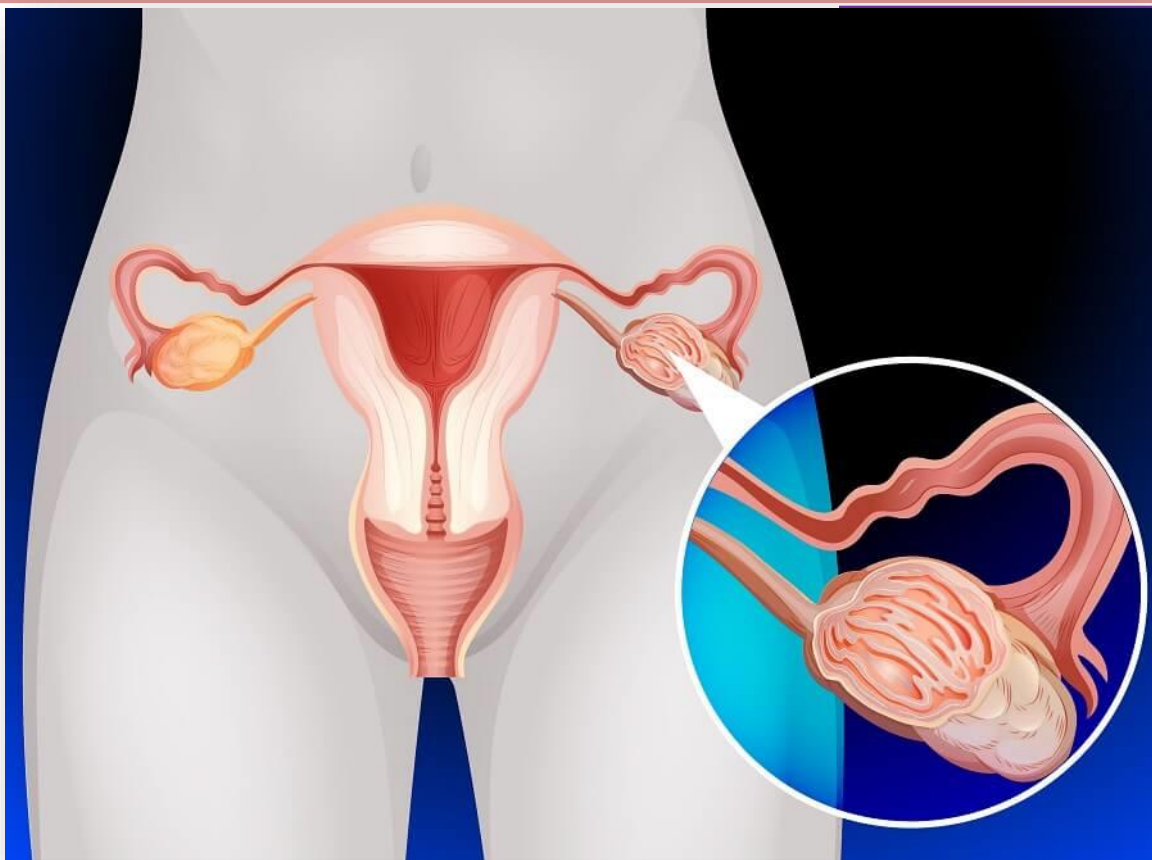


2019

MENOPAUSIA



AUTORES:

- GAMBOA PONCE CINDY MELISSA
- GUERRERO OBANDO KELLY ANGELICA

TUTOR

- DR. JUAN CARLOS PARRAGA

ULEAM

18/01/2019

RESUMEN

La menopausia es el cese de los periodos menstruales de una mujer, diagnosticada en retrospectiva, una vez que han transcurrido 12 meses consecutivos de amenorrea. Los signos y síntomas que se presentan en esta transición entre los más comunes se encuentra los bochornos, alteraciones del ánimo, osteoporosis, aumento de riesgo cardiovascular y alteraciones genitourinarias. La menopausia es consecuencia de la atresia total de los folículos ováricos, se presentan diferentes etapas como es la etapa premenopáusica, en la cual encontramos un déficit de progesterona pero con niveles de estrógenos normales y en la postmenopausia hay un déficit de progesterona y estrógenos, es así que el tratamiento será reemplazar ese descenso hormonal con estrógenos y progestágenos exógenos, o tratamiento no hormonales como los inhibidores de recaptura de serotonina y norepinefrina, además se debe siempre considerar la sintomatología de la paciente y el riesgo-beneficio, esperando mejorar su calidad de vida.

PALABRAS CLAVES: Menopausia, Folículos, premenopáusia, estrógenos, progestágenos

ABSTRACT

Menopause is the cessation of a woman's menstrual periods, diagnosed in retrospect, once 12 consecutive months of amenorrhea have passed. The signs and symptoms that appear in this transition between the most common are hot flashes, mood changes, osteoporosis, increased cardiovascular risk and genitourinary alterations. The menopause is a consequence of the total atresia of the ovarian follicles, there are different stages such as the premenopausal stage, in which we find a deficiency of progesterone but with normal estrogen levels and in the postmenopause there is a deficit of progesterone and estrogen, it is Therefore, the treatment will be to replace this hormonal decrease with exogenous estrogens and progestogens, or non-hormonal treatments such as the serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. In addition, the patient's symptoms and the risk-benefit should always be considered, hoping to improve their quality of treatment. lifetime.

