

ACTUALIZACIONES

PROBLEMAS MEDICOS RELACIONADOS CON LA MENOPAUSIA

Eq. Tte.1º (M) Betseda Sansone

Jefe de la División Formación y Capacitación de Profesionales de la Salud de la E.S.F.F.AA.

I. INTRODUCCION

La función sexual femenina se inicia en el momento de la concepción al establecerse el sexo genético y sigue con la diferenciación sexual interna y externa.

Luego del nacimiento un coordinado proceso de desarrollo lleva a los ovarios a un estado de maduración en el que se integran sus funciones ovulatoria, estrogénica y progestacional, el cual comienza con la menarca.

Durante los 35 años que siguen a la menarca la ovulación se repite cada 28 días. Este ciclo exteriorizado por la menstruación se interrumpe cuando un óvulo es fecundado y se consigue un embarazo seguido por la lactancia.

Cuando cesa la capacidad ovulatoria, las menstruaciones desaparecen en la menopausia.

Este proceso está regido por el eje hipotálamo hipófisis ovárico. Las hormonas involucradas son la hormona relesora de gonadotropinas LRH o GNRH (hipotalámica), las dos gonadotropinas hipofisarias, la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), la prolactina, el estradiol, y la progesterona.

Estas hormonas actúan en íntima interdependencia a inducir la producción cíclica de un óvulo maduro.

II. MENOPAUSIA

Se define menopausia al último período menstrual, y Climaterio a la fase de envejecimiento de la mujer, que marca la transición entre la etapa reproductiva y la no reproductiva de la vida.

A partir de la menarca, los folículos más sensibles a la FSH maduran primero. Es así que la ovulación se ve afectada muchos años antes que ocurra la menopausia.

Los ciclos difásicos alternan con ciclos monofásicos. Estos últimos progresan hasta la desaparición definitiva de los ciclos.

Entre los cambios morfológicos de los ovarios luego de la menopausia se nota la disminución del tamaño de los mismos, la superficie de ser rugosa pasa a ser lisa y el color se torna blanco grisáceo. La supresión de la ovulación determina la disminución de la progesterona. La supresión de los ciclos foliculares determina la disminución de los estrógenos, con disminución de LH y FSH en los años que proceden a la menopausia. Estas dos hormonas luego de la menopausia se mantienen aumentadas definitivamente.

La actividad esteroideogénica se mantiene en la post menopausia sobre todo a expensas de la conversión de androstenediona procedente de las suprarrenales, del tejido adiposo, tejido muscular y del hígado.

Esta conversión avanza con la edad y está en proporción con la cantidad de tejido adiposo.

Dentro de los cambios atróficos se cuenta con una desactivación de los receptores estrogénicos y una disminución de ellos.

El climaterio en ocasiones se acompaña de síntomas que constituyen el "síndrome climatérico". El uso ha consagrado el término menopausia para designar el período de la vida de la mujer en el que se presenta la sintomatología pre y post menopáusica.

III. IMPORTANCIA DE LA MUJER MENOPAUSICA EN LA SOCIEDAD ACTUAL

La expectativa de vida del ser humano se ha incrementado en este siglo. Es de esperar que la tercera parte de la vida de la mujer sea post menopáusica.

Hay que recordar que la mujer ha ganado lugar en el mundo laboral y trabaja a la par del hombre. Este mundo pensado para los hombres pone en desventaja a la mujer con anatomía y fisiología diferentes.

VALORES DE HORMONAS OVARICAS

	SECRECION	PRODUCCION	CONCENTRACION PLASMATICA (NG/DL)	EXCRECION URINARIA (UG/DIA)
ESTRADIOL				
Menstruación	70 - 80	80 - 90	3 - 6	0 - 4
Ovulación	400 - 800	450 - 1000	30 - 70	4 - 1
Fase progestacional	250	270	20	3 - 10
ESTRONA				
Menstruación	60 - 80	100 - 120	5	4 - 8
Ovulación	250 - 500	300 - 120	15 - 30	10 - 25
Fase progestacional	150	250	10 - 12	10 - 25
ESTRIOL				
Menstruación				0 - 15
Ovulación				10 - 50
Fase progestacional				10 - 60
PROGESTERONA				
Fase folicular	1.500	2.100	20 - 400	500 - 2000
Fase progestacional	24.000	25.000	140 - 2.000	2.000 - 6.000
TESTOSTERONA				
	300		5 - 35	300
Androstenediona		3.200	120 - 160	

IV. PERIODO CLIMATERICO

Según la OMS se define período climatérico al tiempo que precede y acompaña a los síntomas que aparecen anunciando la desaparición de las menstruaciones.

La sintomatología es rica y variable, la frecuencia de los diferentes trastornos es diferente en los distintos estudios epidemiológicos.

