



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

**“PERFIL DE LIPIDOS EN PACIENTES CON TERAPIA DE
REEMPLAZO HORMONAL A BASE DE VALERATO DE
ESTRADIOL EN EL SERVICIO DE CLIMATERIO DEL
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE”**

440.2015

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.**

P R E S E N T A:

DR. MAURICIO JAVIER ANGUAS GONZÁLEZ



ISSSTE

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. PATRICIA LORANCA MORENO

Ciudad de México

2015



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.

**“PERFIL DE LIPIDOS EN PACIENTES CON TERAPIA DE REEMPLAZO
HORMONAL A BASE DE VALERATO DE ESTRADIOL EN EL SERVICIO DE
CLIMATERIO DEL HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE”**

440.2015

Tesis realizada por **Mauricio Javier Anguas González** bajo la dirección del
Comité Revisor indicado, aprobada por el mismo y aceptada como requisito
parcial para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA.

AUTORIZACIONES

Revisor: _____
Dr. Ricardo Juárez Ocaña
Coordinador de Enseñanza e Investigación.

Revisor: _____
Dr. José Vicente Rosas Barrientos.
Jefe de Investigación.

Revisor: _____
Dr. Francisco Javier Alvarado Gay.
Coordinador de Ginecología y Obstetricia.

Director
de Tesis: _____
Dra. Patricia Loranca Moreno.
Biología de la Reproducción Humana.

A mis padres:

Marco Antonio y Ana Leticia de Guadalupe

Por haber confiado en mí, y por todo el apoyo que siempre me han brindado.

Para ustedes y para mis hermanos:

Marco Jesús y Leticia Angélica; quienes con su apoyo y muestras de cariño, me han motivado para seguir adelante.

AGRADECIMIENTOS.

Antes que nada quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mis asesores y guías de ésta tesis **Dra. Patricia Loranca Moreno** y al **Dr. José Hernández Sánchez** por haberme brindado la oportunidad de trabajar con ellos, por haber tenido la paciencia necesaria para ayudarme, por transmitirme sus conocimientos y por ser demasiados accesibles en todo momento.

Un agradecimiento muy especial al **Dr. Francisco Javier Alvarado Gay** por permitirme aprender de él. Ya que durante 4 años, estuvo a mi lado, aconsejándome y enseñándome a ser mejor médico y excelente ser humano.

Agradecimiento infinito al **Dr. Jaime Herrera Hoyos**, por ser maestro, padre, amigo y consejero durante mi formación en la licenciatura. Además de mi inspiración personal.

También deseo agradecer al **Dr. Jaime Herrera Cáceres** compañero incansable y amigo incondicional que me ha apoyado desde la formación universitaria.

Agradezco al **Dr. José Vicente Rosas Barrientos** por su grata colaboración, apoyo y valiosos consejos sobre este trabajo.

CONTENIDO

Página

1. Menopausia	
1.1 Introducción	1
1.2 Definiciones	1
1.3 Edad de la Menopausia y Factores asociados	2
1.4 Prevalencia e impacto clínico-epidemiológico	3
1.5 Fisiopatología	4
1.6 Manifestaciones Clínicas en la menopausia	5
1.6.1 Síntomas vasomotores	6
1.6.2 Síntomas vaginales	6
1.6.3 Síntomas urinarios	7
1.6.4 Alteraciones psíquicas	7
1.6.5 Síntomas cutáneos	8
1.6.6 Síntomas metabólicos	8
1.6.7 Síntomas Cardiovasculares	9
1.6.8 Osteoporosis	9
2. Tratamiento de la Menopausia	10
2.1 Medidas Generales	10
2.2 Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH)	11
2.2.1 Beneficios	12
2.2.2 Riesgos	12
2.2.3 Indicaciones	12
2.2.4 Contraindicaciones	13
2.3 Otras Alternativas Terapéuticas	13
2.3.1 Tibolona	13
2.3.2 Fitoestrogenos	14
2.3.3 Raloxifeno	14
3. Síndrome Metabólico	14
3.1 Criterios Diagnósticos. Definiciones	15
3.2 Relevancia del Síndrome Metabólico	16
3.3 Etiopatogenia. Fisiopatología	16
4. Síndrome Metabólico y Menopausia. Estado Actual	17
4.1 Revalencia	14
4.2 Definición del Síndrome Metabólico en la mujer	18
4.3 Cambios que ocurren en la peri o postmenopausia y su influencia sobre los factores de riesgo para el SM	18
4.3.1 Cambios en el peso y en la distribución de la grasa corporal	19
4.3.2 Insulinorresistencia "IR"	20
4.3.3 Metabolismo Lipídico	21
4.3.4 Tensión Arterial	22
4.3.5 Inflamación e hipofibrinólisis	22
4.3.6 Factores Gneticos	23
4.3.7 Otros Factores de Riesgo	23
5. Tratamiento del Síndrome Metabólico en la Menopausia	24
5.1 Prevención del Síndrome Metabólico	24
6. Importancia del Síndrome Metabólico en la Menopausia	24
7. Planteamiento del problema	26
8. Pregunta de Investigación	27

8.1 Objetivo General.....	27
8.2 Objetivos Especificos.....	27
9. Hipotesis.....	28
10. Material y Métodos.....	28
10.1 Diseño y Tipo de Estudio.....	28
10.2 Población de Estudio.....	28
10.3 Universo de Trabajo.....	28
10.3.1 Criterios de Inclusión.....	28
10.3.2 Criterios de Exclusión.....	29
10.3.3 Criterios de Eliminación.....	29
11. Metodología.....	32
12. Resultados.....	33
13. Discusión	41
14. Referencias Bibliográficas.....	42

INDICE DE FIGURAS

Página

1. Etapas del Climaterio. Tomado de la Sociedad Norteamericana de Menopausia 2012.....	2
2. Fisiopatología del Climaterio. Tomado de Williams Ginecología. John O. Schorge, Joseph I. Schaffer. Ed. Mc Graw Hill	5
3. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study. Rev Esp Cardiol. 2008; 61:299-310	9
4. Gráfica por Ocupación de las pacientes en estudio	33
5. Gráfica por Religión de las pacientes en estudio	34
6. Gráfica por Estado Civil de las pacientes en estudio	34
7. Gráfica de Niveles Hormonales	35
8. Gráfica de Tensión Arterial en pacientes con TRH	36
9. Gráfica de Niveles de Glucemia en Pacientes con TRH	37
10. Gráfica de Peso Promedio de las pacientes en estudio	38
11. Gráfica de Perfil de Lípidos de las pacientes estudio.....	39

INDICE DE CUADROS

Página

Tabla I. Definiciones propuestas para el diagnóstico del SM	15
Tabla II. Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico en la mujer.....	18
Tabla III. Definición Operacional de variables	30

RESUMEN

Autor: DR. ANGUAS GONZÁLEZ MAURICIO JAVIER

“PERFIL DE LIPIDOS EN PACIENTES CON TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL A BASE DE VALERATO DE ESTRADIOL EN EL SERVICIO DE CLIMATERIO DEL HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE”

Asesor: Dra. Loranca Moreno Patricia

Introducción: La menopausia es el último período que marca el cese de la función cíclica del ovario. En promedio aparece, entre los 45 y 55 años. Para la población femenina la menopausia es un factor de riesgo cardiovascular, después de la hipertensión arterial, el sobrepeso y la dislipidemia. La dislipidemia asociada al climaterio, se considera unos de los principales factores de riesgo cardiovascular.

Objetivo: Conocer las variaciones en el Perfil Lipídico de mujeres con terapia de reemplazo hormonal a base de 1 mg de Valerato de estradiol.

Material y Métodos: Estudio de cohortes históricas. Se estudiaron 68 pacientes, con climaterio quirúrgico. Se evaluó el perfil de lípidos al inicio de la terapia de reemplazo hormonal y cada tres meses durante 2 años.

Resultados: de las pacientes estudiadas, mostraron mejoría en 40% del perfil lipídico a lo largo de 2 años de terapia hormonal sustitutiva. Con respecto al peso de las pacientes, observamos disminución de forma progresiva de hasta 7 kg en 2 años de tratamiento. Lo que arroja una mejoría notable en los factores de riesgo cardiovascular y en la calidad de vida de las pacientes estudiadas.

Conclusiones: Posterior a la evaluación de nuestros resultados, es mandatorio iniciar terapia hormonal sustitutiva a las pacientes sin contraindicaciones para la misma. Para mejorar no solo la calidad de vida, sino también para disminuir los factores de riesgo cardiovascular, en nuestro caso la dislipidemia. Ya que actualmente es la principal causa de muerte en las mujeres mayores.

1. MENOPAUSIA Y CLIMATERIO

1.1 Introducción

Aunque se trata de un proceso fisiológico y natural en la vida de la mujer, las actitudes y creencias hacia ella, han variado ampliamente a lo largo de la historia. En el siglo XIX se consideró como un signo de enfermedad y decadencia.

Como consecuencia de los cambios hormonales que ocurren en esta etapa, algunas mujeres presentan síntomas que afectan a su calidad de vida, proporcionándoles una visión negativa de la menopausia y una excesiva medicalización. Por lo que hay que plantear la menopausia y el climaterio desde una óptica biosicosocial ya que la mayoría de los cambios que la acompañan, son los esperados con el paso de los años. Al mismo tiempo concurren otros acontecimientos personales familiares y laborales en el ciclo vital de la mujer, que pueden influir en su calidad de vida y que por lo tanto debemos de considerar.

Las estadísticas de la Organización Mundial de la Salud muestran que en pocos años se alcanzará la cifra mundial de **750 millones de mujeres postmenopáusicas**, y con el aumento en la expectativa de vida puede considerarse que la mujer pasará un tercio de vida en la menopausia.

1.2 Definiciones

La menopausia (**del griego *men* "mes" y *pausis* "desaparición"**), es el cese definitivo y permanente de la menstruación, como consecuencia de la deprivación estrogénica resultante de la pérdida folicular del ovario. Se corresponde con la fecha de última regla, siempre que haya transcurrido un período mínimo de doce meses consecutivos de amenorrea, sin otra causa patológica o psicológica aparente (**informe técnico de la OMS, 1981**). Es por tanto un diagnóstico retrospectivo.

La menopausia se caracteriza hormonalmente por un descenso evidente de la actividad ovárica, biológicamente por la detención de la fertilidad y clínicamente por la alteración del ciclo menstrual y una gran variedad de síntomas.

De acuerdo a la Sociedad Norteamericana de Menopausia.

Menopausia temprana: Menopausia natural o inducida que ocurre antes de la edad promedio de la menopausia natural (51 años) o con 45 años o menos.

Post menopausia temprana: Periodo de tiempo dentro de los 5 primeros años posteriores al último periodo menstrual, ya sea de forma natural o inducida.

Menopausia inducida: Cese permanente de la menstruación luego de la ooforectomía bilateral (menopausia quirúrgica), o de la ablación iatrogénica de la función ovárica (por quimioterapia o radiación pélvica).

Menopausia natural o espontánea: Última regla normal confirmada luego de 12 meses consecutivos de amenorrea sin causa patológica aparente.

Perimenopausia / Transición de la menopausia: Periodo de tiempo en el que el ciclo menstrual y cambios endocrinos ocurren pocos años antes y 12 meses después de la última regla normal resultado de la menopausia natural.

Menopausia prematura: Menopausia alcanzada a los 40 años o antes, natural o inducida.

Insuficiencia ovárica prematura: Pérdida de la función ovárica antes de los 40 años llevando a amenorrea permanente o transitoria (con frecuencia descrita como insuficiencia ovárica prematura o menopausia prematura).

		Fecha de la última menstruación (FMP)												
		-5			-4		-3		-2		-1	0	+1	+2
Terminología:		Reproductiva					Transición menopáusica			Posmenopausia				
		Incipiente		Máxima		Tardía	Incipiente		Tardía*	Incipiente*		Tardía		
							Perimenopausia							
Duración de la fase:		Variable					Variable			1 año	4 años	Hasta la muerte		
Ciclos menstruales:		Variable a regular		Regular			Duración del ciclo variable (diferencia >7 días del normal)		Omisión ≥2 ciclos e intervalo de amenorrea (≥ 60 días)		Ninguno			
Endocrino:		FSH normal			↑ FSH		↑ FSH			↑ FSH				

*Estas fases suelen caracterizarse por síntomas vasomotores † = elevado

(Fig. 1) Tomado de la Sociedad Norteamericana de Menopausia 2012.

1.3 Edad de la menopausia y factores asociados

El aumento progresivo de la esperanza de vida da lugar a que cada vez sea mayor el tiempo que una mujer puede vivir después de la menopausia. Este hecho, a su vez, genera una verdadera alerta mundial relacionada con los problemas de salud pública de la población mayor de 50 años y, en particular, de las mujeres.

Se estima que para el año 2030 habrá en el mundo alrededor de 1,200 millones de mujeres mayores de 50 años, es decir, casi tres veces la cifra actual. La mayoría de mujeres experimenta la última menstruación entre los **45 y 55 años**, con una

media en torno a los **50-51 años**, si bien en un pequeño porcentaje (**alrededor de 4%**), ello ocurre antes de los **40 años**.

La menopausia es una etapa en la vida de la mujer que se corresponde con la disminución gradual de la calidad y cantidad de los folículos ováricos, iniciándose a partir de los 35 años para establecerse definitivamente a **los 51 años**.

La menopausia temprana puede obedecer a diversas causas, que incluyen trastornos autoinmunes, exposición a radiación o quimioterapia, o distintos procedimientos quirúrgicos, entre ellos la histerectomía.

En un estudio multiétnico en Estados Unidos, la edad media de la menopausia fue de **51.4 años**. Dos estudios realizados en mujeres mexicanas mostraron una edad media de **48.2 y 48.5 años**. En España, la edad media de la menopausia se presenta alrededor de los **48 +- 3 años**.

Se ha estudiado la influencia de diversos factores ambientales siendo el "**tabaquismo**" el único asociado consistentemente con el adelanto de la menopausia.

Las "**condiciones socioeconómicas adversas**" también se asocian a una menopausia más temprana.

De los factores "**gineco-obstétricos**" la edad de la menarca no ha mostrado asociación con la edad de la menopausia. Se ha propuesto que la paridad, el tiempo de lactancia y el uso prolongado de anticonceptivos retardan la menopausia, aunque no hay estudios consistentes.

Sobre los "**factores alimentarios**", se informa que la dieta vegetariana retrasa la edad de la menopausia.

Existen sólidas evidencias sobre la influencia de los **factores genéticos** en las variaciones de la edad de la menopausia tanto **natural como quirúrgica**.

1.4 Prevalencia e impacto clínico-epidemiológico

La importancia que para los profesionales sanitarios ha adquirido la menopausia y el climaterio en los últimos años, se debe al incremento de la esperanza de vida lo que supone que un 40% de la vida de la mujer transcurre en menopausia.

Durante los últimos años se advierte un crecimiento significativo de la esperanza de vida de la mujer. Las mujeres en edad mediana representan alrededor del **12.2%** de la población general con una esperanza de vida de **80.02 años**, período de mayor riesgo por la coexistencia de los múltiples factores que integran el **síndrome metabólico**.

