



UNIVERSIDAD DE GUADALAJARA

Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias
División de Ciencias Biológicas
Departamento de Ciencias Ambientales
INSTITUTO DE NEUROCIENCIAS

Efectos de la hormonoterapia y la fosfatidilserina en procesos cognoscitivos, emocionales y metabólicos en mujeres postmenopáusicas

Tesis
que para obtener el grado de

**DOCTOR EN CIENCIAS DEL COMPORTAMIENTO
(OPCIÓN NEUROCIENCIAS)**

presenta

Concepción del Carmen Hallal Osuna

Comité tutorial

Dr. Jorge Juárez González (Director)

Dra. Julieta Ramos Loyo

Dr. Emilio Gumá Díaz

Dedicado a:

Carlos, con quien comparto todos mis anhelos
y me alienta a concretar mis sueños.

A mis hijos:

Enrique Arturo y David Eduardo

A mi hija Karla Sofia, a Jorge su esposo

y a esa renovada alegría que es

mi nietecito Jorge Abraham

a todos ellos que motivan mi existencia.

A mi mamá, por su devoción a la familia.

Agradezco profundamente a cada una de las
Pacientes y amigas participantes en este estudio, pues ellas lo hicieron posible.

Particularmente agradezco al Dr. Jorge Juárez González
Excelente amigo y notable maestro que motiva la inquietud intelectual

A la Dra. Julieta Ramos Loyo
A quien aún más que las palabras de agradecimiento,
le expreso todo mi cariño, gran admiración y afecto.

Al Dr. Emilio Gumá Díaz,
Gracias porque de nuevo pude contar con él.

A mis compañeras del laboratorio,
Eliana, Cristy, Lucía y Gaby, gracias por su amistad y apoyo
Y a Maricela que emprendimos juntas esta interesante experiencia.

A cada uno de los distinguidos maestros de éste Instituto
Gracias por su generosidad al compartimos sus conocimientos.

A sus asistentes también muchas gracias.

Hago un especial y merecido reconocimiento a:
Mi estimada Coty, a Paty nuestra eficiente secretaria
y a Esther Abarca por todas sus amabilidades.

Gracias al Instituto de Neurociencias por su existencia,
porque se sigan formando siempre
Hombres y mujeres en busca del saber.

Estimado Jorge

INDICE

Introducción	1
Menopausia	6
Procesos Emocionales y Cognoscitivos	26
Depresión	32
Características psicosocs. y sexualidad	38
Procesos cognoscitivos	40
Atención	42
Memoria	45
Terapia Sustitutiva.	50
Indicaciones	56
Contraindicaciones	57
Ventajas de la THS	58
Desventajas de la THS	63
Isoflavonas o fitoestrógenos	68
Lípidos.	73
Fosfolípidos	77
Soya fuente de fosfolípidos	80
Fosfatidilserina	82
Planteamiento.	92
Hipótesis y Objetivos	96
Metodología	98

Instrumentos y técnicas de medición	99
Esquemas de tratamiento	106
Especificación de variables	106
Análisis estadístico.	107
Procedimiento	107
Resultados	109
Referencias Bibliográficas	141
Anexos	

RESUMEN

La THR para abatir la sintomatología menopáusica, ha demostrado ventajas sobre los trastornos vasomotores y en la atrofia urogenital. Le atribuyen acciones profilácticas para la osteoporosis y beneficios cognitivos y emocionales. Sin embargo, está sujeta a contraindicaciones en presencia de algunas entidades clínicas. Últimamente ha desatado fuerte polémica debido a informes que le confieren más riesgos que beneficios. Especialmente relacionados a eventos cardio-vasculares, pues estas patologías constituyen la principal causa de morbimortalidad en las mujeres adultas mayores tanto en países industrializados como en vías de desarrollo.

Realizamos este proyecto clínicoexperimental bajo dos premisas, mejorar el recurso farmacológico disponible y/o disminuir sus efectos adversos. Estudiamos los efectos de la mitad de la dosis convencional de THR y la inclusión del fosfolípido fosfatidilserina.

La primera idea surge al considerar que las dosis suprafisiológicas administradas por vía oral, pueden resultar citotóxicas para muchos tejidos que cuentan con gran número de receptores para las hormonas esteroideas, por lo que nos propusimos estudiar si con la mitad de la dosis de THR también se obtenían sus efectos y más aún, si se advertían ventajas sobre la misma en los procesos emocionales, cognoscitivos y metabólicos que evaluamos.

La segunda idea fue plantear la posibilidad de que la fosfatidilserina de lecitina de soya le confiera mayor valor medicamentoso a la THR, disminuyéndole sus efectos lipídicos adversos. a la FS le atribuyen efectos de reducción en la peroxidación de lípidos, actúa a nivel de las proteínas de la coagulación y además mejora procesos cognitivos, el estrés y la depresión.

Conducimos este experimento con participación de 90 mujeres menopáusicas saludables ($X=52.8$ edad y $X=3$ años de menopausia), asignadas aleatoriamente en 6 grupos ($n=15$ c/u) 1) THR 2 mg estradiol + 1 mg noretisterona; 2) $\frac{1}{2}$ dosis de THR; 3) FS 300 mg 2v/d; 4) THR+FS; 5) TH/2+FS; 6) placebo. Aplicamos escalas para evaluar

la sintomatología menopáusica, depresión, memoria y atención. Se cuantificaron niveles séricos del perfil lipídico, gonadotropinas, estradiol y fosfatasa alcalina.

THR generó incrementos de estradiol, colesterol, LDL, triglicéridos y fosfatasa. TH/2 aumentó el estradiol, colesterol y LDL pero los niveles de triglicéridos y fosfatasa mostraron un decremento. FS redujo cifras de estradiol, colesterol, triglicéridos y LDL, HDL no cambió. TH/2+FS tuvo un patrón con tendencias similares. Con THR+FS disminuyeron los niveles de triglicéridos. Las puntuaciones que arrojaron las escalas cognitivas y emocionales se observa una mejoría en todos los grupos.

Los resultados que obtuvimos con la mitad de la dosis de TRH nos dan la pauta para sugerir que mujeres que requieran los suplementos hormonales pero tengan riesgo en sus condiciones de salud, pueden tomar la mitad de la dosis actualmente recomendada ya que esta reducción a la THR produce similares beneficios que la dosis completa en mujeres postmenopáusicas, pero atenúa efectos cardiovasculares adversos que ejercen los lípidos sobre todo los triglicéridos. Con la mitad de la dosis inclusive se advierten algunas ventajas en los procesos emocionales y cognoscitivos, por lo tanto puede ser una mejor opción que la terapia convencional en estas mujeres o en quienes tengan una sintomatología moderada.

La FS por su parte, puede añadir un efecto cardioprotector a la THR. Pero además, los resultados arrojan un dato interesante de la fosfatidilserina en el perfil hormonal, donde frena la acción estrogénica, esto podría tener importancia en eventos donde se requiera moderar las acciones esteroides.

INTRODUCCION.

Tanto nuestra dotación genética como la influencia de factores higiénico-culturales, la alimentación, condiciones ambientales y los continuos avances tecnológicos y científicos, han permitido alcanzar una expectativa de vida cercana a los 80 años de edad. En ese contexto, las estadísticas reflejan que las mujeres son más longevas que los hombres y prácticamente un tercio de su existencia transcurren después que finalizan la etapa reproductiva.

Aunque la menopausia es una etapa fisiológica en la vida de las mujeres, también se considera como una excepción en la naturaleza ya que en la mayoría de las especies las hembras mueren poco después de concluir su ciclo fértil. En la raza humana esta característica ha resultado una estrategia evolutiva afortunada que ha permitido subsistir varios años posteriores al período reproductivo.

No obstante las mujeres viven más tiempo, no necesariamente lo hacen con buena calidad de vida, pues les ocurren alteraciones diversas en la salud física y trastornos psicológicos originados por el déficit hormonal subyacente, desde antes de que se instaure la menopausia, durante la menopausia plena y continúan hasta años después de que ha quedado bien establecida. Originalmente presentan signos y síntomas que de momento no suelen ser incapacitantes, pero a mediano y a largo plazo pueden acarrear graves consecuencias y convertirse en uno de los mayores problemas de salud pública.

Entre los principales y más frecuentes trastornos que afligen a las mujeres en esa etapa, se encuentran los síntomas vasomotores (a los que se refieren como los clásicos "bochornos"), numerosas disfunciones orgánicas, alta susceptibilidad a presentar fracturas por osteoporosis y amplia gama de manifestaciones psíquico-emocionales.

Como indudablemente el perfil demográfico denota una franca "feminización de la vejez", debemos atender las demandas en fomento a la salud de ese sector poblacional, establecer medidas profilácticas y estrategias terapéuticas eficaces que les confieran

mejores perspectivas de vida. A ese respecto, desde hace décadas se trata de instaurar la terapéutica hormonal sustitutiva o de reemplazo (THR), que pretende remitir los síntomas deprivativos que sustentan la menopausia y a la vez, algunos de los trastornos coincidentes con el envejecimiento, en virtud de la estrecha interrelación que existe entre ambos procesos o etapas de transición fisiológica.

De las alteraciones del síndrome menopáxico, hasta ahora la THR es la que mejor remite los síntomas vasomotores y la atrofia urogenital, argumentan que previene la pérdida de hueso y reduce el promedio de caídas y fracturas, asignándole importante papel en el tratamiento de la osteoporosis y también le señalan efectos antioxidantes (Christiansen y Riis, 1990; Randeli, Honkanen y col, 2000; Wu, Ames y col, 2002; Tranquilli, Mazzanti y col, 1995).

Otros estudios clínicos y experimentales aducen resultados favorables en la cognición, con efectos neuroprotectores en la prevención de la enfermedad de Alzheimer, en el comportamiento y en desórdenes neuropsiquiátricos (Cordey, Gundimeda y col, 2003; Polo-Kantola, Portin y col, 1998; Fillit, 2002; Zandi, Carlson y col, 2002 y Osterlund, 2002).

Sumino, Ichikawa y col, (2003); Konukoglu, Serin y Ercan, (2002) y Binder, Williams y col, (2001) refieren que la THR disminuye la resistencia a la insulina, mejora el metabolismo de carbohidratos y lípidos, disminuye el riesgo de enfermedad arterial periférica y tiene efectos positivos sobre la viscosidad plasmática.

A pesar de las bondades que le otorgan al tratamiento hormonal en una larga lista de investigaciones, revisiones epidemiológicas advierten de la potencial capacidad oncogénica de los estrógenos sin oposición, sobre cáncer endometrial y de ovario, su uso a largo plazo también eleva el riesgo de cáncer de mama (Chi-Ling, Weis y col, 2002; Tavani y La Vecchia, 1999 y Lacey, Mink y col, 2002). Además del cáncer hormonodependiente, entre los daños que puede suscitar la THR se incluyen: coronariopatías, ataques cardíacos, eventos tromboembólicos y colecistitis. En mujeres mayores con enfermedad coronaria

incrementa las tasas de tromboembolismo venoso y cirugías del tracto biliar (Hulley, Furberg y cols 2002). Como profilaxis en demencias los resultados aún son inciertos, y por los datos que arrojó el estudio Womens's Health Initiative (WHI, 2002), interpretan que los riesgos exceden la ayuda que brinda.

Ante el afán constante de conseguir nuevos y más seguros métodos terapéuticos para corregir la insuficiencia estrogénica al cesar la función ovárica, surgió el hallazgo epidemiológico de que en los países asiáticos existe baja incidencia de enfermedades dependientes de hormonas y de enfermedad arterial coronaria (Anderson y col, 1999). Lo atribuyen a que los habitantes en esos lugares consumen grandes cantidades de soya y ésta contiene importantes cantidades de fitoestrógenos o isoflavonas (plantas con propiedades biológicas similares a las hormonas estrogénicas). Sin embargo, no hay evidencias conclusivas del valor terapéutico de la soya como alternativa para la THR, le han adjudicado virtudes corroboradas más por opiniones y rumores que por hechos científicos, por lo que todavía es discutible el que pueda sustituir la acción de las hormonas esteroides (Davis, 2000).

Tanto los fitoestrógenos como la lecitina constituida por varios fosfolípidos, provienen de las semillas de la soya. En éste proyecto pretendemos investigar los efectos que produzca uno de ellos en particular; la fosfatidilserina (FS), en mujeres postmenopáusicas, ya que contamos con antecedentes en la literatura médica que apoyan una potencial utilidad terapéutica de este importante derivado lipídico.

La propuesta consiste en agregar fosfatidilserina al esquema convencional de THR. Creemos que de esa manera se podrían aprovechar las cualidades que ya ha demostrado en aspectos vasomotores, dérmicos, cognoscitivos, emocionales y óseos, pero tratando de minimizar sus efectos adversos, especialmente los cardiovasculares por la influencia que estos ejercen en los índices de morbi-mortalidad de las personas mayores, mediante la mejoría del perfil lipídico, donde al parecer la fosfatidilserina tiene importante participación como señalan Lou, Gutman y col, (1994). También destacan sus efectos positivos en la cognición y en el ámbito emocional (Suzuki, Yamatoya y col, 2001; Khalsa y Rile, 2002)

por lo que cabe la posibilidad de una acción sinérgica al combinarla con THR. Como la FS también actúa a nivel de las proteínas de la coagulación sanguínea, afirman Chiu, Bally y Maller, (2002), quizá hasta disminuyan las hemorragias uterinas que muchas mujeres presentan durante los primeros 6 meses del tratamiento hormonal y que son la causa principal de su deserción.

El otro propósito de esta experimentación clínica consiste en reducir a la mitad la dosis convencional de THR, creemos alcanzar de esa manera los méritos y atenuar algunas de sus consecuencias deletéreas. De ser así, se convertiría en una opción más atractiva para muchas mujeres que requieren la sustitución hormonal, pero sus condiciones de salud contraindican la prescripción actual. Ya se han realizado ensayos clínicos con posología disminuida de la hormonoterapia en los que encontraron efectos favorables sobre la resorción ósea (Lindsay, Gallagher y col, 2002), la remisión de síntomas vasomotores y en la atrofia vaginal (Montgomery, 2002), que mejora aspectos psicológicos y provee un aceptable nivel lipídico en el flujo sanguíneo (Gambacciani, Ciaponi y col, 2002).

Con estas modalidades pretendemos hacer mas seguro, eficaz y confiable la THR. Si la fosfatidilserina demuestra propiedades medicamentosas, podría conferirle mayor valor terapéutico. Igualmente confiamos en que la mitad de la dosis de THR sea efectiva para controlar síntomas menopáusicos y con menos consecuencias desfavorables.

Este innovador esquema de terapias combinadas (THR + FS) como la mitad de la dosis hormonal, suponen perspectivas terapéuticas prometedoras que facilitarían la adhesión al tratamiento y coadyuvarían a reducir el perjudicial uso polifármaco para la gama de manifestaciones clínicas que comprende el síndrome menopáusico. Con el compromiso de atender oportunamente los trastornos de las mujeres menopáusicas, mejorarán sustancialmente su calidad de vida, podrán disminuir los casos de cardiopatías y patologías incapacitantes como la osteoporosis y los padecimientos demenciales, que implican un alto costo socio-económico.

Este ensayo contempla aspectos de los 3 grandes procesos neuro-biológicos que nos distinguen: cognoscitivo, emocional y metabólico. Del primero evaluamos atención y memoria, dos de las funciones mentales superiores que más preocupan a las personas mayores. En relación al aspecto emocional nos enfocamos en determinar la presencia e intensidad de la depresión, la sintomatología menopáusica específica y de la calidad de vida en áreas vasomotora, psicosocial, física y sexual. Eventos metabólicos los evaluamos mediante pruebas séricas del perfil lipídico, hormonal (estrógenos, LH y FSH) y enzimático (fosfatasa alcalina).

Iniciamos este trabajo refiriéndonos a la menopausia desde su definición, hipótesis, bases anátomo-funcionales, clasificación y sintomatología. Enseguida abordamos los aspectos cognoscitivos de atención y memoria, también el proceso emocional del que enfatizamos el trastorno depresivo (neuroanatomía, el substrato bioquímico, sus teorías y los fármacos que se utilizan) e incluimos una generalización de la sexualidad en relación a la menopausia.

El siguiente apartado corresponde a la terapia hormonal, su recomendación, ventajas y desventajas, contraindicaciones, tipos y los mecanismos de acción. Agregamos un resumen sobre los estrógenos de procedencia vegetal (isoflavonas o fitoestrógenos). Continuamos con los lípidos en general y su clasificación, acentuando la acción de los fosfolípidos, su farmacocinética y biodisponibilidad. Adicionalmente describimos a la soya y sus antecedentes en la literatura médica. Seguimos con la fosfatidilserina, desde su origen, estructura química y metabolismo, hasta el espectro de acciones que le señalan.

El planteamiento y justificación del proyecto, así como los objetivos, hipótesis y la metodología que empleamos los expusimos subsecuentemente. Luego continuamos con los resultados que obtuvimos para finalizar con la discusión y nuestras conclusiones.

MENOPAUSIA.

La manera breve de definirla es *“fin de la menstruación”*, o más propiamente, *“Falla ovárica debida a la pérdida de la función de los folículos ováricos acompañada por déficit de estrógenos, resultando el cese permanente de la menstruación y la pérdida de la función reproductiva”* Utian, (1999).

La palabra deriva de los vocablos griegos: “mens” y “pausi” que significan mensual y cese, respectivamente. Como término médico es un suceso puntual que designa la fecha de la última menstruación, aunque más bien corresponde a una etapa de transición fisiológica en la vida de las mujeres. Surge de manera gradual, observándose una disminución paulatina de la actividad menstrual hasta que se interrumpe la producción ovárica de las hormonas femeninas (estrógenos y progestágenos).

Puesto que existen variaciones individuales que van de insuficiente a nula secreción ovárica, la valoración de menopausia obligadamente es retrospectiva y requiere transcurra un lapso de amenorrea de un año para declararla. Otros criterios diagnósticos son niveles séricos de estrógenos menores de 25 pg/ml, o cifras mayores de 40 UI/ml de la hormona hipofisiaria folículo estimulante (citado en Vieitz, López-Matoi y col, 2000).

En términos evolutivos, la menopausia representa una adquisición favorable de la especie humana que tiene valor como mecanismo de supervivencia. Sin embargo, no se sabe con certeza porqué la naturaleza ha propiciado la pérdida de la capacidad reproductiva en edades relativamente tempranas, circunscritas al período en que se dispone de la plenitud de recursos psicofisiológicos. Se ha sugerido que es una adaptación de los homínidos como resultado de la selección natural, pero se cuestiona si es una adaptación en el sentido de que la selección favoreció directamente la amplitud de vida post-reproductiva, o si es un epifenómeno de selección para eficientar la reproducción temprana, o una restricción fisiológica para prevenir la prolongación de la fertilidad ante incrementos en la longevidad humana (Peccei, 2001).

En las hipótesis “Good Mother” y “Grandmother” Hawkes, (2003) la adjudica a la sabiduría y la benevolencia divina al conferirle a la raza humana, prácticamente en exclusiva, un papel ancestral para mejorar el éxito de su crianza.

Hallazgos endocrinológicos sobre la depleción folicular en la regulación del ciclo ovárico fundamentan una de las hipótesis más sólidas sobre la etiología de la menopausia. El papel de la apoptosis y su regulación en la función del ovario parece ser el mecanismo que determina el reloj biológico femenino, consideran Tommi, Vaskivuo y col, (2003). La apoptosis o muerte celular programada es un proceso fisiológico que juega un importante papel en la embriogénesis, morfogénesis, la renovación celular normal y la resolución de hiperplasias y neoplasias.

El sistema de depleción folicular es un proceso apoptótico que toma en cuenta:

- A) El tamaño de la reserva folicular inicial
- B) La tasa de atresia o muerte de ovocitos controlada por: determinación genética, privación hormonal, de factores de crecimiento o de citocinas (proteínas celulares mediadoras de la inmunidad).
- C) La edad de agotamiento de los folículos.

Desde ese punto de vista no le confieren beneficios evolutivos por sí misma a la menopausia, aducen que se ha generado por un fenómeno de pleiotropismo antagónico. El término pleiotropismo alude a los múltiples efectos que puede producir un gen, ya que hay genes que pueden ser benéficos o perjudiciales durante alguna etapa del desarrollo.

El concepto de pleiotropismo antagónico se refiere a que eventos seleccionados para optimizar el estado de salud en organismos jóvenes, pueden ejercer efectos dañinos sobre el organismo envejecido, o genes que tienen efectos deletéreos a edades tardías, pueden ser seleccionados si también tienen efectos benéficos a edades tempranas (Wood, O'Connor y col, 2001).

En complemento al postulado de la depleción folicular, se argumenta que la menopausia tiene lugar porque las mujeres han prolongado la vida más allá de la provisión de óvulos ú oocitos disponibles. Su cifra máxima de 7'000,000 se alcanza a los 5 meses de gestación, pero al nacer, por un fenómeno de atresia se reducen a 2 millones y durante la pubertad han disminuido a 400,000 de los cuales sólo 300 a 400 podrán ser ovulados durante la vida fértil (leidy, 1999).

Faddy y Gosden, (1996) plantean que existe una relación causal bien definida entre menopausia y depleción folicular. Han provisto un modelo matemático en el que afirman que la menopausia se dispara cuando subsiste un número umbral de 1,100 folículos. Por tanto, es la cantidad de estos y no la edad, lo que determina el tiempo de la menopausia. A su vez los estrógenos disminuyen del 70% al 80% y los niveles de andrógenos se reducen a la mitad al momento en que se presenta.

Tales fluctuaciones en la concentración y proporciones hormonales provocan una serie de cambios citológicos, anatómicos, fisiológicos y psicológicos que se traducen en toda una constelación de quejas asociadas, cuyas repercusiones alcanzan el ámbito personal, familiar, social y económico.

Los signos y síntomas inician en el curso del climaterio, un período de “anarquía hormonal” en el que, cambios endocrinos marcan la transición paulatina y progresiva de la capacidad reproductiva a su finalización.

Los eventos fisiológicos de la menopausia son específicos, pero una variedad de temas socio-culturales influyen la respuesta de las mujeres, quienes experimentan este proceso en forma distinta tanto en su presentación cronológica, como en la percepción sintomática. Los reportes estadísticos revelan que del 25% al 30% de las mujeres sufren malestares y discapacidades severas del amplio repertorio sintomático que engloba el síndrome menopáusico.

Debido a lo anterior, frecuentemente la menopausia se acompaña de connotaciones negativas y ha sido considerada desde una crisis fisiológica que hace perder a las mujeres su feminidad, hasta producto de una neurosis psicológica pues muchas de ellas viven la pérdida de la función reproductiva como un proceso de duelo. No es raro que aún persista esa visión peyorativa o prejuicio social que contempla el status de mujer menopáusica, como una grave carencia biológica y motivo de inestabilidad emocional.

Desde un punto de vista diametralmente opuesto, para otras mujeres representa una etapa que les ofrece nuevas posibilidades y propósitos de vida, aceptándola como el fin de la inconveniencia menstrual, la libertad del temor a embarazos no deseados y la oportunidad de interpretar nuevos roles sociales.

Bases anátomo-fisiológicas de la menopausia.

Durante la etapa reproductiva existe una conexión precisa y secuencial entre cerebro, adenohipófisis y ovarios para la regulación de la esteroidogénesis y la ovulación. Otros eventos programados en nuestro ciclo vital como la pubertad, la menopausia y el envejecimiento, al parecer también son desencadenados a partir de señales hormonales originadas en el cerebro, mediante la activación de un disparador a nivel central (Ruvkun, 2000).

Para Weiss, Skirnick y col, (2004), la menopausia representa una ruptura de la función normal del eje hipotálamo-hipófisis-ovarios. Los dos primeros dejan de reaccionar con normalidad a los estrógenos, por lo que se reduce su sensibilidad y se pierde la regulación del proceso de retroalimentación que origina la depleción de oocitos (Leidy, 1994).

Hipotálamo.- está situado debajo del tálamo en la línea media basal del cerebro, tiene un peso apx. de 4 gramos y lo conforman distintas áreas o núcleos.

Tiene innumerables conexiones nerviosas con las regiones cerebrales y funciona como centro regulador del organismo. Recibe información procedente de la corteza cerebral, del sistema límbico y del sistema nervioso autónomo, también es responsable de la coordinación del sistema endocrino y está relacionado con el control de muchas de las actividades vitales (comer, beber, regular la temperatura, dormir, el comportamiento afectivo, la actividad sexual y los ritmos circadianos).

Sus hormonas o factores hipotalámicos son péptidos de pequeño tamaño con actividad exclusiva que actúan sobre receptores hipofisarios de alta afinidad para estimular la producción y liberación de las gonadotropinas. Al igual que otros neuropéptidos, se sintetizan como parte de una gran prohormona, la POMC (pro-opiomelanocorticotropina) que se cliva enzimáticamente y es modificada dentro de gránulos secretorios (citado en Brandon, Llanos y col, 2000).

En la eminencia media de la región hipotalámica el núcleo arcuato actúa como marcapaso biológico, ahí se produce y segrega la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), cuya secreción depende de la actividad de neuronas parvocelulares (pequeñas) y de las que se encuentran en el área periventricular adyacente y en la preóptica medial, así como en los núcleos intersticiales y en el infundíbulo del tercer ventrículo. Se fabrica en el citoplasma cercano al núcleo, de donde migra por los microtúbulos de los axones hasta las terminaciones dendríticas que desembocan cerca de los capilares del sistema vascular hipotálamo-hipofisario.

Se libera a la circulación porta de manera pulsátil é intermitente cada 1 a 2 hrs, y sus pulsos duran de 5 a 25 minutos, esta acción está condicionada por mecanismos de retroalimentación que influyen su amplitud y frecuencia. Tiene una vida media corta de 3 min. y este cortocircuito vascular la protege de una degradación enzimática acelerada en el torrente circulatorio, a la vez que permite la transmisión rápida de la información entre hipotálamo é hipófisis (Calaf y Webb, 2000).

La GnRH es un decapeptido de dos formas o tipos (I y II), cuyos genes se localizan en los cromosomas 8p11-p21 y 20p13, respectivamente, con un subtipo de receptor para la tipo I codificado dentro del genoma en el cromosoma 4 y para la tipo II el receptor esta presente en el cromosoma 1q12. La tipo 1 es responsable de los efectos neuroendocrinos reproductivos y la tipo II se cree, desempeña una función parácrina-autócrina en múltiples tejidos (Pawson, Morgan y col, 2003).

La biosíntesis de la GnRH requiere de transcripción genética y traslación del RNA mensajero, luego se transporta a la terminal nerviosa del axón para ser procesada, almacenada y eventualmente liberada. En el SNC actúa como hormona reguladora de las gonadotropinas y como neurotransmisor/ neuromodulador en gónadas y placenta, tiene además un papel como regulador parácrino (Montaner, Mongiat y col, 2002). Es esencial en la regulación de la secreción de gonadotropinas para la gametogénesis y la secreción gonadal, su actividad está determinada por la acción estereogénica y de neurotransmisores monoaminérgicos del cerebro, mientras que péptidos opiáceos endógenos como las encefalinas, endorfinas, dinorfinas, etc. funcionan como sus inhibidores (Wilkes y Yen, 1981).

La respuesta hipofisaria a la GnRH varía considerablemente a lo largo de la vida, Moline y Wagner (1987) afirman que desde el climaterio su ritmo de secreción pierde pulsatilidad por la falta de inhibición circadiana que ocasionan los cambios hormonales periféricos. En la menarquia se advierte un ritmo permanente y nocturno pero debido a distintos condicionamientos genéticos y ambientales, en la mujer adulta la secreción se vuelve fásica, diurna-nocturna (Allouche y Bennet, 1991).

Hipófisis. Es una glándula localizada en la silla turca del cerebro que desempeña múltiples y esenciales funciones del organismo, tiene un papel clave en la interacción entre los sistemas nervioso y endocrino, al sintetizar y secretar péptidos que modulan diversos aspectos fisiológicos. Cuando se une la GnRH a sus receptores hipofisarios específicos y los activa, mecanismos sutiles de segundos mensajeros regulan la liberación de 2 hormonas

hipofisiarias, la luteínica (LH) y la foliculoestimulante (FSH), en quienes actúa como complejo hormona-receptor sobre su síntesis, almacenamiento y secreción.

Las gonadotropinas FSH y LH son hormonas glucoprotéicas producidas por un grupo de células comunes de la adenohipófisis (parte anterior de la hipófisis), con diferentes secuencias de aminoácidos y segregadas en distintas cantidades. Están formadas por dos cadenas polipeptídicas {subunidades alfa (α) y beta (β)}, unidas por enlaces de hidrógeno. La cadena (α) es igual para todas las hormonas glucoprotéicas, pero la β es variable y la que determina su actividad biológica específica (Teppa y Terán, 2002).

Las hormonas adenohipofisiarias son secretadas en forma episódica en relación con el ritmo circadiano o el ciclo luz-obscuridad y la ingesta de alimentos. Su liberación pulsátil otorga una vida promedio en la circulación de 4 horas a la FSH y de 20 minutos a la LH. Se encargan de conectar el hipotálamo con las gónadas, donde se encuentran receptores específicos para regular los ciclos sexuales que, al ser estimulados, activan la enzima adenil ciclasa y se produce adenosilmonofosfato cíclico (AMPc) para los procesos de luteogénesis y esteroidogénesis (tomado de PAC-GO-1).

En las mujeres, la FSH actúa sobre el desarrollo folicular para estimular la gametogénesis y la síntesis de estrógenos, mientras que el efecto general de la LH es inducir la ovulación y estimular la síntesis de progesterona. Este complejo mecanismo de estimulación de la secreción de LH y FSH está en interacción permanente con mecanismos inhibitorios dependientes del tenor plasmático de las hormonas ováricas.

Ovarios, son 2 glándulas femeninas (derecha e izquierda) situadas en la pelvis menor y es el órgano fundamental del sistema reproductor femenino. Para Chedrese (2003) cumplen 2 importantes funciones, la primera una acción endocrina que se relaciona principalmente con la producción de esteroides sexuales para asegurar los caracteres de la feminidad, se lleva a cabo internamente por los folículos y cuerpos amarillos que liberan distintas hormonas en la sangre, aseguran la sucesión de los períodos menstruales, la anidación del huevo fecundado y el curso del embarazo.

La segunda es una acción de secreción externa, que cumple una función generativa o reproductiva en la elaboración de óvulos (células genitales femeninas), a partir de los folículos ováricos maduros. Ambas funciones son reguladas por las gonadotropinas hipofisarias (FSH y LH).

Los ovarios también elaboran otros factores hormonales, inmunológicos y de crecimiento con acción regulatoria, como los péptidos gonadales: inhibina, folistatina y activina.

Las hormonas sexuales tienen un complejo y exquisito mecanismo de regulación, con variaciones circadianas a lo largo de un ciclo biológico vital llamado ciclo menstrual. Se subdivide en etapas preovulatoria, ovulatoria y postovulatoria, y está dirigido por mecanismos neurológicos, endocrinos, inmunológicos, psicológicos y vasculares.

El ciclo inicia en la fase folicular, cuando empiezan a crecer y desarrollarse varios folículos gracias a la intervención de la FSH sobre la producción de estrógenos. Los folículos surgen como una capa de células granulosas en los ovarios y conforme avanza su maduración, se clasifican en: primordial, primario, secundario (preantral), terciario (antral, preovulatorio o de Graff).

Durante la foliculogénesis, normalmente sólo un folículo (el dominante) se selecciona del fondo común, para que siga creciendo hacia folículo preovulatorio. En la segunda fase o luteínica, el brote de LH origina rotura del folículo preovulatorio, liberación del óvulo y se estimula la producción de las hormonas sexuales por el cuerpo amarillo o cuerpo lúteo.

Fisiopatología de la menopausia.

Gran cantidad de estudios endocrinológicos afirman que en las mujeres mayores de 35 años de edad, ocurre un proceso biológico en el que los ovarios disminuyen de peso y tamaño.

De medir 3.5 x 2 cm. (largo x ancho) se acortan a 1.5 x 1 cm. y como también merma la corteza, adquieren un aspecto enjuto y atrófico en su superficie. Sin embargo, tanto el estroma medular como la zona intersticial se conservan, inclusive pueden aumentar, también a nivel vascular se producen modificaciones estructurales y funcionales en los ovarios.

Los ovarios de las mujeres menopáusicas contienen menos ovocitos y estructuras foliculares y más folículos atrésicos en degeneración, esa pérdida ocasiona disminución gradual de los estrógenos y de inhibina, que desde años antes de la menopausia eleva los niveles de la hormona folículo estimulante, representando con eso, la primera evidencia clínica de la perimenopausia (Colston, 1991).

Posteriormente se induce un desarrollo folicular rápido y acortamiento de los ciclos menstruales, decrece la producción estrogénica, se incrementan los niveles de LH y la ovulación se vuelve irregular, hasta que cesa. De esa manera la menopausia, más que de la edad cronológica, depende del número de folículos residuales, y estos, si bien son escasos, se encuentran en diversos estadios de desarrollo, aunque generalmente pierden sus cualidades y no responden al efecto de las gonadotropinas.

Se calcula que de los apx. 400,000 folículos en la pubertad, a los 25 años quedan 60 mil, a los 40 se reducen a 8 mil y entre los 48 a 52 años de edad prácticamente han desaparecido (Faddy y Gosden, 1996).

Richardson, Senikas y Nelson, (1987) realizaron un estudio sobre la población folicular durante la menopausia, concluyen que las mujeres con ciclos regulares tienen mayor número de folículos (apx. 1,700) en comparación con los 180 apx. de las que presentaban ciclos irregulares.

Aún con la pérdida folicular, las gónadas no se convierten en órganos inactivos pues continúan con una discreta producción de hormonas esteroides conservando algo de su poder esteroideogénico y también producen compuestos androgénicos.

La mayor capacidad esteroidogénica para producir androstenediona y convertirla en estrona la tienen las células del estroma ovárico y de las glándulas suprarrenales, afirman Mendelson y Simpson, (1987).

Simpson, (2000) añade que sitios extragonadales de la biosíntesis estrogénica son las células mesenquimáticas del tejido adiposo y la piel, los osteoblastos y probablemente los condrocitos en los huesos, el endotelio vascular, células del músculo liso en aorta, áreas cerebrales del hipotálamo anterior, la región preóptica medial y de la amígdala. Otras células que también tienen capacidad secretora hormonal se encuentran en la placenta y tejidos periféricos (hígado, músculo esquelético y folículos pilosos), que pueden formar cantidades significativas de estrona, mediante el proceso bioquímico de aromatización. La contribución al pool estrogénico está moderado por la disponibilidad de los precursores androgénicos, que en varones y postmenopáusicas, la fuente principal es el tejido adiposo.

Cuando hay una esteroidogénesis disminuida se alteran los mecanismos de retroacción hipófisis-hipotálamo y se origina un aumento de las gonadotropinas hipofisarias (FSH y LH). Tras la menopausia, al cesar la función ovárica, se elevan los valores de las gonadotropinas, especialmente de FSH y esto se debe, tanto a la supresión de la secreción de esteroides ováricos, como a la acción selectiva de las inhibinas A y B (Overlie, Morkrid y col, 2005).

En párrafos anteriores mencionamos que los niveles superiores a 40 U/l de FSH son indicativos de la presencia de menopausia, sin embargo, mujeres menopáusicas obesas pueden presentar cifras inferiores, debido a la aromatización de precursores esteroides que favorecen la estrogenización. Pueden convertir precursores esteroides inactivos de origen suprarrenal, en esteroides activos en el tejido adiposo y así adquieren un efecto estrogénico con el que abaten los niveles de FSH.

Como la disminución folicular es progresiva y gradual, los cambios endocrinos y clínicos se van determinando en un proceso lento y en cierta manera, anárquico (Parrilla, Delgado y Abad, 2000). Además, los valores séricos oscilan en amplio margen:

	premenopáusicos	postmenopáusicos
FSH	1 - 30 mUI/ml	40 - 250 mUI/ml
LH	1 - 27	30 - 105
Estradiol	50 - 500 pg/ml	5 - 25 pg/ml
Estrona	30 - 300 "	20 - 60 "

Una eventualidad que debemos considerar es que si en el ovario todavía existen folículos que respondan a la señal de la hipófisis, podrían invertir los datos de laboratorio y de los signos y síntomas clínicos en un período de uno a dos años de la etapa perimenopáusica. Además, para obtener una medición más exacta de las cifras plasmáticas, sería ideal probar un fondo común de dos o tres muestras de sangre, ya que ocurren cambios en los niveles de gonadotropinas como resultado de su liberación fisiológica pulsátil, más que por errores técnicos o metodológicos. Otra complicación en la valoración de las cifras de estas hormonas es que la proporción entre la fracción inmunorreactiva y la bioactiva no necesariamente es constante, debido a la variabilidad en la naturaleza de la glucosilación hormonal, como advierten los proveedores de estas pruebas para laboratorio.

Los cambios en la menopausia se producen a nivel cerebral (hipotálamo-hipofisiario), y a nivel hormonal central y periférico (glándulas). Simultáneamente a esas modificaciones, tanto en la menopausia como en el envejecimiento se observa disminución de la hormona del crecimiento y del factor de crecimiento insulinoide (IGF-1) en el eje somatotrópico, que explican la pérdida de masa muscular y el aumento del tejido adiposo, mientras que en el eje tiroideo hay tendencia a incrementar las hormonas liberadora y estimuladora de tiroides, sin presentar cambios en tiroxina ni triyodotironina (González, 1999).

Clasificación etiológica de la menopausia:

- 1.- Natural o espontánea.
- 2.- Quirúrgica ú ooforectomía (extirpación de ovarios).

3.- Artificial, originada por radiación o quimioterapia. En ésta y en el caso anterior, la producción de hormonas ováricas y la menstruación se interrumpen inmediatamente.

4.- Iatrógena, es producida por sustancias análogas del factor liberador de gonadotropinas (GnRF), fármacos utilizados en el tratamiento de tumores dependientes de hormonas.

Fases y presentación de la menopausia:

1.- Premenopausia, comprende un período de 2 a 8 años previo a su presentación, aunque no tiene un claro sustento fisiológico ni es identificable de manera práctica.

2.- Perimenopausia es un término más apropiado y se refiere al inicio del deterioro de la función ovárica. Contempla el intervalo de uno a dos años antes de la última menstruación, hasta 1 año después de establecida.

3.- Menopausia, fecha de la última menstruación.

4.- Post-menopausia, etapa que comprende de 10 a 15 años posteriores a su instauración. Denotando que se trata de un período transitorio, no una condición permanente.

En promedio, la menopausia en la población mexicana suele presentarse a los 49 años de edad, con un rango entre los 39 y 58. Se ha relacionado con factores genéticos (familiares y étnicos), geográficos, nutricionales, ambientales y las condiciones de salud.

Mientras que el tabaquismo es el único factor ambiental y de estilo de vida que se ha comprobado, puede causar una menopausia precoz o temprana, considerada como tal, si aparece de manera espontánea antes de los 40 años de edad.

En la etiología de la menopausia precoz o falla ovárica temprana también se contemplan condiciones de desnutrición severa, genéticas con anormalidades cromosómicas (Sx Turner y Down) y posiblemente algunas formas de procesos autoinmunes (enfermedad de Adison e hipertiroidismo), así como el estrés crónico, la depresión y el propio tratamiento antidepresivo (Singer y Hunter, 2000).

Particularidades como: la edad de la menarquia, el inicio de la vida sexual activa, la procreación, el peso, la talla y el empleo prolongado de anticonceptivos orales, no se ha confirmado que influyan en la etapa de presentación de la menopausia, considerada tardía si ocurre después de los 52 años de edad.

La menopausia natural es un proceso irregular en cuanto a su presentación y las características del flujo menstrual, es por eso que el diagnóstico con certeza absoluta es retrospectivo y necesita que transcurran 12 meses de amenorrea posteriores a la última menstruación fisiológica para determinarla (Burger, 1999).

Sintomatología clínica:

Kuafert y Syrotuik (1981) agrupan la sintomatología menopáusica en 3 factores independientes:

1.- Somáticos: cefaleas, vértigo, mareos, tensión corporal, pesadez y cansancio, ganancia de peso, dolores osteo-articulares, mialgias, pérdida de piezas dentales, gingivitis, síntomas digestivos, resequeidad de la piel e irritación vaginal, etc.

2.- Vasomotores: Síntomas vegetativos de inestabilidad vasomotora con enrojecimiento de la piel, oleadas de calor y sudoración excesiva (diaforesis).

3.- Psicológicos: Alteraciones del estado de ánimo como mal humor, pesimismo, sentimientos negativos, ansiedad, episodios depresivos, irritabilidad, falta de atención y diversas fallas de memoria, etc.

Los órganos con la mayor concentración de receptores para interactuar con las hormonas esteroides y activar la secuencia de eventos que conducen a la respuesta celular son: el cerebro, las glándulas endocrinas (hipófisis, ovarios y adrenales), el sistema inmune y los tejidos periféricos (hígado, vasos sanguíneos, piel y tejido adiposo, huesos, vejiga y tracto uro-genital). Por consiguiente, son los más afectados por la deprivación estrogénica en la menopausia.

Los efectos nocivos del hipoestrogenismo se traducen en los trastornos vasomotores como el síntoma cardinal de la menopausia, también se produce atrofia urogenital, disminución de la masa magra (con incremento del tejido adiposo de distribución androide) y de la densidad ósea, además de enfermedades cardio-vasculares. Otras manifestaciones importantes son los sangrados vaginales irregulares, dolores osteomusculares y cefaleas.

Adicionalmente se observa: insomnio, palpitaciones, mareos, frigidez, falta de concentración, anhedonia, parestesias y compromiso del estado anímico que revelan desánimo, independientemente de que pudiera existir una depresión genuina.

En atención a sus peculiares cargas biogenéticas, psíquicas y socio-culturales, cada mujer experimenta la menopausia en forma particular. Desde las que padecen de mínimas a moderadas incomodidades, hasta las que sufren severas alteraciones con graves consecuencias para su salud. Los datos clínicos que provoca el déficit estrogénico influyen sobre el sistema cardíaco, la presión arterial, la síntesis de lipoproteínas, la masa ósea, la eficiencia nutricional y el metabolismo en general.

Se afecta el sistema reproductivo y se altera la respuesta inmunológica, con lo que se propicia una mayor susceptibilidad a padecer enfermedades degenerativas como osteoporosis y enfermedades demenciales, en especial la de Alzheimer que, aunque no esta propiamente relacionada con el declive estrogénico, si la agrava.

El síntoma patognomónico de inestabilidad vasomotora, referido como “sofocos o bochornos”, consta de una súbita oleada de calor y sudoración excesiva por vasodilatación cutánea en las papilas dérmicas, que perciben como sensación quemante en la cara, cuello y tórax. Se define como un estado transitorio de intenso calor en la parte superior del cuerpo, los brazos y la cara, seguidos de rubor y profusa sudoración, frecuentemente acompañados de palpitaciones y sensación de ansiedad, que la mayoría de mujeres experimentan por varios meses a 5 o 10 años y hay quienes los han padecido hasta por 30 (Kronenberg y Downey, 1987).