KEYWORDS: Menopause, Follicles, premenopause, estrogens, progestins

INTRODUCCIÓN

En el nacimiento hay unos 600 mil ovocitos, cuando la menarquia llega se empieza la cuenta regresiva de estos ovocitos, cada mes inician su maduración para transformarse en un ovulo el cual estará listo para ser fecundado, caso contrario terminará en la expulsión del mismo por medio de la menstruación. La menopausia por otra parte es el cese permanente de la menstruación debido a la pérdida de la actividad folicular del ovario, en esta pérdida pueden estar presentes modificaciones endócrinas o quirúrgicas (por resección de los ovarios). La transición de la menopausia por lo general comienza a los 40 años, aunque con mayor frecuencia después de los 45 años. (Pike, 2018)

Aunque lo primero que se note son los cambios en los periodos, la menopausia puede dar otros síntomas claves para identificar que estamos antes la presencia de esta; estos síntomas pueden ser: calores, sudores nocturnos, problemas para dormir, cambios vaginales, infecciones urinarias o de la vejiga, cambios en el estado de ánimo y debilidad de los huesos. Algunas personas pueden tener un perimenopausia prolongada y difícil, de hasta 10 o 12 años. Pero, la mayoría observa que los síntomas comunes de la menopausia (como los cambios de estado de ánimo y los calores) son pasajeros y duran solo de 3 a 5 años. (Wen, 2019)

El estilo de vida de la mujer repercute en la menopausia. Aquellas que llevan un estilo de vida más saludable retrasan la aparición de esta etapa. Sin embargo, existen otros factores que pueden influir y provocar una menopausia temprana como el sedentarismo y el tabaco. (Alcívar, 2018)

Reemplazar las hormonas que ya no son producidas por los ovarios, pueden ayudar a disminuir los cambios que genera la menopausia, por eso se habla de un tratamiento Hormonal el cual consiste en reemplazar las hormonas femeninas, llamado también terapia de reemplazo hormonal (TRH), aunque existe también la terapia de sustitución de hormonas que puede usarse de manera oral, parches para la piel, geles, inyecciones o cremas. (Sinaí, 2016)

MENOPAUSIA

La menopausia es el instante biológico del cese definitivo de la menstruación y hace parte del climaterio, etapa del ciclo vital de la mujer, que sigue a la reproductiva, sin extremos bien definidos aunque en general se consideran los 40-59 años. (Álvaro Monterrosa-Castro, 2017)

La perimenopausia incluye el periodo inmediatamente antes de la menopausia (cuando las características endocrinológicas y biológicas de la menopausia comienzan a manifestarse) y el primer año después de la menopausia. La posmenopausia se define como el periodo a partir de la fecha de la última menstruación, sin importar si la menopausia fue inducida o espontánea. (Vidalc, 2016)

La menopausia no debe ser considerada sinónimo de deterioro o enfermedad, por el contrario, constituye un periodo de adaptación, cambio y reflexión sobre las dimensiones fisiológicas, sociales, culturales y laborales de la mujer que experimenta esta etapa. Es por esto que el abordaje de estas pacientes, en términos de calidad de vida, debe llevar consigo una perspectiva orgánica, psíquica y sociológica, con un alto componente subjetivo. (Lopera-Valle, Parada-Pérez, Martínez-Sánchez, Jaramillo-Jaramillo, & Rojas-Jiménez, scielo, 2016)

EPIDEMIOLOGIA

Las mujeres comienzan un cese gradual de la fertilidad alrededor de los 38 años, seguido de un período aproximado de 10 años hasta llegar a la pérdida completa de la actividad folicular, presentándose la menopausia entre los 50 y 52 años de edad.

En este orden de ideas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declara que en pocos años se alcanzarán los 750 millones de mujeres posmenopáusicas a nivel mundial. (Lopera-Valle, Parada-Pérez, Martínez-Sánchez, Jaramillo-Jaramillo, & Rojas-Jiménez, scielo, 2016)

MANIFIESTACIONES CLINICAS

La mujer puede experimentar muchos cambios fisiológicos durante esta transición:

- Irregularidad del ciclo menstrual
- Fluctuación de la fertilidad.
- Síntomas vasomotores
- Alteración del sueño

- Depresión y ansiedad
- Síntomas urogenitales
- Disfunción sexual (BethPotterMDSarinaSchragerMD, 2018)

Durante la transición menopáusica, hay un aumento de 2 veces en el riesgo de síntomas depresivos.

La prevalencia de la interrupción del sueño varía entre el 39% y el 47% en la perimenopausia y el 35% y el 60% en la posmenopausia. (BethPotterMDSarinaSchragerMD, 2018)

Las mujeres premenopáusicas tienen menor riesgo e incidencia de hipertensión arterial en comparación con los hombres de la misma edad. Este fenómeno se debe a los efectos beneficiosos de estrógenos y andrógenos en la modulación y control de la presión arterial, incluida la función endotelial, el sistema nervioso simpático y el sistema renina angiotensina. Pero esta ventaja para las mujeres desaparece gradualmente después de la menopausia. (Lopera-Valle, Parada-Pérez, Martínez-Sánchez, Jaramillo-Jaramillo, & Rojas-Jiménez, SICELo, 2018)

TABLA 1. SINTOMAS SISTEMA REPRODUCTOR FEMENINO			
SINTOMAS VAGINALES	VULVO-	SINTOMAS SEXUALES	SINTOMAS URINARIOS
<ul style="list-style-type: none"> • Sequedad vaginal • Ardiente • Irritación vulvar • Secreción vaginal • Retracción introital • Disminución de la elasticidad vaginal. 		<ul style="list-style-type: none"> • Dispareunia • Sangrado con el coito • Disminución de la lubricación con excitación. 	<ul style="list-style-type: none"> • Disuria • Frecuencia urinaria • Tracto urinario recurrente infecciones

(BethPotterMDSarinaSchragerMD, 2018)

TABLA 2. MANIFESTACIONES CLINICAS	%
Enfermedades cardiovasculares (Zilberman, 2017)	60%
Hipertensión arterial (Mildren del Sueldo, 2017)	82%
Trastornos de ansiedad (Vidalc, 2016)	18.1%
Síndrome Metabólico (Sara Rojas J.a, 2014)	60 %
Disfunción sexual (Andrea Del Pilar Muñoz D.1, 2016)	38%-64%
Interrupción del sueño	39%
Demencia (Mildren del Sueldo, 2017)	82%

FISIOLOGIA

Las células germinales primordiales, que son aproximadamente 5 millones, tienen un origen extragonadal que durante la embriogénesis migran a la gónada, donde se forman los folículos ováricos que estarán en diferentes estadios de maduración. Al nacimiento habrá unos 600,000 ovocitos detenidos en la primera división meiótica, que al alcanzar la adolescencia por influencia hormonal irán aumentando de tamaño, es decir, irán alcanzando grados de maduración diferente, y este proceso se volverá cíclico y continuo a lo largo de unos años iniciada la menarca, que es la primera menstruación. A esta secuencia cíclica la conocemos como ciclo menstrual. (Ana Paola, 2018)

Durante el ciclo menstrual normal, el ovario produce una secuencia de hormonas para que ocurra el sangrado menstrual.