Estos síntomas, la mayoría de ellos subjetivos, varían en número e intensidad según las mujeres, 20 % tendrán una menopausia muda o sea sin ningún síntoma clínico. Esta clínica obedece no solo a la falta estrogénica sino al contexto sociocultural de cada paciente.

A) Frecuencia de los principales síntomas del Climaterio

Aumento de peso ___ del 7% al 60% según los autores
Tuforadas de calor ___ del 55% al 67%
Fatiga _____ del 18% al 43%

Nerviosismo _____ del 0% a 41%
Sudoración _____ del 0% a 39%
Jaqueca _____ de 0% a 38%
Insomnio _____ del 26% al 32%
Depresión _____ del 30% al 38%
ningún síntoma ___ de 0% a 14%
Hiperandrogenismo _ de 0% a 6%

1. TUFORADAS DE CALOR

Es el síntoma más frecuente, lo sufren 75% de las mujeres que están en menopausia, el 82% de las mujeres que están a un año de su menopausia y un 20% luego de transcurridos 5 años de la menopausia.

Se desarrollan en tres fases. Los pródromos; durante la noche, la mujer se despierta antes que aparezcan síntomas, luego el calor empieza a sentirlo en la cara y cuello y se extiende al tórax y espalda pudiendo generalizarse.

Objetivamente hay una vasodilatación periférica con rubor de las zonas comprometidas aumenta la temperatura periférica. También se puede asociar una

hipersudoración, y aumento de la frecuencia cardíaca con alta acción del ecg.

La presión arterial no se modifica.

La mujer busca refrescarse, la fase de resolución se caracteriza por temblores y chuchos de frío.

La duración de las tuforadas de calor puede variar de algunos segundos hasta 3 minutos.

Fisiopatología

Las tuforadas de calor se acompañan de variaciones hormonales, pero éstas no son solo la causa determinante de estos síntomas.

La hipoestrogenemia, el aumento de LH y FSH. Hay un pico de liberación de LH luego de la tuforada y un pico de aumento de ACTH que precede a la misma.

Ni el síndrome de Turner ni las amenorreas hipotalámicas se acompañan de tuforadas. Las variaciones hormonales serían la consecuencia de perturbaciones de varios sistemas, de neurotransmisores cerebrales responsables de mantener la temperatura corporal.

Los síntomas vegetativos orientan a alteraciones de tono simpático.

La noradrenalina influye sobre la termorregulación. Existen receptores estrogénicos sobre las neuronas noradrenérgicas. La hipótesis actual sería que el hipoestrogenismo determina una hipertonia del sistema noradrenérgico.

La apomorfina que estimula la hipotermia y los antidopaminérgicos determinan una disminución de las tuforadas de calor.

2. MANIFESTACIONES NEUROPSÍQUICAS

Estas manifestaciones implican a un tercio de las mujeres climatéricas. Los síntomas son muy variados, pueden verse jaquecas, depresión, fatiga, insomnio, irritabilidad, pérdida de la autoestima, dificultad en la concentración.

La incidencia de las manifestaciones neuropsíquicas es mayor en el período que precede a la menopausia, cuando las fluctuaciones hormonales son muy importantes. La hormonoterapia de sustitución o remplazo (TSH) corrige de forma espectacular la mayoría de estos síntomas. En la perimenopausia actúa sobre la irritabilidad, en la post-menopausia los estrógenos suprimen o atenúan la depresión.

Los esteroides modulan el metabolismo de los neurotransmisores cerebrales implicados en la regulación de las hormonas.

El estradiol disminuye el umbral de respuesta al electroshock, aumenta por lo tanto la excitabilidad cerebral y puede ser epileptógeno.

A la inversa la progesterona reduce la excitabilidad cerebral, tiene efecto hipnótico. Turan muestra que la administración de estradiol tiene efectos prácticamente idénticos a la administración de antidepresivos tricíclicos sobre pacientes depresivas.

3. TRASTORNOS DEL SUEÑO

Están descritos en el 60% de las mujeres sin antecedentes de insomnio, y la mayoría de las veces se acompaña de tuforadas de calor.

No se sabe con exactitud la relación entre las tuforadas de calor y los trastornos del sueño pero se piensa que ambos se deben al déficit hormonal que altera los neurotransmisores cerebrales.

4. TRASTORNOS SEXUALES

Los estudios muestran que 2 de cada 3 perimenopáusicas presentan trastornos de la libido. Esta disminución está más relacionada a problemas psíquicos que a déficit hormonal.

Existen autores que describen que la TSH tiene un efecto favorable sobre la libido pero débil.

5. SIGNOS CUTÁNEOS DE HIPERANDROGENISMO

La carencia hormonal de estrógenos y de progesterona puede determinar un hiperandrogenismo. Este puede preceder, acompañar o seguir a la menopausia. Este síndrome se manifiesta por alteraciones en piel y faneras, como seborrea de cara y cuero cabelludo, acné, hirsutismo y caída del cabello.