Este acontecimiento, unido al hecho de que la vida media de la mujer se alarga un promedio de **25 a 30 años después de la menopausia**, pone de relieve la importancia de proveer a la mujer de la mejor calidad de vida posible hasta su muerte, no solo por lo que significa socialmente, sino también desde el punto de vista de su salud y de su economía.

1.5 Fisiopatología

Desde la vida fetal y con el incremento de la edad, el ovario sufre una depleción folicular afectándose no solo el número de folículos sino también la calidad de estos.

La disminución del número de folículos se refleja en cambios hormonales significativos. Es característico el descenso de estradiol e inhibina y un incremento de la **hormona folículo estimulante (FSH)**.

La pérdida de la función ovárica es gradual (**4 a 6 años**), con ciclos menstruales de duración variable y se caracteriza por una concentración de **FSH mayor de 40 UI/L y menos de 25 pg/mL de estrógenos**. Adicionalmente, la estrona se convierte en el principal estrógeno (producido en la corteza suprarrenal, tejido adiposo y ovario), en tanto que los andrógenos, aunque están disminuidos, se vuelven más activos por la falta de oposición de los estrógenos.

Clásicamente se ha relacionado a la menopausia con el **agotamiento folicular ovárico**, pero diversos investigadores han apuntado la importancia del envejecimiento del Sistema Nervioso Central como elemento relevante en la presentación **del climaterio**.

Los cambios hormonales que tienen lugar, son la ausencia de respuesta del ovario al estímulo de las gonadotropinas hipofisarias con el consiguiente aumento progresivo de las cifras de **FSH en la transición menopáusica**, alcanzando su máximo nivel en la menopausia. **Aunque la hormona luteinizante también aumenta**, sus valores fluctúan dependiendo de los estrógenos circulantes.

La fuente de estrógenos en la postmenopausia, resulta de la conversión de precursores androgénicos, fundamentalmente **androstendiona, dehidroepiandrosterona (DHEA) y dehidroepiandrosterona sulfato (DHEA-S)**; procedentes de las glándulas suprarrenales, siendo clave en este proceso la **enzima aromatasa (P450-c)**, que se localiza en distintos tejidos como el adiposo, nervioso, óseo y otros. **La aromatasa del tejido adiposo es una fuente significativa de estrógenos en la mujer posmenopáusica con obesidad**.

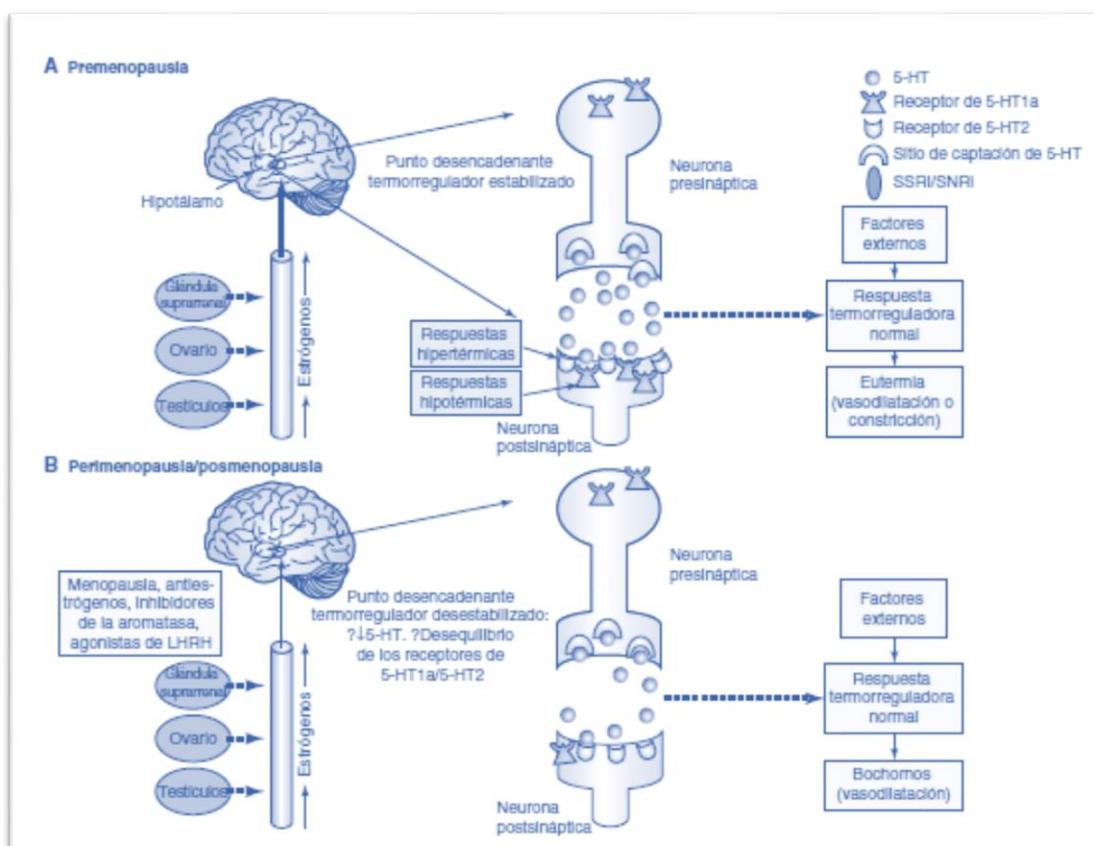
Los niveles séricos de estradiol y estrona descienden, siendo sintetizados en su mayor parte, **en el tejido adiposo a partir de los andrógenos**.

La progesterona es casi inexistente y proviene de las glándulas suprarrenales.

La testosterona proviene de las suprarrenales y del ovario así como de la conversión de la androstendiona en el tejido adiposo y el músculo. En las

mujeres posmenopáusicas la disminución de testosterona se asocia con **un aumento del riesgo cardiovascular independiente de otros factores**. En pacientes diabéticas, la concentración de testosterona libre, se asocia inversamente con **el grosor de la íntima-media carotídea**.

La secreción de DHEA y DHEA-S, disminuyen a partir de los 40 años; y podrían ser un componente más en el perfil de riesgo, pues la DHEA parece tener efectos directos al estimular la actividad del receptor activado por el proliferador peroxisomal (**PPAR- gamma**), **mecanismo por el cual disminuye la producción de triglicéridos** y la diferenciación de los adipocitos con la consiguiente disminución en la cantidad de grasas.



(Fig. 2) Tomado de Williams Ginecología. John O. Schorge, Joseph I. Schaffer. Ed. Mc Graw Hill.

1.6 Manifestaciones Clínicas en la menopausia

El origen de los síntomas asociados a la menopausia es complejo. El déficit estrogénico juega un importante papel, sin embargo otros factores: hormonales, como el descenso en la producción de andrógenos y no hormonales, como el envejecimiento, factores culturales, dietéticos y de estilos de vida, participan en la expresión de la morbilidad que aparece en esta etapa de la vida.

Los síntomas son:

A corto plazo: vasomotores. Alteraciones psíquicas y de la conducta.

A mediano plazo: genitourinarios y cutáneos.

A largo plazo: osteoporosis y síntomas cardiovasculares.

1.6.1 Síntomas vasomotores

Constituyen la manifestación clínica más característica del climaterio. **Los "sofocos" son el síntoma cardinal de la perimenopausia** y junto con alteraciones menstruales, el motivo de consulta más frecuente.

El "**sofoco**" es una repentina sensación de calor que es generalmente más intenso en la cara, el cuello y el pecho. La duración es variable pero el promedio es alrededor de 4 minutos. A menudo es acompañada de sudoración profusa que puede ir seguido de un escalofrío.

La prevalencia del sofoco es máxima en la transición a la menopausia tardía, y ocurre en aproximadamente **en 65 a 75% de mujeres**, en la mayoría de ellas es un síntoma transitorio. La condición mejora dentro de unos meses en cerca de 30% a 50% de mujeres y se resuelve dentro de 4-5 años en 85% y el 90% de las mujeres. Sin embargo, por razones poco claras, el 10 a 15% de las mujeres siguen teniendo sofoco por muchos años después de la menopausia. El mecanismo de producción de los "**sofocos**" es desconocido. Se especula que las oscilaciones en los niveles estrogénicos disminuyen el tono opiáceo hipotalámico y producen inestabilidad termorreguladora.

El "**sofoco**" se produce como respuesta del sistema nervioso a un aumento de calor corporal, provocando vasodilatación, aumento del flujo sanguíneo periférico y sudoración para perder calor periféricamente y así lograr disminuir la temperatura corporal central. Esa vasodilatación sucede por una alteración aguda y transitoria del centro termorregulador del hipotálamo en la que el nivel normal del termostato desciende y la temperatura corporal es considerada como elevada, desencadenándose esa respuesta. Pueden interferir notablemente con la actividad diaria provocando alteraciones del sueño y en consecuencia cuadros de fatiga e irritabilidad, disminución de la concentración y falta de memoria, todo esto llevando a un deterioro de la calidad de vida.

Diversos estudios observacionales muestran de manera consistente una asociación causal entre los síntomas vasomotores y la disminución de estrógenos, el insomnio, la cefalea y los mareos, aunque pueden estar presentes en mujeres con síntomas vasomotores intensos, no han mostrado una asociación causal con la disminución de estrógenos.

1.6.2 Síntomas vaginales

Los síntomas vaginales (incluyen sequedad, irritación y dispareunia) se presentan en alrededor del **30% de las mujeres durante la posmenopausia temprana y hasta el 47% de las mujeres durante el último período posmenopáusico**. A diferencia de los sofocos los síntomas vaginales suelen persistir o empeorar con la edad.

Las mujeres posmenopáusicas con síntomas vaginales suelen tener disminución del flujo sanguíneo vaginal y secreciones, hialinización de colágeno, fragmentación de elastina y proliferación de tejido conectivo vaginal. El fluido vaginal, que es ácido

antes de la menopausia, durante ésta etapa se vuelve más neutral, facilitando la proliferación de organismos entéricos asociados con la infección del tracto urinario.

El tratamiento con estrógenos es el único efectivo en revertir estos síntomas. Los efectos positivos de la Terapia de Reemplazo Hormonal son conocidos, mejorando el flujo sanguíneo, aumentando las secreciones vulvovaginales y engrosando los tejidos con cambios atróficos.

La sequedad vaginal, uno de los primeros motivos de consulta que algunas mujeres refieren asociado al coito, junto con la dispareunia, contribuye al descenso en la frecuencia de las relaciones sexuales, alterando la calidad de vida de la mujer.

La sexualidad se ve afectada por la disminución de la lubricación vaginal, menor duración de la fase orgásmica, menor expansión vaginal durante la excitación sexual, disminución de la secreción de estrógenos con disminución de la vascularización y disminución de la fortaleza de la vasculatura perineal. Estos cambios junto con la transformación corporal, pueden favorecer la disminución de la libido o interés sexual, aunque los factores que más influyen son múltiples y complejos destacando sobretodo los psicosociales.

1.6.3 Síntomas urinarios

Se presenta principalmente en la postmenopausia. El déficit estrogénico influye a medio plazo en la pérdida de colágeno tisular a nivel de la uretra y trígono vesical; lo que puede relacionarse con síntomas como "**micción imperiosa**" y "**polaquiuria**", aunque otros factores como la paridad, traumatismo del parto, prolapso uterino y ciertos fármacos, tienen un papel más relevante.

La infección urinaria en las postmenopausicas parece ser un problema frecuente, relacionado con alteración de la flora bacteriana por el cambio en el pH vaginal secundario a déficit estrogénico. Por lo que la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos locales mejora el trofismo urogenital, mejorando la sintomatología.

1.6.4 Alteraciones psíquicas.

Han sido estudiadas por varios autores con resultados contradictorios. Por observación, estos síntomas adquieren mayor importancia en el año que precede al cese de las menstruaciones.

La etiología es multifactorial. Ya que el bienestar emocional depende tanto de factores individuales como socioculturales. Los estrógenos endógenos están implicados en dicho bienestar puesto que **estimulan la síntesis e inhiben el catabolismo de la serotonina, neurotransmisor con efecto positivo sobre el humor.**

Hay dos factores emocionales propios de esta edad a considerar: el entorno familiar en esta etapa en la que la mujer puede vivir el "**Síndrome del nido vacío**" por la ausencia de los hijos que se independizan, devaluándose la autoridad materna y la

relación con la pareja que ante el alejamiento de los hijos vive la "crisis del reencuentro".

Un importante factor psicosocial es que la mujer se haya dedicado a la delicada labor de la crianza de los hijos y se encuentre con la dificultad de integrarse a su entorno ante la pérdida de ocupaciones y motivaciones.

1.6.5 Síntomas cutáneos

La piel sufre un proceso normal de envejecimiento con disminución del contenido de colágeno, de la vascularización, del contenido de agua, de la actividad mitótica y desaparición de las fibras elásticas.

Piel y tejido conjuntivo pierden turgencia, produciéndose adelgazamiento con pérdida de la elasticidad, atrofia, sequedad, prurito y en algunos casos caída del cabello.

Este proceso se inicia en la década de los 40 años, intensificándose en la postmenopausia, en la que el estrato córneo se renueva más lentamente con adelgazamiento de la dermis.

En la piel de mujeres postmenopausicas hay un menor número de glándulas sudoríparas. Debido al predominio relativo de andrógenos se puede presentar piel grasa e incluso hirsutismo. Las uñas se tornan frágiles y presentan adelgazamiento y sequedad de mucosas (oral y conjuntival), alteraciones que suelen mejorar con la terapia hormonal.

1.6.6 Síntomas metabólicos

El Índice de Masa Corporal (IMC) aumenta con la edad en la vida media, con un pico entre los 50 y 59 años. En este momento de la vida otros factores pueden contribuir a la ganancia de peso, incluyendo un descenso en el gasto y aumento en el consumo de energía, acoplados con una disminución en la tasa metabólica.

En mujeres, los cambios hormonales asociados con la transición de la menopausia pueden tener tendencia a ganar peso. El mayor sobrepeso y/o obesidad en la mujer se produce frecuentemente durante la menopausia se asocia a un cambio en la distribución de la grasa corporal y se asocia a un aumento del riesgo de hipertensión arterial, dislipidemias y resistencia a la insulina, con una mayor prevalencia de presentar Síndrome Metabólico y enfermedad cardiovascular asociada.

La Terapia de Reemplazo Hormonal por vía oral previene la ganancia descontrolada de peso asociada a la menopausia y actúa como factor protector cardiovascular.

1.6.7 Síntomas Cardiovasculares

La enfermedad cardiovascular (EVC) es la primera causa de muerte en países desarrollados. A nivel global la enfermedad coronaria es la principal causa de muerte (40% varones frente a 24% mujeres). Sin embargo la mortalidad por enfermedad cerebrovascular es del 31% en mujeres frente al 26% en varones.