El sistema hormonal femenino, consta de tres grupos de hormonas:

1. Una hormona liberadora hipotalámica, denominada gonadoliberina u hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).
2. Las hormonas adenohipofisarias, hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), ambas secretadas en respuesta a la hormona liberadora GnRH del hipotálamo.
3. Las hormonas ováricas, estrógenos y progesterona, secretadas por los ovarios en respuesta a las dos hormonas sexuales femeninas adenohipofisarias. (HALL G. Y., 2016)

La producción de estas hormonas sexuales depende de la presencia de ovocitos viables, de un estroma ovárico normal y de la producción de FSH y LH en cantidades suficientes.

Existen una variedad de estrógenos naturales; los más importantes son el estradiol, la estrona y el estriol. (HALL G. Y., 2016)

Este patrón rítmico recibe el nombre de ciclo sexual mensual femenino. La duración de cada ciclo es, por término medio, de 28 días, si bien puede ser de tan solo 20 días o tan largo como 45 días en algunas mujeres.

Los ovarios no estimulados por estas hormonas permanecen inactivos, como ocurre durante la niñez, durante la cual la secreción de gonadotropinas es casi nula.

Entre los 9 y los 12 años de edad, la hipófisis comienza a secretar cada vez más FSH y LH, lo que culmina con la iniciación de los ciclos sexuales mensuales normales entre los 11 y los 15 años. Este período de cambio se denomina pubertad y el momento de aparición del primer ciclo menstrual, menarquia. (HALL G. Y., 2016)

CICLO OVÁRICO

- **FASE FOLICULAR**

En la niña recién nacida, cada óvulo está rodeado por una única capa de células de la granulosa, conjunto al que se denomina folículo primordial.

Durante la niñez, se cree que las células de la granulosa nutren al óvulo y secretan un factor inhibitor de la maduración del ovocito, que lo mantiene en su estado primordial, detenido durante todo este tiempo en la profase de la división meiótica. (HALL G. Y., 2016)

Después, tras la pubertad, cuando la adenohipófisis comienza a secretar FSH y LH en grandes cantidades, los ovarios y, en su interior, algunos de sus folículos inician el crecimiento.

La primera fase del desarrollo folicular es un moderado crecimiento del propio óvulo, que aumenta dos a tres veces de diámetro.

Esta fase se sigue, en algunos folículos, del desarrollo de nuevas capas de células de la granulosa. Estos folículos se denominan folículos primarios. (HALL G. Y., 2016)

Desarrollo de los folículos antrales y vesiculares

Durante unos pocos días al comienzo de cada ciclo sexual mensual femenino, las concentraciones de FSH y LH secretadas en la adenohipófisis experimentan un aumento ligero o moderado; el ascenso de FSH es algo mayor y precede en unos días al de LH.

Estas hormonas, sobre todo la FSH, inducen el crecimiento acelerado de 6 a 12 folículos primarios cada mes. (HALL G. Y., 2016)

El efecto inicial es la proliferación rápida de las células de la granulosa, con lo que las capas de dichas células se multiplican. Además, las células fusiformes, derivadas del intersticio ovárico, se agrupan formando varias capas por fuera de las células de la granulosa, dando origen a una segunda masa de células denominada teca. (HALL G. Y., 2016)

Esta se divide en dos capas. En la teca interna, las células adoptan características epitelioides similares a las de las células de la granulosa y desarrollan la capacidad de secretar hormonas sexuales esteroideas adicionales (estrógenos y progesterona).

La capa externa, o teca externa, es una cápsula de tejido conjuntivo muy vascularizada que reviste al folículo en desarrollo.

Tras la fase proliferativa inicial de crecimiento, que dura unos días, la masa de células de la granulosa secreta un líquido folicular que contiene una elevada concentración de estrógenos. (HALL G. Y., 2016)

La acumulación de este líquido hace que aparezca una cavidad, o antro, en el interior de la masa de células de la granulosa

El crecimiento inicial del folículo primario hasta la etapa antral depende sobre todo de la FSH sola. Después se produce un crecimiento muy acelerado, que forma folículos mucho más grandes denominados folículos vesiculares. (HALL G. Y., 2016)

Este crecimiento acelerado se debe a que:

1. Se secretan estrógenos al interior del folículo, lo que hace que las células de la granulosa formen cantidades crecientes de receptores de FSH, lo que produce un efecto de retroalimentación positiva, haciendo que las células de la granulosa sean incluso más sensibles a la FSH.

2. La FSH hipofisaria y los estrógenos se asocian para estimular también a los receptores de LH en las células de la granulosa originales, permitiendo así la estimulación de estas células por la LH, además de por la FSH, e induciendo un rápido incremento de la secreción folicular.