Muchos mecanismos pueden explicar el hiperandrogenismo, el aumento de la fracción circulante libre de andrógenos de origen suprarrenal, por la ausencia de competencia de los receptores cutáneos, de testosterona y progesterona y estradiol.

6. DOLORES ARTICULARES

Estos síntomas muy frecuentes, pocas veces se tratan como debidos a déficit hormonal, no están asociados ni a la osteoporosis, ni a la artrosis. Desaparecen en unas semanas posterior al comienzo de tratamiento hormonal sustitutivo.

7. OTROS TRASTORNOS

Los más frecuentes son el aumento de peso y los dolores articulares.

El aumento de peso es muy frecuente entre las mujeres perimenopáusicas, comienza alrededor de los 45-50 años y varía entre 3 y 10 kg.

Hay varios factores que intervienen en esta ganancia de peso: factores psicológicos, metabólicos, y factores centrales.

La mejor actitud es la prevención de toda mujer a partir de los 40 años.

V. CONSECUENCIAS A MEDIANO PLAZO DE UNA MENOPAUSIA NO TRATADA

Envejecimiento cutáneo

El envejecimiento cutáneo se desarrolla en los dos sexos debido a envejecimiento celular y al envejecimiento actínico provocado por el sol.

En la mujer se suma el déficit estrogénico luego de la menopausia.

Las pacientes se quejan de sequedad de piel, prurito, piel más sensible. Estos signos se deben al aumento de la degradación del colágeno dérmico, y a las anomalías de la síntesis de colágeno por los fibroblastos de la dermis.

En el animal castrado, las modificaciones de la estructura y de la actividad mitótica de la dermis y de las células epidérmicas son corregidas por la administración de estrógeno.

La terapia de sustitución hormonal regresa los síntomas subjetivos como la sequedad de piel y el prurito. Siempre que ésta comience inmediatamente de producida la menopausia. De todas formas la prueba biológica de la acción estrogénica sobre la piel es hipotética.

Al parecer, la acción estrogénica sería indirecta, por intermedio de citoquinas celulares producidas bajo influencia hormonal, dado que los queratocitos, y los melanocitos parecen no poseer receptores estrogénicos, así como los fibroblastos.

VI. PATOLOGÍA VULVO VAGINAL

Intervienen en la falta hormonal y el envejecimiento:

1. VAGINITIS ATROFICA

El epitelio vaginal es muy sensible a los cambios hormonales, ante la disminución hormonal puede atrofiarse rápidamente con desaparición de las células intermedias claras cargadas de glucógeno. El medio se alcaliniza y las bacterias intestinales se pueden desarrollar. Por otra parte al ser un medio vaginal alcalino no se desarrollan ni trichomonas ni candidas.

Las vaginitis post menopáusicas son polibacterianas.

2. ATROFIA VULVAR

La carencia estrogénica determina sobre las glándulas mucosas atrofia, la vulva presenta luego sequedad, actúa a nivel de los vasos y la piel vulvar se vuelve pálida, determina a nivel del colágeno la atrofia de los labios vulvares. Es muy difícil a veces diferenciar entre la atrofia post menopáusica y el liquen esclero atrófico.

La hormonoterapia de reemplazo tiene más efecto preventivo que curativo, y no parece tener efecto sobre el liquen.

VII. PATOLOGÍA URINARIA

1. CISTITIS A REPETICION ASEPTICAS

Son debidas a las modificaciones atróficas de la mucosa vesical, a veces a una estenosis del meato uretral. La recurrencia de estas cistitis puede ser impedida por tratamiento estrogénico local o general.

2. INCONTINENCIA URINARIA

Es frecuente en la mujer de alrededor de los 50 años. La menopausia no es el único factor etiológico de la incontinencia urinaria de esfuerzo. Esta sería más bien un factor revelador de agravación.

Los efectos de la estrógenoterapia sobre la incontinencia urinaria son según los autores a veces contradictorios.

Fantino encontró ningún efecto sobre los parámetros de la función uretral utilizando estrógenoterapia. Sí notó disminución de las micciones nocturnas. Este autor tiene la hipótesis que la hormonoterapia afecta el umbral sensorial del tracto genital.

Otros autores encuentran en el 50% de los casos mejoría por un aumento de la presión uretral. Estas modificaciones tienen explicación ya que se han encontrado receptores estrogénicos en el tracto urinario inferior, (trigono, uretra proximal y distal y músculos perineales).

VIII. MODIFICACIONES POST MENOPAUSICAS A LARGO PLAZO

1. OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una afección caracterizada por una disminución de la masa ósea que lleva a disminución de la resistencia del esqueleto y aumento del riesgo de fracturas.