La enfermedad cardiovascular tiene una etiología multifactorial. El incremento del riesgo coronario está ligado al incremento de factores de riesgo asociado a la edad. El envejecimiento, la hipertensión arterial, la dislipidemia, la diabetes mellitus, el hábito tabáquico, el sedentarismo, la obesidad y los antecedentes familiares son los factores más importantes. Suelen presentarse asociados con acción sinérgica entre ellos.

Las mujeres premenopáusicas tienen un perfil lipídico de menor riesgo respecto a los varones de su misma edad (disminución de LDL-c y aumento de HDL-c), perfil que se considera protector frente a la enfermedad coronaria y se atribuye a la acción de los estrógenos sobre sus receptores en la pared vascular.

Mecanismo de acción de los estrógenos involucrados en la prevención cardiovascular.

*Estimulan el catabolismo de las LDLc. Los estrógenos hepáticos aumentan los receptores celulares de las LDLc, facilitando su aclaramiento plasmático ¹
*Inhiben la lipasa hepática ² , enzima que destruye las HDLc
*Inducen una disminución de receptores celulares hepáticos para las HDLc, con un incremento de éstas en plasma ³
*Efecto directo-vasodilatador sobre la pared arterial ^{4,5} donde se han encontrado receptores estrogénicos
*Aumentan la producción de prostaciclina ⁶
*Disminuyen los tromboxanos ⁷

(Fig. 3) O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study Rev Esp Cardiol. 2008; 61:299-310.

Los beneficios de los estrógenos sobre el perfil lipídico solo se observan si se administran por vía oral o intramuscular. Por lo que la Terapia de Reemplazo Hormonal está indicada en mujeres perimenopáusicas para disminuir el riesgo de dislipidemia y en las que ya la tienen ayudan a modificar su perfil lipídico haciéndolo menos aterogénico.

1.6.8 Osteoporosis

Es una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por una baja masa ósea y alteraciones de la microarquitectura del tejido óseo.

Afecta con mayor frecuencia a personas mayores principalmente a las mujeres postmenopáusicas, en una relación mujer: hombre que oscila entre 3 a 8:1. A partir de la menopausia hay una pérdida acelerada de masa ósea.

Albrighth describió en 1941 que la deprivación estrogénica total de la menopausia era responsable de la aceleración de la pérdida ósea en la mujer. A partir de los 30 años, la masa ósea total disminuye un 3% cada 10 años. Después de los 50 años, esa pérdida se acelera bruscamente hasta alcanzar el 1-2% anual, de modo que hacia los 75 años, la mujer ha perdido un 25% del hueso cortical y la mitad del trabecular. Estos cambios comportan una disminución de la resistencia del hueso y un incremento en la fragilidad y de la susceptibilidad de fractura.

Una masa ósea baja se asocia a fracturas de cadera, vertebras, antebrazo y otras localizaciones. La incidencia de fracturas de cadera aumenta con la edad de forma exponencial, pero más notablemente en las mujeres, en las que a la pérdida de masa ósea producida por el hipoestrogenismo se añade la del envejecimiento. Es la complicación más severa de la osteoporosis, con alta mortalidad, discapacidad variable y elevado coste de tratamiento.

Desde 1995 se emplean los criterios del grupo de expertos de la OMS. En ellos se determinan 3 estados de masa ósea y nos permiten hacer una clasificación de la misma:

- **masa ósea normal:** mujeres con densidad mineral ósea normal y T- Score < 1 DE (desviación Estándar) respecto al pico máximo del hueso.
- **osteopenia:** indica un descenso significativo de la masa ósea, sin que sea patológico aunque el riesgo de fractura ha aumentado. La T- Score está situada entre 1-2.5 DE.
- **osteoporosis:** la T- Score es < 2.5 DE. Cuando la mujer refiere fracturas previas, es osteoporosis establecida.

El diagnóstico de osteoporosis densitométrica se debe realizar mediante DXA (absorciometría de rayos X de energía doble). Es una prueba no invasiva que utiliza radiaciones ionizantes para medir la densidad mineral ósea. Esta prueba debe realizarse en dos localizaciones, preferentemente en columna lumbar y cadera.

2. Tratamiento de la menopausia

Durante la menopausia, debemos prestar una "atención integral" a la mujer.

2.1 Medidas Generales.

Las medidas preventivas de las manifestaciones clínicas asociadas a la menopausia deben iniciarse años antes, ya que iniciadas a esta edad, podrían ser insuficientes aunque necesarias.

Deben incluir la promoción de "estilos de vida saludables", como el abandono del hábito tabáquico o un consumo moderado de alcohol. Una alimentación equilibrada e hipocalórica con reducción del consumo de grasas y carbohidratos, le permitirá controlar el peso, con un aporte adecuado de calcio y vitamina D. Evitar el

sedentarismo y practicar ejercicio físico diario por sitios soleados, son elementos imprescindibles para perder peso y lograr efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, reforzando asimismo las partes blandas del esqueleto y aliviando el estrés emocional. Procurar llevar una vida sexual, familiar y socialmente satisfactoria, contribuirán a una mejor calidad de vida de la mujer.

El médico debe informar a las mujeres de la normalidad de este proceso y de los cambios que van a ir experimentando con la edad, promocionar hábitos de vida sanos, prevenir enfermedades actuando sobre los factores de riesgo y controlar las enfermedades crónicas que presenten.

Atendiendo a las recomendaciones tanto del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS) como de la Canadian Task Force, la mujer debe ser incluida, si no lo estuviera ya, en el programa de diagnóstico precoz de cáncer de cérvix. Debe realizarse mamografía de cribado a los 50 años y repetirla cada 2 años.

Deben realizarse dos tomas de presión arterial cada 5 años hasta los 40 años y a partir de esa edad cada 2 años. La OMS propone que, en aquellas mujeres con cifras de presión arterial entre 130-139 mmHg de sistólica y 85-89 mmHg de diastólica, la toma se realizará anualmente.

Se recomienda realizar una determinación de colesterol total antes de los 45 años y posteriormente cada 5 años hasta los 75 años de edad.

El ejercicio físico habitual en la prevención primaria de cardiopatía isquémica. Existe asociación consistente entre sedentarismo y morbilidad por enfermedades cardiovasculares y osteoporosis.

Respecto a la dieta, hay que asegurar una ingestión diaria de 1000-1500 mg de calcio, a través de la leche o sus derivados, limitar la ingesta de grasas saturadas e insistir en el consumo de frutas, verduras y cereales, a ser posibles integrales.

Aconsejar el abandono del tabaco en la prevención primaria de la cardiopatía isquémica sin olvidar el beneficio que ello supone en la prevención de la osteoporosis.

2.2 Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH)

Es la administración de estrógenos con o sin progestágenos con el fin de suplir el fallo de la producción ovárica. En mujeres no histerectomizadas, hay que añadir un progestágeno para evitar el riesgo de cáncer endometrial.

Esta actitud supone efectos positivos a corto plazo (menos de 5 años), en cuanto a la corrección de la sintomatología específica de la menopausia, pero a medio y largo plazo los resultados son negativos atendiendo al balance riesgo-beneficio.

2.2.1 Beneficios

La TRH es eficaz en el tratamiento de síntomas asociados a la menopausia como los sofocos y la atrofia genitourinaria, así como en la reducción del riesgo de osteoporosis. Así lo afirmaron en junio de 2008 la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española para el estudio de la Menopausia.

Los resultados de la mayoría de los estudios de intervención muestran que la TRH previene el incremento de la adiposidad central.

2.2.2 Riesgos

Las mujeres que utilizan TRH tienen un riesgo aumentado de trombosis venosa profunda, sobre todo durante el primer año de tratamiento.

En el estudio HERS el RR es de 2.78 (IC del 95%, 0.89-8.74) y en el WHI el RR es de 2.13 (IC del 95%, 1.39-3.25). El riesgo absoluto es de 27-32 casos por 100.000 mujeres por año de uso del THS.

Sobre la TRH y su influencia en el desarrollo de cáncer de mama, la mayoría de estudios encuentran un aumento de la incidencia de éste, en las mujeres con TRH durante más de 5 años, siendo el riesgo mayor en las usuarias de estrógenos-progestágenos que en las de estrógenos solos.

La TRH se asocia a un aumento del riesgo de colelitiasis, sobre todo si se administra por vía oral, de colecistectomía y de cáncer vesicular.

Respecto al cáncer de endometrio, las mujeres que sólo toman estrógenos tienen un riesgo aumentado (RR de 2,3) que disminuye si se asocian progestágenos (RR de 0.8).

En cuanto al riesgo cardiovascular, aunque a partir de los datos obtenidos de estudios observacionales, se aconsejara hace unos años el uso de estrógenos para prevenir la enfermedad cardiovascular y a pesar de que el estudio PEPI demostró que los estrógenos mejoran el perfil lipídico, recientes ensayos clínicos como el HERS, HERS II y el WHI han encontrado un aumento de las enfermedades cardiovasculares asociadas al tratamiento hormonal con estrógenos y gestágenos.

Por todo ello y teniendo en cuenta que el THS supone una importante medicalización de un proceso considerado natural y fisiológico como es la menopausia, con las consiguientes implicaciones negativas sobre la calidad de vida de la mujer, hay que individualizar el tratamiento.

2.2.3 Indicaciones

- Síntomas vasomotores intensos.
- Mejorar la calidad de vida.
- Prevención y tratamiento de la osteoporosis.
- Mejorar la atrofia vulvovaginal.
- Menopausia precoz (el tratamiento se mantiene hasta la edad habitual de la

menopausia: 45-50 años).

2.2.4 Contraindicaciones

Absolutas

- Sangrado vaginal no explicado/Hemorragia uterina inexplicada.
- Embarazo.
- Enfermedad hepática activa.
- Síndrome de Dubin Johnson.
- Melanoma maligno.
- Antecedentes personales de cáncer de mama.
- Antecedentes personales de cáncer de endometrio.

Relativas

- Antecedentes de tromboflebitis superficial.
- Leiomiomas uterinos.
- Hepatopatía crónica (usar la vía transdérmica)
- Hipertrigliceridemia (usar la vía transdérmica)
- Hipertensión arterial severa (usar la vía transdérmica y dosis bajas)
- Tabaquismo.
- Trastornos convulsivos (usar la vía transdérmica).

El manejo diagnóstico y terapéutico de la menopausia es un proceso multidisciplinar que debe incluir al médico familiar, ginecólogo, endocrinólogo, cardiólogo, psiquiatra etc., y en cuyo seguimiento debe implicarse la Atención Primaria.

2.3 Otras alternativas terapéuticas

2.3.1 Tibolona

Esteroide sintético derivado de la 19-nortestosterona, clasificado como regulador tisular selectivo de la actividad estrogénica, siendo una pro-droga con actividad estrogénica, progestágena y androgénica. Es eficaz en el tratamiento de los sofocos y de la sequedad vaginal.

Origina sangrado menstrual en el 10% de las usuarias por lo que se recomienda no iniciar el tratamiento hasta transcurrido un año desde la última regla. La dosis habitual son 2.5 mg/día. Tiene efectos beneficiosos sobre el estado de ánimo y la libido. Incrementa la densidad mineral ósea sobre todo en columna lumbar pero no hay datos sobre la posible prevención de fracturas. Aunque hay estudios del beneficio que produce sobre el perfil lipídico, salvo una disminución de las lipoproteínas de alta densidad.

A largo plazo, aumenta el riesgo de cáncer de mama por lo que las Agencias Europea y Española de Evaluación del Medicamento, recomiendan su uso sólo a

corto plazo.

2.3.2 Fitoestrógenos

Son compuestos derivados de vegetales.

Los lignanos y las isoflavonas son los dos tipos de fitoestrógenos de mayor interés para la salud. Las isoflavonas tienen una estructura química similar a los estrógenos y son capaces de ejercer efectos estrogénicos y antiestrogénicos. Existen al menos 15 formas químicas diferentes de isoflavonas y su efecto sobre la salud ha sido ampliamente estudiado, en especial la genisteína y la daidzeína, que se encuentran sobre todo en la soya. Es preciso consumir conjuntamente proteína de soya con isoflavonas para observar efectos sobre el perfil lipídico.

Las isoflavonas tengan efectos antioxidantes, por lo que aportan beneficio clínico sobre el sistema cardiovascular. Si bien no parecen tener efectos adversos sobre la mama, su efecto beneficioso en la prevención del cáncer de mama se debería a su empleo en etapas premenopáusicas. Hay suficiente evidencia para recomendar su uso.

2.3.3 Raloxifeno

Pertenece al grupo de moduladores selectivos de los receptores estrogénicos "SERM". Actúa como agonista selectivo de los receptores de estrógenos óseos y lipídicos, pero sin efectos desfavorables sobre la mama y el endometrio. No tiene efectos sobre la sintomatología vasomotora ni sobre el tejido urogenital.

El estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), mostró que 60 mg/día de raloxifeno en mujeres con osteoporosis, reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales por lo que está indicado en osteoporosis densitométrica ($< -2.5\text{DE}$) y/o fracturas previas. Sin embargo, presenta un aumento de la incidencia de trombosis venosa por lo que no debe administrarse a mujeres con riesgo elevado para esta patología.

El raloxifeno reduce la incidencia de cáncer de mama en mujeres con receptores de estrógenos positivos.

3. Síndrome Metabólico

El Síndrome Metabólico (SM), es la agrupación o coexistencia en un mismo individuo, de varios factores de riesgo metabólicos interrelacionados, (obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial y resistencia a la insulina), que implican un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV) y/o diabetes mellitus (DM) tipo 2.

Reaven, en su conferencia de Banting en 1988, acuñó el término "síndrome X", para referirse a un conjunto de alteraciones metabólicas que tendían a ocurrir en un mismo individuo, sugiriendo que la insulinorresistencia (IR) e hiperinsulinismo, sería el nexo común del resto de componentes que definen el síndrome.

Componentes del síndrome X propuesto por Reaven en 1988.

- Resistencia a la captación de glucosa mediada por la insulina.
- Intolerancia a la glucosa.
- Hiperinsulinemia.
- Aumento de triglicéridos en las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).
- Disminución del colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).
- Hipertensión arterial.

3.1 Criterios diagnósticos. Definiciones.

Actualmente existen cinco definiciones del SM. Aunque todas las clasificaciones incluyen los componentes esenciales del síndrome, difieren en los detalles o en la inclusión de componentes difícilmente mensurables

Tabla I. Definiciones propuestas para el diagnóstico del SM.

Criterios clínicos para SM de la Organización Mundial de la Salud (1999).

RI identificada por diabetes mellitus tipo 2, glucemia basal alterada, intolerancia hidrocarbonada, hiperinsulinemia ó disminución de la sensibilidad a la insulina
Y al menos, dos de los siguientes criterios: TA \geq 140/90 mmHg o necesidad de fármacos hipotensores. TG \geq 150 mg/dl ó HDLc $<$ 35mg/dl en varones, $<$ 39 mg/dl en mujeres IMC $>$ 30 Kg/m² y/o razón cintura/cadera $>$ 0.9 en varones, $>$ 0.85 en mujeres Microalbuminuria (\geq 20 μ g/min) o razón albúmina/creatinina \geq 30 mg/g.