3. La cantidad creciente de estrógenos del folículo, más el aumento de la LH hipofisaria, actúan en conjunto para inducir la proliferación de las células tecaes del folículo y promover su secreción. Por tanto, una vez que los folículos antrales comienzan a crecer, su desarrollo posterior es muy rápido. El óvulo también aumenta unas tres o cuatro veces más de diámetro, lo que hace que el diámetro total del óvulo sea hasta 10 veces superior, con un incremento de masa de 1.000 veces. Cuando el folículo crece, el óvulo queda sepultado en un cúmulo de células de la granulosa situadas en un polo del folículo. Solo un folículo madura por completo cada vez y los demás sufren atresia. Transcurrida al menos 1 semana de crecimiento, pero antes de que se produzca la ovulación, uno de los folículos comienza a crecer más que los demás, y los 5 a 11 folículos restantes empiezan a involucionar (un proceso denominado atresia); se considera que estos folículos se vuelven atrésicos. La causa de esta atresia no está clara, aunque se ha propuesto la siguiente: las grandes cantidades de estrógenos procedentes del folículo de crecimiento más rápido actúan sobre el hipotálamo, reduciendo todavía más la secreción de FSH por la adenohipófisis y se cree que de esta manera bloquean el crecimiento de los folículos menos desarrollados. Así, el folículo más grande continuará su crecimiento por efecto de su retroalimentación positiva intrínseca, mientras que todos los folículos restantes detienen su crecimiento y, de hecho, involucionan. Este proceso de atresia es importante, pues en condiciones normales permite que solo uno de los folículos crezca lo suficiente cada mes para ovular, con lo que se suele evitar que se desarrolle más de un feto

en cada embarazo. El único folículo que alcanza un tamaño de 1 a 1,5 cm en el momento de la ovulación se denomina folículo maduro. (HALL G. Y., 2016)

- OVULACIÓN

La ovulación de la mujer que tiene un ciclo sexual femenino normal de 28 días se produce 14 días después del comienzo de la menstruación. Poco tiempo antes de la ovulación, la pared externa del folículo, que hace relieve, se hincha con rapidez y una pequeña zona del centro de la cápsula folicular, denominada estigma, forma una protuberancia similar a un pezón. En otros 30 min, más o menos, el líquido folicular comienza a rezumar a través del estigma y unos 2 min más tarde el estigma sufre una gran rotura y un líquido más viscoso, que ha ocupado la porción central del folículo, se vierte hacia fuera. Este líquido viscoso lleva consigo al óvulo rodeado por una masa de varios miles de pequeñas células de la granulosa denominadas corona radiada. (HALL G. Y., 2016)

El pico de hormona luteinizante es necesario para que se produzca la ovulación

La LH es necesaria para el crecimiento folicular final y la ovulación. Sin esta hormona, incluso aunque estén disponibles grandes cantidades de FSH, el folículo no progresa hasta la etapa de la ovulación.

Unos 2 días antes de la ovulación, el ritmo de secreción de LH por la adenohipófisis sufre un notable aumento, multiplicándose de 6 a 10 veces hasta alcanzar su máximo unas 16 h antes de la ovulación.

La FSH también aumenta dos o tres veces al mismo tiempo y las dos hormonas actúan de forma sinérgica para hacer que el folículo se hinche con rapidez en los últimos días previos a la ovulación. (HALL G. Y., 2016)

La LH tiene también el efecto específico de convertir a las células de la granulosa y de la teca en células secretoras, principalmente de progesterona. Por tanto, el ritmo de secreción de estrógenos comienza a disminuir aproximadamente 1 día antes de la ovulación, a la vez que empiezan a secretarse cantidades crecientes de progesterona. (HALL G. Y., 2016)

Es en este entorno de: 1) crecimiento rápido del folículo; 2) disminución de la secreción de estrógenos tras una larga fase de secreción excesiva, y 3) comienzo de la secreción de progesterona, en el que tiene lugar la ovulación. Sin el pico inicial preovulatorio de LH, aquella no puede ocurrir. Inicio de la ovulación La figura 82-6 muestra el esquema del inicio de la ovulación. Obsérvese en especial la función de la gran cantidad de LH secretada por la adenohipófisis. (HALL G. Y., 2016)

Esta LH induce la secreción rápida de hormonas esteroideas foliculares, que contienen progesterona.

En pocas horas se producen dos hechos, ambos necesarios para la ovulación:

1. La teca externa (es decir, la cápsula del folículo) comienza a liberar enzimas proteolíticas de los lisosomas, que disuelven la pared de la cápsula folicular debilitándola, causando así una hinchazón adicional de todo el folículo y la degeneración del estigma.
2. Al mismo tiempo, se produce el crecimiento rápido de nuevos vasos sanguíneos en el interior de la pared del folículo y comienzan a secretarse prostaglandinas (hormonas locales que provocan vasodilatación) en los tejidos foliculares.

Estos dos efectos producen trasudación de plasma al interior del folículo, que también contribuye a que este se hinche. Por último, la combinación de la hinchazón del folículo con la degeneración simultánea del estigma hace que el folículo se rompa y expulse el óvulo.

- FASE LÚTEA

Durante las primeras horas tras la expulsión del óvulo del folículo, las células de la granulosa y de la teca interna que quedan se convierten con rapidez en células luteínicas. Aumentan dos veces o más de diámetro y se llenan de inclusiones lipídicas que les dan un aspecto amarillento. Este proceso recibe el nombre de luteinización y el conjunto de la masa de células se denomina cuerpo lúteo. (HALL G. Y., 2016)

También crece en el interior del cuerpo lúteo una neovascularización bien desarrollada.

Las células de la granulosa del cuerpo lúteo desarrollan un extenso retículo endoplásmico liso que forma grandes cantidades de las hormonas sexuales femeninas progesterona y estrógenos.

Las células de la teca producen principalmente los andrógenos androstenodiona y testosterona, en vez de hormonas sexuales femeninas. Sin embargo, la mayor parte de estas hormonas son convertidas por la enzima aromatasa en estrógenos, hormonas femeninas, por las células de la granulosa. (HALL G. Y., 2016)

El cuerpo lúteo crece normalmente hasta alcanzar 1,5 cm de diámetro, alcanzando este estadio de desarrollo unos 7 a 8 días después de la ovulación. Después, comienza a involucionar y termina por perder su función secretora, así como su característico aspecto amarillento lipídico, lo que sucede unos 12 días después de la ovulación, convirtiéndose en el llamado corpus albicans; en las siguientes semanas. El corpus albicans es sustituido por tejido conjuntivo y al cabo de algunos meses termina por ser reabsorbido. (HALL G. Y., 2016)

El cuerpo lúteo es un órgano con enorme capacidad secretora y produce grandes cantidades tanto de progesterona como de estrógenos.

