

Menopausia y envejecimiento en la mujer

C. LIÑÁN

Instituto Universitario Dexeus. Barcelona. España.

Cuando la mujer envejece involucionan todas las glándulas endocrinas. Esto se ha de considerar dentro del impacto del estrés oxidativo ligado a la formación de radicales libres y al estado de los sistemas protectores antirradicalares que caracterizan al proceso del envejecimiento. Por ello estudiamos el papel que desempeñan las diferentes hormonas durante el período de la perimenopausia y posmenopausia y el efecto de los tratamientos hormonales sustitutivos, así como los tratamientos nutricionales que se consideran adecuados para garantizar el mecanismo de defensa natural frente a los radicales libres de oxígeno.

Asimismo, es importante resaltar la importancia de la prevención de los factores de riesgo que aparecen en esta etapa (obesidad, vida sedentaria, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia, resistencia a la insulina, etc.), para garantizar la mejor calidad de vida que sea posible a la mujer dada su esperanza de vida, que actualmente llega a los 82,5 años.

El tratamiento hormonal sustitutivo debe ser individualizado y debe tratarse a toda mujer en la que el beneficio supere al riesgo, pero debe haber una evaluación pormenorizada de cada caso en particular, a la vista de los resultados publicados en la bibliografía científica, donde se consideran los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento.

Se analizan los datos del Women's Health Initiative (WHI), el Heart and Estrogen Replacement Study (HERS) I y II, así como del Million Women Study.

Se considera, asimismo, la importancia de otras posibilidades terapéuticas alternativas al tratamiento hormonal sustitutivo.

En el estudio del estrés oxidativo, la determinación de indicadores relacionados con la producción de radicales libres de oxígeno y su prevención o neutralización contribuyen a una mejor monitorización del tratamiento hormonal sustitutivo o de la alternativa terapéutica escogida.

MENOPAUSE AND AGING IN WOMEN

Women aging include involutive changes in function of endocrine glands within a process in which oxidative stress, the generation of free radicals and the state of antiradical protective system play a central role.

For that reason we study the role of the different hormones during the period from perimenopause and postmenopause and the effect of the HST (hormonal substitutive therapy), as well as nutritional treatments that are considered suitable to guarantee the mechanism of natural defense the free oxygen radicals.

It is worth to highlight that preventive measures to control risk factors frequently found at this stage of life (obesity, sedentarism, type II Diabetes Mellitus, Hypertension, Dislipemia and Insulin Resistance) improve the quality of life of women with life span around 82,5 years.

The Therapy Substitutive Hormonal must be individualized and indicated to that woman in whom the benefit surpasses the risk, by a detailed evaluation of each particular case. According the scientific reports in which the risk/benefits of the treatment are considered.

The data of the WHI, HERS I and II are analyzed, as well as of the Million Women Study. Other alternative treatments are also considered when HST is not indicated.

The study of oxidative stress and the determination of markers related to the production of RLO and its prevention or neutralization contributes to a better monitorization of the HST or the chosen alternative treatment.

Key words: Menopause. Aging. Hormonal substitute therapy.

INTRODUCCIÓN

Cuando la mujer envejece, no sólo involucionan los ovarios, sino todas las glándulas endocrinas (tiroides, suprarrenal, pineal, etc.), y todo ello hay que incluirlo dentro del impacto del estrés oxidativo ligado a la formación de radicales libres y al estado de los sistemas protectores antirradicalares que caracterizan el proceso del envejecimiento.

A continuación, se desarrollará el papel que desempeñan las diferentes hormonas en la mujer durante el período involutivo de la perimenopausia y la posmenopausia, cuando los valores hormonales disminuyen, y la posibilidad de sustituirlos con tratamientos hormonales y nutricionales adecuados.

Correspondencia: Dra. C. Liñán Pagés.
 Instituto Universitario Dexeus.
 Calatrava, 92, bajos. 08017 Barcelona. España.

Manuscrito recibido el 15-10-2003; aceptado para su publicación el 1-12-2003.

Palabras clave: Menopausia. Envejecimiento. Tratamiento hormonal sustitutivo.

El mundo científico no puede alargar la supervivencia máxima, ya que ésta va ligada a cada especie, pero sí que puede alargar la esperanza de vida. En el año 1900 ésta era de 35,7 años y en 2005 se espera que sea de 82,5 años.

El tratamiento del envejecimiento no sólo se propone aumentar la esperanza de vida sino, además, retratar o evitar el deterioro que se produce con el paso de los años, dando a la mujer mayor calidad de vida y evitando la decrepitud.

MÉTODO DE ABORDAJE

1. Tratamiento hormonal sustitutivo (THS).
2. Tratamiento nutricional, que permite garantizar el mecanismo de defensa natural frente a los radicales libres de oxígeno (RLO).

3. La prevención de los factores de riesgo que acompañan a esta etapa de la vida (obesidad, vida sedentaria, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, dislipemia e insulinorresistencia).