Criterios clínicos para SM del Grupo Europeo para estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR, 1999).

Insulinemia en ayunas $>$ percentil 75(en pacientes no diabéticos) y al menos dos de las siguientes alteraciones: Glucemia basal alterada ó intolerancia a la glucosa (no incluye diabetes) TA \geq 140/90 mmHg ó signos radiológicos de hipertensión. TG \geq 150 mg/dl y/o HDL $<$ 39 mg/dl en hombres ó mujeres. Perímetro de cintura $>$ 94 cm en varones ó $>$ 80 cm en mujeres.

Criterios clínicos para SM the Third Report National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (ATP III, 2001).

Si existen tres ó más de las siguientes alteraciones: Perímetro de cintura \geq 102 cm en hombres ó \geq 88 cm en mujeres TG \geq 150 mg/dl. HDL $<$ 40 mg/dl en hombres ó $<$ 50 mg/dl en mujeres TA \geq 130/85 mmHg. Glucemia basal \geq 110 mg/dl (incluye diabetes).

Criterios clínicos para SM de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAACE, 2003).

Alteración de la glucemia en ayunas ó de la tolerancia a la glucosa, más alguna de las siguientes alteraciones: IMC \geq 25 Kg/m². TG \geq 150 mg/dl y HDL $<$ 40 en varones ó $<$ 50 mg/dl en mujeres TA \geq 130/85 mmHg. Otras características que sugieran resistencia a la insulina (historia familiar de DM tipo 2, sedentarismo, síndrome del ovario poliquístico, edad avanzada y grupos étnicos susceptibles de desarrollar DM tipo 2).

Criterios clínicos para SM de la International Diabetes Federation/Foundation (IDF, 2005).

Alteración del perímetro abdominal, más al menos dos de las siguientes alteraciones: TG \geq 150 mg/dl, HDL $<$ 40 mg/dl en varones ó $<$ 50 mg/dl en mujeres. TA \geq 130/85 mmHg ó signos radiológicos de hipertensión Glucemia basal \geq 100 mg/dl (incluye diabetes).

3.2 Relevancia del Síndrome Metabólico.

La importancia de este síndrome, radica en su alta prevalencia. Afecta a 1 de cada 5 adultos. A nivel mundial, la prevalencia del SM oscila entre 15.5 – 20.9%, aumentando con la edad.

En cuanto al sexo, el estudio SIRS (Spanish Insulin Resistance Study) muestra una prevalencia en varones del 20.8% mientras alcanza el 30.9% en las mujeres.

Por otra parte el SM es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular. Su presencia, no sólo aumenta la prevalencia de ésta, sino que también influye en su severidad y pronóstico. El riesgo cardiovascular del SM depende de los factores de riesgo presentes en cada individuo y no es mayor que la suma de los componentes que lo determinan. Por lo general, el SM triplica el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular pues hasta el 80% de los pacientes que lo padecen, mueren por complicaciones cardiovasculares. También se asocia a un incremento global de la mortalidad por cualquier causa.

El SM es un importante marcador de riesgo para el desarrollo de DM tipo 2. implica, en general, tener entre 2.1-34 veces más riesgo de padecer DM tipo 2 que los controles sin SM. La glucemia basal alterada es el criterio con mayor poder predictivo. La fracción de riesgo atribuible al SM para desarrollar diabetes es del 30-52%.

En 2006, las enfermedades vasculares causaron un total de 120.760 muertes (55.433 en varones y 65.327 en mujeres) lo que supone el 33% de todas las defunciones, siendo casi el 60% de las mismas por cardiopatía isquémica y enfermedad cerebrovascular.

El SM está asociado con historia de ictus isquémicos en todos los grupos étnicos y en ambos sexos, suponiendo un riesgo de incidencia de los mismos de 2.1-2.47. Esta capacidad predictiva, no parece verse influenciada por la definición de SM utilizada ni muestra variaciones significativas con el grupo de edad, sexo ó etnia estudiados.

3.3 Etiopatogenia. Fisiopatología.

En la actualidad, no se conoce causa específica del SM, suponiéndosele multifactorial.

Su patogenia tampoco se conoce con exactitud, sin embargo la IR y la adiposidad abdominal, son los dos mecanismos subyacentes favorecedores de la aparición el resto de factores que completan el síndrome, como la dislipidemia aterogénica, la elevación de la glucemia y de la presión arterial y el desarrollo de un estado protrombótico y proinflamatorio.

Los factores que lo exacerban son la edad, los condicionantes genéticos y un estilo de vida inadecuado. En el desarrollo del SM hay factores genéticos predisponentes que se ven potenciados por factores adquiridos, como el exceso de grasa corporal y la escasez de actividad física, ambos resultantes del avance tecnológico y

causantes del incremento de la prevalencia de obesidad.

La genética del SM es compleja. El SM es sin duda, de origen poligénico. Se han identificado locus relacionados con la obesidad y la DM en múltiples cromosomas. Hay tres regiones genómicas, 3p, 15p y 18q, que muestran un vínculo sólido con obesidad y DM. Mutaciones en la región 7q, donde se localiza el gen de la leptina, parecen asociarse con la hiperinsulinemia, la hipertensión y la obesidad.

La fisiopatología del SM parece ser en gran medida atribuible a la IR, haciendo énfasis en su fuerte asociación con sobrepeso y obesidad, especialmente con la obesidad central.

4. SÍNDROME METABÓLICO Y MENOPAUSIA. ESTADO ACTUAL

4.1 Prevalencia

Según los datos del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) basado en 8.814 participantes, utilizando la definición de síndrome metabólico del ATP-III, la prevalencia ajustada por edad para adultos es aproximadamente del 24% (23.7% en EE.UU), siendo en varones del 22.8% y en mujeres del 22.6%, alcanzando el 40-50% en postmenopáusicas.

La prevalencia del síndrome aumenta con la edad afectando al 42% de la población de 60 a 69 años. Varía entre grupos étnicos diferentes, siendo del 57% entre mujeres africanas-americanas y del 26% entre americanas-mexicanas. El mismo estudio encontró una prevalencia de síndrome metabólico del 22.9% en mujeres de raza blanca y del 20.9% en las de raza negra.

Las mujeres postmenopáusicas tienen una mayor prevalencia de síndrome metabólico comparado con las premenopáusicas. Muchos estudios realizados en mujeres postmenopáusicas muestran una prevalencia de síndrome metabólico entre 13.7 y 41.5%.

El estado postmenopáusico es un factor de riesgo independiente para el síndrome metabólico y cada uno de sus componentes, incluyendo obesidad abdominal, hipertensión arterial, hiperglucemia, niveles bajos de HDL-c e hipertrigliceridemia. La postmenopausia se asocia a un 60% de aumento del riesgo de síndrome metabólico, incrementándose éste, con los años transcurridos en menopausia.

4.2 Definición del Síndrome Metabólico en la mujer

Los criterios definitorios, distan de estar internacionalmente consensuados. Así, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propone como exigencia fundamental para el diagnóstico, el binomio resistencia a la insulina/hiperinsulinemia, mientras que éste, se encuentra ausente en los criterios propuestos por el ATP-III y se sustituye por la obtención de datos antropométricos y de laboratorio fácilmente adquiribles en la práctica clínica y por tanto accesibles tanto en el medio hospitalario como en el ámbito de la atención primaria.

Según la ATP-III, la obesidad central cobra protagonismo estelar, no estando supeditada a la presencia de resistencia insulínica, de diabetes y/o de intolerancia hidrocarbonada como exige la OMS. Existen otras definiciones (EGIR, IDF), aunque la propuesta por el NCEP es la más recomendada, por su sencillez, mejor sensibilidad para predecir diabetes y para identificar casos con resistencia a la insulina medida por pruebas funcionales consideradas de referencia con un valor predictivo del 78%.

Tabla II. Criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico en la mujer

Tres de los siguientes: Circunferencia de cintura > 88 cm. HDL-c < 50 mg/dL o tratamiento farmacológico. Triglicéridos ≥ 150 mg/dL o tratamiento farmacológico para los triglicéridos. Tensión arterial ≥ 130/85 mmHg o tratamiento farmacológico para la hipertensión. Glucemia en ayunas ≥ 110 mg/dL (2001)/100 mg/dL (2005) o diabetes o tratamiento farmacológico para la hiperglucemia.
Criterios de la OMS (1999)
Un criterio mayor: Diabetes Mellitus tipo 2, resistencia a la insulina, tolerancia anormal a la glucosa y dos criterios menores: Hipertensión arterial ≥140/90 mmHg, IMC > 30, hipertrigliceridemia con /sin descenso del HDL-c , Microalbuminuria.

4.3 Cambios que ocurren en la peri o postmenopausia y su influencia sobre los factores de riesgo para el SM.

4.3.1 Cambios en el peso y en la distribución de la grasa corporal

Es bien sabido que los estrógenos promueven la distribución ginecoide o glúteo-femoral de la grasa y que el déficit estrogénico en la postmenopausia incrementa la adiposidad androide o central, independientemente de la edad y la obesidad.

Esa redistribución central de la grasa corporal con aumento de la grasa visceral, es un factor independiente de riesgo cardiovascular, asociado a un aumento del riesgo de hipertensión arterial, dislipidemias y resistencia insulínica. Esa ganancia ponderal de distribución central, se atribuye a un aumento del cortisol por hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y a un aumento de la relación cortisol/DHEA por la adrenopausia.

La grasa visceral es un tejido metabólicamente muy activo, productor de gran cantidad de ácidos grasos libres, marcadores de inflamación y de disfunción endotelial. Los adipocitos producen sustancias tales como angiotensinógeno, interleucina-6, factor de necrosis tumoral α , proteína C reactiva, leptina, factor activador del plasminógeno 1 y adipocinas. Todas ellas, salvo las adipocinas están asociadas con insulinoresistencia.

La segunda Encuesta Nacional de Salud realizada en EE.UU. (NHANES II) evidenció cómo la mujer, entre los 50 y 59 años de edad, aumenta un 14% su índice de masa corporal. Con la menopausia, la mujer suele aumentar su peso, de forma que el 40% de las mujeres son obesas, cinco años después de la menopausia. Estas alteraciones en el peso y distribución de la grasa en la mujer menopaúsica, están muy relacionadas con una disminución de la actividad física, existiendo evidencias de que la actividad física regular atenúa la adiposidad central en esta

etapa de la vida. Pero, en los cambios en la composición corporal que tienen lugar en la menopausia, incluso aunque no haya ganancia ponderal ni cambios en el índice de masa corporal, también influyen los años transcurridos en menopausia, los niveles lipídicos, los cambios hormonales (descenso de estrógenos) y la leptina.

La obesidad es más frecuente en las mujeres y alcanza el nivel más alto entre los 45 y 65 años. Dos de cada tres mujeres en esta etapa, son obesas y por tanto con alta probabilidad de SM. Esa mayor prevalencia, es producto de factores biológicos (embarazos, menopausia), psicológicos (trastornos de la conducta alimentaria, ansiedad, depresión, causa y consecuencia de la obesidad) y socio-ambientales (ingestas superiores a sus necesidades).

Las mujeres al envejecer ganan peso a una tasa de 0,55Kg/año, ganan 0,41 Kg/año de grasa corporal y pierden tejido magro a razón de 0,11 Kg/año. A partir de los 48 años el metabolismo basal disminuye un 4-5% por década.

La medición del índice cintura/cadera (>0.80) para unos, o del perímetro de la cintura (>88 cm) para otros, constituye el mejor marcador para identificar mujeres con riesgo de desarrollar un SM.

4.3.2- Insulinorresistencia "IR"

La insulinorresistencia ocurre cuando los tejidos no responden adecuadamente a concentraciones normales de insulina. Las células beta pancreáticas, ante esta falta de respuesta, secretan mayores cantidades de insulina, lo que conduce a una hiperinsulinemia.

A partir de los 50 años, el aumento de edad, per sé, provoca IR, aumento en los niveles plasmáticos de glucemia (1mg/dl por cada 10 años) y cambios en el test de sobrecarga oral de glucosa (5mg/dl cada 10 años). Al pasar de los años, se produce a nivel hepático una disminución de la sensibilidad a la insulina con menor eliminación de esta hormona, lo que determinará un estado hiperinsulinémico.

La IR puede conducir a hiperglucemia debido al incremento de la síntesis hepática de glucosa y disminución de su utilización por el tejido muscular. El hipoestrogenismo lleva consigo una disminución progresiva en el número y sensibilidad de los receptores de insulina.

La IR aumenta la lipólisis produciendo elevación de los ácidos grasos no esterificados, que generarán a nivel hepático, un aumento de la síntesis de triglicéridos y de VLDL, con reducción del HDL-C y aumento de las LDL-C, sobre todo las partículas pequeñas y densas que son más aterogénicas, favoreciendo el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Dos de los más importantes componentes fisiopatológicos del SM son el aumento de grasa visceral y la insulinorresistencia.

La obesidad abdominal está fuertemente asociada a aumento de la resistencia insulínica, hiperinsulinemia compensadora y aumento del riesgo de diabetes mellitus tipo 2, independientemente del contenido de grasa corporal total individual.

Los datos de la literatura no aclaran cómo la menopausia se asocia a aumento de la IR. Se sabe que la sensibilidad a la insulina empeora con la edad y el incremento de la obesidad central, lo que dificulta la separación de los efectos de la menopausia del de estos procesos.

Se ha observado que la ganancia ponderal, a expensas de la grasa visceral, tiene una mayor influencia en el desarrollo de intolerancia hidrocarbonada que la menopausia en sí misma. La grasa visceral se asocia a IR, aunque el mecanismo no está claro, habiéndose sugerido que varios péptidos grasos (adiponectina, leptina, resistina) y gástricos (ghrelina), tienen un papel en la IR. La relevancia clínica de las adipocitoquinas y la ghrelina durante la menopausia está todavía por definir. Se confirma el significativo papel de la adiponectina en la fisiopatología del SM en pre y postmenopáusicas. La leptina se correlaciona con varios componentes del SM, pero la adiponectina parece jugar un rol sólo en postmenopáusicas.

La IR provoca una alteración en el metabolismo lipídico. La IR con su propiedad de retención de sodio y agua, también contribuye a la hipertensión. Además la IR es un estado procoagulante que predispone a la formación de trombos y disfunción endotelial, por lo que favorece los ictus, la enfermedad vascular periférica y el infarto de miocardio.

4.3.3 Metabolismo lipídico

Es ampliamente conocido que la caída de estrógenos durante la menopausia origina un perfil lipídico desfavorable.