Se describen dos tipos de osteoporosis: Tipo I entre los 55 y 65 años responsable de aplastamientos vertebrales, y de la pérdida de masa ósea en los huesos trabeculares, se presenta debida a la falta hormonal, es la más frecuente.

Tipo II aparece 15 años más tarde, y es responsable de fracturas de cuello de fémur. La pérdida de hueso es cortical debido a la edad.

La osteoporosis es una enfermedad que afecta a millones de mujeres en todo el mundo.

Epidemiológicamente hay evidencia que sugiere que la pérdida de densidad ósea en las vértebras y las fracturas están íntimamente relacionadas.

Los estrógenos en bajas concentraciones luego de una menopausia natural o artificial son causa de una pérdida rápida de masa ósea.

La terapia hormonal de reemplazo de la menopausia, iniciada rápidamente, revierte la pérdida de masa ósea que ocurre normalmente en esos años.

Estudios realizados por Eiken compararon mujeres menopáusicas que fueron divididas en tres grupos:

A) pacientes sanas no tratadas con hormonas ni tomando vit. D.

Se les dio durante 8 años preparados orales conteniendo 2 mg de estradiol y 1 mg de noretisterona. (Nº 50 pacientes)

B) A estas pacientes se les medicó con terapia secuencial 12 días 2 mg de estradiol seguidos por 19 días de comprimidos conteniendo 1 mg de acetato de noretisterona y 2 mg de estradiol. Los últimos 6 días 1 comprimido al día que contiene 1 mg de estradiol. (Nº 50 pacientes)

C) Estas pacientes tomaron 1 tableta diaria de placebo.

Durante los 24 meses de estudio doble ciego las 151 mujeres tomaron tabletas de igual color y tamaño.

Luego se les invitó a entrar en un estudio abierto. Se les midió la densidad de masa ósea a nivel del radio, cabeza de fémur y columna vertebral.

Luego de 8 años de tratamiento, se vio que aquellas mujeres que habían recibido terapia hormonal de reemplazo tenían significativamente mayor cantidad de masa ósea tanto a nivel de la columna vertebral como en el radio y cabeza de fémur que el grupo de mujeres no tratadas.

TABLA DE EVALUACION DE LOS RESULTADOS DE LA DENSIDAD OSEA EN LA COLUMNA LUMBAR AL INICIO Y AL FINAL DEL TRATAMIENTO (ESTUDIO)

TRATAMIENTO	Nº. de PACIENTES	ESPINALUMBAR	
		Año0	Año8
Placebo	26	0.998 (0.129)	0.994 (0.138)
Hormonoterapia	47	0.967 (0.148)	1.084 (0.186)

Epidemiología

Las fracturas y los aplastamientos vertebrales son a menudo asintomáticos.

Se supone que el 25% de las mujeres blancas mayores de 60 años tendrán signos radiológicos evidentes de fracturas vertebrales.

Las fracturas de puño son estimadas en 10% alrededor de los 70 años y esta cifra se eleva al doble a los 85 años.

Las fracturas de cuello de fémur son invalidantes en un tercio de los casos, deben ser hospitalizadas o atendidas en centros especializados.

a) VENTAJAS DE LA PREVENCIÓN

La prevención con terapia hormonal sustitutiva puede según algunos autores disminuir 80 a 90% los aplastamientos vertebrales y hasta un 50% las fracturas de cuello de fémur.

Patogenia

Las fracturas patológicas a causa de la pérdida ósea tienen 3 causas:

▪ Osteopenia Fisiológica.

La masa ósea a partir de los 30 años comienza a disminuir en los huesos esponjosos y a partir de los 40 en los huesos corticales.

Se calcula en la mujer una pérdida del 0.6% a 1.2% anual, esta cifra aumenta luego de la menopausia.

▪ Alteración del balance cálcico.

Esta alteración explica el Tipo II de osteoporosis.

▪ Déficit Estrogénico.

En 1981 Christiansen mediante un estudio con mujeres tratadas con estrógenos y otras tratadas con placebo, demostró que la pérdida ósea era mayor en aquellas mujeres no tratadas con estrógenos.

El efecto de los estrógenos se explica por la presencia de receptores estrogénicos en los osteoblastos.

En ausencia de estrógenos habría una hipersensibilidad de los huesos a la paratohormona.

La hipereabsorción ósea determinaría una hipercalcemia y por lo tanto una disminución de la paratohormona, de la síntesis del 1.2 - 1.25 dihydroxycholecalciferol, con la consiguiente disminución de la absorción intestinal de calcio.

Los receptores de la paratohormona y a la 1.25 (oh) D3 han sido hallados en los osteoblastos. El efecto inhibitor sobre la resorción ósea de la calcitonina se explica por la presencia de receptores en los osteoclastos.

