

2



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLAN**

FARMACIA HOSPITALARIA Y COMUNITARIA

MANEJO TERAPEUTICO DE LA MENOPAUSIA

**TRABAJO DE SEMINARIO
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA**

PRESENTA:

NADIA AGUAYO VERGARA

**ASESOR:
M. EN F.C. CECILIA HERNANDEZ BARBA**

CUAUTITLAN IZCALLIEDO. DE MEXICO 2000

287221



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES



ESTADOS UNIDOS MEXICANOS
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

DR. JUAN ANTONIO MONTARAZ CRESPO
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
PRESENTE

ATN: Q. Ma. del Carmen García Mijares
Jefe del Departamento de Exámenes
Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 51 del Reglamento de Exámenes Profesionales de la FES-Cuautitlán, nos permitimos comunicar a usted que revisamos el Trabajo de Seminario:

Farmacia Hospitalaria y Comunitaria. Manejo Terapéutico
de la Menopausia.

que presenta la pasante: Nadia Aguayo Vergara

con número de cuenta 9559716-4 para obtener el título de :

Química Farmacéutica Bióloga

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXÁMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VISTO BUENO.

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 14 de Agosto de 2000.

MODULO	PROFESOR	FIRMA
<u>I</u>	<u>M.en.F.C. Ma. Eugenia Posada Galarza</u>	
<u>II</u>	<u>M.en.F.C. Beatriz de J. Maya Monroy</u>	

DEDICATORIAS

A MI PAPÁ

*Por que con su ejemplo
me enseñó que si uno se lo
propone puede salir adelante
sin importar las circunstancias
de la vida.*

ERES MI GRAN EJEMPLO

¡ GRACIAS PAPI !

A MI MAMÁ

*Que me ha impulsado y ayudado
siempre, que soporta mi malhumor
pero a pesar de eso, siempre
está dispuesta a impulsarme
para tomar mis propias decisiones.*

ERES MI FORTALEZA

¡ GRACIAS MAMI !

A MIS HERMANOS TOÑO, NORMA Y LILIA

*Que siempre me cuidan y me
protegen que me dan su apoyo
y amor incondicional y verdadero,
gracias hermanos por haberme
ayudado a crecer.*

¡ LOS QUIERO MUCHO !

A MI GRAN AMIGA ALEJANDRA
por darme tu amistad sincera y
verdadera durante todos estos años
por ser en todo momento mi confidente,
mi cómplice y una hermana más.
¡ TE QUIERO MUCHO !

A MIS COMPAÑEROS Y AMIGOS
de la 22ava. generación de Q.F.B
muy especialmente a los "mugrosos"
Mayra, Jorge, Carlos, Raúl, Nora,
Severo, Ricardo (Hommie), Adriana,
Elsa, Martha, Claudia, Toño, Héctor,
Patlani y a los agregados Alejandro,
Lupita E., Raúl.

*Gracias por haberme enseñado que
la vida, es tan simple como uno
quiera hacerla, por enseñarme esas
cosas de la vida, que en sueños pensé
conocer, por aceptarme como soy
enalteciendo mis virtudes pero también mis
defectos, por dejarme ser y hacerme sentir
importante junto a ti, por que me fortaleces
todos los días, por que si no te hubiera
conocido no sería lo que soy hoy.*

Por todo eso y más

¡ GRACIAS !

T.Q.M.

INDICE

PÁGS

1 - Introducción	1
2.- Objetivo	3
3 - Generalidades	
3.1 Manejo terapéutico. Concepto	4
3.2 Ciclo menstrual normal	5
3.3 Alteraciones del ciclo menstrual normal	11
3.4 Pruebas diagnósticas	14
3.5 Menopausia	
3.5.1 Definición	19
3.5.2 Cambios psíquicos y físicos de la menopausia	23
3.5.3 Patologías asociadas a la menopausia	27
a)osteoporosis	
b)cáncer	b.1) cáncer de ovario b.2) cáncer de mama b.3) cáncer de endometrio
c)diabetes	
3.6 ¿A quién va dirigida la terapia hormonal?	32
4.-ManejoTerapéuticodelaMenopausia	35
4.1 Tratamiento farmacológico	
4.2 Estrógenos	38
4.3 Progestágenos	48
4.4 Tratamientos farmacológicos no estrogénicos	58
a) Clonidina	
b) Verapride	
c) Naloxona	
d) Melatonina	
e) Hormona de crecimiento	
f) Dehidroepiandrosterona	
5.- Tratamiento no farmacológico	
5.1 Alimentación y calidad de vida	68
5.2 Obesidad y delgadez	73
6.- Discusión	78
7.- Conclusiones	80
8.- Referencias	81
9.- Glosario	85
10.- Abreviaturas	90
11.- Anexo	

MANEJO TERAPÉUTICO DE LA MENOPAUSIA

1.- INTRODUCCIÓN

El que la mujer pierda su menstruación en un determinado momento de su vida, es un hecho conocido desde la antigüedad más remota. Se encuentran referencias de este fenómeno en la biblia y papiros egipcios, señalan a las mujeres menopaúsicas como mujeres "blancas" en contraposición con las mujeres "rojas" que eran las que menstruaban. Aecio de Amida, hacia el año 500a.C., ya describió que la sangre cesaba a los 50 años.(1)

La menopausia se define como el episodio final de sangrado de la mujer. Sin embargo, éste término suele emplearse para indicar el período de climaterio femenino que comprende la época de transición entre los años fértiles, hasta más allá del último episodio menstrual.(2)

Durante muchos años, la menopausia era un fenómeno raro en la mujer, ya que la esperanza de vida era muy baja. Así, en la antigüedad, la vida media de las mujeres era de treinta años, de modo que aunque la edad de la menopausia era de 50 años, rara era la mujer que llegaba a ella, pero en los últimos años, se ha despertado el interés hacia la menopausia, sobre todo a partir de los años setenta y esto es debido a dos fenómenos sociales: la prolongación o incremento en la esperanza de vida (68-72 años) y a la prolongación de la vida sexual de la mujer y debido a estos incrementos las estadísticas muestran que la mujer deberá de vivir

cerca de un tercio de su vida en la menopausia, por lo que, se requiere de un tratamiento que le evite las complicaciones tempranas y tardías de la deficiencia de estrógenos.(1,3)

Una de las principales características de las mujeres menopáusicas, es que la mayoría de estas pacientes no quieren aceptar esta nueva etapa de su vida, por lo que quieren seguirse atendiendo de la misma manera, que cuando menstruaban, pero lo que deben de considerar, es que en este momento tienen un cambio hormonal muy grande y por lo tanto necesitan terapias mucho más específicas y sobre todo estar enteradas de que antes de someterse a cualquier tratamiento es necesario que se le practiquen estudios especiales como mastografías y papanicolau, entre otros.

Muchas mujeres menopáusicas, saben al llegar esta etapa, que puede incrementarse el riesgo de sufrir diferentes enfermedades, como la osteoporosis y debido a la influencia que tienen los medios de comunicación en la población, hace que este tipo de pacientes tienda a automedicarse calcio, sin tomar en cuenta el riesgo potencial, que este hecho implica, como por ejemplo, la obstrucción intestinal, por eso es importante analizar todas las terapias existentes sean farmacológicas y no farmacológicas para que la mujer pueda elegir una opción adecuada a sus síntomas y posibles enfermedades, obviamente aprobadas por el médico.

Es por esto, que en el presente trabajo, se evalúan las alternativas terapéuticas, farmacológicas y no farmacológicas en mujeres pre y posmenopáusicas, resaltando la importancia de las terapias en el incremento de la calidad de vida de las pacientes.

2.- OBJETIVO

Realizar una revisión bibliográfica de las terapias farmacológicas y no farmacológicas aplicadas al tratamiento de la menopausia, resaltando la importancia que tiene cada tipo de tratamiento de manera individual y analizando que ventajas representa la aplicación de un tratamiento combinado (farmacológico y no farmacológico) en el manejo terapéutico de la menopausia.

3.- GENERALIDADES

3.1) MANEJO TERAPÉUTICO. CONCEPTO

El manejo terapéutico, es una rama de la Farmacia Hospitalaria que tiene como uno de sus principales objetivos ayudar a incrementar la calidad de vida de los pacientes , ya sea que padezcan *enfermedades agudas o enfermedades crónicas*.

La manera como se busca incrementar la calidad de vida, es a través de la combinación de terapias farmacológicas, que se refieren exclusivamente al uso de medicamentos que son prescritos por el médico y de terapias no farmacológicas, que se refieren básicamente a la dieta del paciente, actividades ya sea como yoga, o algún otro tipo de ejercicio que la ayuden a distraerse, entre otros.

Para llevar a cabo un buen manejo terapéutico, se necesita *primero que nada* conocer de medicamentos y sus efectos y de esta manera delimitar si el paciente requiere o no de un tratamiento farmacológico, también busca alternativas de tratamientos que favorezcan el estado general de salud del paciente.

En pocas palabras, podemos decir que cuando se está llevando a cabo un manejo terapéutico sea farmacológico o no, o la combinación de ambos, éste debe ser adecuado y seguro para el paciente, para que pueda adecuarlo a su estilo de vida.

3.2) CICLO MENSTRUAL NORMAL

La palabra menstruación se deriva de un vocablo latino que significa "luna", ya que en muchas mujeres el período menstrual dura aproximadamente lo mismo que el mes lunar: 28 días. Dado que las mareas también tienen una periodicidad de 28 días debido a la influencia lunar, algunos biólogos afirman que la menstruación es el vestigio de un ciclo establecido cuando nuestros ancestros vivieron a orillas del mar y fueron influidos por las mareas.(4)

El ciclo menstrual normal suele dividirse en fase proliferativa y una fase lútea o secretora. La secreción de la FSH y la LH se halla sometida fundamentalmente a un control por retroalimentación negativa a partir de los esteroides ováricos (sobre todo, el estradiol) y probablemente de la inhibina, si bien la respuesta de las gonadotropinas varía según el nivel de estradiol. La secreción de FSH se inhibe progresivamente a medida que aumentan los niveles de estrógenos, lo que refleja una retroalimentación negativa típica.

En cambio, la secreción de LH se suprime de forma máxima con concentraciones bajas de estrógenos y aumenta en respuesta a la elevación mantenida de estradiol, es decir, se trata de un control por retroalimentación positiva.(5,6)

La duración del ciclo menstrual normal, se define como el espacio comprendido entre el comienzo de un episodio de sangrado menstrual y el siguiente. El ciclo menstrual de las mujeres en edad fértil es de 28+/- 3 días por término medio y la duración media del flujo menstrual es de 4+/- 2 días. En el momento de la menarca o primera menstruación y antes de la menopausia o última menstruación (habitualmente anovulatorio), se prolonga. Al final del ciclo menstrual y a pesar de que el cuerpo lúteo involucre, los

niveles plasmáticos de estrógenos y progesterona descienden aumentando los de FSH.

Al comenzar la fase lútea, disminuyen las gonadotropinas plasmáticas y aumenta la progesterona en el plasma. El aumento secundario de los estrógenos determina una mayor supresión de gonadotropinas. Cuando se acerca el final de la fase lútea, descienden los niveles de progesterona y estrógenos y se elevan nuevamente los de FSH para iniciar el desarrollo del siguiente folículo (generalmente en el ovario colateral) y el ciclo menstrual.

(fig 1)

El endometrio que reviste la cavidad uterina sufre considerables alteraciones en respuesta a la variación de concentraciones plasmáticas de las hormonas ováricas. Paralelamente el descenso de los estrógenos y de la progesterona en el plasma y la disminución de la función del cuerpo lúteo en la fase secretora final, se produce vaso-espasmo intenso en las arteriolas espirales que aportan sangre al endometrio seguida de necrosis isquémica, descamación endometrial y hemorragia.

El comienzo de la hemorragia marca el primer día del ciclo menstrual, durante la fase proliferativa, el crecimiento glandular del endometrio es mediado por los estrógenos.(5)

Los cambios difásicos de la temperatura basal corporal son característicos del ciclo ovulador y se deben a las variaciones de la concentración de progesterona. Después de la ovulación, la temperatura basal aumenta de 0.3 a 0.5°C y se mantiene así durante la fase lútea, para regresar a las cifras basales normales de 36.2 a 36.4°C, después del inicio de la siguiente menstruación.

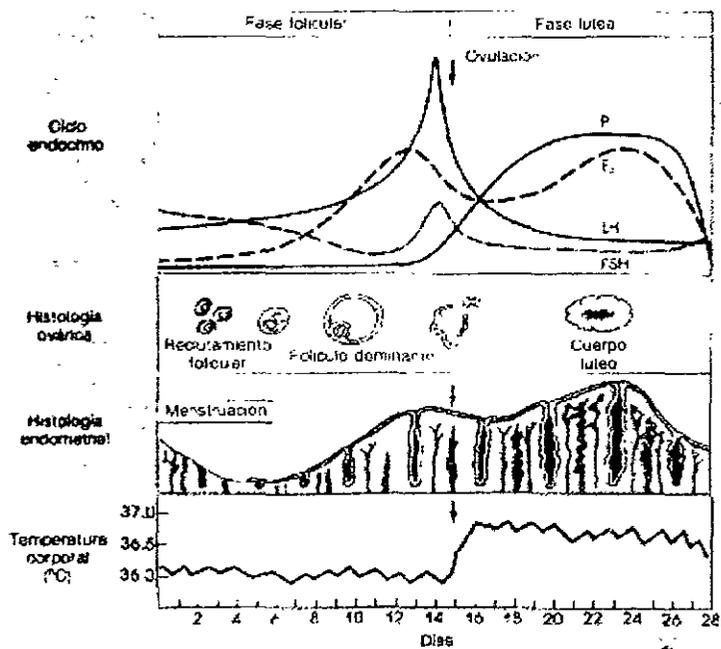


FIG. 1 CAMBIOS HORMONALES, OVÁRICOS, ENDOMETRIALES Y DE LA TEMPERATURA BASAL EN RELACIÓN CON EL CICLO MENSTRUAL NORMAL

La regulación del ciclo menstrual se realiza bajo la siguiente serie de hechos:

1. Después de la menstruación anterior, la supresión de progesterona elimina su influencia inhibidora y la hormona liberadora de gonadotropina queda libre en el hipotálamo, estimulando la liberación de FSH por la hipófisis. Esto explica el elevado nivel de FSH circulante en la sangre al principio del ciclo.
2. La FSH hace que uno o más folículos del ovario aumenten rápidamente de tamaño y comiencen a secretar estradiol. Cuando el folículo alcanza cierto tamaño secreta una oleada de estradiol que aumenta y disminuye la concentración, desencadena la liberación de hormona liberadora de gonadotropina; ésta a su vez, desencadena la producción de LH, causando la ovulación.
3. El pico de LH, junto con la prolactina secretada por la hipófisis, hace que las células foliculares expresen luteinización, formando un cuerpo amarillo y aumentando la secreción de progesterona.
4. La concentración de progesterona en la sangre se eleva y permanece alta durante la mayor parte de la fase secretoria del ciclo. La progesterona causa el continuo crecimiento del revestimiento endometrial y estimula las glándulas endometriales para que secreten un líquido nutriente.
5. La progesterona tiene una importante función en inhibir la liberación de FSH y evitar el desarrollo de más folículos y óvulos. Finalmente, el cuerpo amarillo comienza a regresar, la concentración de progesterona en la sangre disminuye y el hipotálamo, liberando sus efectos inhibidores, libera hormona liberadora de gonadotropina y comienza un nuevo ciclo.(7)

En la figura 2 se muestran los cambios que suceden en un ovario adulto en un ciclo completo de 28 días.