Whiteman, Staropoli y col (2003a,b) los describen como un defecto en la función termorreguladora central del hipotálamo y los asocian a alteraciones en el metabolismo de las catecolaminas, prostaglandinas, neurotensina y la baja producción de estrógenos. Advierten que son factores de riesgo para los trastornos vasomotores, además de los niveles hormonales, fumar, la talla, el índice de masa corporal (muy delgadas o muy pesadas), la salpingoclasia, la menopausia quirúrgica, la raza y etnicidad (los manifiestan mayormente las afroamericanas seguidas de las caucásicas, las que menos los refieren son las mujeres asiáticas, aunque podría ser una cuestión de índole cultural).

Para Freedman y Blacker (2002) los trastornos vasomotores son una forma de ajustar la temperatura corporal por vía humoral y neurogénica, a la registrada a nivel central. Las crisis duran de 1 segundo a 1 hora y su frecuencia va de varias por hora a sólo 2 a 3 al día. Si ocurren por la noche causan desvelo, irritabilidad, disgusto, nerviosismo y depresión, impactan negativamente la calidad de vida y afectan el ejercicio laboral (Schmidt y Rubinow, 1989; Freeman, Sammel y col, 2001). También los han asociado con incrementos en el riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, osteoporosis y síntomas depresivos (Birge, 1998; Lee y Kanis, 1994; Avis, Crawford y col, 2001).

En otro orden de ideas, se ha relacionado el déficit estrogénico con cambios desfavorables de los lípidos, las lipoproteínas y la secreción de insulina en el flujo sanguíneo, que incrementan el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares vinculadas con los cambios en el perfil lipídico, pues aumentan los valores del colesterol total y del unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) que son más aterogénicos y por el contrario, descienden los niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) que eliminan el exceso de colesterol de los tejidos.

De esa manera se favorece la formación de placas de ateroma y la progresión de aterosclerosis coronaria, patología caracterizada por engrosamiento y endurecimiento arterial debida a la acumulación de lípidos, carbohidratos, sangre, tejido fibroso y calcio.

Factores agregados a la patología coronaria son: el ejercicio extenuante, tabaquismo, estrés intenso y sostenido, la inflamación por infecciones y procesos inmunológicos, el daño a la pared vascular y la resistencia endotelial, dislipidemias, oxidación de lipoproteínas y trastornos de la coagulación sanguínea por su relación con tromboembolismos.

Aunado a eso, las mujeres menopáusicas tienden a ganar peso, pero lo más destacable es la distribución de la grasa corporal, que pasa de periférica (ginecoide) a central o androide, considerada más peligrosa como factor de riesgo para la enfermedad arterial coronaria (The Writing Group for the PEPI Trial, 1995; Gebara, Mittleman y col, 1995; Kannel, Wolf y col, 1987).

La importancia médica de las coronariopatías se basa en los elevados índices de morbimortalidad que padecen las mujeres menopáusicas, además, bastantes de ellas también sufren de ansiedad crónica sostenida, que induce un engrosamiento más acelerado de la pared vascular en la íntima media de las carótidas (Bladbjerg, Skouby y col, 2002).

Por otra parte y particularmente los niveles estrogénicos disminuidos, relacionan a la menopausia con una mayor resistencia a la insulina y a desequilibrios en el sistema hemostático, que se afecta negativamente al disminuir la actividad fibrinolítica e incrementar los niveles plasmáticos de factores protrombóticos (factor VII procoagulante, fibrinógeno, e inhibidor del activador tisular del plasminógeno) que llevan a un mayor estado trombogénico y de eventos isquémicos agudos (Teede, McGrath y col, 2000).

En un contrasentido, los estudios sobre estrógenos de Mendelsohn y Karas (1999) que refieren efectos cardiovasculares directos (genómicos y no genómicos en la producción de óxido nítrico) e indirectos como: aumento de HDL-C, reducción de LDL-C, de su oxidación y de la lipoproteína (a), apoyan la hipótesis cardioprotectora de los estrógenos. Joakimsen, Bonna y col, (2000) añaden que favorecen la destrucción de la lipasa pancreática que degrada el HDL y aumentan el catabolismo de la LDL.

En el aparato reproductor destacan las alteraciones de la función menstrual como la primera indicación clínica del climaterio, en que el patrón de las pautas sanguíneas más común es la disminución gradual en cantidad y duración del flujo. Las irregularidades del ciclo menstrual incluyen: omisiones, retrasos o hemorragias intermenstruales, hasta su total desaparición (amenorreas).

Los sangrados irregulares se deben a la maduración alterada y no uniforme de los folículos ováricos y al estímulo persistente del endometrio, por pérdida de las fluctuaciones cíclicas de los niveles de progesterona. También se observan cambios atróficos en el epitelio vaginal y el cuello uterino, se reduce la secreción y provoca resequeidad y dispareunia (coito doloroso). Al tornarse seco, delgado y menos elástico el tejido vaginal, conlleva pérdidas involuntarias de orina al toser, reír, estornudar, hacer ejercicio o por esfuerzo súbito (incontinencia) y se hacen más frecuentes las infecciones del tracto urinario, también hay relajación pélvica por pérdida del tono en las estructuras de sostén y un incremento de cistitis atrófica que consiste de urgencia e incontinencia urinaria y poliuria (Barriga y Argiles, 2005; Molander, Milson y col, 1990).

Para Raine-Fenning y col, (2003), la piel es otro importante órgano blanco de los esteroides sexuales, se han detectado receptores estrogénicos tanto en los fibroblastos dérmicos como en los queratinocitos epidérmicos, ambos componentes celulares de la piel, aunque su distribución topográfica varía considerablemente. El metabolismo celular dérmico está influenciado por el estado hipoestrogénico, básicamente por los cambios en el contenido de colágeno que lleva a disminución de la elasticidad (arrugas) y fuerza.

También se generan cambios en el patrón del vello corporal y en la concentración de glucosaminoglicanos, los cuales reducen el contenido del agua que influye sobre la turgencia de la piel, en la que además se altera la velocidad del flujo sanguíneo capilar.

Miller, (1986) refiere que en las glándulas mamarias ocurre una involución asociada a la disminución del número de células epiteliales, razón por la que en las mujeres postmenopáusicas se reduce el tamaño de los senos, pero el resto de componentes funcionales como el parénquima (células que constituyen la porción funcional del órgano o tejido), el estroma (tejido conectivo de sostén) y el tejido adiposo son capaces de metabolizar las hormonas esteroides que pueden estar implicadas en la cancerogénesis. Estas células, bajo la acción de estrógenos producen factores de crecimiento (transformante alfa, insulínico, epidérmico, etc.) de importancia en el desarrollo tumoral.

En relación al sistema nervioso central, la carencia estrogénica es de suma importancia, disminuye la concentración de opioides hipotalámicos, cuya consecuencia es un efecto inhibitorio sobre la secreción de GnRH. La disminución de opioides también se asocia con la aparición de síntomas vasomotores y se afecta la producción de GABA y serotonina, dos importantes neurotransmisores vinculados con la aparición de síntomas psicológicos en el climaterio (Yenn, 1999).

El sistema músculoesquelético también es fundamental en la menopausia. Se sabe que la densidad ósea alcanza su máximo nivel de los 15 a los 25 años de edad, luego disminuye paulatinamente.

Tras conseguir el máximo de altura, se empieza a disminuir un promedio de 5 mm por año, que en las mujeres esa pérdida de masa ósea se aprecia a partir de los treinta años de edad y se debe, tanto al aumento absoluto en la resorción ósea (degradación o equilibrio negativo de calcio) como por disminución de la formación del hueso. A partir de los 50 años de edad, la merma se acentúa en ellas por cambios posturales (mayor flexión de caderas y rodillas), disminución de la altura de los cuerpos vertebrales y alteración de los discos intervertebrales Riggs, (1987).

Por otro lado, la falla estrogénica eleva los niveles de la paratohormona y descienden los de calcitonina, esto deriva en la movilización de calcio y una tendencia a la disminución de la masa ósea.

La pérdida ósea durante la menopausia se acelera del 1 al 2% anual, inicialmente se trata de una entidad clínica denominada osteopenia, cuya consecuencia más perjudicial para la salud es la osteoporosis, enfermedad esquelética sistémica caracterizada por masa ósea baja y pérdida del contenido mineral, sin que ocurran cambios en la composición química. Existe una relación temporal entre la deprivación estrogénica y el desarrollo de osteoporosis, primero se incrementa la fragilidad ósea, por lo que hay mayor susceptibilidad de presentar fracturas (sobre todo de cadera, mientras que las fracturas de los cuerpos vertebrales de la columna son causa de intenso dolor y acortamiento de la estatura), que afectan la calidad de vida y la ponen en riesgo (Lindsay, 1995).

Sobresalen como factores de riesgo para la presencia de osteoporosis: el sexo femenino, la edad mayor de 75 años, el peso corporal (constitución delgada), las tallas extremas (altas o bajas), la menopausia precoz, causas genéticas (antecedentes familiares), factores hormonales por tratamientos esteroideos prolongados, la relación de estrógenos remanentes y el hipertiroidismo, el factor racial, que incide mayormente en las razas blanca y amarilla, también la masa ósea previa, la nuliparidad, así como factores nutricionales (ingesta deficiente de calcio, vitamina D, proteínas y fosfatos, alto consumo de sodio) y el estilo de vida (actividad física, sedentarismo, tabaquismo, alcoholismo, etc).

La pérdida de hueso se considera un proceso normal concomitante al envejecimiento (Hunter y Sambrook, 2002). En si la menopausia, como acontecimiento biológico tiene gran afinidad con el proceso de envejecimiento, en ambos se detectan cambios relevantes a distintos niveles del sistema psico-neuro-endocrino, con el consiguiente impacto sobre funciones neurovegetativas y actividades cerebrales superiores.

Ambas etapas coinciden en la presencia de enfermedades crónico degenerativas como: obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemias, trastornos reumáticos y pérdida ósea, manifestaciones enlazadas de tal manera, que difícilmente se logra establecer una separación precisa entre esos estados del desarrollo. Los principales problemas de salud que interactúan en la menopausia y el envejecimiento son factores de riesgo cardiovascular y cerebrovascular, así como cambios en la densidad mineral ósea.

La privación estrogénica que da lugar a la menopausia, además de los trastornos somáticos, tiene significativas repercusiones sobre el estado psicoafectivo (depresión), la disminución de la libido y la sexualidad, las funciones cognoscitivas de atención, aprendizaje y memoria, los estados circadianos con desórdenes del sueño, la actividad motora y la sensibilidad al dolor, que se resumen en un notable deterioro de la calidad de vida.

Pero aunque en la menopausia se encuentran implícitos 2 hechos que podrían considerarse dramáticos, como son el comienzo de la vejez y la imposibilidad de la maternidad, aún así no debe aceptarse como una señal de declinación inminente, sino una experiencia personal positiva y el inicio de una transición vital satisfactoria.

PROCESOS EMOCIONALES Y COGNOSCITIVOS

Etimológica y esencialmente las emociones son impulsos que mueven un organismo a la acción, cuyo concepto resalta características como proceso dinámico básico y funcional en respuestas relacionadas con la adaptación.

Las emociones contemplan una estrecha interacción entre las dimensiones afectivas y cognitivas, implicando la esfera subjetiva (sentimientos), una dimensión fisiológica (cambios corporales), otra expresiva-motora (manifestaciones conductuales externas) y la dimensión cognitiva (funcionamiento mental), en virtud de que la experiencia emocional se hace consciente en la corteza cerebral.

Coloquialmente nos referimos a nuestros sentimientos y estados de ánimo que expresamos mediante conductas y respuestas corporales de: alegría, tristeza, aprobación, disgusto, cólera, miedo, sorpresa, anticipación, amor, exaltación, euforia, éxtasis, dolor, placer, abatimiento, depresión, ansiedad, ira, hostilidad, calma, etc. Considerados estados mentales que fluyen espontáneamente más que por esfuerzo consciente.

Para el estudio de las emociones se han postulado diversas teorías de índole: subjetiva, cognitiva, fisiológica, motivacional, comportamental y conductual, pero su carácter personal y subjetivo evade cualquier intento de generalización y además, son inmensurables.

A la fecha no hay una definición científica de emoción, aunque se entienden como reacciones o expresiones de nuestra vida psíquica frente a estímulos internos o externos, con componentes autonómicos que pueden acompañarse de cambios conductuales con fines defensivos, de conservación o de carácter afiliativo, y generalmente van asociados a fenómenos cognitivos (Corlay, López y col, 2005).

El substrato neurobiológico del proceso emocional es múltiple y complejo pues las emociones, como las percepciones y las acciones, están bajo el control de determinados

circuitos neuronales del encéfalo, localizados desde el tallo cerebral a la corteza de asociación, su componente cognitivo, ya que diferentes emociones involucran diferentes áreas cerebrales (Herbert, 2004).

Davidson, Jackson y Kalin, (2000) resumen el circuito neural involucrado en las emociones y el estilo afectivo, destacan en primera instancia el papel de la corteza prefrontal (sectores dorsolateral y ventromedial) y de la amígdala, así como también del hipocampo en la respuesta emocional al estrés. Mientras que el proceso fisiológico incluye redes neuronales de la corteza cerebral y del sistema límbico, así como factores endocrinos de la vía hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales.

El sistema nervioso autónomo participa en la regulación de la conducta emocional, la homeostasis y los estados emocionales al mediar los cambios fisiológicos de sudoración, sequedad de boca, pesadez de estómago, respiración rápida, aumentos de la frecuencia cardíaca y la tensión muscular. Mediante su división simpática rige las reacciones de lucha-huída, y a través de la división para-simpática, las de reposo y mantenimiento.

La intervención del SNC se efectúa a través de los pares craneales trigémino y facial (V y VII), los cuales inervan los músculos que posibilitan el movimiento mandibular y la musculatura de la expresión. Acciones recíprocas entre tallo cerebral, amígdala, sistema límbico y corteza, desencadenan respuestas autónomas y endocrinas integradas en el hipotálamo, alteran el estado interior y preparan el organismo para atacar, huir, la experiencia sexual y las conductas adaptativas que llevan a la experiencia emocional.

El sistema límbico (tálamo, hipotálamo, amígdala, bulbos olfatorios, región septal e hipocampo) se conoce como el cerebro del sentir o de las emociones, está relacionado con la memoria inmediata y la actividad visceral. Al núcleo anterior del tálamo lo vinculan con la conducta emocional y los mecanismos de memoria, al dorsomedial con la conducta afectiva, la memoria y la integración de actividades somáticas y viscerales.

Las conexiones tálamo-amígdala están ligadas con el miedo, la rabia, los comportamientos alimenticio y sexual y con la atención. La amígdala participa en respuestas autonómicas y de orientación, la conducta emocional, la ingesta de alimentos, las actividades sexuales y motoras, además controla el comportamiento instintivo para la supervivencia (Afifi y Bergman, 1999).

Barrios y Barrios (2000) mencionan que el hipotálamo, considerado el centro anátomo-funcional, participa en la integración entre corteza, centros subcorticales, sistema neuroendocrino-vegetativo y es también eje del comportamiento emocional (miedo, estado de alerta, etc.). Contiene circuitos neuronales reguladores de las funciones vitales que varían con los estados emocionales (temperatura, frecuencia cardíaca, presión sanguínea e ingesta de agua y alimentos). Los bulbos olfatorios están asociados con oler y respirar, agregan que cuando se altera la respiración, se puede alterar cualquier emoción tanto en su profundidad como en la intensidad, la región septal tiene nexos con la excitación sexual y el hipocampo está ligado con el proceso de la memoria.

Porges (1997, 2003 y 2004) propone un modelo filogenético de 3 fases de desarrollo del SNC para explicar las emociones. El más primitivo corresponde a un sistema vegetativo vagal no mielinizado que promueve la digestión y responde a amenazas, reduce el gasto cardíaco e inmoviliza. Un segundo estadio de desarrollo corresponde al SN simpático espinal, que inhibe la influencia del sistema vagal en el intestino e incrementa la tasa metabólica para movilizarse en las conductas de lucha-huída.

La tercera fase, específica para mamíferos, se trata de un sistema vagal mielinizado que regula el gasto cardíaco conforme a compromisos con el medio ambiente. Involucra los nervios craneales V, VII, IX y X (trigémino, facial, glossofaríngeo y vago, respectivamente), cuyas funciones engloban la inervación de la vía auditiva de los músculos del oído medio, la musculatura de la vía de la expresión facial, de la musculatura faríngea y laríngea para la coordinación de la respiración con la vocalización, así como la de los músculos de rotación de la cabeza para la orientación. La inervación vagal también regula la respuesta rápida de corazón y pulmones, se asocia con la crianza en la interacción madre-hijo y modula la

liberación de oxitocina y vasopresina, neuropéptidos involucrados en la unión o aislamiento social y en la respuesta a seguridad y miedo.

Las reacciones conjuntas: autónomas, endocrinas y esqueleto-motoras que inducen las emociones, además de que preparan el cuerpo para la acción, comunican a los demás los estados emocionales, expresándose la respuesta emocional a 3 niveles: fisiológico, cognitivo y conductual.

El estudio psicobiológico de las emociones se centra en las respuestas corporales que se muestran en la expresión facial, las posturas, los gestos y las manifestaciones viscerales que desencadenan señales en estructuras periféricas (corazón, vasos sanguíneos, glándulas adrenales y sudoríparas). Las expresiones fisiológicas comprenden: taquicardia, taquipnea, sequedad de boca, tensión muscular, inhibición del peristaltismo, actividad específica en registros electroencefalográficos, piloerección, aumento de la presión sanguínea, vasoconstricción, vasodilatación, temperatura, sudoración, midriasis, cambios en el funcionamiento digestivo, contracción y relajación de esfínteres, cambios en la química sanguínea y alteraciones del metabolismo basal.

El amplio repertorio emocional puede entonces activar el comportamiento, iniciar o detener un acto y se advierte que cada situación circunstancial el individuo la interpreta en relación a su contexto, por ejemplo, si se ve comprometido, siente miedo; si es atacado, lo domina la furia y se defiende; al luchar experimenta la fuerza combativa, si está entregado a su pareja, vive la excitación sexual, ante amenazas a un ser querido, puede ser capaz de realizar proezas extraordinarias.

La interrelación de factores en el entorno, las condiciones de salud física y emocional, así como el estado nutricional, situaciones laborales o características educacionales y los efectos socio-culturales, confluyen e integran la vida psíquica. En las mujeres menopáusicas, los anteriores son elementos que inciden sustancialmente en su salud, es por eso que su sintomatología constituye todo un cortejo de trastornos biológicos y neuropsicológicos de naturaleza polimorfa.

Las modificaciones que les ocurren se caracterizan por ser intrínsecas, progresivas, graduales y acumulativas, que igualmente suceden en el proceso de envejecimiento, con el que está altamente correlacionada.

Entre las consecuencias que produce el avance de la edad hay pérdida neuronal, disminución en la identidad de receptores a neurotransmisores y neurotróficos, así como disminución en la irrigación sanguínea cerebral, que en las mujeres menopáusicas, el deterioro del SN se refleja con reducción de la capacidad para realizar tareas con compromiso de la memoria, el aprendizaje, la atención y la concentración, menor coordinación de las funciones motoras y en la velocidad de movimientos, e incrementa los tiempos de reacción de tareas cognitivas. La merma en sus capacidades funcionales orgánicas, reduce la aptitud para afrontar adecuadamente las alteraciones o agresiones ambientales y endógenas.

Según Soares, (2001) y Piccinelli y Wilkinson, (2000), la base neurobiológica para explicar el efecto en la reducción hormonal estrogénica sobre el afecto y la conducta, consta de las múltiples interacciones entre las hormonas gonadotrópicas, neurotransmisores y neuromoduladores cerebrales. La función de los neurotransmisores consiste en establecer un código de señales eléctrico y bioquímico determinado genéticamente, pero que puede variar en función de variables externas.

Múltiples ensayos experimentales destacan la contribución de los neurotransmisores en eventos cognoscitivos y emocionales, entre los que podemos ejemplificar:

A la serotonina en el sueño, depresión, ansiedad, memoria, apetito, la conducta y el comportamiento sexual.

Adrenalina en la temperatura corporal, el ánimo y la depresión.

Dopamina en el comportamiento sexual, el estado de ánimo, la memoria y la conducta.

Acetilcolina en la memoria reciente, el aprendizaje y la articulación de palabras.

Gaba, principal depresor, en la ansiedad, la memoria y el humor, además disminuye

la liberación de acetilcolina, noradrenalina, vasopresina y el factor liberador de adrenocorticotropina.

Endorfinas en la sensación de bienestar, el humor y resistencia al dolor.

Neuropéptidos en los ciclos de sueño-vigilia y en las conductas sexuales y alimenticias.

Evidencias clínicas de que la cognición influye en la emoción y recíprocamente, la emoción en la cognición, justifican el que pacientes depresivos muestren déficit en las funciones mnémicas o cognitivas. Aunque no está del todo claro el mecanismo biológico que subyace, se realiza a través de enlaces anatómicos y funcionales ubicados fundamentalmente en la corteza cerebral de asociación y en el sistema límbico.

La menopausia también se relaciona con alteraciones del estado anímico, del sueño y la temperatura corporal, adjudicados a la presencia de receptores a hormonas sexuales en el núcleo supraquiasmático, reloj biológico del organismo (Kruijver y Swaab, 2002).

Aspectos psicológicos en la menopausia:

El DSM-IV clasifica los trastornos del estado de ánimo o afectivos en: bipolares, ciclotimia y trastornos depresivos (depresión mayor y distimia o neurosis depresiva).

La distimia es el tipo más frecuente que experimentan las mujeres próximas al climaterio y significa "humor perturbado". Corresponde a una depresión crónica de más de dos años de duración cuya intensidad por lo general va de leve a moderada. Sus características son: abatimiento prolongado del estado de ánimo, síntomas persistentes o intermitentes de mal humor, tristeza, introversión, melancolía y preocupación.

Su diagnóstico requiere la presencia de 2 o más de los siguientes síntomas: pérdida o aumento del apetito, insomnio o hipersomnia, falta de energía o fatiga, baja autoestima, dificultad para concentrarse o tomar decisiones y sentimientos de desesperanza.

No es común que se dictamine como tal, sino que más bien se incluye en el cuadro depresivo, aunque la depresión no se considera una patología específica de la menopausia (Nicol-Smith, 1996). Sin embargo, su presencia puede actuar como factor agravante del curso de alguna de ellas y aumenta el riesgo de padecer enfermedades psicosomáticas.

Los trastornos del psiquismo en la menopausia se han asociado con depresión, porque en ese período frecuentemente inciden cambios en el carácter y labilidad afectiva, llanto fácil, ansiedad, falta de comunicación, preocupación por la salud, así como necesidad de comprensión y apoyo, además, las mujeres se tornan más vulnerables a repercusiones del estrés cotidiano. Entre las expresiones más constantes se encuentran: disminución en el rendimiento intelectual, pérdida de la memoria y dificultad en la concentración, incapacidad para realizar tareas delicadas, astenia, irritabilidad, inquietud, ansiedad, preocupación, melancolía, tristeza, crisis de llanto, insomnio, descenso de la libido y un estado depresivo que puede llevar a incrementar el uso de fármacos psicotrópicos (Hunter y col, 1986).

DEPRESION:

Es una condición biológica que se define como “*Estado de ánimo con pérdida de la esperanza y del interés en actividades previamente consideradas placenteras*”. Los síntomas deben persistir durante el mayor tiempo del día por lo menos 2 semanas consecutivas, se acompañan de estrés y empeoramiento en las áreas sociales, ocupacionales y funcionales (American Psychiatric Association, 2000).

Al hablar de depresión podemos referirnos a un estado de ánimo, a un síntoma, o a un síndrome (incluye duelo, reacciones de ajuste, depresión unipolar, bipolar, distimia y depresión doble), que afecta el cuerpo, los pensamientos, la forma de actuar, de comer y de dormir, lo que opinan de sí mismo y su concepto de vida en general. Se convierte en patología dependiendo de la intensidad, penetración, duración e interferencia con el funcionamiento social o fisiológico de la persona afectada (Bergero y col, 1995).

El cuadro clínico incluye alteraciones del pensamiento, de la conducta y de las funciones biológicas, aunque clínicamente la sintomatología es más subjetiva que objetiva. Destacan como síntomas fundamentales: tristeza, falta de interés, disminución del apetito, cambios en el patrón del sueño, dificultad para concentrarse, cansancio, pesimismo e ideas suicidas. Síntomas adicionales son las manifestaciones de ansiedad, irritabilidad, agitación o enlentecimiento psicomotor, hipersomnia, molestias y dolores o trastornos somáticos, aumento del apetito, inseguridad, incapacidad para hacer frente a una situación, hipocondría, pensamientos negativos, pérdida de interés, episodios de llanto, fatiga, baja autoestima, desesperanza, etc.

No existe una idea clara y definitiva sobre la causa de los trastornos del estado de ánimo, sino una mayor o menor predisposición a padecer un trastorno depresivo ante desencadenantes de alta o baja magnitud y pueden ser exógenas (reactivas) o endógenas, determinadas por la constitución misma de la persona.

Las teorías ancestrales para el concepto de depresión la atribuían a fuerzas sobrenaturales, las teorías psicodinámicas enfatizan eventos traumáticos en la vida temprana, e involucran al eje hipotálamo-hipófisis adrenales y el factor liberador de cortisol, al hipocampo y el sistema noradrenérgico, en tanto las teorías biológicas acentúan la interacción entre factores genéticos y eventos de vida.

Actualmente la depresión está conceptualizada como una enfermedad crónica de etiología heterogénea, entre ellas, hay evidencia de una contribución genética, aunque la transmisión no sigue las leyes mendelianas de la herencia, por lo que se ha propuesto un modo poligénico de vulnerabilidad (Nemeroff, 1999; Kendler y col, 1993). El concepto de vulnerabilidad se refiere a los factores biológicos, psicológicos y sociales que facilitan o predisponen al desarrollo de la enfermedad, por ejemplo, eventos traumáticos de la niñez (abuso físico y sexual), carencias nutricionales o emocionales, o pérdida temprana de los padres) y se expresan como alteraciones en las funciones psicológicas de la afectividad (tristeza), la cognición (desesperanza), psicomotricidad (inhibición) y la conducta en hipoactividad (McCauley y col, 1997).

La depresión se acompaña de alteraciones en el pensamiento, la conducta y de las funciones biológicas y su incidencia se eleva en la etapa media de la vida de la mujer, en quienes la máxima frecuencia coincide con los años previos a la interrupción del período fértil, generalmente surge por problemas socioculturales y de personalidad, desencadenados ante situaciones conflictivas o acontecimientos adversos de la vida (Jazmann, 1979).

El trastorno depresivo que presentan las mujeres menopausicas suele ser de intensidad leve y escasa gravedad, comienza de manera insidiosa y sigue un curso evolutivo crónico, persistente o intermitente, cuya duración puede sobrepasar los 2 años. Casi siempre se trata de un trastorno ambulatorio compatible con un funcionamiento social estable, aunque limitado, y una constante presencia de estrés psicológico crónico, para lo que se ha sugerido la acción de influencias hormonales, episodios estresantes, factores psicosociales, genéticos y ambientales, así como eventos endocrinos y reproductivos que propician el que muchas mujeres se vuelvan más sensibles a padecer cambios del estado anímico.

La depresión no es esencialmente un factor de riesgo inherente a la menopausia, aunque puede exacerbarse si ya había una historia previa, o puede presentarse en mujeres con condiciones o predisposición específica.

Neuroanatomía y substrato bioquímico de la depresión.

Los sistemas cerebrales involucrados en la depresión son el eje hipotálamo-hipófisis-adrenales y el hipocampo. En el terreno bioquímico se incluyen el factor liberador de corticotropinas y los sistemas monoaminérgicos, cuyos resultados a largo plazo, si no permanentes, son la hiperactividad del SNC, del factor de liberación de corticotropina y del sistema noradrenérgico, que provocan efectos neurotóxicos sobre el hipocampo y disminución de su volumen.

Los mecanismos de acción de la depresión incluyen los propios de los fármacos antidepresivos, alteraciones sinápticas, cambios morfológicos de las neuronas (atrofia en la

corteza prefrontal, incrementos en el sistema nervioso central o del factor liberador de corticotropinas), alteraciones en los sistemas de neuroconducción en los circuitos neuronales y en los mecanismos de regulación.

Las vías neuroquímicas que se han postulado en la patogénesis de la depresión son la hipótesis de las aminas biogénicas, originadas en la década de los 60s por investigadores europeos y de Estados Unidos quienes argumentaban déficit de las catecolaminas serotonina, noradrenalina y dopamina. El sistema serotoninérgico (núcleo dorsal del rafe, hipotálamo, tálamo, ganglios basales, septum, hipocampo, corteza cerebral), debido a que actúa en la regulación del sueño, el apetito, la libido y los ritmos circadianos. El sistema noradrenérgico (del locus coeruleus a corteza), cuya estimulación incrementa los niveles de las conductas dirigidas hacia un objetivo y de búsqueda de recompensa. El sistema dopaminérgico (vías tuberoinfundibular, nigroestriatal, mesocortical y mesolímbica), que regula la motivación, la concentración y la iniciación de conductas dirigidas a un objetivo.

Esas alteraciones también pueden representar una vía común neuroquímica final de la disfunción catecolaminérgica (de serotonina y noradrenalina), con pobre atención y memoria, decremento en la concentración, socialización reducida y estados alterados del despertar.

Con el argumento de las alteraciones bioquímicas se minimiza la influencia del medio ambiente sobre la depresión, pero esas hipótesis tienen el mérito de haber provisto un amplio arsenal de tratamientos farmacológicos empleados en los desórdenes del estado de ánimo (Akiskal, 1995). También para Delgado, Miller y col, (1999) y Nemeroff, (1999), la deficiencia de aminas biogénicas es insuficiente para explicar el desarrollo de la depresión, pues es innegable la participación de factores del medio ambiente además de la diátesis genética. El estrés sostenido, por ejemplo, disminuye los niveles de noradrenalina y causa anergia, anhedonia y disminución de la libido, además repleta las reservas de serotonina e incrementa la síntesis de autorreceptores (5HT1A) que provocan disminución de la transmisión serotoninérgica.

La disfunción de serotonina causa un pobre control del impulso, baja sexualidad, decremento del apetito e irritabilidad. Los receptores inhibidores serotoninérgicos (5-HT 1^a) y los excitadores (5-HT 2^a) en la amígdala y la corteza prefrontal afectan la respuesta al estrés y podrían predecir un riesgo para desórdenes del estado de ánimo (Hariri, 2005).

En cuanto a la expresión genética de la depresión se han descrito alteraciones en el funcionamiento de algunas proteínas, con alteraciones del trofismo y la plasticidad de poblaciones neuronales y gliales (Duman y col, 1999). La susceptibilidad genética a la depresión, la asocian a polimorfismo en un gene transportador de serotonina que juega un rol en el circuito de retroalimentación cíngulo-amígdala (Weinberg, 2005).

Un mecanismo neurobiológico adicional de la depresión se basa en los cambios neuroendocrinos provocados por la depleción estrogénica sostenida en el SNC, que disminuye la inhibición de la enzima monoaminoxidasa por lo que se pierde la acción antidepresiva tipo IMAO y también disminuyen los niveles de triptófano libre, cuya enzima hidroxilasa favorece la síntesis de serotonina. En las menopáusicas, la falta de estrógenos aumenta el cortisol sérico y la triptófano ciclooxygenasa, enzima que transforma el hidroxitriptófano en serotonina, cuya carencia genera depresión (Botella, 1993). El déficit estrogénico que avala la depresión, también participa en etapas postparto e histerectomía con ooforectomía.

Se han descrito disfunciones de la hormona del crecimiento, del eje tiroideo y de receptores a sustancias opioides endógenos como aminoácidos neurotransmisores específicos (GABA, la sustancia p), cuyos resultados apoyan la idea de que también los neuropéptidos son elementos clave en la biología de la depresión (Wong y Licinio, 2001).

En definitiva, la depresión no resulta de un déficit específico, la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenales que libera hormonas relacionadas con el estrés, también desempeña un papel principal en su etiología. Los cambios representan una respuesta exagerada, con incrementos persistentes de la secreción del cortisol que altera los

receptores a glucocorticoides, los que a su vez forman las bases para el desarrollo de desórdenes del estado de ánimo y la ansiedad (Heim y Nemeroff, 1999).

To, Zepf y Woods, (2005) resumen las drogas terapéuticas disponibles a la fecha, consisten de: sustancias inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs), antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, o de noradrenalina, inhibidores mixtos (serotonina y norepinefrina) de la recaptura y medicamentos antidepresivos atípicos. En el sistema de los neurotransmisores los antidepresivos afectan 3 procesos: los degradan, los recapturan (reabsorben en la célula liberadora) o los fijan

Últimamente se ha detectado que los tratamientos farmacológicos contra la hipercolesterolemia inducen un estado dépresivo, en cuya sintomatología son ostensibles la falta de control de los impulsos y las tendencias suicidas, lo cual no ocurre con el tratamiento higiénico-alimentario de ese trastorno. Según Sheik, Farhadi y col, (2004), uno de los mecanismos explicativos propuestos para entender la relación causal entre un nivel bajo de colesterol y la aparición de un estado depresivo es, que la reducción del colesterol genera un descenso del número de los receptores de serotonina en el sistema nervioso.

Pearce y Bailliers (1996) declaran que existe poco soporte científico del tratamiento hormonal para problemas psicológicos en la menopausia, para ellos sólo hay evidencia de mejoría en mujeres con menopausia quirúrgica que no se han aclarado en la menopausia natural. Se insiste en la necesidad de nuevos estudios que aclaren la efectividad de la terapia hormonal después de la menopausia, puesto que no ha sido científicamente comprobada, también se deben poner en su justa dimensión los tratamientos psicológicos, el abordaje educativo, el ejercicio (especialmente el de tipo aeróbico) y en general el papel de tratamientos no farmacológicos para prevenir la aparición de sintomatología depresiva reactiva.

Características psicosociales en la menopausia.

Independientemente a las consideraciones biológicas en las mujeres menopáusicas, se añaden cargas psíquicas negativas como: disminución de la satisfacción personal, de la autoestima, de su belleza y de las capacidades psicofísicas, además pueden cursar con obesidad y esta producir alteraciones emocionales y sociales.

Esa etapa de la vida suele coincidir con la partida de los hijos del hogar, fenómeno social que se conoce como “síndrome del nido vacío”, también algunas mujeres se acercan a la jubilación, por lo que muchas de ellas se sienten tristes, desmotivadas, poco útiles, tienden a somatizar con mayor frecuencia y pueden tener problemas en la alimentación o cierta adicción por psicotrópicos legales.

Es común que se generen preocupaciones laborales y económicas que las ponen en desventaja tanto en el contexto familiar como en el social. También tienen cambios de status y las alteraciones impactan simultáneamente varios niveles de su organización funcional, afectan la dinámica personal, de pareja, el bienestar familiar y la productividad social (Souza, 2001).

Sexualidad.

La sexualidad abarca un amplio arco de fenómenos emocionales, corporales, intelectuales, éticos, psíquicos y sociales, además de las relaciones de pareja.

En la menopausia se ve afectada en forma endocrina por la disminución de estrógenos y aunque desaparece la capacidad reproductiva, la función sexual permanece, sólo disminuye en intensidad. Mujeres que atraviesan por este período pueden presentar algunas disfunciones sexuales que se manifiestan como trastornos del deseo sexual, donde las hormonas juegan importante papel, de la excitación sexual o falla en la lubricación, que generalmente se acompaña de anorgasmia y se relaciona tanto con aspectos hormonales como vasculares y neurales, que especialmente se centran en las postmenopáusicas.

Trastornos orgásmicos (situacionales o generalizados), vaginismo, que básicamente es una fobia a la penetración vaginal y se manifiesta por contracciones involuntarias de los músculos que rodean la parte inferior de la vagina. Dispareunia o coito doloroso, ocasionado generalmente por enfermedad inflamatoria de la pelvis, cirugía reciente, infecciones urinarias, tumores genitales. No se descarta que esos trastornos en las mujeres pudieran funcionar como un mecanismo de defensa o como pretexto, para aquellas que enfrentan cansancio, estrés o un comportamiento amenazante de la pareja.

El déficit estrogénico en las menopáusicas modifica su respuesta sexual, que requiere de más tiempo, provoca rubor, disminución de la secreción vaginal y de la tensión muscular, la excitación es más lenta, las contracciones son menos intensas y se acorta la fase final de la estimulación, por lo que los orgasmos son más breves y se reduce su intensidad (Lugones, Quintana y col. 1997).

Un factor biológico que altera la sexualidad es la sequedad vaginal, al reducirse sustancialmente la capacidad de lubricación por disminución estrogénica. También disminuye el deseo sexual porque tanto el cuerpo del útero como el cuello uterino reducen sus dimensiones y esto puede provocar contracciones uterinas dolorosas durante y después del orgasmo. Causas adicionales que contribuyen a la problemática sexual son el interés en la relación propia o del compañero y la frecuencia sexual.

La respuesta sexual de las mujeres menopáusicas es muy variable, la mayoría notan cambios en el interés los años próximos a la menopausia y aunque algunas observan aumento de la libido, básicamente reportan disminución del deseo y son muy pocas las que no advierten variaciones. Debemos señalar que las investigaciones sobre las disfunciones de la sexualidad femenina se basan en las respuestas fisiológicas, no en cuestiones emocionales ni en las relaciones con la pareja, que son tan importantes.

Los aspectos que influyen en la respuesta sexual son: la calidad de la relación (frecuencia, satisfacción, comunicación), el desempeño del compañero (ya que su deseo también disminuye con la edad y la erección requiere de más estímulo), los cambios de

auto-imagen (pérdida del atractivo físico), el grado de fatiga, el aburrimiento sexual, la presencia de problemas psicológicos (estrés, depresión), o biológicos (resequedad vaginal), el uso de medicamentos antidepresivos y la calidad de vida global (Pearce y Bailliers, 1996). Factores adicionales que participan son la represión, tabúes y prejuicios con los que fueron educadas las mujeres.

PROCESOS COGNOSCITIVOS.

Constituyen procesos superiores del psiquismo, relacionados con atender, percibir, memorizar, recordar, pensar, etc. como resultado del funcionamiento del organismo como un todo, pero con participación especial de ciertas áreas cerebrales, filogenéticamente recientes, que también se encargan de organizar e integrar funciones de regiones más arcaicas.

En las mujeres postmenopáusicas en estos procesos pueden afectarse: el curso del pensamiento, del lenguaje, la atención, la memoria reciente y pasada, el comportamiento, las habilidades espaciales y la sensación de tiempo en episodios breves. En el contexto de una vida funcional, esas alteraciones perjudican en mayor o menor grado su calidad de vida y además, les provocan dudas de si se trata de episodios demenciales, algún tipo de tumor o una enfermedad psiquiátrica. Mucho de lo anterior coincide con los hallazgos obtenidos en estudios clínico-experimentales que advierten el papel de los estrógenos en relación a desórdenes neuropsiquiátricos y en los mecanismos de la ansiedad, del estado de ánimo, la cognición y en la neuroprotección (Osterlund, 2002).

El SNC posee enzimas para metabolizar el estradiol, progestágenos, testosterona y aromatasas, importantes para la determinación de la conducta sexual, la cognición, la memoria y el humor. Genazzani, Bambacciani y col, (2003), refieren que los neuroesteroides ejercen sus acciones reguladoras sobre las neuronas y la glía, a través de enzimas deshidrogenas y aromatasas que se sintetizan a partir del colesterol.

Las hormonas esteroides regulan el desarrollo y estructura del sistema nervioso central, crean diferencias entre los cerebros de hombres y mujeres que dependen de su acción intrínseca, de la expresión diferencial de sus receptores y de la aromatasa en los núcleos sexualmente dimórficos. Inducen plasticidad sináptica (evidente en la pubertad y durante el ciclo ovárico), aunque el contenido y distribución de los receptores esteroides cerebrales cambian a lo largo de la vida y con el envejecimiento.

Al estimular la presencia de factores de crecimiento nervioso, modifican la plasticidad y los mecanismos de regeneración del tejido neuronal, reducen la formación de proteínas tóxicas, promueven la captación de glucosa e intervienen en la síntesis de neurotransmisores, en su recaptura y en la actividad enzimática que los elimina, además, ejercen efectos antioxidantes que inhiben la peroxidación y protegen las neuronas del estrés oxidativo (McEwen, 2001).

Para Jaffe, (2001) las hormonas sexuales exógenas también ejercen acciones sobre las estructuras y funciones de diversas regiones cerebrales específicas, la cinética neuronal y la apoptosis, intervienen en el aumento del flujo sanguíneo cerebral, regulan el tono vascular, incrementan la nutrición neuronal y su funcionamiento, potencian la síntesis y liberación de ACH e incrementan la potenciación a largo plazo, así como las señales excitatorias. Aumentan el número de espinas dendríticas, regulan el sistema inmune cerebral y mantienen su respuesta bajo control. Tienen mecanismos directos e indirectos que promueven la formación de nuevos circuitos neuronales en regiones relacionadas con la función cognitiva como son el hipocampo y la corteza.

Las precedentes, son razones por las que el déficit estrogénico, como en caso de la menopausia, está asociado a procesos degenerativos cerebrales. De las estructuras cerebrales relacionadas con la cognición se menciona a los lóbulos frontales, considerados asientos del intelecto y la personalidad, que en estudios de imagenología funcional, les destacan importante papel en la vida emocional, a la que vinculan con el hipotálamo y el sistema límbico (Robertson, Amelsoort y col, 2001).

Otras estructuras cerebrales relacionadas a tareas de demanda perceptual y cognitiva son el hipocampo, las cortezas prefrontal y posterior, así como el sistema frontoestriatal, cuyos cambios reducen la eficiencia de funciones ejecutivas cognitivas (Sweeney y Rosano, 2000).

En dirección adversa, enfermedades neuro-degenerativas como las de Alzheimer, Parkinson y corea de Huntington están asociadas a alteraciones en el funcionamiento de diversas regiones cerebrales. Los mecanismos intracelulares de la función cognitiva y la neuroprotección contra enfermedades degenerativas son: la regulación de niveles intracelulares del calcio, la activación de la cascada de señales asociadas con la memoria, la regulación de la expresión de genes de la proteína quinasa activada por mitógenos (MAPK), la fosfatidilinositol 3 quinasa y la proteína de unión al elemento de respuesta AMPc (CREB), así como potenciar la señal del receptor para el factor de crecimiento insulinoide o IGF-1 (Cordey, Gundimeda y col, 2003).

ATENCIÓN.

Es el “estar despiertos”, una de las facultades mentales superiores que nos permite enfocar un aspecto del mundo y del cerebro mismo. Implica la activación y el funcionamiento de los procesos y operaciones de selección, distribución y mantenimiento de la actividad psicológica.

