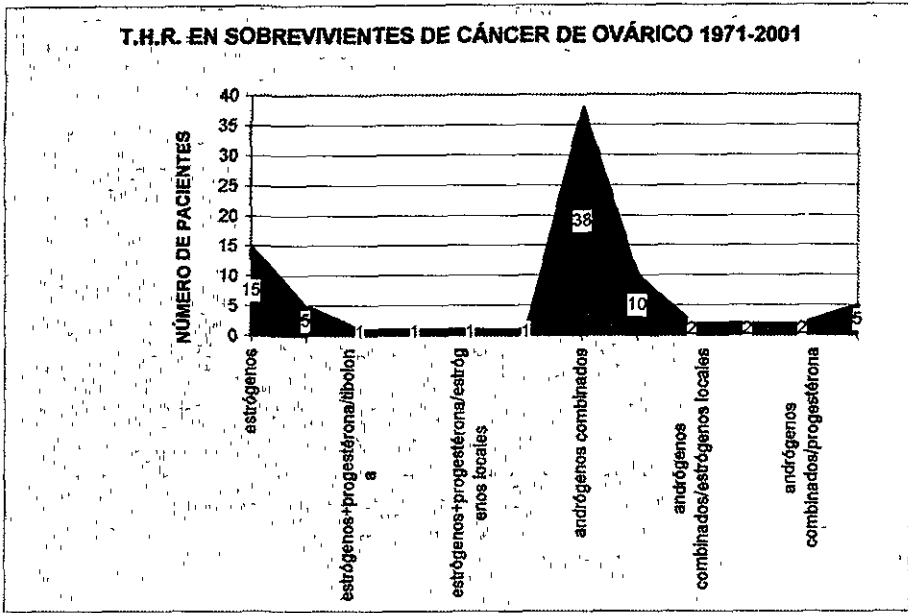
CTO HOSPITAL DE LA MUJER S S

Uno de los casos del total de las 83 pacientes presentó un tumor doble primario, un cistoadenocarcinoma endometriode y un carcinoma cervicouterino, en un estadio IIIc y IV respectivamente Como terapia adyuvante quimioterapia, más radioterapia Superviviente por siete años, y THR por seis años, sin recurrencia.

La terapéutica de restitución hormonal utilizada en los 83 casos de pacientes ya referidas anteriormente, fue orientada de acuerdo a la estirpe histológica, la edad de la paciente, la época, los resultados se muestran a continuación

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

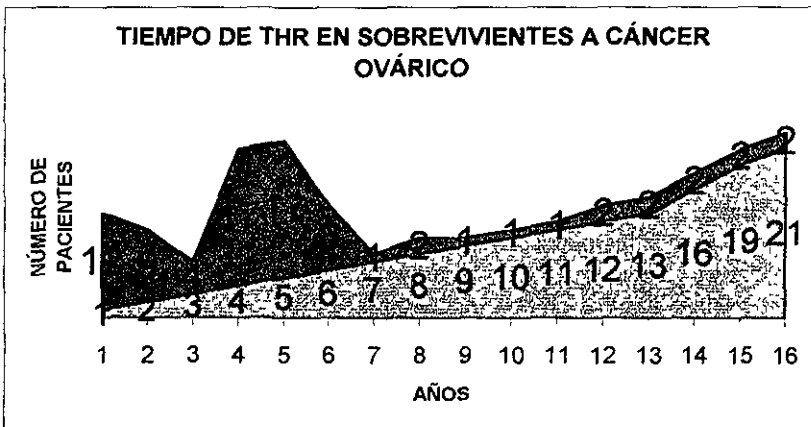
TABLA NÚMERO 13



CTO HOSPITAL DE LA MUJER S S

De la terapia de reemplazo hormonal que se utilizó en los 83 casos notificados, de esta se graficó en cuanto al tiempo utilizado de la misma, mostrando la tabla siguiente

TABLA NÚMERO 14



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

Para la evaluación postoperatoria y seguimiento se efectuaron diversos estudios, que se muestran en la tabla 15

TABLA. NÚMERO 15

| ESTUDIO                   | NÚMERO DE PACIENTES |
|---------------------------|---------------------|
| USG PÉLVICO               | 83                  |
| PAP                       | 83                  |
| MASTOGRAFÍA               | 80                  |
| USG DE MAMA               | 03                  |
| TAC                       | 32                  |
| SERIE ÓSEA<br>METASTÁSICA | 83                  |

CTO HOSPITAL DE LA MUJER S S

En control y seguimiento no se detectaron efectos nocivos de THR, en una enferma se observó recurrencia a los dos años del tratamiento, suspendiéndose el THR, se efectuó una citorreducción secundaria confirmando actividad tumoral, concluyéndose carcinoma refractario a quimioterapia y desceso de la paciente. Entre la totalidad de las pacientes no se registraron otros cánceres primarios.

## DISCUSIÓN Y COMENTARIOS

Los tumores de ovario malignos, persisten como uno de los mayores problemas en ginecología oncológica, por carecer de metodología de detección, difícil diagnóstico, complejo tratamiento, limitada sobrevida, incierto pronóstico, etiopatogenia, y epidemiología aún no determinada (6\*, 9, 58)

Aunque la tasa de sobrevida a cinco años es superior al 90% en etapa I, cuando es estadio II confinado a la pelvis es de 70%, Sin embargo en estadio avanzado la sobrevida es menor de 30%, las supervivientes requieren un proyecto de seguimiento para considerar las mejoras en la calidad de vida, detección de salud y TRH, ya que la entidad que nos ocupa se observa en todas las épocas de la vida de la mujer ( 3, 5, 11, 12, 21, 58, 59 ) No se ha observado vínculo de TRH con carcinoma ovárico epitelial sin embargo recientes investigaciones (6, 20, 25, 39, 41, 42, 47, 48\*, 50, 52) han demostrado receptores estrogénicos y progestacionales, (75-50%) así como de 50% en carcinoma de células germinales Es por tanto controvertido su empleo en sobrevivientes (11, 21, 37, 42, 59) motivo de nuestra investigación