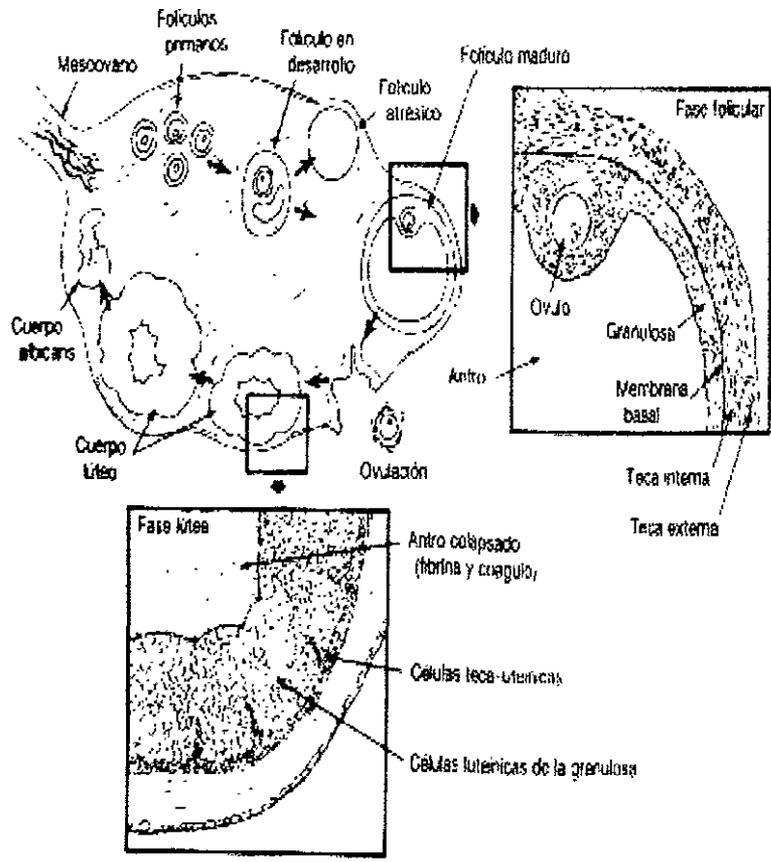


FIG. 2 CAMBIOS QUE OCURREN EN EL OVARIO ADULTO DURANTE UN CICLO COMPLETO DE 28 DÍAS.

3.3) ALTERACIONES DEL CICLO MENSTRUAL NORMAL

En teoría el ciclo menstrual típico dura 28 días. Sin embargo, en realidad fluctúa entre 25 y 30, aunque cualquier otro entre 20 y 40 días (incluso mayor) es normal siempre y cuando el patrón sea sistemático. Una variación notoria que produce ausencia de un período o un ciclo sumamente largo se clasifica como oligomenorrea. Cuando el ciclo es muy corto - menos de 21 días -, se habla de polimenorrea. Circunstancias que contribuyen a este problema son:

Estrés. Es la causa más común de irregularidad menstrual entre las mujeres sanas.

Factores hormonales. Las adolescentes y las mujeres que se acercan a la menopausia son vulnerables a los niveles variables de estrógeno y de otras hormonas, La diabetes y los trastornos de la tiroides también pueden causar períodos menstruales anormales.

Cambio rápido de peso. También afecta los niveles hormonales.

Ejercicio excesivo. Altera la proporción entre tejido adiposo y tejido magro. Las irregularidades menstruales son comunes en mujeres que se dedican a deportes de resistencia.

Tumores del aparato reproductor o de los órganos productores de hormonas. Incluye los crecimientos benignos o cancerosos del útero, los ovarios, el cuello uterino y las glándulas tiroides y pituitaria.

Alcohol, fármacos y estupefacientes. Comprende sustancias ilegales, anticonceptivos orales y medicamentos contra el cáncer.

Otros trastorno puede ser la menorragia o sangrado menstrual excesivo debido a un período prolongado, a un flujo de sangre muy

abundante o la combinación de ambos. Los médicos definen el sangrado menstrual como excesivo si la mujer debe cambiar el tampón o la toalla sanitaria por lo menos cada hora

En promedio, la mujer libera de 8 a 12ml de sangre durante la menstruación, pero este volumen puede duplicarse por el mucus, las células y los fragmentos de membrana del endometrio que parecen coágulos. Esto puede hacer pensar a la mujer que sangra en forma más profusa de lo que en realidad lo hace.(3)

La menstruación sin ovulación o sangrado anovulatorio, es una causa común de menorragia, sobre todo durante la adolescencia y en el período próximo a la menopausia; en ambas situaciones la ovulación puede ser esporádica. En un ciclo anovulatorio, el estrógeno estimula el crecimiento del endometrio, la capa interna del útero; esto es normal durante la primera etapa del ciclo femenino, también llamado proliferativa. Si no hay ovulación, no se produce progesterona, la hormona que induce al endometrio a entrar en su segunda fase (luteínica) en la que la pared se vuelve gruesa y acumula grasa y otros nutrimentos para alimentar al óvulo fertilizado.(8)

Sin progesterona, la etapa proliferativa continúa, el endometrio sigue creciendo y aumenta su abastecimiento de vasos sanguíneos. Después de una o dos semanas, al descender los niveles de estrógeno, el endometrio se disgrega y desprende, eliminándose como menstruación. Estos ciclos tienden a ser más cortos de lo normal, con un sangrado mucho muy abundante.

Otras causas de menorragia incluyen el uso del dispositivo intrauterino, la presencia de fibromas uterinos, cáncer uterino y trastornos hormonales que se caracterizan por una excesiva producción de estrógeno. La incidencia de menorragia en mujeres fumadoras se quintuplica respecto a las que no fuman; se

desconoce el motivo de esto, aunque ciertos investigadores creen que es posible que el tabaco inhiba la ovulación.(8,9)

3.4.- PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La atención preventiva de detección citológica y examen clínico de mamas, con enseñanza de la técnica de la auto-exploración, son *gratuitas en los establecimientos oficiales del Sistema Nacional de Salud*. El tratamiento médico quirúrgico y oncológico debe ser oportuno y adecuado en los establecimientos especializados del Sistema Nacional de Salud.

Es necesario para establecer el diagnóstico de un cáncer del cuello del útero la presencia de células malignas en estudios citológicos e imágenes anormales en los estudios colcospicos comprobados por el estudio histopatológico del cuello del útero.

Para establecer el diagnóstico de un caso de cáncer mamario el examen clínico, radiológico y la confirmación por el estudio histopatológico del tumor.

Prevención primaria.

Se requiere que las acciones de prevención primaria reduzcan la incidencia de la enfermedad a través de educación para la salud y promoción de la participación social, orientados a tomar conciencia y autoresponsabilidad en individuos, familias y grupos sociales con el propósito de que proporcionen facilidades y participen activamente en las acciones de promoción de la salud, cuidados y control de estas enfermedades. Estas actividades deben ser dirigidas a la población en general con especial atención a la femenina de mayor riesgo en relación a los factores de riesgo y estilos de vida que contribuyen en la ocurrencia de la enfermedad y sobre el conocimiento de las técnicas y procedimientos disponibles para la detección oportuna del cáncer.

Deben considerarse como factores de riesgo para el cáncer del cuello del útero:

- Ser mayor de 25 años
- Inicio temprano de relaciones sexuales (antes de los 19 años)
- Promiscuidad de la pareja
- Multiparidad (más de 4 partos)
- Embarazo temprano (antes de los 18 años)
- Infección cervical por virus del papiloma humano
- Antecedentes de enfermedades de transmisión sexual
- Tabaquismo
- Deficiencia de folatos y vitaminas A, C y E
- *Nunca haberse practicado estudio citológico*

Deben considerarse como factores de riesgo para el cáncer mamario:

- Ser mayor de 35 años
- Historia personal o familiar de cáncer mamario
- Nuliparidad
- Primer embarazo después de los 30 años
- Antecedentes de patología mamaria (displasias)
- Menarca temprana (primer menstruación antes de los 12 años)
- Menopausia tardía (*después de los 50 años*)
- Uso prologado de estrógenos (más de cinco años)
- Obesidad (dieta rica en grasa)
- Tabaquismo
- Diabetes

Prevención secundaria

Cáncer del cuello del útero

El estudio citológico de papanicolau debe ser el método de elección para la prevención y detección oportuna del cáncer del cuello del útero. La detección temprana de lesiones precursoras "displasias" (NIC de cualquier grado), es capaz de proporcionar, con alto porcentaje de curabilidad, tratamientos conservadores de bajo costo, lo que repercute en el abatimiento de la mortalidad por el cáncer invasor.

La frecuencia con la que debe realizarse la detección citológica a partir del inicio de relaciones sexuales es anual. Es posible contar con alta certeza de diagnóstico citológico, lo cual depende de la técnica empleada para la obtención de la muestra y por quien interpreta el estudio. Es necesario para una muestra satisfactoria la presencia de células endocervicales y metaplasia epidermoide, es necesario para una toma satisfactoria la observación directa del cuello uterino mediante un espejo vaginal (esterilizado), debiéndose describir las alteraciones encontradas.

Cáncer mamario

Es necesario para la detección del cáncer mamario el descubrir y tratar el cáncer en sus etapas tempranas, los métodos que deben ser utilizados son: el examen clínico, autoexploración y estudios de gabinete: mastografías y ultrasonido, en pacientes con riesgo. El diagnóstico temprano realizado por la exploración clínica anual por el médico, es capaz de incrementar la sobrevida en un 95% de los casos a cinco años, a diferencia de las mujeres no controladas que sólo alcanzan el 75%. Este procedimiento debe ser de rutina en todas las mujeres mayores de 25 años que asistan a las unidades de salud.

La autoexploración mensual se debe realizar a partir de la menarca entre el 7º y 10º día del ciclo y en un día fijo en la

postmenopausia, esta técnica se debe enseñar a todas las mujeres que acuden a la unidad médica.

El empleo de la mastografía se debe practicar cada 2 años después de los 40 años de edad, en mujeres con riesgo y ultrasonido en las de menor edad, si son mujeres de riesgo.

Medidas de control

Cáncer del cuello del útero

El control del cáncer del cuello del útero, debe comprender la identificación, atención, tratamiento y seguimiento de la paciente, la notificación y el registro del caso.

La identificación de la paciente con cáncer del cuello del útero, requiere los siguientes estudios.

- Resultado citológico positivo a cáncer (papanicolau)
- Estudio colposcópico positivo
- Estudio histopatológico positivo para tumor maligno por medio de biopsia.

Cáncer mamario

El control del cáncer mamario debe comprender la identificación, atención y tratamiento de la paciente, la notificación y el registro del caso.

La identificación de la paciente con sospecha de cáncer mamario, requiere: la presencia de un tumor mamario (de bordes no precisos, mal definido, indoloro), adenopatía axilar, secreción por pezón (sanguinolenta), depresión de la piel, ulceración y/o hemorragia.

El control y tratamiento de las pacientes con patología mamaria serán establecidos en los tres niveles de atención. Si el examen clínico de las mamas es normal se cita a control anual, si se detecta patología mamaria no oncológica, comprobado por clínica y por mastografía, se enviará a la paciente a consulta ginecológica en un segundo nivel de atención, ante un caso de sospecha de malignidad, se canaliza inmediatamente al servicio de atención oncológica en un tercer nivel de atención. (10)

Se anexa una copia de la cartilla nacional de salud de la mujer, (ver anexo) en donde entre otros datos nos indica que estudios debe realizarse la mujer a partir que inicia su vida sexual activa, esta puede obtenerse en los centros de salud de manera gratuita y en ella deben irse anotando los resultados de las citologías exfoliativas (papanicolau), las revisiones periódicas de las glándulas mamarias, con el fin de detectar cualquier tipo de anomalía de manera oportuna. (10,31,45)

3.5) MENOPAUSIA

3.5.1) DEFINICIÓN

El climaterio es una época de la vida entre la madurez y la senectud (35 a 65 años) determinada en la mujer por la declinación de la función ovárica, lo que señala el fin de la etapa reproductiva y en la cual se presenta la menopausia (último sangrado genital del ciclo).

El patrón de menstruación previo a la menopausia es variable, aunque en general se prolonga el intervalo entre las menstruaciones, además los niveles plasmáticos medios de hormona folículo estimulante y hormona luteinizante se elevan.(1)

Cuando los ovarios entran en insuficiencia progresiva y esta declinación de las funciones gonadales trae como consecuencia la aparición de una serie de fenómenos tanto orgánicos como psíquicos, que cuando se desarrollan crónicamente pasan más o menos desapercibidos, pero cuando no sucede así, se producen trastornos menstruales, vasomotores, metabólicos y psíquicos que constituyen la sintomatología del climaterio los cuales varían enormemente en intensidad, duración y características de una mujer a otra.

La menopausia es la consecuencia del agotamiento de los folículos ováricos. La disminución del número de óvulos se inicia ya en la vida intrauterina; en el momento de la menopausia el número de óvulos es muy escaso y probablemente su función es nula. Los ovarios de mujer postmenopausica son de tamaño pequeño y las células residuales son principalmente del estroma.(11)

El climaterio se divide para su estudio en pre y postmenopausia y ésta última en temprana y tardía.

En la premenopausia hay cambios en el ciclo menstrual, es decir los períodos se hacen irregulares.

En esta fase, los ovarios inician una disminución de sus funciones observándose al principio una insuficiencia en la fase lútea con disminución de la producción de progesterona que frecuentemente lleva a la producción de los llamados abortos ovuladores que en la mayoría de los casos pasan desapercibidos expulsándose el huevo con un sangrado que las pacientes consideran como normal.

Posteriormente se producen ciclos anovulatorios, o sea, que dejan de formarse cuerpos lúteos, con la consiguiente falta de progesterona. Al no haber producción de progesterona, se presentan en la mayoría de las mujeres (85%), alteraciones consistentes en sangrados genitales anormales en su cantidad, frecuencia y duración siendo lo más común observar ciclos largos, con sangrados abundantes y de muchos días de duración.

Lo anterior es debido a que los estrógenos estimulan el crecimiento del endometrio y en cantidades pequeñas pero sostenidas son capaces de hacerlo crecer hasta que no puede mantener su nutrición e inicia su descamación en forma irregular por carecer del efecto previo de la progesterona, lo cual prolonga su duración y aumenta su cantidad. En otras ocasiones a pesar de que la cantidad de estrógenos sea la misma, el endometrio no responde adecuadamente, observándose disminución en la cantidad y generalmente en la duración del sangrado.(5,11)

El tejido adiposo constituye uno de los lugares fundamentales de síntesis de estrógenos fuera del ovario, por lo que la producción periférica de estrógenos, en realidad puede aumentar en las mujeres obesas postmenopausicas de tal modo que la tasa de síntesis de

estrógenos resulta equivalente o superior a la de la mujer premenopáusica. El estrógeno predominante es la estrona y no el estradiol.

Los estrógenos en cantidades muy bajas son incapaces de desarrollar el endometrio y con el tiempo se atrofia, por lo cual se suspenden los sangrados.

La postmenopausia se puede dividir en temprana hasta 10 años después de la menopausia y tardía.(12)

En la figura 3 se muestran las diferencias de concentración hormonal en las mujeres durante la vida fértil y la menopausia.

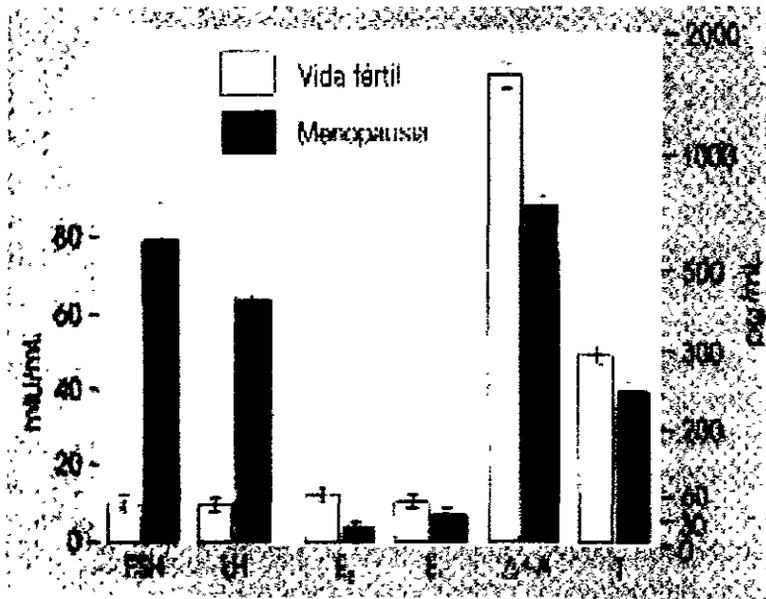


FIG 3. DIFERENCIAS EN LA CONCENTRACIÓN HORMONAL EN LAS MUJERES DURANTE LA VIDA FÉRIL Y LA MENOPAUSIA. FSH (HORMONA FOLÍCULO ESTIMULANTE), LH (HORMONA LUTEINIZANTE), E₂ (ESTRADIOL-17 β), E₁(ESTRONA), Δ ₄.A (ANDROSTEDIONA), T (TESTOSTERONA).