Es un proceso en el que participa la región ubicada en la porción ventral del tronco encefálico llamada formación reticular. El sistema activador reticular ascendente, es una difusa red neuronal que corre a través del tallo cerebral (médula y puente), hasta la parte central en tálamo e hipotálamo, que mantiene el tono de la musculatura, filtra la entrada de estímulos, controla el ciclo sueño-vigilia y el estado de vigilancia o alertamiento. Lo conforman varios núcleos celulares para neuro-transmisores específicos, entre ellos los núcleos colinérgicos magnocelular y tubérculo pedúnculo pontino, donde la acetilcolina facilita la actividad vigil simpática.

La atención se controla mediante estímulos, por lo que básicamente es ver y oír, pero también buscar y concentrarse con intención, ya que el estado de alertamiento afecta la eficacia con la que ocurre la selección de los estímulos.

Contrariamente, controles inhibitorios sobre los procesos visuales y auditivos bloquean los estímulos irrelevantes, en virtud de que la atención es un proceso que da direccionalidad y selectividad a las ejecuciones mentales, por lo que permite extraer los elementos esenciales para la actividad psicológica y mantiene la vigilancia necesaria sobre su curso.

La atención puede ser:

A) Automática, en procesos de percepción, profundidad, movimiento y de información temporal.

B) Controlada, en la detección de estímulos, la discriminación y orientación hacia la fuente.

Podemos distinguir una modalidad basal y otra modalidad focalizada o de alerta selectiva, ambas se complementan y a la vez son interdependientes. La atención selectiva o focalizada, se refiere a la selección y procesamiento de estímulos relevantes del ambiente y es un importante fenómeno del proceso intelectual superior. Capta y analiza sólo la información que interesa e inhibe las demás, de acuerdo a criterios, intereses u opiniones individuales (Facoetty y Molteni, 2000; Luck y col, 2000).

Para explicar la atención se han desarrollado métodos conductuales, neuro-anatómo-funcionales, bioquímicos y electrofisiológicos. Sus teorías se debaten entre las que conceptualizan la atención como una causa real de varios eventos cognitivos y otras, para las que es un efecto de múltiples operaciones cognitivas (Fernández-Duque y Johnson, 2002).

Se han implicado mecanismos para la atención selectiva, como la habilidad para responder a aspectos esenciales, y no de los irrelevantes, Kirby y Grimley, (1992) también señalan a la actividad sostenida, cuando se requiere de mantenerse consciente para ocuparse de una tarea durante un tiempo prolongado, en cambio en el mecanismos de la atención dividida los recursos atencionales se distribuyen (García, 1997).

Mecanismos anátomo-fisiológicos de la atención:

Se encuentran ubicados en núcleos de relevo talámico y en diversas estructuras corticales. Desde una perspectiva operacional, la atención es materia de múltiples centros de organización cerebral que actúan en concierto sobre las tareas (Shipp, 2004).

En opinión de Fernández-Duque y Posner (2001), el núcleo caudado está implicado en los procesos de atención, si hay disfunción se presenta perturbación en la regulación motora y se inhibe el comportamiento. El hipocampo se relaciona con atención selectiva tanto en procesos de inhibición como de estimulación irrelevante, también en tareas de ésta índole participan el lóbulo frontal, áreas del lóbulo parietal, los colículos superiores y el tálamo. En tareas de atención voluntaria, intervienen el giro del cíngulo anterior, el área motora suplementaria, las cortezas órbita-frontal, prefrontal y dorsolateral, así como regiones de los ganglios basales y el tálamo.

Se ha propuesto un sistema atencional anterior centrado en el lóbulo frontal y otro posterior, responsables del control ejecutivo y de la distribución espacial de la atención, respectivamente (Mesulam, 1985; Posner y Petersen, 1990).

En la juventud ocurre el máximo desarrollo de esta facultad superior, luego tiende a declinar progresivamente con el transcurso del tiempo, al igual que otros procesos cognitivos, debido quizá a mecanismos supresores.

Al ser un recurso limitado, la disminución de esta capacidad hace que las personas mayores se distraigan con mayor facilidad. Durante el envejecimiento ocurren cambios en el sistema fronto-estriatal que disminuyen la eficiencia de las funciones ejecutivas cognitivas, especialmente el control inhibitorio de las respuestas de atención y conductuales, que afectan adversamente los procesos volitivos inhibitorios, pero codifican y reparan componentes de la memoria de trabajo espacial (Sweeney y Rosano, 2000).

MEMORIA.

La memoria es un proceso mental en el que se graba, fija y evoca la información que recibimos. Nos permite precisar un recuerdo que se transforma en aprendizaje, modificando la conducta y en gran parte, depende también del nivel emocional que se tenga.

La clasificación neuropsicológica de Zola-Morgan y Squire (1993) admite dos tipos de memoria, una declarativa y otra no declarativa.

La primera es explícita, consciente, intencional o relacional, se divide en episódica y en semántica. Predominantemente es una función cortical, cuyos mecanismos de registro y búsqueda se asientan en las regiones mediales del lóbulo temporal, el hipocampo y la región parahipocampal (cortezas peri, post y entorrinal), regiones donde circuitos neurales conectan de manera bidireccional la áreas de asociación en la neocorteza. Tienen funciones específicas sobre el procesamiento de la información perceptual, motora y cognitiva a la región parahipocampal y el hipocampo.

Son procesos multifactoriales que involucran síntesis de representaciones de nuestro conocimiento (Eichenbaum, 2000).

Actualmente hay consenso sobre la existencia de otros sistemas de memoria entre los que se encuentran los núcleos anterior y dorsomedial del tálamo y los cuerpos mamilares en el hipotálamo. En la memoria para eventos autobiográficos remotos en que participa el lóbulo temporal medial también está ampliamente distribuida en áreas neocorticales especialmente del lóbulo frontal lateral y del lóbulo occipital (Bayley, Gold y col, 2005).

Las características de la memoria no declarativa son: implícita, no consciente, incidental o procedural y corresponde a las habilidades u operaciones aprendidas, que en términos generales, no se ven seriamente afectadas en las personas mayores.

Generalmente corresponde a una función subcortical, se relaciona con circuitos cerebelosos y se sustenta en mecanismos del condicionamiento clásico. Esta memoria de procedimientos o no declarativa, abarca estructuras anatómicas como el estriado, el cerebelo y los ganglios basales que son evolutivamente más antiguas. Por su parte, la memoria emocional tiene una estrecha relación con la amígdala, una de las estructuras del sistema límbico.

Podemos resumir que las áreas cerebrales que más influyen sobre el proceso de la memoria son: la formación reticular, el septum, la amígdala, el hipocampo y ciertas porciones del hipotálamo. El flujo de información esta modulado por la proyección colinérgica del núcleo basal de Meynert al neocórtex y desde el septum hacia el hipocampo.

También las proyecciones noradrenérgicas desde el locus coeruleus y beta-endorfinicas desde el hipotálamo participan en la fijación de la memoria. Por otra parte, el nivel de ansiedad regula la incorporación de la memoria, e influencias hormonales como las provistas por ACTH, las catecolaminas circulantes y la vasopresina la modulan, mediante su acción a nivel de la formación reticular.

Desde un punto de vista anátomo-fisiológico, las funciones intelectuales se ubican fundamentalmente en la corteza de asociación, ahí se procesan las funciones más complejas como la toma de decisiones en el lóbulo temporal, la capacidad de abstraer en la región parieto-temporal y el sistema límbico que desde la perspectiva cognitiva, es un procesador de la memoria declarativa anterógrada, el hipocampo, tiene un componente relacionado con la emoción y es el lugar de relación más claro entre cognición y emoción.

También en pacientes con alteraciones del estado de ánimo las disfunciones neurobiológicas involucran el cíngulo anterior y región dorsolateral de corteza prefrontal (Austin y col, 2001).

De ahí que los problemas de atención y fallas mnémicas se van incrementando al transcurrir el tiempo, por lo que suelen ser parte de las quejas y preocupaciones más constantes de muchas mujeres desde la premenopausia, porque después de los 40 años de edad necesitan hacer un esfuerzo consciente para aprender, recordar y administrar la información nueva, como ejemplo tenemos la memoria para nombres y rostros que tiene un rápido deterioro, aunque a menudo las personas lo perciben peor de lo que realmente es.

Un tipo de memoria que también se ve afectada en la menopausia y en el envejecimiento normal, es la memoria a corto plazo. Aunque este concepto de memoria a corto plazo ha ido perdiendo terreno frente al de memoria operativa o memoria de trabajo, que hace referencia a un sistema muy complejo, su funcionamiento incluye la manipulación de la información sobre nuestra experiencia actual y es mucho más importante que sólo el almacenamiento.

McEwen (2001) opina que uno de los factores involucrados en la disfunción mnémica es el estrés, ya que el cortisol aumentado es un elemento facilitador en el desarrollo de procesos neurodegenerativos, por ende, de alteraciones cognitivas. El cortisol produce disminución de la plasticidad cerebral, atrofia las dendritas del hipocampo y altera los mecanismos de consolidación de la memoria.

Los cambios estructurales inducidos por el estrés tienen ramificaciones clínicas para desórdenes depresivos, estrés post traumáticos y diferencias individuales en el proceso de envejecimiento, por lo que proponen disminuir los niveles de corticoesteroides, a fin de restaurar la capacidad de memorizar. En esa dirección también apuntan los resultados de Monteleone y col (1990, 1992) como efectos de la fosfatidilserina al actuar sobre el estrés físico y emocional.

La "Hipótesis colinérgica" de la disfunción geriátrica de memoria, intenta explicar el deterioro cognitivo que experimentan los sujetos de edad avanzada y quienes padecen la enfermedad de Alzheimer, como resultado de su alteración.

Francis, Palmer y col, (1999) afirman que ciertos aspectos de la actividad colinérgica del cerebro se ven mermados a nivel de la innervación cortical y del hipocampo a medida que se envejece. La acetilcolina es un reforzador de la memoria, las investigaciones farmacológicas apuntan al reemplazo o aumento de esa sustancia en el sistema nervioso central, pues se ha visto que, tras la administración de anestésicos y antidepresivos anticolinérgicos aparecen síntomas típicos de demencia como el olvido y la confusión. Las personas mayores tienen una predisposición más acentuada a padecer experimentalmente un bloqueo colinérgico y acusan más alta sensibilidad ante los efectos adversos de fármacos antidepresivos tricíclicos.

Sobre la participación del sistema colinérgico y de la fosfatidilserina en la cognición, los estudios de Furushiro, Suzuki y col (1997) refieren efectos positivos en conductas del aprendizaje relacionadas con los sistemas colinérgicos y serotoninérgicos. Yamatoya, Sakai y Kudo, (2000) que parcialmente explican sus funciones nootrópicas al modificar la vía colinérgica.

Neurotransmisores catecolaminérgicos (dopamina, noradrenalina y adrenalina), la serotonina y el glutamato se hallan implicados en la cognición, específicamente en la memoria y también los estrógenos se relacionan con ella.

Con suplementos estrogénicos en mujeres menopáusicas reportan mejoría de la memoria verbal, a la testosterona la relacionan positivamente con la fluidez verbal y a las dos hormonas las asocian con la ejecución cognoscitiva (Drake y col, 2000).

Los efectos de las hormonas ováricas en el cerebro se evidencian mediante su participación en procesos que mantienen la fisiología neuronal como: el aporte y consumo de oxígeno y glucosa, la síntesis y degradación de proteínas y la comunicación interneuronal.

Los esteroides gonadales son neuroprotectores debido a su acción estimuladora de la supervivencia neuronal, el crecimiento dendrítico-axonal y la neuro-plasticidad. Ejercen efectos neuromoduladores sobre el sistema nervioso a través de mecanismos que implican acciones pre y postsinápticas, modifican la sensibilidad de las neuronas, en su número y/o estado de activación de los receptores y los sistemas intracelulares de transducción de señales nerviosas (Sterling y Eyer, 1988).

En virtud de que la menopausia está sustentada en la carencia estrogénica, corregir esa deficiencia es el propósito de la terapia hormonal sustitutiva ó de reemplazo.

TERAPIA HORMONAL.

Se admite que los estrógenos regulan una plétora de procesos funcionalmente disímiles en un amplio rango de tejidos, también se sabe que la respuesta al tratamiento de los tejidos hormona-dependientes se debe a que las hormonas son responsables de la proliferación, maduración, diferenciación y la apoptosis celular (Lorenzo, 2003).

Notables hallazgos de los mecanismos de acción molecular han revelado cómo diferentes células pueden responder a la misma hormona de manera diferente, para ello se han descubierto tipos de receptores funcionalmente distintos que se requieren para que las células respondan al estímulo. La naturaleza y extensión de esas respuestas son determinadas por las proteínas, vías y procesos con los cuales interactúan dichos receptores.

Terapia Hormonal de Reposición (THR)

El término de hormonoterapia alude a la combinación de estrógenos, generalmente estradiol con algún progestágeno.

Terapia hormonal sustitutiva (THS), terapia hormonal de reemplazo (THR), hormonoterapia o estrogenoterapia son diversas denominaciones del tratamiento farmacológico que pretende restituir el equilibrio neuroendocrino que sustenta la menopausia. Como tratamiento farmacológico se utiliza desde hace más de medio siglo, cuando aparecieron los estrógenos equinos conjugados. En 1975 se autorizó el uso clínico del 17 β estradiol, un estrógeno natural, y posteriormente, bajo la fuerte sospecha de oncogenicidad endometrial, se añadieron los progestágenos al tratamiento hormonal de la sintomatología menopáusica.

Al administrar de manera exógena las hormonas sexuales femeninas, predominantemente estrógenos que han disminuido en la menopausia, se corrigen o

modifican los mecanismos fisiológicos que ocurren durante ese período de madurez sexual de las mujeres.

Tipos de Estrógenos:

1.- Fisiológicos: *17β estradiol* (el principal y más potente producto secretorio del ovario, se tiene como: benzoato, valerato, cipionato, enantato, hemisuccinato), *Estrona* y *Estriol*.

2.- Naturales Conjugados: principalmente son sulfatos o ésteres de estrona. Los más utilizados son los estrógenos equinos conjugados (EEC) extraídos de yeguas preñadas, que contienen: *Equilina* y *Equilenina*.

3.- Sintéticos o semisintéticos: *Etinilestradiol*, compuesto activo por vía oral, su inactivación es hepática y muy lenta, por lo que es de los más utilizados. Una dosis de 20µg/d sirven como terapéutica de reemplazo y de 30 a 50 µg/d pueden causar hemorragia por retiro. *Dietilestilbestrol*, relacionado con cáncer vaginal y *Mestranol*, que es hepatotóxico.

Los estrógenos empleados en la terapéutica son absorbibles a través de la piel, mucosas y el tracto gastrointestinal en forma rápida y completa, aunque los estrógenos naturales son prácticamente insolubles en agua, al disolverse en aceite se absorben y metabolizan rápidamente. Su inactivación en el organismo se realiza principalmente en el hígado, mientras que la excreción principal es renal y en mínima proporción por el tracto biliar, que luego es reabsorbida a nivel intestinal.

Tipos de Progestágenos:

Acetato de medroxiprogesterona (MPG), Ciproterona, Noretisterona (NE), Noretindrona, Norgestrel, Clormadinona y progesterona natural.

En forma natural los progestágenos se secretan en el cuerpo amarillo por el ovario durante la segunda mitad del ciclo menstrual y también se producen en testículos, corteza suprarrenal y placenta. Sus usos terapéuticos son en trastornos ováricos, hemorragias uterinas disfuncionales, dismenorreas, tensión premenstrual, endometriosis, abortos, supresión de lactancia postparto, carcinoma de endometrio y en anticonceptivos. Se añaden a los estrógenos para contrarrestar su efecto negativo sobre el útero, previniendo el crecimiento excesivo del revestimiento endometrial y consecuentemente, el cáncer uterino.

Síntesis y metabolismo de los estrógenos.

Sus precursores son los andrógenos testosterona y androstenediona e intervienen en su conversión las enzimas aromatasas del grupo de los citocromos p450 (CYP), su función puede ser influenciada por diversos agentes ambientales y la dieta. Se encuentran en el tejido adiposo, los fibroblastos de la piel, la placenta, el cerebro y en mayor concentración, en células de la granulosa del ovario donde son estimuladas por la FSH (Simpson, 2003).

En la menopausia hay un cambio desde un mecanismo de producción endocrino en los ovarios, a un mecanismo parácrino en que los estrógenos se sintetizan a nivel tisular y tanto el ovario como las glándulas suprarrenales son fuentes de precursores androgénicos. La aromataza tisular responsable de ese proceso, a diferencia de la ovárica, no es regulada por la FSH sino por citoquinas, factores de crecimiento y glucocorticoides (Ackerman, Smith y col, 1981).

Mecanismo de acción de las hormonas esteroides.

Los receptores para hormonas esteroides pertenecen a la superfamilia de los factores de transcripción ligando-dependientes, constituidos por: estrógenos, progestágenos, glucocorticoides, andrógenos, hormonas tiroideas, retinoides y la vitamina D.

A la fecha se han detectado 2 tipos de receptores estrogénicos intracelulares (nucleares) que son sintetizados en diversas células como dos proteínas y son productos de genes separados (Levin, 2001). El receptor alfa (α) se encuentra ubicado en el cromosoma 6 y el gen del receptor beta (β) en el cromosoma 14 (Enmark y col, 1997).

Alfa se expresa en mayor proporción en tejidos específicos de útero y glándulas mamarias, por lo que principalmente están involucrados en eventos reproductivos. El receptor (β) es el factor más importante en el mecanismo de acción de los estrógenos, se expresa en los sistemas: nervioso central, cardio-vascular e inmunológico, así como en el tracto urogenital, el aparato gastro-intestinal, los riñones y pulmones (Gustafsson, 1999).

El efecto hormonal sobre las células diana depende de la fijación a receptores específicos y su mecanismo de acción intracelular puede sintetizarse de la siguiente manera:

Los esteroides libres entran a la célula blanco por difusión pasiva a través de la membrana plasmática, de ahí pasan a la membrana nuclear donde se unen a su receptor de alta afinidad y se produce una dimerización. El complejo hormona-receptor se une a sitios selectivos en la cromatina, para interactuar con secuencias específicas de ADN llamados elementos de respuesta, en este caso elementos de respuesta a estrógenos (ERE), luego se activa (proceso que incluye cambios conformacionales) y actúa como un factor transcripcional que modula la síntesis de RNAm y de proteínas específicas responsables del efecto hormonal, dando lugar a la activación de determinados genes (Falkenstein y col, 2000).

Esta es la acción clásica o genómica porque regula la expresión de genes, un proceso lento que típicamente toma lugar al menos de 30 a 60 minutos, donde el receptor interactúa con secuencias de nucleótidos específicos que incrementan o disminuyen la transcripción genética, regulada por hormonas (McDonnell y col, 2000).

Los receptores intracelulares poseen 3 regiones o dominios: la C-terminal, responsable de la especificidad y fijación de la hormona mediante una unión hidrófoba. La

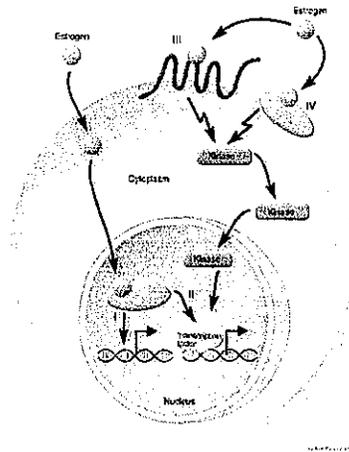
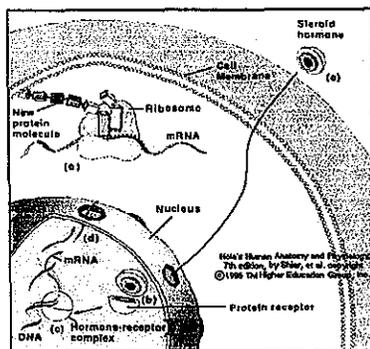
región central que tiene una estructura en dedos de zinc, ahí la hormona esteroide se une con el DNA, de manera hidrostática. El tercer dominio o región transcripcional es la N-terminal que activa la transcripción de genes. Los esteroides modulan la transcripción genética actuando como factores ligando-dependientes e inician complejos eventos involucrados en aspectos del desarrollo y respuestas fisiológicas de los vertebrados (Beato y Klug, 2000).

Como vías rápidas de señalización de los estrógenos se mencionan: el flujo de calcio, la activación de la fosfolipasa C y la generación de inositol trifosfato. En neuronas pueden activar las protein kinasas C y A, así como desacoplar los receptores opiodes y gabaérgicos a sus moléculas efectoras, eventos relacionados a la activación de proteínas G por los estrógenos (Levin, 2001).

Pietras y Szego (1977) describieron una acción rápida de los estrógenos presumiblemente debida a la intervención directa sobre la membrana celular. Ese mecanismo se ha denominado no-clásico o no-genómico y se lleva a cabo velozmente (de segundos a pocos minutos), aquí los efectos son producidos por la unión de los esteroides a sustancias de alto peso molecular que no pasan a través de la membrana plasmática, por lo que no entran a la célula. Se asume que la estructura de esta proteína es semejante a la de los receptores intranucleares, son bloqueados por inhibidores de RNAm o de la síntesis de proteínas y son altamente específicos.

El sitio de localización de la señal molecular ocurre, al menos en parte, en una microestructura de la membrana celular conocida como caveolae que físicamente está asociada con la enzima óxido nítrico sintetaza endotelial, y a la que los estrógenos activan después de unirse a sus receptores (Chamblis y col, 2000).

Mediante esos mecanismos de acción no genómico los esteroides pueden modificar la fluidez de las membranas celulares, regulan la neurotransmisión de receptores de factores de crecimiento de la membrana plasmática y participan con el ligando en la activación de transcripción de canales de cloro (Qiu, Bosch y col, 2003).



Figs. 1 y 2 Mecanismos de acción de las hormonas esteroides.

El cerebro exhibe zonas de alta concentración de receptores estrogénicos en la corteza, el sistema límbico, especialmente en células piramidales de la región CA-1 del hipocampo, la amígdala, ganglios basales y en el hipotálamo en las áreas preóptica, periventricular y en el núcleo arcuato, así como en el cerebelo y el locus coeruleus.

Akhan, Gurel y Has, (2002) refieren que la presencia de receptores estrogénicos también es importante en el sistema cardiovascular, genito-urinario, la piel y los huesos, en estos regulan la actividad de osteoblastos e incrementan la síntesis de factores necesarios para la formación ósea (colágeno tipo II, osteocalcina y fosfatasa alcalina), también inhiben la diferenciación de precursores de osteoblastos y osteoclastos maduros y estimulan la apoptosis.

Desde luego en los órganos donde existe mayor cantidad de esos receptores es donde más se percibe la acción hormonal, pero el tipo, la cantidad y forma que expresan las células puede variar conforme la edad, además tienen una movilidad extraordinaria dentro de la membrana, se agrupan, internalizan y reciclan y sus características es reconocer al mensajero para interactuar con el y activar la secuencia de eventos que conducen a la respuesta celular.

Los efectos farmacológicos de los estrógenos son:

Mineralcorticoides: retención de agua y sodio.

Metabolismo protéico: acción anabólica.

En los huesos: inhiben el proceso de reabsorción ósea

Metabolismo lipídico: disminuyen levemente el colesterol total y de LDL, aumentan triglicéridos y HDL.

Proteínas plasmáticas: aumentan la TBG (tiroxina unida globulina) y SSBG (esteroides sexuales unidos a globulina).

En la coagulabilidad sanguínea, aumentan los factores coagulantes VII y XII, disminuyen los factores anticoagulantes (proteína C, S y antitrombina), aumentan fibrinólisis y disminuyen el factor inhibidor de plasminógeno (tomado de Farmacología, Medicina UNNE)

Indicaciones de la THR:

En el Council on Scientific Affairs of the American Medical Association (1983) se estipularon los criterios para la implementación de la THR, que está específicamente indicada por la existencia de trastornos vasomotores, la atrofia vaginal y como profilaxis osteoporótica.

La recomendación para prescribirla está indicada sólo en mujeres que desarrollan manifestaciones clínicas del cuadro menopáusico, cuando no se requiere, podría causar efectos colaterales indeseables e imponer riesgos innecesarios a la salud, por tanto está implícito que su administración, cuando los síntomas son mínimos, leves o en su ausencia, resultaría contraproducente. Tampoco se recomienda iniciarla en mujeres mayores de 60 años o en quienes la historia menopáusica data de más de 15 años de evolución, se ha observado que tienen poca adhesión al tratamiento y no se han obtenido claros beneficios, probablemente por las condiciones fisiológicas ya disminuidas en relación a la cantidad y calidad de los receptores estrógenicos y su mecanismo de acción.

Contraindicaciones:

El American Collage of Obstetrician and Gynecologist (1997) estableció las contraindicaciones de la THR, ante diversas entidades clínicas:

Absolutas:

Obviamente la más poderosa es la sospecha, presencia o antecedentes de carcinomas hormonodependientes (endometrio, ovario y mama) ya que podría estimular el crecimiento de células malignas remanentes aún después del tratamiento y acelerar su recidiva.

También la presencia de hemorragia vaginal, eventos agudos o enfermedad hepática crónica, hiperlipidemias severas (principalmente con triglicéridos aumentados), trombosis vascular, antecedentes de estado apopléctico, enfermedad vascular neuro-oftalmológica y diabetes grave con lesiones vasculares.

Relativas:

La existencia de miomas uterinos, endometriosis, mastopatía fibroquística (cambios fibroquísticos mamarios), hiperplasia ductal, adenosis, hipertensión grave, diabetes asociada a hipertensión, edemas de origen renal o cardíaco, pancreatitis, epilepsia grave, jaquecas persistentes y obesidad.

Desafortunadamente, varias de esas entidades patológicas tienen alta prevalencia e incidencia entre el sector menopáusico, por lo que resultan comprensibles los serios temores que infunde la THR ya que implica asumir algún peligro al aceptar ese régimen terapéutico. Muchas mujeres la rechazan rotundamente y otras, aunque de momento la admiten, la suspenden ante la presencia de cualquier eventualidad o no se apegan al tratamiento y lo llevan en forma irregular. En buena parte ha contribuido la falta de información o desinformación al respecto y aunque las manifestaciones fisiológicas de la

menopausia están bien definidas, la conceptualización de la misma todavía es debatible como enfermedad (endocrinopatía), como estado de deficiencia hormonal, o simplemente un acontecimiento natural que no requiere intervención médica y se cuestiona el uso de fármacos suplementarios.

Aún entre los médicos es un tanto controversial éste régimen terapéutico, pues así como hay entusiastas promotores de su prescripción también cuenta con acérrimos detractores, y en eso influye la formación y especialidad del facultativo (ginecólogos entre los primeros, oncólogos y endocrinólogos entre los segundos). Ciertamente porque aún no se han satisfecho del todo las dudas sobre el tema de la sustitución hormonal, para lo que todavía falta tiempo y una más exhaustiva investigación en relación a la procedencia, tipo, dosis, duración, características e interacciones del tratamiento medicamentoso.

Por otra parte, tampoco debemos descartar que siempre subsiste la sospecha de los poderosos intereses económicos que pretenden acentuar los aspectos negativos de la menopausia para justificar el gasto de terapias sustitutivas.

Entre las acciones que produce se señalan las siguientes:

Ventajas de la THR

Ampliamente se ha documentado que las terapias hormonales tienen la capacidad de ejercer acciones globales a través del cerebro, con importantes repercusiones sobre el comportamiento, la regulación de la temperatura corporal, la sexualidad, el humor y la depresión, mejorando con ello las manifestaciones psicoafectivas, que producen sueño de mejor calidad e influyen favorablemente en la capacidad de atención y las condiciones de memoria (Strecker, 1990).

En términos neuroanatómicos los estrógenos estimulan la sinaptogénesis y engrosan las terminales dendríticas especialmente en la zona CA 1 del hipocampo (importante centro de la memoria). Neurofisiológicamente actúan sobre el sistema colinérgico, incrementan la

actividad de la tirosina-hidroxilasa y la liberación de noradrenalina, disminuyen la actividad de la monoaminooxidasa y el catabolismo de la serotonina. Actúan a través de moléculas bioquímicas como el óxido nítrico y las betaendorfinas, el primero, un radical libre, interviene en mecanismos con diferentes isoenzimas, las segundas son neurotransmisores, hormonas y moduladores que intervienen en la fertilidad, la regulación de la temperatura corporal y en funciones cardiorrespiratorias, que son mecanismos hipotalámicos (Akhan, Gurel y Has, 2002).

Cho, Iannucci y col, (2003), explican la neuroprotección mediante: retorción axonal, la respuesta regenerativa, el realce en la transmisión sináptica y en la neurogénesis. También apuntan sus capacidades: antioxidantes, contra la peroxidación lipídica, las toxinas A β y el glutamato, que estimula la proteólisis del precursor de proteína amiloide.

Los estrógenos favorecen el desarrollo de las conexiones sinápticas en el cerebro y regulan la plasticidad al activar la vía de la proteína quinasa C (enzima que juega un papel en muchos eventos celulares), confiriéndoles un rol en la neuroprotección, al actuar contra una variedad de insultos incluyendo el beta amiloide, las protegen de la beta-toxicidad, acción terapéutica trascendental en la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas relacionadas con el envejecimiento, argumentan Cordey, Gundimeda y col, (2003).

Provocan cambios en la corteza cerebral al regular la conectividad del hipocampo y estructuras relacionadas, pueden alterar la bioquímica cerebral modificando las funciones de aprendizaje, memoria y cognición, así como la disponibilidad de los neurotransmisores serotonina, dopamina, acetilcolina, glutamato, Gaba y noradrenalina, lo mismo que la liberación y síntesis de neuropéptidos. Inclusive los precursores de los estrógenos tienen efecto directo sobre la actividad y plasticidad neuronal (Yaffe, 2001; Cardona, Méndez y col, 2001).

En el Cache Country Study (Zandy, Carlson y col 2002) destacan la reducción del riesgo de padecer la enfermedad de Alzheimer si su uso excede los 10 años

Fillit (2002) acentúa ese papel neuroprotector, en la prevención primaria. También Yaffe (2001) observó decremento del riesgo de desarrollar demencia entre usuarias sanas y altamente educadas, en comparación con no usuarias. Por su parte, Jacobs, Tang y col (1998) reportan efectos favorables en la función cognitiva, independientemente de factores como la edad, la educación, etnicidad o el genotipo APoE.

Drake, Henderson y col, (2000) asocian incrementos en la cognición con las hormonas esteroides, así como el protocolo de investigación a través de espectroscopia de resonancia magnética de protones que llevaron a cabo Robertson, Amelsvoort y col, (2001), que arrojó beneficios neuroprotectores.

En relación a las menopáusicas, Le Blanc y col, (2001) realizaron un metanálisis sobre el rubro cognitivo y encontraron resultados divididos. Por un lado advierten que los estrógenos no afectan significativamente el desempeño cognitivo en mujeres que no sufren de sintomatología menopáusica, en cambio las sintomáticas si mostraron mejoría en pruebas de memoria verbal, de atención, razonamiento y velocidad de respuesta motora.

File y col, (2002) al evaluar el efecto de los implantes de estradiol sobre los procesos de atención, memoria y funciones cognitivas, obtuvieron efectos benéficos con el tratamiento a largo plazo y en dosis bajas. Pero a dosis altas y por tiempo prolongado no se alcanzan beneficios cognitivos y aseguran que hasta se puede deteriorar dicha función.

Por otro lado, y a pesar de que no se ha establecido con certeza la influencia de la reposición estrogénica sobre los síntomas psicológicos específicamente, se observa que muchas veces mejoran al presentarse alivio de los trastornos vasomotores, el insomnio y la atrofia vaginal y aumentan la receptividad sexual (Brincat y col, 1987).

En cuanto a los mecanismos cardioprotectores de los estrógenos los sustentan en: su capacidad para modificar las concentraciones plasmáticas de los lípidos, a la acción que tienen sobre la pared vascular, a que producen moléculas vaso-activas, a su capacidad antioxidante y a que actúan sobre los sistemas de coagulación, la fibrinólisis y sobre el

metabolismo de la glucosa. En la patología vascular pueden mejorar el flujo sanguíneo, en la arteria coronaria favorecen la vasodilatación, inhiben la formación de la placa aterosclerótica y reducen el riesgo de arteriopatía coronaria (Rosano y Panina, 1999).

Gong, Wilson y col (2003) observaron que el estradiol in vitro asociado a lipoproteínas de alta densidad, estimula la enzima óxido nítrico sintetasa y relaja los vasos sanguíneos. Otra revisión apoya la evidencia de que los estrógenos tienen la propiedad de modular el tono del sistema nervioso simpático para disminuir la presión arterial (Wyss y Carlson, 2003).

Papapanagiotou, Koufali y col (2001) encontraron cambios significativos favorables en la composición sérica de fosfolípidos y HDL con THR en mujeres postmenopáusicas. En lo que coinciden Erberich, Alcantara y col (2002), aunque añaden que no la recomiendan cuando ya está establecida la enfermedad coronaria. Lo mismo expresan Binder, Williams y col (2001) en su investigación sobre los efectos lipídicos de la THR en mujeres mayores.

El metaanálisis realizado por Humphrey, Chan y col (2002) arrojó resultados discordantes en cuanto a la prevención de la enfermedad cardiovascular, por un lado la promueven como protectora en la enfermedad primaria pero la descartan en la enfermedad secundaria.

Christiansen y Riis (1990) realizaron un estudio de la THR durante 5 años en el que reportaron cambios en las lipoproteínas séricas, concordantes con un perfil lipídico asociado a decrementos del riesgo de enfermedad coronaria, un patrón libre de sangrados y prevención de la pérdida ósea.

Con tratamientos transdérmicos prolongados Ory, Field y col (1998) lograron reducir el colesterol total y las LDL de manera dosis dependiente. Panyakhamlerd, Limpaphayom y col (2000) encontraron efectos favorables en HDL pero no en los niveles de triglicéridos con un régimen de valeriato de estradiol y acetato de ciprosterona. Lamon-Fava (2002) también obtuvo incrementos en los niveles plasmáticos de HDL-C con THR.

Politis, Papapanagiotou y col (1999) refieren que los subtipos de HDL₂ y ₃, al parecer tienen diferente influencia sobre las coronariopatías que deberán puntualizarse. De igual manera se debe aclarar el mecanismo del transporte reverso del colesterol por el papel que desempeñan los receptores beta, advierten Yancey, Bortnick y col (2003).

Pirwany, Sattar y col (2002) reportan influencia benéfica en el metabolismo de la insulina con THR. Sumino, Ichikawa y col (2003) demostraron clínicamente que la THR aminora la resistencia a la insulina, mejora el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos tanto en mujeres con tolerancia normal o con alteraciones de la glucosa.

Sobre la acción de los estrógenos en huesos Wu, Ames y col (2002) en un estudio prospectivo de 10 años de duración concluyen que mantener el peso corporal y la buena salud reduce la pérdida ósea y avalan la efectividad de la THR como tratamiento para la osteoporosis. Además, al ejercer efectos positivos que disminuyen la desmineralización ósea, se reduce el riesgo de caídas y la frecuencia de fracturas afirman Randell, Honkanen y col (2001). Por su parte Kousteni y col, (2003) proponen que las hormonas esteroides previenen la pérdida de hueso al regular la apoptosis de las células óseas.

Los estrógenos no estimulan la formación de hueso, sino que inhiben su resorción, incluso a dosis más bajas de las usualmente recomendadas la THR mostró efectividad en el incremento de la densidad mineral ósea y en el contenido total de hueso, cuando se administra al inicio de la menopausia (Lindsay y Gallagher, 2002).

Los lineamientos profilácticos de la osteoporosis con estrógenos dependen de la presencia de factores de riesgo como: edad, menopausia, constitución delgada, dieta pobre en calcio y rica en proteínas, raza caucásica, abuso de alcohol, tabaquismo, ovariectomía temprana, algunos fármacos e historia familiar positiva a esta patología.

Indudablemente las mayores ventajas de la THR se consiguen en los trastornos vasomotores, numerosos artículos lo constatan, así como en la atrofia urogenital,

particularmente con aplicaciones tópicas (Freeman y col, 2001; Notelovitz y col 2000; Stevens y col, 2000, Utian y col 2001, Whiteman y col, 2003; Juliá, Tormes y col, 2001).

Desventajas de la THR

La actividad estrogénica se considera un determinante importante que eleva el riesgo de cánceres hormono-dependientes (mama, endometrio y ovario) al intervenir en su génesis, particularmente por la presencia de abundantes receptores de hormonas esteroideas en dichos tejidos, que sin duda es el motivo que más impacta a las mujeres y por el que más rechazan la THR como opción medicamentosa.

Lacey, Mink y col (2002), en un estudio de 10 años de seguimiento con estrogenoterapia confirman un incremento del riesgo de cáncer de ovario entre las usuarias. La incidencia de cáncer de mama se señala en la investigación llevada a cabo por Chen, Weiss y col (2002) quienes relacionan la THR a largo plazo, especialmente con tumores de tipo histológico lobular.

El estímulo estrogénico mantenido y no equilibrado acrecienta las probabilidades de desarrollar adenocarcinoma endometrial, el cual puede ser contrarrestado con la administración simultánea de progesterona, que previene el riesgo aumentado de la hiperproliferación endometrial. A su vez, ésta terapia provoca malestares en la mama que se corresponde más con el tipo de progestágeno utilizado, efecto adverso que la convierte en otro importante motivo de rechazo. Las molestias van desde la mastalgia producida por medroxiprogesterona, a la mastodinia transitoria que induce el acetato de ciproterona, hasta la casi inexistente con levonorgestrol o desogestrol (Shapiro y col, 1985; Peterson y col, 1986; Studd, 1988).

Una complicación adicional de la THR es la aparición de hemorragia uterina que ocurre durante los primeros meses del tratamiento, situación que origina gran inquietud en las mujeres porque coincide con las manifestaciones iniciales del cáncer endometrial, y éste es el pretexto más recurrente para el incumplimiento terapéutico (Strecker, 1990).

Regan, Emond y col. (2001) consignan que con estrógenos solos las hemorragias persisten del 75% al 100%, con la terapia combinada se mantienen del 5% al 39% a los 3 meses de uso, menos del 5% continúan a los 6 meses y por lo general, cesan al año debido a la atrofia del endometrio. Estiman que la mitad de las mujeres descontinúa la THR por hemorragia vaginal y alrededor del 20% por las mastalgias que ocasiona.

En otro orden de ideas, el rápido incremento de riesgo para sufrir enfermedades cardio- vasculares después de la menopausia natural o por ooforectomía, sugiere la estrecha relación con el déficit estrogénico y lo explican por los cambios adversos que se advierten en el metabolismo lipídico y de la glucosa, así como por factores hemostáticos y de la función vascular (Sullivan, 1990).

Sobre acciones desfavorables de los estrógenos en el sistema cardiovascular, la investigación de Wren (1988) resume que aumentan la proliferación endotelial vascular, disminuyen el flujo sanguíneo venoso y aumentan la coagulabilidad sanguínea, incluyendo cambios en los factores plaquetarios y el sistema fibrinolítico que pueden derivar en hipertensión, por lo que se aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica. Lo mismo aseveran Bladbjerg, Skouby y col, (2002) en un estudio que además de estrógenos incluyeron diferentes regímenes de progestágenos.

Los efectos benéficos que se ha reportado tienen los estrógenos en cardiopatías en relación al perfil de lípidos, se pierden con dosis elevadas ya que pueden aumentar la coagulabilidad y el peligro relacionado excedería las ventajas. Recientemente han provocado alarma los resultados de estudios a largo plazo como son el HERS y el WHI que arrojaron un saldo cardiovascular nocivo (Hulley, Furberg y col, 2002; Writing Group for de WHI Investigators, 2002). Tampoco en el espectro de índices de la función arterial se encontraron ventajas con el uso de hormonoterapia (Teede, Lliang y col 2001).

En cuanto a alteraciones de las proteínas hepáticas y del metabolismo lipídico, los estrógenos pueden provocar efectos secundarios en el funcionamiento del hígado y aumentan la frecuencia de colecistopatías al hacer que se acumule mayor cantidad de

colesterol en la bilis. El riesgo de colelitiasis se duplica en mujeres postmenopáusicas y en pacientes con defectos familiares del metabolismo de las lipoproteínas, que se ha relacionado con elevaciones masivas de triglicéridos plasmáticos, originando pancreatitis y otras complicaciones (Gambrell, 1987).

Postmenopáusicas que utilizaron THR incrementaron la lipoperoxidación, mecanismo bioquímico en el que radicales libres al atacar ácidos grasos, pueden destruir las membranas celulares inactivando enzimas que interactúan con el DNA y es un evento que se vincula con aterosclerosis, artritis reumatoide, enfisema, cáncer y envejecimiento celular (Akçay, Dincer y col, 2000).

En los huesos, la terapia hormonal requiere un inicio simultáneo al tiempo de presentación de la menopausia y un uso mayor de 5 años continuos, pues de suspenderse el tratamiento, se revierten los beneficios. Tampoco es un tratamiento eficaz para reemplazar la masa ósea perdida, de hecho, la terapia combinada para el tratamiento de osteoporosis requiere ser estudiada por más tiempo y no la recomiendan sobre las bases de la evidencia disponible actualmente (Compston y Watts, 2002).

Sobre los efectos cognitivos y considerando condiciones de temporalidad, Polokantola, Portin y col, (1998) no encontraron mejoría en un ensayo de 3 meses de duración con mujeres postmenopáusicas.

Como efectos colaterales de la THR algunas mujeres pueden experimentar náuseas, vómitos, cefaleas tipo migraña, distensión abdominal, calambres, nerviosismo, o retienen sodio y líquidos en el espacio extracelular, por lo que aumentan de peso.

El informe disponible más actualizado e incluyente sobre los riesgos y beneficios de la THR a largo plazo es el estudio Women's Health Initiative (WHI, 2002), iniciado en 1993 con la participación de más de 160,000 mujeres de 50 a 79 años de edad, provenientes de 40 centros de salud de Estados Unidos. Su desenlace admite que la THR de estrógenos equinos conjugados más medroxiprogesterona, administrados por vía oral, puede aumentar

los riesgos de cáncer hormonodependiente, también se elevó el número de eventos apopléjicos por coágulos sanguíneos pulmonares y de extremidades, así como los ataques cardíacos. Sus efectos sobre la coagulación y la fibrinólisis son de particular importancia posterior a la menopausia, ya que muchas complicaciones cardio y cerebro-vasculares tienen episodios trombóticos como mecanismos fisiopatológicos.