Efectos de los estrógenos sobre el metabolismo de las lipoproteínas

- Aumentan el número de receptores para LDL, lo que reduce los niveles de LDL-c sin aumentar las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL).
- Aumentan la actividad de la 7-alfa-hidroxisilasa, enzima que aumenta la utilización del colesterol para la síntesis de ácidos biliares, reduciendo los niveles de colesterol.
- Disminuyen la conversión de VLDL a LDL.
- Aumentan la secreción de VLDL grandes, que son depuradas directamente por el hígado.
- Aumentan la síntesis hepática de triglicéridos.
- Aumentan la síntesis de apoB de las VLDL.
- Aumentan la síntesis de apoA1.
- Disminuyen la actividad de la lipasa hepática, lo que aumenta el HDL-c y mantiene niveles de IDL.

Las mujeres postmenopáusicas tienen niveles más altos de colesterol total, LDL-c, triglicéridos y lipoproteína (a) y más bajos de HDL-c que las premenopáusicas.

Aunque la elevación de las LDL-c no es un componente del SM, los niveles de estas lipoproteínas aumentan un 10-20% con la menopausia, siendo el cambio mayor en la transición temprana de pre a postmenopausia. La composición de estas partículas LDL también cambia con la menopausia.

La prevalencia de partículas pequeñas y densas de LDL, es baja en la premenopausia (10-13%) para alcanzar el 30-49% en la postmenopausia. Los

niveles de lipoproteína (a) aumentan significativamente con la menopausia, siendo predictores de eventos cardiovasculares en las mujeres, independientemente de los niveles de LDL-c. La mayoría de estudios muestran que los niveles de HDL caen ligeramente con la menopausia y aunque suelen ser superiores a los de los varones a lo largo de la vida de la mujer, no parece ser suficientes para evitar el aumento del riesgo vascular.

El aumento de actividad de la lipasa hepática subsecuente a la disminución estrogénica, favorece una mayor concentración de triglicéridos circulantes e incrementa las partículas más pequeñas y densas de LDL colesterol-que son las más aterogénicas por ser potencialmente, fácilmente oxidadas- así como también el paso de IDL-c a LDL-c y el aumento del catabolismo del HDL-c.

Mientras que niveles altos de LDL-c son el factor más importante de riesgo para enfermedad cardiovascular en varones; en las mujeres, los niveles muy bajos de HDL-c y muy altos de triglicéridos tras la menopausia, son los más importantes.

Todos estos cambios adversos en el metabolismo lipídico que tienen lugar ya en la transición menopaúsica, contribuyen al incremento del riesgo de desarrollar en el futuro enfermedad cardiovascular.

4.3. 4 Tensión arterial

La prevalencia de hipertensión arterial aumenta progresivamente con la edad, tanto en el hombre como en la mujer. En jóvenes es superior en varones, pero a partir de los 50 años, se incrementa rápidamente en la mujer, llegando a ser igual o superior a la del varón en la sexta década de la vida, afectando más a la presión diastólica. Diversos estudios encuentran más del doble de hipertensión arterial en mujeres postmenopáusicas frente a premenopáusicas.

Se ha hallado un mayor porcentaje de mujeres con SM asociado a hipertensión arterial (34 a 36%), aunque más de la mitad de ellas presentaron sobrepeso con distribución androide. Con la edad se produce una activación del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona, acompañado de disfunción endotelial, incremento de la endotelina y del estrés oxidativo, y de otros factores de la enfermedad cardiovascular e hipertensión arterial como son la dislipidemia, obesidad, intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus tipo 2. La resistencia insulínica y la hiperinsulinemia unen estos trastornos a una disfunción autonómica.

Se sabe que los estrógenos tiene un efecto beneficioso sobre el metabolismo lipídico y que mejoran la función endotelial al favorecer la producción de óxido nítrico y prostaglandinas, estimulan la formación de colágeno y disminuyen la entrada de Ca^{++} intracelular. Así pues, es fácil suponer que la deprivación hormonal en la mujer acabe produciendo un aumento de las resistencias vasculares periféricas y, por lo tanto, un incremento de la presión arterial, ya que disminuiría la concentración de óxido nítrico en la pared arterial (con efecto vasodilatador) y aumentaría la endotelina (vasoconstrictora).

Estos cambios observados en la menopausia pueden atribuirse, además de la disminución estrogénica, a factores tales como el aumento de la angiotensina II y

del ARNm de la renina y a la ganancia de peso, que actúan sinérgicamente favoreciendo el desarrollo de hipertensión arterial.

El sobrepeso y más aún, la obesidad, pueden inducir hipertensión arterial por aumento del volumen sanguíneo y de las resistencias periféricas. Se ha demostrado que el incremento del perímetro de cintura, es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de hipertensión arterial. El inicio de la hipertensión arterial en la peri y postmenopausia temprana se relaciona con el aumento de peso, a pesar de la realización de ejercicio y del tratamiento hormonal sustitutivo.

La insulina es un poderoso vasodilatador y atenúa el efecto presor de la noradrenalina y de la angiotensina II en sujetos normales, pero no así en los insulinoresistentes. La hiperinsulinemia como también la hiperleptinemia (hormona producida por el adipocito proporcionalmente a la cantidad de masa grasa), favorecen una mayor actividad del sistema nervioso simpático, con la consiguiente vasoconstricción y subsecuente elevación de la presión arterial.

4.3.5 Inflamación e Hipofibrinólisis

En el período postmenopáusico, se ha descrito también una tendencia a la hipercoagulabilidad que se manifiesta por un aumento en los niveles de algunos factores de la coagulación, entre ellos el factor VII y el fibrinógeno, y por una hipofibrinólisis, además de un aumento de la viscosidad sanguínea. Independientemente del nivel de estrógenos, debe tenerse en cuenta el efecto de la edad pues el factor VII por ejemplo, se incrementa con la edad, siendo mayor en mujeres que en varones y más significativo en postmenopáusicas.

El Scottish Heart Health Study encontró valores de fibrinógeno plasmático más elevado en mujeres que en varones de la misma edad y la elevación de esa proteína se asocia con un excesivo riesgo cardiovascular en mujeres tanto pre como postmenopáusicas. La hipofibrinólisis observada en la menopausia, se debe fundamentalmente a un aumento en el inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) que es más notable en mujeres con enfermedad cardiovascular. A la deficiente actividad fibrinolítica contribuye también el incremento de la lipoproteína (a), que ocurre en la menopausia.

La mayor distribución de la grasa a nivel abdominal y la IR se acompañan de aumento en los niveles de PAI-1 y de las concentraciones circulantes de proteína C reactiva “PCR” y de interleucina 6. La proteína C reactiva ha ganado relevancia como marcador predictivo independiente para el desarrollo de eventos cardiovasculares, existiendo numerosos estudios que sugieren la participación de fenómenos inflamatorios en la pared arterial como parte del proceso de génesis y ruptura de las placas ateromatosas.

La IL-6, es una citoquina proinflamatoria producida por los macrófagos y los monocitos, que induce la producción de reactantes de fase aguda, tales como la PCR a nivel hepático, además de triglicéridos y fibrinógeno, con mayor riesgo de infarto coronario. La IL-6 también se asocia con mayor riesgo de inicio de diabetes

mellitus. Los niveles de IL-6, son más elevados en postmenopaúsicas que en premenopaúsicas. Niveles altos de IL-6 se asocian con riesgo aumentado de muerte cardiovascular

4.3.6 Factores Genéticos

La IR no es patognomónica de las personas obesas. Puede aparecer por alteraciones genéticas a nivel del receptor de insulina con independencia del peso corporal. La insulina se une a su receptor, formado por dos unidades α y dos unidades β . Las unidades α tienen la función de unir o ligar la insulina y traducir la señal de esa unión a las unidades β , las cuales actúan básicamente como una enzima que fosforila residuos tirosina (tirosinaquinasa), iniciando una cascada de fosforilaciones que culminarán en la respuesta biológica. Cualquiera de ellas puede determinar una alteración en la respuesta biológica, originando un déficit en la incorporación y transporte de glucosa lo que conlleva mecanismos compensatorios en el páncreas con la consiguiente hiperinsulinemia.

4.3.7 Otros factores de riesgo

Aunque no están vinculados a los cambios metabólicos y hormonales de la menopausia, otros factores a considerar para el desarrollo de SM, que deben ser conocidos para detectar a mujeres en riesgo son:

- Bajo peso al nacer con obesidad en la edad adulta.
- Antecedentes de partos de más de 4 Kg.
- Antecedentes de partos de menos de 2.5 Kg.
- Antecedentes de diabetes gestacional.
- Antecedentes de diabetes en familiares de primer grado.
- Antecedentes o sospecha de síndrome de ovario poliquístico; patología con frecuencia asociada a SM y en la cual el 50-70% de las pacientes son insulinoresistentes.
- Uso crónico de drogas hiperglucemiantes (corticoides).
- Sedentarismo. La inactividad física puede aparecer en la edad menopaúsica y ser consecuencia de los cambios sociales que tienen lugar en esta etapa de la vida (cese laboral, reducción tareas del hogar ante la independencia de los hijos, etc.) y/o de patologías que la limitan (reumatismo, enfermedades degenerativas, cáncer, etc.).

5. Tratamiento del Síndrome Metabólico en la Menopausia.

5.1 Prevención del Síndrome Metabólico

La prevención del SM, es fundamental. Debe iniciarse en la infancia temprana y prolongarse a lo largo de la vida. Incluye dos aspectos básicos: la dieta y la actividad física.

En la infancia hay que recomendar hábitos saludables, tanto en la dieta que debe incorporar frutas y restringir las grasas saturadas (<10%), como en la actividad física, evitando el sedentarismo.

En la etapa fértil de la mujer, el objetivo de la dieta es la pérdida de peso, la corrección del perfil lipídico y/o la disminución de la presión arterial. Para ello se recomienda la incorporación de frutas y vegetales, la ingesta de 10 – 25 gramos de fibra diaria y no superar los 7% de grasas saturadas. La actividad física tendrá un inicio gradual, siempre con ejercicios aeróbicos hasta alcanzar un mínimo de 30 minutos diarios (algunos autores sugieren 40 a 60 minutos) cuatro veces por semana.

En la peri y postmenopausia, deben extremarse las medidas anteriores logrando hábitos y estilos de vida saludables, manteniendo un peso adecuado. La actividad física y deportiva debe adecuarse a la edad y a la capacidad motora de la mujer, teniendo en cuenta sus hábitos y tipo de vida.

El ejercicio debe continuarse o iniciarse en los primeros años de menopausia aconsejando los de tipo aeróbico como pasear, bicicleta, tenis, carrera, golf y natación. La práctica de ejercicio se acompaña de la liberación de endorfinas con efectos favorables en la mujer, mejora su estado físico y psíquico, mantiene la masa ósea y muscular y disminuye los factores de riesgo cardiovascular y el ritmo de envejecimiento.

En cuanto a la dieta, debe restringir el consumo de alimentos hipercalóricos, de grasas saturadas y sal, no fumar, moderar la ingesta de bebidas alcohólicas e incrementar el consumo de alimentos ricos en calcio, magnesio y potasio.

6. Importancia del Síndrome Metabólico en la menopausia

El SM surge como una epidemia paralela a la de la obesidad y se asocia con un riesgo cardiovascular más elevado en las mujeres, especialmente después de la menopausia:

Su presencia implica un riesgo de ECV, 2 a 4 veces mayor que el que confiere cada uno de sus componentes. Tener SM, incrementa con el tiempo, el riesgo relativo de cardiopatía isquémica y de muerte por enfermedad cardiovascular. El SM es un buen predictor de alto riesgo de desarrollar diabetes.

La postmenopausia se asocia a un 60% de aumento del riesgo de SM. En muchas mujeres, las características del SM (adiposidad abdominal, IR y dislipidemia)

emergen con el déficit estrogénico.

La importancia del SM en la menopausia radica en la relevante repercusión clínica que tiene, ya que su presencia, duplica el riesgo de desarrollar ECV y cuadruplica el de diabetes mellitus. Los sujetos con SM tienen alta probabilidad de sufrir diabetes y mortalidad aumentada debido a ECV. Los principales factores de riesgo para desarrollar SM son obesidad abdominal e IR.

Los factores de riesgo cardiovascular identificados en la mujer son: edad > 55 años, historia familiar de ECV, obesidad, hábito tabáquico, diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, personalidad tipo A y estrés.

Los principales factores de riesgo cardiovascular (hipercolesterolemia, hipertensión arterial e hiperglucemia) se han asociado con tres patrones de variación, a saber: envejecimiento cronológico, envejecimiento reproductor (menopausia) y adiposidad y grasa visceral.

Los cambios metabólicos en la postmenopausia contribuyen al desarrollo del SM que aumenta su frecuencia y explica en parte, la aceleración de la ECV. Pero no se pueden atribuir todas las alteraciones sólo a la deprivación hormonal, sino también a la carga genética, al proceso de envejecimiento per sé, a la adquisición de hábitos dañinos como la inactividad física, el consumo excesivo de calorías ó grasas saturadas y al consumo de tabaco, que contribuyen a la aparición de los factores de riesgo cardiovasculares y a la aterosclerosis en la menopausia.

La menopausia se relaciona con un incremento notable en la incidencia de cardiopatía isquémica de modo que las mujeres con menopausia precoz tienen un riesgo relativo 2,2 veces superior de padecerla respecto a las mujeres de su misma edad sin menopausia. Ello se atribuye al aumento del LDL-c, a la disminución del HDL-c, a una mayor concentración de lipoproteína (a) y a la mayor frecuencia de hipertensión arterial. Los niveles de colesterol total y de LDL-c son más bajos en la mujer respecto al varón antes de la quinta década de la vida. Tras la menopausia hay un descenso de las HDL-c y un aumento de las LDL-c.

7. Planteamiento del problema.

Hoy en día es necesaria la creación institucional y privada de clínicas del climaterio porque el número de mujeres que cursan esta etapa de la vida reproductiva va creciendo cada vez más. El climaterio se acompaña de una serie de problemas metabólicos, como diabetes, hipertensión, obesidad y dislipidemias que, a su vez, actúan como factor de riesgo de mortalidad en la mujer, lo que hace necesaria la participación multidisciplinaria a fin de disminuir esos riesgos y mejorar la calidad de vida.

Estos trastornos metabólicos originan graves problemas de salud pública, no sólo en México, sino también en otros países pues aumentan la mortalidad cuando se asocian dos o más trastornos, pero si se atacan oportunamente, estos riesgos disminuyen.

La Terapia de Reemplazo Hormonal, basada en la administración de Valerato de Estradiol 1 mg vía oral diario (Primogyn), se asocia a modificaciones en el perfil lipídico y otros factores de riesgo cardiovascular disminuyendo así la prevalencia de enfermedad cardiovascular y mejorando la calidad de vida de las pacientes con climaterio quirúrgico tratadas en la Clínica de Climaterio del Hospital Regional 1º de Octubre.

8. Pregunta de Investigación.

¿La Terapia de Reemplazo Hormonal a base de Valerato de Estradiol 1 mg vía oral (Primogyn) diario, modifica el perfil de lípidos en pacientes con climaterio inducido de tipo quirúrgico del Hospital Regional 1º de Octubre?

8.1 Objetivo General.

Reportar las modificaciones en el perfil lipídico de las pacientes con climaterio quirúrgico sometidas a terapia de reemplazo hormonal con Valerato de Estradiol 1mg (Primogyn) diario.