El estudio presente muestra el análisis de 2943 neoplasias ováricas tratadas en la Clínica de Tumores de ovario del Hospital de la Mujer, de la Secretaría de Salud, en un lapso de 30 años, con 566 malignidades con una sobrevida global de 302,(53%) incluyendo tumores metastáticos (8 82%), entre las cuales sólo 83 mujeres afectadas (27%) recibieron TRH en diversas modalidades

Sólo se incluyeron los casos que terminaron su protocolo de tratamiento completo, que lleva un año en promedio, después de cirugía, terapia adyuvante con segunda mirada, y como condición sine qua non, libre de actividad tumoral, con métodos clínicos, iconográficos, y marcadores tumorales específicos según estirpe histogenética Se excluyeron los casos de tratamiento hormonal paliativo en enfermedad avanzada(50.9,6\*)

El análisis de la edad permite confirmar la incidencia en nuestro ambiente de carcinomas ováricos en pacientes jóvenes, observados sólo en la literatura en personas afectadas de carcinoma de células germinales Es impresionante el porcentaje (73 49%) de enfermas menores de 50 años y por tanto requirieron la extirpación de ambas gónadas, por lo extenso de la enfermedad, no siendo factible la cirugía conservadora motivo por el cual en este grupo es indispensable la THR, haciendo énfasis en tres pacientes perimenárquicas que se sometieron a régimen estrógenos-progesterona para inducir el adecuado desarrollo físico y caracteres sexuales secundarios En esta experiencia no existe parangón en reportes internacionales, aunque la tendencia actual es efectuar tratamiento conservador en vista de la buena respuesta con quimioterapia adyuvante, particularmente esquemas del tipo PAC (platino-adriamicina-ciclofosfamida) para epiteliales y BEP (bleomicina-etopósido-platino) para germinales, además de topotecán, doxorubicina, y paclitaxel para las recurrencias (6\*, 9, 10, 11, 27, 28, 29, 58, 59) El resto de los casos (26 51%), la THR estuvo sustentada en aspectos conducentes a los factores preventivos y terapéuticos del síndrome climatérico, perimenopáusico tardío, y aún en la senectud (39, 43)

A pesar del señalamiento en diferentes reportes de factores de riesgo como la nuliparidad, y baja paridad, así como la protección del embarazo como preventivo, esta variable revela en este estudio, el poco impacto en la incidencia, pues la mitad de todos nuestros casos son multiparas, y grandes multiparas, por tanto epidemiológicamente no tienen significancia (6\*, 28, 31)

Todos los reportes enfatizan la alta incidencia de carcinomas epiteliales, siguiendo los de células germinales y en menor cuantía los del estroma gonadal, También así lo demuestran el universo de las estirpes basadas en la clasificación histogenética, con los señalamientos de la OMS (28, 36) Son de particular interés el grupo de neoplasias del estroma gonadal por ser productores de esteroides, con repercusiones en los órganos diana y por su indispensable conocimiento para la TRH. (25,47, 48\*) Los estrógenos, progestágenos, y andrógenos constituyen los marcadores tumorales de estas interesantes neoformaciones

Básicamente el tratamiento del carcinoma ovárico epitelial es la cirugía que involucra la histerectomía abdominal, salpingooforectomía bilateral, omentectomía, apendicectomía, y resección de los depósitos secundarios, sin olvidar la tendencia de este tipo histológico a invadir fundamentalmente por vía transcelómica, con el mismo criterio se abordan quirúrgicamente los cánceres de células germinales, señalando su tendencia metastazante por vía linfática por lo cual se ha involucrado la linfadenectomía complementaria en ambos tipos Para las neoplasias del estroma gonadal habitualmente es suficiente la HTA y SOB por su tendencia a la invasión directa y limitada capacidad metastazante Definitivamente la cirugía conservadora sólo se contempla en niñas, adolescentes, y jóvenes con requerimiento de conservación de función gonadal y reproductiva

Este criterio quirúrgico se llevó a efecto en la casuística mostrada, insistimos en la responsabilidad de establecer rigurosamente la extensión del padecimiento, mediante el estudio preoperatorio protocolizado, historia clínica, examen clínico cuidadoso, estudio iconográfico, colpocitología, biopsia endometrial y marcadores tumorales

Durante la laparotomía, el examen pélvico-abdominal, vísceras intraperitoneales, diafragmas, retroperitoneo, zonas linfoportadoras, toma de muestra de ascitis y en ausencia lavado peritoneal para estudio citológico, que permita la clasificación por estadios, terapia adyuvante y pronóstico, indispensable el estudio histopatológico transoperatorio, que oriente la extensión de la cirugía La segunda mirada es actualmente discutida por no incidir en la sobrevida, sin embargo permite determinar enfermedad residual para continuar con una segunda línea de quimioterapia

Del total de sobrevivientes 57 pacientes (68.67%) se encontraron en estadio I, que implica un buen pronóstico y por lo mismo una buena confianza para THR, Respecto a los estadios avanzados 17 (20.48%) existe buena respuesta al tratamiento primario con THR instituido, y sólo detectamos una recidiva dos años después de la terapéutica, merece especial mención un caso de doble primario, carcinoma cervicouterino etapa IV y cistoadenocarcinoma endometriode bilateral estadio IIIc, tratada con cirugía citorrreductora, Qt y Rt, siete años de sobrevida THR con andrógenos combinados por cinco años y uno con estrógenos-progestágenos en buen estado de salud, y sin actividad tumoral a la fecha y con 39 años de edad

Basados en experiencias clínicas con hormonoterapia paliativa y supresiva en cánceres ginecológicos, mama y endometrio (7) más recientemente con la identificación de receptores hormonales específicos, en muestras tisulares normales y con más precisión en carcinomas, definidos por tanto como estrógeno dependientes, se instituyó la terapéutica apoyada en andrógenos y progestágenos, inicialmente paliativa y posteriormente adyuvante, a continuación se utilizaron los antiestrógenos para evolucionar a los moduladores de receptores estrogénicos específicos (SERM) ,como el tamoxifeno y en la segunda generación, el raloxifeno (4, 6, 7, 9, 20, 21, 25, 26, 37, 39, 41, 42, 47, 48\*, 50, 52)