La magnitud de los efectos nocivos de la THR tiene relación directa con el esquema administrado, tipo, dosis y duración prolongada del tratamiento. Si bien los aumentos perjudiciales observados fueron relativamente pequeños, cuando se considera la población de postmenopáusicas y el número de años al que una mujer puede ser sometida a esa práctica terapéutica, los riesgos sobrepasan el efecto protector. Esto pone de manifiesto que la THR ha estado plagada de buenas intenciones pero también ha producido malas consecuencias, por lo que actualmente goza de dudosa reputación.

Se ha vuelto un tema polémico, porque las ventajas obtenidas con su utilización se han visto opacadas al magnificarse sus consecuencias negativas, que indiscutiblemente son delicadas y trascendentales, pero también previsibles, para eso se han puntualizado sus indicaciones y especificado las contraindicaciones absolutas y relativas. Desde luego, tampoco es un recurso médico para todas las mujeres menopáusicas, por eso, quienes no han perdido calidad de vida durante la transición menopáusica ni tienen riesgos de enfermedades crónicas, las pautas terapéuticas deben ponderar minuciosamente los riesgos asociados con el consumo de THR, razón por la cual, insistimos, se debe individualizar a cada paciente.

De ser necesario el reemplazo hormonal, se debe suministrar el tipo que más beneficie particularmente, a la dosis mínima necesaria y más adecuada a las características físicas y psicológicas, se debe considerar el intervalo de administración y determinar la vía más conveniente, así como la duración del tratamiento, y desde luego tomar en cuenta las posibles asociaciones medicamentosas. Por lo que la decisión para utilizar THR deberá basarse en el perfil individual de riesgo, el historial médico familiar y personal de cáncer, enfermedades cardíacas, derrames cerebrales, tromboembolismos y osteoporosis. Precisar

la dosis a administrar, su ruta óptima de liberación y sopesar los factores de riesgo individual y beneficios esperados.

La meta de una terapéutica adecuada para tratar los síntomas menopáusicos sería controlarlos tan rápido como fuera posible, con la menor cantidad de medicamento, suspendiéndolos en cuanto sea factible y tratando de evitar los efectos deletéreos de dichos fármacos.

El objetivo ulterior que se persigue es mejor la calidad de vida de las mujeres menopáusicas y prolongarla. A ese respecto, se reconoce que un alto porcentaje de mujeres han obtenido ayuda de la THR, aunque no se descarta que esos aparentes beneficios pudieran deberse al hecho de que son probablemente las mujeres más sanas, más conscientes de su salud o más educadas, las usuarias más entusiastas de esas sustancias medicamentosas, por lo que se debe sopesar este asunto. Otra cuestión a determinar es cuándo debe iniciarse y por cuánto tiempo continuarse para lograr los mayores beneficios.

También resulta impostergable llevar a cabo estudios para determinar los esquemas más adecuados a las características propias de las mujeres de nuestras poblaciones. Es importante consignar que las variabilidades fisiológicas raciales, los factores étnicos, genéticos, culturales, psicosociales, nutricionales y de estilos de vida, ejercen un impacto especial sobre el significado, la experiencia y la sintomatología de la menopausia. Las repercusiones en la morbilidad también son diferentes, por lo que los resultados de estudios en otras partes no necesariamente pueden extrapolarse a la realidad en nuestro país.

Otro asunto prioritario es ofrecer nuevas perspectivas terapéuticas para mujeres que por diversos problemas de salud tengan contraindicada la hormonoterapia, no obstante la requieran, o para quienes la severidad de la sintomatología sea leve o moderada. En esos casos creemos que la mitad de la dosis actual podría ser una opción, inclusive para las que por su edad biológica y de historia menopáusica rebasan la indicación de la terapia convencional.

También es cierto que algunas mujeres prefieren alternativas naturales y rechazan el empleo de sustancias manipuladas químicamente, en ese sentido, una alternativa prometedora para el déficit menopáusico apunta hacia los fitoestrógenos (estrógenos de origen vegetal) como potenciales sustitutos de la terapia hormonal de reemplazo.

Isoflavonas o Fitoestrógenos.

Son un grupo diverso de componentes detectados en una variedad de plantas (principalmente en la soya y en menor cantidad en: coles, trigo, cereales, lentejas), que inactivos en su forma natural, se absorben y activan en el intestino gracias a la acción de las bacterias que ahí radican. Se han clasificado de conformidad a su estructura química en: isoflavonas, lignanos y cumestanos, tienen como denominador común un grupo fenólico que también se encuentra en los esteroides estrogénicos y es el que determina sus propiedades agonistas o antagonistas.

Numerosas investigaciones sostienen que las isoflavonas o fitoestrógenos poseen principios activos de procedencia vegetal con acción similar a los estrógenos esteroides, pero aún no se define con precisión la dosis sustitutiva con estas sustancias que pudiera subsanar la pérdida hormonal en mujeres menopáusicas, también se desconocen sus efectos a largo plazo y sus interacciones medicamentosas. Los estudios de la soya se han realizado en presentaciones y productos diversos como: leguminosa en brotes, lecitina, proteínas, té, salsa, miso, tempeh o queso (tofu) y a poblaciones completamente diferentes a la nuestra.

Fitoestrógenos de Soya.

Las principales isoflavonas (fitoestrógenos) de la soya son la dadzeína y la genisteína, además de la gliciteína y sus respectivos glucósidos, que pertenecen al grupo de flavonoides no cítricos. La mayor actividad estrogénica corresponde a la genisteína, la dadzeína y los lignanos, fenóles heterocíclicos con una fórmula estructural similar a la del estradiol, con el que compiten y bloquean el receptor, interfieren con los efectos de

crecimiento de las hormonas naturales y además tienen efecto inhibitorio de los andrógenos (testosterona). Presentan una acción estrogénica suave, menos potente que el estradiol pero suficiente para interferir con en el acople de este y su receptor (Paech y col, 1997). Aunque no tienen una estructura químicamente esteroidal, han demostrado afinidad por los mismos receptores para los estrógenos de tipo II o β (beta) de manera competitiva y reversible (Miksicek y col, 1993).

El metabolismo de los fitoestrógenos es cambiante, muchas veces ocurre como glucósidos en plantas y son hidrolizados a glucones, posteriormente son metabolizados por la microflora intestinal y típicamente conjugados antes o después de la absorción. El grado de metabolismo, conjugación, absorción y excreción varía, y sus efectos bioquímicos en humanos dependen de su conversión a metabolitos activos en el tracto gastrointestinal.

Tanto los fitoestrógenos como sus metabolitos pueden tener actividad biológica en varios niveles que incluyen efectos en el receptor estrogénico, alteraciones en la actividad de ciertas enzimas, cambios en la absorción, el metabolismo, la excreción y uniones macromoleculares de estrógenos endógenos y como antioxidantes dietéticos debido a sus flavonoides (como los de manzana, cebolla y sylmarina). Otros efectos potenciales en animales dependen de parámetros tales como: sexo, estado del desarrollo, dosis y duración de la exposición (Gamache y Acworth, 1998).

Sus efectos biológicos son complejos y al unirse a los receptores α y β , pueden actuar como agonistas puros, como antagonistas, o pueden tener actividad parcial o selectiva agonista/antagonista. Esa variedad de acciones en los tejidos depende de una manera tridimensional de la molécula protéica con la que interactúa el receptor. Las expresiones, interacciones y actividades de la naturaleza de la respuesta está regulada por genes y tienen propiedades pro y antiproliferativas, por lo que deben ser recomendados con gran precaución en mujeres que tienen terapia de tamoxifeno, ya que la conjunción puede estimular el crecimiento de células malignas en cáncer mamario (Davis, 2000).

Holt (1997) por el contrario, propone el empleo de la soya como alternativa a la terapia hormonal y su uso como antiestrógeno de manera similar al tamoxifeno (fármaco anticancerígeno de seno), pero exenta de sus consecuencias adversas, ya que la doble actividad (estrogénica-antiestrogénica) puede provocar el descenso de los niveles plasmáticos de estrógenos. Brueggemeier y col (2001) apoyan el argumento de que los fitoestrógenos pueden debilitar el riesgo de cáncer de seno y de próstata.

Ingram y col, (1997) observan que entre los orientales hay menor incidencia de tumores hormono-dependientes (mama, próstata, colon, ovarios y endometrio) que entre los pobladores de otros continentes. Setchell y Cassidy, (1999) lo asocian a la ingesta de isoflavonas que los orientales consumen en su dieta, ya que la soya es el nutriente básico de su alimentación, a la que le atribuyen numerosos beneficios. Los asiáticos consumen de 40 a 100 mg. al día de isoflavonas mientras que el promedio en una dieta típica occidental es de 3 a 5 mg. al día (Potter y Hutchinson 1997).

No obstante la actividad estrogénica de las isoflavonas es débil, el equol, su producto de transformación más activo, ha demostrado inducción de la secreción endometrial de prostaglandinas PGF 2^a igual que el estradiol y hay evidencias de actividad antiaromatasa (Adlercreutz y col 1993; Trévoux, 1996). También actúan sobre la enzima 17-beta-HO-deshidrogenasa, que reduce la conversión de estrona en estradiol (Makela y col 1995). En relación al ciclo menstrual, han demostrado clínicamente que incrementan la duración de la fase folicular y retrasan el pico de progesterona (Eden y col 1996).

Hay reportes estadísticos que las poblaciones asiáticas presentan menopausias más tardías que las mujeres occidentales (Adlercreutz,1992; Harding y col, 1996; Wu y col 1996). También se reducen los problemas relacionados con la menopausia (Xu, 1998; Albertazzi y col, 1998). Se atenúan los síntomas asociados, especialmente los vasomotores, argumentan Murkies y col (1995) y Harding y col (1996). Lu, Anderson y col, (2000) experimentaron con una dieta de soya, pero libre de isoflavonas, en la que observaron reducción de las hormonas ováricas, sin afectar los de gonadotropinas.

Recientemente, Teede, Dalais y col, (2005) observaron que los fitoestrógenos que contiene la soya no tienen efectos estrogénicos biológicamente significativos sobre el sistema hemostático por lo tanto, carecen de los efectos procoagulantes de los estrógenos.

En el rubro lipídico las isoflavonas de la soya han demostrado disminuir el LDL colesterol y elevar el HDL-C en casos de hipercolesterolemia en mujeres menopáusicas (Anderson y col 1995). La genisteína particularmente ejerce una acción inhibitoria de la agregación plaquetaria (Schoene y Guidry, 1996). También tiene una actividad antioxidante sobre las lipoproteínas de alta densidad, coadyuvando en la disminución o prevención de trastornos cardiovasculares (Ruiz Larrea y col, 1997).

Pueden actuar contra la osteoporosis, disminuyen la pérdida mineral ósea al aumentar la actividad osteoblástica y disminuir la osteoclástica en ratas ovariectomizadas (Arjmani y col, 1996; Anderson y col 1999).

Las propiedades positivas de los fitoestrógenos de la soya, se sintetizan en que producen:

Disminución de los síntomas característicos de la menopausia (trastornos vasomotores, sequedad vaginal, irritabilidad, ansiedad, fatiga, labilidad emocional, así como reducción de los desarreglos hemorrágicos menstruales del climaterio y menopausia.

Descienden el nivel de colesterol especialmente de LDL (dañino) y aumentan el HDL, por lo que decrementan el riesgo de enfermedades cardio-vasculares.

Incrementan la densidad ósea al reducir la reabsorción del hueso, por consiguiente, reducen la incidencia de osteoporosis y de fracturas.

Reducen la incidencia de algunos tipos de cáncer como el de mama, endometrio y próstata.

En dirección opuesta se reporta un caso de crisis hipertensiva que produjo el consumo excesivo de fitoestrógenos, los autores argumentan que fue debida a la interacción con la monoaminooxidasa que al resultar inhibida, incrementó la tiramina, un vasoconstrictor que aumenta la presión sanguínea (Hutchins, McIver y Johnston, 2005).

También tenemos el antecedente de un caso clínico que presentó amenorrea secundaria por el consumo de lecitina de soya y que explican mediante su acción competitiva por la unión a receptores estrogénicos (Rojas y Rodríguez, 2004).

Las isoflavonas están contenidas en las semillas de la soya, de quienes también deriva la lecitina, integrada por varias familias de fosfolípidos.

LIPIDOS

Son biomoléculas orgánicas integradas básicamente por carbono e hidrógeno y en menor proporción oxígeno, fósforo, nitrógeno y azufre. Aunque comprenden un grupo de sustancias bastante heterogéneas, se distinguen por ser hidrofóbicas e insolubles en agua, características esenciales para delimitar el espacio celular.

Desempeñan 4 funciones principales:

- A) Reserva Energética (1 gr de grasa proporciona 9.4 kcals. en las reacciones metabólicas de oxidación).
- B) Estructural, forman las bicapas lipídicas de las membranas celulares.
- C) Biocatalizadora, favorecen o facilitan las reacciones químicas (vitaminas, hormonas esteroides y prostaglandinas).
- D) Transportadora, llevan los lípidos desde el intestino hasta su destino, mediante los ácidos biliares y proteolípidos.

La clasificación genérica de los lípidos considera su propiedad física de solubilidad y la integran:

1.- Acidos Grasos.- componentes de varias clases de lípidos que funcionan como combustible metabólico. De acuerdo a sus enlaces tienen diferentes grados de saturación (mono o poli-insaturados), éstos últimos también se conocen como esenciales ya que no los produce el organismo, por lo que deben obtenerse de los alimentos que consumimos. En los mamíferos revisten considerable importancia fisiológica, y al ser catabolizados generan ATP (energía) o participan en la síntesis de triglicéridos y fosfolípidos.

2.- Triglicéridos (triacilgliceroles o grasas neutras), representan la principal forma de depósito de ácidos grasos y de energía química. Son moléculas de ácidos grasos esterificados con glicerina, se almacenan en el tejido adiposo y proveen la principal reserva

para la producción de energía corporal. La lipólisis de adipositos libera ácidos grasos libres a la circulación para ser transportados al hígado, músculos y corazón.

3.- Fosfolípidos, estos lípidos contienen ácidos grasos, alcohol, un residuo de ácido fosfórico además de bases nitrogenadas y otros constituyentes. El ácido fosfórico puede estar esterificado con etanolamina, serina, colina, etc., elementos que confieren a la molécula características polares y no polares. Integran hasta el 75% de las membranas biológicas, cuya bicapa lipídica les confiere propiedades de fluidez, plasticidad y adaptación al medio. Los cambios en su composición afectan funciones enzimáticas, de receptores, transportadores etc., que pueden conducir a situaciones patológicas.

4.- Colesterol, es el componente secundario (20%) de las membranas celulares y sólo se encuentra en alimentos de procedencia animal. Una parte lo absorben las células intestinales, se esterifica en los microsomas hepáticos por la acción catalítica de la enzima transferasa acil-CoA-colesterol para formar ésteres de colesterol. La velocidad de síntesis está regulada por su concentración intracelular y a nivel hepático forma el ácido cólico, base de los ácidos para las sales facilitadoras de la digestión y la absorción de grasas. En parte se excreta en los ácidos biliares primarios, el resto se segrega directamente en la bilis.

Se ha demostrado que el colesterol plasmático es el principal componente de las placas ateroscleróticas que lo vinculan con las enfermedades coronarias y de él deriva el término genérico corticoide, ya que es el precursor en la síntesis de hormonas esteroides, vitamina D y ácidos biliares.

Las lipoproteínas son lípidos que forman complejos con proteínas hidrófilas para tener mayor solubilidad en el plasma. Transportan lípidos en la sangre, llevan triglicéridos y colesterol a los tejidos y también eliminan el exceso de colesterol de la sangre.

5.- Hormonas Esteroides, son compuestos formados a partir del colesterol que tienen amplia distribución en los seres vivos y en los tejidos de mamíferos.

Funcionan como señales intercelulares que regulan la expresión genética de células blanco y se consideran imprescindibles para la sobrevivencia, aunque no se almacenan en cantidades apreciables. Una vez secretados los esteroides, pasan a la circulación general y se distribuyen por todos los tejidos corporales. La concentración plasmática está en función de la diferencia neta entre las tasas de formación y secreción por la glándula endocrina y la tasa del metabolismo en el hígado, donde son destruidas y posteriormente secretadas por los riñones. La velocidad de recambio es elevada y su vida media oscila entre los 30 y 90 minutos.

6.- Eicosanoides, esta designación engloba un conjunto de sustancias que poseen la característica común de ser sintetizadas a partir de ácidos grasos poli-insaturados, de los que el ácido araquidónico es el precursor más abundante. En su metabolización participan el sistema enzimático de la ciclooxigenasa (de la que proceden las prostaglandinas, los tromboxanos y las prostaciclina) y el sistema de las lipoxigenasas que media la producción de leucotrienos y lipoxinas así como el sistema del citocromo P450 que origina los productos de la vía de la enzima epoxigenasa.

Los eicosanoides no se almacenan en lugares especiales, se sintetizan en la mayoría de las estructuras biológicas donde ejercen acciones fisiológicas diversas, incluso contrapuestas, de gran potencia y variedad. Tienen efectos sobre la coagulación sanguínea, la inflamación, el sistema inmunitario, la secreción de ácido gástrico, el diámetro de los conductos respiratorios, el desdoblamiento de lípidos y la contracción del músculo liso. El citocromo P450 participa en el metabolismo de esteroides y ácidos grasos, cataliza la oxidación de sustancias químicas a productos más solubles que puedan ser fácilmente eliminados.

7.- Vitaminas Liposolubles (A,D,E,K): A que actúa en la visión, D, en la regulación de la concentración del calcio necesario para el crecimiento y reparación de los huesos, la vitamina E es un destacado antioxidante y la K en la coagulabilidad sanguínea.

8.- Otras grasas y aceites, entre los que se encuentran los ácidos biliares (necesarios para la absorción de los lípidos de la dieta), glucósidos cardíacos, fitoesteroles y algunos alcaloides del reino vegetal.

Por su elevado valor energético, los lípidos proporcionan una cantidad importante del requerimiento alimentario. Transportan y suministran los ácidos grasos poliinsaturados esenciales (entre los que destacan el linoléico y el linolénico del que deriva el ácido araquidónico), que el cuerpo es incapaz de sintetizar. Los tejidos animales tienen una capacidad limitada para desaturar las grasas, por lo que se deben ingerir en los alimentos ciertos ácidos grasos derivados de fuentes vegetales (oliva, soya, maíz, girasol, cacahuete, etc.), necesarios para el mantenimiento de la fluidez y flexibilidad de las membranas celulares.

Las alteraciones en la composición de lípidos constituyentes (colesterol, ácidos grasos y fosfolípidos) producen estados patológicos, envejecimiento, enfermedades neurodegenerativas y excitotoxicidad, término que acuña modalidades degenerativas neuronales por exceso de glutamato, el mayor modulador excitatorio del SNC que resulta neurotóxico en hipoxia, anoxia y trauma. También se ven afectados los procesos de comunicación y transporte de diversas sustancias, en virtud de la acción de los lípidos en las propiedades eléctricas de las membranas celulares.

Durante la menopausia, con la disminución de los niveles de estrógenos circulantes se presenta una desviación del perfil de lípidos y de lipoproteínas, sustancias químicas fuertemente vinculadas con las enfermedades cardio-vasculares, consideradas las principales causas de muerte en las personas mayores de los países desarrollados. Las dislipidemias son trastornos cualitativos y cuantitativos del metabolismo lipídico, determinados por alteraciones en su síntesis, degradación y composición, que por su magnitud y persistencia pueden causar aterosclerosis y pancreatitis, que también se modifican por el estilo de vida (hábitos alimentarios, ingesta de alcohol, tabaquismo y actividad física), otros estados patológicos y algunos fármacos (Zavala, 1996).

Fosfolípidos o Fosfátidos.

Estos lípidos están compuestos de glicerina, ácidos grasos, ácido fosfórico y una base nitrogenada. Por sus propiedades físico-estructurales en las membranas biológicas crean el medio interno en el cual funcionan sus proteínas. Además de su papel esencial en el mantenimiento de la estructura y función normal de las células, en mamíferos tienen funciones reguladoras claves, con participación activa en la señalización celular dando origen a segundos mensajeros. Actúan según la concentración, clase y grado de insaturación de ácidos grasos, los cuales varían entre los diferentes tipos y subfracciones celulares y en adición al microambiente que crean los fosfolípidos y el colesterol, es importante el mantenimiento, la estabilidad y actividad de la enzima Na-K- ATPasa (Conelius, 2001).

Este grupo de lípidos lo constituyen el ácido fosfatídico, del que derivan triglicéridos y los fosfolípidos: fosfatidilglicerol, fosfatidilinositol, lipofosfolípidos, cefalinas o fosfatidiletanolaminas, plasmalógenos, esfingomiélinas, lecitinas o fosfatidilcolina y la fosfatidilserina.

Entre las características más importantes resaltan:

El papel del ácido fosfatídico como intermediario en la síntesis de triacilgliceroles y fosfolípidos.

El de la cardiolipina, formada de fosfatidilglicerol que participa en las membranas mitocondriales.

La fosfatidiletanolamina que contiene la cefalina tromboplastina, necesaria para iniciar el proceso de coagulación sanguínea.

Las esfingomiélinas que sirven de aislantes al rodear las fibras nerviosas en el sistema nervioso,

Del fosfatidilinositol que al ser estimulado por un agonista hormonal apropiado, se separa en diacilglicerol y trifosfato de isositol, los cuales actúan como señales internas o segundos mensajeros.

Los plasmalógenos, que constituyen hasta el 10% de los fosfolípidos del encéfalo y del músculo.

La fosfatidilcolina (fosfátido de colina o lecitina), que contiene moléculas de los ácidos grasos palmítico, esteárico, oleico, linoleico, linolénico y araquidónico, alcohol (glicerol), un radical o residuo de ácido fosfórico y la base nitrogenada colina que actúa como su precursor y para la biosíntesis de acetilcolina (Ach), importante neurotransmisor cerebral implicado, entre otras funciones, en las de aprendizaje y memoria. También es esencial para el funcionamiento normal del hígado, de los sistemas cardiovascular, nervioso y reproductivo.

Los fosfolípidos se encuentran como complejos naturales lipídicos en el cerebro, espermatozoides y en células que están en vías de desarrollo o reproducción. Funciones adicionales de los fosfolípidos es que ceden radicales fosfatos en las reacciones tisulares, tienen a su cargo la transportación de los ácidos grasos por la mucosa intestinal hasta la linfa para facilitar la solubilidad acuosa, además de su participación en la formación de elementos estructurales (membranas), junto con el colesterol. Además, las funciones de las proteínas integradas a membranas son dependientes de un balance muy preciso de fosfolípidos.

Como son relativamente insolventes en agua, la fosfatidilcolina, fosfatidilserina y el colesterol son sustancias liposolubles transportadas como lipoproteínas en la hemolinfa. Desempeñan su papel metabólico y estructural en las membranas neuronales, de hepatocitos, condrocitos, eritrocitos, enterocitos y en las membranas de mitocondrias, que son los organelos intracelulares más activos para el control de la permeabilidad, función esencial en las actividades celulares, la regulación hormonal y la neurotransmisión cerebral.

El recambio de los fosfolípidos de membranas es un mecanismo fundamental para la preservación de la homeostasis celular, proceso que requiere una primera etapa de degradación y una segunda de reconstitución a través de la síntesis de novo, mecanismo protector que impide la necrosis celular. La etapa de degradación se realiza mediante la

acción hidrolizante de fosfolipasas y se generan moléculas mediadoras de las funciones celulares que constituyen una de las vías de transducción de las señales biológicas.

En las membranas plasmáticas de los animales, del 35% al 75% de las moléculas de fosfolípidos la conforman fosfatidilcolina, esfingomiélin y fosfatidilserina, tres familias de glicerofosfolípidos o derivados de ácidos grasos.

Farmacocinética-biodisponibilidad de los fosfolípidos:

Blumenthal y col, (1998) estudiaron la farmacocinética en animales a través de la marcación radioactiva de sus componentes. Revelaron que tras la administración oral de la lecitina de soya, los fosfolípidos son degradados a liso-fosfolípidos en intestino y absorbidos, de esa manera están presentes en bajas concentraciones en las células donde actúan como intermediarios metabólicos. En la pared intestinal son resintetizados y circulan a través del sistema linfático, otra pequeña parte es procesada en el hígado para la síntesis de ácidos grasos, colina y glicerina-3-fosfato. En el plasma los fosfoglicéridos transcurren ligados a albúmina y/o lipoproteínas, posteriormente son degradados por fosfolipasas hacia ácidos grasos, colina y metabolitos glicerizados, luego son re-sintetizados en el hígado y otros órganos.

En altas concentraciones las fosfolipasas pueden destruir (lisan) las membranas. La tipo A2 que se encuentra en venenos animales, es la enzima que cataliza la hidrólisis de los glicerofosfolípidos a lisofosfolípidos y también es necesaria durante los procesos celulares normales, la pancreática es secretada para la digestión intestinal de los fosfolípidos de membrana y además cataliza la liberación de ácido araquidónico e inicia la síntesis de eicosanoides (tomado de Bioquímica de Horton, Bioquímica de Hicks, Bioquímica de Harper)

Soya; fuente de fosfolípidos.

Soya es el nombre popular de la "glycine soya", oleaginosa con alto contenido de fosfatidos o fosfolípidos y pertenece a la familia de las papilionáceas (fabáceas). Es una planta herbácea anual de tallos rastreros o erectos, cuyo fruto es una vaina arqueada vellosa, contiene de 2 a 6 semillas subglobosas en su interior, de colores blanco-amarillentas y castañas, tienen forma circular y son muy ricas en proteínas y aceites.

Los 2 componentes principales de la soya son:

- A) La lecitina, que constituye un complejo de fosfolípidos
- B) Isoflavonas o fitoestrógenos (polifenoles heterocíclicos).

Un gramo de semillas de soya contienen: 35 a 50% apx. de las proteínas glicina y caseína principalmente, de 15% a 35% de carbohidratos y de 15% a 20% de lípidos, así como esteroides, pigmentos carotenoides y antociánicos, enzimas (amilasas, proteasas, ureasas), vitaminas (B, D y E), saponósidos esteroides, inositol-hexafosfato y fibra y alrededor de 2 a 3 mgrs. de fitoestrógenos.

Para su procesamiento, el frijol de soya se limpia, descascara y muele hasta ser reducido a delgadas hojuelas grasas, a las que se extrae el aceite. De aquí deriva la línea para las comidas de soya (proteínas comestibles con alto contenido de fitoestrógenos) y una segunda ruta (como aceite refinado o como lecitina estándar o refinada).

El aceite de soya es rico en: fósforo, nitrógeno, ácidos linoleico, oleico y linolénico, estigmasterol y sitosterol.

La lecitina se obtiene a partir de sucesivos refinados del aceite (mezcla de glicéridos de los ácidos poliinsaturados linoleico, oleico y linolénico en un 85% y de ácidos saturados palmítico y esteárico en un 14%).

Los fosfolípidos son un tipo de grasa que se encuentra tanto en los tejidos animales como en vegetales. Se han desarrollado novedosos y precisos métodos por high-performance liquid chromatography (HPLC) para su determinación cuantitativa y diversos ensayos clínico-epidemiológicos han demostrado que tanto la soya como sus productos ofrecen positivos efectos nutricionales y en la prevención de enfermedades.

Múltiples estudios sobre la lecitina de soya refieren que favorece el transporte de colesterol sanguíneo y su metabolismo, con lo que se reduce el riesgo de acumulación en las paredes arteriales y decremента el riesgo de morbimortalidad cardiovascular por sus efectos antiateroescleróticos y su acción hipolipemiente. Los fosfolípidos de la soya participan en la remodelación de biomembranas, desempeñan un papel protector en las reacciones membranales y regulan la actividad de la enzima N/K ATPasa mediante la acción de la lipooxigenasa (Kumarathsan y Leenen, 2000).

Tanto la lecitina como los fosfolípidos, mejoran funciones cognitivas, alteraciones mnémicas, reducen el estrés y mejoran el estado emocional (Blokland y col, 1999; Saturo y col, 2001; Suzuki y col, 2001) y demoran la muerte neuronal causada por isquemia cerebral (Suzuki y col, 1999).

Según Fiume (2001) la lecitina no es tóxica ni mutagénica, ni su consumo elevado causa intoxicación, pero tampoco se excluye como factor de riesgo para la descalcificación ósea, debido a la interacción del fósforo que contiene con el calcio de los huesos (INCMNSZ, 1995).

FOSFATIDILSERINA (FS)

Fosfolípido natural, ubicuo y endógeno, aislado y caracterizado en 1942 por Jordi Folich. Es una molécula anfifílica (hidrofóbica e hidrofílica) con ácidos grasos (lipofílicos) y una cabeza polar (hidrofílica) que contiene un grupo fosfato y serina. Estructuralmente tiene 3 partes que conforman: un esqueleto glicerofosfato unido a 2 moléculas de ácidos grasos (saturado y monoinsaturado) y el aminoácido L-serina.

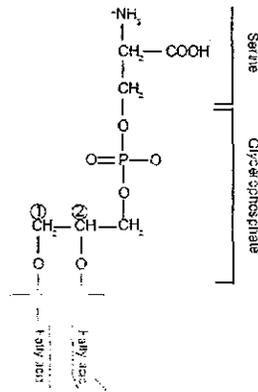


Fig. 3 Estructura química de la fosfatidilserina.

En conjunción con otros lípidos, configura el componente básico estructural de las membranas celulares, que son dos capas lipídicas de forma asimétrica con fosfatidilcolina y esfingomielina en la cara externa, y en la cara interna o citosólica están insertadas fosfatidiletanolamina y fosfatidilserina. La asimetría es mantenida por una enzima dependiente de ATP, la amino fosfolipasa translocasa, que intercambia fosfolípidos de la superficie externa a la interna, mantenida por las interacciones electrostáticas citoesqueléticas / proteínas.

La fosfatidilserina es un fosfolípido aniónico (carga negativa), que influye la electrostática de la superficie de membranas y sirve como una especie de andamiaje para proteínas reclutadas en ellas. Se le asigna un importante papel fisiológico, por lo tanto, su

síntesis, degradación y localización deben ser estrictamente reguladas (Ohsawa, Nishijima y Kuge 2004). Kuge, Nishijima y col, (1997) refieren que la FS es uno de los fosfátidos más abundantes en los tejidos humanos, constituye del 7% al 10% del contenido lipídico y la consideran esencial para el crecimiento de las células de mamíferos. Funciona como precursor en la formación de lisofosfatidilserina, que actúa como mediador lipídico en varias condiciones fisiopatológicas (Bruni y Tofano, 1992).

En la actualidad se utiliza la FS derivada de lecitina de soya y está considerada como suplemento alimenticio. Anteriormente se empleaba la procedente de cerebro bovino misma que ha caído en desuso a fin de evitar riesgos de encefalopatías, también se puede extraer fosfatidilserina de la yema de huevo.

Metabolismo de la FS

Es controlado a nivel de las enzimas sintasas responsables de su síntesis y degradación, que en células eucarióticas se realiza por una reacción calciodependiente en el retículo endoplásmico y en las mitocondrias asociadas a membranas. Puede intercambiar la base nitrogenada con el aminoácido libre y se convierte en una ruta metabólica para fosfatidiletanolamina y fosfatidilcolina, modificando la cabeza polar del fosfolípido de membrana preexistente (Vance y Vance, 2004).

Kuge, Ohsawa y Nishijima (2003) distinguen la acción enzimática de 2 isoformas de sintasas para la biosíntesis, regulación y transporte intracelular de la fosfatidilserina. La fosfolipasa 1 se requiere para la ruta de la fosfatidilcolina y la tipo 2 para la de fosfatidiletanolamina. La actividad enzimática depende del tipo celular, de las fracciones subcelulares, del estado de desarrollo y de diferenciación. Tienen una importante presencia en las mitocondrias asociadas a membranas (MAM) por lo que no requieren de suplemento energético y además se les reconoce un importante papel en la comunicación intercelular en la transferencia de mensajes bioquímicos, por lo que son de especial relevancia en el SNC.

La fosfolipasa 1 está ampliamente expresada en riñones, hígado y en el tejido cerebral, el cual posee las fosfolipasas A1 (PLA1) y A2 (PLA2) que hidrolizan FS a lisofosfatidilserina involucrada en la remoción de ácidos grasos, estas enzimas también catalizan el paso limitante para la síntesis de mediadores lipídicos, eicosanoides y el factor activador de plaquetas. La fosfolipasa 2 abunda en las células de sertoli del testículo y en menor proporción en las células de Purkinje del cerebro, riñones y adipositos del tejido graso (Bergo y col, 2002).

El mérito biológico de la FS es que realiza el metabolismo y la comunicación celular al influir en la fluidez de las membranas celulares. Interactúa con otros componentes de la membrana de mamíferos como los esteroides, del cual el colesterol es el más representativo, estos lípidos producen un impermeable que afecta la conformación de sus proteínas y los cambios topológicos requeridos en procesos membranales. Los mecanismos que subyacen los efectos benéficos con FS se atribuyen a acciones farmacológicas sobre las membranas neuronales, la neurotransmisión y/o la interacción con el factor neuronal de crecimiento (Nunzi, Milan y col, 1989). También se asocia con proteínas unidas a membranas llamadas ATPasas que regulan el balance del sodio y potasio en los fluidos intra y extracelulares, balance necesario para la integridad celular y los impulsos electroquímicos (VitaNet, 2005).

Fadok (2000) considera que el mayor foco de interés actual en la FS, es que su paso al exterior de las células apoptóticas se traduce en la señal de reconocimiento para que sean removidas por fagocitos. La apoptosis constituye una medida fisiológica de remoción celular controlado a nivel genético, que se caracteriza por colapso celular, condensación de la cromatina y fragmentación del ácido desoxirribonucleico (ADN). Las células apoptóticas son rápidamente fagocitadas por células vecinas o macrófagos, previniendo así una reacción inflamatoria, por lo que se ha propuesto como un evento crítico para mantener la homeostasis tisular, que asegura el estado de salud de los organismos. El aclaramiento o limpieza fagocítica de neuronas apoptóticas por microglia y macrófagos cerebrales in vitro, involucra a la lectina e integrina además de la FS como mediadoras del reconocimiento (Witting, Muller y col, 2000).

La externalización de FS es el evento inicial en la apoptosis al activarse la enzima scramblasa (enzima mezcladora que en membranas del retículo endoplásmico, equilibra los fosfolípidos entre las bicapas de membrana) e inhibirse la flipasa enzima que cataliza la translocación de fosfolípidos específicos generando la asimetría en la distribución lipídica en las membranas plasmáticas. Ambas enzimas catalizan la translocación de lípidos entre las hemicapas, contribuyendo a la organización de la membrana (Albertz y col, MBC, (2002). Su importancia se hace evidente cuando hay defectos en la regulación apoptótica que llevan a enfermedades por acumulación de células, (cáncer) o pérdida celular (infarto y neurodegeneración). La exposición a la superficie externa por elevado calcio intracelular tiene consecuencias fisiopatológicas como reacciones de coagulación, reconocimiento de células apoptóticas por fagocitos y la adhesión de células sanguíneas al endotelio y a células T del sistema inmunológico de vigilancia (Fadok, Bratton y col, 1998).

En plaquetas activadas, la exposición de FS es un evento necesario para la actividad procoagulante e inicio de la cascada de la coagulación sanguínea, que regulan mecanismos de transporte activo incluyendo el de flip-flop (movimientos rápidos y lentos en las membranas). Esa acción de la FS provee el engranaje para las reacciones de regulación de la coagulación y la generación de trombina, si falla este mecanismo, se producen hemorragias (Monroe, Hoffman y Roberts, 2002).

Por otra parte, el factor activador de plaquetas oxida fosfolípidos y esto tiene relevancia para la aterosclerosis, afirman Tokimura, Sumida y col (2000). La dependencia de FS en la adhesión de eritrocitos al endotelio, puede derivar en eventos vasooclusivos como la enfermedad de células falciformes y diabetes, afirman Clossé y col, 1990, y Bonomini y col (2002).

La FS, además de actuar a nivel de las membranas biológicas, activar fosfolipasas y enzimas y ser componente del proceso de coagulación sanguínea en la transducción de señales extracelulares a través de la membrana (Lentz, 1999), participa como cofactor para la actividad de la CPK y diferentes mecanismos regulatorios que involucran ATP y

proteínas G, que actúan sobre enzimas responsables de su síntesis (Mozzi, Andreoli y col 1997).

En la materia gris del SNC la FS es el mayor de los fosfolípidos ácidos del cerebro, en la sustancia blanca se encuentra una concentración relativamente alta durante el desarrollo, así como en las membranas plasmáticas y en las vesículas sinápticas, pero es escasa en las membranas mitocondriales. Revisiones de ensayos clínicos y los avances científicos refieren consistentes beneficios sobre la cognición (aprendizaje y concentración), el estado de ánimo (sociabilidad) y el estrés.

Se considera un nutriente de la membrana para la memoria, al ser una ortomolécula (molécula integral) del cerebro. Mejora la atención, la memoria a corto plazo y la conducta (estado de ánimo), esas respuestas conductuales dependen de la línea basal en la capacidad de aprendizaje y sobre los efectos que ejerce en el metabolismo de neurotransmisores cerebrales (Zanotti, Aporti y col, 1984; Caffara y col, 1987). También tiene propiedades de unión a receptores AMPA del glutamato en secciones cerebrales, consistentes con la hipótesis de que la alteración en la composición de lípidos en las membranas, pueden provocar cambios sinápticos de larga duración (Gagne Giguere y col, 1996).

La experimentación de sus efectos bioquímicos, farmacológicos y metabólicos tanto en animales como en humanos, in vivo o in vitro señalan que su acción en el metabolismo energético cerebral es secundaria a la transformación metabólica de los liposomas para generar lisofosfatidilserina, el componente que exhibe alta actividad farmacológica (Bigon, Boroato y col, 1979).

La concentración de FS en el tejido nervioso se modifica con la edad, las áreas cerebrales, las células y componentes subcelulares. También las actividades varían con el tipo celular, la fracción subcelular, su estado de desarrollo y diferenciación, además, la exposición inicial de sus niveles se correlaciona con una respuesta celular a drogas citotóxicas (Mozzi, Buratta y Goracci, 2003; Drucker, Ciobataro y col 2003).

Para Suzuki, Yamatoya y col. (2001) las acciones nootrópicas de la FS pueden ser parcialmente explicadas por los cambios en actividades bioquímicas. Incrementa la actividad de la proteína transportadora ATPasa de Na-K y la concentración de glucosa cerebral, activa a la proteína Kinasa C y sus isoformas, independientemente de los requerimientos de calcio, regula la actividad de otras enzimas como la diglicérido kinasa, la proteína kinasa c-RAF-1 y la óxido nítrico sintetiza. La CPK es una enzima trascendental en los procesos de transducción de señales hormonales y diferenciación celular, activada por fosfolípidos ácidos, particularmente FS. La fosforilación endógena de CPK está implicada en mecanismos neuronales relacionados con el aprendizaje y la memoria, al actuar sobre el mecanismo homeostático del calcio (Gianotti y col, 1993).

La FS realiza los eventos neuronales involucrados en la codificación o consolidación de información nueva en la memoria y sobre las funciones cerebrales en roedores (Corwin, Dean y col 1985). Las funciones cognitivas mejoran tanto en humanos como en animales y los efectos son similares con ambos tipos de fosfatidilserina (de soya y de bovino), aunque la de soya es rica en ácidos linoleico y palmítico, mientras que la del cerebro de bovino en ácidos esteárico y oleico (Blokland y col, 1999).

En sujetos con afectaciones neurológicas hay alteraciones en la composición de los fosfolípidos en las membranas cerebrales. La deficiencia de ácidos grasos esenciales como el linolénico y el omega 3 afectan el metabolismo de la FS en neuronas, en eventos relacionados a la señalización celular y además modula las propiedades de unión de algunos receptores a sus agonistas. Otros aspectos del metabolismo de la FS y de su función cerebral están relacionados al contenido de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA 30% a 40% en materia gris), particularmente al ácido decoxahexanoico o DHA (Mozzi y col, 2003). Por tanto, una dieta deficitaria en ácidos grasos poliinsaturados genera un déficit de FS y un incremento de la actividad de la monoaminoxidasa, enzima responsable del metabolismo de los neurotransmisores.

Los ensayos (aleatorios, doble ciego, comparativos, etc.) llevados a cabo con la inclusión de hombres y mujeres, sanos, deprimidos o con diferentes grados de declive

cognitivo, comparados contra jóvenes, placebo, la línea basal o con otras sustancias, tiene un sólido sustento de su eficacia sobre la cognición. Las dosis que se han aplicado van desde 100 mg/d hasta 800 mg/día de FS, en protocolos con duración desde 3 semanas hasta 6 meses de tratamiento y los refieren con buena tolerancia y segura, inclusive para los ancianos (Jorissen y col, 2002).

Hay estudios que le confieren eficacia en situaciones de estrés físico extenuante y mental, con disminución de los niveles de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) y cortisol y se sabe que el incremento de cortisol facilita el desarrollo de procesos neurodegenerativos, disminuye la plasticidad cerebral, atrofia dendritas del hipocampo, altera mecanismos de consolidación de la memoria e inhibe la potenciación a largo plazo (Monteleone y col 1990, 1992; Fahey, 1998).

Mujeres con depresión mayor crónica disminuyeron significativamente los valores en la escala de depresión de Hamilton después de tratamiento con FS (Maggioni, 1990), por lo que Gindin (1995) sugiere que la depresión esta ligada a una deficiencia de FS. En otra investigación se valoró la concentración de β endorfinas en células mononucleares de sangre periférica en pacientes viejos y deprimidos, quienes mejoraron la sintomatología depresiva (Brambila, Maggioni y col. 1996). También la suplementación de FS influye favorablemente en el estado de ánimo y la tasa cardiaca ante estresores (Benton, Donohoe y col. 2001).

Algunas alteraciones que se tienen durante la postmenopausia y el envejecimiento se asocian a cambios bioquímicos y estructurales en el cerebro, incluyendo desarreglos de la composición lipídica de la membrana neuronal y de las actividades enzimáticas. Se decrementa la síntesis de neurotransmisores, del metabolismo o de la densidad sináptica que pueden reducir las actividades que requieren optima fluidez de las membranas (actividades enzimáticas, funciones de receptor, transportación y características eléctricas neuronales), que redundan en trastornos de la conducta, la memoria y el aprendizaje. También la proteína MAPB (mayoritaria en el citoesqueleto neuronal) que tiene un

destacado papel en el desarrollo neuronal, está unida a la membrana a través de fosfolípidos ácidos como la FS (Yamauchi y col, 1997).

Las aplicaciones y utilidad terapéutica de la fosfatidilserina se sintetizan en que mejora las alteraciones de memoria asociadas al envejecimiento y en fases iniciales de la enfermedad de Alzheimer. Disminuye los síntomas de ansiedad y las fallas mnémicas, lo mismo que el declíne cognitivo de aprendizaje, atención, concentración y recuerdos. Beneficia ciertas alteraciones de la conducta como pérdida de la motivación, la iniciativa, el interés en el medio ambiente y la socialización, así como síntomas depresivos en pacientes geriátricos y mujeres menopáusicas que mejoran el estado de ánimo en general y situaciones de estrés físico, con disminución de los niveles de ACTH y cortisol.