3.5.2)CAMBIOS PSIQUÍCOS Y FÍSICOS DE LA MENOPAUSIA

Los trastornos psíquicos y psicosexuales en el climaterio constituyen un tema muy polémico que antiguamente se enfocaba desde un punto de vista puramente psicológico o Freudiano. Sin embargo desde la década de los 70's hasta el presente, se han empezado a descubrir los mecanismos bioquímicos, a nivel molecular, del sistema nervioso que explican una gran parte de los instintos y de las emociones.

Si examinamos desde este punto de vista las alteraciones de la persona femenina en su declinar sexual puede verse que existe un entramado de factores que pueden ser analizados bajo tres ángulos distintos:

En primer lugar, se trataría de un problema puramente fisiológico que depende de cómo funciona el sistema nervioso, de cómo actúan las terminaciones nerviosas y de como se generan los instintos y las emociones por procesos bioquímicos perfectamente conocidos. En una palabra, de un proceso que materializaría totalmente las reacciones humanas.

Otro enfoque menos material, consistiría en analizar la psicología sin mezclar para nada elementos de biología molecular.

Finalmente, el influjo social o sea la sociología, tendría un papel importante en la mujer declinante.(1,3,9,13)

Actualmente, se ha producido un cambio en la actitud de la mujer, en el pasado, cuando se le retiraba la regla, se consideraba como muy anciana y no le prestaba mayor importancia. Para ella, era el anuncio de que la vida se acababa y lo aceptaba como un acontecimiento fatal. Pero hoy día, que las mujeres viven mucho más y se conservan mucho mejor, este accidente las sorprende

mucho más jóvenes, en un momento en que se encuentran en una fase de actividad tanto física, como psíquica y social. En consecuencia, la desaparición de la regla introduce unos cambios psicológicos que antes no existían y la actitud ante la misma cambia radicalmente. Este fenómeno no se producía hasta mediados de este siglo, de manera que hasta mediados de la década de los 50's a las mujeres no les preocupaba el cese de la regla.(14)

En la postmenopausia temprana y como consecuencia del impacto psicológico que ocasiona la supresión definitiva del sangrado genital se presenta el llamado síndrome socio-emocional del climaterio caracterizado por insomnio y en ocasiones somnolencia, estados de depresión y ansiedad, temor al envejecimiento y a la muerte, a perder la satisfacción sexual o a que el esposo pierda el interés por ella y la sustituya por otra.

También pueden responder exageradamente con crisis de nerviosismo. Desde luego hay una escala de intensidades y estas manifestaciones pueden ser mínimas y pasar desapercibidas o llegar al extremo de producir verdaderas psicosis.(13)

Esta sensación de decadencia de su feminidad, es la que provoca toda un serie de síntomas psicósomáticos que veremos seguidamente y que se dan independientemente de que la mujer tenga o no tenga hijos y mantenga o no relaciones sexuales.(1)

Síntomas psíquicos y psicósomáticos.

Los sofocos, quizás los síntomas más frecuentes, sólo en parte son de origen psíquico. En parte son producidos por fenómenos circulatorios. Estos sofocos son una alteración del sistema nervioso autónomo trayendo como consecuencia inestabilidad vasomotora y consisten en oleadas de calor que recorren en forma ascendente la

mitad superior del cuerpo y se acompañan de enrojecimiento y congestión de dichas zonas, en ocasiones seguidas de sudoración, palidez y sensación de frío, en general duran unos minutos, aunque la intensidad y la frecuencia varían mucho de mujer a mujer.

La patogenia de los sofocos no se conoce bien. Existe una relación temporal estrecha entre el inicio del sofoco y los pulsos de secreción de hormona luteinizante.

En ocasiones se presentan sudores de predominio nocturnos, por lo que muchas mujeres despiertan empapadas en sudor, seguidos de escalofrío o parestesias como adormecimiento de manos y pies y no es raro presentar cefaleas. A medida que el organismo se ajusta a sus nuevos niveles hormonales, los sofocos van disminuyendo y en casi todas las mujeres desaparecen cuando llegan a los 60 años.(3,15,17)

El alcoholismo es raro en las mujeres menopáusicas, no así el tabaquismo, que se ve incrementado en esta edad de la vida. Como ya se mencionó, aparecen trastornos del sueño, que son bastante frecuentes y aunque en general el sueño disminuye con la edad, algunas mujeres presentan insomnio patológico.(3)

En algunas mujeres hay pérdida de la libido, y puede ser considerado como un síntoma sexual, pero así como hay mujeres que pierden el interés sexual, hay mujeres que manifiestan un incremento del mismo en esta etapa.(6)

Conforme avanza la edad, disminuye la producción de estrógenos por lo que se acentúan los síntomas y se agregan precordialgias, palpitaciones, arritmias e infartos del miocardio. Generalmente a consecuencia de la disminución de la actividad física y aumento del apetito, hay aumento de peso con aumento de

grasa en caderas, abdomen, cuello y tórax, obesidad que en ocasiones actúa como factor desencadenante de diabetes mellitus.

Otros síntomas también pueden ser. atrofia del epitelio urogenital, por un adelgazamiento de la capa externa de la membrana mucosa que recubre la vagina, esta atrofia a menudo imposibilita el coito o lo hace doloroso, facilita la aparición de sangrado por contacto, además de vaginitis persistente, también disminuye el tono del esfínter vesical, la cual junto con alteraciones de la estática pelvigenital puede producir incontinencia urinaria de esfuerzo.(18)

La disminución del tamaño de los órganos del aparato reproductor femenino y de las mamas durante la menopausia es consecuencia del déficit de estrógenos. Muchas mujeres presentan problemas de memoria, sobre todo en la capacidad de verbalizar.

Hasta ahora no se ha hablado profundamente de la capacidad sexual y física, de la mujer. Sin embargo, al revisar los síntomas del aparato genital, se ha observado una reducción del epitelio vaginal como consecuencia de la disminución de los estrógenos, con un aumento de la sensibilidad. Al unir este a los componentes psíquicos antes descritos no es de extrañar que la mujer vaya perdiendo el interés por las relaciones sexuales.

Adicionalmente, al tiempo que los hijos han ido creciendo e independizándose y el marido ha ido escalando posiciones sociales, la situación económica ha ido mejorando, de manera que la mujer no tiene que preocuparse tampoco por este tipo de problemas encontrándose la mujer, en una palabra, con que no tiene nada que hacer en su nido vacío.(1)

3.5.3) PATOLOGÍAS ASOCIADAS A LA MENOPAUSIA

A) OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea disminuida y pérdida de la macroarquitectura del tejido óseo, con el consecuente incremento en la fragilidad y susceptibilidad al riesgo de fractura. Se clasifica en primaria y secundaria; la más frecuente es la forma primaria, que se divide en tipo 1 (posmenopáusica) y tipo II (senil); a su vez la secundaria puede ser ocasionada por otras enfermedades generales, o dicho de una manera más sencilla, la osteoporosis, es una enfermedad por la que los huesos pierden calcio y otros minerales.

Los sitios más frecuentes de fractura son la columna vertebral, el carpo y la cadera; las fracturas que ocurren en la columna vertebral y el antebrazo están asociadas con alta morbilidad, pero las consecuencias más graves ocurren en la cadera pues su lesión produce un aumento de la mortalidad, la cual oscila de 10% entre los 60 y 64 años, a 30% después de los 80.

La disminución del estrógeno, la principal hormona sexual femenina, es decisiva en la osteoporosis tipo 1. La pérdida ósea es muy acentuada durante el primer decenio después de la menopausia. Otros factores de riesgo relacionados con la osteoporosis son el hábito de fumar, la herencia y poseer una estructura fina y delgada.

La mujer está más predispuesta que el varón a padecer osteoporosis debido a su menor masa ósea, al efecto de las gestaciones y la lactancia sobre el esqueleto.

Por regla general, los síntomas empiezan con un leve dolor de espalda, que se intensifica a nivel de que las vértebras se comprimen, lo cual se debe a la presencia de diminutas fracturas por compresión que afectan aproximadamente a un tercio de las mujeres de más de 50 años. La compresión de la espina dorsal también contribuye a disminuir la altura y a producir una deformidad que generalmente se conoce como joroba de viuda.(19,20,21,22)

B) CÁNCER

B.1) CÁNCER DE OVARIO

El cáncer ovárico es la neoplasia más peligrosa de los órganos reproductores femeninos. En México cada año se registran cerca de 800 defunciones debidas a este tipo de tumor. Su tasa de mortalidad es tres veces la del cáncer testicular. La alta tasa se atribuye a que el cáncer ovárico se detecta por lo general cuando ya se ha diseminado.

Las causas siguen sin conocerse, aunque se cree que es hereditario, por que tiende a ser un mal familiar. Puede presentarse a cualquier edad, pero es más frecuente después de la menopausia. Las mujeres que no han tenido hijos muestran una mayor incidencia, y parece que el riesgo es menor entre quienes usan anticonceptivos orales.

En general, el cáncer ovárico incipiente es asintomático, pero a medida que crece, puede presentarse un vago malestar abdominal. Al ir avanzado, a menudo hay hinchazón abdominal, dolor y pérdida de peso.(2,5,8)

B.2) CANCER DE MAMA

En México, el cáncer de mama, es la neoplasia más común en las mujeres y es la segunda causa de mortalidad femenina por

cáncer, después del cervicouterino; es responsable de 2500 defunciones anuales. Según el Registro Nacional del Cáncer, entre 1982 y 1989 la tasa de incidencia de este tipo de neoplasia pasó de 1.8 a 2.9 por cada 100.000 habitantes. Los expertos no saben a que atribuir este cambio: si a un verdadero aumento de la incidencia del cáncer de mama o a una mejor detección del mal gracias a la mamografía y a que la gente está mejor informada.

El riesgo de cáncer de mama aumenta con la edad, en especial después de la menopausia. Es mayor entre las mujeres que tuvieron su primer hijo después de los 30 años o que nunca engendraron, las que ya tuvieron cáncer en un seno, menstruación temprana o menopausia retardada, o las que tienen una parienta cercana con cáncer premenopáusico.

Hay oncólogos que insisten que cerca del 70% de todos los casos de cáncer de mama ocurren en mujeres que no presentan ninguno de los factores de riesgo mencionados.(23,24,25)

B.3) CÁNCER DE ENDOMETRIO

El cáncer de endometrio afecta la actividad uterina, la cavidad donde se desarrolla periódicamente la menstruación. Al ser un tumor estrogénico-dependiente, está relacionado con aquellos casos en los cuales hay un exceso de estrógenos que producen alteraciones patológicas. En las mujeres que tienen hemorragias funcionales después de haberse retirado la regla, si estos no son iatrogénicos - producidos por la medicación - es decir, en mujeres con una metropatía postmenopáusica existe una probabilidad de cáncer de endometrio.(26)

Como factores de riesgo de la metropatía postmenopáusica aparecen los siguientes:

- Menopausia de más de 55 años, por estar el útero sometido más tiempo a estrógenos.
- Obesidad de más de 70kg, por formarse en la grasa estrógenos a expensas de andrógenos.
- Nuliparidad, porque en el embarazo se desarrolla mucho cuerpo amarillo que forma mucha progesterona que antagoniza los efectos tumorogénicos de los estrógenos.
- Esterilidad - no todas las esterilidades comportan un trastorno de la secreción hormonal, pero muy frecuentemente se deben a un exceso de estrógenos.
- Anticonceptivos, por su contenido estrogénico. Sin embargo un metaanálisis realizado en un gran número de mujeres parece demostrar que si bien los anticonceptivos aumentaban el riesgo de cáncer de endometrio, esto no ocurre con los anticonceptivos de última generación que tienen menos estrógenos por una parte y por otra llevan asociada una progesterona sintética.
- El uso indiscriminado de estrógenos.

Un cáncer de endometrio muestra las glándulas del endometrio proliferadas patológicamente por exceso de estrógenos.(3,34)

C) DIABETES

De los dos tipos de diabetes que existen, la que se presenta en la menopausia, es la tipo II, también llamada no insulino dependiente o diabetes del adulto, es la más común entre las personas de edad avanzada y con sobrepeso, aunque puede ocurrir en individuos de peso normal. Se desarrolla más despacio que el tipo I; en realidad mucha gente ignora que la padece durante muchos años. Los principales síntomas son: necesidad frecuente de orinar, pérdida de peso, sed excesiva, debilidad, fatiga, hambre, infecciones

frecuentes, calambres, sensación de hormigueo, cicatrización lenta, impotencia en los hombre y vaginitis crónica en las mujeres.(3)

3.6) ¿ A QUIÉN VA DIRIGIDA LA TERAPIA HORMONAL?

El tratamiento de restitución de estrógenos está indicado para cualquier mujer con signos y síntomas de hipoestrogenia. Como consecuencia de los riesgos para la salud que acompañan a la deficiencia de estrógenos, deberá ofrecerse un tratamiento de restitución a todas las mujeres posmenopáusicas que no tengan alguna contraindicación. Las que tienen factores de riesgo, identificados de enfermedad cardiovascular o de osteoporosis deben animarse a tomar estrógenos para volver mínimos sus riesgos.

En el apartado anterior, se mencionó que no todas las mujeres posmenopáusicas requieren de terapia hormonal de sustitución, ya que sólo el 52% de estas pacientes necesitan de terapia, un 32%, es decir una tercera parte, no necesita terapia hormonal de sustitución y un pequeño grupo de un 17% necesitan un tratamiento hormonal de forma esporádica.(27)

Para determinar qué mujeres necesitan realmente terapia de reemplazo, es necesaria la determinación de los niveles de estrógeno en plasma extrayendo una pequeña muestra de sangre y mandando la muestra al laboratorio. Si la mujer muestra menos de 30-40pg/ml de estradiol necesitará THS; si está alrededor de los 50pg/ml, necesitará tratamiento a temporadas y si está por encima de 50pg/ml no necesitará de ningún tipo de tratamiento.

Otra forma más sencilla y barata, es el examen del frotis vaginal que se debe de hacer en toda mujer menopáusica. El papanicolau se debe hacer anualmente a todas las mujeres, pero generalmente se limita a la determinación de células atípicas y a lo sumo a la detección de gérmenes o de leucocitos. Es decir se hace una lectura oncológica y una lectura bacteriológica, pero rara vez se hace una

lectura hormonal que consiste en contar 100 o 200 células y determinar cuantas de ellas son cariopícnóticas. Sin embargo el frotis vaginal es muy buen indicador de la situación estrogénica: si el índice cariopícnótico (% de células cariopícnóticas) está por debajo de 40, se deben administrar estrógenos; si el índice está entre 40 y 60, la mujer requerirá temporalmente terapia hormonal sustitutiva; si está por encima de 60, la mujer no sólo no requiere ningún tratamiento si no que incluso la administración de estrógenos puede ocasionar problemas neoplásicos.(2)

En la tabla 1, se mencionan, en qué casos la TSH es indicada y en qué casos se contraindica.

TABLA 1. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE TSH.

INDICADA	CONTRAINDICADA
	CAUSAS ABSOLUTAS
MENOPAUSIA	EMBARAZO
SOFOCOS	HEMORRAGIA UTERINA NO DX.
ATROFIA VAGINAL	TROMBOFLEBITIS ACTIVA
SINTOMAS DE VÍAS URINARIAS	ENF. ACTUAL DE VESÍCULA BILIAR
RIESGO ALTO DE OSTEOPOROSIS	HEPATOPATÍA
ANTECEDENTES FAMILIARES	CAUSAS RELATIVAS
FUMADORAS DE CIGARRILLOS	ANTECEDENTES CÁNCER MAMA
PESO CORPORAL BAJO	ANTECEDENTES TROMBOFLEBITIS

CONTINUACIÓN TABLA 1.

INDICADA	CONTRAINDICADA
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA
INFARTO AL MIOCARDIO PREVIO	
ANGINA DE PÉCHO PREVIA	
HIPERTENSIÓN	

4.- MANEJO TERAPÉUTICO DE LA MENOPAUSIA

4.1) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En los últimos años, se han descubierto algunas sustancias y hormonas que actúan más mejorando la calidad de vida que los verdaderos medicamentos. La calidad de vida es un desafío general que se plantea actualmente en la medicina y no sólo en el tratamiento de las mujeres climatéricas. Actualmente la medicina se plantea el problema de no solamente curar al enfermo, si no de proporcionarle unas condiciones de vida aceptables.

Los objetivos para conservar una buena calidad de vida en la mujer postmenopáusica son curar, mejorar y prevenir.

- Curar los sofocos, el nerviosismo, la sequedad genital, la disuria.
- Mejorar el aspecto físico, el estado de la piel, el instinto sexual, las actividades físicas y la capacidad intelectual.
- Prevenir la osteoporosis y la enfermedad coronaria.