Pero no se ha podido probar que la osteoporosis se deba a déficit de calcitonina.

No se ha dilucidado aún la fisiopatología de la osteoporosis.

Acción de la Progesterona

Algunos progestágenos tienen un pequeño efecto positivo sobre el hueso.

Por lo general se utilizan en aquellas pacientes que tienen contraindicada la estrogenoterapia.

b) FACTORES DE RIESGO PARA OSTEOPOROSIS

Un 25% de la población femenina blanca sufrirá de osteoporosis. Dado que ésta es una enfermedad silenciosa es importante destacar algunos factores que

pueden ayudar a distinguir las pacientes con mayores posibilidades de ser afectadas por esta enfermedad.

- Raza blanca u oriental.
- Antecedentes familiares.
- Menopausia precoz.
- Talla baja. Bajo peso.
- Alimentación pobre en calcio.
- Exceso de vitamina D.
- Exceso de cafeína.
- Exceso de proteínas, sodio, y fibras.
- Alcohol.
- Tabaco.
- Sedentarismo.

Otros factores implicados serían: enfermedades endocrinas como la diabetes, el hipercorticoidismo, hipertiroidismo e hiperparatiroidismo.

Otras enfermedades que también influyen son la insuficiencia renal, la falta de estómago, y síndromes de malabsorción.

Dentro de factores yatrogénicos, medicamentos como los antiácidos, los corticoides, las hormonas tiroideas, y los anticonvulsivantes pueden ser factores que favorezcan la osteoporosis.

c) *MARCADORES BIOLÓGICOS*

Estos permiten evaluar la velocidad de la reabsorción ósea. La medida de la excreción urinaria de calcio y de hidroxiprolina en la orina de la mañana luego de 12 horas de ayuno, es una medida indirecta.

Otras medidas indirectas son, el índice calciuria/ creatina, el cual si está mayor a 0,15 mg. indica una reabsorción acelerada.

Otros marcadores podrían ser residuos de proteínas óseas en orina o residuos de piridoxinolina.

La formación de hueso puede ser evaluada por la dosificación de fosfatasa alcalina en el plasma. La deficiencia de osteocalcina, demuestra indirectamente la destrucción ósea. Cuanto mayor es la destrucción del hueso mayor es la dosificación de osteocalcina. (SLEMENDA)

La pérdida de hueso predomina sobre la neo formación del mismo, luego de la menopausia. Esta pérdida puede ser rápida en el 25 a 30% de las pacientes, > 3% de masa ósea del 70 al 75% de las pacientes.

d) *TECNICAS DE EVALUACION DE LA MASA OSEA*

La radiografía, fotodensitometría, la absorptometría mono fotónica, son técnicas simples de débil irradiación

que miden la densidad de hueso cortical, de puño y de mano.

Estas técnicas no permiten diferenciar la población osteoporótica de la población normal. (CASTELL)

La tomografía ósea cuantitativa es un método que se utiliza sobre todo en el hueso esponjoso. Presenta la desventaja de ser costosa y de irradiar sobre todo si se utilizan rayos X de doble energía. (OTT)

IX. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER POST MENOPAUSICA

La pérdida de la función ovárica duplica el riesgo de cardiopatía cardiovascular. Edad y antecedentes familiares, a partir de los 50 años la mujer tiene riesgo muy similar al varón de cardiopatía isquémica. (EAKEN)

Hipertensión arterial, si bien es de menor riesgo que en el varón es más lábil y de más difícil manejo que en el sexo masculino.

Tabaquismo:

Distribución de la grasa corporal, la obesidad de tipo androide es de peor pronóstico que aquella propia de la mujer que se distribuye en caderas y parte baja del abdomen.

Vida sedentaria:

Personalidad agresiva, con mal manejo del estrés.

Matrimonio, la mujer que se mantiene soltera o se encuentra separada de su cónyuge tiene menor riesgo de enfermedad coronaria.

Factores metabólicos: A) luego de la menopausia aumentan las concentraciones séricas de colesterol total, triglicéridos y LDL.

B) la diabetes aumenta en la mujer hasta 3 veces el riesgo de coronariopatía si se compara con mujeres no diabéticas.

X. ACCIONES DEL ESTRADIOL SOBRE EL ENDOTELIO CARDIOVASCULAR

1. RELAJACIÓN MUSCULAR:

La respuesta a la administración de 17β estradiol es un aumento de la relajación de las coronarias (previamente contraídas con tromboxane A2). Esta relajación fue significativamente mayor en las arterias coronarias de las mujeres que las de los hombres. (CHESTER)

No se vieron diferencias entre las arterias con o sin la inhibición de Oxido Nítrico o ciclo oxigenasa.

Estos resultados indicaron que los estrógenos actúan por un mecanismo independiente (in vitro).