En la actualidad, en los países desarrollados la población de mujeres mayores de 45 años supera los 475 millones. En España, en 1998 el número de mujeres era de 20.364.186, de las que 7.545.463 (32,4%) tenían 50 o más años, es decir, 3 de cada 11 mujeres superan la edad media de la menopausia. Por tanto, cuando hablamos de THS estamos hablando de una posibilidad terapéutica para un número muy importante de la población, teniendo en cuenta la esperanza de vida comentada anteriormente.

La perimenopausia es un período problemático de la vida de la mujer, en el que cada día es más evidente que existen modificaciones biológicas, endocrinológicas y moleculares que tendrán repercusiones clínicas susceptibles de ser tratadas. El climaterio es el período de la vida de la mujer que va desde la madurez sexual hasta la senectud. Este tránsito es paulatino, progresivo y centrado por un fenómeno puntual, la pérdida de la menstruación: menopausia. El término *perimenopausia* engloba la *premenopausia* y el año posterior a la última menstruación y tiene su límite en la *posmenopausia*¹.

Así como la premenopausia tiene un comienzo difuso, la perimenopausia engloba el período en el que aparecen las alteraciones menstruales hasta un año después de la menopausia, al que sigue la posmenopausia. La duración de este período de transición entre la madurez sexual y el cese definitivo de la función ovárica ha sido analizada por diversos autores. La menopausia es muy variable de una mujer a otra, pero suele durar entre 2 y 7 años. En este período las alteraciones menstruales son muy frecuentes, y pueden ser muy variadas:

1. Ciclos cortos (polimenorreas).
2. Ciclos largos (oligomenorreas).
3. *Spotting* pre-posmenstrual.
4. Hipermenorreas/menorragias.
5. Metrorragias.

TABLA 1. Etiología de las alteraciones menstruales

<i>Causas orgánicas y causas funcionales</i>	
Causas genitales	
Neoplasias	
Infecciones	
Patología benigna	
Embarazo	
Causas sistémicas	
Hipotiroidismo	
Cirrosis	
Alteraciones de la coagulación	
<i>Origen iatrogénico</i>	
Tratamiento hormonal sustitutivo	
Anticoncepción	
Hirsutismo	
Tranquilizantes, antidepresivos	
Anticoagulantes	
Dispositivo intrauterino	

También es posible hallar fases de amenorrea de duración variable con valores elevados de gonadotropinas que recuperan temporalmente la función ovulatoria para caer de nuevo en la menopausia de forma definitiva. En las alteraciones menstruales de la perimenopausia hay que separar claramente 2 grandes grupos (tabla 1). Una vez descartadas todas las causas orgánicas, se podrá establecer el diagnóstico de amenorrea disfuncional.

La principal causa de menorragias (reglas de más de 5 días o pérdida de más de 80-100 ml por menstruación) es la insuficiencia luteína, es decir, el déficit de progesterona absoluta o relativa en relación con el valor de estrógenos. En este período de la vida de la mujer es importante considerar si el cuadro va acompañado de síndrome premenstrual (irritabilidad, labilidad emocional, tensión mamaria, dismenorrea, ciclos cortos). La entidad clínica se presenta cuando existe una deficiencia en la fase postovulatoria en la producción y/o efecto de la progesterona. En general, los ciclos premenopáusicos son deficitarios de progesterona, en especial si además existe estrés físico-psíquico, dieta para pérdida de peso o alcoholismo.

La insuficiencia de progesterona deja de modular la secreción de dopamina y betaendorfina hipotalámica, que produce una mayor hiperexcitabilidad y más estrés. El tratamiento hormonal con progesterona mejora todo el cuadro clínico. Además, en estas pacientes con exceso de sangrado hay déficit de hierro. Debe explorarse la hemoglobina, la sideremia y la ferritina para conocer las reservas reales. El hierro forma parte de los receptores de dopamina-2 en el sistema nervioso central (SNC) y su déficit produce valores elevados de ansiedad e irritabilidad.

En esta etapa es frecuente la aparición de enfermedades autoinmunitarias. Aumentan las tiroiditis (hipotiroidismo), así como el hipotiroidismo subclínico y brotes de hipertiroidismo. En el caso de hipotiroidismo subclínico, a sus manifestaciones clínicas (somnia, lentitud motora, astenia, sobrepeso, estreñimiento), se suma el cuadro clínico del síndrome climatérico (su-