8.2 Objetivos Específicos.

1. Reportar la sintomatología más frecuente asociada al climaterio quirúrgico.
2. Reportar los factores de riesgo cardiovascular en las pacientes con climaterio quirúrgico y TRH.
3. Reportar perfil bioquímico y antropométrico al inicio y 2 años después de iniciar TRH.

9. Hipótesis.

El perfil lipídico mejorará en un 40% con relación a su medición basal en pacientes que inicien la Terapia de Reemplazo de Hormonal.

10. Material y Métodos.

10.1 Diseño y tipo de estudio.

Estudio de cohortes históricas.

Se incluirán 14 variables, tanto cualitativas como cuantitativas; las cuales son: colesterol total, DHL y LDL, hormona estimulante del folículo y luteinizante. Estradiol y progesterona. Glucemia, tensión arterial, peso y talla. Religión, estado civil y ocupación.

10.2 Población de estudio.

68 mujeres con climaterio quirúrgico inducido en Terapia de Reemplazo Hormonal con Valerato de Estradiol 1 mg vía oral (Primogyn) diario.

10.3 Universo de trabajo.

Expedientes Clínicos de:

Pacientes con Climaterio quirúrgico con Terapia de Reemplazo Hormonal a base de Valerato de Estradiol 1 mg vía oral (Primogyn) en seguimiento en la Clínica de Climaterio del Hospital Regional 1º de Octubre.

10.3.1 Los Criterios de inclusión

Expedientes clínicos de pacientes que presenten las siguientes características:

- 1.- Con Climaterio Quirúrgico en Terapia de Reemplazo Hormonal con Valerato de Estradiol 1 mg vía oral (Primogyn).
- 2.- Expedientes clínicos con seguimiento por lo menos de forma trimestral durante 2 años.

3.- Expedientes que cuenten con parámetros bioquímicos como glucemia y perfil lipídico evaluados de forma semestral.

4.- Expedientes que cuenten con parámetros antropométricos, como peso, talla y tensión arterial reportados en cada cita subsecuente (trimestral).

10.3.2 Criterios de exclusión

Expedientes clínicos de pacientes con las siguientes características:

Con contraindicación para el inicio de la TRH.

10.3.3 Criterios de eliminación

Expedientes incompletos por seguimiento irregular de las pacientes.

Mal conformado.

Tabla III. Definición Operacional de variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Colesterol Total	Determinación en mg/dL de la concentración de colesterol al inicio y cada 3 meses.	Cuantitativa	Continua
Colesterol HDL	Determinación en mg/dL de la concentración de colesterol HDL al inicio y cada 3 meses.	Cuantitativa	Continua
Colesterol LDL	Determinación en mg/dL de la concentración de colesterol LDL al inicio y cada 3 meses.	Cuantitativa	Continua
Hormona FSH	Determinación en mUI/ml de la concentración de FSH previo al inicio de la TRH.	Cuantitativa	Continua
Hormona LH	Determinación en mUI/ml de la concentración de LH previo al inicio de la TRH.	Cuantitativa	Continua
Estradiol	Determinación en pg/ml de la concentración de estradiol previo al inicio de la TRH.	Cuantitativa	Continua
Progesterona	Determinación en ng/ml de la concentración de progesterona previo al inicio de la TRH.	Cuantitativa	Continua
Glucemia	Determinación en mg/dL de la concentración de glucosa en sangre al inicio de la TRH.	Cuantitativa	Continua
Tensión Arterial	Determinación en mmHg de la tensión arterial sistólica y diastólica al inicio de la TRH.	Cuantitativa	Continua
Peso	Determinación en kg del peso al inicio y cada 3 meses.	Cuantitativa	Continua
Talla	Determinación en metros previo al inicio de la TRH.	Cuantitativa	Discreta
Religión	Investigar las creencias religiosas previo al inicio de la TRH.	Cualitativa	Nominal
Estado civil	Investigar el estado civil previo al inicio de la TRH.	Cualitativa	Nominal
Ocupación	Investigar la ocupación previo al inicio de la TRH.	Cualitativa	Nominal

Hoja de Recolección de Datos.

Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los trabajadores del Estado

Hospital Regional 1º de Octubre

Captura de Datos

"PERFIL DE LIPIDOS EN PACIENTES CON TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL A BASE DE VALERATO DE ESTRADIOL EN EL SERVICIO DE CLIMATERIO DEL HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE"

Paciente: _____ Edad: _____

Expediente: _____

Datos Generales

Talla	
Religión	
Estado civil	
Ocupación	

Medición Basal.

Hormona FSH	
Hormona LH	
Estradiol	
Progesterona	

Medición Trimestral

Trimestre	Tipo de Variable					
	Colesterol Total	Colesterol HDL	Colesterol LDL	Tensión Arterial	Peso	Glicemia
Primero						
Segundo						
Tercero						
Cuarto						
Quinto						
Sexto						
Séptimo						
Octavo						

11. Metodología.

Se incluyeron a pacientes con climaterio inducido de tipo quirúrgico, que acudieron por primera vez a la Clínica de Climaterio y Menopausia del Hospital Regional 1º de Octubre durante un periodo de dos años que abarca del 1º de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2014.

Se tomaron parámetros bioquímicos y antropométricos en la primera consulta y se evaluaron cada tres meses durante dos años.

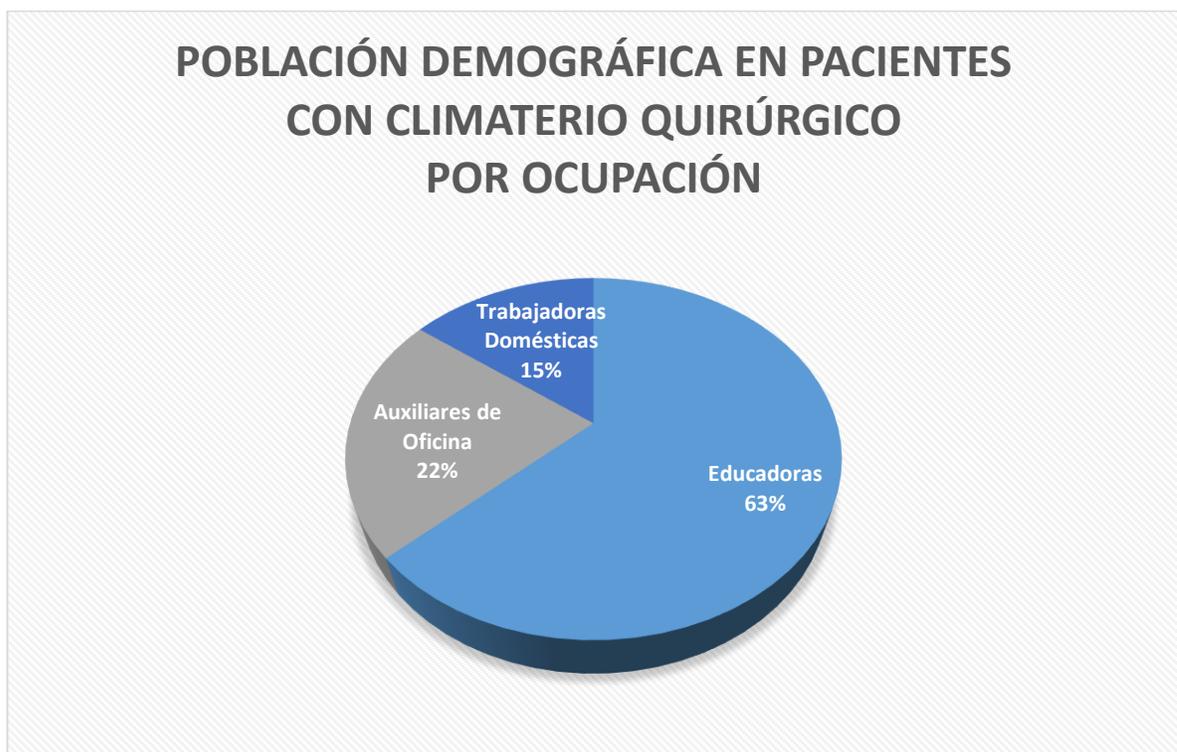
En total se realizaron ocho mediciones, es decir cada trimestre, que equivale a los 24 meses de seguimiento y se evaluó el promedio de cada una de las variables estudiadas para conocer los resultados del presente estudio.

12. Resultados

Este estudio incluyó 68 pacientes que se analizaron del 1º de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2014, en la Clínica de Climaterio del Hospital Regional 1º de Octubre.

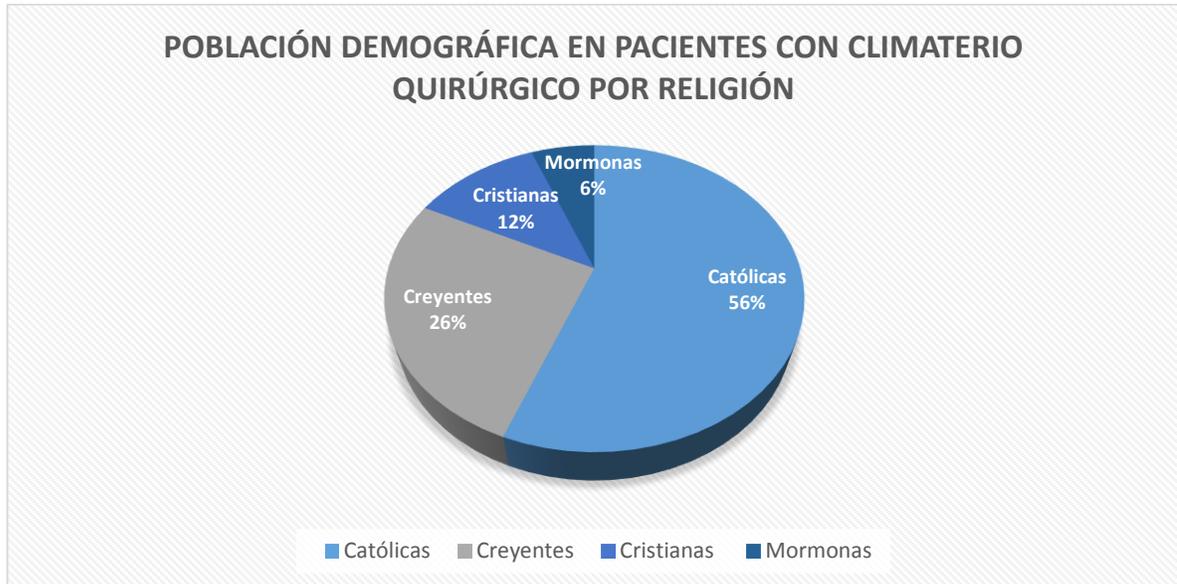
Comportamiento epidemiológico:

Con respecto a la ocupación de las pacientes; 63% (43 casos) correspondían a trabajadoras de la educación, 22% (15 casos) a profesionales ejecutivos y 15% (10 casos) a labores relacionadas al hogar.



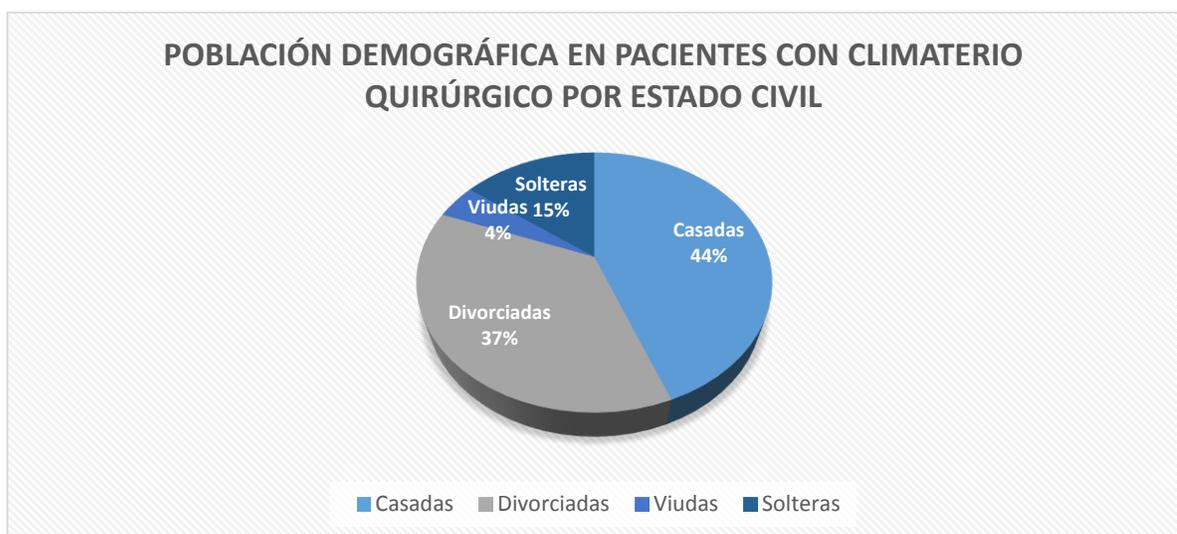
(Fig. 4) Gráfica por ocupación de las pacientes en estudio.
Fuente: Archivo Clínico. Hospital Regional 1º de Octubre. ISSSTE. Muestra de 68 pacientes.

La religión predominante fue la católica 56% (38 casos), en segundo lugar con 26% (18 casos) que no practicaban religión alguna. La religión cristiana correspondió a 12% (8 casos) y la mormona a 6% (4 casos).



(Fig. 5) Gráfica por Religión de las Pacientes en estudio.
Fuente: Archivo Clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 68 pacientes.

Con respecto al estado civil registrado el 44% (30 casos) eran casadas, 37% (25 casos) correspondían a divorciadas, las solteras abarcaron 15% (10 casos) y 4% (3 casos) viudas.