Después que la LH actúa sobre las células de la granulosa y de la teca para inducir la luteinización, las células luteínicas neoformadas parecen estar programadas para seguir una secuencia preestablecida de: 1) proliferación; 2) aumento de tamaño, y 3) secreción, seguida luego de 4) degeneración. Todo ello ocurre en unos 12 días. (HALL G. Y., 2016)

Esta hormona inhibe la secreción de FSH por la adenohipófisis. En consecuencia, las concentraciones sanguíneas de FSH y de LH descienden a valores muy bajos y la pérdida de estas hormonas hace que el cuerpo lúteo degenera por completo, un proceso denominado involución del cuerpo lúteo. (HALL G. Y., 2016)

La involución final se produce casi exactamente al final del 12.º día de vida del cuerpo lúteo, es decir, alrededor del 26.º día del ciclo sexual femenino normal, 2 días antes del comienzo de la menstruación. (HALL G. Y., 2016)

En ese momento, la interrupción brusca de la secreción de estrógenos, de progesterona y de inhibina por el cuerpo lúteo elimina la inhibición por retroalimentación de la adenohipófisis, permitiendo que comience de nuevo la secreción de cantidades crecientes de FSH y LH.

Ambas hormonas inician el crecimiento de nuevos folículos, para comenzar un nuevo ciclo ovárico. (HALL G. Y., 2016)

FISIOPATOLOGÍA

Durante el ciclo menstrual normal, el ovario produce una secuencia de hormonas para que ocurra el sangrado menstrual. Esta secuencia es inducida por las gonodotropinas de la hipófisis. Bajo la influencia de la hormona luteinizante (LH), el colesterol es convertido en la teca del folículo ovárico en pregnenolona; ella es el sustrato para todas las hormonas sexuales del ovario y, bajo la influencia de enzimas, en la teca, granulosa y las células luteales se producen estrógenos, andrógenos y progestágenos. La producción de estas hormonas sexuales depende de la presencia de ovocitos viables, de un estroma ovárico normal y de la producción de FSH y LH en cantidades suficientes. Existen una variedad de estrógenos naturales; los más importantes son el estradiol, la estrona y el estriol. La estrona es producida a partir de la androstenediona, en tanto que el estradiol es un derivado de la testosterona. En ambos procesos, interviene un sistema enzimático irreversible dependiente de la aromatasas. Sin embargo, entre ellas existe un mecanismo de reconversión dependiente de la enzima 17 β hidroxisteroide deshidrogenasa, cuyo equilibrio se inclina a producir más estradiol. (Salvador D. J., 2018)

Los estrógenos tienen efectos muy diversos. En el ovario, estimulan la síntesis de receptores para la hormona folículo estimulante (FSH), de modo que contribuyen al desarrollo y crecimiento de los folículos. En el endometrio, inducen a la proliferación del epitelio y el crecimiento de la capa esponjosa y compacta, favoreciendo el desarrollo de glándulas, de los vasos sanguíneos y del tejido estromal. En el miometrio, promueven la síntesis de proteínas, la hiperplasia y la hipertrofia del músculo uterino, también incrementan la producción de actinmiosina y de las contracciones uterinas. En las trompas de Falopio, producen proliferación del epitelio y aparecen células vibrátiles que contribuyen a conducir al óvulo. A nivel del cuello uterino, hacen producir a las glándulas mucosas un moco filante, con alto contenido de agua, y dilata el conducto endocervical. En la vagina, prolifera el epitelio, con descamación de las células superficiales y acumulación de glicógeno en el epitelio. Los labios mayores y menores se vuelven turgentes y elásticos. A nivel de la glándula mamaria,

estimulan la proliferación de los conductos glandulares, el desarrollo del estroma, la acumulación de tejido adiposo, aumentan la pigmentación de los pezones y activan el epitelio acinar, para que pueda responder a la progesterona y prolactina. En la hipófisis, los estrógenos ejercen un mecanismo de retroalimentación negativa sobre la síntesis de hormona folículo estimulante, mientras que tiene una acción positiva sobre la producción de hormona luteinizante. Los estrógenos también participan en muchos procesos metabólicos, como la retención de agua y sodio en los tejidos; producen hiperglicemia, hipercetonemia, elevan el colesterol HDL, reducen los triglicéridos. Desde el punto de vista vascular, estimulan la circulación periférica, producen hemodilución por retención hídrica y disminuyen la hemoglobina y el número de eritrocitos. En los huesos, estimulan la fijación y mineralización de la matriz ósea, promueven el depósito de calcio, estimulan el cierre de las epífisis. Tienen acción trófica sobre la piel, favoreciendo el desarrollo de las fibras elásticas. En el sistema nervioso central, las acciones son muy complejas, activan las catecolaminas, los catecolestrógenos, dopamina, noradrenalina y endorfinas. En cuanto a los progestágenos, sus efectos más importantes se ven en el endometrio, donde desencadena la fase secretora, que facilita la nidación ovular. (Salvador D. J., 2018)