Desde el advenimiento de la estrógenoterapia para el climaterio, hace ya 60 años, se observaron algunos riesgos, destacando las hiperplasias endometriales (20-30%) atípicas, ahora designadas como complejas, adenocarcinoma de endometrio, incremento de cáncer mamario, que en reportes observacionales es controvertido

En cáncer ovárico los estudios observacionales son diversos, sin embargo no se ha establecido ningún vínculo de THR con esta neoplasia

Con la presencia de receptores hormonales se ha puesto en duda la utilidad de THR, creándose controversias al respecto y las experiencias en la literatura son muy exiguas y muy posiblemente, por la historia natural de esta neoplasia en que se afirma que el 70% de los casos se encuentra en etapa avanzada al momento de solicitar su atención y ante el riesgo de recurrencia e incidencia en la pobre supervivencia, es que la TRH es estas pacientes se ha limitado

Como se advirtió en el análisis de la edad en más de dos tercios de las afectadas, resultaron menores de 50 años, dando como consecuencia un síndrome climatérico postquirúrgico florido, con temprano requerimiento de THR y aun más ostensible en mujeres jóvenes para el adecuado bienestar bio-psico-sexual

En conclusión, la THR está indicado, prácticamente en todos los casos, con el fin de aliviar el síndrome vasomotor, déficit agudo de estrógenos, para la carencia crónica, considerada como una endocrinopatía manifiesta por atrofia génito-urinaria, trastornos cognoscitivos, enfermedad de Alzheimer, alteraciones psico-emocionales, problemas metabólicos, destacando las dislipidemias y sus consecuencias, enfermedad cardiovascular y más tardíamente la osteoporosis

Se pueden sintetizar los objetivos de THR en tres aspectos

1 -Mantener la salud de las pacientes climatéricas sanas Disminuir los síntomas agudos y crónicos de hipoestrogenismo, retrasar la enfermedad vascular y osteoporosis

2 -En pacientes enfermas, las mismas intenciones anteriores, sin exacerbar sus trastornos de base

3 -En sobrevivientes de cáncer, los mismo objetivos, evitando las recurrencias del tumor primario y prevención de nuevas neoplasias



Las guías terapéuticas utilizadas en este estudio observacional se enumeran de la siguiente manera

1 -Andrógenos combinados Enantato de testosterona 50mg con valerianato de estradiol 4mg IM, cada 30 días, substituido en la última década por enantato de prosterona 200mg con 4mg de valerianato de estradiol IM, cada 30 días por cinco años, después de los cuales y sin contraindicación, continuar con estrógenos combinados orales Esquema recomendable para cáncer ovárico epitelial, carcinoma de células germinales y tumores de la teca-granulosa. (feminizantes)

2 -Estrógenos combinados Por vía oral, estrógenos naturales conjugados 0.625mg con medrogestona 5mg, en pacientes tratadas de tumores del estroma gonadal virilizante del tipo androblastoma (Sertoli - Leyding), de células hiliares y de células lipoides También indicado después del uso de andrógenos por 5 años, antes señalado y sin evidencia de actividad tumoral, el programa se extiende hasta los 65 años de edad y bajo control óptimo a largo plazo

3 -Tibolona 2.5mg derivado de 19 nortestosterona, pacientes con intolerancia o contraindicaciones de estrógeno También como alternativa de andrógenos parenterales

4 -Estrógenos naturales conjugados locales Dada a pacientes después de 65 años y/o datos de atrofia genito-urinaria y dispareunia

5 -Andrógenos locales En etapa de senectud y en atrofia vulvar, craurosis y prurito vulvar, no omitir el diagnóstico de NTV y carcinoma vulvar No existe preparado en el comercio, se recomienda el uso de propionato/fenilpropionato/isocaproato/decanoato de testosterona 250mg en emulsión con 100mg de vaselina sólida, para aplicación vulvar diariamente

## CONDICIONES

Concluir el tratamiento protocolizado del carcinoma ovárico y terapia adyuvante, sin actividad tumoral, descartando otras neoplasias primarias y contraindicación para TRH generales

## CONTRAINDICACIONES PARA TRH

Hay contraindicaciones metabólicas primordiales, como la alteración de la función hepática Los estrógenos son fragmentados en el hígado, se excretan por bilis y se reabsorben en el intestino (circuito enterohepático), otra es la falla renal por depuración, impidiendo la eliminación final Una alternativa es el uso de TRH transdérmicos, sin embargo existe el riesgo del paso directamente a los órganos diana por vía sanguínea, sin proteína fijadora de hormonas sexuales, por tanto, es obligado evaluar riesgo beneficio En las dislipidemias, se conoce el efecto protector de TRH, incrementando las lipoproteínas de alta densidad (LAD) y disminución de lipoproteínas de baja densidad (LBD) En pacientes con triglicéridos altos en particular hipertrigliceridemia grave (más de 250mg/dl) se produce pancreatitis y los estrógenos precipitan esta complicación

En la tromboflebitis aguda y en la trombosis venosa profunda y por acción vasodilatadora, daño endotelial e hipercoagulabilidad, el riesgo de tromboembolia pulmonar (TEP) alteraciones comunes en enfermedad vascular, diabetes mellitus y cánceres ginecológicos, se incrementa notablemente este riesgo

Se ha señalado como contraindicaciones la migraña y trastornos convulsivos La cefalea vascular por vasodilatación de arterias cerebrales, más común en la mujer, la experiencia clínica demuestra que los estrógenos el tono vascular y su privación exacerba la migraña, se recomienda a la estrogenoterapia, agregar progestágenos entre 4-12 semanas después de instituido el tratamiento

Contraindicaciones formales son la presencia de neoplasia hormonodependiente sin el tratamiento específico y sin la evaluación del estado de salud en general, siempre tener en mente que el beneficio supere el riesgo y ofrecer una mejor calidad de vida.