Los suplementos orales de FS derivada de lecitina de soya, han mostrado que afecta favorablemente las membranas neuronales, el metabolismo celular y el sistema neurotransmisores específicos (acetilcolina, norepinefrina, serotonina y dopamina), que Drago, Canonigo y Scapagnini (1981), atribuyen los efectos conductuales de la FS a los sistemas cerebrales dopaminérgicos y acetilcolinérgicos.

También describen la acción estimuladora de sus liposomas en la liberación de catecolaminas y acetilcolina, que ayudarían en enfermedades neurodegenerativas (Parkinson y Alzheimer). En pacientes con EA en estadios iniciales sugieren a la FS como candidato promisorio, mejora el rendimiento físico, la salud mental, el estado emocional y las condiciones de autoreporte (Crook y col 1994; Gindin y col, 1998). Yamatoya, Sakai y Kudo, (2000) explican parcialmente las funciones nootrópicas como debidas a modificaciones a la vía colinérgica.

Para medir los efectos a largo plazo con FS, piritinol y el entrenamiento cognitivo en pacientes con EA, una investigación neurofisiológica, electroencefalográfica y con tomografía por emisión de positrones concluyó que la FS beneficia sólo a corto plazo ya que cambios patológicos progresivos la superan al final de un período de 16 semanas

(Heiss, Kessler y col.1994), aunque según Sakai, Yamatoya y Kudo, (1996) puede prevenir o mejorar la demencia senil.

De Sarro, Bagetta y col (1988) reportan que la FS restaura la concordancia de los receptores alfaadrenérgicos a los fármacos antihipertensivos (estimula el sistema adrenérgico) y que revierten efectos del envejecimiento en la fluidez de las membranas celulares. Mollace, Masuda y col (1990) también apoyan esa acción provechosa pero sólo en fases iniciales del envejecimiento, no cuando ya está avanzado.

En cuanto a los efectos de la FS sobre la oxidación, Lou, Gutman y col. (1994) sostienen que inhibe la peroxidación, al formar un complejo con iones metálicos los cuales disminuyen la concentración de los iones libres participantes en el proceso de lipoperoxidación, importante paso en la oxidación de lipoproteínas de baja densidad.

De la acción de la FS sobre los radicales libres, Latorraca, Piersanti y col (1993) estudiaron la susceptibilidad a ellos en fibroblastos diploides de humanos y observaron que se produjo daño por la generación de metabolitos del oxígeno, durante la oxidación enzimática de acetaldehído por xantina oxidasa y por otro lado se incrementó la actividad de LDH en células que fueron cultivadas en un medio de preincubación con FS.

El estrés oxidativo inhibe la fagocitosis de células apoptóticas que han externalizado FS. La eficiente fagocitosis de células apoptóticas por macrófagos, reduce el potencial para una respuesta inflamatoria, argumentan Anderson, Englert y col (2002). La investigación de Fabisiak, Tyurin y col (2000) sustenta que el óxido nítrico disocia la oxidación de lípidos de apoptosis y externalización de FS, durante eventos de estrés oxidativo. En el estudio realizado por Barroso, Morshedi y Oehninger (2000) se analizó la fragmentación de DNA, translocación de la membrana plasmática de FS y estrés oxidativo en espermatozoides humanos. La inhibición de la oxidación de FS podría producir una exagerada respuesta inflamatoria, esto lleva hacia mecanismos basados en la intervención de antioxidantes (Kagan, Kisein y col 2002).

Una acción específica de la FS sobre el metabolismo glucídico cerebral supone efectos farmacológicos para situaciones de traumatismo e hipoxia, donde el aporte de glucosa es deficitario, la FS es afectada por privación de glucosa lo observaron en laminillas cerebrocorticales oxigenadas é hipóxicas, Buratta, Mambrini y col, (2001).

El etanol afecta la estructura de la bicapa membranal donde la molécula de FS localizada en la región polar y aparentemente expande el área disponible, que resulta en un marcado adelgazamiento de la capa lipídica (Wachtel, Borochoy y col.1998). La reactividad de la membrana puede ser selectivamente regulada por fosfatidiletanolamina, y la FS tiene efectos sobre las propiedades de incorporación y protección de la superficie del intercambio de lípidos conjugados y polietilenglicol (Chiu, Bally y Mayer, 2002).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El propósito de la terapia hormonal es sustituir el déficit estrogénico que sustenta la menopausia, la cual inicia con trastornos vasomotores, de la dinámica urogenital y psicosociales en donde la THR ha demostrado amplios beneficios. Pero en etapas más tardías, su utilidad es discutible ya que surgen cuadros clínicos más graves y trascendentales como la osteoporosis, demencias y cardio-vasculopatías, que pueden provocar incapacidad y las principales causas de morbimortalidad en las personas mayores.

La incidencia de diversas patologías en mujeres postmenopáusicas se vincula estrechamente con el déficit estrógeno, al incrementarse sustancialmente cuando finalizan su actividad ovárica. Para explicar esa concordancia se señalan cambios en el metabolismo de la glucosa, en los factores hemostáticos, en la función vascular y particularmente, cambios adversos en el metabolismo de los lípidos (se incrementa el colesterol total, los triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad que son aterogénicas, y descienden los niveles de las lipoproteínas de alta densidad).

También se debe al hipoestrogenismo la disminución en la biodisponibilidad de neurotransmisores, ocasionando con eso alteraciones del comportamiento psicológico que se manifiestan como cambios del estado anímico (trastornos depresivos) y en la cognición (fallas de atención, memoria y aprendizaje), que favorecen estados demenciales.

Entre los aciertos de la THR destacan la mayor efectividad para controlar los síntomas vasomotores y genitourinarios. Hay evidencias de que reduce el riesgo de fracturas al disminuir la resorción ósea relacionada con la edad, administrada al inicio de la menopausia y por largo tiempo, parece prevenir la osteoporosis. En el rubro cognitivo los datos apoyan un mejor desempeño de las mujeres menopáusicas en diversas pruebas mnémicas, aunque en la enfermedad demencial de Alzheimer los resultados son inciertos.

Sobre los efectos cardiovasculares de la THR, los reportes de estudios clínicos de elevada calidad como el WHI, WISDOM y HERS, han generado gran incertidumbre.

Advierten incrementos en la frecuencia de trombosis venosa, infartos al miocardio y accidentes cerebro-vasculares, por lo que no la recomiendan cuando está establecida la enfermedad coronaria, aunque tampoco produjo una clara ventaja en quienes no tienen cardiopatía, se menciona también que incrementa el riesgo de litiasis vesicular y colecistectomías, aunado a sus múltiples efectos secundarios (hemorragias, mastalgia, edema, cefaleas, etc.), y a eso se agrega su capacidad oncogénica (en mama y útero), por lo que se ha cuestionado enérgicamente su utilidad.

No obstante la controversia sobre el uso de la THR, sus logros la apoyan como recurso farmacológico para combatir los síntomas y el daño orgánico progresivo que suscita el hipoestrogenismo. Se reconoce como un arma eficaz en la mejoría de la calidad de vida y un efectivo amortiguador de algunos signos del envejecimiento femenino y sus repercusiones, aunque también es comprensible que sus efectos adversos le restan confiabilidad y haya antagonizado el binomio riesgo-beneficio.

Una manera de optimizar la hormonoterapia podría ser reducir a la mitad la dosis convencional. Las hormonas esteroideas tienen acciones desde el nivel molecular hasta el organismo completo y sus efectos pueden ser terapéuticos o potencialmente citotóxicos para algunos tejidos, al ser suministradas en cantidades suprafisiológicas. Se sabe que la respuesta biológica a los fármacos no requiere ocupar la totalidad de los receptores, además, las variables individuales dificultan generalizar la dosis estrictamente sustitutiva, pero es fácil suponer que una menor cantidad del suplemento exógeno, podría ser mejor tolerada.

Otra medida para mejorar la hormonoterapia es buscar fórmulas que reviertan o depriman sus efectos deletéreos. Bajo esa premisa enlazamos a la menopausia, el envejecimiento y la THR con los trastornos cardiovasculares, que en buena parte son causados por alteraciones de los lípidos de las membranas celulares. Las disfunciones por alteración en la composición lipídica producen estados patológicos, envejecimiento, excitotoxicidad y enfermedades neurodegenerativas, razón por la que escogimos a la fosfatidilserina, fosfolípido que tiene un papel fundamental en determinar la integridad,

flexibilidad y fluidez de las membranas biológicas. También la destacan como un excelente sustrato para la oxidación de LDL que tiene capacidad aterogénica

En la modulación de la fluidez de las membranas, la FS condiciona sus propiedades eléctricas y la posibilidad de comunicación y transporte. Como componente estructural de las membranas actúa en la transducción de señales, la liberación de vesículas secretoras, la comunicación intracelular que estimula la liberación de los neurotransmisores acetilcolina y dopamina, mejora el transporte de iones e incrementa el número de sitios receptores de neurotransmisores cerebrales. Tiene propiedades de incorporación y protección de la superficie de membrana en el intercambio de lípidos conjugados, interactúa con proteínas de la coagulación sanguínea y en la activación del sistema del complemento. Sobre la hipertensión arterial restaura la concordancia de receptores alfaadrenérgicos hacia fármacos antihipertensivos, también le señalan acciones nootrópicas y beneficios sobre el estrés y el estado anímico, además, desempeña un importante papel en el proceso fisiopatológico de la apoptosis.

La FS es un suplemento nutricional y al parecer ejerce acciones provechosas en el perfil lipídico, por lo que podría remitir los efectos cardiovasculares adversos de la THR. También la recomendamos como posibilidad terapéutica sobre la sintomatología menopáusica leve, básicamente en alteraciones de memoria y emocionales, que algunas mujeres son las únicas manifestaciones que refieren.

La menopausia constituye un fenómeno médico y socioeconómico que ha merecido una atención creciente y aunque son innegables los méritos de la THR en trastornos vasomotores, alteraciones de la dinámica urogenital, manifestaciones psicoafectivas y condiciones de memoria, como fármacos no se eximen de múltiples efectos deletéreos. Con nuestra idea pretendemos utilizar las ventajas que ha demostrado, pero a la vez atenuar o revertir riesgos que conlleva su uso, otorgándole mayor confiabilidad y eficacia terapéutica. La propuesta consiste en añadir a la THR, fosfatidilserina (FS), un fosfolípido estructural y funcional de las membranas celulares, en donde ejerce su acción. La FS y las hormonas esteroides tienen parentesco biológico, son lípidos a los que múltiples estudios clínico-

experimentales les atribuyen efectos favorables en la cognición, el estado anímico y en distintos procesos metabólicos.

Tomando en cuenta que existen variaciones individuales en el metabolismo estrogénico, en la cantidad de receptores disponibles en los distintos órganos y que la respuesta biológica no ocupa su totalidad, que el complejo hormona-receptor tiene una vida media prolongada, son factores que pueden influir en la reacción al tratamiento hormonal. Los suplementos hormonales orales utilizan el paso hepático, mecanismo que requiere dosis suprafisiológicas para obtener efectos y eso representa una carga adicional para los sistemas metabólicos, mientras que la producción endógena es pulsátil, fluctuante y de mínimas cantidades (90 a 300 pg/día en menopáusicas) por lo que suponemos que dosis reducidas de la administración exógena serían mejor toleradas. Convirtiéndose en recurso medicamentoso para mujeres que la requieren pero cursan con: obesidad, hipertensión, diabetes, dislipidemias o inician la terapia a edad avanzada o tienen antecedentes de haberla recibido por largos períodos, así como para las mujeres cuya sintomatología menopáusica no sea tan severa.

De resultar acertadas nuestras propuestas, significarían innovaciones terapéuticas potencialmente más eficaces y confiables para combatir el deterioro a la salud que trae consigo el déficit estrogénico en la menopausia. Creemos que la mitad de la dosis actual de THR sería una mejor opción para muchas mujeres menopáusicas y que al añadir FS a la terapia hormonal, esta incrementará su valor medicamentoso y disminuirán las consecuencias deletéreas. Además, con estos esquemas se vislumbra mayor aceptación y apego al tratamiento.

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis:

Las mujeres postmenopáusicas con **THR** incrementarán más que los otros grupos los niveles de estrógenos, colesterol total, triglicéridos y LDL. Y reducirán mayormente las cifras de LH, FSH, F.A, así como el puntaje de las áreas vasomotora y sexual en la escala de calidad de vida.

TH/2 tendrá el mismo comportamiento, con incremento en los niveles de estrógenos, colesterol total, triglicéridos y LDL, y a su vez, disminuirá los valores de LH, FSH y FA lo mismo que el puntaje de las áreas vasomotora y sexual, pero en menores proporciones que los que se obtengan con **THR**.

El grupo con **FS** mejorará más que los otros grupos el perfil lipídico (reducirá los niveles de colesterol, triglicéridos y LDL, e incrementará los de HDL)

Con **THR+FS** se obtendrán los menores tiempos de reacción en las tareas de atención y el porcentaje más alto de aciertos en las condiciones de memoria. Si hay incrementos en las cifras de colesterol, triglicéridos, LDL o estrógenos, estos serán más reducidos que los de **THR**.

TH/2 + FS también disminuirá los tiempos de reacción de las tareas de atención e incrementará el porcentaje de aciertos en las condiciones de memoria y mejorará más que los otros grupos las áreas psicosociales y físicas de la calidad de vida. En el perfil de lípidos disminuirá los niveles de colesterol, triglicéridos y LDL pero en menor proporción que la monoterapia de **FS**.

Todos los grupos, disminuirán el puntaje de la sintomatología menopáusica específica así como la intensidad depresiva, inclusive con placebo, pero este tendrá un decremento menor que **THR**.

Objetivo General:

Estudiar si las mujeres postmenopáusicas mejoran aspectos emocionales, cognoscitivos y metabólicos con terapia hormonal de reemplazo más fosfatidilserina, con la mitad de la dosis convencional de terapia hormonal de reemplazo y con fosfatidilserina exclusivamente.

Objetivos Específicos:

Conocer si las mujeres postmenopáusicas después de sus respectivos tratamientos: mejoran su rendimiento en tareas de atención y de memoria, incrementan los niveles séricos de estrógenos y HDL. Si disminuyen la intensidad de la semiología menopáusica, la puntuación en las escalas de calidad de vida y de depresión, así como los niveles séricos de FSH, LH, colesterol total, LDL, triglicéridos y de fosfatasa alcalina.

METODOLOGIA.

Es un ensayo clínico controlado (distribución aleatoria y grupo control), con duración de 6 meses de tratamiento.

Muestra de trabajo.

Mujeres provenientes de población abierta, residentes en esta ciudad que presentaban sintomatología típica menopáusica. Fueron homologadas en años de historia menopáusica natural, estatus socioeconómico y nivel educativo.

Grupos:

I.- (THR) Hormonoterapia con Cliane {2mg de estradiol (E₂) + 1mg de noretisterona(NE)}.

II.- (TH/2) Hormonoterapia con ½ dosis de Cliane (1 mg E₂ + .5mg NE).

III.- (FS) Fosfatidilserina (300 mg/2 v/d)

IV.- (THR+FS) Terapia combinada (cliane y FS)

V.- (TH/2+FS) Terapia combinada (½ dosis cliane y FS)

VI.- Control Lactosa en polvo (placebo).

Criterios de inclusión:

Participación voluntaria.

Menopausia fisiológica establecida (> 2 años y máxima de 5)

Rango de edad: de 43 a 58 años.

Ausencia de enfermedad neuro-psiquiátrica, heredodegenerativa, neoplásica, infecto- contagiosa, vascular-cerebral, traumática, endocrina o metabólica no controlada.

Índice de masa corporal de 28 (\pm 5).

Si fuman, que no sea mayor de 5 cigarros al día.

Si consumen bebidas embriagantes que no rebasen 30mg de alcohol/día.

Si ingieren café o té se tolera un max. 2 tazas/d

Que no tengan administración medicamentosa con interacción funcional al S.N.C, desde un mes antes del inicio del tratamiento, ni tengan o hayan tenido algún tipo de terapia hormonal en los 6 meses previos.

Criterios de exclusión:

Incumplimiento del tratamiento o por complicaciones derivadas del mismo.

Instrumentos y técnicas de medición:

Debido a que las mujeres después de los 40 años de edad incrementan el riesgo de padecer cáncer hormono-dependiente (mama y útero), realizamos el estudio histológico de citología vaginal (papanicolau) y mastografía bilateral, con el fin de descartar su presencia y que no resultara contraindicada la utilización de hormonas, de ser el caso.

Citología exfoliativa

En la descamación vaginal y uretral se encuentran células parabasales, intermedias y superficiales. Niveles altos de las parabasales (más inmaduras) indican bajo nivel estrogénico, la presencia de hormonas antiestrogénicas (progesterona o corticoides) o una infección vaginal. Las superficiales, más maduras, son indicativas del predominio estrogénico. Los métodos de expresión del efecto citohormonal son el índice de maduración (% del tipo celular) y el índice cariopnótico (% de células superficiales).

Mastografía bilateral:

Los cambios fibroquísticos, son una enfermedad benigna de la mama, pero sus síntomas y exploración física simulan a los del cáncer de seno. Esta técnica radiográfica se utiliza para identificar quistes o tumores del tejido mamario, especialmente los que no son palpables en la exploración física.

Peso corporal:

La menopausia cambia el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas y se produce un aumento en el índice de masa corporal (IMC) y de grasa total. El tejido adiposo contribuye a regular el metabolismo de los lípidos y la obesidad se relaciona con diabetes mellitus hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, enfermedades cardiovasculares, intolerancia a la glucosa, colelitiasis, síndrome de apnea del sueño y cáncer. Por su parte, las hormonas sexuales regulan la composición corporal, la distribución del tejido adiposo y la proporción de tejido muscular/masa grasa.

Índice de masa corporal (IMC):

Es una medida antropométrica de proporción entre el peso y la talla. Tiene una correlación con la grasa corporal (concentración de LDL-C) de 0.7 a 0.8. Mide el peso (en kgrs) entre la talla (M^2).

Un índice < 18.5 se considera de bajo peso, de 18.5 a 24.9 es normal, de 25 a 29.9 sobrepeso, obesidad con alto riesgo de 30 a 34.9, obesidad de riesgo muy alto de 35 a 39.9, y obesidad extrema $IMC > 40$.

Procesos Metabólicos

Estrógenos:

Para confirmar el status postmenopáusico y por su importancia diagnóstica en los desórdenes gonadales e hipofisarios, se midieron in vitro, los niveles séricos de estradiol, mediante un análisis de inmunoensayo competitivo con el analizador IMMULITE de DPC (Diagnostic Products Corporation, USA).

Concentraciones de estradiol menores de 25 pg/ml corresponden a una menopausia establecida, niveles por encima de 50 pg/ml se califican de suficientes y hacen innecesario el tratamiento compensador. Aunque las mujeres obesas tienen concentraciones mayores de estrógenos debido al aumento de la conversión a partir de la androstenediona en el tejido adiposo. El aumento de grasa también se asocia con niveles menores de globulina portadora de la hormona sexual y esto aumenta las concentraciones de estrógeno circulante no conjugado, que también se incrementan en tumores endocrinos, enfermedades hepáticas, menorragias y síndrome premenstrual (sensibilidad de mamas, pezones, calambres en piernas, náuseas y retención de líquidos).

Gonadotropinas FSH y LH:

Los niveles cuantitativos de las gonadotropinas se determinaron con el ensayo inmunométrico Coat-A-Count IRMA.

La FSH mide la función gonadal, sus valores de referencia varían notablemente según la edad, fase del desarrollo sexual, etapa del ciclo menstrual y empieza a incrementarse desde el período climatérico. El parámetro para determinar el status menopáusico es una cifra mayor de 40 mUI/ml. La LH sirve para detectar la ovulación, evaluar infertilidad y amenorrea. Los valores para las menopáusicas fluctúan de 10 a 60 mUI/ml.

Fosfatasa Alcalina:

Utilizamos esta enzima como marcador bioquímico para valorar su influencia en la formación ósea, ya que detecta enfermedades caracterizadas por incrementos de la actividad osteoblástica, los osteoblastos cuentan con gran número de receptores para estrógenos. La FA también actúa en el transporte de lípidos y sus niveles séricos totales reflejan la actividad combinada de varias isoenzimas que se encuentran en hígado, huesos, riñones, mucosa intestinal y placenta, pero carece de la especificidad y sensibilidad requerida para el diagnóstico de osteoporosis. La determinación cuantitativa en suero es de interés para el diagnóstico de desórdenes hepatobiliares, y enfermedades óseas relacionadas con incrementos de la actividad osteoblástica. El laboratorio que efectuó el análisis establece como guía un rango de 38 a 126 U/L para adultos.

Perfil lipídico.

Se cuantificó por el método de espectrofotometría con reactivos de BioSystems, S.A. (España), que sirve para identificar dislipidemias, evaluar el riesgo de arteriopatía coronaria y del metabolismo de las grasas al referir la incidencia de las fracciones lipídicas en las arterias.

Colesterol total:

Mide los niveles circulantes de colesterol libre y sus ésteres. Los valores varían con la edad, sexo, región geográfica, estación y grupo étnico pero no debe exceder de 220 mg/dl.

Triglicéridos:

Son grasas neutras que constituyen la principal forma de almacenamiento de los lípidos, la finalidad de su medición es identificar hiperlipidemias y riesgo de arteriopatía coronaria, productora de arterioesclerosis.

Se consideran niveles de bajo riesgo bajo los menores de 150 mg/dl, riesgo intermedio niveles de 150 a 200 y alto riesgo cifras mayores de 200 mg/dl., ya que disponen la materia prima para fabricar LDL.

Lipoproteínas de Baja Densidad (HDL):

Integran la molécula de colesterol en un 70%, el organismo las utiliza para el suministro de colesterol. Su baja densidad les permite depositarse con facilidad en las capas íntima y media de las arterias, formando capas ateromatosas que estrechan su diámetro. Los niveles menores a 100 mg/dl, se consideran de bajo riesgo para arterioesclerosis, riesgo intermedio niveles de 100 a 129 mg/dl y riesgo alto, cifras mayores de 130 mg/dl.

Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL):

Es una fracción de la molécula del colesterol en una proporción del 17% de su constitución global. A mayor concentración, mejor acción benéfica para las arterias ya que “barre” las LDL de la capa íntima, contrarrestando su acción nociva por intermedio de la enzima lecitina acetil transferasa, en forma de ácidos biliares y esteroides neutros. Su producción se estimula con el ejercicio, abstención de cigarros y disminuyendo la ingesta de alcohol.

La relación LDL/HDL da el índice arterial que refleja el grado de arterioesclerosis, el cual no debe exceder de 4. Un riesgo bajo para arterioesclerosis requiere niveles mayores de 45 mg/dl, el riesgo intermedio se da con niveles de 35 a 45 y alto riesgo con cifras menores de 35 mg/dl.

Procesos Cognoscitivos:

Atención:

La prueba de Stroop evalúa la atención selectiva y flexibilidad cognitiva. Resulta sensible a disfunciones del lóbulo frontal, distingue entre sujetos normales y pacientes con daño cerebral y psiquiátricos (depresivos y ansiosos). Con esta técnica se aprecia la distracción y la forma como ciertos automatismos pueden convertirse en distractores.

Consta de 4 fases: en la primera se lee (con voz audible) una serie de palabras escritas en color negro sobre fondo blanco. En la segunda se leen las palabras escritas en el color correspondiente (congruentes). En la tercera hay figuras (barras) y se dice su color, la cuarta tarea es de interferencia, es esta hay palabras escritas en colores que no coinciden (se debe decir el color en que está escrita la palabra, no leer la palabra), hay incongruencia entre el nombre del color de la tinta y la palabra impresa, por eso es la modalidad en la que se cometen más errores.

La atención selectiva actúa al orientarlas en discriminar percepción visual del color y percepción visual del grafema. Mide la facilidad con la cual una persona puede probar su percepción, conforme a demandas de cambio y supresión a una respuesta habitual, a favor de una inusual. En la valoración de la prueba de Stroop, se registra el tiempo de respuesta y número de errores (si no los corrigen de inmediato).

Memoria:

Las condiciones generales de memoria que miden su amplitud, recuerdo inmediato, lógica y memoria operativa, se realizó a través de la escala clínica de Wechsler formas 1 y 2 (Wechsler, 1945; Spreen-Strauss, 1998). Para la línea basal se utilizó la forma 1 y la forma 2 después del tratamiento, a fin de evitar sesgos de aprendizaje.

Permite estimar el grado de deterioro mnésico al medir memoria inmediata, lógica y de dígitos. Consta de las subescalas: información personal y general, orientación inmediata,

control mental, memoria de textos (mide memoria lógica y recuerdo inmediato), memoria de cifras (mide amplitud de memoria, con dígitos en orden directo e inverso), memoria visual y aprendizaje asociativo.

Procesos Emocionales

Sintomatología Menopáusica:

Para evaluar la sintomatología menopáusica específica se utilizó la escala de Greene (Greene, 1998), un instrumento estructurado y validado que permite apreciar objetivamente la sintomatología. Consta de 6 reactivos para ansiedad, 5 para depresión, 7 somáticos, 2 vasomotores y uno de sexualidad, se analizan las relaciones existentes entre signos y síntomas vasomotores, somáticos, psicosociales y psicológicos, mediante una escala de 4 puntos (0 = nada, 1 = un poco, 2 = bastante y 3 = intenso).

Calidad de Vida

El cuestionario específico de la calidad de vida en la menopausia se midió con el MENQOL o Menopause Quality of life, de la Universidad de Toronto (Hilditch y col. 1996), lo constituyen 4 áreas: vasomotora, psicosocial, física y sexual. Es un instrumento enfocado a la intensidad de la sintomatología, por lo que es una escala de severidad, no de diagnóstico. Se interroga al paciente sobre su propia percepción de la molestia, cuya intensidad va de 0 (nada) hasta 6 (muy severa) y se saca el puntaje promedio de cada área, no existe puntaje global.

Depresión:

La escala de Hamilton (Hamilton, 1969) es el más recomendado y aceptado instrumento que cuantifica el grado de depresión. Determina la ausencia o severidad de este estado anímico, que muchas veces es el principal y único motivo de consulta médica de algunas mujeres menopáusicas. Tiene un total de 21 reactivos y se mide en un rango de (0

= ausente, 1 = dudoso o trivial, 2 = leve, 3 = moderado, 4 = severo), considerando ausencia de depresión de 0 a 9 puntos, leve de 10 a 18 puntos, moderada de 19 a 25 y severa mayor de 26 puntos.

Esquema de Tratamiento:

Como THR se administró el medicamento “cliane”, una dosis diaria y continua de 2 mg de E₂ + 1 mg de acetato de noretisterona.

También se administró la mitad de esa dosis (1 mg de estradiol y ½ mg de acetato de noretisterona)

300 mgr/2 veces/d de fosfatidilserina, vía oral, en cápsulas que la contienen en forma pulverizada.

Especificación de Variables:

Variables Independientes:

Esquemas de tratamientos:

Combinada con TRH (dosis completa o 1/2 dosis) y Fosfatidilserina

Monoterapia con TRH (dosis completa o media dosis)

Monoterapia con fosfatidilserina de soya.

Variables Dependientes:

Puntajes en las pruebas de: calidad de vida, sintomatología menopáusica, depresión, atención (Stroop) y escala clínica de memoria de Wechsler (Formas 1 y 2).

Cifras séricas de: Colesterol, triglicéridos, HDL y LDL, LH, FSH, estradiol y fosfatasa alcalina.

Análisis Estadístico de la Información:

Para las variables de edad y años de menopausia se realizó ANDEVA de 1 factor para grupos independientes.

Para evaluar las diferencias de los pretratamientos y postratamientos se utilizó un diseño de parcelas divididas de 2 factores (grupo y condición (pretratamiento y postratamiento)). Cuando se requirieron comparaciones a posteriori, se empleó el método propuesto por Tukey (Kirk, 1968), con un α de 0.05 como umbral de significación estadística.

Procedimiento:

Fase de Pretratamiento.

La sesión en el consultorio, se recaba firma del consentimiento informado, se elabora la historia clínica-ginecológica y se realiza el examen físico.

Sesión en el laboratorio de análisis clínico y gabinete:

Toma de muestra sérica para medir: Colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, LH, FSH, estradiol y fosfatasa alcalina.

Toma de muestra para citología vaginal exfoliativa y realización de la mastografía bilateral.

2ª Sesión en consultorio

Aplicación de las escalas psicométricas (memoria, atención, calidad de vida, sintomatología menopáusica y depresión).

Fase de Tratamiento:

De manera aleatoria se asignó a cada participante a alguno de los grupos de estudio, se proporcionaba el tratamiento respectivo para dos meses citándola a consulta médica después de ese plazo para examen físico e interrogatorio.

Fase Postratamiento

Repetición de las pruebas séricas y psicométricas.

Las mediciones séricas se efectuaron en horario de 9 a 12 hrs. Y las pruebas psicométricas, que iniciaban con la aplicación de la escala de memoria, se realizaban de 8 a 11 hrs.

RESULTADOS

Características Generales:

Los grupos que integran este estudio son: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS) y terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

Se analizaron las variables de edad y años de menopausia fisiológica a través de un análisis de varianza de un solo factor y no se observaron diferencias entre los distintos grupos en ninguna de las variables, como se muestra en las figs. 4 y 5.

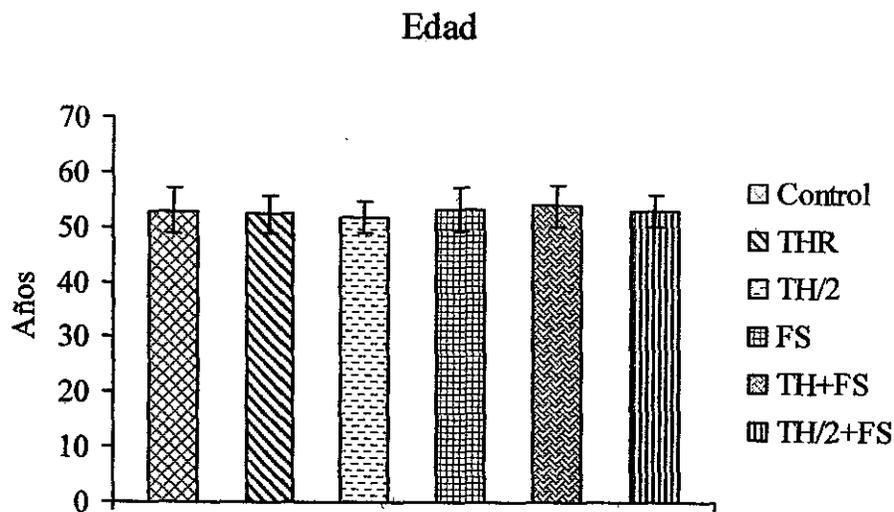


Fig 4.- Edad en años ($M \pm ES$) para los grupos: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

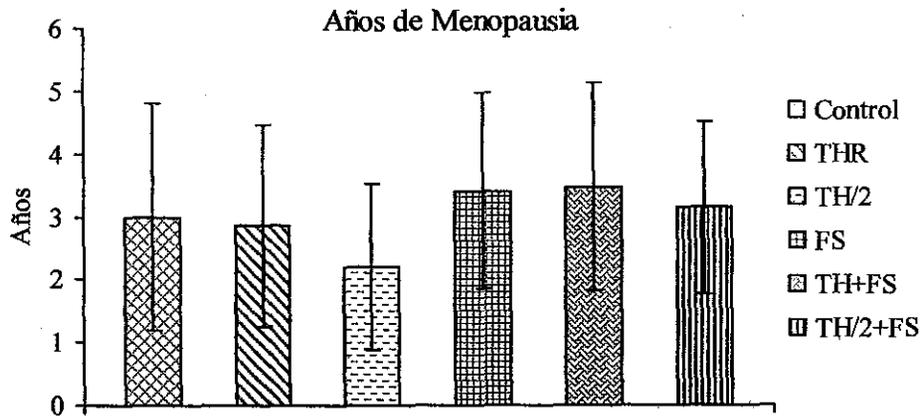


Fig 5.- Años de menopausia ($M \pm ES$) para los grupos: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

Para las variables de peso corporal e índice de masa corporal (IMC), se realizó análisis de varianza de 2 factores (grupo y condición: pretratamiento y postratamiento), para todos los grupos de estudio, en ambos se observa diferencia de significancia estadística en el factor grupos ($F_{(5,140)} = p < 0.0009$) para el peso corporal, donde TH/2 tiene menor peso que los grupos THR, FS y TH + FS, como se muestra en la fig. 6 y ($F_{(5,140)} = p < 0.0071$) para el IMC, donde TH/2 fue menor que THR. Ver fig. 7.

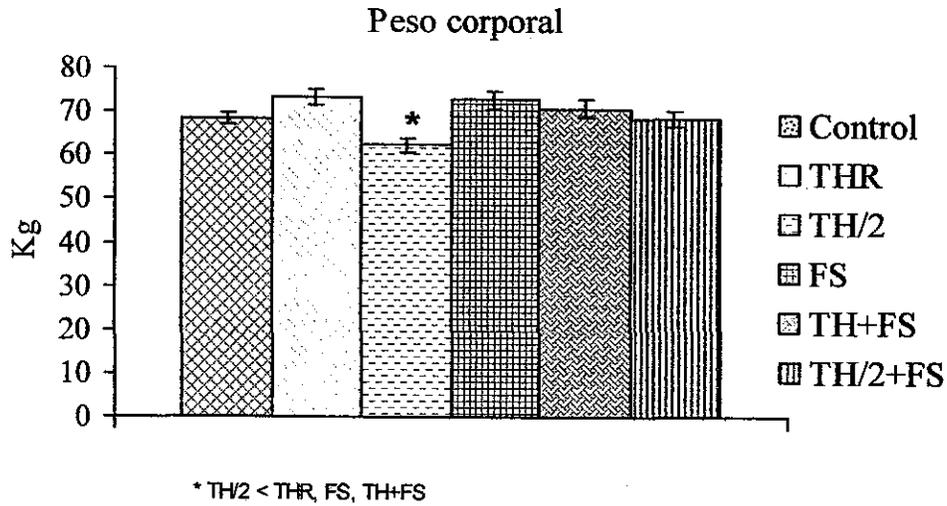


Fig 6.- Peso corporal ($M \pm DS$) para los grupos: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

* TH/2 < THR, FS, TH+FS

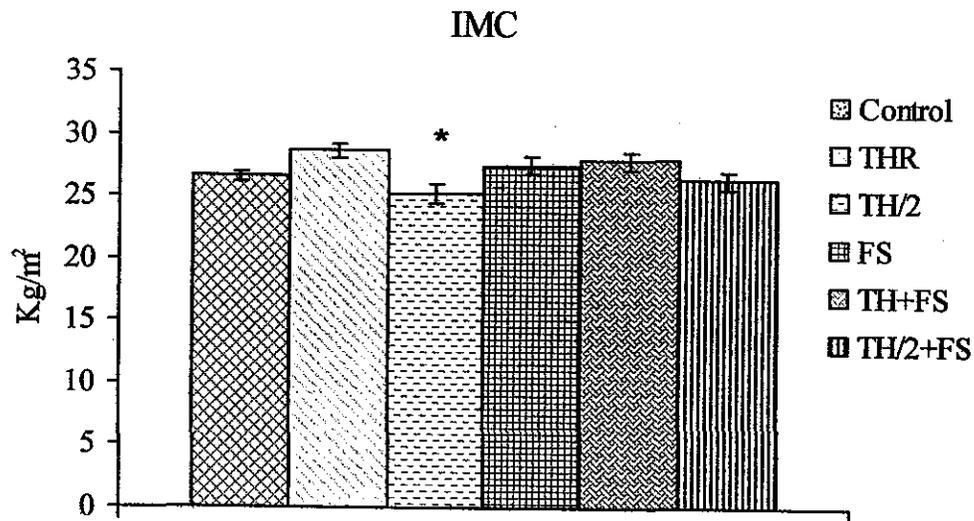


Fig 7.- Índice de masa corporal ($M \pm ES$) para los grupos: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

*TH/2 < THR

Niveles Séricos de las Hormonas:

En el análisis de los niveles estrogénicos se observan diferencias estadísticas en los tres factores, grupos con $\{F_{(5,89)} = 3.65 p < 0.0051\}$, condición: pretratamiento y postratamiento $\{F_{(1,90)} = 50.01 p < 0.0001\}$ e interacción $\{F_{(5,84)} = 15.92 p < 0.0001\}$ donde se observa que los tratamientos hormonales (completo y media dosis) son mayores que su propias cifras iniciales, y que antes y después de los otros grupos (control, FS, TH+FS y TH/2+FS).

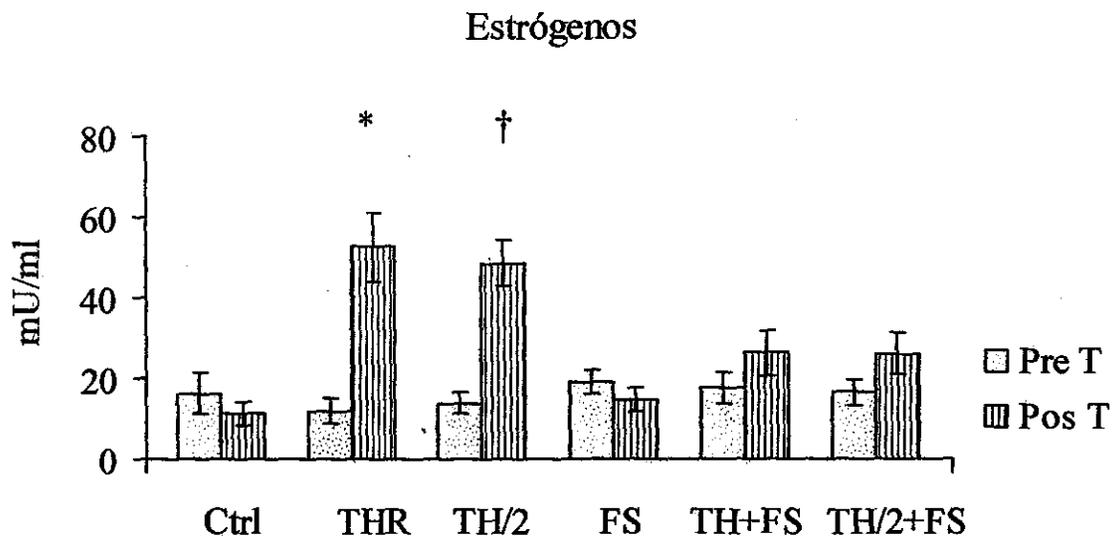


Fig 8.- Niveles de estrógenos iniciales y postratamiento ($M \pm ES$) para los grupos: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

* Post THR > Pre Ctrl, Post Ctrl, Pre TH, Pre TH/2, Pre FS, Post FS, Pre TH+FS, Post TH+FS, Pre TH/2+FS, Post TH/2+FS.

† Post TH/2 > Pre Ctrl, Post Ctrl, Pre TH, Pre TH/2, Pre FS, Post FS, Pre TH+FS, Post TH+FS, Pre TH/2+FS, Post TH/2+FS.

Para la Hormona Folículo Estimulante (FSH) el análisis de varianza demostró diferencia estadísticamente significativa en el factor condición: pretratamiento y postratamiento { $F_{(1,90)} = 6.19; p < 0.0141$ } que después de los tratamientos se redujeron los niveles en comparación a las cifras iniciales, aunque ninguna interacción alcanzó diferencias de importancia estadística, como se observa en la gráfica (fig. 10).

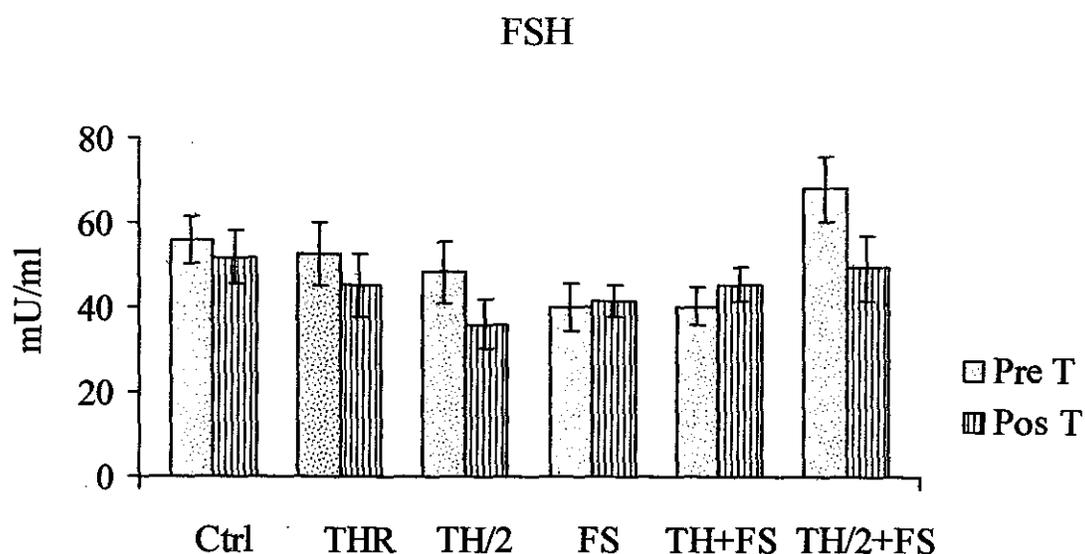


Fig 10.- Niveles de la hormona folículo estimulante inicial y postratamiento ($M \pm ES$) para los grupos: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

El Análisis de la hormona luteinizante (LH) tuvo interacción $\{F_{(5,84)} = 3.14; p < 0.0121\}$ donde se observa que los valores previos a TH fueron significativamente más altos que el pre y postratamiento de TH/2 y el grupo control, así como antes de FS. El pretratamiento y postratamiento de TH/2+FS tuvo también esas diferencias pero además, los niveles basales eran mayores que los de TH+FS y después de TH.. Ver fig. 11.