También, inhibe la contractibilidad uterina, cierra el canal endocervical, modifica el moco cervical, tornándolo más espeso y viscoso. En las trompas de Falopio, estimulan los movimientos centrípetos, que contribuyen al desplazamiento del óvulo hacia el útero. En la glándula mamaria, inducen la proliferación de los acinos glandulares. A nivel central, tienen un efecto de retroalimentación negativo sobre la producción de la hormona luteinizante, inducen incremento de la temperatura corporal. Tienen además un efecto anabólico, aumentando el depósito tisular de los lípidos y carbohidratos, estimulan la síntesis de proteínas y disminuyen la retención de sodio y agua en los tejidos. Los andrógenos, en la mujer, tienen una acción antagónica con los estrógenos, cuya importancia depende de los niveles circulantes de ambas hormonas. Antes de la menopausia, carecen de valor clínico importante, mientras cuando descienden los estrógenos en la posmenopausia, inducen cierto grado de masculinización, que se manifiesta en la atrofia de los labios mayores y menores, el crecimiento del clítoris, la aparición de vello, cambios de la tonalidad de la voz. A nivel metabólico, estimulan la síntesis proteica, la elevación del glucógeno hepático, disminuyen la cetogénesis e incrementan la retención de agua y sodio. (Salvador D. J., 2018)

Tabla 3. Cambios hormonales en la menopausia.			
	Transición menopáusica		Postmenopausia temprana
	Temprana	Tardía	
Inhibina B	↓	↓↓	↓↓↓
Hormona Anti-mülleriana	↓	↓↓	↓↓↓
FSH	↑	↑↑	↑↑↑ FSH/LH >1
Estradiol	Normal	↓↓	Estradiol ↓↓↓ Estrona ↑
Duración ciclos	Variable	Ausencia de dos o más ciclos Hipermenorrea/Amenorrea	Amenorrea
Ovulaciones	Ocasionales	Aumento ciclos anovulatorios	No
Otros		Inicio síntomas vasomotores	Síntomas vasomotores

Tomado de: (Luna & Nicolás, ELSEVIER, 2017)

ENDOCRINOLOGÍA DEL ENVEJECIMIENTO OVÁRICO

El envejecimiento del ovario es un fenómeno que comienza desde el mismo momento de su formación. En esta glándula concurren dos fenómenos fisiológicos paralelos en el tiempo: la acción hormonal y la función reproductiva. Su complementariedad hace que sufran un envejecimiento sincrónico, aunque se ha marcado un desfase (calculado en unos ocho años) entre la desaparición completa de la función reproductiva y la de la producción hormonal. Por eso, el primer signo del declinar ovárico será precisamente la dificultad reproductiva.

Paralelo al declinar en la reserva ovocitaria, también se observa una disminución de su calidad. De hecho, se acepta que esta dificultad reproductiva viene dada más por cuestiones de calidad ovocitaria que de cantidad de folículos. El factor determinante de la calidad

embrionaria es el incremento de las aneuploidías (portar un número impar de cromosomas). Las más frecuentes son las trisomías y se deben a alteraciones de los mecanismos de regulación del huso meiótico de los ovocitos. Se desconoce cuáles son los factores que predisponen a los ovocitos humanos a padecer aneuploidías, por qué unas veces se presentan tras la separación prematura de las cromátides durante la primera meiosis, y otras como resultado de la no disyunción en la segunda meiosis. Pero, dentro de las hipótesis postuladas para justificarlas, las más interesantes abogan por una menor disponibilidad de energía celular proporcionada por las mitocondrias. No olvidemos que los ovocitos son las células más grandes del organismo y requieren un gran consumo energético. En este sentido, puede que el envejecimiento ovárico no comience en el propio ovocito (o sólo en él), pues esta disminución en el número de mitocondrias también se advierte con el envejecimiento de las células de la granulosa. A nivel endocrino, la primera manifestación del envejecimiento ovárico es su insensibilidad a la estimulación de las gonadotrofinas. La elevación de la FSH justifica que existan ovulaciones espontáneas y niveles estrogénicos no demasiado bajos al principio del cuadro, pero la progresiva reducción folicular, y con ello la menor disponibilidad de células de la granulosa, disminuye la secreción de los péptidos ováricos que controlan su producción, fundamentalmente la inhibina B. El progresivo aumento de la FSH será, a su vez, responsable de la maduración irregular de los folículos que van quedando y con ello de una alteración de su desarrollo. Esto se traduce en una reducción de la fase folicular, sustrato biológico del acortamiento del ciclo. Ambas gonadotrofinas seguirán elevándose aunque no de una manera afín: la FSH lo hace de una forma más precoz e intensa que la de la LH, diferencia que se explica por tener una mayor cantidad de sustancias ováricas inhibitoras que la regulan y por su mayor vida media plasmática. Por el contrario, los niveles de LH fluctúan mucho más al ser más sensibles a la acción estrogénica. En cuanto al GnRH, su secreción también empieza a hacerse irregular como respuesta a la disminución de los niveles periféricos de los péptidos ováricos. Antes del desgaste total de los folículos en desarrollo, el aumento de la LH estimula en la teca la producción de andrógenos. Esta es una de las causas de que se incremente el riesgo de padecer una enfermedad cardiovascular. Con el tiempo, los cada vez más escasos folículos son también menos sensibles al estímulo de las gonadotrofinas y se pasa a un estado de anovulación mantenida, con la reducción consecuente de la síntesis de progesterona. Este descenso, aparte de modificar el patrón cíclico de los

cambios endometriales, altera la secreción de la LH, y se produce una luteinización prematura de los folículos en desarrollo. El resultado final es una disminución de la síntesis de todos los esteroides ováricos. Como consecuencia, el endometrio no prolifera y se prolonga el periodo de amenorrea. El final es la menopausia. (Begoña Díaz de la Noval, 2014)

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

Niveles arriba de 25 UI/L de FSH se observan en transición a la menopausia y en la posmenopausia, y es la amenorrea por más de 12 meses lo que marca la menopausia.

La medición de FSH o de hormona antimulleriana será en casos con duda diagnóstica o en mujeres con histerectomía para el diagnóstico de menopausia o transición a la menopausia.

El metabolismo de los lípidos, de la glucosa, las distribuciones de grasa en el centro del cuerpo se alteran en la transición de la menopausia o menopausia con incremento del riesgo cardiovascular, y aumento del síndrome metabólico.