En la postmenopausia no hay que tratar los síntomas individuales a menos que, como es el caso de los sofocos, estos sean muy prevalentes, sino que hay que pensar en el conjunto del cuadro clínico, mejorando el estado general y la calidad de vida. Lo anterior se consigue mediante la terapia hormonal sustitutiva. (3)

El manejo terapéutico de la menopausia se lleva a cabo de dos maneras: Tratamiento farmacológico y no farmacológico, en este apartado nos enfocaremos al tratamiento farmacológico y posteriormente nos referiremos al no farmacológico.

Así pues, antes de iniciar el tratamiento, es necesario hacer una historia clínica completa para descartar patología orgánica. Los exámenes físicos pretratamiento y periódicos deben incluir especial

referencia a la tensión arterial, a las mamas por medio de mastografía eliminando así la posibilidad de tumoraciones, el abdomen y los órganos pélvicos de manera física y por medio de ultrasonidos para descartar la posible presencia de quistes o tumores hormono-dependientes y la citología exfoliativa vaginal o mejor conocido como papanicolau, todo lo anterior sirve para valorar el grado de deficiencia hormonal y según los resultados, seleccionar el tratamiento adecuado, ya que no en todos los casos es necesario.

Las pacientes con útero deben ser monitoreadas cuando menos anualmente en busca de signos de hiperplasia endometrial o cáncer endometrial. Cuando no se utilice tratamiento concomitante con progestágeno en las mujeres con útero, el monitoreo debe incluir biopsia endometrial.(16)

El tratamiento de la menopausia, en contra de lo que se cree, no es sólo el tratamiento hormonal o el tratamiento con estrógenos, si no, que hay muchos otros aspectos del mismo. Como ya hemos visto con anterioridad, el climaterio se caracteriza, por cambios hormonales profundos y de estos cambios, el más importante es el descenso de los estrógenos. Esta caída de estrógenos tiene como efecto, el que se produce al mismo tiempo, un aumento de las hormonas de la hipófisis, las gonadotropinas. Se genera entonces un cuadro hormonal con estrógenos bajos y gonadotropinas muy elevadas.

Mientras persista la función ovárica suficiente para el mantenimiento de cierta hemorragia uterina, no se requiere habitualmente de tratamiento alguno. En ocasiones, las mujeres se quejan de sofocós, cuando la función menstrual aún está presente y el tratamiento con estrógenos aliviará estos síntomas. A medida que se altera el patrón menstrual y comienzan los síntomas, las pacientes empiezan a buscar ayuda.

Muchos investigadores han considerado la deficiencia de estrógenos como un estado fisiológico más que patológico, probablemente por que la insuficiencia ovárica es un problema que se encuentra establecido de manera genética. Al aumentar la esperanza de vida de las mujeres, sin embargo, el impacto negativo de la deficiencia prolongada de estrógenos se vuelve más importante. Aunque esta es accesible, menos del 20% de las mujeres postmenopáusicas toman estrógenos. Aunque el tratamiento de restitución de estrógenos no está totalmente libre de riesgos, los beneficios para la salud parecen superar los riesgos de su administración.(9,18)

4.2) ESTRÓGENOS

Los estrógenos son un grupo de hormonas femeninas que se originan principalmente en el ovario y la placenta, pero también se producen en el testículo. Estas hormonas al igual que otras hormonas esteroides derivan de una estructura química denominada el ciclopentanoperhidrofenantreno, un conjunto de cuatro anillos, A,B,C,D de los cuales tres son hexagonales y uno pentagonal.

Los estrógenos naturales, son esteroides de 18 átomos de carbono con un anillo aromático A, un grupo fenólico hidroxilo en posición C-3 y un grupo hidroxilo (estradiol) o cetónico (estrona) en posición C-17. El principal estrógeno que se secreta en el ovario y el más potente de los estrógenos naturales es el estradiol. La estrona también es secretada en el ovario, aunque su principal fuente procede de la conversión extraovárica de androstendiona en los tejidos periféricos.(ver anexo)

El estriol es otro derivado más, con un tercer grupo alcohol, en el carbono 16, que se produce en grandes cantidades en el embarazo.

En otras especies, por ejemplo en los equinos, aparecen otro tipo de estrógenos como la equilina, equilenina e hippulina, que son muy parecidos a los estrógenos de la mujer, pero que se diferencian por la posición y el número de dobles enlaces.(1,2,5)

Los estrógenos fomentan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios en la mujer y provocan crecimiento uterino, engrosamiento de la mucosa vaginal, adelgazamiento del moco cervical y desarrollo del sistema de conductos mamarios. El mecanismo de acción de los estrógenos en los tejidos efectores, es similar al de otras hormonas esteroides, es decir, comprende la

unión a un receptor nuclear de esteroides y el logro de la transcripción de RNAm, que a su vez aumenta la síntesis de proteína en el citoplasma celular.

Los estrógenos al administrarse por vía oral, son rápidamente destruidos en el hígado, llegando a sangre en pequeña cantidad. Por esta razón, a lo largo de muchos años, la industria farmacéutica, modificando adecuadamente estas moléculas ha conseguido otros compuestos como el mestranol, el etinilestradiol, el sulfato de estrona y el quinestrol. Estos compuestos presentan la ventaja frente al producto natural, el estradiol, de que no son metabolizados por el hígado, con lo que las dosis administradas por vía oral, se mantienen durante mucho más tiempo en la sangre.(28)

El único medicamento específico con el que se cuenta para el tratamiento de la menopausia, son los estrógenos, ya que la sintomatología (a excepción de la psicológica) depende fundamentalmente de la supresión de los mismos. Su administración tiene por objeto controlar la sintomatología, retardar o mejorar las modificaciones atróficas, las arterioesclerosis y sus secuelas, así como, evitar o corregir las consecuencias de la osteoporosis.

Antes de exponer la terapéutica de reposición de estrógenos, es necesario revisar las complicaciones y contraindicaciones de este tipo de tratamiento. Ambos aspectos tienen una función importante en la decisión final sobre el tratamiento de todas las pacientes.

- a) Cáncer endometrial. La función terapéutica con estrógenos en el desarrollo de cáncer endometrial ha sido y sigue siendo uno de los temas más apasionantes en relación con el climaterio-menopausia. Debido a diversos estudios se concluye que la estimulación del endometrio por estrógenos, causa la proliferación, hiperplasia y a la postre, neoplasia endometrial, por lo que una dosis alta y un

tratamiento prolongado incrementan el riesgo de cáncer en el endometrio.

- b) Cáncer mamario. Aunque en algunos análisis recientes se ha concluido que no hay aumento del riesgo de esta lesión maligna en mujeres que recibieron restitución de hormonas, en otras se ha demostrado un incremento importante en el riesgo de cáncer que puede relacionarse con la duración en el empleo de estas hormonas.
- c) Hipertensión. La hipertensión ha sido una de las contraindicaciones relativas, del empleo de anticonceptivos orales, por que se observó que las formulaciones con dosis más elevadas incrementaban en mayor grado la presión arterial. En contraste, la dosis de estrógenos conjugados que se emplea para el tratamiento de restitución tiene poco efecto sobre la presión arterial.(29,30,31)

ESTRÓGENOS ESTERIFICADOS O SIMPLES

FARMACODINÁMIA

Los estrógenos esterificados mimetizan la acción de los estrógenos endógenos para tratar el hipogonadismo femenino, síntomas menopáusicos y vaginitis atrófica. Inhiben el crecimiento de los tejidos hormono-sensibles en el cáncer prostático avanzado e inoperable y en ciertos casos de cáncer mamario en varones y posmenopáusicas.

Al igual que todas las hormonas esteroides, los estrógenos ejercen sus efectos metabólicos a nivel intracelular. Los estrógenos interactúan con un receptor específico en las células de los órganos efectores para formar un complejo que estimula la síntesis de ADN y proteínas. Tales receptores se han identificado en diversos órganos como el hipotálamo, la hipófisis, la vagina, la uretra, las mamas, el hígado y los osteoblastos, tal como se muestra en la figura 4.

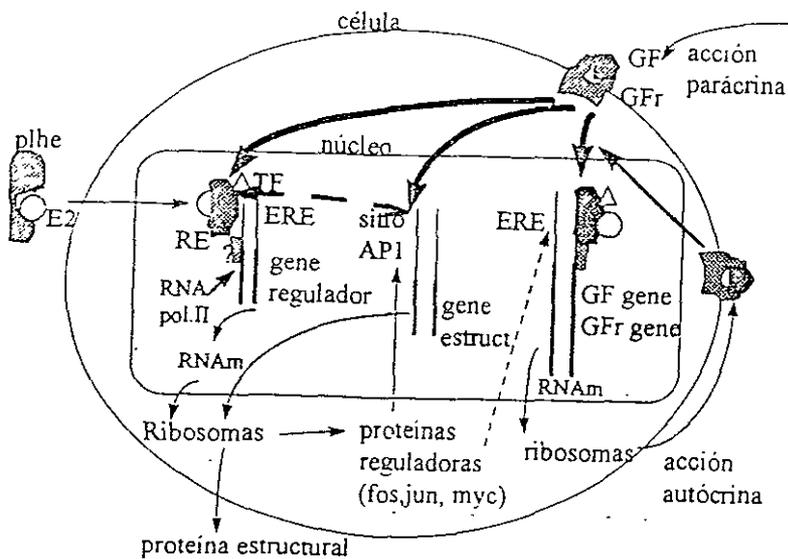


FIG. 4 POSIBLES MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS ESTRÓGENOS.
 phle=proteína ligadora de hormonas esteroideas. E2= 17 β estradiol.
 RE=receptor de estrógenos. ERE= elemento de respuesta a estrógenos.
 GF=factores de crecimiento, GFr=receptor a factores de crecimiento. RNApol II= RNA polimerasa II. TF= factores de transcripción.

FARMACOCINÉTICA

ABSORCIÓN

Después de la administración oral, los estrógenos esterificados se absorben bien aunque se inactivan importantemente por el hígado. Por lo tanto los estrógenos esterificados suelen administrarse por vía parenteral.

DISTRIBUCIÓN

Los estrógenos esterificados se unen a las proteínas plasmáticas en cerca de un 50 a 80%, particularmente a la globulina de unión al estradiol. Se distribuyen en todo el cuerpo con las concentraciones más altas presentes en la grasa.

METABOLISMO

Los estrógenos esterificados se metabolizan principalmente en el hígado, en donde se conjugan con sulfato y glucurónido.

EXCRECIÓN

La mayor parte de los estrógenos esterificados se eliminan a través de los riñones en forma de conjugados sulfato o glucurónido.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

El estradiol administrado oralmente, se absorbe en el intestino y por la vena porta va a parar al hígado en un 71%. Ahí experimenta una metabolización (formándose conjugados), pasa a la circulación parcialmente en forma activa y llega al útero en un 36%. Cuando se

administra por vía parenteral o subcutánea, las condiciones son todavía más favorables ya que no hay metabolismo hepático.

En el caso del etinilestradiol, que es más resistente al metabolismo hepático, el 42% de la dosis administrada por vía oral llega al útero.

Por el contrario, el sulfato de estrona es exhaustivamente metabolizado y sólo llega al útero el 8% de la dosis oral.(1)

Se recomienda utilizar ciclos secuenciales de 21 días con estrógenos (etinilestradiol 50 a 100mcg o 3 metil éter de etinilestradiol 40 a 80mcg diarios).

En las mujeres con síntomas menopáusicos, debe administrarse diariamente una dosis estándar de estrógenos, como por ejemplo 0.625mg de estrógenos equinos conjugados. Puede ser necesario dosis más altas para aliviar sofocos. Debe intentarse la reducción progresiva de las dosis tan pronto como sea factible. Para los síntomas vaginales pueden darse estrógenos sistémicos o cremas vaginales. El tratamiento suele requerirse hasta que ha cesado la actividad sexual.(35)

En la prevención de la osteoporosis, la terapia hormonal con estrógenos constituye la herramienta más eficaz para prevenirla, el reemplazo hormonal previene efectivamente la pérdida ósea en las mujeres posmenopáusicas y su efecto durará tanto como continúe el tratamiento con estrógenos. Si se detiene la terapia, la pérdida ósea regresa a la tasa anterior. Con el fin de obtener el máximo beneficio debe iniciarse lo más pronto posible después de la menopausia y antes de que se presenten las anomalías arquitectónicas irreversibles.(34)

La restitución de estrógeno natural beneficia al sistema cardiovascular y parece ser cardioprotectora. La frecuencia de la enfermedad cardiovascular (que se incrementa en las mujeres menopausicas), se reduce por lo menos a 50% en las mujeres que reciben tratamiento con estrógenos, además las posibilidades de morir por un infarto al miocardio, disminuyen en un 50-60% en estas últimas.

El supuesto mecanismo cardioprotector de la restitución de estrógenos se relaciona con el metabolismo de los lípidos. El estrógeno difunde un perfil de beneficio en las lipoproteínas al aumentar la lipoproteína2 de alta densidad-colesterol con su apolipoproteína A1, también cuando disminuye la lipoproteína de baja densidad-colesterol.(8,33)

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La administración conjunta de fármacos que inducen el metabolismo hepático, como rifampicina, barbitúricos, primidona, carbamacepina y fenitoína, puede resultar en disminución de los efectos estrogénicos de una dosis dada. Se sabe que estos fármacos aceleran la frecuencia del metabolismo de otros ciertos medicamentos.

En pacientes diabéticos, los estrógenos esterificados pueden elevar las glucemias, necesitando un ajuste de las dosis de insulina o de hipoglucemiantes orales.

El uso simultáneo con anticoagulantes puede reducir los efectos de los anticoagulantes tipo warfarina. El uso conjunto de corticoesteroides u hormona adrenocorticotrópica puede causar mayor riesgo de acumulación de líquidos y electrolitos.

REACCIONES ADVERSAS

Puede presentarse cefalea, mareo, corea, depresión, cambios en la libido, letargo, tromboflebitis, tromboembolia, hipertensión, edema, aumento del riesgo de accidente cerebrovascular, embolia pulmonar e infarto al miocardio.

Progresión de la miopía o de astigmatismo e intolerancia a lentes de contacto, náuseas, vómitos, calambres abdominales, dilatación, diarrea, estreñimiento, anorexia, aumento del apetito, cambios de peso.

Hemorragia transhormonal, alteración del flujo menstrual, dismenorrea, amenorrea, erosión cervical, alteración de secreciones cervicales, crecimiento de fibromas uterinos, candidiasis vaginal.

Ictericia colestática, hiperglucemia, hipercalemia, deficiencia de ácido fólico, melasma, erupción, acné, hirsutismo o pérdida de pelo, seborrea, piel grasosa, cambios mamarios (hipersensibilidad, crecimiento, secreción).(32,36)

INDICACIONES, VÍA Y DOSIS

Se administrarán 0.625 a 1.25 mg diarios por vía oral en ciclos de 3 semanas con una semana de descanso.(36)

ESTRÓGENOS CONJUGADOS

FARMACODINÁMIA

Las sustancias estrogénicas conjugadas mimetizan la acción de los estrógenos endógenos para tratar el hipogonadismo femenino,

síntomas menopáusicos y vaginitis atrófica. Inhiben el crecimiento de tejido hormonosensible en el cáncer prostático avanzado inoperable y en ciertos casos cuidadosamente seleccionados de cáncer mamario en el varón y en posmenopáusicas; también retardan la progresión de la osteoporosis por aumentar la retención de calcio y fosfato restringiendo la descalcificación ósea.

Los efectos farmacológicos de los estrógenos conjugados son semejantes a los de los estrógenos endógenos. En los tejidos de respuesta (órganos urogenitales femeninos, mamas, hipotálamo, hipófisis) los estrógenos entran a la célula y son transportados al interior del núcleo. Como resultado de la actividad estrogénica, tiene lugar la síntesis específica de R.N.A y proteína.

FARMACOCINÉTICA

ABSORCIÓN

No está bien determinada. Después de la administración intramuscular, la absorción comienza rápidamente y continúa por días.

DISTRIBUCIÓN

Los estrógenos conjugados están aproximadamente en un 50 a 80% unidos a las proteínas plasmáticas, en particular a la globulina de unión del estradiol. La distribución ocurre en todo el cuerpo y las concentraciones más altas aparecen en la grasa.