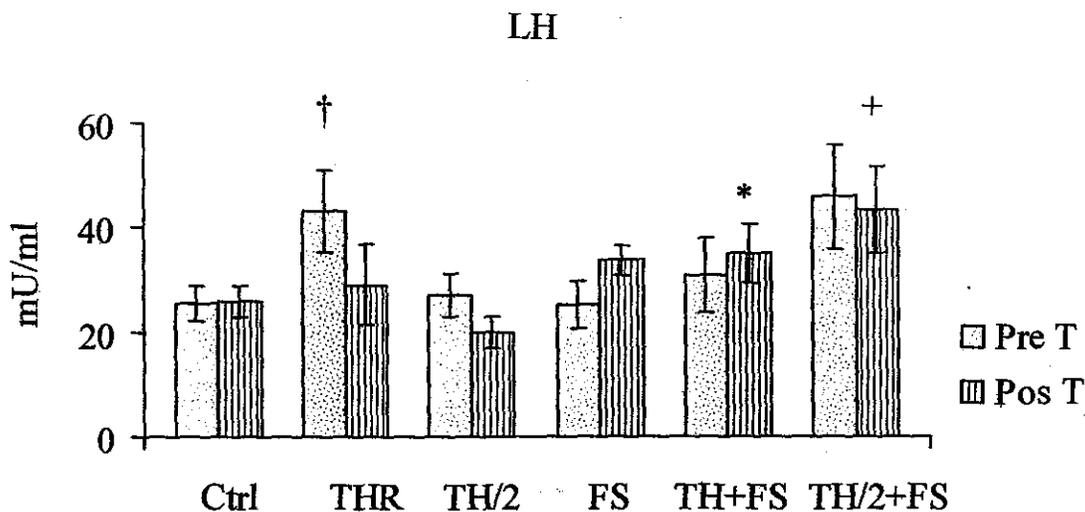


Fig 11.- Niveles de la hormona luteinizante inicial y postratamiento ($M \pm ES$) para los grupos: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

† Pre THR > Pre Ctrl, Post Ctrl, Pre TH/2, Post TH/2, Pre FS

* Post TH+FS > Pre Ctrl, Post Ctrl, Pre TH/2, Post TH/2, Pre FS

+ Pre TH/2+FS > Pre Ctrl, Post Ctrl, Pre TH/2, Post TH/2, Pre FS, Post TH, Pre TH/2+FS.

Fosfatasa Alcalina:

El análisis de varianza para la enzima fosfatasa alcalina arrojó diferencia significativa en el factor interacción { $F_{(5,84)} = 2.35$ $p < 0.0473$ } el cual refleja cifras más bajas antes de la administración de THR en comparación a las de TH/2 y que el postratamiento para el grupo control, como se aprecia en la fig. 12.

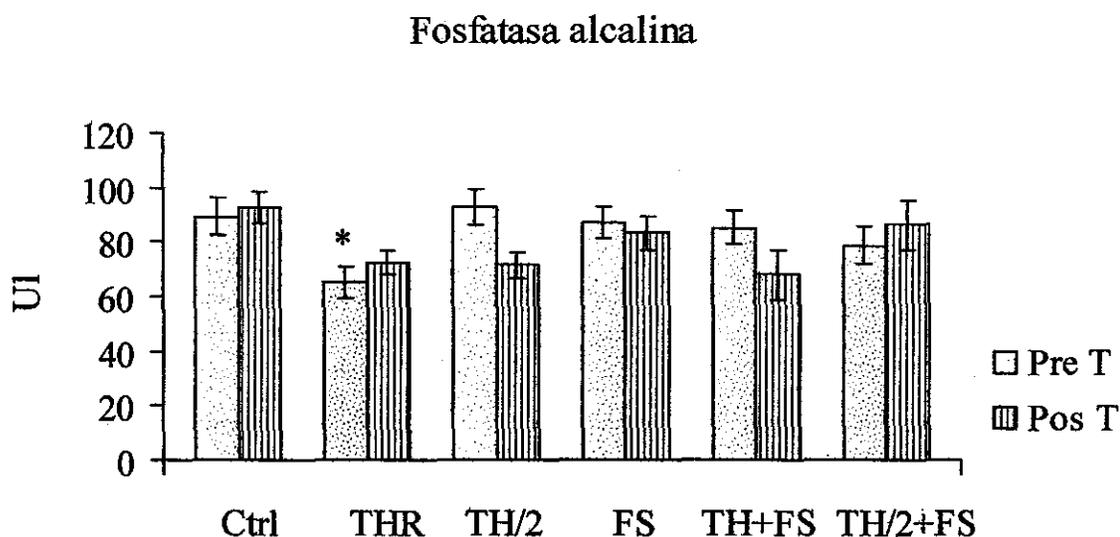


Fig 12.- Niveles de la enzima fosfatasa alcalina inicial y postratamiento ($M \pm ES$) para los grupos: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

* Pre THR < Post Ctrl, y Pre TH/2.

Perfil Lipídico

Colesterol:

El análisis de varianza para los grupos de estudio (control, terapia hormonal de reemplazo, terapia hormonal reducida a la mitad, fosfatidilserina, THR combinada con FS y terapia hormonal reducida a la mitad combinada con FS) mostró que el factor grupos no es significativo. El factor interacción fue significativo $\{F_{(5,84)} = 5.06; p < 0.0006\}$, indica que los niveles de colesterol después de la administración de fosfatidilserina (FS) disminuyeron en relación al tratamiento hormonal completo, a la combinación TH+FS y al grupo control. Con éste último también alcanzó diferencia de importancia estadística el grupo TH/2+FS, como se observa en la fig. 13.

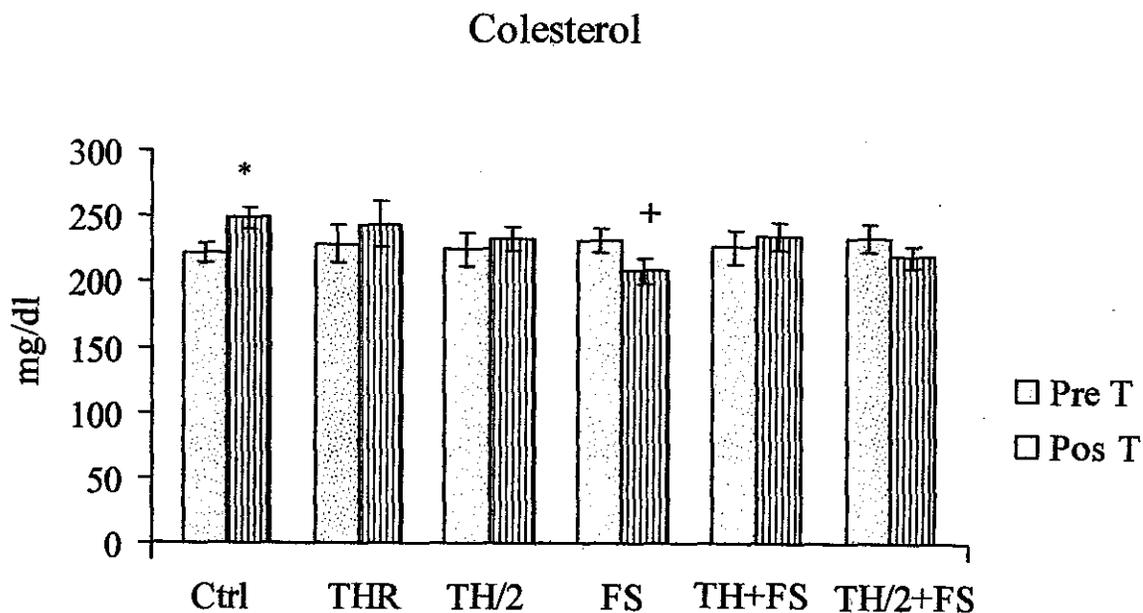


Fig 13.- Niveles de colesterol inicial y postratamiento ($M \pm ES$) para los grupos: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

* Post Ctrl. > post TH/2+FS

+ Post FS < post THR, Post TH+FS y post Ctrl

Triglicéridos:

El ANDEVA para los niveles de triglicéridos arrojó diferencia significativa para el factor condición { $F_{(1,90)} = 4.02$; $p < 0.0455$ } donde se observa que después de los tratamientos se redujeron los niveles y también hubo interacción { $F_{(5,84)} = 2.78$; $p < 0.0222$ } donde el postratamiento de THR fue más alto que su línea basal, del grupo control y después de TH/2 y de TH/2+FS. También se muestra que las cifras iniciales de TH/2 fueron mayores que después de TH/2+FS. Ver fig. 14.

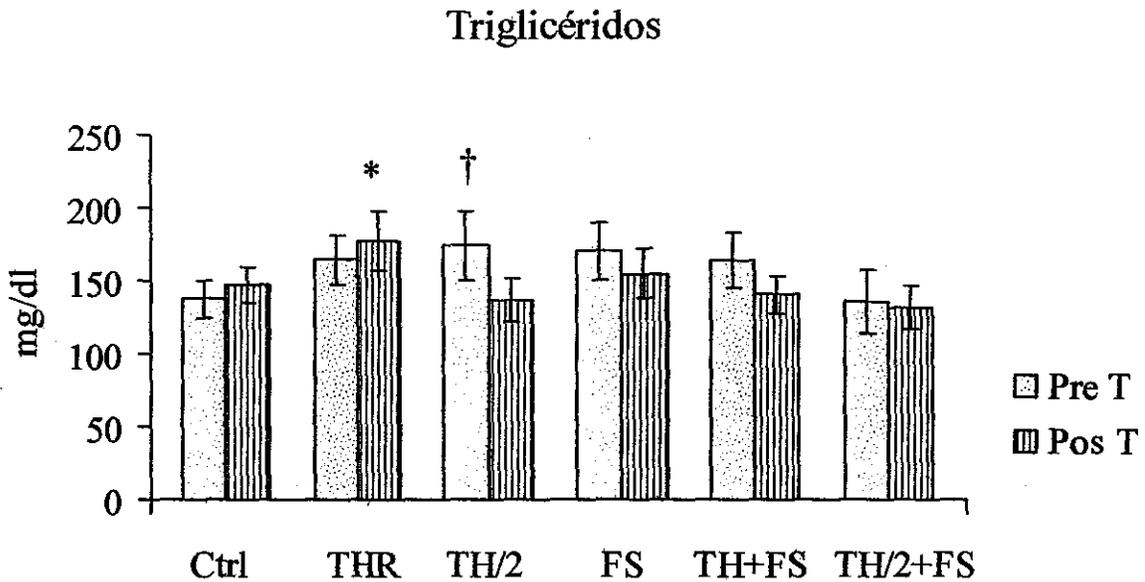


Fig 14.- Niveles de triglicéridos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) para los grupos: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

* Post THR > pre Ctrl, pre TH/2+FS, post TH/2 + FS, post TH/2.

† PreTH/2 > post TH/2+FS.

El análisis de varianza que se realizó para los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) de los 6 grupos de estudio control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS), no arrojó ninguna diferencia de interés estadístico en ninguno de sus factores, como se advierte en la fig. 15.

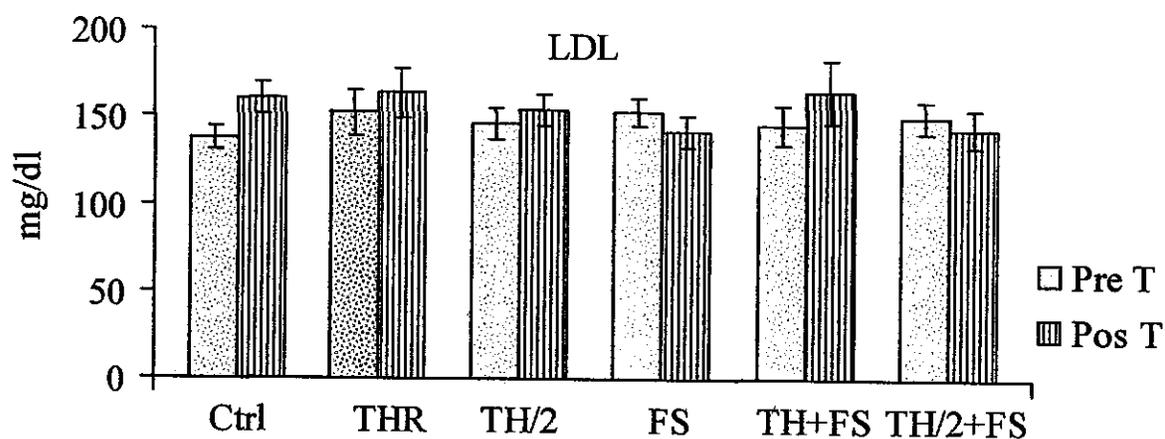


Fig 15.- Niveles de LDL (lipoproteínas de baja densidad) inicial y postratamiento ($M \pm ES$) para los grupos: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

Para las lipoproteínas de alta densidad (HDL) el ANDEVA refleja diferencias estadísticamente significativas en el factor B $\{F_{(1,84)} = 12.01 \text{ } p < 0.0012\}$, que arrojó una disminución de sus niveles después de los tratamientos, aunque ninguna interacción alcanzó diferencia estadísticamente significativa, como se advierte en la fig. 16.

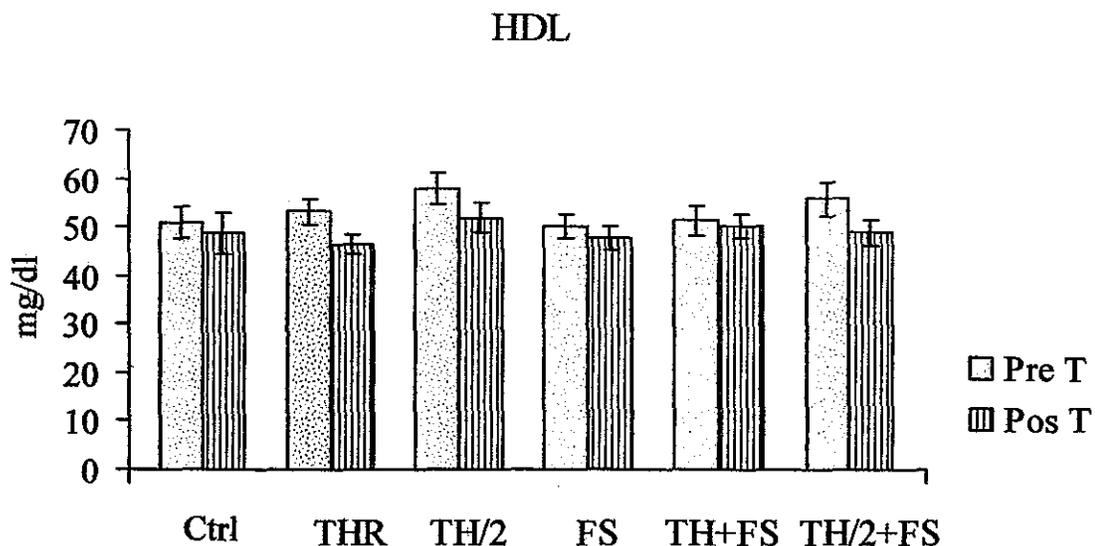


Fig 16.- Niveles de HDL (lipoproteínas de alta densidad) inicial y postratamiento ($M \pm ES$) para los grupos: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

Escala de memoria de Wechsler (1 y 2).

En el análisis de varianza para las condiciones generales de memoria de los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS se obtuvo diferencia de importancia estadística sólo para el factor condición: pretratamiento y postratamiento ($F_{(1,90)} = 30.89$; $p < 0.0001$), que refleja un incremento con los tratamientos, pero no alcanzaron interacciones de significancia estadística. Ver fig. 17.

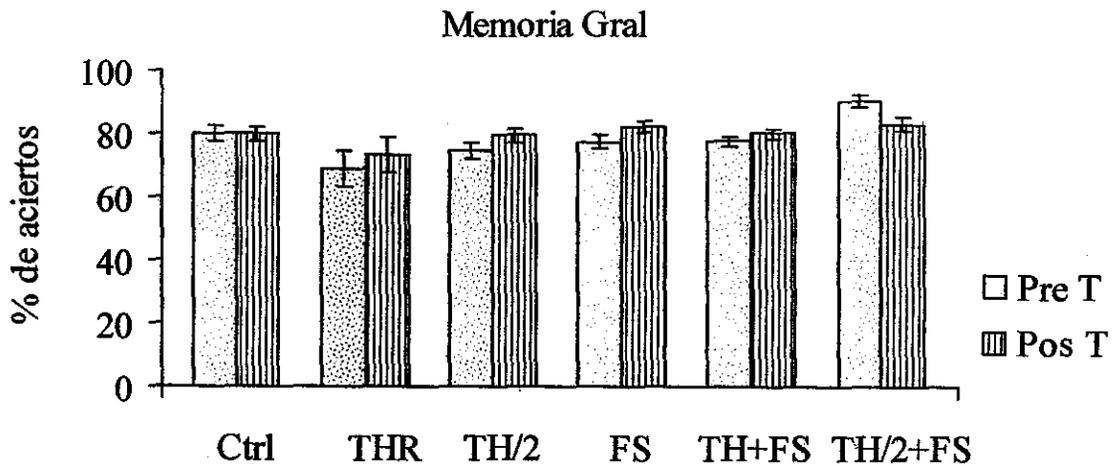


Fig 17.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la subescala de memoria general para los grupos: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

El ANDEVA para la subescala de información general y personal alcanzó diferencias de significancia estadística para los factores de condición: pretratamiento y postratamiento ($F_{(1,90)} = 60.49$; $p < 0.0001$), que refleja incremento en el porcentaje de aciertos después de los tratamientos y ($F_{(5,84)} = 194.73$; $p < 0.0004$) para la interacción entre los factores (grupos y condición), que postcontrol fue mayor que el pretratamiento de THR, TH/2 y FS. Post FS fue mayor que su línea basal, que antes de TH+FS, de TH y de TH/2. Post TH/2 mayor que su línea basal y que antes de THR. Post THR mayor que su línea basal

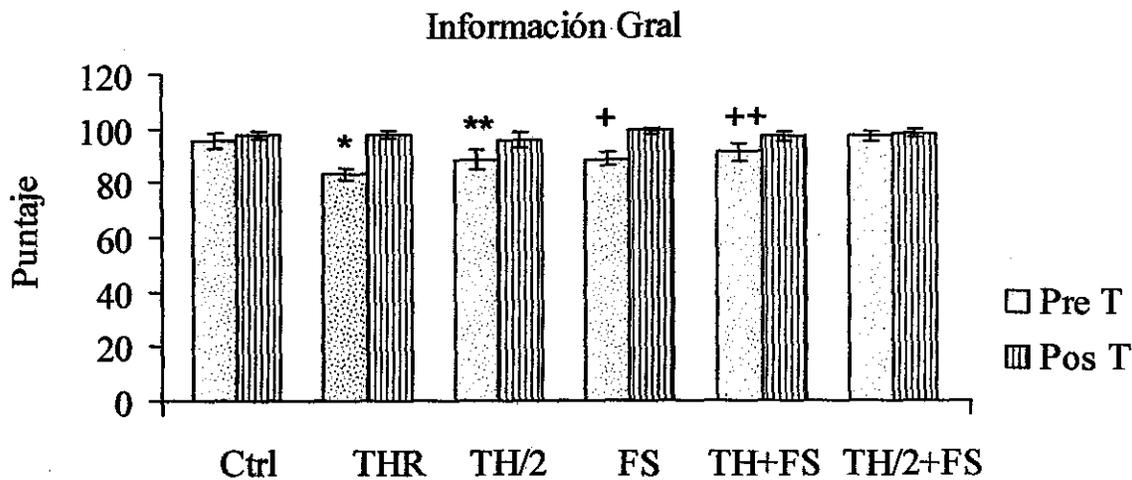


Fig 18.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la subescala de Información general para los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

* Pre THR < pre Ctrl, post control, post THR, post TH/2, post FS, post TH+FS, post TH/2+FS.

** Pre TH/2 < post control, post THR, post FS, post TH+FS, post TH/2+FS y pre TH/2+FS.

+ Pre FS < post control, post THR, post FS, post TH+FS, post TH/2+FS y pre TH/2+FS.

++ pre TH+FS < post FS

El ANDEVA de la subescala de Control mental para los grupos de estudio, tuvo diferencia estadística en el factor condición ($F_{(1,90)} = 36.20; p < 0.0001$) refleja un incremento del porcentaje de aciertos en todos los grupos después de los tratamientos. No hubo interacciones de interés estadístico. Ver fig. 19.

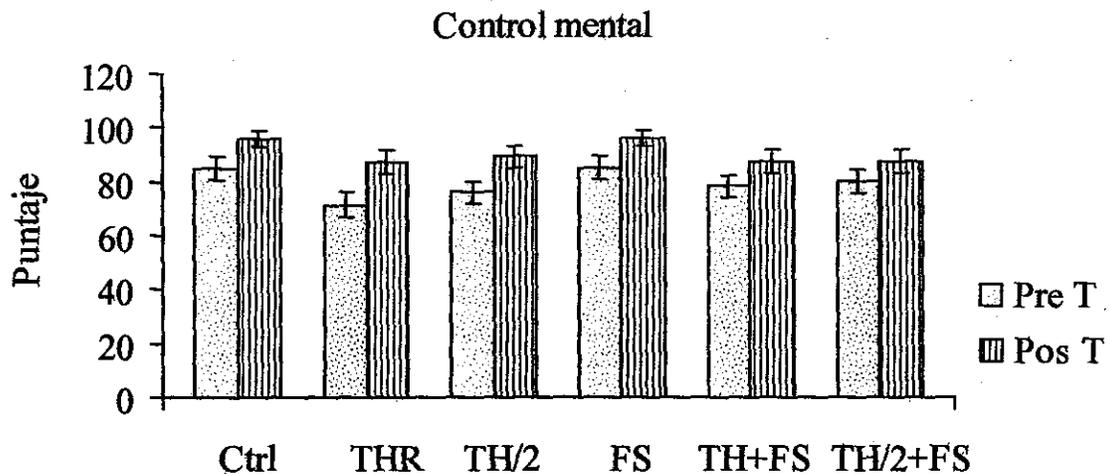


Fig 19.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la subescala de control mental para los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

Para la subescala de memoria de cifras, el análisis de varianza de los grupos de estudio, arrojó diferencia estadísticamente significativa en el factor interacción entre grupos y condición de tratamiento ($F_{(5,84)} = 59.22$; $p < 0.0419$), se observa que antes y después de TH/2 son mayores pre control, post FS, pre y post TH+FS, y post TH/2+FS.

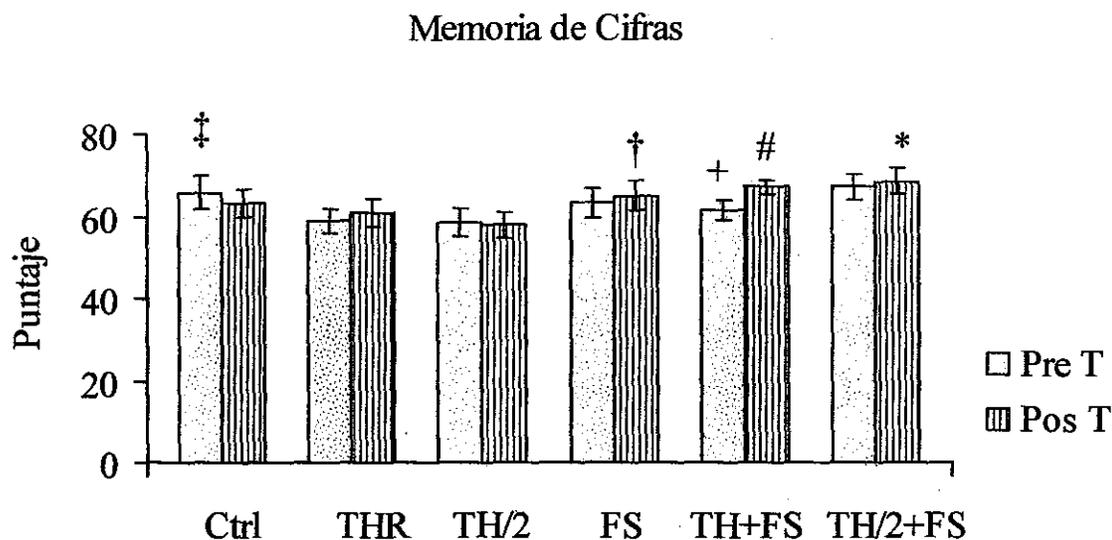


Fig 20.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la subescala de control mental para los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

‡ Pre Ctrl > Pre TH/2, Post TH/2, Pre TH

† Post FS > Pre TH/2, Post TH/2

Post TH+FS > Pre TH/2, Post TH/2, Pre THR, Post THR

+ Pre TH+FS > Pre TH/2, Post TH/2, Pre THR, Post THR

* Post TH/2+FS > Pre TH/2, Post TH/2, Pre THR, Post THR, Pre TH+FS

El ANDEVA para la subescala de memoria visual de los grupos de estudio alcanzó diferencias de significancia estadística en el factor condición: pretratamiento y postratamiento $F_{(1,90)} = 293.89$; $p < 0.0070$), con un incremento en el porcentaje de aciertos después de los tratamientos y en el factor interacción entre grupos y condición de tratamiento ($F_{(5,84)} = 92.22$; $p < 0.0429$), donde se observa que post TH/2 es mayor que pre y post THR, pre TH/2, antes y después de FS y antes de TH/2+FS. También el pre control es mayor que pre FS.

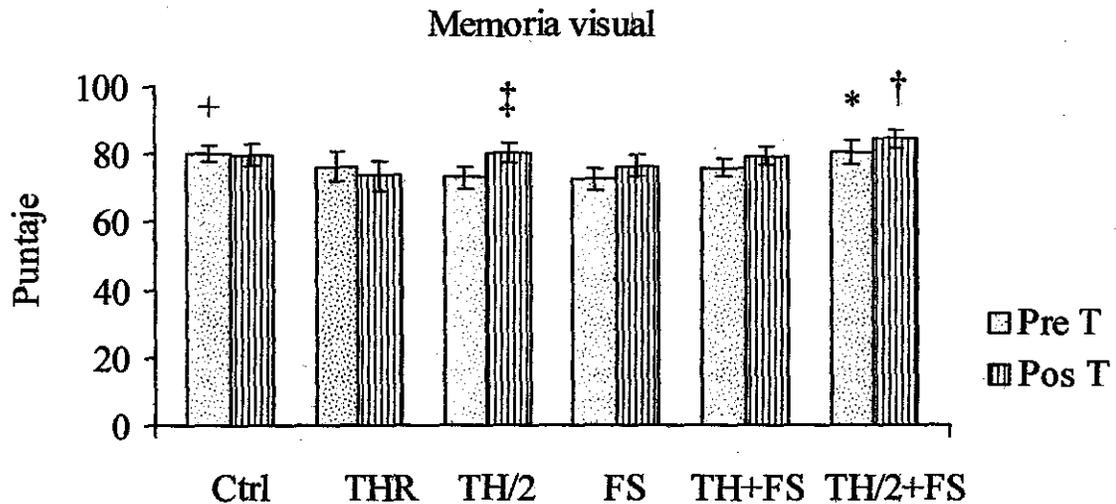


Fig 21.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la subescala de memoria visual para los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

† Post TH/2+FS > Pre FS, Pre TH/2, Post THR, Pre TH+FS, Post FS, Pre THR, Pre FS

+ Pre Ctrl > Pre FS

‡ Post TH/2 > Pre FS

* Pre TH/2+FS > Pre FS

En el análisis de varianza para la subescala de aprendizaje asociativo de los grupos de estudio su obtuvieron diferencias de significancia estadística en el factor condición: pretratamiento y postratamiento $F_{(1,90)} = 186.05; p < 0.0287$) con mayores aciertos después de los tratamientos y en el factor interacción entre grupos y condición de tratamiento ($F_{(5,84)} = 90.25; p < 0.0473$), que refleja mejor promedio inicial de TH+FS que post control. .

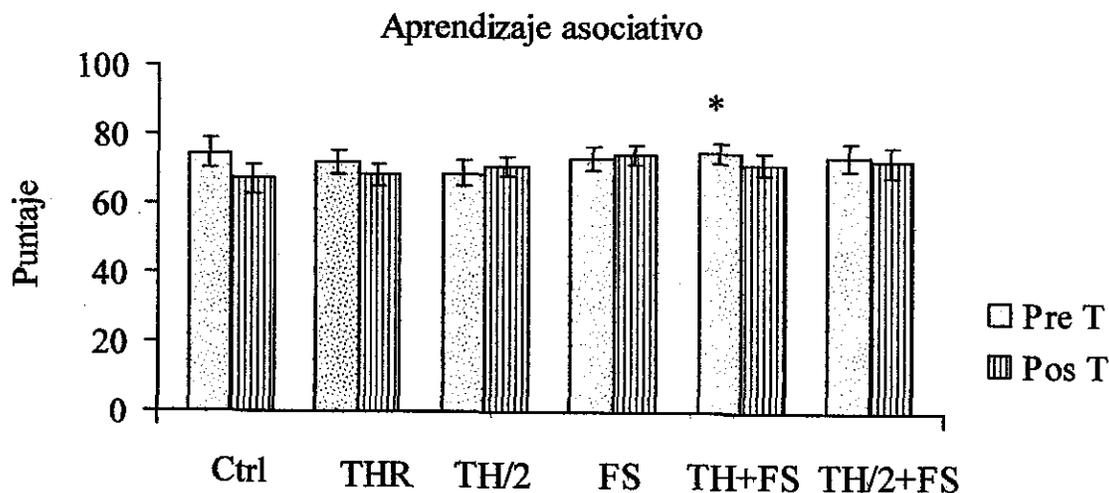


Fig 22.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la subescala de aprendizaje asociativo para los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

* Pre TH+FS > Post Ctrl

Tarea de Atención Dividida (Prueba de Stroop).

El análisis de varianza para los tiempos de reacción en la prueba de atención de los grupos de estudio arrojó diferencias significativas en el factor de medidas repetitivas para las tareas de: palabras congruentes al color, figuras en color y la prueba de interferencia con $\{F_{(1,84)} = 10.72; p < 0.0019\}$, $\{F_{(1,84)} = 6.93; p < 0.0098\}$ y $\{F_{(1,84)} = 12.71; p < 0.0009\}$, respectivamente, indican que después de los tratamientos la realización de esas tareas les requirió menor tiempo, aunque en ninguna de las fases hubo interacción de significancia estadística.

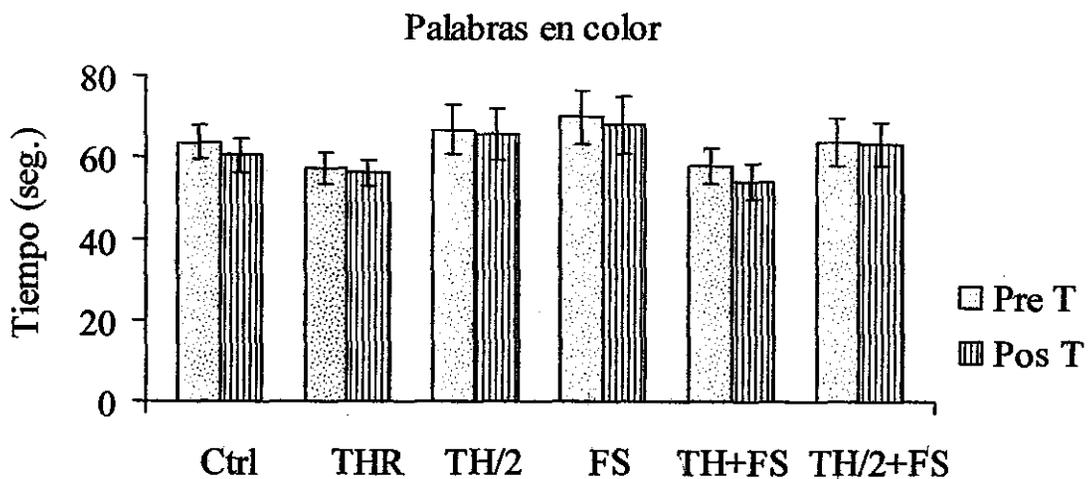


Fig 23.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la tarea de leer palabras a colores en la prueba de atención de Stroop para los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

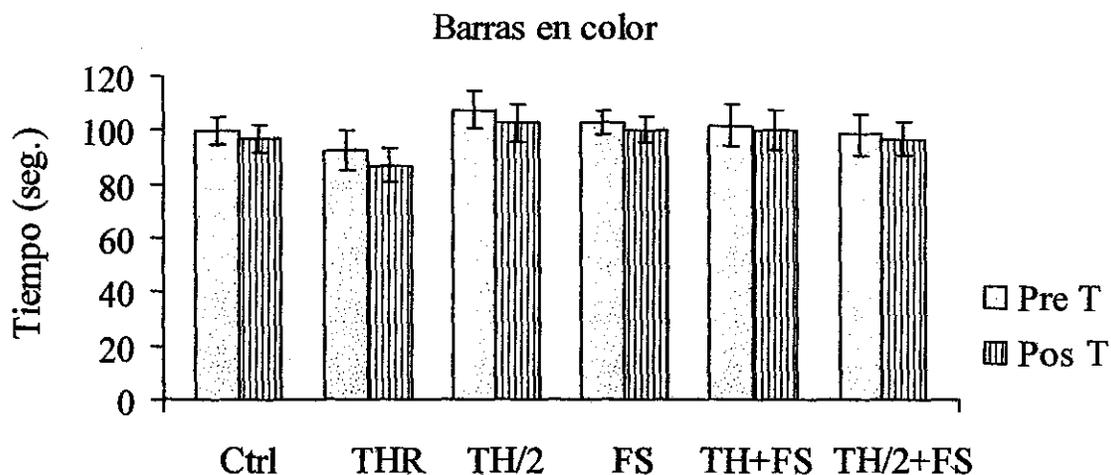


Fig 24.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la tarea de decir color de la barra en la escala de atención en la prueba de Stroop para los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

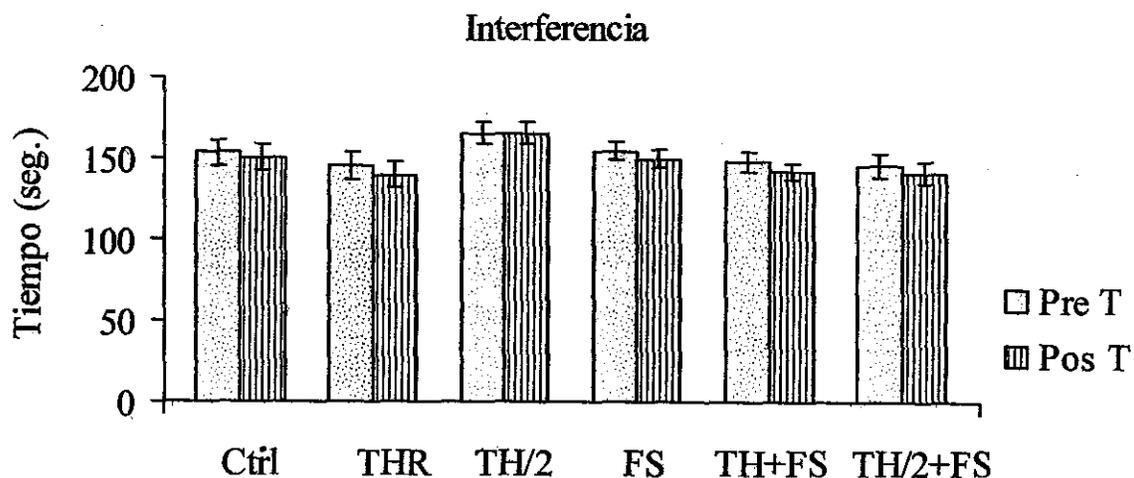


Fig 25.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la tarea de decir color de la barra en la escala de atención en la prueba de Stroop para los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

Aspecto Emocional

El ANDEVA de estas evaluaciones muestra diferencia significativa en el factor de medidas repetitivas donde se observa disminución en el puntaje después de los tratamientos para la escala de depresión $\{F_{(1,84)} = 22.47; p < 0.0001\}$, sintomatología menopáusica específica de Greene $\{F_{(1,84)} = 8.45; p < 0.0049\}$, Calidad de vida, área vasomotora $\{F_{(1,84)} = 50.46; p < 0.0001\}$, área psicosocial $\{F_{(1,84)} = 24.88; p < 0.0001\}$, área física $\{F_{(1,84)} = 15.33; p < 0.0004\}$ y área sexual $\{F_{(1,84)} = 22.52; p < 0.0001\}$.

Adicionalmente el área vasomotora también mostró diferencia significativa en el factor de grupos independientes con $\{F_{(1,84)} = 2.36; p < 0.0462\}$ y sólo hubo interacción en el área sexual $\{F_{(1,84)} = 2.53; p < 0.0342\}$.

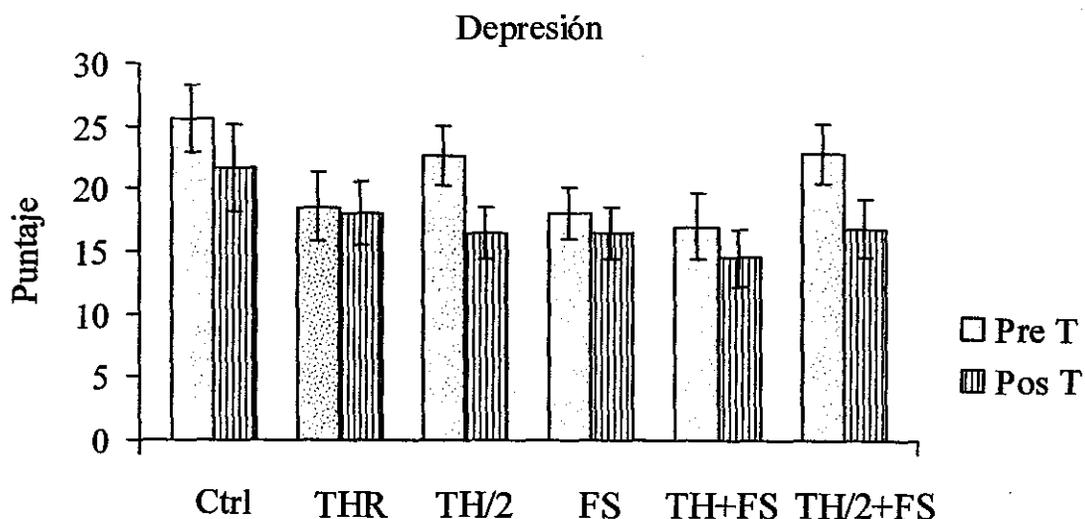


Fig 26.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la escala de depresión para los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

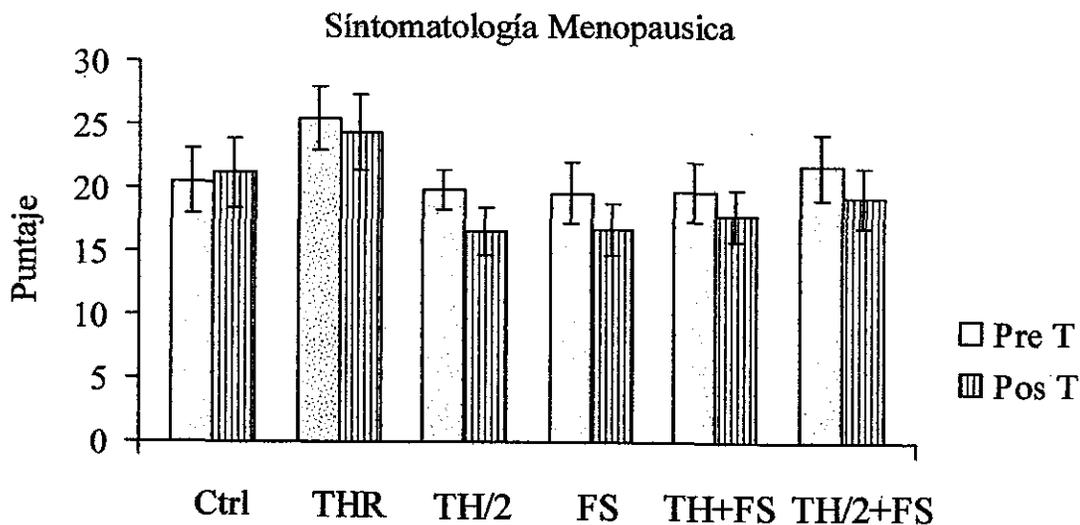


Fig 27.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la escala de sintomatología menopáusica específica para los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

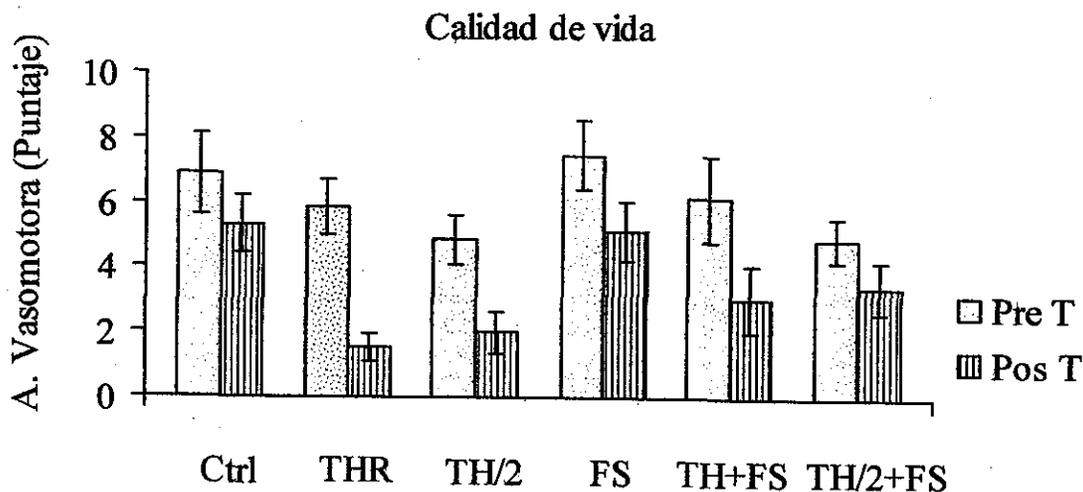


Fig 28.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la escala de calidad de vida en el área vasomotora para los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

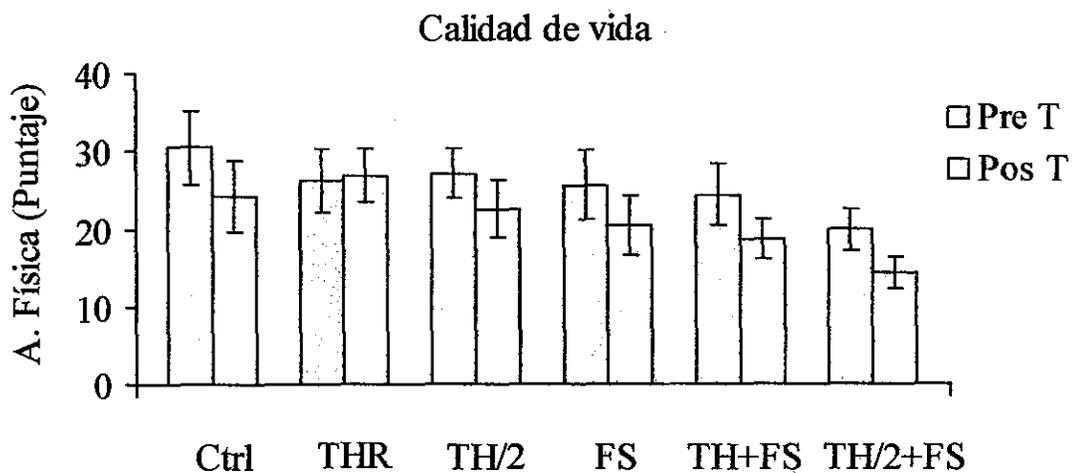


Fig 29.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la escala de calidad de vida en el área física para los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

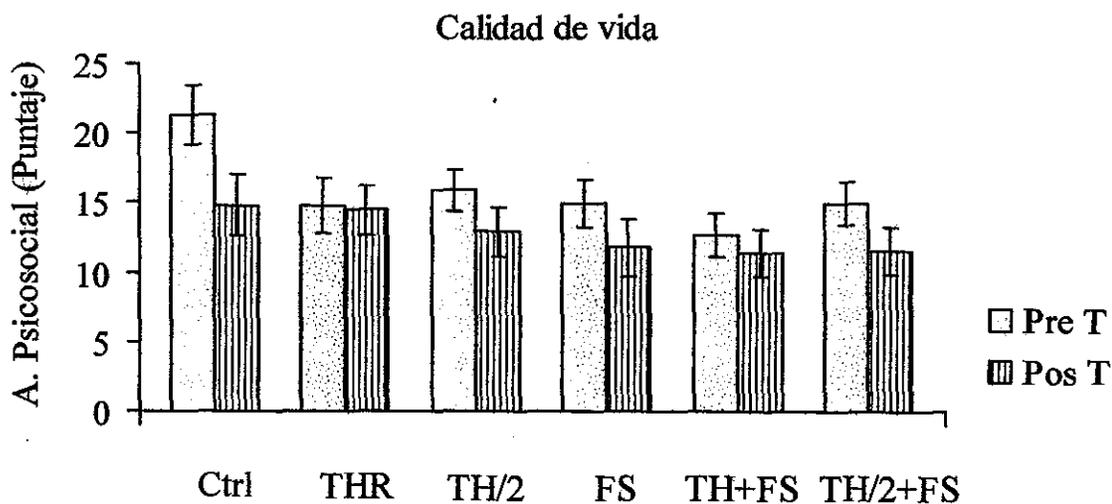


Fig 30.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la escala de calidad de vida en el área psicosocial para los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS); THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

Calidad de vida

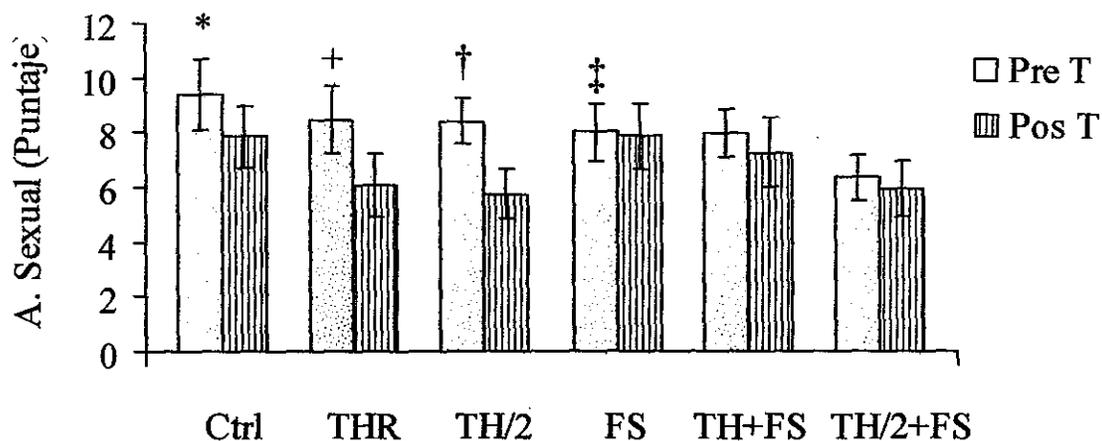


Fig 31.- Porcentaje de aciertos inicial y postratamiento ($M \pm ES$) en la escala de calidad de vida en el área sexual para los grupos de estudio: control, terapia hormonal de reemplazo (THR), terapia hormonal reducida a la mitad (TH/2), fosfatidilserina (FS), THR combinada con FS (TH+FS), terapia hormonal reducida a la mitad y combinada con FS (TH/2+FS).