R: La evaluación integral de la mujer en etapa climatérica debe incluir los siguientes estudios:

- Citología cervico-vaginal.
- Perfil de lípidos.
- Glucosa sérica.
- Mastografía basal por lo menos un año antes.
- Ultrasonido pélvico.
- Examen general de orina.
- TSH sérica. (Alberto Alvarado-García, 2015)

TRATAMIENTO

El tratamiento de las alteraciones clínicas se divide en farmacológico y no farmacológico. El farmacológico contiene dos subgrupos:

- El tratamiento hormonal, que se hace con base en estrógenos o progestágenos.
- El tratamiento no hormonal, que se basa en inhibidores de recaptura de serotonina y norepinefrina, como la clonidina, la gabapentina o la veraliprida.

Se debe ofrecer, de primera línea, tratamiento hormonal (estrógeno o estrógenos progestágenos) o no hormonal cuando haya contraindicación (desvenlafaxina, venlafaxina o clonidina) para el tratamiento de las alteraciones de la transición a la menopausia o menopausia. (Alvarado-García, y otros, 2015)

Tratamiento hormonal

La terapia hormonal (TH) ha demostrado ser la más eficaz para el control de los síntomas vasomotores y la atrofia urogenital del climaterio. Las principales indicaciones para el uso de TH para controlar las alteraciones del climaterio son las siguientes:

- Síntomas vasomotores (bochornos, sudoraciones o taquicardias).
- Atrofia vulvovaginal (dolor al coito o dispareunia, quemazón, resequedad).
- Prevención de osteoporosis en posmenopáusicas (en pacientes con factores de riesgo para osteoporosis) siempre y cuando no exista contraindicación. (Alvarado-García, y otros, 2015)

Esquemas hormonales

De acuerdo con la forma de administración del estrógeno, progesterona o progestinas, existen diferentes esquemas de TH combinada:

Terapia cíclica.

- Cíclico-combinado.
- Continuo cíclico (secuencial).
- Continuo cíclico (secuencial) de ciclo largo.
- Continuo combinado.
- Intermitente combinado.

La TH combinada (estrógeno-progestágeno) está indicada en mujeres con útero íntegro para reducir el riesgo de hiperplasia o cáncer de endometrio.

El esquema de TH será seleccionado según la etapa del climaterio; en la etapa de transición y perimenopausia se recomiendan esquemas combinados secuenciales; en la posmenopausia, un esquema continuo combinado. (Alvarado-García, y otros, 2015)

La elección del esquema de administración de la TH combinada dependerá de la elección de la paciente en cuanto a si desea o no continuar con sangrados cíclicos.

La TH cíclica está indicada en mujeres con útero en la perimenopausia que desean continuar con ciclos menstruales. (Alvarado-García, y otros, 2015)

En nuestro medio los esquemas más recomendados son la terapia cíclica continua (también denominada secuencial): el estrógeno se utiliza todos los días con el agregado de progestágeno 10 a 14 días por mes.

Terapia continua combinada: emplea dosis fijas de estrógeno-progestágeno diariamente.

Para la selección de la progestina se deberá tomar en cuenta además de protección endometrial, su tolerancia y su impacto en el metabolismo y sus efectos mineralocorticoides, glucocorticoides, y androgénicos. (Alvarado-García, y otros, 2015)

Tabla 4. Tratamiento farmacológico	
Hormonal	No hormonal
<ul style="list-style-type: none">• Estrógenos• Progestágenos• Estrógenos + progestágenos	<ul style="list-style-type: none">• Inhibidores de la recaptura de serotonina

Figura tomada de: (Jiménez & Rincón, 2018)

Tratamiento no hormonal

Los fármacos no hormonales que han mostrado eficacia para atenuar los síntomas vasomotores se dividen en:

1. Fármacos

- Los inhibidores de recaptura de serotonina y norepinefrina (desvenlafaxina o venlafaxina).
- La clonidina, la gabapentina.
- La veraliprida.

2. Fitoterapia

- Ginsen.
- Camote mexicano.
- Valeriana.
- Derivados de soya (isoflavonas, genisteína, daitseína), lignanos (cereales, frutas, vegetales) y semillas

- Cumestanos (alfalfa)

La terapia no hormonal está indicada cuando existe contraindicación para la misma en el control del síndrome vasomotor o en pacientes que no aceptan la

TH. Muestra mayor utilidad en pacientes con síntomas vasomotores leves. El fármaco inhibidor de recaptura de serotonina y norepinefrina que ha mostrado mayor efectividad en el control de los síntomas vasomotores es la desvenlafaxina. (Alvarado-García, y otros, 2015)

En México, la COFEPRIS, por medio del Centro Nacional de Farmacovigilancia, emitió recomendaciones de seguridad en mayo de 2009 respecto al uso de veraliprida. Estas siguen estando vigentes y son las siguientes:

- Se indican solo para el control de crisis vasomotoras y manifestaciones psicofuncionales del climaterio.
- Respetar el esquema terapéutico de uso diario de en dosis de 100 mg por 20 días con 10 días de descanso. Se debe vigilar y dar un seguimiento estrecho para la detección de efectos de discinecias.
- Hay que realizar un seguimiento estrecho y reportar cualquier sospecha de reacción adversa.

El uso de veraliprida como tratamiento no hormonal para el control de síntomas vasomotores en el climaterio debe ser contemplado bajo prescripción médica exclusivamente en dosis recomendadas por la COFEPRIS y con vigilancia médica estrecha en pacientes que tengan mínimas posibilidades de efectos neurológicos; con estos se deben evitar los efectos secundarios más serios que sean motivo de interrupción del tratamiento.

Los medicamentos no hormonales para el control de síntomas vasomotores deberán ser de segunda línea en pacientes que no desean el uso de TH o en los que exista contraindicación; asimismo, se debe informar que no han mostrado mayor eficacia confiable que la TH simple o combinada.