METABOLISMO

Los estrógenos conjugados se metabolizan principalmente en el hígado, en donde son conjugados en sulfato y glucurónido. Debido a la rápida frecuencia del metabolismo, las formas no esterificadas de

estrógenos, incluyendo el estradiol usualmente deben administrarse diariamente.

EXCRECIÓN

La mayor parte de eliminación de los estrógenos ocurre a través de los riñones, en forma de conjugados sulfato, glucurónido, o ambas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Las mismas que las reportadas para estrógenos esterificados.

REACCIONES ADVERSAS

Las mismas que las reportadas para estrógenos esterificados.

INDICACIONES, VÍA Y DOSIS

Se administrarán 0.3 a 1.25mg diarios por vía oral en ciclos de 3 semanas y una semana de descanso. Alternativamente, 2 a 4 g por vía intravaginal o tópica una vez al día en ciclos de tres semanas con una semana de descanso. (32,37)

NOMBRES COMERCIALES

Estracon, Premarin, Progens Tabs.

4.3) PROGESTÁGENOS

La progesterona, esteroide de 21 átomos de carbono, es la principal hormona secretada por el cuerpo lúteo y es responsable del efecto gestágeno, es decir de la inducción de actividad secretora en el endometrio del útero, estimulado previamente por los estrógenos, como preparación para la implantación del huevo fecundado. La progesterona también induce una reacción decidual en el endometrio. Otros efectos consisten en la inhibición de las concentraciones uterinas, el aumento de la viscosidad del moco cervical, el desarrollo glandular de la mama y el aumento de la temperatura basal, (efecto termógeno).

La progesterona, es prácticamente nula en sangre desde la menstruación hasta la ovulación (menos de 1ng/ml) siendo abundante por el contrario en la segunda mitad del ciclo (del orden de 4-8ng/ml o más). Durante el embarazo, los niveles plasmáticos de progesterona son todavía más abundantes (hasta 15 ng/ml). La progesterona natural presenta los mismos problemas que veíamos antes en el caso del estradiol; es rápidamente destruida en el hígado.

En el organismo, la progesterona se transforma en 17-hidroxiprogesterona que es una sustancia inactiva que sirve como precursor de las hormonas de la corteza suprarrenal, eliminándose posteriormente en la orina como pregnandiol. También a partir de la 17-hidroxiprogesterona se produce, pregnantriol.(ver anexo)

Para evitar la destrucción de la progesterona por el hígado y permitir su administración por vía oral, los químicos han desarrollado varias moléculas, entre ellas el acetato de medroxiprogesterona

(MPA) que es quizás, la que con mayor frecuencia se asocia a los estrógenos para el tratamiento de la mujer menopáusica.(1,38)

La mayor preocupación sobre reemplazo de estrógenos es la producción de hiperplasia o cáncer endometrial. Los progestágenos reducen el número de receptores de estrógenos en las células glandulares y estromáticas en el endometrio. También bloquean la síntesis de DNA inducida por estrógenos e inducen las enzimas intracelulares, deshidrogenasa de estradiol y sulfotransferasa de estrógeno. La primera reduce al estradiol a una estrona mucho más potente, mientras que la última convierte al estrógeno en sulfato de estrógeno para eliminación rápida de las células endometriales. Además, se produce una transformación secretoria completa si el progestágeno se administra a una dosis suficientemente grande, durante un tiempo prolongado.(39)

Los progestágenos se prescriben a mujeres con útero precisamente para prevenir la hiperplasia endometrial como ya se ha mencionado. Dosis más bajas de progestágenos son suficientes, siempre que la terapéutica con éstas se prolongue por 12 días. Los progestágenos tienden a oponerse a los efectos benéficos del estrógeno en subfracciones de lipoproteínas.

En mujeres sin útero, no hay demostración de beneficio al adicionar un progestágeno; recomiendan esto quienes creen que los progestágenos también disminuyen el riesgo de cáncer mamario.(8)

Ya hemos visto que los estrógenos deben utilizarse siempre asociados a la progesterona en todos los tratamientos. Sin embargo, según se trate se emplean de una manera distinta. En una mujer joven con insuficiencia ovárica que no menstrúa normalmente, el tratamiento sustitutivo por vía oral o inyectable, será de forma bifásica, reproduciendo el ciclo. Si lo que se pretenden es un efecto anticonceptivo sin que se interrumpa la regla, la administración será

secuencial: el etinilestradiol todos los días del ciclo y el levonorgestrel desde el día 14 al 28. En el caso de administración a una menopáusica y para evitar la producción de hemorragias o pseudomenstruaciones, el procedimiento más recomendado es administrar un preparado de estradiol (por ejemplo valerato de estradiol) los cuatro primeros días de la semana, administrando el acetato de medroxiprogesterona en dosis de 5mg el viernes, el sábado y el domingo. De esta manera se consigue una terapia hormonal sustitutiva perfectamente compensada sin hemorragias ni síntomas de intolerancia.(25,38)

Recientemente, un grupo de investigadores ha lanzado la idea de que hay que asociar los estrógenos no a la progesterona, sino a los andrógenos, desarrollando un compuesto, la tibolona, que tiene propiedades estrogénicas, previene la enfermedad coronaria, mientras que por sus propiedades androgénicas previene la osteoporosis. La última moda en la terapia hormonal sustitutiva consiste pues en asociar estrógenos y andrógenos o bien utilizar compuestos como la tibolona que tienen una acción dual.(14,40,41)

FARMACODINÁMIA

Existe un acuerdo general en que la progesterona ejerce sus principales efectos biológicos a través de la captación de una proteína intracelular específica llamada receptor.

En la actualidad se sabe que después de la administración de progesterona el complejo receptor-hormona migra hacia el borde de la cromatina condensada y también cromatina dispersa.

La explicación principal porqué la progesterona tiene ciertos efectos antiestrogénicos, al menos en el endometrio y en la mama, es por la especificidad de la progesterona en la captación de varias otras proteínas.

FARMACOCINÉTICA

ABSORCIÓN

Se administra por vía parenteral, pues después de la administración oral, se inactiva por el hígado.

DISTRIBUCIÓN

En el torrente sanguíneo la progesterona se encuentra unida a las proteínas plasmáticas.

METABOLISMO

La progesterona se reduce a pregnandiol en el hígado, luego se conjuga con ácido glucurónico. Su vida media plasmática es muy corta (varios minutos).

EXCRECIÓN

El pregnandiol conjugado con glucurónido se excreta por orina.

CONTRAINDICACIONES

La progesterona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a los progestágenos o con antecedentes de trastornos tromboembólicos, hepatopatía avanzada, cáncer mamario o hemorragia vaginal anormal sin diagnóstico y en mujeres embarazadas o que están lactando.

Debe usarse con precaución en casos con enfermedad cardíaca o renal, epilepsia, migraña u otras enfermedades que pueden agravarse por retención de líquidos y electrolitos; en diabéticos por

que puede ocurrir tolerancia a la glucosa o en aquellos con antecedentes de depresión mental, ya que el fármaco puede empeorar este trastorno.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

La progesterona puede causar amenorrea o galactorrea y así interferir con la acción de la bromocriptina. No se recomienda el uso conjunto de estos medicamentos.

Tratamientos prolongados (más de tres meses) de barbitúricos, carbamacepina, hidantoínas o rifampicina combinados con progesterona pueden resultar clínicamente relevantes. Estas interacciones pueden disminuir la efectividad de la progesterona.(37,36)

EFFECTOS ADVERSOS

Hemorragia vaginal. Cualquier hemorragia vaginal puede ser una gran molestia; por tanto, en casos de amenorrea son preferibles los regímenes de restitución hormonal. El empleo diario de estrógenos y progestágenos cíclicos produce hemorragia cíclica en la mayoría de las mujeres. Se ha aconsejado la administración diaria de estrógenos y progestágenos en un esfuerzo por evitar la hemorragia cíclica. Después de varios meses, el tratamiento diario con progestágenos generará amenorrea en más de la mitad de las mujeres con riesgos mínimos de hiperplasia.

La hemorragia irregular puede ser un signo temprano de advertencia de hiperplasia o malignidad endometriales. Más a menudo es un signo de atrofia endometrial o de descamación sincrónica.

Hipersensibilidad mamaria. Puede haber hipersensibilidad mamaria cuando se administra tratamiento de restitución de estrógenos. Quizá se relacione con la estimulación mamaria tanto por los estrógenos como por la progesterona.

El criterio inicial para aliviar los síntomas mamarios es disminuir la dosis diaria de estrógenos al equivalente de 0.625mg de estrógenos equinos conjugados, y en reducir el progestágeno al equivalente de 2.5mg de medroxiprogesterona.

Cambios en el humor. Se sabe que los progestágenos producen trastornos del humor semejantes a los observados en el síndrome premenstrual, que consisten en ansiedad, irritabilidad o depresión. A causa del efecto protector importante de los progestágenos contra el cáncer endometrial, deberá buscarse una dosis o una formulación de progestágeno que tenga los menores efectos adversos posibles.

Aumento de peso y retención de agua. Algunas mujeres son sensibles en extremo a los estrógenos exógenos, y experimentan síntomas como aumento de peso o retención de agua. Aunque se dispone de pocos datos en cuanto a estos problemas, deberán emplearse dosis y formulaciones alternas tanto de estrógenos como de progestágenos para encontrar la combinación que tenga los menores efectos adversos posibles.(6,8)

INDICACIONES, VÍA Y DOSIS

Se administrarán 200mg diarios por vía oral cuando menos 12 días por ciclo.

NOMBRES COMERCIALES

Bay Progest, Femotrone, Gesterol 50, Progestaject-50, Progestasert, Progestronaq-LA, Utrogestan.(36)

En la tabla 2 se encuentra de forma resumida todos los estrógenos y los progestágenos así como sus dosis y en que casos se indican.

**TABLA 2. PREPARADOS DE ESTRÓGENOS Y
PROGESTÁGENOS DISPONIBLES PARA REEMPLAZO
HORMONAL**

FÁRMACO	PRESENTACIÓN COMERCIAL	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
ESTRÓGENOS ORALES		
E. equinos conjugados	0.3,0.625*,0.9,1.25 y 2.5 mg	Bien estudiados, bien tolerados, uso prolongado
Estradiol micronizado	Tab. ranuradas de 1* y 2 mg	Bien tolerado
Piperacina estrona (estropipato)	0.625,1.25*,2.5 y 5.0mg	La dosis de 1.25mg previene pérdida de hueso de columna vertebral y cadera
Etinilestradiol	0.2, 0.05 y 0.5 mg	No aprobado para prevención de osteoporosis
Quinestriol	100µg	No aprobado para prevención de osteoporsis
Clorotrianiseno	Cáps. de 12 a 25mg	No aprobado para prevención de osteoporosis

CONTINUACIÓN TABLA 2.

FÁRMACO	PRESENTACIÓN COMERCIAL	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
Dietilestilbestrol	1mg, 5mg liberación prolongada (entérica) Tabs. de 1.5mg	No aprobado para prevención de osteoporosis
ESTRÓGENOS SISTÉMICOS		
Estradiol transdérmico	Parche con 0.05*, 0.1mg	Bien tolerado, 10% exantema.
ESTRÓGENOS INYECTABLES		
Valerato de estradiol	20mg/10mL, 40mg/10mL, 4mg/10mL con 90mg de testosterona	Certidumbre de administración; concentraciones sanguíneas máximas, no aprobado para prevención de osteoporosis
Fosfato de poliestradiol	Ampolletas de 40mg	Aprobado para uso en cáncer prostático solamente; no aprobado para tratamiento de deficiencia de estrógenos
ESTRÓGENOS VAGINALES		
E. equinos conjugados	Crema con 0.625mg/g	No aprobado para prevención de osteoporosis.

CONTINUACIÓN TABLA 2.

FÁRMACO	PRESENTACIÓN COMERCIAL	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
Estradiol micronizado	Crema con 0.1mg/g	No aprobado para prevención de osteoporosis
Sulfato de piperacina estrona	Crema con 1.5mg/g	No aprobado para prevención de osteoporosis
PROGESTÁGENOS ORALES		
Acetato de medroxiprogesterona	Tabs. de 2.5,5 y 10mg	Bien tolerado
Acetato de megestrol	Tabs. ranuradas de 20 y 40 mg	Bien tolerado, dosis probablemente demasiado grande para uso regular de reemplazo hormonal
Noretindrona	0.35µg	Disponible sólo como minipíldora
Acetato de noretindrona	Tabs. ranuradas de 5 mg	Dosis probablemente demasiado grande para uso regular de reemplazo hormonal

CONTINUACIÓN TABLA 2.

FÁRMACO	PRESENTACIÓN COMERCIAL	CARACTERÍSTICAS ESPECIALES
PROGESTÁGENOS INYECTABLES		
Dopoprovera	100mg/mL, 400mg/mL	Aprobado para cáncer inoperable y anticoncepción

*indica la dosis más baja de estrógeno aprobada por la FDA para la prevención de osteoporosis.

4.4) TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS NO ESTROGÉNICOS

El tratamiento con estrógenos y progesterona, no siempre resuelve todos los problemas que se presentan en la mujer menopáusica. Hay otros aspectos que también tienen un gran interés. El primero de ellos es el de los sofocos. Como ya hemos visto en otra parte, los sofocos constituyen un síntoma un poco atípico ya que, aunque indudablemente van ligados a la desaparición de la actividad ovárica, ocurren antes de la menopausia, cuando todavía hay secreción de estrógenos y no siempre se calman con la medicación estrogénica. Por esta razón, se sigue recurriendo a los siguientes tratamientos farmacológicos:

- A) Clonidina: La clonidina, que se encuentran en el comercio con el nombre de "catapresan" es un depresor de las catecolaminas sin efectos endocrinos que actúa sintomáticamente suprimiendo los sofocos. La administración de clonidina está indicada en mujeres que aún no hayan perdido la regla y experimenten sofocos o bien en mujeres ya menopáusicas en las que el tratamiento estrogénico no haya reducido estos síntomas. La administración de un par de píldoras de clonidina al día, al comienzo del tratamiento y luego de una sola como dosis de sostenimiento. Las presentaciones comerciales de la clonidina son tabletas de 0.1mg,0.2mg,0.3mg y transdérmico TTS-1 (libera 0.1mg/24horas), TTS-2 (libera 0.2mg/24horas), TTS-3 (libera0.3mg/24horas).(1,3,36)
- FARMACODINAMIA. La clonidina disminuye la resistencia vascular periférica mediante la estimulación de los receptores adrenérgicos alfa centrales, reduciendo por tanto el flujo simpático cerebral; el fármaco también inhibe la liberación de renina. Al principio, la clonidina puede estimular a los receptores periféricos adrenérgicos alfa, produciendo vasoconstricción transitoria.

- **FARMACOCINÉTICA.**

- **ABSORCIÓN.** Cuando se administra por vía oral, la clonidina se absorbe bien desde vías GI; después de su administración, la presión arterial comienza a descender en 30 a 60 minutos, con su efecto máximo ocurriendo en 2 a 4 horas. La clonidina se absorbe también por vía percutánea después de su administración tópica transdérmica; los valores plasmáticos terapéuticos transdérmicos se alcanzan de 2 a 3 días después de la aplicación inicial.

- **DISTRIBUCIÓN.** La clonidina se distribuye ampliamente en el cuerpo.

- **METABOLISMO.** La clonidina se metaboliza en el hígado, en donde cerca de 50% se transforma a metabolitos inactivos.

- **EXCRECIÓN.** Cerca de 65% de una dosis dada se excreta en la orina; 20% se excreta en las heces. La vida media de la clonidina varía de 6 a 20 horas en pacientes con función renal normal. Después de administración oral, el efecto antihipertensor dura hasta 8 horas; después de la aplicación transdérmica el efecto antihipertensor persiste hasta por 7 días.

- **CONTRAINDICACIONES.** La clonidina está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. Se usará con precaución en personas con insuficiencia coronaria intensa, diabetes sacarina, infarto al miocardio, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia renal crónica, antecedentes de depresión o en aquellos que toman antihipertensivos.

- **INTERACCIONES.** La clonidina puede aumentar los efectos depresores en el SNC del alcohol, barbitúricos y de otros sedantes. Los antidepresores tricíclicos, los inhibidores de la monoaminoxidasa y la tolazolina pueden inhibir los efectos

antihipertensores de la clonidina; su uso con propanolol u otros bloqueadores beta pueden causar una respuesta paradójica de hipertensión.