#### PROTOCOLO DE VIGILANCIA ÓPTIMA

Considerando el controversial problema, en la Clínica de Tumores de Ovario, se ha estructurado un protocolo de seguimiento a largo plazo, que ha permitido conocer la supervivencia en carcinomas ováricos con una vigilancia trimestral después del tratamiento integral, con investigación clínica, iconografía y marcadores tumorales para detectar recurrencias del cáncer, otras neoplasias y salud en general Después del tercer año la consulta es semestral y el seguimiento es de por vida Es por consiguiente que se conoce a las sobrevivientes por más de 20 años

Finalmente la TRH en base al estudio observacional, presentado es útil en pacientes que han superado el impacto nocivo del cáncer ovárico, ofreciendo nuevas perspectivas de vida, basado en un adecuado conocimiento informado así como decisiones conjuntas, comunicando riesgos, beneficios y compromisos para un cambio de vida que involucra otros aspectos de la salud como dieta de reducción, frutas y verduras para peso óptimo, calcio suplementario, cambio de conducta ejercicio, evitando consumo de tabaco y alcohol (8, 33, 35, 45, 46, 54)

Solo se implementó en TRH al 27% de pacientes que sobrevivieron al cáncer ovárico, por diversas causas entre las que destacan Contraindicación como la insuficiencia venosa, tromboflebitis profunda, a una de las cuales se le insertó un filtro de Greenfield dos semanas antes de la intervención quirúrgica y administración de anticoagulantes En otras instancias por edad avanzada, alto costo de medicamentos y no aceptación del reemplazo Es razonable mencionar que algunas de estas pacientes, resultaron afectadas tardíamente de problemas atróficos urogenitales, como vaginitis atrófica, incontinencia urinaria de esfuerzo, que se han involucrado al protocolo de TRH con estrógenos conjugados naturales locales

## PROSPECTIVOS

Se hace hincapié en la necesidad de investigar los factores epidemiológicos, riesgos y patogenia del cáncer ovárico que conduzca a promover proyectos de prevención, así como una metodología sistematizada para un diagnóstico precoz de éste que persiste como el mayor problema en oncología ginecológica (31, 57)

Queda el campo abierto a la investigación para el uso de moduladores de receptores estrogénicos específicos, y el estudio en el tejido neoplásico de receptores hormonales que favorezca el empleo de hormonoterapia adyuvante, y la confiabilidad, motivo de esta tesis del TRH en sobrevivientes de cáncer ovárico (4, 6, 20)

## CONCLUSIONES

- 1 - El THR en sobrevivientes de cáncer ovárico no presenta repercusiones nocivas en el estudio observacional en pacientes a largo plazo
- 2 -El reemplazo hormonal a largo plazo mejora las condiciones de vida, en las pacientes con seguimiento de hasta 22 años.
- 3 - El THR específico para estirpe epitelial y germinales es conveniente el uso de andrógenos por 5 años, sustituido por estrógenos combinados a largo plazo Los del estroma gonadal virilizantes de primera intención el uso de estrógenos combinados
- 4 - La condición sine qua non es haber concluido un protocolo terapéutico integral, y sin datos de actividad tumoral
- 5 - La inducción del desarrollo físico y caracteres sexuales secundarios en pacientes perimenárgicas, se induce con estrógenos progestágenos de manera secuencial, temprana y al concluir el tratamiento de carcinoma
- 6 - La vigilancia óptima en sobrevivientes de cáncer de ovario con THR incluyó vigilancia continua, estudio iconográfico, marcadores tumorales específicos de acuerdo a estirpe histológica, y detección de otras neoplasias primarias
- 7 - En la Clínica de Tumores de Ovario se estableció seguimiento de 83 pacientes con THR, con seguimiento de 2 a 21 años Reportándose un sólo caso de recidiva en 2 años de THR



## PROSPECTIVOS

Se hace hincapié en la necesidad de investigar los factores epidemiológicos, riesgos y patogenia del cáncer ovárico que conduzca a promover proyectos de prevención, así como una metodología sistematizada para un diagnóstico precoz de éste que persiste como el mayor problema en oncología ginecológica (31, 57)

Queda el campo abierto a la investigación para el uso de moduladores de receptores estrogénicos específicos, y el estudio en el tejido neoplásico de receptores hormonales que favorezca el empleo de hormonoterapia adyuvante, y la confiabilidad, motivo de esta tesis del TRH en sobrevivientes de cáncer ovárico (4, 6, 20)

## CONCLUSIONES

- 1 - El THR en sobrevivientes de cáncer ovárico no presenta repercusiones nocivas en el estudio observacional en pacientes a largo plazo
- 2 -El reemplazo hormonal a largo plazo mejora las condiciones de vida, en las pacientes con seguimiento de hasta 22 años.
- 3 - El THR específico para estirpe epitelial y germinales es conveniente el uso de andrógenos por 5 años, sustituido por estrógenos combinados a largo plazo Los del estroma gonadal virilizantes de primera intención el uso de estrógenos combinados
- 4 - La condición sine qua non es haber concluido un protocolo terapéutico integral, y sin datos de actividad tumoral
- 5 - La inducción del desarrollo físico y caracteres sexuales secundarios en pacientes perimenárgicas, se induce con estrógenos progestágenos de manera secuencial, temprana y al concluir el tratamiento de carcinoma
- 6 - La vigilancia óptima en sobrevivientes de cáncer de ovario con THR incluyó vigilancia continua, estudio iconográfico, marcadores tumorales específicos de acuerdo a estirpe histológica, y detección de otras neoplasias primarias
- 7 - En la Clínica de Tumores de Ovario se estableció seguimiento de 83 pacientes con THR, con seguimiento de 2 a 21 años Reportándose un sólo caso de recidiva en 2 años de THR



## RESUMEN

El TRH ha demostrado un beneficioso impacto en los síntomas del climaterio, en el síndrome vasomotor, atrofia urogenital, funciones cognoscitivas, cardiovasculares y osteoporosis. Se ha implementado el tratamiento a pacientes enfermas con la misma intención, sin alterar el padecimiento de base. El TRH para sobrevivientes de cánceres ginecológicos ha sido controvertido, esta investigación retrospectiva, observacional descriptiva y crítica, se realizó en una serie de 2943 casos de neoplasias de ovario tratados en el período del 1° de junio de 1971 al 31 de mayo de 2001, en la Clínica de Tumores de Ovario del Hospital de la Mujer, de la Secretaría de Salud.