2. INHIBICIÓN DE FACTORES CONSTRICTORES:

Varios estudios realizados en animales mostraron que los estrógenos inhiben la respuesta a factores vasoconstrictores como la Acetilcolina. También se observó tanto in vitro como in vivo la inhibición de efectos constrictores de la Angiotensina II, sugiriendo un efecto inhibitorio sobre el sistema Renina angiotensina.

Se compararon curva de respuesta de ratas ovariectomizadas tratadas con 17B estradiol, con respecto a ratas ovariectomizadas tratadas con placebo, durante 14 días.

La angiotensina II indujo una significativa menor contracción en arterias coronarias provenientes de las ratas tratadas con 17B estradiol. (CHENG)

Efectos estrogénicos recientemente descubiertos:

- Regulación de la transcripción de la sintetasa de óxido nítrico.
- Reducción de los radicales libres de oxígeno en las paredes arteriales.
- Inhibición de la vasoconstricción inducida.
- Aumenta la conducción de potasio.
- Altera la proporción de colágeno y elastina.
- Altera la proporción de procolágeno tipo I y tipo III.
- Aumenta la formación de vasos colaterales.
- Potencia el efecto angiogénico del crecimiento del factor fibroblástico.

Posibles mecanismos fisiológicos de cardioprotección:

- Aumenta HDL-colesterol.
- Disminuye el LDL-colesterol.
- Reduce la oxidación del LDL-colesterol.
- Disminuye las lipoproteínas.
- Se une a receptores estrogénicos vasculares.
- Reduce el tono vascular.
- Preserva la función endotelial.
- Aumenta la liberación de prostaglandina I 2.
- Disminuye la formación de tromboxano A 2.
- Disminuye el fibrinógeno plasmático.
- Reduce las grasas, glucosa y los niveles de insulina.

Mecanismo de protección Cardiovascular de la Terapia Hormonal de Sustitución

No existen estudios randomizados sobre el efecto protector de la TSH sobre la enfermedad cardiovascular.

Se deberían investigar las implicancias de la TSH, pues según sea la composición de la misma serán los efectos sobre los niveles de los lípidos y las lipoproteínas sino también sobre la fibrinólisis, la sensibilidad a la insulina y la función arterial.

En pacientes con enfermedad coronaria comprobada por estudio angiográfico se comprobó un aumento de las HDL, disminución de las LDL y las lipoproteínas con TSH oral.

En algunas fórmulas orales se produce incremento de los triglicéridos, lo que seguramente no ocurre en la mujer sana.

En cuanto a la forma transdérmica disminuye la LDL en menor proporción que la TSH oral evita el paso hepático en la síntesis de las lipoproteínas lo que se traduce en una disminución de los triglicéridos. (BUSH) (GRUCHOW)

Los progestágenos para proteger el endometrio, tienden a antagonizar los efectos de los estrógenos sobre los factores de riesgo metabólico.

Los estudios realizados por Adachi, mostraron que la medroxi progesterona utilizada en dosis de 10 mg por día en períodos de 15 días cada mes, no presenta efectos sobre la densidad ósea, reduce los niveles de triglicéridos en sangre durante un año y no afecta los HDL.

Dosis de 20 mg por día durante 15 días cada mes causan reducción de los triglicéridos, HDL, pudiendo aumentar el riesgo cardiovascular.

XI. SINDROME X

Esta afección caracterizada por dolor anginoso (retroesternal), depresión del segmento ST en el ECG durante el ejercicio, angiografía normal, es más frecuente en mujeres que en varones.

Las pacientes portadoras de Síndrome X son por lo general menopáusicas y tienen síntomas de insuficiencia ovárica.

En estas pacientes la estrógenoterapia sustitutiva podría ser una terapéutica adyuvante para reducir la frecuencia del dolor.

Rosano estudió a 107 mujeres con Síndrome X, de ellas 43 eran histerectomizadas; las más jóvenes (entre 30 y 40 años) habían comenzado con el Síndrome X antes de transcurridos 3 años posteriores a la histerectomía.

Estudios a doble ciego no pudieron demostrar que la estrogenoterapia sea efectiva en el desnivel del ST del ECG, en el Síndrome X.

Clínicamente se observó una mejoría del dolor, tanto en su frecuencia como en la intensidad del mismo. Pero estos valores no fueron estadísticamente significativos.

El Síndrome X es causado por múltiples factores y la analgesia producida por los estrógenos tendría un mecanismo aún no conocido.

La Imipramina reduce el dolor retropectoral en el Síndrome X por mecanismo central. Se supone que la acción de los estrógenos sería parecida.

En suma podríamos concluir que en aquellas pacientes menopáusicas aquejadas del Síndrome X, la estrógenoterapia de sustitución sería beneficiosa.