- * Pre Ctrl > Post TH/2, Post TH/2+FS, Post THR, Pre TH/2+FS
- + Pre THR > Post TH/2, Post TH/2+FS, Post THR
- † Pre TH/2 > Post TH/2, Post TH/2+FS, Post THR
- ‡ Pre FS > Post TH/2

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Discusión:

El uso de la THR para la sintomatología menopáusica ha derivado fuerte polémica por su potencial capacidad oncogénica, la incierta neuroprotección en enfermedades demenciales y un sinnúmero de efectos secundarios, pero recientemente, mayor controversia han suscitado los importantes informes publicados en relación a los trastornos cardiovasculares, convirtiéndola en asunto de salud pública por los altos índices de morbimortalidad que representan las enfermedades cardíacas. Esto ha exacerbado la discrepancia entre efectos benéficos y consecuencias deletéreas, también ha propiciado la búsqueda de recursos médicos alternativos o integrativos que repriman el síndrome menopáusico en forma más conveniente.

Los principales objetivos de esta investigación fueron evaluar los cambios psicofísicos que se presentaron en mujeres postmenopáusicas después de administrarles la dosis convencional de THR, la mitad de esa dosis y sus combinaciones con fosfatidilserina en procesos de atención, memoria, depresión, sintomatología menopáusica específica y en los niveles séricos de lípidos, estrógenos, gonadotropinas y fosfatasa alcalina. Los resultados que obtuvimos apoyan nuestra hipótesis, que con la mitad de la dosis actual de THR se tienen beneficios en esos procesos, inclusive mejores que con la dosis completa. La FS también aportó efectos favorables en esas evaluaciones. Sin embargo, bajo las condiciones en que se llevó a cabo este estudio, no obtuvimos una sinergia contundente al combinar ambas sustancias.

Características generales de los grupos de estudio:

La edad promedio de las participantes fue de 53 años con 3 de menopausia, que da una media de 50 años como edad de su presentación. El peso corporal fluctuó de 62 Kgrs. en el grupo TH/2, a 73 de THR, con IMC de 25 a 28 considerados en el rango de sobrepeso,

pero no de obesidad. El IMC de los grupos tuvo un promedio de 27, y al parecer ejerció alguna influencia en las evaluaciones séricas (hormonales, enzimáticas y lipídicas)

Procesos metabólicos

Hormonas:

De conformidad a criterios clínicos y diagnósticos de menopausia, todos los grupos experimentales iniciaron con cifras menores de 20 pg/ml de estrógenos, que evidentemente y según lo planteamos, el suministro exógeno se reflejó con mayor incremento en el grupo THR seguido de TH/2, consecuentemente, disminuyeron los niveles de FSH y LH debido al mecanismo de retroalimentación en el eje hipotálamo-hipófisis-ovarios.

La administración combinada de hormonas y FS igualmente tiende a incrementar las cifras estrogénicas, pero se advierte que la FS ejerce una influencia moderadora al efecto hormonal. Como este esquema de tratamiento es una idea novedosa, no contamos con referencias análogas y por tratarse de una investigación clínica, sólo lo podríamos explicar en el terreno especulativo, considerando que la FS es parte integral y funcional muy importante de las membranas celulares y puesto que los estrógenos son sustancias liposolubles, estos resultados podrían relacionarse así:

a) Que la FS modifique de alguna manera las propiedades de la membrana y facilite la entrada de los estrógenos a las células, (porque influya la carga electrostática de las superficies de membranas, modifique su fluidez y afecte funciones enzimáticas, de receptores, transportadores, o por una función biocatalizadora) o que la FS forme lisofosfatidilserina, intermediario metabólico que exhibe la actividad mediadora de lípidos.

b) Que incremente el metabolismo de los estrógenos y por lo tanto se decremente su detección en sangre.

Lu, Anderson y col, (2005) sobre los efectos de una dieta de soya libre de isoflavonas sugieren que la síntesis y/o metabolismo de las hormonas ováricas esteroides

puede ser afectada, al menos en parte, por otros componentes de la soya distintos de las isoflavonas o fitoestrógenos y que tampoco son mediados por gonadotropinas ni debidos a niveles alterados de la SHBG, más bien lo atribuyen a la aportación proteica de la soya. Desde luego no podemos extrapolar esas conclusiones a nuestros resultados en virtud de las diferencias en los diseños, que en este caso, y debido a la propia constitución lipídica de la FS, entonces más bien sería por ingesta de grasa, pero la intervención de ésta en los niveles hormonales es que los aumenta ya que las células mesenquimáticas del tejido adiposo, tienen capacidad de biosíntesis estrogénica.

Gonadotropinas:

Hormona folículo estimulante (FSH):

En correspondencia a los mecanismos de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis-ovarios, las gonadotropinas reflejan un patrón opuesto al de estrógenos, al disminuir los niveles después de los tratamientos hormonales, aunque extrañamente FSH mostró una tendencia a disminuir más con TH/2 que con THR, TH/2+FS obtuvo proporcionalmente el mayor decremento, cuando había sido el grupo con niveles iniciales más altos. No obstante ninguna interacción alcanzó diferencia significativa en la evaluación de esta hormona.

Hormona Luteinizante (LH):

Las tendencias de LH fueron a la baja con las monoterapias hormonales, a subir con la acción de la FS sola y la variante FS+THR, y no mostró cambios en el grupo control. Las variaciones en las gonadotropinas pueden deberse a su secreción pulsátil, por ingesta alimenticia o por sus vidas medias. Tampoco se debe descartar, aunque parezca remota, la posibilidad de que algunas de las mujeres aún tuvieran folículos en el ovario que respondan a la señal hipofisiaria y alteraran estas cifras. Otro factor es que estas mediciones se realizan con una sola muestra sanguínea y no con un promedio de 2 o 3 que darían mayor certeza, y además, hay que tomar en cuenta la propia advertencia de los laboratorios sobre

cierta inconstancia entre la fracción inmunorreactiva y la bioactiva al ser procesadas las hormonas.

Observamos que los cambios en LH concuerdan con las variaciones en los niveles de estrógenos, lo cual sugiere que ésta gonadotropina es más sensible a los cambios en los niveles circulantes de estrógenos que la FSH

Enzima fosfatasa alcalina:

De ésta sólo podemos mencionar que tanto la línea basal como después de los tratamientos se encontraron dentro del rango normal para adultos, pero no mostró un patrón regular de comportamiento ni con hormonas ni con FS, pensamos que se debe a su inespecificidad, ya que este marcador bioquímico refleja la actividad combinada de isoenzimas tanto del hígado, como de huesos, riñones y mucosa intestinal, por lo que no podemos hacer inferencia alguna sobre su relación ósea en las mujeres postmenopáusicas. Aunque también actúa en el transporte de lípidos y se advierte que disminuyó más con TH/2, el grupo con menor peso que presentó menor peso.

Perfil lipídico:

Sullivan, (1990) ya señalaba cambios adversos en el metabolismo lipídico, de la glucosa, de factores hemostáticos y la función vascular relacionados al déficit estrogénico como factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares. Para Palacios y col, (1994), el hipoestrogenismo reduce la actividad lipolítica en la grasa abdominal y de la lipoproteinlipasa en el tejido adiposo, que condicionan efectos adversos en los lípidos y lipoproteínas séricas. Además, las mujeres tienden a aumentar de peso por cambios alimentarios, disminución del ejercicio físico y del metabolismo. Según esos precedentes, en este estudio, además de sobrepeso encontramos en la cuantificación de lípidos que las cifras basales rebasan las deseables y acrecientan el riesgo aterogénico, con CE > de 220, Tgs con niveles de 135 a 175 (riesgo bajo a moderado), LDL con cifras > 130 (alto riesgo) y niveles de HDL mayores de 45 (de bajo riesgo). Los resultados que obtuvimos están

parcialmente acordes a nuestra suposición que con FS disminuirían los niveles de CE, TGs y LDL aunque no subió HDL y se incrementarían las cifras aterogénicas con THR.

Colesterol:

Al mostrar tendencia a disminuir con FS y con TH/2+FS e incrementarse en el resto de los grupos, nos va guiando hacia la aceptación de nuestra hipótesis, la cual sustentamos por antecedentes como los de Blumenthal y col. (1998) en la farmacocinética y absorción de los fosfolípidos, y de Bruni y Tofano, (1992); Bigon y col, (1979) que señalan a la FS como precursora de la lisofosfatidilserina, un mediador lipídico involucrado en la remoción de ácidos grasos. También a que la FS actúa con componentes esteroides de membranas y activa enzimas fosfolipasas que catalizan la translocación de los lípidos (Albertz y col, 2002). Estos efectos de la FS sobre los lípidos, podría aportarlos a la TH, que contrariamente, incrementa la lipoperoxidación por radicales libres, que al atacar ácidos grasos pueden destruir membranas celulares e inactivar enzimas que interactúan con el DNA, evento vinculado entre otros, con aterosclerosis, exponen Akcay y col, (2002)

Triglicéridos:

Se alcanzó diferencia significativa postratamientos principalmente por la reducción de TH/2, que inicialmente fue el grupo con niveles más altos y por TH+FS, seguido de FS y TH/2+FS. Por el contrario aumentaron en THR y placebo, fortaleciendo nuestra idea de las ventajas de la FS y sorprendentemente también de TH/2 pues las dosis convencionales los incrementan, acción que se contempla inclusive como efecto farmacológico y en estudios como el de Payakhamlerd y col, (2000), quienes también obtuvieron incremento en esos niveles en un estudio con terapia hormonal. Si pudiésemos hablar en términos de riesgo, solamente los grupos placebo y con THR convencional incrementaron los niveles de triglicéridos.

Lipoproteínas de baja densidad:

En LDL no se alcanzó ninguna diferencia de interés estadístico aunque se observa un discreto decremento con FS y TH/2+FS sin embargo, en todos los grupos continuaron manteniéndose altas y éste es un dato constante en las mujeres menopáusicas, cuya deficiencia estrogénica acarrea una elevación de los niveles de LDL, potencialmente la más aterogénica, pues al ser más pequeñas se adhieren más fácilmente a la pared arterial formando ateromas. Como estas lipoproteínas son el suministro del colesterol y constituyen la fracción mayor de su molécula, vemos que coinciden con los grupos que aumentaron esos niveles y también están en relación al índice de masa corporal de sobrepeso, ya que la menopausia favorece la ganancia de peso, sobretudo con distribución central de la grasa corporal, que es de mayor riesgo como señalan en The Writing Group for the PEPI Trial, 1995; Gebara, Mittleman y col, 1995; Kannel, Wolf y col, 1987).

Lipoproteínas de alta densidad:

Estas fracciones de la molécula del colesterol, presentaban cifras iniciales que corresponden a parámetros de bajo riesgo. Idealmente deben incrementarse, sin embargo disminuyeron después de los tratamientos aunque no alcanzaron diferencia significativa, ese efecto fue debido principalmente por las terapias hormonales. Estos resultados se oponen a los reportados por Papapanagiotou, Koufali y col, (2001) quienes encontraron cambios favorables de HDL en mujeres postmenopáusicas con THR. También Christiansen y Riis (1990) en un estudio de larga duración con terapias hormonales refieren cambios positivos en las lipoproteínas. Lo mismo que Lamot-Fava (2002), quien obtuvo incrementos en los niveles plasmáticos de HDL-C al administrar regímenes hormonales a menopáusicas. Lo mismo que Joakimsen y col, (2000) que apoyan la tesis cardioprotectora de los estrógenos porque aumentan HDL-C, reducen LDL-C, favorecen la destrucción de la lipasa pancreática que degrada el HDL y aumenta el catabolismo de LDL.

En este estudio FS sola y combinada con TH/2 tiende a mejorar el perfil lipídico, pero con la dosis convencional de TH sólo tiende a disminuir triglicéridos.

En los estudios séricos (hormonales, enzimáticos y lipídicos), advertimos ciertas relaciones con el peso corporal y el IMC:

THR con mayor peso (29), incrementó más los estrógenos y obtuvo el peor perfil lipídico.

TH/2 de menor peso (25), bajó más triglicéridos (grasas neutras de reserva) y la fosfatasa alcalina. El resto de los grupos promedió un IMC de 27

FS, obtuvo el mejor perfil de lípidos.

TH+FS bajó Tgs, e incrementó más que los otros (excepto control) LDL y bajó la fosfatasa TH/2+FS, con IMC 26, bajó discretamente todo el perfil.

Pebo se comportó parecido a FS en hormonas (bajan), y a THR en lípidos (suben).

Procesos Cognoscitivos

Gran cantidad de referencias en la literatura médica como las de Genazzani, Bambacciani y col, 2003; McEwn, 2001y Jaffe, 2001, sustentan la acción neuroprotectora de los estrógenos, tanto endógenos como exógenos, en un sinnúmero de mecanismos fisiológicos mediante receptores específicos, localizados en amplias zonas cerebrales. Mientras que la participación de la FS en la cognición Furushiro, Suzuki y col, (1997) y Yamatoya, Saka y Kudo(2000) la explican mediante modificaciones en la vía colinérgica y el sistema serotoninérgico para funciones nootrópicas. Con esos antecedentes supusimos podríamos obtener una sinergia de las sustancias hormonales y de FS. Sin embargo no fue así.

Atención:

Al disminuir los tiempos de ejecución de las tareas en la prueba de Stroop en todos los grupos después de los tratamientos, vigorizan las ventajas que le atribuyen a la THR en estudios como los de Strecker, (1990) que observó que con esta terapia mejoraban manifestaciones psicoafectivas, producen sueño de mejor calidad y que influyen favorablemente en la capacidad de atención y las condiciones de memoria. Para la FS investigaciones como las de Zanotti y col, (1984); Caffara y col, (1987) reportan que mejora atención, memoria a corto plazo y el estado de ánimo por los efectos que ejerce en

el metabolismo de neurotransmisores cerebrales. También Suzuki, Yamatoya y col, (2001) explican los efectos nootrópicos de la FS por cambios en actividades bioquímicas como la actividad de la Na-KATPasa, la concentración de la glucosa cerebral,

Memoria

Al obtener incrementos de importancia estadística en los porcentajes de aciertos, podemos sintetizar que mejoraron las condiciones generales de memoria después de los tratamientos. El promedio general aumentó en todos los grupos y se mantuvo igual con placebo, por lo tanto, fueron las terapias las que brindaron las ventajas en los procesos de memoria. En ese sentido Gianoti y col, (1993) relacionan a la FS con fosforilación de la CPK, en la transducción de procesos de transducción de señales hormonales y diferenciación celular y a la THR en mecanismos de plasticidad, neurotransmisión, retroñeo axonal, capacidad antioxidante, entre otros como mencionan (Cho, Iannucci y col, 2003).

En el desglose de las condiciones de memoria, las tendencias que obtuvimos fueron: en información personal y general, obviamente la más fácil y eso se traduce en los mayores porcentajes en todos los grupos, inclusive con placebo, pero con THR y FS alcanzaron diferencia significativa entre el pre y el postratamiento. La subescala de control mental aumentó considerablemente en todos los grupos, podría ser por aprendizaje o facilitación por la ejecución previa de una tarea muy semejante ya que son muy parecidas las preguntas de la forma 1 y la 2. En la subescala de memoria visual el mayor incremento se obtuvo con el postratamiento de TH/2 y por el contrario disminuyó con TRH y en el grupo placebo no hubo cambios.

La subescala de memoria de cifras que mide amplitud de memoria, representa una de las tareas de mayor demanda cognitiva por lo que los promedios en general fueron bajos y sin diferencias, de 62.3 iniciales a 63.5 postratamientos, aunque se obtuvo un ligero incremento con TH+FS y por el contrario, con placebo disminuyó esta capacidad. Memoria de textos es la tarea de mayor exigencia al medir memoria lógica y recuerdo inmediato, los promedios fueron los más bajos y no hubo diferencias entre las cifras basales de 59.6 a 60.9

después de los tratamientos. El aprendizaje asociativo es una subescala de pares asociados que permite evaluar el sistema ejecutivo central, los resultados arrojan un menor rendimiento después de los tratamientos debido principalmente al grupo control.

Los datos aportados en estas evaluaciones concuerdan con múltiples referencias sobre los beneficios cognitivos que brindan tanto la TH como la FS, que también se obtienen con la mitad de la dosis de TH y al combinarlas. Sin embargo, las terapias combinadas no produjeron mayores ventajas como habíamos supuesto.

Se ha descrito que THR mejora la función cognitiva, Jacobs y col (1998) reportan que otorgan esos beneficios, independientemente de factores como la edad y la educación y por los resultados de este estudio, coincidimos con esa opinión. Le Blanc y col (2001) en un metanálisis sobre la acción de la THR concluyen que los estrógenos no afectan significativamente el desempeño cognitivo en mujeres que no sufren de sintomatología menopáusica, pero si mejoran las sintomáticas. Esta pudiera ser una explicación del porque no obtuvimos resultados unánimes o más notorios en todas las escalas, ya que la muestra experimental arroja, en términos generales, sintomatología menopáusica de poca intensidad. Podría justificar inclusive, el que no hubiera sinergia con las terapias combinadas y además, podemos decir que las puntuaciones globales de los grupos son relativamente altos, de 76.4 iniciales a 79.4 postratamientos, no obstante en las tareas de mayor demanda cognitiva los puntajes fueron bajos, los promedios son comparables a los que reportamos en un estudio anterior con mujeres jóvenes y alto nivel educativo.

Aspecto Emocional

Depresión:

Aunque la depresión no es específica de la menopausia, como menciona Smith, (1996), y al ser una patología multifactorial (genética, hormonal, social, etc) las mujeres menopáusicas son muy vulnerables a padecerla. La depleción estrogénica disminuye la inhibición de la enzima monoaminoxidasa, aumenta el cortisol sérico relacionado con el

estrés, y la triptófano ciclooxigenasa, que transforma triptófano en serotonina, cuya carencia origina depresión.

Encontramos valores iniciales de 20 puntos, considerados como depresión moderada, después de los tratamientos disminuyeron a 17 que cae en la clasificación de depresión leve. Los grupos que iniciaron con más alto puntaje fueron los que más bajaron como TH/2, TH/2+FS y el grupo placebo. Los que iniciaron con leve sintomatología, tendieron a una discreta reducción.

Es importante señalar que a pesar de que no se observaron diferencias significativas en ésta escala, el grupo que menos cambios tuvo fue el de TH convencional y el que mayor diferencia tuvo fue el de TH/2, lo cual soporta una de nuestras hipótesis en el sentido de que niveles altos de substitución hormonal pueden afectar algunas áreas más que beneficiarlas, como podría esperarse de la acción de los estrógenos, ya que al ser un inhibidor de la aminooxidasa se esperaría una mejoría en la sintomatología depresiva. Aunque Pearce y Bailliers (1996) argumentan que la THR sólo mejora el aspecto psicológico en mujeres con menopausia postquirúrgica, no en la fisiológica, al igual que en nuestro caso.

Sintomatología menopáusica específica:

En esta escala cada área o dominio (ansiedad, depresión somático, vasomotor y sexual) se analiza independientemente, por lo que no contempla una valoración total, aunque en términos generales la sintomatología que presentaban se considera leve con un puntaje de 21 inicial que disminuyó a 19 y se observan tendencias constantes en todos los grupos.

Calidad de vida

Área física:

Este indicador de la calidad de vida disminuyó en todos los grupos excepto con THR porque en esta evaluación se incluyen preguntas como distensión abdominal, cefaleas, retención de líquidos y aumento de peso que las mujeres de este grupo manifestaron mayormente, de hecho se contemplan entre sus efectos secundarios, no así las que tomaron la mitad de la dosis y el resto de los grupos incluido placebo.

Area psico-social:

Esta valoración disminuyó después de los tratamientos, pero lo más notable es que el grupo que más lo hizo fue el de placebo.

Area sexual:

Hubo diferencia al bajar el puntaje en todos los grupos, pero como era de esperarse, basado mayormente por las terapias hormonales, que ya se ha documentado, tienen efectos favorables no solo en la respuesta sexual, sino también en la atrofia urogenital como refieren por ejem. Juliá y col, (2001) y Montgomery, (2002).

Area Vasomotora:

Los resultados tuvieron diferencias significativas tanto entre los grupos como con los tratamientos que disminuyeron el puntaje. Desde luego la mayor influencia la ejercen las terapias hormonales al ser este el signo cardinal de la menopausia y en el que más ventajas muestra la THR como refieren Freeman y col, 2001; Notelovitz y col, 2000; Stevens y col, 2000 y Whiteman y col, 2003.

Dadas las particularidades de salud en buenas condiciones, sus hábitos higiénico-dietéticos, el ejercicio, el nivel educativo (medio a alto) y la historia menopáusica

relativamente reciente (3 años) de las mujeres que integraron la muestra experimental, así como el tiempo de tratamiento al que fueron sometidas y porque no referían grandes alteraciones de la sintomatología menopáusica, no podemos afirmar decididamente que la FS aporte una sinergia favorable a la THR, porque los beneficios fueron más modestos de lo que esperábamos, aunque si obtuvimos beneficios en el perfil lipídico, la sintomatología depresiva y la calidad de vida, sobretodo al combinarla con la mitad de la dosis de THR. Quizá en mujeres con sintomatología más intensa se pudieran apreciar mejor los efectos favorables con los esquemas combinados.

Aunque estos datos si permiten apoyar nuestra idea de que tanto la FS como la mitad de la dosis de THR brindan beneficios en los procesos cognoscitivos, emocionales y metabólicos que evaluamos.

También observamos que en los niveles hormonales TH/2 tiene una participación más atenuada que la dosis completa, y FS tiende a frenar la acción hormonal. Cabe hacer mención, aunque no lo tuvimos como una variable en el estudio, que sólo 3 pacientes a quienes se administraron las terapias combinadas refirieron escasa hemorragia los primeros 2 meses.

Por otro lado y ante la evidencia que arroja este estudio, no podemos dejar de reconocer el mérito terapéutico del efecto placebo o de sugestión, que dio resultados en un porcentaje significativo y mensurable de éxito, sobretodo en el aspecto emocional y algunos cognoscitivos.

Conclusiones:

La terapia hormonal de reemplazo (THR) tiene efectos adversos en el perfil lipídico (aumenta las fracciones aterogénicas de colesterol, triglicéridos y LDL y disminuye las HDL). Mejora procesos cognoscitivos de atención y memoria y en el aspecto emocional, la calidad de vida en trastornos vasomotores y sexuales. En la sintomatología específica menopáusica y en la escala de depresión no tuvo ninguna influencia, como tampoco en las áreas psicosociales y físicas en la escala de calidad de vida.

La terapia hormonal con dosis disminuida a la mitad (TH/2) tiene efectos adversos parciales en el perfil lipídico, aunque más atenuados que la dosis completa (incrementa el colesterol total y LDL y disminuye HDL) pero disminuye significativamente los niveles de triglicéridos. También mejora la atención, la memoria y los trastornos vasomotores y sexuales como la dosis completa y además las otras áreas psicosociales y físicas de la calidad de vida así como el aspecto emocional al disminuir la depresión y la sintomatología específica menopáusica.

Con la mitad de la dosis actual de THR no sólo se obtienen beneficios sino que brinda más ventajas que la dosis completa. La posibilitan como una opción terapéutica tanto para mujeres menopáusicas sanas, como para las que tienen contraindicaciones relativas.

La fosfatidilserina (FS) atenúa la acción estrogénica de la terapia hormonal y este hallazgo podría tener importancia en eventos que requieran moderar dichas acciones. Disminuye los niveles de las fracciones aterogénicas en el perfil lipídico, mejora los procesos cognoscitivos de atención y memoria, lo mismo que los aspectos emocionales al disminuir los puntajes de depresión, sintomatología menopáusica específica, y la calidad de vida en sus 4 áreas, vasomotora, psicosocial, física y sexual.

La fosfatidilserina puede ofrecer una potencial alternativa a la terapia hormonal para el tratamiento de síntomas menopáusicos leves.

La combinación de THR + FS tiene efectos adversos parciales en el perfil lipídico al incrementar colesterol y LDL, aunque no cambia HDL y disminuye los triglicéridos. Mejoran atención y memoria y tienden a disminuir los puntajes en el aspecto emocional de depresión y sintomatología menopáusica. Este esquema representa una mejor opción que la monoterapia de THR, pero estaría más indicado que TH/2 en casos de sintomatología vasomotora o alteraciones de la dinámica urogenital de moderados a severos.

La combinación de TH/2 + FS disminuye todo el perfil lipídico, mejora la atención y memoria y disminuye la depresión, la intensidad de síntomas menopáusicos específicos así como el puntaje de la calidad de vida. Este esquema denota una potencialidad terapéutica más segura y confiable para disminuir los trastornos del síndrome menopáusico.

Las expectativas del efecto placebo se alcanzan claramente en los trastornos emocionales y en menor proporción en algunos aspectos de la memoria y atención.

De acuerdo a nuestros datos, la recomendación para la sintomatología menopausica sería:

THR para síntomas vasomotores y atrofia urogenital severa sin dislipidemias

TH/2 para esa sintomatología pero más moderada

FS en dislipidemias y sintomatología emocional y cognoscitiva leve como moderadora de la acción estrogénica.

TH+FS en sintomatología moderada y severa, con dislipidemias.

TH/2+FS parece ser la mejor opción.

Referencias bibliográficas.

- Ackerman GE, Smith ME, Mendelson CR, Mac Donald PC, Simpson ER, (1981). Aromatization of androstenedione by human adipose tissue stromal cells in monolayer culture. *Journal of clinical Endocrinology & Metabolism* 53, 412-417.
- ACOG criteria set, (1997). Ambulatory care criteria set: hormone replacement therapy. Committee on quality assessment. American college of obstetrician and gynecologists. *Int J. Gynaecol. Obstet.* 57, 331-332.
- Adlercreutz H, (1992). ¿Is genistein the key to soy's success? *The Lancet*, 16, 339, 1233.
- Adlercreutz H, Bannwart C, Wahala K, (1993). Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoids phytoestrogens, *Journal Steroid. Biochem. Molec. Biol.* 44, 2, 147-153.
- Afifi A, Bergman R, (1999). *Functional Neuroanatomy: text and atlas*. New York, McGraw-Hill. Health Professions Division.
- Akcaý T, Dincer Y, Kayali R, (2000). Effects of Hormone Replacement Therapy on Lipid Peroxides and Oxidation System in Postmenopausal Women. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 59. 1-5.
- Akhan S, Gurel T, Has R, (2002). Effects of long term oral hormone replacement therapy on plasma nitric oxide and beta endorphin levels in postmenopausal women. *Gynecologic and Obstetric Investigations*. 54, 196. 200-2002.
- Akiskal HS. (1995). Mood disorders: introduction and overview. In: Kaplan HI, Sadock BJ, eds. *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 6th ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins, 1067-1079.
- Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, De Aloysio D, (1998). The effect of dietary soy supplementation on hot flushes, *Amer. Journal Obstet. Gynecol*, 91, 6-11.
- Allouche J, Bennet A, (1991). Pulsatilidad LH y bioactividad in vitro en mujeres con anorexia nerviosa relacionada con amenorrea hipotalámica. *Acta Endocrinol*, 125, 6, 614-620.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed) (DSM-IV)* Washington, DC: Author.
- Anderson JB, Anthony M, (1999). Effects of phyto-oestrogens on tissues. *Nutrs Res Rev*. 12, 76-116.
- Anderson JB, Johnstone BM, (1995). Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids, *N Engl J Med*, 333, 286-282.
- Anderson HA, Englert R, Gursel I, Shakter E, (2002). Oxidative stress inhibits the phagocytosis of apoptotic cells that have externalized phosphatidylserine, *Cell Death Differ*, 9,6, 616-625.
- Arjmandi B, Aledel L, Hollis B, Amin D, Stacewics S, (1996). Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis, *Journal Nutrition*, 126, 161-167.
- Austin MP, Mitchel P, Goodwin G, (2001). Cognitive deficits in depression: possible implications for functional neuropathology. *Br. J. Psychiatry*, 178, 200-206.
- Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C (2001) Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 4, 243.
- Barriga D, Argiles N, (2005). Climaterio, sistema urogenital, efectos de la TRH. *Revista del climaterio*, 8, 47, 205-209.

- Barrios R, Barrios O, (2000). Avances de las Neurociencias. Implicaciones en la Educación. *Agenda Académica*, 7, 2, 1-20.
- Barroso G, Morshedi M, Oehninger S, (2000). Andrology. Analysis of DNA fragmentation, plasma membrane translocation of phosphatidylserine and oxidative stress in human spermatozoa, *Human Reproduction*, 15,6, 1338-1347.
- Bayley D, Gold J, Hopkins R, Squire L, (2005). The neuroanatomy of remote memory. *Neuron*. 46, 799-810.
- Beato M, Klug J, (2000). Steroid Hormone Receptor: An update. *Human Reprod Update* 6, 225-236.
- Benton D, Donohoe RT, Sillance B, Nobb S, (2001). The influence of phosphatidylserine supplementation on mood and heart rate when faced with an acute stressor, *Nutr. Neurosci*, 4, 3, 169-178.
- Bergero M, Gómez M, Banovio M, Jiménez MC, (1995). Aspectos psicopatológicos durante el climaterio, en Herrera y Pera (dir), *Libro del año, Aran.*, 279.
- Bergo MO, Gavino BJ, Steenbergen R, Sturbois B, Parlow AF, Sanon DA, Skarnes WC, Vance JE, Young SG (2002). Defining the importance of phosphatidylserine synthase 2 in mice. *J Biol Chem*. 277, 47, 701-708.
- Bigon E, Boarato E, Bruni A, Leon A, Toffano G, (1979). Pharmacological effects of phosphatidylserine liposomes: The role of lysophosphatidylserine, *Br. J. Pharmac*, 67,4, 611-616.
- Binder E, Williams D, Kenneth B, Schechtman, Donna B, Kohrt M, (2001). "Effects of Hormone Replacement Therapy on Serum Lipids in Elderly Women". *Ann Intern Med*. 134, 754-760.
- Birge SJ, (1998). Hormones and the aging brain. *Geriatrics*, 33 supl 1, 28.
- Bladbjerg EM, Skouby SO, Andersen LF, Jespersen J, (2002). Effects of different progestin regimens in hormone replacement therapy on blood coagulation factor VII and tissue factor pathway inhibitor. *Human Reproduction* 17,12, 3235-3241.
- Blokland A, Honing W, Brouns F, Jolles J, (1999). Cognition-enhancing properties of subchronic phosphatidylserine treatment in middle-aged rats: comparison of bovine cortex PS with egg PS and soybean PS. *Nutrition*, 15, 778-783.
- Bonomini M, Sirolli V, Gizzi F, Di Stante S, Grilli A, Felaco M, (2002). Enhanced adherence of human uremic erythrocytes to vascular endothelium: Role of phosphatidylserine exposure, *Kidney Int.*, 62,4, 1358-1363.
- Botella Llusia J, (1993). El climaterio patológico. En: *Tratado de ginecología*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos, 775-786.
- Brambilla F, Maggioni M, Panerai AE, Sacerdote P, Cenacchi T. (1996). Beta-endorphin concentration in peripheral blood mononuclear cells of elderly depressed patients-effects of phosphatidylserine therapy, *Neuropsychobiology*, 34,1, 18-21.
- Brandon N, Llanos C, Miño C, Gerometta P, Sandrigo S, (2000). Hormonas hipotálamo-hipofisiarias. UNNE, fac. de medicina, cátedra de bioquímica. 1-11.
- Brincat M, Kabala S, Studd JW, Moniz CF, De Traffor J, Montgomery J, (1987). A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness and bone mass in the postmenopausal woman, *Obstet Gynecol*. 70, 840-845.
- Brueggemeier R, Gu X, Mobley J, Joomprabutra S, Whetstone J, (2001). Effects of phytoestrogens and synthetic combinatorial libraries on aromatase, estrogen biosynthesis, and metabolism (environmental hormones: the scientific basis of

- endocrine disruption: part II. emerging chemical interactions for environmental hormones. 948, 55-66.
- Bruni A, Toffano C, (1992). Lysophosphatidylserine, a short-lived intermediate with plasma membrane regulatory properties. *Pharmacological Res. Comm.* 14, 469-484.
- Buckland AG, Wilton DC, (2000). Anionic Phospholipids. Interfacial Binding and the Regulation of Cell Functions. *Biochim. Biophys Acta* 1483, 199-216.
- Buratta S, Mambrini R, Andreoli V, Mozzi R, (2001). The effect of glucose deprivation on phosphatidylserine synthesis in oxygenated and hypoxic cerebrocortical slices, *Journal of Neurochemistry*, 76,1, 45.
- Burger HG, (1999). The endocrinology of the menopause. *Journal of steroid biochemistry* 69, 31-35.
- Caffara P, (1987). The effects of phosphatidylserine in patients with mild cognitive decline. An open trial, *Clin. Trials J.* 24, 104-114.
- Calaf J, Webb SM, (2000). Regulación central de la función gonadal. Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscosillas P. Capítulo 2 Fertilidad y Esterilidad humana, 2ª Ed. Masson Barcelona, 23-26.
- Cardona G, Méndez P, Azcoitia L, García S, (2001). Interactions of estrogens and insulin-like growth factor 1 in the brain: Implications for neuroprotection. *Brain Res. Rev.* 37, 330-334.
- Cassidy A, Bingham S, Setchell K, (1994). Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Amer. Journal Clin. Nutr.* 60, 3, 333-340.
- Chambliss KL, Yuhanna IS, Meneo C, Lio P, German Z, Sharmon TS, Mendelsohn M, Anderson RG, Shaul PW, (2000). Estrogen receptor α and endothelial nitric oxide synthase are organized into a functional signaling module in caveolae. *Circ. Res* 87 E44- E52.
- Chedrese J, (2003). Regulación autocrina y paracrina del desarrollo folicular 1: efecto de los esteroides. *Rev Col Cienc Pec.* 16, 2, 171-182.
- Chen C, Weiss N, Newcomb P, Barlow W, White E, (2002). Hormone Replacement Therapy in Relation to Breast Cancer, *Jama*, 287, 6.
- Chiu GN, Bally MD, Mayer LD, (2002). Effects of phosphatidylserine on membrane incorporation and surface protection properties of exchangeable poly(ethylene glycol)-conjugated lipids, *Biochim Biophys Acta*, 1560,1-2, 37-50.
- Cho J, Iannucci F, Fraile M, Franco J, Alesius T, Stefano G, (2003). The role of the estrogen in neuroprotection implications for neurodegenerative diseases. *Neuroendocrinology Letters* 24 (3/4), 141-147.
- Christiansen C, Riis BJ, (1990). Five years with continuous combined oestrogen/progestogen therapy. Effects on calcium metabolism, lipoproteins, and bleeding pattern. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology.* 97, 1087-1092.
- Closse CH, Dachary-Prigent J, Bosseau M, (1999). Phosphatidylserine-related adhesion of human erythrocytes to vascular endothelium, *British Journal of Haematology*, 107, 300-302.
- Colston W (1991). Tratamiento de la menopausia. En: Novak E. *Tratado de Ginecología de Novak.* 11 ed. México, DF. Interamericana, 349-88.
- Compston J, Watts N, (2002). Combination therapy for postmenopausal osteoporosis. *Clinical Endocrinology* 56, 565-569.

- Conelius F, (2001). Modulation of Na K ATPase y Na ATPase activity by phospholipids and cholesterol I Steady- state kinetics. *Biochem.* 40, 8842-8851.
- Cordey M, Gundimeda U, Gopalakrishna R, Pike Ch, (2003). Estrogen activates protein kinase C in neurons: role in neuroprotection. *Journal Neurochem*, 84,6, 1340-1348.
- Corlay N, López B, Salin P, Vazquez E, (2005). Actualidades en Depresión III.
- Corwin J, Dean RL, (1985). Behavioral effects of phosphatidylserine in the aged Fischer 344 rat: amelioration of passive avoidance deficits without changes in psychomotor task performance, *Neurobiol Aging*, 6,1,11-15.
- Council on Scientific Affairs: Estrogen replacement in the menopause (1983), *JAMA* 249-359.
- Crook T, Petrie W, Wells C, Massari DC, (1994). Effects of phosphatidylserine in Alzheimer's disease, *Dementia*, 5,2, 88-98.
- Davidson RJ, Jackson D, Kalin N, (2000). Emotion, plasticity, context and regulation: Perspectives from affective neuroscience. *Psychological bulletin*, 126, 890-899.
- Davis SR, (2000). Phytoestrogens. Royal Australasian college of surgeons. 7^a Supp. P. The *Australian and New Zealand journal of Surgery* A29.
- De Sarro GB, Bagetta G, Ascoti C, Libri V, Nisticó G, (1988). Microinfusion of clonidine and yohimbine into locus coeruleus alters EEG power spectrum: Effects of aging and reversal by phosphatidylserine, *Br. J. Pharmacol*, 95,4, 1278-1286.
- Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, (1999). Tryptophan depletion challenge in depressed patients treated with desipramina or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol Psychiatry*. 46, 212-220.
- Drago F, Canonico PL, Scapagnini U, (1981). Behavioral effects of phosphatidylserine in aged rats., *Neurobiol Aging*, 2,3, 209-213.
- Drake EB, Henderson V, Stanczyk F, McCleary C, Brown W, (2000). Associations between circulating sex steroid hormones and cognition in normal elderly women. *Neurology*, 54, 599-603.
- Drucker L, Ciobotaro P, Kimchi O, Tohami T, Yarkoni S, Radnay J, Shapira H, Lishner M, (2003). Initial exposed phosphatidylserine levels correlate with cellular response to cytotoxic drugs, *Eur J Haematol*, 70,2, 98-105.
- Duman RS, Heninger GR, Nestler EJ, (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Arch. Gen. Psychiatry*, 54. 597-606.
- Eden J, Knight D, Mackey R, House R, (1996). Hormonal effects of isoflavones. Royal Hospital of Women, Paddington, Australia.
- Eichenbaum HA, (2000). Cortical- hippocampal system for declarative memory. *Natural Neurosciense*. Review 1, 41-50.
- Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, Lagercreutz Fried G, Gustafsson JA, (1997). Human estrogen receptor Beta-gene structure chromosomal localisation and expression pattern. *J. Clin. Endocrinol Met.* 82. 4258-4265.
- Erberich LC, Alcantara VM, Picheth G, Scartezini M, (2002). "Hormone Replacement Therapy in Postmenopausal Women and its Effects on Plasma Lipid Levels". 40(5) 446-451.
- Fabisiak J, Tyurin V, Tyurina Y, Sedlov A, Lazo J, Kagan V, (2000). Nitric oxide dissociates lipid oxidation from apoptosis and phosphatidylserine externalization during oxidative stress, *Biochemistry*, 39, 127-138.