En estos 30 años resultaron 566 malignidades con supervivencia de 302(53%), al tratamiento protocolizado con cirugía y terapia adyuvante. Se involucró la resección de ambas gónadas, HTA, omentectomía, apendicectomía y extirpación de los depósitos secundarios del cáncer. Se instituyó TRH a 83 pacientes (27%) sin actividad tumoral, el 73% de los casos correspondieron a mujeres menores de 50 años, tres de ellas perimenárquicas. La estirpe epitelial se observó en 52 afectadas, en 20 pacientes, carcinoma de células germinales y en 10 con tumor del estroma gonadal, y un metastásico de ovario primario en mama. También se registró un caso de carcinoma doble primario, carcinoma endometrioide con carcinoma cérvico uterino, estadio IIIc y IV respectivamente. Se emplearon andrógenos combinados parenterales en pacientes tratadas de carcinomas epiteliales, en cáncer de células germinales y del estroma gonadal del tipo feminizante, después de cinco años, fueron substituidos por estrógenos-progestágenos orales, con opción hasta los 65 años. En instancias con tumores del estroma gonadal virilizantes, se implantó TRH con estrógenos-progestágenos orales. En las tres pacientes perimenárquicas, se les indujo el desarrollo físico y caracteres sexuales secundarios con estrógenos-progestágenos secuenciales, otras alternativas Tibolona, estrógenos y andrógenos locales e estableció un protocolo óptimo de seguimiento clínico trimestral en los primeros dos años y semestral después del tercer año y a largo plazo, estudios iconográficos (USG, Mastografía, SOM, TAC, DMO), selectivos y marcadores tumorales específicos, para evaluar la salud general, recidivas, y la generación de otros cánceres primarios. Sólo se registró un caso de recurrencia llevándose a efecto una citorreducción secundaria, y quimioterapia de segunda línea. El TRH es útil para mejorar la calidad de vida en sobrevivientes de cáncer ovárico hasta por 22 años en este estudio. El carcinoma de ovario persiste como un reto en oncología ginecológica.



## IMÁGENES

Imagen número 1 Paciente postmenarquica inmediata

Imagen número 2 Tumor de Células Germinales Teratoma embrionario

Imagen número 3 Carcinoma Epitelial

Imagen número 4 Metástasis a epiplón

Imagen número 5 Metástasis a apéndice y linfáticos

Imagen número 6 Carcinoma Seroso con ruptura espontánea

Imagen número 7 Invasión de epiplón y colon transverso

Imagen número 8 Carcinoma Seroso Papilar, con invasión a la cápsula

Imagen número 9 Obsérvese la intensa proliferación al corte

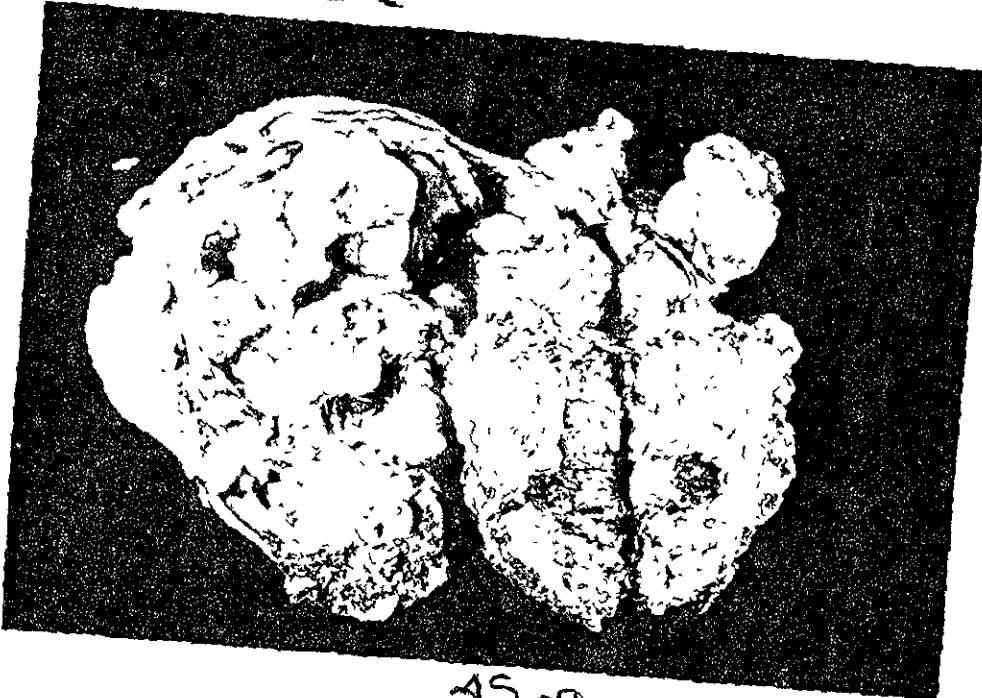
Imagen número 10 Tumor de Células germinales Bilateral en adolescente

Imagen número 11. Al corte no se aprecia tejido ovárico sano



( 1 )

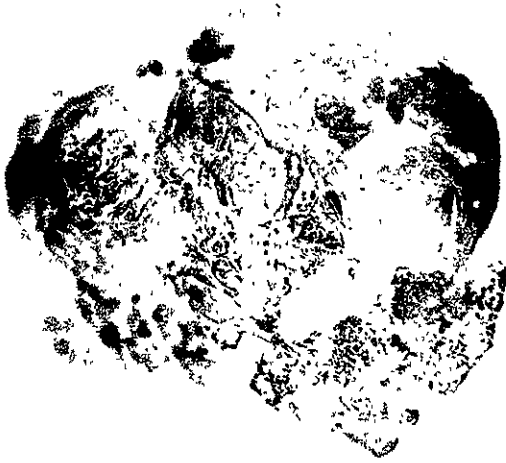
TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