XII. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

- Es una forma de demencia pre-senil.
- Aparece a una edad promedio de 55 años.
- Se caracteriza por trastornos de la personalidad y continúa con rápido aumento de signos de deterioro como son alteraciones del carácter y la conducta hasta una etapa terminal de postración y severo déficit intelectual.

La incidencia entre personas de 40 a 60 años es de 0.1 %. Desde los 65 años en adelante el 11% presenta demencia de grado leve a moderado, el 40% presenta un cuadro demencial severo.

La enfermedad de Alzheimer es la cuarta causa de muerte luego de las enfermedades cardíacas, el cáncer y los accidentes cerebro vasculares.

La enfermedad de Alzheimer, es una enfermedad degenerativa del cerebro, no hay recuperación.

La enfermedad ataca las células nerviosas en todas partes de la corteza del cerebro así como algunas estructuras circundantes.

Se deterioran las capacidades para gobernar las emociones, reconocer errores y diseños, coordinar el movimiento y recordar.

Al final la persona enferma pierde toda memoria y todo funcionamiento mental.

Desde el punto de vista anatómo patológico los tejidos cerebrales de los pacientes con Alzheimer revelan dos anormalidades: fibras de células nerviosas retorcidas conocidas como enredos neurofibrilares, los que se encuentran dentro de las neuronas, y una proteína transformadora llamada tau.

Por fuera de las células existen placas neuríticas, que están compuesta de una proteína conocida como B amiloide.

Alrededor de estas placas está el detrito de neuronas moribundas. No está claro si las amiloides causan la destrucción de las células nerviosas o si es el resultado de otro proceso que también mata estas células.

Estas placas y estructuras fibrilares se encuentran en casi todas las personas mayores de 90 años.

En la enfermedad de Alzheimer estas placas están muy concentradas y su presencia parece estar relacionada con una deplección del neurotransmisor Acetilcolina.

La etiología de la enfermedad de Alzheimer no es bien conocida.

Se han identificado la mayoría de los genes responsables de la enfermedad de Alzheimer de comienzo temprano. Estos genes se encuentran en el cromosoma 14, 1, y 21.

Los cromosomas 1 y 14 están relacionados con la apoptosis neuronal.

Personas con Síndrome de Down presentan copias extra del cromosoma 21, quienes desarrollan en su mayoría la enfermedad de Alzheimer si viven hasta los 40 años.

Factores climáticos, infecciosos, exposición a metales, campos magnéticos, traumatismos así como factores autoinmunes han sido invocados como posibles factores vinculados a la etiología de la enfermedad de Alzheimer.

1. PREVENCIÓN DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

a) *MEDICAMENTOS ANTIINFLAMATORIOS*

Estudios recientes de gemelos idénticos que toman medicamentos antiinflamatorios mostraron una incidencia inferior de enfermedad de Alzheimer que los hermanos que no lo hacían.

Los medicamentos más eficaces parecen ser los esteroides, pero se vio que también tienen efecto aunque más débil la aspirina, el ibuprofeno y el naproxeno.

b) *LA EDUCACIÓN CONTINUA Y AGUDEZA MENTAL*

Se ha reportado un riesgo más alto para la enfermedad de Alzheimer en personas con menos educación y menos riesgo de enfermedad de Alzheimer en personas mentalmente activas.

c) *FACTORES AMBIENTALES*

La asociación de enfermedad de Alzheimer aluminio y zinc es una causa de alarma. Se deberían de evitar medicamentos con alto contenido de aluminio.

d) *TABAQUISMO*

Si bien no se recomienda el uso de tabaco como una medida preventiva existen estudios que indican una incidencia menor de enfermedad de Alzheimer entre los pacientes fumadores.

e) *ESTROGENOS*

Existen estudios que han mostrado que la mujeres que están bajo influencia de terapia hormonal

sustitutiva con estrógenos, tienen una incidencia menor (40 a 50 %) que aquellas mujeres que no lo hacen.

(Fillit H.) (Ohkura T.)

Los estrógenos actúan sobre las células nerviosas, las hacen más sensibles al factor de crecimiento de los nervios y estimulan la producción de acetil colina.

Mejoran la circulación cerebral el EEG, y las funciones cognitivas (Ohkura).

Los estrógenos usados en pacientes tratadas con tacrine se mejora la acción de este medicamento.

XIII. HORMONOTERAPIA DE REEMPLAZO

Se denomina Hormonoterapia de sustitución o reemplazo (TSH) a la administración de hormonas sexuales en déficit, de forma de restaurar o mejorar los efectos determinados por la carencia de estas luego de la menopausia.

Es necesario un examen clínico y paraclínico antes de administrar la hormonoterapia de sustitución. Este examen debe incluir la mama, el endometrio, el perfil lipídico, la glicemia y la coagulación sanguínea y la función hepática.