- **REACCIONES ADVERSAS.** Puede provocar letargo, mareo, fatiga, nerviosismo, cefalea, hipotensión ortostática, bradicardia, hipertensión de rebote leve, sequedad bucal, estreñimiento, impotencia, retención urinaria, intolerancia a la glucosa, prurito, dermatitis por contacto del parche transdérmico.(37)
- **B) Veralipride:** El veralipride, que se encuentra en el comercio con el nombre de "agreal" aunque actuando por un mecanismo diferente, también produce buenos resultados.
- **C) Naloxona:** La naloxona es un antagonista de los opioides endógenos. Como veíamos anteriormente, en la génesis de los sofocos, entre los varios neurotransmisores implicados se encuentran las endorfinas. La medicación que las antagoniza, la naloxona, produce muy buenos resultados. Desafortunadamente , la naloxona sólo es activa por vía parenteral, lo que supone el grave inconveniente de tener que administrar una inyección diaria, quedando su uso restringido al caso de sofocos muy molestos que no respondan a otros tratamientos. Las presentaciones comerciales de la naloxona son inyecciones de 0.4mg/ml, 1mg/ml, 0.02mg/ml, 0.4mg/ml (sin parabeno).(1)
- **FARMACODINAMIA.** Esencialmente, la naloxona es un antagonista puro. En pacientes que han recibido un agonista opioide u otro analgésico con efectos de tipo narcótico, la naloxona antagoniza la mayor parte de los efectos opioides, en especial depresión respiratoria, sedación e hipotensión. Como la mayor parte de casos su duración de acción es más corta que la del opioide, los efectos de este último pueden regresar cuando se disipan los de la naloxona. Esta, no produce tolerancia o dependencia física o psicológica. Se

desconoce el mecanismo de acción preciso, aunque se piensa que interviene antagonismo competitivo de más de un receptor opiáceo en el SNC.

- **FARMACOCINÉTICA**

- **ABSORCIÓN** Después de la administración oral la naloxona se inactiva rápidamente; por tanto se usa por vía parenteral. Después de aplicación IV su acción comienza en 1 a 2 minutos, y en 2 a 5 minutos después de uso IM o SC. La duración de acción es más larga después del empleo IM en dosis altas, cuando se compara con el uso IV y dosis más bajas. Su efecto máximo ocurre dentro de 40 minutos.

- **DISTRIBUCIÓN.** La naloxona se distribuye con rapidez en los tejidos y líquidos del cuerpo.

- **METABOLISMO.** La naloxona se metaboliza rápidamente en el hígado, principalmente por conjugación.

- **EXCRECIÓN.** Dependiendo de la vía y la dosis, la duración de acción es de cerca de 45 minutos. El fármaco se excreta en la orina. La vida media plasmática se ha informado ser de 30 a 90 minutos en adultos y de 3 horas en los recién nacidos.

- **CONTRAINDICACIONES.** La naloxona está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida al fármaco. Administrar naloxona con extrema precaución a enfermos con disritmias supraventriculares; usarla con mucho cuidado en casos de lesiones cefálicas o aumento de la presión intracraneal, por que el medicamento oscurece los parámetros neurológicos; y durante el embarazo y el trabajo de parto, ya que el medicamento cruza la placenta con facilidad (los lactantes prematuros parecen

especialmente sensibles a sus efectos depresores respiratorios y del SNC cuando el fármaco se usa durante el parto). Usar con cautela en trastornos convulsivos, por que la naloxona puede causar convulsiones; y en personas de edad avanzada o debilitadas, quienes son más sensibles a los efectos terapéuticos y a los adversos del medicamento. (37)

Otro problema que se presenta y que tiene su tratamiento aparte, es el insomnio. Las mujeres en esta edad de la vida tienen insomnio. Aunque ellas creen que se trata de un insomnio secundario consecuencia de disgustos y preocupaciones, la realidad es que incluso las mujeres con una vida plácida y tranquila también duermen menos, para tratar el insomnio existen una serie de medicamentos de todos conocidos, como el diazepam (valium), el meprobramato (dapaz), difenhidramina (dormidina) y la melanina, que hay que emplear en algún momento.

La depresión climática, de la que también hemos hablado y que desde luego mejora con el tratamiento estrogénico, algunas veces necesita también un tratamiento antidepresivo como la imipramina (anafranil) o la amitriptilina (mutabase).(42)

También pueden recomendarse la asociación de vitamina E y complejo B al tratamiento hormonal, así como 1500mg diarios de calcio como complemento de la nutrición.

Los sedantes y tranquilizantes ansiolíticos se deben de emplear con reserva y siempre en forma individualizada bajo estricto control médico.(3,13,42)

D) MELATONINA

Debido al descubrimiento que hicieron los pilotos aviadores del trastorno denominado "jet lag" o desfase en el sueño por el cambio de horario y que podía controlarse con tabletas de melatonina, puso de moda esta sustancia, que no sólo es aplicable al insomnio, si no también a la anorexia y a la depresión.

La melatonina desciende progresivamente con la edad: es muy alta en la niñez y va bajando a medida que va avanzando la vida hasta menos de la mitad, este descenso es el responsable de la aparición de la pubertad, de manera que si en una niña hay que extirpar la pineal por un tumor cerebral o se lesiona esta glándula por meningitis o una encefalitis dejando de funcionar, aparece la pubertad, otra consecuencia derivada de su disminución son los trastornos del sueño.

La melatonina es una indolamina, derivada del indol (hidrocarburo que tiene un anillo hexagonal unido a uno pentagonal) que se produce en la glándula pineal o epifisis a partir del triptófano, uno de los 20 aminoácidos fundamentales que componen la materia viva. (1,3)

Esta hormona observa una producción cíclica siguiendo el ritmo circadiano, aumentando durante la noche y disminuyendo durante el día. Esto se debe a que existe un tracto óptico-pineal que va desde la retina pasando por el cuerpo geniculado lateral hasta la pineal de manera que cuando la luz llega a la retina, esta excita a la pineal y la frena. En la mujer joven, los niveles plasmáticos de melatonina a diferentes horas del día son siempre más elevados que los equivalentes de la mujer postmenopáusica, de manera que al ser la

melatonina la hormona que gobierna el sueño, no es sorprendente que la mujer joven duerma bien y la mayor mal. También se ha visto que los niveles nocturnos de melatonina son más reducidos en las mujeres postmenopáusicas depresivas que en las normales, y lo mismo ocurre en el caso de las mujeres con trastornos climatéricos muy acentuados. No cabe duda, que la disminución de la melatonina durante la noche es la causa de los síntomas de insomnio, depresión y cansancio. La administración de 3 a 6 mg de melatonina por la noche no sólo es una forma de conciliar el sueño, sino que además regulariza enormemente todas las funciones de la mujer.(8)

E) HORMONA DE CRECIMIENTO

Al igual que ocurre con la melatonina, la hormona de crecimiento (HC) se encuentra presente en grandes cantidades en los niños, disminuyendo con la edad que es prácticamente idéntica a la hormona anterior. Ambas representarían lo que de una forma literaria podríamos llamar hormonas de la juventud o mejor aún, hormonas representativas de la juventud.

Hasta hace pocos años se creía que la hormona del crecimiento no existía más que en la infancia y la adolescencia y que al llegar los 20 años dejaba de tener actividad y en efecto así ocurre: a partir de los 20 años los huesos largos ya no crecen. Sin embargo, la hormona tiene otras funciones: en el caso de la osteoporosis, la HC estimula la actividad de los osteoblastos. Se ha visto que la HC continúa toda la vida en actividad aunque en la menopausia y la vejez se encuentra en niveles muy bajos, que determinan no solo la aparición de la osteoporosis sino que además tiene acciones metabólicas en el organismo que ocasionan cansancio, pereza muscular y fallo cardíaco.(1,3)

La HC es una proteína de 191 aminoácidos cuya composición se conoce perfectamente. La del hombre que se denomina HGH (Human Growth Hormone) es ligeramente diferente de la de otros mamíferos variando en algunos aminoácidos. Al igual que otras muchas hormonas proteicas -la insulina es un ejemplo de ello- la HGH se obtiene sintéticamente utilizando la tecnología de la ingeniería genética por no ser viable, dado el enorme tamaño de la molécula, la síntesis química.(37)

La administración de la HC a las mujeres menopáusicas también mejora su estado general.

F)DEHIDROEPIANDROSTERONA (DHEA)

Otra sustancia importante en el tratamiento de la postmenopausia, es la dehidroepiandrosterona (DHEA). Existe una gran cantidad en la orina, en la sangre de la mujer durante toda la vida y se sabe que es una intermediaria en el metabolismo de los andrógenos. La DHEA es muy débilmente androgénica y se creía que su papel era simplemente el de un catabolito de otras hormonas. Sin embargo, al verse posteriormente que la DHEA se acumula enormemente en el tejido nervioso y que posee una función neurotrófica, activadora de determinadas funciones nerviosas, se ha modificado este punto de vista, de forma que hoy se considera a la DHEA como un neuroesteroide. Este neuroesteroide podría ser la fuente de la juventud.

La DHEA se forma en la corteza suprarrenal. El feto, que tiene una corteza suprarrenal tan grande como el hígado, ya que produce DHEA en grandes cantidades que se piensa hoy sirva para el desarrollo del cerebro fetal. La DHEA, se convierte en androstendiona que, como hemos visto, es precursora de los andrógenos y estos de los estrógenos.(2,5)

La DHEA se encuentra en la sangre en cantidades muy elevadas, y a lo largo de la vida experimenta un descenso muy similar al que se produce en el caso de la melatonina. En la vida fetal, la DHEA se encuentra en concentraciones elevadísimas; en la infancia estos niveles disminuyen, bajando más en la juventud y mucho más en la vejez. Además, la DHEA muestra gran afinidad hacia el tejido nervioso, como se observa cuando se inyecta en la rata en la ocasiona unas concentraciones cerebrales más del doble de las plasmáticas.

En el cerebro, la DHEA recorre un complejo camino metabólico, fijándose en el último término a receptores intracelulares de las membranas de las células nerviosas. La función estimulante del desarrollo del cerebro que se observa en la vida fetal es mantenida por la DHEA durante toda la vida, contribuyendo de alguna manera a nutrir el sistema nervioso.(1,3)

Por estos motivos, la DHEA es eficaz en la edad menopáusica, sobre todo en trastornos nerviosos, compensando la pérdida de la misma por la edad.(3)

5.- TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

5 1) ALIMENTACIÓN Y CALIDAD DE VIDA

No siempre los medicamentos son imprescindibles, sino que es un aspecto importante del tratamiento de los problemas que se presentan en la menopausia, es el constituido por la alimentación y el género de vida.(3)

Aunque no existen estudios bien fundamentados sobre la alimentación de las mujeres en esta época de la vida, existen estadísticas realizadas en los Estados Unidos donde se muestra, que el 67% de las mujeres en edad climatérica ingieren más calorías en la alimentación de las que necesitan. Probablemente esto se debe a la costumbre de comer más de lo necesario, exceso debido a los cambios radicales que se han producido en el consumo energético y que no han ido acompañados de cambios paralelos en la alimentación. (1)

Si a la costumbre de comer más de lo necesario y al poco ejercicio que hoy día se practica, se le asocia un factor psíquico, como el síndrome del nido vacío - (la mujer que no sabe que hacer, que empieza a aburrirse por haber terminado la educación de los hijos...) -, se puede obtener como resultado, que un gran número de mujeres muestren un sobrepeso. Por eso es importante, que estas mujeres que comen más de la cuenta, que hacen poco ejercicio y que además se aburren se les cree una "obligación inventada" o aconsejarles que dediquen su tiempo libre a hacer obras de caridad, visitar ancianos, aprender alguna actividad, pero nunca estarse quietas en casa.(1,18,42)

En la actualidad, existen gran cantidad de terapias alternativas que pueden aliviar los síntomas menopáusicos y reducir o eliminar la necesidad de terapia sustitutiva, como por ejemplo:

La herbolaria. Para combatir la sensación de calor, ahogo, nerviosismo, y el malestar en general causado por la menopausia, los herbolarios recurren, entre otras, a las siguientes plantas: fenogreco (emoliente y refrescante), regaliz (sedante), zarzaparilla (tónico), borraja (antiespasmódico), cardo santo (estimulante), salvia (emoliente y refrescante), artemisa (tónico), centeno (tónico) y centella (sedante). (1,2,3)

La nutrición terapéutica. Muchos médicos recomiendan que las mujeres en etapa posmenopáusica ingieran de 1000 a 1500 mg de calcio ya que este es esencial para conservar la integridad funcional de los sistemas nervioso, muscular y esquelético y para la permeabilidad capilar y de la membrana celular. Las sales de calcio se usan como fuente del catión para tratar o prevenir agotamiento de calcio en pacientes en quienes las medidas dietéticas son inadecuadas. Las enfermedades que coinciden con hipocalcemia son la diarrea crónica, deficiencia de vitamina D, esteatorrea, esprue, embarazo y lactancia, menopausia, pancreatitis, insuficiencia renal, alcalosis, hiperfosfatemia e hipoparatiroidismo, además también se recomienda la administración de 400 a 800 UI de vitamina D para proteger los huesos, y de 200 a 400 mg de vitamina E para prevenir cardiopatías. (47,50)

La vitamina D ingerida en la dieta, en forma de aceites de hígado de pescado, en particular del atún, grasa de res y también sintetizándose por la exposición de la piel a la radiación ultravioleta, es hidroxilada en el hígado para formar 25-hidroxicolecalciferol que aumenta el transporte de calcio intestinal y movilización de calcio del hueso. El aumento de la concentración del calcio en el plasma,

promueve la deposición de hueso que es regulada también por la hormona paratiroidea y la calcitonina, por eso siempre se acostumbra recomendar la ingesta de calcio junto con esta vitamina.

La vitamina E, ingerida a través del consumo de hojas verdes, aceite de germen de trigo, otras grasa vegetales, carne y leche o como suplemento de la dieta, su mecanismo bioquímico no está claro, aunque se piensa que actúa como antioxidante. La vitamina E protege las membranas celulares y evita la oxidación de la vitamina A, vitamina C (ácido ascórbico) y ácidos grasos polinsaturados. También puede actuar como un cofactor en sistemas enzimáticos, y hay algunos datos de que disminuye la agregación plaquetaria, de aquí radica su importancia para prevenir cardiopatías. (47)

Una dieta que incluya de tres a cuatro raciones de leche, productos lácteos bajos en grasa pueden proporcionar el calcio necesario. Sin embargo, es prácticamente imposible obtener 200mg de vitamina E sin tomar complementos. También se sostiene que la vitamina C y el betacaroteno en dosis superiores a la normal poseen efectos antioxidantes. Sin embargo, los estudios indican que ingerir frutas y verduras con alto contenido de estas vitaminas resulta más conveniente que tomar altas dosis de complementos, ya que en este último caso, se generan subproductos derivados del metabolismo del oxígeno que pueden causar daño. Una dieta baja en grasa, a base de frutas, legumbres, cereales y verduras, proporcionan una nutrición balanceada con un mínimo de calorías por lo que también ayuda a evitar el aumento de peso. (14)

Yoga y meditación. Estas y otras terapias de relajación ayudan a combatir la depresión y los cambios del estado de ánimo, así como a evitar los sofocos.

Autotratamiento. Para reducir las molestias de los sofocos, se recomienda, usar varias prendas de ropa ligera superpuesta que

puedan quitarse rápidamente en caso necesario. Trabajar y dormir en un ambiente fresco, ya que las habitaciones cálidas pueden activarlos. Para evitar los sudores nocturnos, tomar una ducha fría antes de ir a la cama y cubrirse sólo con una sábana o cobertor ligero.

Abstenerse de consumir nicotina, alcohol y cafeína, pues estas sustancias pueden agravar los sofocos. Las fumadoras llegan a la menopausia antes que las no fumadoras: de dos a cuatro años en promedio. También ocurre mayor riesgo de desarrollar osteoporosis, cardiopatías y muchos tipos de cáncer, como ya se había mencionado. (1,3)

El ejercicio constante puede mejorar el estado de ánimo, reducir la retención de líquidos, evitar el aumento de peso, fortalecer los huesos y reducir el riesgo de una cardiopatía.