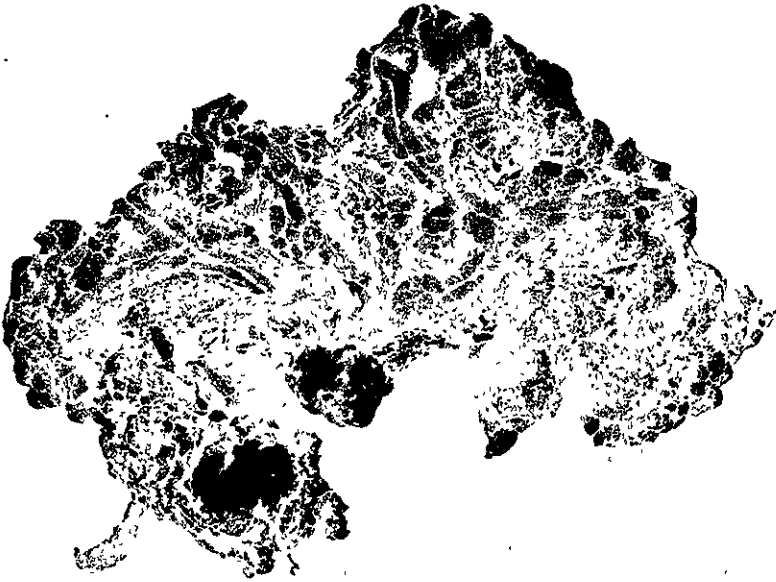
( 2 )

45-a

(3)



(4)

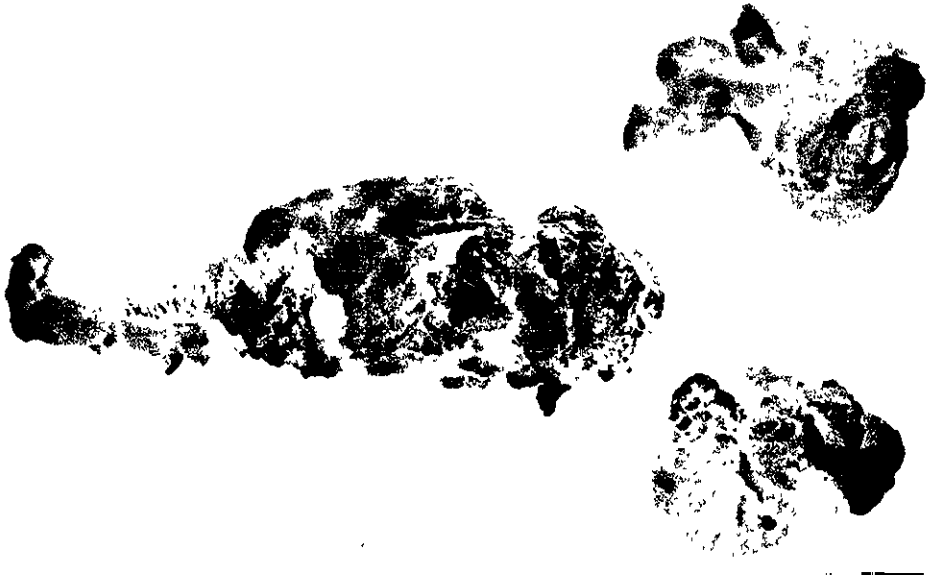


45-b

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



(5)



TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

95-C

(6)



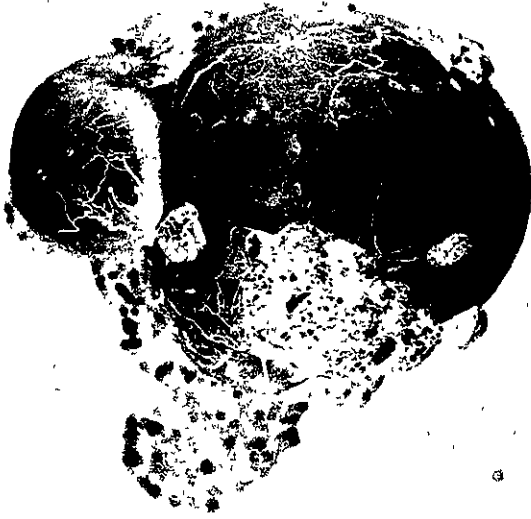
(7)



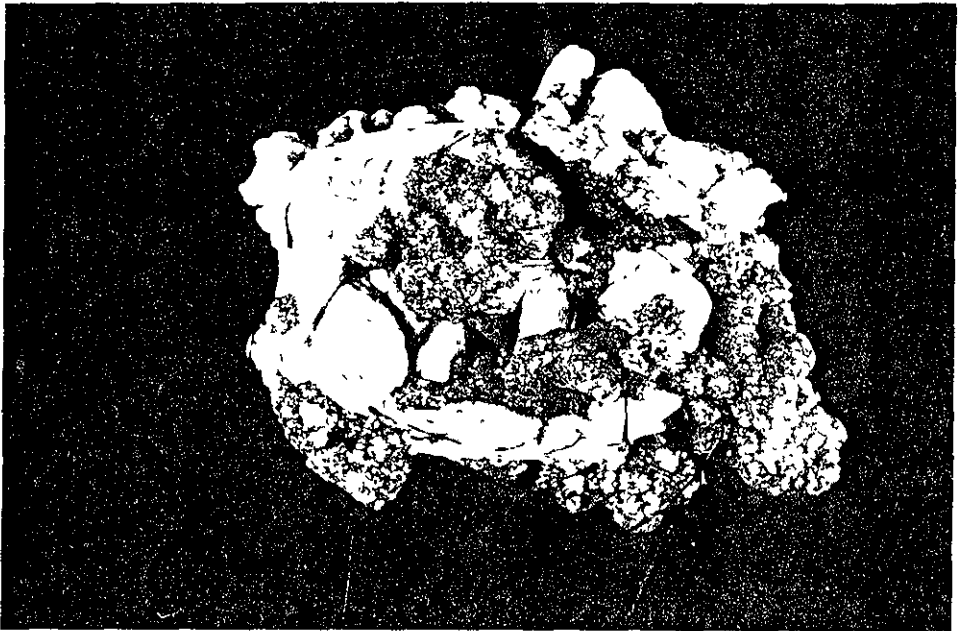
45-d

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

( 8 )