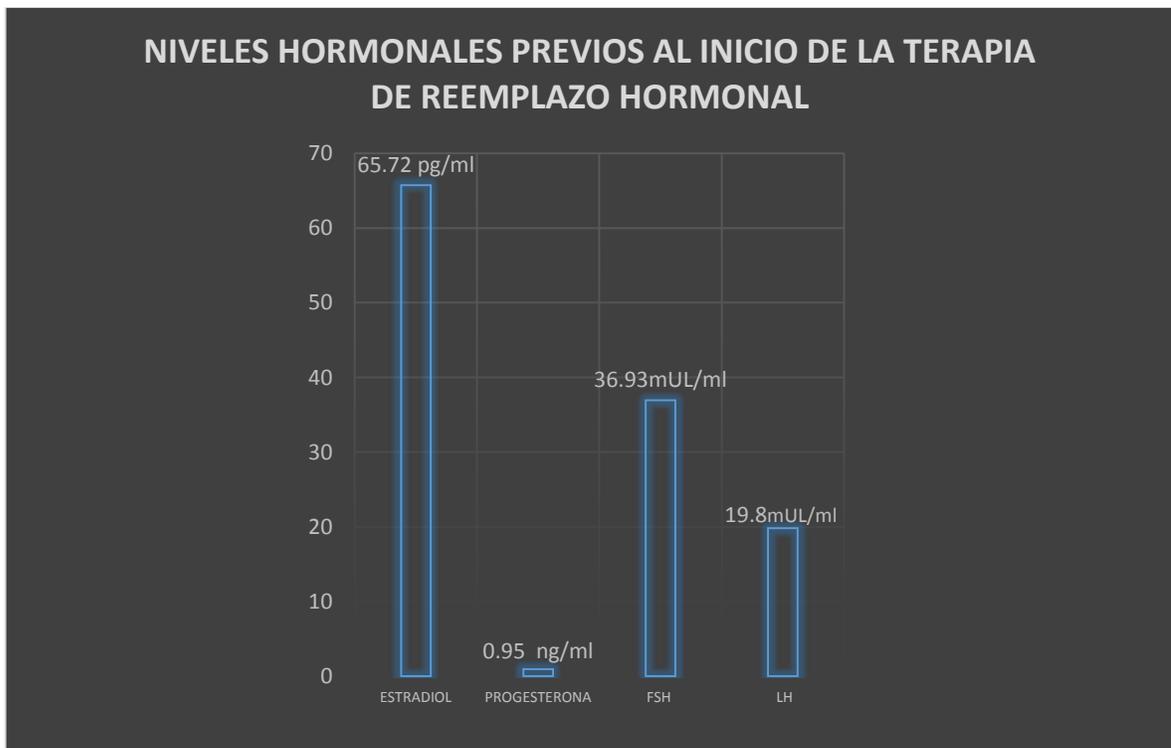
(Fig. 6) Gráfica por estado civil de las pacientes en estudio.
Fuente: Archivo Clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 68 pacientes.

Comportamiento Clínico:

El perfil hormonal ginecológico basal de las pacientes estudiadas mostró el siguiente promedio: estradiol 65.72 pg/ml y progesterona 0.95 ng/ml; en lo que respecta a la hormona foliculoestimulante correspondió a 36.93 mUL/ml y la hormona luteinizante fue de 19.8 mUL/ml.

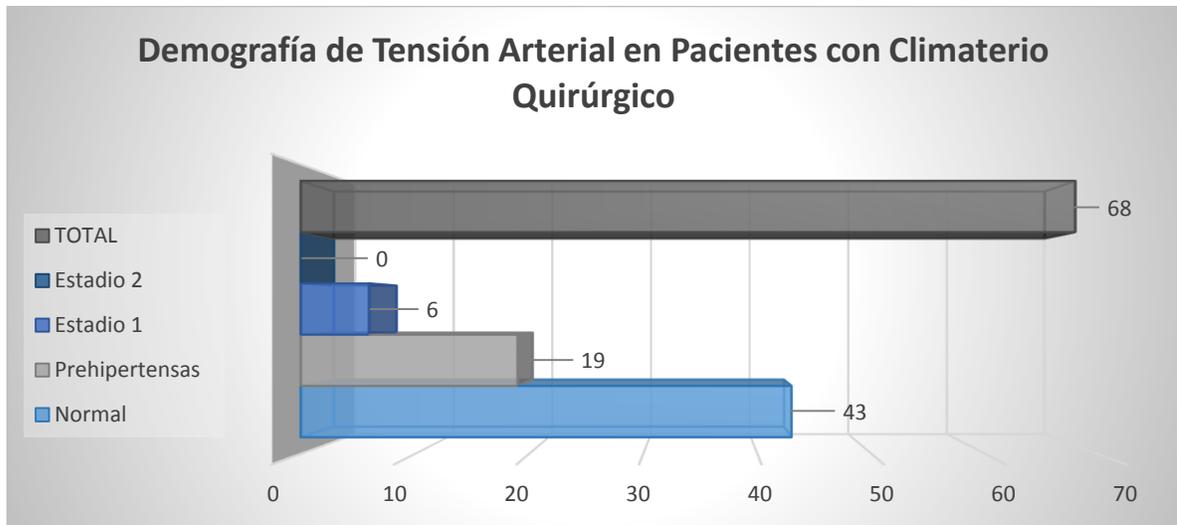
Esto es debido al cese brusco de la producción hormonal ovárica secundario a la extirpación quirúrgica de útero y ovarios.

Y corresponde al período denominado post menopausia temprana inducida; que clínicamente se manifiesta principalmente por la presencia de síntomas vasomotores que deterioran la calidad de vida. Por lo que se considera el momento ideal para iniciar Terapia Hormonal Sustitutiva para prevenir afecciones a largo plazo como cardiovasculares y osteoporosis.



(Fig. 7) Gráfica de Niveles Hormonales.
Fuente: Archivo Clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 68 pacientes.

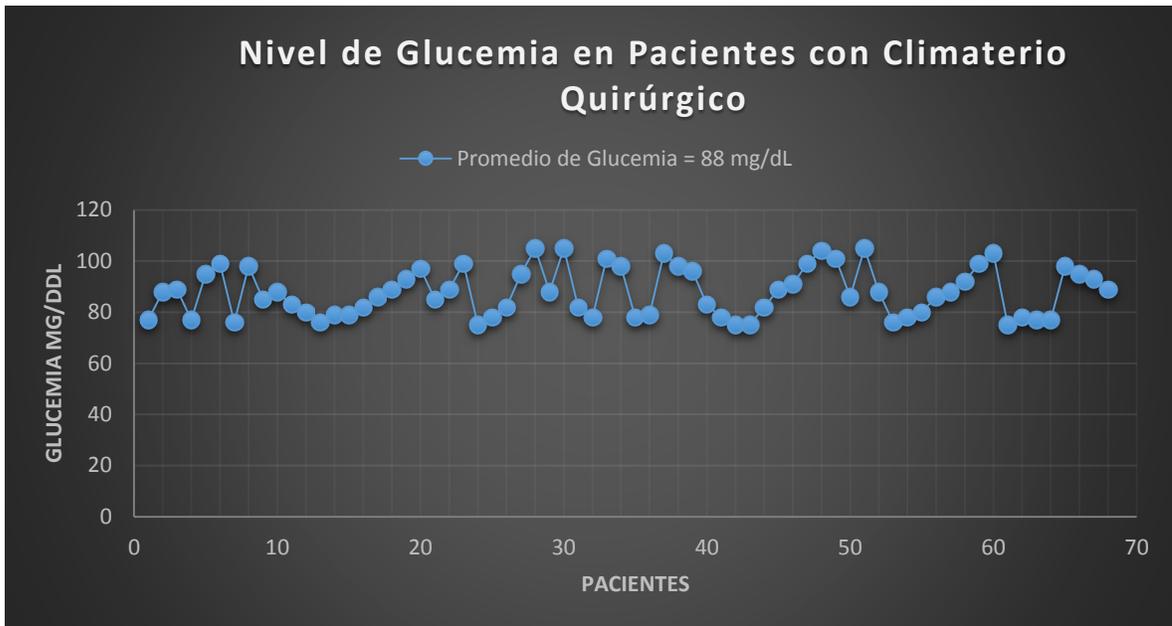
En relación a la cifra de tensión arterial, se utilizaron para este estudio los parámetros del JNC7, del total de las pacientes; 43 presentaron tensión arterial < 120-80 mmHg; 19 se clasificaron como prehipertensas y solo 6 tuvieron tensión arterial entre 140-159 mmHg TAS y 90-99 mmHg TAD.



(Fig. 8) Gráfica de Tensión Arterial en Pacientes con TRH. Fuente: Archivo Clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 68 pacientes.

Evaluando los niveles de glucemia, todas las pacientes estudiadas desconocían o negaban tener Diabetes Mellitus tipo II en la consulta inicial, por lo que se tomó muestra inicial de glucemia. Y utilizando los criterios de la ADA 2012, en lo que respecta a la glucemia basal > 126 mg/dL, para diagnóstico de Diabetes Mellitus II.

El promedio se situó entre 75 mg/dL y 105 mg/dL y solo 8 pacientes tuvieron glucemia entre 100 mg/dL y 105 mg/dL. Es decir correspondían a lo que la ADA denomina “Prediabetes”; estadio clínico que incrementa el riesgo. (Fig. 9)



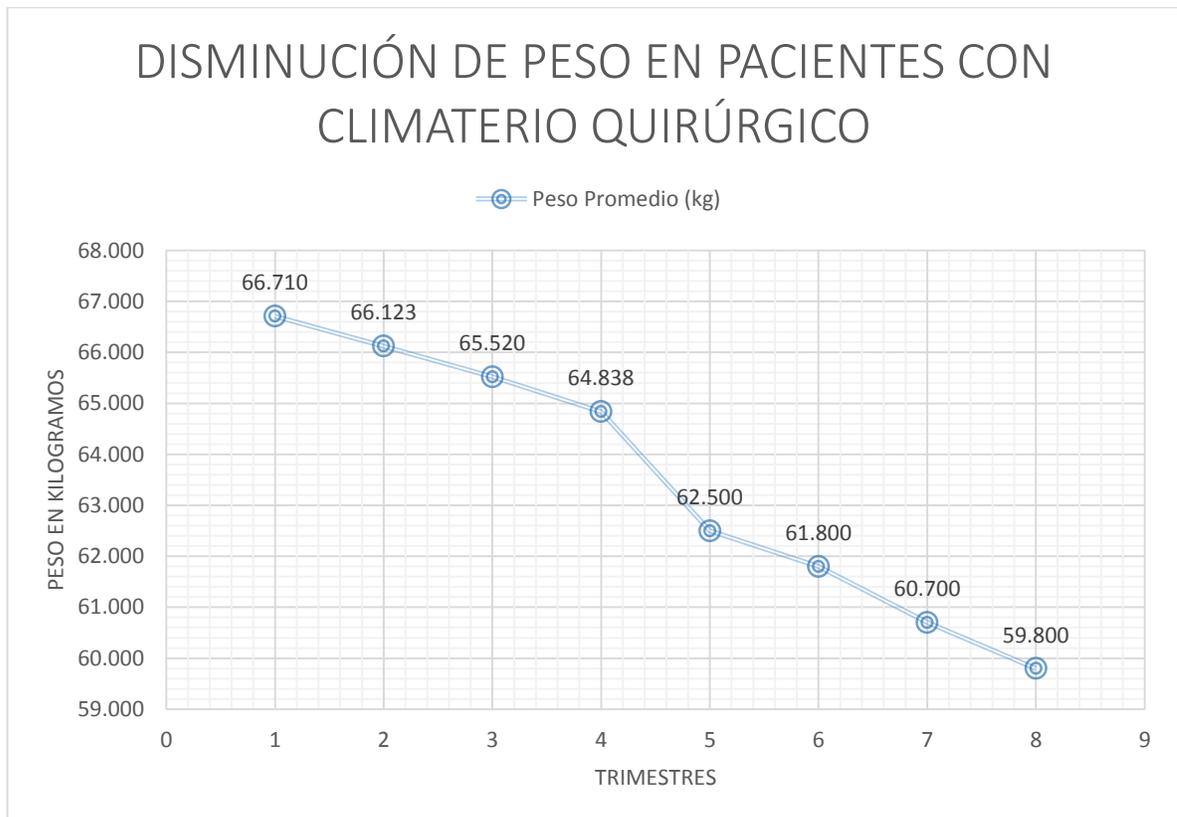
(Fig. 9) Gráfica de Niveles de Glucemia en Pacientes con TRH. Fuente: Archivo Clínico. Hospital Regional 1° de Octubre. ISSSTE. Muestra de 68 pacientes.

Para la variable correspondiente al peso, se tomó el peso al inicio de la terapia hormonal sustitutiva y se observó un decremento paulatino en sus valores.

Lo llamativo de este estudio fue que los primeros 3 trimestres la disminución de peso fue aproximadamente de 550 +/- 100 gr por trimestre. Pero al llevar aproximadamente 1 año de TRH este descenso se hace más marcado mejorando por ende los factores de riesgo cardiovasculares de las pacientes estudiadas. Esto no solo es debido al efecto hormonal protector de los estrógenos en el aparato cardiovascular y en la distribución de masa corporal, sino también aunado a cambios o modificaciones en el estilo de vida, principalmente mejorando la cantidad calórica de la dieta y adoptando un programa de actividad física de bajo impacto.

Examinando detalladamente la gráfica siguiente, observamos que el peso promedio de las pacientes al inicio del estudio fue de 66.710 gr y después de 1 año de terapia hormonal sustitutiva fue de 62.500 gr, es decir 4.210 gr menos que al inicio. Y al término del estudio fue 59.800 gr, que equivale a una pérdida ponderal de 6.900 gr durante 2 años de seguimiento.

La pérdida de peso que presentaron las pacientes del estudio, a pesar de ser casi 7 kg en 24 meses, aparentemente no es llamativo; sin embargo, si evaluamos el factor de riesgo correspondiente al IMC, notamos mejoría evidente en la disminución de hipertensión arterial, dislipidemias y resistencia a la insulina, disminuyendo así la prevalencia de presentar Síndrome Metabólico y enfermedad cardiovascular.



(Fig. 10) Gráfica de Peso Promedio en pacientes en estudio.
Fuente: Archivo Clínico. Hospital Regional 1º de Octubre. ISSSTE. Muestra de 68 pacientes.