La actividad sexual regular ayuda a evitar la resequedad y el adelgazamiento vaginales. La aplicación de un lubricante vaginal, especialmente formulado para después de la menopausia, puede evitar los coitos dolorosos. Algunas mujeres encuentran que el aceite de vitamina E o la crema inodora de esta misma aplicados en el área vaginal les producen beneficios similares. (20)

En resumen, el tratamiento ideal de la mujer menopáusica podría ser el siguiente:

- Administrar terapia hormonal sustitutiva selectivamente, sólo en mujeres que necesiten estrógenos (aprox. el 50% necesitan estrógenos en forma continua, el 25% los necesitan en forma intermitente y el 25% no los necesita nunca).
- Administrar melatonina, cuando sea necesaria, siempre que haya insomnio o depresión.
- Si hay cansancio o fatiga excesiva, es recomendable la DHEA.

- Finalmente, la hormona de crecimiento se administrará a la mujeres que muestren osteoporosis. Este último producto viene a sustituir a la calcitonina que, aún siendo útil, no es el único tratamiento para este tipo de enfermedad.

Manejando bien los medicamentos, dirigiendo adecuadamente cada caso, no olvidando los consejos sobre alimentación, ejercicio, calidad de vida y ocupación, convenciendo a las pacientes de que su situación no es una enfermedad, si no un momento fisiológico de la vida que no tiene por que ser negativo, se consiguen resultados espectaculares. (8)

5.2) OBESIDAD Y DELGADEZ

A) OBESIDAD

Como se mencionó en el apartado anterior, la mayor parte de las mujeres consumen más calorías de las necesarias y se tornan obesas, pero esta obesidad no necesariamente tiene que presentarse en la menopausia, también existen mujeres menopáusicas delgadas.

El hecho de que una mujer sea obesa o delgada al momento de la menopausia puede representar ciertas ventajas o desventajas, en este caso primero nos referiremos a la obesidad, considerando que, las causas que originan la obesidad son de dos tipos:

- La obesidad exógena, que no se debe a ninguna enfermedad del organismo, si no a los hábitos o costumbres, constituye el 92-93% de todos los casos de obesidad.
- La obesidad endógena, se debe a problemas endocrinos o metabólicos. (1)

De acuerdo a estudios realizados en mujeres climatéricas que no perdían los estrógenos en la menopausia, se observó que el ovario al dejar de producir estrógenos produce andrógenos que a su vez se transforman en estrógenos en el tejido adiposo (grasa), ya que este tiene las enzimas necesarias para la transformación de la androstendiona en estrona y de la testosterona en estradiol.

De lo anterior, se encontró una relación entre la concentración de estrógenos en sangre periférica y el peso corporal, en donde las concentraciones de estradiol eran bajas (entre 30 a 50 pg/ml) en la mayor parte de las mujeres que tenían peso normal, mientras que si la tasa era media (50 a 70 pg/ml) 12 de 17 mujeres tenían sobrepeso

y con tasas por encima de 70pg/ml la mayor parte de las mujeres (10 sobre 12) eran obesas.(fig 5). (2,5)

Según el índice de grasa corporal y, probablemente debido a otros factores- hay mujeres que no son obesas y producen muchos estrógenos- calculamos que un 30-40% de las mujeres no necesitan estrógenos, aunque siempre existiendo una relación entre el peso corporal y la necesidad de estrógenos como ya se mencionó.

Es importante destacar que si a una mujer con suficientes estrógenos endógenos, se le administran estrógenos, al sumar ambos se creará un hiperestrogenismo medicamentoso que provocará hemorragias y otras pequeñas molestias y se aumentará el riesgo de cáncer de endometrio o de mama. Por el contrario, si a una mujer con insuficientes estrógenos no se le administra nada, esta tendrá un mayor riesgo de enfermedad miocárdica y de enfermedad coronaria.(6,33)

Como ya se ha mencionado, la solución está en la administración de estrógenos suficientes como para eliminar los sofocos y mantener el índice cariopictórico del frotis vaginal en un 50% o más. Esto es una norma que se debe seguir, aunque siempre se observará que las mujeres obesas constituirán el núcleo principal de las que no necesitan estrógenos ya que ella produce suficientes estrógenos endógenos a partir de su tejido adiposo.

En resumen, la obesidad tiene sus ventajas y sus inconvenientes:

- **Ventajas**

- menos sofocos
- menos osteoporosis
- menos atrofia genital
- menos enfermedad coronaria

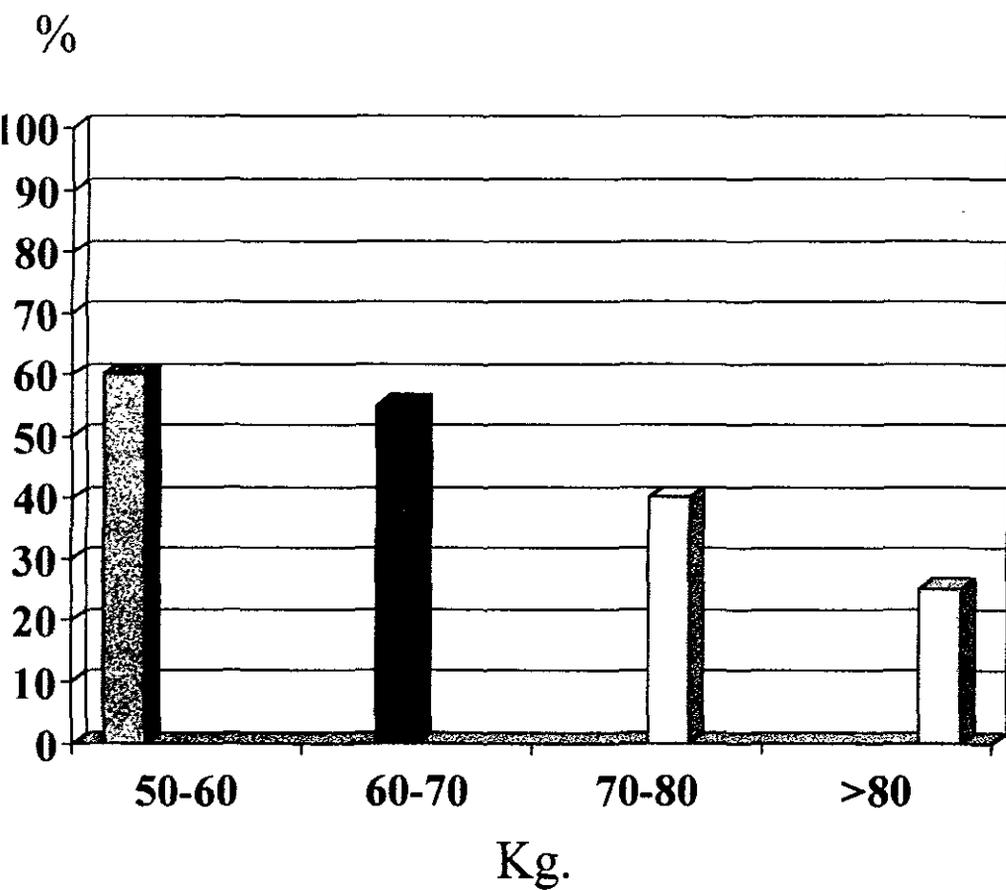


FIG.5 RELACION DEL PESO CORPORAL CON LA INCIDENCIA DE SOFOCOS DURANTE LA MENOPAUSIA

- Inconvenientes

- más cáncer de mama
- más cáncer de endometrio (1)

B) DELGADEZ

En lo que a delgadez se refiere se encuentra que, es un problema en el que la mayoría de las mujeres quieren mantener "el tipo" y no comen o comen muy poco; las hay también que consumen muchas calorías porque hacen algún deporte o simplemente se meten en un gimnasio, pero así como la obesidad es debida mayormente a los hábitos de vida, una gran cantidad de delgadeces lo son.

Hay delgadeces endócrinas, causadas por hipotiroidismo, por metabolismos acelerados, entre otras.

Así como la obesidad tiene sus ventajas y sus inconvenientes, la delgadez también los tiene:

- Inconvenientes

- más bochornos
- más atrofia genital
- más enfermedad coronaria
- más osteoporosis, sobre todo en fumadoras

- Ventajas

- menos cáncer de mama
- menos cáncer de endometrio (1)

También es importante señalar el nerviosismo y el insomnio. Existe un cuadro climatérico importante asociado a la delgadez, constituido por estos síntomas y aproximadamente el 70% de las mujeres que experimentan un cambio de carácter y duermen mal son delgadas.

Para concluir este apartado, las estadísticas nos indican, que en los países occidentales hay una tendencia general en donde la mujer está adelgazando, puramente debido a la adaptación de una moda. Esto en general es bueno, entre otras razones, por que hoy en día la terapia sustitutiva se puede realizar sin ningún riesgo, sin embargo hay que huir de los extremos y tanto la mujer que pesa más del 10% de su peso estándar debe ser aconsejada a que no engorde más, así como a la que pesa menos del 10% de su peso estándar, debe ser instada a que coma más, para llegar a un punto medio.(48)

Lo más importante que debe ser enseñado a la mujer que llega a los 50 años es a administrar su género de vida, su ejercicio, su alimentación, sus ocupaciones, en una palabra a modificar adecuadamente su género de vida.(9,18)

6.- DISCUSIÓN

Debido a la polémica despertada en los últimos años sobre la Terapia de Sustitución Hormonal (TSH), surge la necesidad de revisar todos los pros y contras que la misma conlleva.

Aunque la terapia estrogénica, como se ha mencionado a lo largo de este trabajo, puede resultar en un mayor riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer, se ha visto también que al asociarse un progestágeno, este riesgo parece disminuir.

En la actualidad, no hay pruebas concluyentes de que la TSH administrada a las mujeres posmenopáusicas aumenten el riesgo de cáncer de mama y de endometrio. Si bien algunos estudios han demostrado esta posibilidad, en la mayoría no se ha comprobado una asociación con la dosis a la que se aplica usualmente la estrogenoterapia sustitutiva. Sólo en un estudio se ha constatado un mayor riesgo asociado con el empleo combinado de estrógenos y progestágenos para la hormonoterapia sustitutiva, pero el incremento no fue significativo.(9,18,48)

Ante estos posibles riesgos, es importante delimitar exactamente, que tipo de pacientes son menos propensas a desarrollar cualquiera de las patologías arriba mencionadas y esto sólo puede lograrse mediante la exploración física y orgánica de la mujer menopáusica que puede someterse a tratamiento hormonal, practicándole mamografías, ultrasonidos pélvicos para detectar quistes o pequeñas tumoraciones que pudieran poner el riesgo a la paciente, además del papanicolau de rigor.

Una vez que se ha determinado que la mujer menopáusica puede ser sometida a TSH, esta deberá ser monitoreada por lo menos cada seis meses mediante los mismos estudios y proveerle

de períodos de descanso del tratamiento para constatar si la paciente requiere todavía de la terapia.

No es recomendable en todos los casos prolongar la terapia de sustitución hormonal más allá de dos o tres años, que se considera, es el tiempo en que el organismo tarda en adaptarse a los nuevos niveles hormonales, pero en el caso de que la mujer sea demasiado propensa a desarrollar osteoporosis, si se recomienda la utilización de la terapia de por vida, claro, teniendo los cuidados correspondientes.

Pero aunque se tienen algunos riesgos, los beneficios que proporciona el tratamiento con estrógenos y progestágenos son considerables, entre estos puede citarse la disminución de cardiopatías y reducción de osteoporosis, en este último caso hay que combinar la TSH con vitaminas y calcio, esta asociación tiene como finalidad facilitar la absorción de calcio por el hueso.

La combinación de terapia farmacológica y no farmacológica ayuda enormemente al manejo del cuadro climatérico.

Si la mujer menopáusica está llevando una TSH combinada con vitaminas, suplementos de calcio, ejercicio sencillo como caminar, alimentos no muy condimentados y bajos en grasa, además de realizarse periódicamente sus estudios de papanicolau, mastografías, ultrasonidos pélvicos, en una palabra llevando una vida normal y por consecuencia una vida sexual activa placentera, esto le ayudará a sentirse mejor, valorando esta nueva etapa de su vida de la mejor manera posible para ella y para todas las personas que la rodean, dándose un respiro y pensando que tal vez la menopausia sea la mejor etapa en la vida de la mujer.

7.- CONCLUSIONES

- Se realizó la revisión bibliográfica de las terapias farmacológicas y no farmacológicas aplicadas al tratamiento de la menopausia.
- La terapia farmacológica se lleva a cabo mediante la administración de estrógenos o combinación de estrógenos y progestágenos que ayudan a disminuir ciertos tipos de cáncer y enfermedades del miocardio.
- La terapia no farmacológica cuenta con una amplia gama de opciones para la mujer menopáusica que no desea que se le administren medicamentos.
- La combinación de terapias farmacológicas y no farmacológicas puede resultar más eficiente, para el manejo de los síntomas climatéricos, que de forma individual.
- Se utilizan otro tipo de fármacos combinados con los estrógenos y progestágenos para el tratamiento y/o control de las manifestaciones clínicas de la menopausia, como son: melatonina, dehidroepiandrosterona, veralipride, clonidina, hormona de crecimiento, naloxona.
- El Q.F.B a través del área de farmacia hospitalaria, puede ayudar al manejo terapéutico de la paciente menopáusica a través de sesiones educativas, que manejen todos los temas de interés para las mujeres que empiezan a padecer los cambios de esta etapa de la vida ayudando así a incrementar su calidad de vida lo cual es uno de los fines de la Farmacia Hospitalaria.

8 - REFERENCIAS

- 1) www.igb.es La edad crítica.
- 2) Berek S.J, Hillard P, Adashi E; **GINECOLOGÍA DE NOVAK**; 12ª. Edición ; Mc.Graw-Hill Interamericana; 1997; pp 995-1003.
- 3) Ang G; **REMEDIOS, CURACIONESy TRATAMIENTOSMÉDICOS** Reader's digest; 1997;pp 159,299,307-311,335-336.
- 4) Fried H. G; **BIOLOGÍA**; 6ª. Edición; Mc. Graw-Hill; p 493.
- 5) De Chemey, H. Alan, Pernoll ML, **DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO GINECOOBSTÉTRICO**; El Manual Moderno; 1997;1337-1341.
- 6) Mondragón CH; **GINECOLOGÍA BÁSICA ILUSTRADA**; Ed. Trillas, 1997, pp 320-330.
- 7) Ville A C; **BIOLOGÍA**; 7ª. Edición; Mc. Graw-Hill, 1998; p 493.
- 8) B.G Wren, RA Lobo; **MANUAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**
- 9) Delgado S.A; **SOBRE EDUCACIÓN PARA LA SALIUD EN EL CLIMATERIO**; Atn. Prim.; 1998; 22(6); 404-405.
- 10) Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 Para la prevención, tratamiento y control del cáncer del cuello del útero y de mama en la atención primaria.
- 11)Cauley J, Gutai J, Kuller LH, Le Donne D, PowellJ; **THE EPIDEMIOLOGY OF SERUM SEX HORMONES IN POSMENOPAUSAL WOMEN** ; Am J Epidemiol; 1994; 129: 819-835.
- 12)Henderson BE, Ross R, Beerstein L; **ESTROGEN AS CAUSE OF HUMAN CANCER**; Cancer Res;1998; 48:246-253.
- 13)Morales CFA, Aldana CE; **ANSIEDAD DURANTE EL CLIMATERIO**; Perinatología y reproducción humana; 11(2), 1997; 103.
- 14)Río L, Cava MF, Mendoza L, Murillo A, Ortiz G, Mota M, Santos J.; **EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA TIBOLONA EN EL SÍNDROME CLIMATÉRICO**; Perinatología y reproducción humana; 11(49); 1997; 49-57.
- 15)Kronenberg F; **HOT FLASHES. EPIDEMIOLOGY AN PHYSIOLOGY**; Ann N Yacad Sci; 592: 52-86.