( 9 )



As e

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

( I )



( II )



45-f

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 -Ahued Ahued Roberto-C Fernández del Castillo S Ginecología y Obstetricia aplicadas JGH editores
- 2 -American Collage of Obstetrician and Gynecologist Hormone replacement therapy in women theated for endomtrial cancer ECOG Committee opinion 235 Washington, DC ECOG, 2000
- 3 -American College of Obstetrician and Gynecologist Hormono replacement therapy ACOG Educational bulletin 247 Washington, DC ACOG, 1998
- 4 -American College of Obstetrician and Gynecologist. Hormone replacement therapy in women with previously theated brest cancer Committee opinion 226 Washington, DC ECOG, 1999
- 5 -American Collage of Obstetrician and Gynecologist Health maintenance for perimenopausal women Ecog technical bulletin 210 Washington, dc ECOG, 1995
- 6\* -American College of Obstetrician and Gynecologist Ovarian Cancer ECOG Committee opinion 235 Washington, DC ECOG, 2000
- 7 -American College of Obstetrician and Gynecologist Tamoxifen and endometrial cancer ECOG committee opinion 232 Washington, DC ACOG, 2000
- 8 -Baran, D T , Osteoporosis Técnicas de vigilancia y tratamientos alternativos Cuidados de salud posmenopáusicos Clin Ginecol Obstet 1994, 2 321-336
- 9 -Baker, V, V , Opciones terapéuticas para el cáncer ovárico Actualización en cirugía y oncológica ginecológicas Clin Obstet Ginec 2001, 4 485-492
- 10 -Balat, O, Mohammed, E , Kudelka, A P , Verschraegen, C F , Kavanagh, J , frontiers of Ovarian Cancer Therapy Cancer Control Journal 1997,3 1 8
- 11 -Basil, J B., Mutch, D G , Utilidad del tratamiento de restitución hormonal en sobrevivientes de cáncer Actualización en cirugía y oncológica ginecológicas Clin Obstet Ginec 2001 3 431-442
- 12 -Berga, S , Tratamiento hormonal de la menopausica enferma Cuidados de salud postmenopausicos Clint Ginec Obstet 1994, 2 231-244
13. -Bopp, B L , Séller, B D , Perdida de oocitos y perimenopausia Clin Obstet Ginec Obstet 1998, 4 851-862
- 14 -Botella Llusia, Tratado de Ginecología 14ª edición, editorial Diaz de Santos
- 15 -Cano Sánchez
- 16 -Clinicas de Norte América Menopausia, 2000
- 16\*-Enciclopedia Médica quirurugica francesa, capitulo menopausia
- 17 -Ettinger, B , Reposición hormonal y cardiopatía coronaria Estrategias para la conservación de la salud Clin Ginec Obstet 1990, 4 701-717
- 18 -Gen 18 10-11.Sagrada Biblia ED Nacar-Colunga xx
- 19 -Gen 21 1-2 Sagrada Biblia ed Nacar-Colunga xx
- 20 -Geisinger, K R , Rerens, M E , Duckett, Y , The effects of estrogen, progesterone, and tamoxifen alone and in combination with cytotoxic agents against human ovarian cancer in vitro Cancer1990, 65 1055-1069
- 21 -Guidozzi, F , Daponte, A , Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors Cancer 1999, 86 1013-1018

- 22 -Guidozzi franco Estrogen Replacement Therapy for Ovarian Carcinoma Survivors Cancer 1990, 65 1055-1069
- 23 -J Gonzalez Merlo Ginecología, capítulo menopausia
- 24 -Harrington, D M , Hormonas sexuales y fisiología cardiovascular normal en la mujer Cardiopatía en la mujer Julian-Werger, D-Med. 1999, 16 221-239
- 25 -Harding, M, Cowan, S Hole, D , Estrogen and progesterone receptors in ovarian cancer Cancer 1990 65 486-472
- 26\* -Hernández-Sampieri R, Fernández Collado, C, Baptista Collado P , Metodología de la investigación Mc Graw Hill, 2002
- 26 -Hoeger, K M, Guzick, D S , Uso de andrógenos en la menopausia Controversias en ginecología. Clin Obstet Ginec 1999, 4 805-814
- 27 -Internet (medavis/database/genra/13 htm) A ten-year Study Provides New Information Regarding Survival Rates of Women Treated for Ovarian Cancer The Society of Gynecologic Oncologist 1998
- 28 -Internet (208/00950) ([cancerweb@www.grayLab.ac.uk](mailto:cancerweb@www.grayLab.ac.uk)) Ovarian Epithelial Cancer National Cancer Institute Agosto,1998
- 30 -Internet([tyrgan.com/ovarian.htm](http://tyrgan.com/ovarian.htm)) OvarianCancer Tirgan,Oncology Associates Marzo,1999
- 31 -Internet (208/05375) ([cancerweb@www.grayLab.ac.uk](mailto:cancerweb@www.grayLab.ac.uk)).Prevention of Ovarian Cancer National Cancer Institute Julio,1998
- 32 -Internet (208/05145) ([cancerweb@www.grayLab.ac.uk](mailto:cancerweb@www.grayLab.ac.uk)) Screening for Ovarian Cancer National Cancer Institute Mayo,1998
- 33 -Kass-Annese, B , Tratamientos alternativos para la menopausia Menopausia nuevas opciones terapéuticas Clin Obstet Ginec 2000, 1 151-169
- 34 -Klein, N A , Soules, M R , Cambios endocrinos en la perimenopausia Clin Obstet Ginec 1998, 4 863-870
- 35 -Lappe, J M., Tinley, S T , Prevention of osteoporosis in women treated for hereditary breast and ovarian carcinoma. Cancer 1998, 83 830-834
- 36 -Lc 1 13-18 Sagrada Biblia ED Nacar-Colunga xx
- 37 -Mahavm, V , Buller, R E , Tratamiento de reposición de estrógenos en sobrevivientes de cáncer endometrial y mamario Controversias en ginecología Clin Obstet Ginec 1999, 4 785-795
- 38 -Marsch, M S , Stevinson, J C , Tratamiento de reposición hormonal y cardiopatía Cardiopatía en la mujer Julian-Wenger ED-MED 1999, 18 253-268
- 39 -Masood, S, Heithann, J , Nuss, R C Clinical correlation of hormone receptor status in epithelial ovarian cancer Gynecol Oncol 1989 34 57-67
- 39 -Miller, K L , Tratamiento de reposición hormonal en la anciana Ginecología geriátrica Clin Obstet Ginec 1996, 4 847-864
- 40 -Nachtigall, L E , Síntomas de la perimenopausia Clin Obstet Ginec 1998, 4 871-876
- 41 -Nash, J D, Ozols, R F., Smith, J F , Estrogen and antiestrogen effects on the growth of human epithelial ovarian cancer in vitro Obstet Gynecol 1989, 73 1009-1017
- 42 -Nason, F G, Nelson, B E , Estrógenos y progesterona en cáncer mamario y ginecológico de otro tipo Cuidados de salud posmenopáusicos, Clin Ginec Obstet 1994, 2 245-269