- Facoetty A, Molteni M, (2000). Is attentional focusing an inhibitory process at distractor location? *Cognitive Brain Research*. 10, 185-188.
- Faddy MJ, Gosden RG, (1996). A model conforming the decline in follicle numbers to the age of menopause in women. *Human Reproductive*, 11, 1484-1486.
- Fadok V, Bratton D, Frasch C, Warner N. (1998). The role of phosphatidylserine in recognition of apoptotic cells by phagocytes. *Cell Death and Differentiation* 5, 551-562.
- Fadok VA, Bratton DL, Rose DM, Pearson A, Ezekewitz RAB, Henson PM, (2000). A receptor for phosphatidylserine specific clearance of apoptotic cells. *Nature (Lond)* 405, 85-90.
- Fadok VA, de Cathelineau A, Daleke DL, Henson PM, Bratton DL (2001). Loss of phospholipids asymmetry and surface exposure of phosphatidylserine is required for phagocytosis of apoptotic cells by macrophages and fibroblasts. *J. Biol. Chem.* 276, 1071-1077.
- Fahey TD, Pearl M, (1998). The hormonal and perceptive effects of phosphatidylserine administration during two weeks of resistive exercise overtraining. *Biol Sport*. 15, 135-144.
- Falkenstein E, Tillmann H-C, Christ M, Feuring M, Wehling M, (2000). Multiple Actions of Steroid Hormones- A Focus on Rapid, Nongenomic Effects. *Pharmacological Review*, 52, 4; 513-555.
- Fernández-Duque, D, Johnson M. (2002). Cause and effect theories of attention: the role of conceptual metaphors. *Review of General Psychology*. 6,2, 153-165.
- Fernández-Duque, D. Posner ML, (2001). Brain imaging of attentional networks in normal and pathological states. Ed. Silbersweig, D. And Stern, E. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 23, 74-93.
- File S, Eard J, Rymer J, (2002). Trough Oestradiol levels associated with cognitive impairment in postmenopausal women after 10 years of oestradiol implants. *Psychopharmacology*, 161.
- Fillit H, (2002). The role of hormone replacement therapy in the prevention of Alzheimer disease. *Arch Intern Med*. 162.1934-1942.
- Fiume Z, (2001). Final report on the safety assessment of lecithin and hydrogenated lecithin, *Int J. Toxicol*, 20, 1, 21-45.
- Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK, (1999). The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 66, 137-147.
- Freedman RR, Blacker CM, (2002). Estrogen raises the sweating threshold in postmenopausal women with hot flashes. *Fertile Steril*, 77, 3, 487-490.
- Freeman EW, Sammel MD, Grisso JA, Battistini M, García-España B, Hollander L. (2001). Hot flashes in the late reproductive years: risk factors for African American and Caucasian women. *J. Womens Health Gend Based Med*. 10, 67-76.
- Furushiro N, Suzuki S, Shishido Y, Sakai M, Yamatoya H, Kudo S, Hashimoto S, Yokokura T, (1997). Effects of oral administration of soybean lecithin transphosphatidylated phosphatidylserine on impaired learning of passive avoidance in mice, *Jpn J Pharmacol*, 75,4, 447-50.
- Gagne J, Giguere C, Tocco G y col, (1996). Effect of phosphatidylserine on the binding properties of glutamate receptors in brain sections from adult and neonatal rats. *Brain Research* 740, 337-345.

- Gamache P, Acworth I, (1998). Analysis of phytoestrogens and polyphenols in plasma, tissue, and urine using HPLC with coulometric array detection, proceeding of the society for experimental, *Biology and Medicine*, 217, 3, 274-280.
- Gambaccini M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, Genazzani R. (2003). Effects of low-dose continuous combined estradiol and noretisterone acetate on menopausal quality of life in early postmenopausal women. *Maturitas*, 44, 2. 157-163.
- Gambrell RD, (1987). Use progesteron therapy, *Am J Obstet Gynecol*, 156, 1304-1313.
- García S, (1997). Psicología de la atención. Madrid: síntesis.
- Gebara OC, Mittleman MA, Sutherland P, (1995). Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham Offspring Study. *Circulation*, 91, 1942-1948.
- Genazzani A, Bambacciani M, Simoncini T, (2003). Hormone Replacement Therapy in Climacteric and Aging Brain. *Climacteric* 6: 188-203.
- Gianotti C, Porta A, De Graan PN, Oestreicher AB, Nunzi MG. (1993). B-50/GAP-43 phosphorylation in hippocampal slices from aged rats: effects of phosphatidylserine administration, *Neurobiol Aging*, 14,5 , 401-406.
- Gindin J, (1995). The effect of plant phosphatidylserine on age-associated memory impairment and mood in the functioning elderly. Rehovot, Israel: Geriatric Institute for Education and Reserarch, and Department of Geriatrics, Kaplan hospital
- Gong M, Wilson M, Nelly T, Su W, Dressman J, Kincer J, Matveev S, Guo L, Guerin T, An-Li X, Zhu W, Uittembogaard A, Smart E, (2003). "HDL associated estradiol stimulates endothelial NO synthase and vasodilation in an SR-BI-dependent manner. *Journal of Clinical Investigation* 111, 1579-1587.
- González D, (1999). Climaterio: Falsas creencias y algunas realidades. En Afrodita y Esculapio. Téllez Vargas. Gaviria y Burgos de T. Nuevo Milenio Editores. Santa Fe de Bogotá, Colombia.
- Greene JG, (1998). Guide to the Greene climacteric scale. University of Glasgow. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas*, 29 (1), 25-31. Nelson HE, Willison JR (1991). Restandardisation of the NART against the WAIS-R NFER-Nelson Windsor.
- Gustafsson JA, (1999). Estrogen receptor β – a new dimension in estrogen mechanism of action. *Journal of Endocrinology* 163, 379-383.
- Hamilton M. (1960) A rating scale for depression. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 23, 56-62.
- Harding C, Morton M, Gould V, Phillips M, Howell D, Bundred N, (1996). Dietary soy supplementation is oestrogenic in menopausal women. University Hospital of South Manchester, and Tenovus Medical Institute, Cardiff, United kingdom.
- Hariri A, (2005). Serotonin Receptors affect response to stress. Univ. of Pittsburgh School Medicine. <http://www.medscape.com/viewarticle/517164>.
- Hawkes K, (2003). Grandmother and the Evolution of Human Longevity. *American Journal of Human Biology*, 15, 380-400.
- Heim C, Nemeroff CB, (1999). The impact of early adverse experiences on brain systems involved in the pathophysiology of anxiety and affective disorders. *Soc Biol Psychiatric*, 46, 1-15.

- Heiss WD, Kessler J, Mielke R, Szekely B, Herholz K, (1994). Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol, and cognitive training in Alzheimer's disease. A neuropsychological, EEG, and PET investigation, *Dementia*, 5,2, 88-98.
- Herbert M, (2004). Neuroimaging in disorders of social and emotional functioning: What is the question? *J. Child Neurol.* 19, 10, 772-784.
- Hilditch, (1996), Menopause Quality of life. University of Toronto. Adaptado por Prosam (Chile).
- Holt S, (1997). Phytoestrogens for a healthier menopause. *Alternative and Complementary Therapies* 1-5.
- Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Caule J, (2002). Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy heart and estrogen / progestin replacement study follow-up (HERS II), *JAMA*, 3, 288, 1, 58-66.
- Humphrey L, Chan B, Sox H, (2002). "Postmenopausal Hormone Replacement Therapy and the Primary Prevention of Cardiovascular Disease." *Ann Intern Med.* 137. 273-284.
- Hunter D, Sambrook P, (2000). Bone loss: Epidemiology of bone loss. *Arthritis Res.* 2, 441-445.
- Hunter MS. The Women's Health Questionnaire: a measure of mid-aged women's perceptions of their emotional and physical health. *Psychol & Health* 1992, 7:45-54.
- Hunter MS, Battersby R, Whitehead M, (1986). Relationship between psychological symptoms, somatic complaints and menopausal status, *Maturitas* 8, 217-228.
- Hutchins A, McIver I, Johnston C, (2005). Hypertensive crisis associated with high doses soy isoflavone supplementation in a postmenopausal women. *BMJ Women's Health*, 5,9, 1-5.
- Ingram D, Sander K, Kolybaba M, Lopez D, (1997). Case control study of phytoestrogens and breast cancer, *The Lancet*, 990-994.
- Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" (1995) Departamento de Educación Nutricional.
- Jacobs DM, Tang MX, Stern Y, Sano M, Marder K, Bell KL, Schofield P, Dooneief G, Surland B, Mayeux R, (1998). Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause. *Neurology* 50, 368-373.
- Jaffe RV, (1999). Menopause and aging in Yen SSC, Jaffe RV, Barbieri RL, editors, *Reproductive Endocrinology*. W.B. Saunders Co, Philadelphia, 301-319.
- Jazman I, (1979). Ageing and estrogens. Epidemiology of climacteric and post-climacteric complaints. En Van Keep P.A. y La Uuritzen C (ed) *Front Horm Res*. Karger, Basilea, 2, 23-35.
- Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK, (2000). Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis: The Tromso Study. *J. Clin Epidemiol may*, 53, 5, 525-530.
- Jorissen BL, Brouns F, Van Boxtel MP, Riedel WJ, (2002). Safety of soy-derived phosphatidylserine in elderly people, *Nutr Neurosci* 5, 337-343.
- Juliá M, Tormes M, Gonzalez J, Roneu A, (2001). Indicaciones de la terapia hormonal de reemplazo en desórdenes del tracto genital bajo. *Rev. Iberoamericana de fertilidad*, 18, 5. 48-58.
- Kagan V, Kisin E, Kawai K, Serinkan B, Osipov A, Serbinova E, Wolinsky I, Shvedova A, (2002). Toward mechanism-based Antioxidant Interventions: Lessons from Natural Antioxidants, *Annals of the New York Academy of Sciences*, 959, 188-198.

- Kandel E, (2000). Disorders of mood; depression, mania and anxiety disorders. In ER Kandel, JH Schwartz & T Jessel (ed). Principles of neural science (4th ed.) N.Y. McGraw Hill, 1209-1255.
- Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB, (1987). Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *J Am Med Assoc* 258. 1183-1186.
- Kendler KS, Kessler RC, Neale MC (1993). The prediction of mayor depression in women: toward an integrated etiologic model. *Am J Psychiatry*. 150. 1139-1148.
- Kirby E, Grimley L, (1992). Trastorno por déficit de atención. México, ed. Limusa.
- Kirk RE, (1968). Experimental Design: Procedures for the behavioural science. Belmont Brooks/Cole Publishing Company.
- Kronenberg F, Downey JA, (1987). Thermoregulatory physiology of menopausal hot flashes. A Review. *Can. J. Physiol. Pharmacol* 65, 1312.
- Kruijver F, Swaab D, (2002). Sex hormonal receptors are present in the human suprachiasmatic nucleus. *Neuroendocrinology*, 75, 5, 296-305.
- Kuafert PA, Syrotuik J, (1981). Symptom reporting at the menopause, *Soc. Sci Me*. 15. 173-184.
- Kugaya A, Epperson C, Zoghbi S, Van Dyck C, Hou Y, Fujita M, Staley J, Garg P, Seibyl J, Innis R, (2003). Increase in Prefrontal Cortex Serotonin 2A Receptors Following Estrogen Treatment in Postmenopausal Women. *The American Journal of Psychiatry*. 160, 8, 1522-1524.
- Kuge O, Hasegawa K, Ohsawa T, Saito K, Nishijima M, (2003). Purification and characterization of chinese hamster phosphatidylserine synthase 2. *J. Biol. Chem* 278, 42692-42698.
- Kuge O, Nishijima M, (1997) phosphatidylserine synthase I and II of mammalian cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1348, 151-158.
- Kumarathasan R, Leenen FH, (2000). Effects of soybean lipoxygenase on Na⁺/k⁺ATPase activity in vitro, *Can J Physiol Pharmacol*, 78, 691-695.
- Lacey J, Mink P, Lubin J, (2002). Menopausal hormone replacement therapy and Risk of Ovarian Cancer, *JAMA*, 288, 3, 334-341.
- Lamon-Fava S, (2002). High - density lipoproteins: effects of alcohol, estrogen and phytoestrogen, *Nutrition Reviews*, 60, 1-7.
- Latorraca S, Piersanti P, Tesco G, Piacentini S, Amaducci L, Sorbi S, (1993). Effect of phosphatidylserine on free radical susceptibility in human diploid fibroblasts, *J. Neural Transm Park Dis Dement Sect*, 6,1, 73-77.
- Le Blanc ES, Janopwsky J, Chan BK, Nelson HD, (2001). Hormone replacement therapy and cognition: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 285, 1489-1499.
- Lee SJ, Kanis JA, (1994). An association between osteoporosis and premenstrual symptoms and postmenopausal symptoms. *Bone Miner*, 24, 127.
- Leidy LE, (1994). Biological aspects of menopause: across the lifespan. *Ann Rev. Anthropol*. 23, 231-253.
- Leidy LE, (1999). Menopause in evolutionary perspective in: Trevathan W, Mc Kenna J. Smith, editors. *Evolutionary Medicine*. N.Y, Oxford University Press, 407-427.
- Lentz BR (1999). Lipids and Liposomes can do more than carry drugs: Phosphatidylserine as a regulator of blood coagulation. *J. Liposome Res*. 9, 9-15.
- Levin ER (2001). Genome and Hormones: Gender Differences In Physiology: Invited Review: Cell Localization, Physiology, and nongenomic Actions of Estrogen Receptors. *J Appl Physiol* 91, 1860-1867.

- Lindsay R, (1995). Estrogen deficiency. In osteoporosis, etiology, diagnosis and management. Second edition BL Rigs, LJ Melton III editors. Lippincott Raven Publisher, Philadelphia, NY, 133-160.
- Lindsay R, Gallagher J, (2002). Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. *JAMA*, 287,20, 2668-2676.
- Lorenzo J, (2003). A new hypothesis for how sex steroid hormones regulate bone mass. *J. Clin. Invest.* 111: 1641-1643.
- Lou P, Gutman RL, Mao FW, Greenspan P, (1994). Effects of phosphatidylserine on the oxidation of low density lipoprotein, *Int. J. Biochem.*, 26,4, 539-545.
- Lu LJ, Anderson K, Grady J, Kohen F, Nagamani M, (2005). Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. *Cancer Research*, 60, 4112-4121.
- Luck SJ, Woodman GF, Vogel EK, (2000) Event-related potential studies of attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 4, 432-440.
- Lugones M, Quintana T, Cruz Y, (1997). Climaterio y menopausia: importancia de su atención en el nivel primario. *Rev. Cubana Med Gen Integ* 13, 5, 494-503.
- Maggioni M, (1990). Effects of phosphatidylserine therapy in geriatric patients with depressive disorders. *Acta Psychiatr Scand*, 81, 265-270.
- Makela S, Poutanen M, Lehtimaki J, (1995). Estrogen-specific 17-beta-HO-steroid oxidoreductase type 1 as a possible target for the action of phytoestrogens. *PSEBM* 208, 1, 51-59.
- McCauley J, Kern DE, Kolodner K, (1997). Clinical characteristics of women with a history of childhood abuse, *JAMA*, 277, 1362-1368.
- Mc Donnell DP, Chan CY, Norris JD, (2000). Development of peptide antagonist that target estrogen receptor - cofactor interactions. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 74 327-335.
- McDonnell D, Norris J, (2002). Connections and regulation of the human estrogen receptor. *Science* 31, 296, 1642-1643.
- McEwen BS, (2001). Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanism. *J. Appl Physiol* 91, 2785-2801.
- Mendelsohn ME, Karas RH, (1999). The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J M*, 340, 1801-1811.
- Mendelson CR, Simpson ER, (1987). Effect of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *Am. J. Clin. Nutr.* 45, 290-295.
- Mesulam M, (1985). Patterns in behavioural neurology. In Principles of Behavioral Neurology. M. Mesulam. Ed. 1-70. F. A. Davis. Philadelphia, PA.
- Miksicek R, (1993). In situ localization of the estrogen receptor in living cells with the fluorescent phytoestrogen coumestrol, *Journal Histochem. Cytoche.* 41,6, 801 - 810.
- Miller WR, (1986). Steroid metabolism by the breast, inc: Stoll B (ed) Breast Cancer; Prognosis and treatment. *Blackwell Scientific Publications*, London. 156-172.
- Molander V, Milson F, Ekelund P, Mellstrom, (1990). An epidemiological study of urinary incontinence and related urogenital symptoms in elderly women, *Maturitas* 12, 51-60.
- Moline M, Wagner D, (1987). Neuroendocrine and other biological rhythms in psychiatric illness. In Nemeroff Ch, Loose P. *Handbook of Clinical Psychoneuroendocrinology*, N. Y., U.S.A, Guilford Press, 209-235.

- Mollace V, Masuda Y, Pelaggi T, Nisticó G, (1990). The effects of phosphatidylserine on the decreased cardiovascular response to clonidine microinfused into the nucleus tractus solitarii of old rats, *Br. J. Pharmacol*, 100,3, 547-551.
- Monroe DM, Hoffman M, Roberts H. (2002). Platelets and Thrombin Generation. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. Sept 22,9, 1381-1389.
- Montaner AD, Mongiat L, Lux-Lantos VA, Warby C, Chewpoy B, Bianchi MS, Libertun C, Rivier JE, Sherwood NM, Somoza GM, (2002). Guinea pig gonadotropin-releasing hormone: expression pattern, characterization and biological activity in rodents, *Neuroendocrinology*, 75, 336-38.
- Monteleone P, (1990). Effects of phosphatidylserine on the neuroendocrine response to physical stress in humans, *Neuroendocrinology*, 52,3, 243-248.
- Monteleone P, (1992). Blunting by chronic phosphatidylserine administration of the stress-induced activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy men, *Eur, J.Clin.Pharmacol*, 41, 385-388.
- Montgomery RV, (2002). Hormone replacement therapy, optimizing the dose and route of administration. *Drugs Aging* 19, 807-818.
- Mozzi R, Andreoli V, Buratta S, Lorio A, (1997). Different mechanisms regulate phosphatidylserine in rat cerebral cortex, *Mol Cell Biochem*, 168,1,2, 41-49.
- Mozzi R, Buratta S, Goracci G, (2003). Metabolism and functions of phosphatidylserine in mammalian brain, *Neurochem Res*, 2, 195-214.
- Murkies A, Lombard C, Strauss B, Wilcox G, Burge H, Morton M, (1995). Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat, *Maturitas*, 21, 189-195.
- Nemeroff CB, (1999). The preeminent role of early untoward experience on vulnerability to mayor psychiatric disorders: the nature-nurture controversy revisited and soon to be resolved. *Molecular Psychiatry*, 4, 106-108.
- Nicole-Smith L, (1999). Causality, menopause and depression: a critical review of the literature. *BMJ* 313, 7067, 1217-1218.
- Nilson S, Gustafsson JA, (2002). Estrogen Receptor Action. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*. 12, 4, 237-252.
- Notelovitz M, Lenihan JP, McDemott M, (2000). Initial 17beta estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet. Gynecol*. 96, 3. 351-358.
- Nunzi NG, Milan F, (1989). Effects of phosphatidylserine administration of aged-related structural changes in the rat hippocampus an septal complex, *Pharmacopsychiatry* 2,125-128.
- Ohsawa T, Nishijima M, Kuge O, (2004). Functional analysis of Chinese hamster phosphatidylserine synthase 1 through systematic alanine mutagenesis. *Biochem J*. 382, 853-859.
- Ory SJ, Field CS Herman RR, (1998). Effects on long term transdermal administration of estradiol on serum lipids. *Mayo Clin. Proc.*, 73, 734-740.
- Osterlund MK, (2002). The role of estrogens in neuropsychiatric disorders. *Current Opinion in Psychiatry*, 15, 307-312.
- Overlie I, Morkrid L, Andersson AM, Skakkebaeck NE, Moen M, Holte A, (2005). Inhibina A y B como marcadores de menopausia: Un estudio longitudinal prospectivo de 5 años de duración sobre los cambios hormonales durante la transición menopáusica. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 84, 281-285.

- PAC- GO-1 (1997) Programa de Actualización Médica Continua. *Gineco-Obstetricia*, módulo 1.
- Paech K, Webb P, Suiper GG, Nilsson S, Gustafsson J, Kushner P, Scanlan TS. (1997). Differential ligand activation of estrogen receptors ER alpha and ER beta at AP site, *Science*, 277, 1508-1510.
- Palacios S, Menéndez C, Jurado AR, Vargas JC (1994). Effects of estradiol administration via different routes on the lipid profile in women with bilateral oophorectomy. *Maturitas*, 18, 239-244.
- Panyakhamlerd K, Limpaphayom K, Taechakraichana N, Chaikittisilpa S, Pasatrat S, Pojanasopanakun S, (2000). Comparison of Norgestrel- versus Cyproterone acetate-containing Hormone Replacement Therapy on Lipid-Lipoprotein Metabolism". *J. Med. Assoc Tha.* 83. 764-770.
- Papapanagiotou A, Koufali M, Zachari A, Charalabidou C, Kalofoutis A, (2001). Effects of hormone replacement therapy on the phospholipid composition of high density lipoproteins in postmenopausal women, *Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 21, 1, 56-66.
- Parrilla JJ, Delgado JL, Abad L, (2000) "Perimenopausia, el Climaterio desde su inicio", Cap. 1, edición Schering España, Ed. Rafael Sánchez Navarro, Barcelona, Esp., sep. 27-46.
- Pawson AJ, Morgan K, Maudsley SR, Millar RP, (2003). Type II gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) in reproductive biology. *Reproductive* 126, 271-278.
- Pearce MJ, Bailliers K, (1996). Psychological and sexual aspects of the menopause and hormone replacement therapy, *Clin Obstet Gynaecol*, 10, 3, 385-399.
- Peccei, JS, (2001). Menopause: Adaptation or Epiphenomenon? *Evolutionary Anthropology*, 10, 43-57.
- Petersen KR, Skouby SO, Sidelmann J, Molsted-Petersen J, Jespersen J, (1994). Effects of contraceptive steroids on cardiovascular risk factors in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 171, 400-405.
- Piccinelli Wilkinson, (2000). Gender differences in depression. *The British Journal of Psychiatry*, 17, 486-492.
- Pietras R, Szego CM, (1977). Specific binding site for estrogen at the outer surfaces of isolated endometrial cell. *Nature* 265, 69-72.
- Pirwany I, Sattar N, Greer I, Packard Ch, Fleming R, (2002). "Supraphysiological concentrations of estradiol in menopausal women given repeated implant therapy do not adversely affect lipid profiles" *Human Reproductions* 17,3, 825-829.
- Politis N, Papapanagiotou A, Kalofoutis A, (1999). Effects of Hormone Replacement Therapy on Serum Lipids and Phospholipids in Postmenopausal Women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 19, 184-189.
- Polo-Kantola P, Portin R, (1998). The effect of short-term estrogen replacement therapy on cognition: A randomized, double-blind, cross-over trial in postmenopausal women, *Obstetrics and Gynecology*, 91, 3, 459-466.
- Porges SW, (1997). Emotion: An evolutionary by-product of the neural regulation of the autonomic nervous system. *Ann NY Acad Sci.* 807, 62-77.
- Porges SW, (2003). The polyvagal theory: Phylogenetic contributions to social behavior. *Physiol Behav.* 79, 503-513.

- Porges SW (2004). The vagus: A mediator of behavioral and visceral features associated with autism. In Bauman M Kemper T (eds). *The Neurobiology of Autism*. Baltimore, John Hopkins University Press. In press.
- Posner MI, Petersen S, (1990). The attentional system of the human brain. *Annu. Rev. Neurosci*, 13, 25-42.
- Potter J, Hutchinson, (1997). *Cancer Prevention: food and phytochemicals*. Cancer Research Center and University of Washington. Seattle, Washington.
- Qiu J, Bosch MA, Tobias SC, Grandy DK, Scanlan T, Ronnekleiv O, Kelly M, (2003). Rapid Signaling of Estrogen in Hypothalamic Neurons Involves a Novel G- protein-Coupled Estrogen Receptor that Activates Protein Kinase C. *The Journal of Neuroscience*. 23,29, 9529-9540.
- Raine-Fenning N, Brincal M, Muscat-Baron I, (2003). Skin Aging and Menopause Implications for Treatment. *Am J. Clin Dermatol* 4,6, 371-378.
- Randell K, Honkanen R, Komulainen M, (2001). Hormone replacement therapy and risk of falling in early postmenopausal women. A population-based study, *Clinical Endocrinology* 54, 769-774.
- Regan M, Emond S, Attardo M, Parker R, Greenspan S, (2001). Why do older women discontinue hormone replacement therapy. *Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine*, 10, 4, 343-350.
- Ressler KJ, Nemeffoff CB, (1999). Role of norepinephrine in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Biol Psychiatry*. 46, 1219-1233.
- Richardson SJ, Senikas V, Nelson J, (1987). Follicular depletion during the menopausal transition: Evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65, 1231-1237.
- Riggs BL, (1987). Pathogenesis of osteoporosis, *Am J. Obstet Gynec.* 156, 1342-1346.
- Robertson D, Amelvoort T, Daly E, Simmnos A, Whitehead M, Morris RG, Murphy KC, Murphy DG, (2001). Effects of estrogen replacement therapy on human brain aging: An in vivo H-MRS study. *Neurology* 57, 11, 1-5
- Rojas T, Rodríguez A, (2004). Amenorrea secundaria a ingestión de lecitina de soya. *Rev. Cubana Obstet Ginecol*, 30, 1, 1-5.
- Rosano G, Panina G, (1999). Cardiovascular Pharmacology of Hormona Replacement Therapy. *Drugs & Aging*, 15, 3, 219-234.
- Ruiz Larrea M, Mohan A, Paganga G, Miller N, Bolwell G, (1997). Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones, *Free Radical Research*. 26, 63-70.
- Ruvkun G, (2000). First indication that aging may be regulated by brain. *Harvard University Gazette*, 11, 16.
- Sakai M, Yamatoya H, Kudo S, (1996). Pharmacological effects of phosphatidylserine enzymatically synthesized from soybean lecithin on brain functions in rodents, *J Nutr Sci Vitaminol*, 42,1, 47-54.
- Satoru S, Hideyuki Y, Masashi S, Akito K, (2001). Oral administration of soybean lecithin transphosphatidylated phosphatidylserine improves memory impairment in aged rats. *The Journal of Nutrition*, 131, 2951-2956.
- Setchell KD, Cassidy A, (1999). A Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health, *J. Nutr.*, 129, 758-767.
- Schmidt PJ, Rubinow DR, (1989). Menopausal mood disorders. Past and future. Research strategies. En DEMERS L. M. y al (ed) "Premenstrual, Postpartum and menopausal Mood Disorder, Urban y Schwarzenberg, Munich, 193-203.

- Schoene N, Guidry C, (1996). Genistein inhibits reactive oxygen species formation during activation of rat platelets in whole blood. Nutrient Requirements and Functions Laboratory. Beltsville Human Nutrition Research Center. USA.
- Shapiro S, Kelly JP, Rosenberg L, Kaufmann DW, Helmirch SP, Rosenheim NB, Lewis JL, Knapp RC, Stolley PD, Schottenfeld D, (1985). Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl Med.*, 313, 969-972.
- Sheikh N, Farhadi A, Araghchian M, Jashani M, (2004). The relationship of cholesterol and triglyceride with depression. *Acta medica Iranica* 42,3, 185-187.
- Shipp S, (2004). The brain circuitry of attention. *Trends in cognitive sciences*, 8, 223-230.
- Shvedova A, Tyurina J, Kawai K, Tyurin V, Kommineni Ch, Castronova V, Fabisiak J, Kagan V, (2002). Selective peroxidation and externalization of phosphatidylserine in normal human epidermal keratinocytes during oxidative stress induced by cumene hydroperoxide, *Journal of Investigative Dermatology*, 118,6, 1008-1019.
- Simpson ER, (2000). Role of aromatase in sex steroid action. *Journal of Molecular Endocrinology* 25, 149-156.
- Simpson ER, (2003). Sources of estrogen and their importance. *J. Steroid Biochem Mol Biol* 86, 3,5, 225-230.
- Singer D, Hunter MS, (2000). Premature menopause: A multidisciplinary approach. By editor: Myra Hunter Editor. Binding Paperback, publisher. Taylor and Francis. London, 01-03.
- Soares CN, (2001). Efficacy of estradiol for the treatment of depression disorders. *Arch Gen Psychiatry* 58, 6, 529-534.
- Souza MM, (2001). Menopausia y comorbilidad psiquiátrica. *Revista mexicana de neurociencias* 2, 4. 232-234.
- Sterling P, Eyer J. (1988). In Handbook of Life Stress, Cognition, and Health, eds. Fisher, Fisher, S. & Reason, J. (Wiley, New York), 631-651
- Stevens RE, Hanford K, Wason S (2000). A 12-week clinical trial determining the efficacy of synthetic conjugated estrogens, A (SCE), in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women. *Int. J. Fertil Womens Med.* 45, 4. 264-272.
- Strecker JR, Lauritxen Ch, (1990). Hormonoterapia en el climaterio. Edición española. Ancora S.A. Barcelona. 40.
- Studd J, Pornel B, Marton I, (1999). For the aerodiol study group. Efficacy and acceptability of intranasal 17beta oestradiol for menopausal symptoms: randomized dose response study. *Lancet* 8, 353, 1574-1578.
- Sullivan JM, (1990). Estrogen replacement and coronary artery disease. Effects on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 150, 2557-2562.
- Sumino H, Ichikawa S, Itoh H, Utsugi T, Ohyama Y, Umeda M, Nakamura T, Kanda T, Mizunuma H, Tomono S, Murakami M, Kurabayashi M, (2003). "Hormone Replacement Therapy Decreases Insulin Resistance and Lipid Metabolism in Japanese Postmenopausal Women with Impaired and Normal Glucose Tolerance" *Hormone Research.* 60, 134-142.
- Suzuki S, Yamatoya H, Sakai M, Kataoka A, (2001). Oral administration of soybean lecithin transphosphatidylated phosphatidylserine improves memory impairment in aged rats. *J. Nutr.* 131, 2951-2956.
- Sweeney J, Rosano C, (2000). Inhibitory control of attention declines more than working memory during normal aging,

- Tavani A, La Vecchia C (1999). The adverse effects of hormone replacement therapy. *Drugs & Aging* 14,50 347-367.
- Teede H, Dalais F, Kotsopoulos D, (2005). Dietary soy does not activate hemostasis in postmenopausal women. *J. Clin Endocrinol Metab* 90, 1936-1941.
- Teede H, Liang YL, Kotsopoulos D, Zoungas S, Craven R, McGrath P, (2001). A placebo-controlled trial of long-term oral combined continuous hormone replacement therapy in postmenopausal women: effects on arterial compliance and endothelial function. *Clinical Endocrinology* 55, 673-682.
- Teede H, McGrath BP, Smolich JJ (2000). Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler Throm Vasc Biol* 20, 1404-1409.
- Teppa G, Terán J, (2002). Conceptos básicos sobre la regulación Psico-inmunoneuroendocrina y vascular del ciclo menstrual. Artículo de Revisión. *Reproducción Humana*. Regulación del ciclo menstrual, 13-28.
- Trévoux R, (1996). Phyto-estrogens et endometre., *Reprod. Human. Hormones* 9,10, 691-696.
- To S, Zepf R, Woods A, (2005). The symptoms, neurobiology and current pharmacological treatment of depression. *Journal of Neuroscience Nursing*, 37, 2, 102-107.
- Tommi E, Vaskivuo, Tapaneinm J, (2003). Apoptosis in the human ovary. *Reproductive BioMedicine*, 6,1, 24-35.
- Utian WH (1999). The International Menopause Society. Menopause relate terminology definition. *Climacteric*, 2, 284-286.
- Utian WH, Shoupe D, Bachmann G. (2001). Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 75, 6. 1080-1087.
- Vance J, Vance D. (2004). Biochem. Phospholipids Biosynthesis in Mammalian cell. *Cell Biol.* 82, 113-128.
- Vieitz A, López-Matoi A, Boullousau O, Illai G, Márquez C, Pérez S, (2000). Depresión Climatérica. En *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiátrica*, XI, 9,2.
- VitaNet Staff, (2005). Essential fatty acids and phospholipids, support@vitanet.net,1-4.
- Wachtel E, Borochoy N, Bach D, Miller IR, (1998). The Effect of Ethanol on the Structure of Phosphatidylserine Bilayers, *Chem Phys Lipids*, 92,2, 127-137.
- Wechsler D (1987). Wechsler Memory Scale- revisew. Harcourt Brace Jovanovich, San Antonio.
- Weinberg R, (2005). New findings shed light on genetic susceptibility to depression. *Nat. Neurosci*, 6,9, 737-749.
- Weiss G, Skirnick J, Goldsmith L, Santoro N, Park S, (2004). Menopause and Hypothalamic Pituitary Sensitivity to Estrogen. *JAMA*, 292, 2991-2996.
- Westendorp I Veld B, Grobbee E, Pols H. Meijer W, Hofman A, Witteman J. (2000). Hormone replacement therapy and peripheral arterial disease. The Rotterdam Study. *Archives of Internal Medicine*. 160, 16, 2498-2502
- Whiteman MK, Staropoli CA, Benedict J, Borgeest C, Flaws J, (2003). Risk Factors for Hot Flashes in Midlife Women. *Journal of Women's Health*, 12, 5, 459-472.
- Whiteman MK, Staropoli C, Langenberg P, McCarter R, Kjerulff K, Flaws JA, (2003) Smoking, body mass and hot flashes in mid-life women. *Obstet Gynecol.* 101, 264.

- Wilkes MM, Yen SS, (1981). Augmentation by naloxone of efflux of LRF from superfused medial basal hypothalamus. *Life Sci.*, 21, 28, 2355-2359.
- Witting A, Muller P, Hermann A, Kettenmann H, Nolte Ch, (2000). Phagocytic clearance of apoptotic neurons by microglia/brain Macrophages in vitro: Involvement of lectin, integrin, and phosphatidylserine mediated recognition. *Journal of Neurochemistry* 75, 1060-1070.
- Wong ML, Licinio J, (2001). Research and treatment approaches to depression. *Nat. Rev. Neurosci* 2, 343-351.
- Wood J, O'connor K, Holman D, Brindle E, Barsom S, Grimes M, (2001). The Evolution of Menopause by Antagonistic Pleiotropy. Center for studies in demography & ecology. Univ. of Washington, 01-04.
- Wren BG, (1988). Hypertension and thrombosis with postmenopausal oestrogen therapy. En JWW Studd y Malcom I. Whitehead The Menopause. Blackwell Scientific Publications. 181-189.
- Writing Group for the PEPI Trial (1995). Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factor in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *Am Med Assoc.* 273, 199-208.
- Writing Group for the Women's Health Initiative investigators (2002). Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Womens's health initiative Randomized Controlled Trial. Jul 17, 288,3, 231-233.
- Wu A, Ziegler R, Horn-Ross P, Nomura A, West D, (1996). Tofu and risk of breast cancer in asian-americans, *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Preventio*, 5.
- Wu F, Ames R, Clearwater J, (2002). Prospective 10 year study of the determinants of bone density and bone loss in normal postmenopausal women, including the effect of hormone replacement therapy, *Clinical Endocrinology*, 56, 703-711.
- Wyss JM, Carlson SH, (2003). Effects of hormone replacement therapy on the sympathetic nervous system and blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 5,3, 241-246.
- Xu X, (1998). Effects of soya isoflavones on oestrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women, *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, 7, 1101-1108.
- Yaffe K, (2001). Estrogens, selective estrogen receptor modulators, and dementia. What is the evidence? *Annals of the New York Academy of Sciences.* 949, 215-222.
- Yamatoya H, Sakai M, Kudo S, (2000). The effects of soybean transphosphatidylated phosphatidylserine on cholinergic synaptic functions of mice, *Jpn J Pharmacol*, 84,1, 93-96.
- Yamauchi, E, Titani K, Taniguchi H, (1997). Specific binding of acidic phospholipids to microtubule associated protein MAP1B regulates its interaction with tubulin. The American society for biochemistry and molecular biology, Inc. Yamauchi 6, 272,36 22948-22953.
- Yancey P, Bortnick A, Kellner-Weibel G, de la Llera-Moya M, Phillips M, Rothblat G, Tall A, (2003). Importance of Different pathways of cellular cholesterol efflux. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 23,5, 712-719.
- Yenn SSC, (1999). Neuroendocrinology of reproduction. In Yen SSC, ed. *Reproductive Endocrinology* WB Saunders Co. Philadelphia, 31-80.

- Zandi P, Carlson M, Plasman B, Welsh-Bohmer K, Mayer L, Steffens D, Breitner J, (2002). Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women. The Cache County Study. *JAMA*, 288,17, 2123-2129.
- Zanotti A, Aporti F, (1984). Effects of phosphatidylserine on avoidance relearning in rats (preliminary observations), *pharmacol Res Común*,16,5, 485-493
- Zavala C, (1999). Dislipidemias y aterosclerosis. En: Beregovich J, Mervane J, Noguera H, ed. *Visual ediciones*, 349-368.
- Zola-Margan S, Squire LR, (1993). Neuroanatomy of memory, *Ann. Review of Neuroscience*, 16, 547-563.

ESCALA DE DEPRESION DE HAMILTON

Nombre _____

Grupo Experimental _____

Instrucciones. Seleccione de cada reactivo la opción que caracterice al enfermo al momento
0 = Ausente, 1 = Dudoso o trivial, 2 = Leve, 3 = Moderado, 4 = Severo.

Calificación total entre 10 y 18 (leve), entre 19 y 25 (moderada), de 26 y más (severa).

FECHAS DE CONSULTA

1.- ANIMO DEPRESIVO	0, 1, 2, 3, 4	_____
2.- SENTIMIENTOS DE CULPA	0, 1, 2, 3, 4	_____
3.- SUICIDIO	0, 1, 2, 3, 4	_____
4.- INSOMNIO INICIAL	0, 1, 2, 3, 4	_____
5.- INSOMNIO INTERMEDIO	0, 1, 2, 3, 4	_____
6.- INSOMNIO FINAL	0, 1, 2, 3, 4	_____
7.- TRABAJO E INTERESES	0, 1, 2, 3, 4	_____
8.- RETARDO	0, 1, 2, 3, 4	_____
9.- AGITACIÓN	0, 1, 2, 3, 4	_____
11.- ANSIEDAD PSIQUICA	0, 1, 2, 3, 4	_____
10.- ANSIEDAD SOMATICA	0, 1, 2, 3, 4	_____
12.- PERDIDA DE APETITO	0, 1, 2, 3, 4	_____
13.- ANERGIA	0, 1, 2, 3, 4	_____
14.- PERDIDA DE LA LIBIDO	0, 1, 2, 3, 4	_____
15.- HIPOCONDRIASIS	0, 1, 2, 3, 4	_____
16.- PERDIDA DE PESO	0, 1, 2, 3, 4	_____
17.- INSTROSPECCION	0, 1, 2, 3, 4	_____
18.- VARIACIONES DIURNAS	0, 1, 2, 3, 4	_____
19.- DESPERSONALIZACIÓN Y DESREALIZACION	0, 1, 2, 3, 4	_____
20.- SÍNTOMAS PARANOIDES	0, 1, 2, 3, 4	_____
21.- SS. OBSESIVO-COMPULSIVOS	0, 1, 2, 3, 4	_____

ESCALA DE GREENE

Nombre: _____

Grupo: _____

Marque con 0 = Nada, 1 = Un Poco, 2 = Bastante, 3 = Intensamente

- 1.- El corazón le palpita rápida o fuertemente (/) (/) (/) (/)
- 2.- Sentimientos de tensión o nerviosismo (/) (/) (/) (/)
- 3.- Dificultad para dormir (/) (/) (/) (/)
- 4.- Excitable (/) (/) (/) (/)
- 5.- Ataques de pánico (/) (/) (/) (/)
- 6.- Dificultad para concentrarse (/) (/) (/) (/)
- 7.- Sentirse cansada o carente de energía (/) (/) (/) (/)
- 8.- Pérdida de interés en la mayoría de las cosas (/) (/) (/) (/)
- 9.- Sentimiento de infelicidad o depresión (/) (/) (/) (/)
- 10.- Grita, Llora (/) (/) (/) (/)
- 11.- Mal genio (/) (/) (/) (/)
- 12.- Sensación de vértigos o desmayos (/) (/) (/) (/)
- 13.- Presión u opresión en la cabeza o cuerpo (/) (/) (/) (/)
- 14.- Hormiguea o se duermen partes del cuerpo (/) (/) (/) (/)
- 15.- Dolor de cabeza (/) (/) (/) (/)
- 16.- Dolores musculares o articulares (/) (/) (/) (/)
- 17.- Pérdida de sensibilidad en manos o pies (/) (/) (/) (/)
- 18.- Dificultad para respirar (/) (/) (/) (/)
- 19.- Bochornos o Sudores nocturnos. (/) (/) (/) (/)
- 20.- Pérdida de interés en el sexo. (/) (/) (/) (/)

CUESTIONARIO ESPECIFICO DE LA CALIDAD DE VIDA EN LA MENOPAUSIA
MENQUL (Menopause Quality of life. Universidad de Toronto) Hilditch y col/96.

Nombre _____

Grupo Experimental _____

1.- Indique si ha sentido o tenido la molestia en el último mes. Marque 0 si no le molesta nada y hasta 6 si molesta mucho.

Area Vasomotora:

- | | | |
|---|--------------------------------|-------|
| 1.- ¿Tiene bochornos? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 2.- ¿Tiene transpiraciones nocturnas? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 3.- ¿Tiene más transpiraciones que lo normal? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |

Area Psicosocial:

- | | | |
|---|--------------------------------|-------|
| 4.- ¿Está descontenta con su vida personal? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 5.- ¿Está nerviosa o ansiosa? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 6.- ¿Tiene pérdida de memoria? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 7.- ¿Hace menos cosas que las que acostumbra? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 8.- ¿Se siente deprimida o triste? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 9.- ¿Está impaciente con las otras personas? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 10.- ¿Siente necesidad de estar sola? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |

Area Fisica:

- | | | |
|--|--------------------------------|-------|
| 11.- ¿Flatulencias, gases o hinchazón abdominal? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 12.- ¿Tiene dolores musculares y/o articulares? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 13.- ¿Se siente cansada o agotada físicamente? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 14.- ¿Tiene dificultad para dormir? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 15.- ¿Tiene dolores de cabeza o de nuca? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 16.- ¿Disminuyó su fuerza física? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 17.- ¿Disminuyó la resistencia física? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 18.- ¿Tiene sensación de falta de energía? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 19.- ¿Tiene sequedad de la piel? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 20.- ¿Ha aumentado de peso? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 21.- ¿Tiene incremento de vello en la cara? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 22.- ¿Cambios en la piel como arrugas o manchas? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 23.- ¿Retiene líquidos? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 24.- ¿Tiene dolor de cintura? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 25.- ¿Orina frecuentemente? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 26.- ¿Se orina al reírse, toser o hacer un esfuerzo? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |

Area Sexual:

- | | | |
|--|--------------------------------|-------|
| 27.- ¿Ha tenido cambios en su deseo sexual? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 28.- ¿Tiene sequedad vaginal durante el acto sexual? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |
| 29.- ¿Evita las relaciones sexuales? | NO...SI...0, 1, 2, 3, 4, 5, 6. | _____ |