Las pacientes que consuman tratamientos alternativos deben ser advertidas de los efectos adversos, ya que no entran como productos regulatorios con control sanitario. (Alvarado-García, y otros, 2015)

BIBLIOGRAFÍA

1. Alberto Alvarado-García, a. T.-Q.-P.-C.-P.-R.-A.-L. (2015). *Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y posmenopausia*.
2. Alcívar, E. (2018). *Cuidate*. Recuperado el 18 de Enero de 2019, de <https://cuidateplus.marca.com/sexualidad/diccionario/menopausia.html>
3. Alvarado-García, A., Hernández-Quijano, T., Negrín-Pérez, M. C., Ríos-Castillo, B., Valencia-Pérez, G. U., & Vital-Reyes, V. S. (2015). Guía de práctica clínica. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.*, 214-25.
4. Álvaro Monterrosa-Castro, L. C.-M.-M. (2017). *SCIELO*. Obtenido de <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v30n4/0121-0793-iat-30-04-00376.pdf>
5. Ana Isabel Molina Medina, C. A. (2015). *formacionasunivep*. Obtenido de <https://formacionasunivep.com/documents/publicaciones/investigacion-en-salud-y-envejecimiento-volumenII.pdf#page=94>
6. Ana Paola, T. J. (2018). *SCIELO*. Obtenido de <http://www.scielo.org.mx/pdf/facmed/v61n2/2448-4865-facmed-61-02-51.pdf>
7. Andrea Del Pilar Muñoz D.1, a. P. (2016). Obtenido de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262016000300002
8. Begoña Díaz de la Noval, J. F. (Mayo de 2014). *Menoguía*. Obtenido de file:///C:/Users/user/Desktop/MENOGUIA-MENOPAUSIA-PRECOZ-AEEM_ASACO.pdf
9. BethPotterMDSarinaSchragerMD, M. M. (2018). Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0095454318300745?via%3Dihub>
10. Bueno, M. C. (2013). *SCIELO*. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000400013
11. HALL, G. Y. (2016). *TRATADO DE FISIOLOGÍA MÉDICA*. Mississippi: ELSEVIER.
12. HALL, G. Y. (2016). *TRATADO DE FISIOLOGÍA MÉDICA*. Mississippi: ELSEVIER.
13. Jiménez, A. P., & Rincón, J. M. (2018). *Medigraphic*. Recuperado el 18 de Enero de 2019, de <http://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2018/un182j.pdf>

14. Lopera-Valle, J. S., Parada-Pérez, A. M., Martínez-Sánchez, L. M., Jaramillo-Jaramillo, L. I., & Rojas-Jiménez, S. (2016). *scielo*. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000300010
15. Lopera-Valle, J. S., Parada-Pérez, A. M., Martínez-Sánchez, L. M., Jaramillo-Jaramillo, L. I., & Rojas-Jiménez, S. (2018). *SICELO*. Obtenido de http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1816-89492018000100065
16. López-Teijón, D. M., Amorós, D. L., Miravittles, D. M., Álvarez, D. M., Andrade, D. P., & Benigna, D. M. (2018). *EL BLOG DE LA FERTILIDAD*. Recuperado el 17 de Enero de 2019, de <https://institutomarques.com/conocenos/equipo-medico/>
17. Luna, S. A. (2017). *FISTERRA*. Obtenido de <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/menopausia-terapia-hormonal/>
18. Luna, S. A., & Nicolás, M. Á. (2017). *ELSEVIER*. Recuperado el 17 de Enero de 2019, de <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/menopausia-terapia-hormonal/>
19. Manubens, D. M. (2018). *Women's Health Institute Barcelona*. Recuperado el 18 de Enero de 2019, de <http://www.womens.es/ginecologia/unidad-menopausia-perimenopausia/>
20. Mildren del Sueldo, A. V. (2017). *REVISTA COLOMBIANA DE CARDIOLOGIA*. Obtenido de <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
21. Monterrosa-Castro A, D.-M. (2017). *Iatreia*. Obtenido de udea.iatreia.v30n4a03.
22. Pike, R. (2018). *MedlinePlus*. Obtenido de <https://medlineplus.gov/spanish/menopause.html>
23. Rodelgo, D. T. (17 de Octubre de 2017). *Onmeda.es Para la salud*. Recuperado el 17 de Enero de 2019, de <https://www.onmeda.es/enfermedades/menopausia-diagnostico-1731-5.html>
24. Saez, E. (2017). *ONMEDA*. Obtenido de <https://www.onmeda.es/enfermedades/menopausia-definicion-1731-2.html>
25. Salvador, D. J. (2018). *Climaterio y menopausia*. Recuperado el 18 de Enero de 2019, de http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/viewFile/1092/pdf_115

26. Salvador, J. (2013). *Revista PeRuana de GinecoloGía y obstetRicia* . Obtenido de http://www.spog.org.pe/web/revista/index.php/RPGO/article/viewFile/1092/pdf_115
27. Sara Rojas J.a, J. S. (2014). *REV CHIL OBSTET GINECOL* . Obtenido de <http://www.revistasochog.cl/files/pdf/DOCUMENTOS0211.pdf>
28. Sinaí, C. M. (17 de Junio de 2016). *Corporación Médica Monte Sinaí*. Recuperado el 18 de Enero de 2019, de <http://www.hospitalmontesinaí.org/consejos-de-los-doctores/62-menopausia>
29. Vidalc, A.-L.-R. M. (2016). *sciencedirect*. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S018753371600011X>
30. Vieder, D. C. (2015). *GFMER*. Obtenido de https://www.gfmer.ch/Educacion_medica_Es/Pdf/VIEDER.PDF
31. Wen, D. L. (2019). *Planned Parenthood*. Recuperado el 18 de Enero de 2019, de <https://www.plannedparenthood.org/es/temas-de-salud/salud-y-bienestar/menopausia/que-tratamientos-existen-para-los-sintomas-de-la-menopausia>
32. Zilberman, J. (2017). *Elsevier*. Obtenido de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1889183717300879>