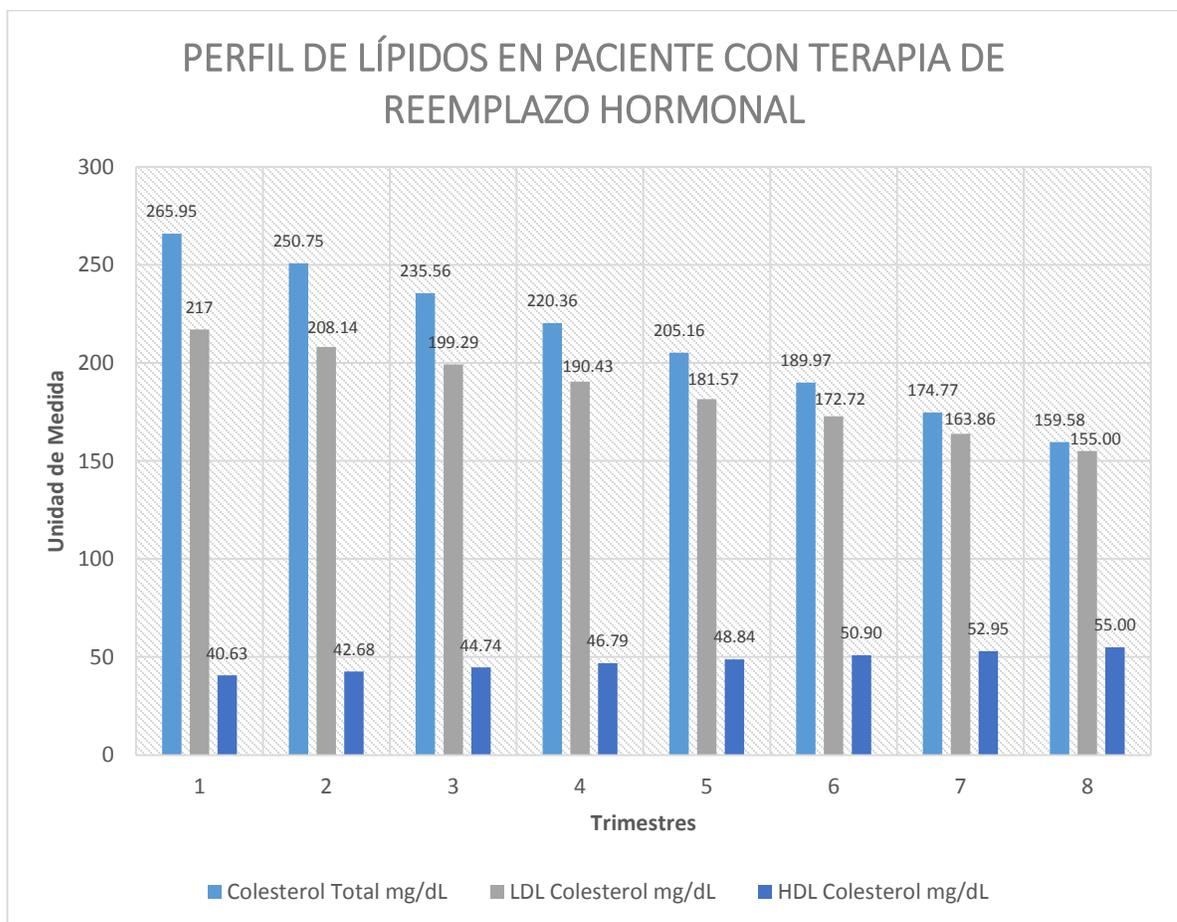
Un sinnúmero de estudios clínicos han demostrado que la mujer se encuentra protegida hasta la menopausia de eventos cardiovasculares; a partir de entonces, la incidencia de éstos se incrementa, lo que permite inferir una asociación directa con la privación hormonal.

En los países industrializados se considera que la enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en mujeres.

En México, las publicaciones que asocian perimenopausia y postmenopausia con los factores de riesgo cardiovascular aún son limitadas, situación que no sucede en los países industrializados, donde se tiene la perspectiva de incidir en prevención primaria.

La dislipidemia, es un factor de riesgo modificable, que muchas veces se pasa por alto, ya que al no causar síntomas en las pacientes, hay tendencia a no iniciar manejo.

El objetivo de nuestro estudio, es reportar las modificaciones del perfil lipídico durante 24 meses de TRH para mejorar la calidad de vida de las pacientes con climaterio quirúrgico y así disminuir sus factores de riesgo cardiovasculares.



(Fig. 11) Gráfica de Perfil de Lípidos de las pacientes estudio. Fuente: Archivo Clínico. Hospital Regional 1º de Octubre. ISSSTE. Muestra de 68 pacientes.

En lo que se refiere a las variables de Perfil Lipídico, el colesterol total al inicio en promedio fue de 265.95 mg/dL y después de 24 meses de TRH disminuyó a 159.58 mg/dL. El colesterol total se considera alto cuando la concentración sérica es ≥ 200 mg/dL.

El colesterol LDL inicial fue de 217 mg/dL y al término del seguimiento mostró un decremento de 62 mg/dL, para situarse en 155 mg/dL. El C-LDL elevado se considera un fuerte predictor de enfermedad cardiovascular en las mujeres menores de 65 años de edad y se ha relacionado con la declinación de los niveles hormonales de estrógeno.

Por último, la variable de colesterol HDL, mostró niveles que oscilaban en 40.63 mg/dL en su medición basal y después de 8 mediciones trimestrales aumentaron a 55 mg/dL en promedio, esto se traduce como un aumento de 14 mg/dL en las pacientes estudiadas. El C-HDL es considerado bajo cuando es < 40 mg/dL y alto cuando era ≥ 60 mg/dL.

13. Discusión

Hoy día es necesaria la creación institucional y privada de clínicas del climaterio porque el número de mujeres que cursan esta etapa de la vida reproductiva va creciendo cada vez más. El climaterio se acompaña de una serie de problemas metabólicos, como diabetes, hipertensión, obesidad y dislipidemias que, a su vez, actúan como factor de riesgo de mortalidad en la mujer, lo que hace necesaria la participación multidisciplinaria a fin de disminuir esos riesgos y mejorar la calidad de vida.

Estos trastornos metabólicos originan graves problemas de salud pública, no sólo en México, sino también en otros países pues aumentan la mortalidad cuando se asocian dos o más trastornos, pero si se atacan oportunamente, estos riesgos disminuyen.

La hipertensión arterial sistémica tiene una prevalencia directamente proporcional a la edad de la mujer, después de los 50 años alcanza y supera a la del hombre. En todo el país este problema se está incrementando y más de la mitad de las afectadas ignora el problema, mientras que de quienes se saben hipertensas, menos de la mitad toma medicamentos y sólo 14.6% está controlada.

La obesidad se define como el índice de masa corporal mayor de 30 kg/m², es un factor de riesgo importante de enfermedades crónicas, se considera una epidemia mundial y para su control son indispensables los cambios en el estilo de vida, con alimentación adecuada y ejercicio permanente.

La diabetes mellitus tipo 2, que se manifiesta por concentraciones altas de glucosa en sangre, es una de la principales causas de mortalidad e incapacidad prematura en México; en el año 2001 fue responsable de 4% de las muertes en mujeres. La Encuesta Nacional de Salud 2000 reportó en población mayor de 20 años una prevalencia de 7.5%, mientras que en el 2006 aumentó a 14%.

La dislipemia: detecta un riesgo importante, principalmente con una disminución del colesterol-HDL (C-HDL) (<50mg/dl) combinado con hipertrigliceridemia (>400mg/dl). Los datos adicionales del estudio Framingham (Framingham Offspring Study) y el estudio Donolo-Tel Aviv corroboran la potente relación entre el colesterol total y la Cardiopatía isquémica en mujeres; no obstante, estas cifras de colesterol son mayores que en el varón (>265mg/dl).

También es importante señalar que en las mujeres el porcentaje de colesterol-HDL en el nivel de colesterol total disminuye con la edad, por lo tanto, origina un aumento del cociente CT/cHDL dependiente de la edad.

Después de la quinta década de la vida las mujeres tienen mayores niveles plasmáticos de colesterol total que los hombres y menores de colesterol- HDL asociado a la menopausia; por otra parte, la hipertrigliceridemia es un potente factor de riesgo independiente en la mujer.

En nuestro estudio, observamos una disminución progresiva en el los niveles plasmáticos de colesterol total, colesterol LDL y aumento del colesterol HDL, esto gracias al aporte hormonal con valerato de estradiol durante 2 años, la mejoría en el perfil lipídico fue del 40%, en el total de las 68 pacientes que abarco el presente estudio.

Con respecto al peso de las pacientes, mostró disminución paulatina a lo largo del estudio. El promedio fue de 7 kg en dos años de seguimiento.

Con esto, se corrobora que la terapia hormonal sustitutiva, en pacientes perimenopáusicas, mejora su calidad de vida, además de que previene factores de riesgo cardiovascular. Si a esto le agregamos modificaciones en el estilo de vida, mejoría de la dieta y adquisición de un programa de ejercicio aeróbico de bajo impacto; tendremos mujeres mayores sanas, que tendrán un envejecimiento saludable.

Diversas enfermedades crónico-degenerativas de tipo metabólico se asocian con el climaterio y disminuyen la calidad de vida de las mujeres, ya de por sí alterada por el climaterio, además, se van acentuando e incrementando conforme aumenta la edad.

Nuestra misión actualmente es la preventiva porque es la que evita los problemas de salud o actúa cuando éstos se inician y da a las pacientes mayor oportunidad de éxito; por ello las clínicas del climaterio deben tener ese fin fundamental tratando de captar a la población femenina desde los inicios de la perimenopausia, donde puede ejercerse mayor acción preventiva.

14. Referencias Bibliográficas

- 1.- Actualización en Menopausia: abordaje desde atención primaria. Dra. Asunción López Martínez. Dra. Rosa González Candelas. Grupo de trabajo de atención a la mujer de la SVMFIC, Revista Valenciana de Medicina Familiar. 2012.
- 2.- Evidencias Disponibles en la Etapa Climatérica. Gertrudis Diez Ma¹, Canalejo Echeverría A¹, Arrabal Pérez V², Santa Cruz Talledo JM¹, Manteca González A¹, Gálvez Alcaraz I¹, Médico de familia. UGC El Palo. Málaga² Enfermero de Familia. UGC Victoria. Málaga.
- 3.- Recomendaciones de Tratamiento en la Menopausia. Marina Arriagada M.1, Eugenio Arteaga U.2, Marcelo Bianchi P.3, Sergio Brantes G.3, René Montaña V.3, Eduardo Osorio F.3, Mario Pardo S.4, Carlos Rencoret del V.4, Eugenio Suárez P.5, Oscar Valderrama C.5, Isabel Valdivia B.3, Paulina Villaseca D.1,3 Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral. 2 Sociedad Chilena de Endocrinología y Metabolismo. 3sociedad Chilena de Climaterio. 4 Sociedad Chilena de Mastología. 5 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología. Rev Chilr Oevb Sctheitl Ogbinsetceotl.
- 4.- Menopause: The Journal of the North American Menopause Society, Vol. 20, No. 7 2013 by The North American Menopause Society.
- 5.- Reemplazo hormonal en la menopausia. Condiciones metabólicas y hormonales en la menopausia. Lourdes Morato Hernández, Juan Manuel Malacara Hernández. Revista de Endocrinología y Nutrición Vol. 14, No. 3 Julio-Septiembre 2006 pp 149-155.
- 6.- Carr MC. The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 2404-2411.
- 7.- Hernández JS, Rodríguez CS, Pérez E. Tratamiento de las alteraciones metabólicas durante el climaterio. En: S. Carranza-Lira: Atención Integral del Climaterio. Ed. Masson-Doyma, México, 2002: 223-247.
- 8.- Factores de riesgo cardiovascular en el climaterio. Ginecol Obstet Mex 2009;77(12):535-543. Carmen Armida Iñigo Riesgo, Luis Guillermo Torres Gómez, Carlos A. Lofte Navarro, Laura Cortés Sanabria, Ramón Javier Godoy Muzquiz.
- 9.- Secretaría de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-035-SSA2-2002. Prevención y control de enfermedades de la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Criterios para brindar la atención médica.
- 10.- Pines A, Bornstein NM, Shapiro I. Menopause and ischaemic stroke: basic, clinical and epidemiological considerations. The role of hormone replacement. Human Reproduction Update 2002;8:161-8.

- 11.- Zárata A, Saucedo R, Basurto L, Martínez C. La enfermedad cardiovascular como amenaza actual para la mujer adulta mayor. La relación con los estrógenos. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75:286-92.
- 12.- Lewis, SJ. Cardiovascular disease in postmenopausal women: myths and reality. *Am J Cardiol* 2002;89:(suppl):5E-11E.
- 13.- Rexrode KM, Manson JE, Lee IM, Ridker PM, Sluss PM, et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation* 2003;108: 1688-93.
- 14.- Collins P, Rosano G, Casey C, Daly C, et al. Management of cardiovascular risk in the peri-menopausal woman: a consensus statement of European cardiologists and gynaecologists. *Eur Heart J.* 2007;28:2028-40.
15. O'Donnell CJ, Elosua R. Factores de riesgo cardiovascular. Perspectivas derivadas del Framingham Heart Study *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61:299-310.
- 16.- Lara EA, Meaney E, Ceballos RGM, Asbun BJ, et al. Factores de riesgo cardiovascular en población femenina urbana de México. El estudio FRIMEX lia. *Rev Mex Cardiol* 2007;18:24-34.
- 17.- Martínez PG, Vallejo M, Huesca C, Álvarez de León E, y col. Factores de riesgo cardiovascular en una muestra de mujeres jóvenes. *Arch Cardiol Mex* 2006;76:401-7.
- 18.- Acta Médica del Centro / Vol. 7 No. 1 2013. ARTÍCULO DE REVISIÓN. Menopausia y su relación con el síndrome metabólico MSc. Dra. Virginia Concepción González1 MSc. Dr. Humberto Luís Ramos González Universidad de Ciencias Médicas “Serafín Ruiz de Zárata Ruiz”, Santa Clara, Villa Clara, Cuba. Hospital Clínico Quirúrgico “Arnaldo Milián Castro”, Santa Clara.
- 19.- Kakafika AI, Liberopoulos EN, Karagliannis A, Athyros VG, Likhaliadis DP. Dyslipidemia, hypercoagulability and the metabolic syndrome. *Curr Vasc Pharmacol.* 2006;4:175-83.
- 20.- Chu MC, Cushman M, Solomon R, Rogerio A, Lobo RA. Metabolic syndrome in postmenopausal women: the influence of oral or transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers. *Am J Obstet Gynecology.* 2008;199:526.e1-7.
- 21.- Hu P, Greendale GA, Palla SL, Reboussin PA, Herrington DM, Barret-Connor E et al. The effects of hormone therapy on the marks of inflammation and endothelial function and plasma matrix metalloproteinase-9 level in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen progestin intervention (PEPI) trial. *Atherosclerosis.* 2006;185:347-52.

- 22.- Ferrer-Barriendos J. Guía de calidad de vida en la menopausia. Barcelona: Doctoractive S.L; 2007.
- 23.- Valero Lance P, Lázaro Romero C, García Bermejo P, Martínez Rocique M. Enfermedad Cardiovascular y Menopausia. Informes de la SVMFIC [Internet]. Valencia: Grupo de Atención a la Mujer de la Sociedad Valenciana de MF y C. Consultorio Auxiliar de Godolleta; 2011 [citado 16 Feb 2013].
- 24.- Fenochio-González F, Pichardo-Cuevas M, Linares Pérez M. Prevalencia del Síndrome Metabólico en mujeres postmenopáusicas con y sin tratamiento hormonal sustitutivo. Rev Invest Med Sur Mex. 2012;19(2):60-3.
- 25.- Kunstmann S, Gainza D. Dislipidemia en la mujer: Diagnóstico, clasificación y manejo. Rev Med Clín Condes. 2009;20:47-52.
- 26.- Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. Ginecol Obstet Mex. 2010;78(8):423-40.
- 27.- Síndrome metabólico en menopausia: implicaciones de la terapia hormonal. María Katherine Tabares-Trujillo, Jesús Rafael Aguilera-Pérez, Beatriz Velázquez-Valassi. Pablo Garza-Ríos, Lizbeth Citlalli Angulo-Torres, Rosalía García-Ruiz. Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes. Volumen 26, Número 1 pp 25-29.
- 28.- Korljan B, Bagatin J, Kokic S, Berovic MN, Barsic OS, Dekovic A. The impact of hormone replacement therapy on metabolic syndrome components in perimenopausal women. Med Hypotheses 2010; 74: 162-3.
- 29.- Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. Maturitas 2008; 60: 10-8.