1. TIPOS DE HORMONAS

Se emplean estrógenos naturales como el 17 B estradiol micronizado, los estrógenos conjugados y el valerianato de estradiol.

Los progestágenos, en su forma micronizada así como sus derivados con 19 átomos de carbono (acetato de noretisterona) o con 21 átomos de carbono (acetato de medroxiprogesterona, acetato de ciproterona).

La tibolona es un gonado mimético de síntesis con acción estrogénico progestacional y androgénica.

2. USO DE LAS HORMONAS

La hormonoterapia de sustitución es diferente en las mujeres con útero intacto que en aquellas pacientes histerectomizadas. En las pacientes con útero se debe utilizar asociación de estrógenos y progestágenos a efectos de proteger el endometrio.

En las pacientes histerectomizadas lo más frecuente es la utilización de estrógenos aislados.

DOSIS

Las dosis de estrógenos reconocidas para el tratamiento del Síndrome climatérico pueden no ser suficientes para prevenir la pérdida de masa ósea. (CONSENSUS)

Vía oral:

- estrógenos conjugados 0.625 mg en 24 horas
- valerianato de estradiol 2 mg en 24 horas
- estradiol micronizado 2 mg en 24 horas

Vía transdérmica:

- en forma de gel de 17 b estradiol 0.75 a 3 mg en 24 horas
- en forma de parches 25 a 50 mcg en 24 horas

Vía vaginal:

- óvulos de benzoato de estradiol 1 mg
- cremas de estrógenos conjugados naturales 1 a 4g en 24 horas.

Las dosis de progestágenos son menos precisas que para los estrógenos y deben ser adaptadas a cada paciente. Es necesario dar 12 a 13 días de progestágenos, sabiendo que las metrorragias se producirán al culminar los progestágenos. En aquellas pacientes que están lejos de la menopausia se pueden asociar a los estrógenos durante todo el mes (terapia continua) provocando así una atrofia endometrial por lo que no se producen sangrados.

Vía Oral

- Acetato de medroxiprogesterona: 2.5 a 5 mg en 24 horas
- Acetato de noretisterona: 0.75 a 2.5 mg en 24 hs.
- Promegesterona: 0.25 a 0.5 mg en 24 horas
- Acetato de ciproterona: 1 mg en 24 horas
- Progesterona natural micronizado: 100 mg a 200 mg en 24 horas

Vía Transdérmica

- Parches transdérmicos 0.25 mg en 24 horas

Vía Vaginal

- Ovulos de acetato de medroxiprogesterona 25 a 50 mg en 24 horas
- Ovulos de progesterona natural micronizada 100 a 400 mg en 24 horas

VIA TRANSDERMICA

La hormona se aplica directamente sobre la piel, ya sea en forma de gel o parches cutáneos el 17 B estradiol está en depósito con una membrana limitante, así como el acetato de noretisterona.

Otra modalidad es el parche de segunda generación, en el cual el estradiol está disuelto en una matriz sólida.

VIA SUBCUTANEA

Se trata de implantes que se colocan con pequeñas incisiones los que pueden ser de estrógenos, progestágenos, o andrógenos. Aún no están dispuestos en nuestro medio.

VIA INTRAMUSCULAR

Son inyectables de estrógenos solos o combinados que se aplican en forma intramuscular y tienen liberación lenta de la o las drogas. Son eficaces para erradicar la sintomatología del síndrome climatérico, no se aconseja su uso prolongado.

VIA VAGINAL

Se han desarrollado en forma de óvulos y cremas, tanto de estrógeno como progestágenos. Se utilizan sobre todo para tratamientos locorreregionales.

XIV. CONTRAINDICACIONES DE LA HORMONOTERAPIA DE REEMPLAZO

Las contraindicaciones de los preparados utilizados para la THS, incluyen enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedades hepáticas, otosclerosis, endometrosis, melanoma y tumores hormodependientes.

Luego de una revisión usando Medline de la literatura de habla inglesa y germana, publicada hasta mayo de 1995, en la cual se utilizaron los preparados, Premarín, Estrofem, y Estraderm 50, se llegó a la conclusión que la THS no sólo no está contraindicada en la mayoría de los casos sino que estos padecimientos mejoran si se utiliza la THS.

En las publicaciones informativas actuales de los diferentes preparados hormonales figuran como contraindicaciones todos los casos de enfermedad cardiovascular, sin embargo la revisión realizada por el Dr. B. W. Hatmann, muestra que la enfermedad isquémica cardíaca podría ser una indicación de THS.

En forma similar la revisión muestra que la diabetes, la enfermedad hepática crónica, la endometrosis, y algunos casos tratados de cáncer de endometrio, mama, mieloma y la otosclerosis no son contraindicaciones para la THS.