- 16) Belchetz PE; HORMONAL TREATMENT OF POSTMENOPAUSAL WOMEN; *N Engl J Med*; 1996; 14: 1062-1071.
- 17) Hunter M; EMOTIONAL WELL-BEING, SEXUAL BEHAVIOUR AND HORMONE REPLACEMENT THERAPY; *Maturitas*; 1995; 12: 299-314.
- 18) Wilbush J; THE CLIMATERIC KALEIDOSCOPE: QUESTIONS AND SPECULATIONS; *Maturitas*; 1995; 16:157-162.
- 19) Anaya CS, Fuentes MJ, Sánchez GM, Mendoza ZV, Chávez RJ, Altamirano BE; OSTEOPOROSIS; *Revista Médica del IMSS*; 1997; 35(4); 443-450.
- 20) Bassej EJ; EXERCISE IN PRIMARY PREVENTION OF OSTEOPOROSIS IN WOMEN; *Ann Intern Med*; 1995;54:861-862.
- 21) Cumming RG, Nevitt MC; CALCIUM FOR PREVENTION OF OSTEOPOROTIC FRACTURES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN; *J Bone Miner Res*; 1997; 12: 1321-1329.
- 22) Kanis JA; CAUSAS DE LA OSTEOPOROSIS; Blackwell Science Ltd, 1996:93-129.
- 23) Barrón A, Bermejo L, Castro I; EL RECEPTOR DE ESTRÓGENOS Y LA GLÁNDULA MAMARIA ; *Revista de Investigación clínica*; 1997; 49. 515-528.
- 24) Colditz G, Hankinson S, Hunter D, Winet W, Manson J, Stampfer M; THE USE OF ESTROGENS AND PROGESTINS AND THE RISK OF BREAST CANCER IN POSTMENOPAUSAL WOMEN; *The New England Journal of Medicine*; 332(24); 1995;1589-1523.
- 25) Rickets D, Tumbull L, Ryal G, Bakhshi R, Rawson NSB, Gazet JC; ESTROGEN AND PROGESTERONE RECEPTORS IN THE NORMAL FEMALE BREAST; *Mol Cell Biol*; 1995:2191-2193.
- 26) Hahn RG; COMPLIANCE CONSIDERATIONS WITH ESTROGEN REPLACEMENT: WITH-DRAWAL BLEEDING AND OTHER FACTORS; *Am J Obstet Gynecol*; 1998; 161:1854-1858.
- 27) Bravo RLM, Hurtado RH, Trejoso; USO DE LA TIBOLONA EN EL SÍNDROME CLIMATÉRICO; *Mundo Médico*; 1996:74-76.
- 28) Collins A, Handgren BM; REPRODUCTIVE HEALTH, USE OF ESTROGEN AND EXPERIENCE OF SYMPTOMS IN

- PERIMENOPAUSAL WOMEN; *J Bone Miner Res*; 1997;12:1321-1329.
- 29)Suvanto LE, Kauppila A; THE LEVONORGESTREL INTRTAUTERINE SYSTEM IN MENOPAUSAL HORMONE REPLACEMENT THERAPHY: FIVE YEARS EXPERIENCE; *Fertility and Sterility*; 72(1); 1999:161-163.
- 30)Walsh WB; THE INDIVIDUALIZED APPROACH TO MENOPAUSE MANAGEMENT; *The Journal of cliniucal endocrinology and metabolism*; 84 (6),1999: 1900-1904.
- 31)Weiss NS, Szekely DR, English DR, Schweid A; ENDOMETRIAL CANCER IN RELATION TO PETTERNS OF MENOPAUSAL ESTROGEN USE; *JAMA*; 1999:249-261.
- 32)Mueller GC, Herranen AM, Jervel KF; STUDIES ON THE MECHANISM OF ACTION OF ESTROGENS; *Recent Prog Hortm es*; 1998; 95-129.
- 33)Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar VA, Sacks FM; EFFECTS OF POSTMENOPAUSAL ESTROGEN REPLACEMENT ON TEH CONCENTRATIONS AND THE METABOLISM OF PLASMA LIPOPROTEINS; *N engl J med*; 1995; 325:1196-1204.
- 34)Breslaw NA, CALCIUM, ESTROGEN AND PROGESTIN IN THE TREATMENT OF OSTEOPOROSIS; *Rheum Dis Clin North AM*; 1996;20: 777-786.
- 35)Grady D, Rubin SM, PetitiDB, Fox CS, Black D, Ettinger B; HORMONE THERAPY TO PREVENT DISEASE AND PROLONG LIFE POSTMENOPAUSAL WOMEN; *Ann Int Med*; 1995;117:1016-1036.
- 36)Litter M, FARMACOLOGÍA EXPERIMENTAL Y CLÍNICA; 7ª edición El ateneo, 1986, pp 1712-1732.
- 37)Katzung B.G; FARMACOLOGÍA BÁSICA Y CLÍNICA, 2ª Edición ; El manual moderno; 1986; pp 305-327.
- 38)Ettinger B, Selby J, Citron JT, Vangessel A; CYCLIC HORMONE REPLACEMENT THERAPY USING QUARTERLY PROGESTIN; *Obstet y Gynecol*; 83: 693-700.

- 39)Leather AT; Savvas M, Studd JW; ENDOMETRIAL HISTOLOGY AND BLEEDING PATTERNS AFTER 8 YEARS OF CONTINUOUS COMBINED ESTROGEN AND PROGESTAGEN THERAPY IN POSMENOAPUSAL WOMEN; *Obstet Gynecol*; 78:1008-1010.
- 40)Rymer J, Chapman MG, Fogelman I; A STUDY OF EFFECT OF TIBOLONE ON THE VAGINA IN POSMENOPAUSE WOMEN; *Maturitas*; 1995: 18:127-133.
- 41)Zárate A, Hernaández M, Ochoa R; EXPERIENCIA CLÍNICA CON TIBOLONA EN LA TERAPIA HORMONAL EN LA POSTMENOPAUSIA; *Ginec Obstet*; 1996: 64:47-50.
- 42)Palinkas L, Barret C; ESTROGEN USE AND DEPRESIVE SYMPTOMS IN POSMENOPAUSAL WOMEN; *Obstet Gynecol*; 1995: 80:30-36.
- 43)Bergkvist L, Adami H, Persson I, THE RISK OF BREAST CANCER AFTER ESTROGEN AND ESTROGEN-PROGESTIN-REPLACEMENT; *N Engl J Med*; 321:293-297.
- 44)Hankinson S, Stampfer M; ESTROGENS AND BREAST CANCER; *Salud Pública de México*; 39; 1997; 370-378.
- 45)Simth BR; Kerlikowske K, Feldstein V; ENDOVAGINAL ULTRASOUND TO EXCLUDE ENDOMETRIAL CANCER AND OTHER ENDOMETRIAL ABNORMALITIES; *JAMA*; 1998;280:1517-1520.
- 46)Tricolopoulos D, MacMahon B, Cole P; MENOPAUSE AND BREAST CANCER RISK; *J Natl Cancer Inst*; 1995; 48: 605-613.
- 47)Blustein J; MEDICARE COVERAGE, SUPPLEMENTAL INSURANCE AND THE USE OF MAMOGRAPHY BY OLDER WOMEN; *N Engl J Med*; 332(17); 1995; 1138-1143.
- 48)Whitcroft SIJ, Stevenson JC; HORMONE REPLACEMENT THERAPY: RISK AND BENEFITS; *Clinic Endocrinol*; 1992; 36:15-20.
- 49)Snow CM; EXERCISE AND BONE MASS IN YOUNG AND PREMENOPAUSAL WOMEN; *Bone*; 1996;18:515-555.
- 50)Heather B, Brasher P; BREAST IMPLANTS AND BREAST CANCER - LINKAGE STUDY; *N Engl J Med*; 332(17); 1995; 1535-1539.

9.- GLOSARIO

A

Adrenérgicos: Activado o transmitido por la adrenalina o que la secreta.

Alcalosis: Estado patológico por acumulación de bases o por una pérdida de ácidos sin una pérdida equivalente de bases en los líquidos del organismo.

Amenonerra: Falta o interrupción anormal de la menstruación.

Anorexia: Falta de apetito.

Anovulatorio: Sin ovulación.

Arterioesclerosis: Esclerosis y engrosamiento de las paredes de las arteriolas.

Arteriolas: Rama arterial diminuta especialmente la más próxima al capilar.

Atrofia: Disminución del tamaño de una célula.

B

Biopsia: Remoción y examen, por lo general microscópico, de un tejido del cuerpo vivo con fines diagnósticos.

Bradycardia: Lentitud anormal del ritmo cardíaco evidenciada por una disminución de la frecuencia del pulso a sesenta latidos por minuto o menos.

C

Cariopícnótico: Encogimiento del núcleo celular con condensación de la cromatina, que forma una masa sólida e irregular.

Catabolito: Producto del catabolismo o de un proceso metabólico de degradación.

Catecolaminas: Nombre genérico de un grupo de compuestos similares que tienen acción simpaticomimética.

Citología exfoliativa: Examen microscópico de las células desprendidas de una superficie del organismo o una lesión a fin de descubrir procesos malignos o cambios microbiológicos y para medir el nivel hormonal.

Colposcopio: Instrumento que permite inspeccionar la vagina y el cuello mediante una lente de aumento.

Corea: Aparición espontánea de movimientos involuntarios bruscos, breves, desordenados, irregulares y de gran amplitud sin finalidad aparente y no dominados por la voluntad. Mejoran con el reposo y empeoran con la estimulación física o psíquica y pueden asentarse en las más diversas regiones del cuerpo.

Corteza suprarrenal: Capa externa firme y amarillenta que forman la mayor parte de la glándula suprarrenal.

Cuerpo geniculado: Está formado por un acumulo de sustancia gris y constituye el núcleo visual primario.

Cuerpo lúteo: El que se forma en el ovario después de la ovulación a partir de los restos del folículo de Graff, por la proliferación de células granulosas y acumulación de lípidos que le dan el color que le caracteriza.

D

Dismenorrea: Cualquier trastorno de la menstruación.

Displasias: Anomalía de desarrollo, con pérdida de la estructura de todo el epitelio, con alteraciones en la morfología de sus componentes celulares.

Disuria: Micción difícil o dolorosa.

E

Edema: Presencia de cantidades anormalmente grandes de líquido en los espacios intercelulares de los tejidos orgánicos.

Embolia: Bloqueo súbito de una arteria o una vena ocasionada por un coágulo o tapón que ha sido llevado a este sitio por la corriente sanguínea.

Encefalitis: Inflamación del encéfalo

Encéfalo: Masa o tejido nerviosos encerrada en el cráneo.

Esclerosis: Endurecimiento del sistema nervioso debido a la hiperplasia de tejido conectivo.

Esprue: Forma crónica del síndrome de mala absorción.

Esteatorrea: Eliminación excesiva de grasa por las heces debido a la ingestión exagerada de los lípidos o al síndrome de mala absorción.

Estroma: Trama de tejido conectivo que forma la estructura de un órgano y que sirve como sostén del parénquima.

F

Fibroma: Tumor compuesto principalmente de tejido fibroso o tejido conjuntivo maduro.

Folículo: óvulo

G

Gameto: Célula sexual masculina o femenina.

Glándula pineal: Modula algunos ritmos biológicos.

Glucurónido: Compuesto del ácido glucurónico.

Gónadas: Glándula productora de gametos como el ovario y el testículo.

Gonadotropinas: Hormona que tiene efecto estimulante sobre las gónadas.

H

Hepatopatía: Afección del hígado.

Hiperfosfatemia: Niveles elevados de fosfatasa alcalina en sangre.

Hiperplasia: Multiplicación o incremento anormal del número de células normales en la distribución de un tejido normal.

Hipogonadismo: Estado causado por disminución anormal de la actividad funcional de las gónadas y caracterizado por retardo en el crecimiento y en el desarrollo sexual.

Hirsutismo: Brote anormal de vello recio en lugares de la piel generalmente lampiños. Es más frecuente en la mujer.

I

Inhibina: Factor testicular no esteroide de naturaleza peptídica, producido por los túbulos seminíferos que inhiben la producción hipofisaria de la hormona folículo estimulante.

L

Letargo: Estado patológico de somnolencia profunda y prolongada del cual es difícil salir, como el que se provoca por hipnosis.

M

Mastografía: Radiografía de la mama.

Melasma: Estado en el que se presentan manchas irregulares extensas, de color amarillo pardusco o café con leche con preferencia en las mejillas, las sienes y la frente. A menudo aparecen durante el embarazo y a veces en la menopausia.

Menarca: primera menstruación.

Meningitis: Inflamación de la piamadre y de la aracnoides del cerebro o de la médula espinal.

Metabolito. Cualquier sustancia producida por el metabolismo o un proceso metabólico.

Mimético. Que simula otro proceso corporal o enfermedad.

N

Neurotrópica: Que tiene afinidad selectiva por el sistema nervioso o que ejerce su principal efecto sobre el sistema nervioso.

O

Ortostático. Relativo a la posición del pie o causada por ella.

P

Pancreatitis: Inflamación del páncreas.

Patología: naturaleza esencial de la enfermedad.

Percutáneo: Que se realiza a través de la piel.

Pituitaria: Hipófisis

R

Renina: Enzima que produce la coagulación de la leche.

Ritmo circadiano: Repetición circular en ciclos de 24 horas aproximadamente de ciertas actividades biológicas, independientemente de las condiciones de obscuridad constante o de la iluminación.

S

Seborrea: Secreción excesiva de sebo.

Sulfato. Sal del ácido sulfúrico.

T

Transdérmico: Que pasa a través de la piel.

Tromboflebitis: Estado inflamatorio de la pared de la vena capaz de determinar una trombosis secundaria a ésta.

V

Vaginitis: Inflamación de la vagina que se caracteriza por dolor de la parte afectada y flujo leucorreico purulento.

Vaginitis atrófica. Vaginitis que se produce después de la menopausia por deficiencia de estrógenos.

10.- ABREVIATURAS

DHEA: Dehidroepiandrosterona

FSH: Hormona Folículo Estimulante

GI: gastro intestinal

HC: Hormona de crecimiento

IM. Intramuscular

IV. Intravenosa

LH: Hormona Luteinizante

ng: nanogramos

pg: picogramos

SC: subcutánea

TSH ó THS: Terapia hormonal de sustitución

ANEXO II

Fecha de nacimiento			Sexo		Localidad		Lugar de nacimiento		Estatus de salud	
Día	Mes	Año	Grav.	Sexo	Localidad	Localidad	Estado	Municipio	Estado	Grav.
Categorías			Demora		Estatus		Municipio		Estatus de salud	

Fecha	Fecha de diagnóstico	Definición y Centro	Fecha	Grav.	Sexo	Localidad
Fecha de diagnóstico	Fecha de diagnóstico	Definición de parámetros	Fecha	Grav. <td>Sexo <td>Localidad</td> </td>	Sexo <td>Localidad</td>	Localidad
Fecha de diagnóstico	Fecha de diagnóstico	Definición de parámetros	Fecha	Grav. <td>Sexo <td>Localidad</td> </td>	Sexo <td>Localidad</td>	Localidad
Fecha de diagnóstico	Fecha de diagnóstico	Definición de parámetros	Fecha	Grav. <td>Sexo <td>Localidad</td> </td>	Sexo <td>Localidad</td>	Localidad

Detección oportuna de Cáncer Cérvico Uterino y Mamario					
Estratificación de Parámetros			Estratificación de Resultados		
Zona	Fecha	Parámetro	Zona	Fecha	Resultado

Cuentas Esperadas		Estatus de Gabinete	
Fecha	Parámetro	Fecha	Resultado

Planificación Familiar

Metodología: Orale Escrita

Formas de difusión: Individual Grupal

Dispositivos: Diafragma Condón Espermicida Retén Diafragma Condón Espermicida

Medios de transporte: Carro Camión Moto Bicicleta Camión Moto Bicicleta

Salud Perinatal

Gravidez: Normal Anormal

Parto: Normal Anormal

Neonato: Normal Anormal

Uterino: Normal Anormal

Antecedentes

Parto normal: Sí No

Parto anormal: Sí No

Parto cesáreo: Sí No

Parto instrumental: Sí No

Parto por cesáreo: Sí No

Parto por instrumental: Sí No

Parto normal: Sí No

Parto anormal: Sí No

Parto cesáreo: Sí No

Parto instrumental: Sí No

Tabla de Referencia

Edad	Grav.	Sexo	Localidad
140	418
142	418
144	418
146	418
148	418
150	418
152	418
154	418
156	418
158	418
160	418
162	418
164	418
166	418
168	418
170	418
172	418
174	418
176	418
178	418
180	418
182	418
184	418
186	418
188	418
190	418
192	418
194	418
196	418
198	418
200	418

Tabla de Referencia

Edad	Grav.	Sexo	Localidad
140	418
142	418
144	418
146	418
148	418
150	418
152	418
154	418
156	418
158	418
160	418
162	418
164	418
166	418
168	418
170	418
172	418
174	418
176	418
178	418
180	418
182	418
184	418
186	418
188	418
190	418
192	418
194	418
196	418
198	418
200	418

CARTILLA NACIONAL DE SALUD DE LA MUJER

DIF

SISTEMA NACIONAL DE SALUD

CARTILLA NACIONAL DE SALUD DE LA MUJER (PRUEBAS DIAGNÓSTICAS)