- 43 -Nygaard, I E, Tratamiento farmacológico de la disfunción del piso pélvico Uroginecología y disfunción del piso pélvico Clin Ginec Obstet. 1998, 4 829-844
- 44 -Ortuño L M Salazar, CH, a, Climaterio y menopausia Definición y epidemiología Avances en el estudio y tratamiento del climaterio ED DR JOSE LOPEZ DOMÍNGUEZ 2001 7-12
- 45 -Pejovic, T, Olive, D I, Uso Contemporáneo de la densitometría ósea Controversias en la ginecología Clin Obstet, Ginec 1999, 4 797-803
- 46 -Parker-Jones, K, Menopausia y función cognoscitiva. Estrógenos y tratamientos alternativos Menopausia. Nuevas opciones terapéuticas Clin Obstet Ginec 2000, 183-190
- 47\* -Peter G Rose Frank Reale Christopher Richard Pronostic Significance of estrogen and Progesterone Receptors in Epithelial Ovarian Cancer O&G Vol 76, NO 2, August 1990,258-262
- 47 -Pujol, P., Daures, J P, Thezenas, S, Guilleux, f, Rouanet, P, Grenier, J, Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause Cancer 1998 83 698-705
- 48\* -Rose, P G, Reale, F R Longcope, C, Prognostic significance of estrogen and progesterone receptors in epithelial ovarian cancer Obstet Gynecol 1990 76 258-269
- 48 -Santiago Palacios, EMC capitulo menopausia
- 49 -Septien- González, J M., Morfin, J H, Clavello, A., Marín, A, Climaterio femenino Programa de actualización continua para el ginecoobstetra Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, a c, 1997-1998 PAC Go-1
- 50 -Simons, J P, Schols, A, Hoefnagels, J M., Westerterp, k R Velde, G P., Wouters, E F, Effects of medroxyprogesterone acetato on food intake, body composition, and resting energy expenditure in patients with advanced nonhormone-sensitive cancer Cancer 1998 -82 553-560
- 50\* Segismundo Rodríguez, Más allá de la Terapia Hormonal de Reemplazo Clásica
- 51 -Shewmon, D A, Lípidos, aterosclerosis y posmenopáusica Cuidados de salud posmenopáusicos Clin Ginecol Obstet 1994, 2 237-355
- 52\* Shiris Sheth and Chistopher Sutton menorragia, Isis medical media
- 52 -Slotman, B J., Nauta, J J., Rad, D R, Survival of patients with ovarian cancer Apart from stage and grade, tumor progesterone receptor content is a prognostic factor cancer 1990, 66 740-749
- 53 -Téllez-Domínguez, S., Problema medico, social y económico del climaterio en México Avances en el estudio y tratamiento del climaterio ED Dr Jose Francisco Lopez Domínguez 2001 23-26
- 54 -Tsourounis, C, Efectos clínicos de los fitoestrogenos Medicina alternativa en ginecología Clin Obstet Ginec 2001, 4 785-791
- 55 -T, Medico de cuerpos y almas ED Roca 1975 Caldwell
- 56 -Warren, M P, Kulak. J, ¿ Esta indicada la reposición de estrógenos en perimenopausicas? Clin Obstet Ginec Obstet Ginec 1998, 4 821-831
- 56\* -Mendez Ramirez, I, Namihira-Guerrero, D, Moreno-Altamirano, L, Sosa de Martínez, C, El Protocolo de Investigación Lineamientos para su elaboración y análisis ED Trillas VIII 2001

57\* -William W Beck Jr NMS Obstetrics and Gynecology, Ed W&W 4a edition, Menopause 391-403

57 -Wild, R , Factores de riesgo: valoración y medidas preventivas Perimenopausia Clin Obstet Ginec 1998; 4 911-919

58 -Zarate-Santamaria, A , Navarro-Oviedo E., Ramirez Palacios, C , Cruz-Cruz, D , Protocolos de la Clínica de Tumores de Ovario del Hospital de la Mujer Secretaria de Salud México 2002

58\*-Rodriguez, I M., Prat, J, Mucinous, Tumor of the Ovary A Clinicopathologic Analysis of 75 Borderline Tumors (of Intestind type) and carcinomas AMER J SURG PATH 2002, 26: 139-152

59 -Zarate-Santamaria, Cruz-Cruz, D , Ramirez Palacios, C , D , Navarro-Oviedo, E , Tumores de ovario en el climaterio-sobrevida y terapia de reemplazo hormonal, avances en el estudio y tratamiento del climaterio ED DR José Francisco López Domínguez 2001 79-95

59\*-Janovski, N A., Paramanandhan, T L , Ovarian Tumors Major Problems in Obstetrics and Gynecology W B Saunders 1973