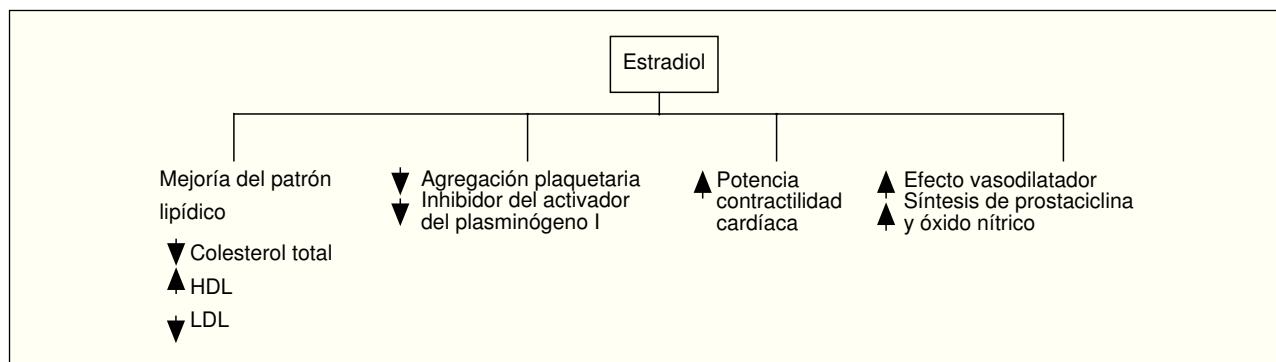


Fig. 1. Acción beneficiosa de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular. Contribuye a un patrón lipídico favorable. Acción sobre musculatura cardíaca y a escala local sobre la pared arterial

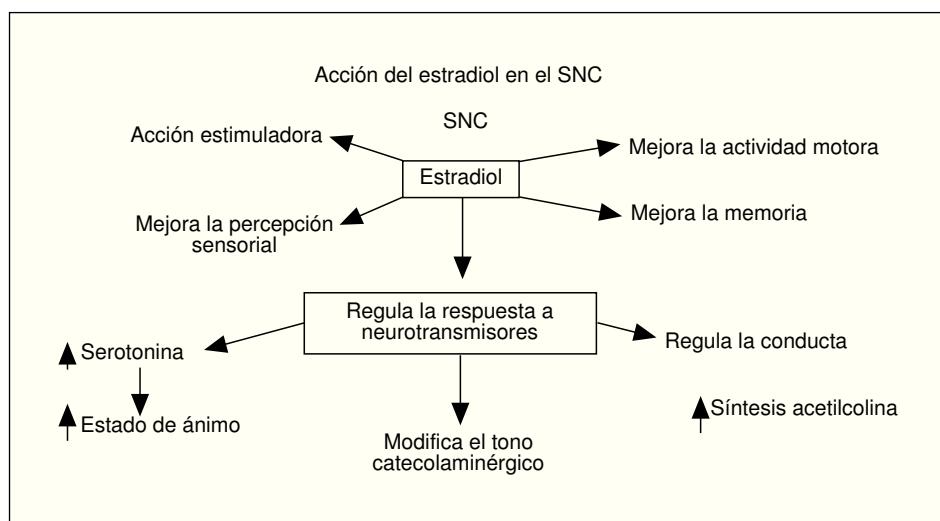


Fig. 2. Acción de los estrógenos sobre el sistema nervioso central. Mecanismos de acción conocidos.

daciones, sofocaciones, irritabilidad, depresión), y todo ello conduce a una mala calidad de vida.

En la transición de la perimenopausia a la posmenopausia hay una disminución de estradiol, estrona y androstendiona, y un mantenimiento de la testosterona, pero aumenta la relación estrona/estradiol. Hay que resaltar la importancia que tiene en esta etapa de la vida la conversión periférica de androstendiona y testosterona a estrona, especialmente en el tejido adiposo. Por ello, la estrona es una fuente importante de estrógenos en la menopausia.

ACCIONES DE LOS ESTRÓGENOS

Cuando los valores de estradiol descienden por debajo de 30 pg/ml, con la consecuente elevación de la hormona foliculostimulante (FSH), y tras un año de amenorrea con una prueba de gestágeno negativo, podemos establecer el diagnóstico de menopausia. La falta de estradiol se traduce en modificaciones involutivas en todo el organismo. Este proceso involutivo tiene repercusiones importantes en general, especialmente en el sistema cardiovascular, el SNC, el esque-

leto, la piel, el aparato genitourinario y el sistema nervioso vegetativo. Los estrógenos ejercen efectos beneficiosos sobre el sistema cardiovascular (fig. 1) y el sistema nervioso central (fig. 2) y cambios en la piel (tabla 2).

Con la edad aparecen cambios vaginales; así, el epitelio vaginal se transforma en epitelio pálido, delgado y seco, hay una mayor tendencia a las infecciones y es frecuente la vaginitis senil. También se produce atrofia vulvar con dispareunia, los labios menores quedan pálidos y secos, y los labios mayores, con reducción del contenido adiposo. El vello del pubis se torna gris y ralo, y en los ligamentos del útero y la vagina se observa disminución del tono, con tendencia al prollapso.

TABLA 2. Efectos beneficiosos de los estrógenos sobre la piel

Microcirculación
Grosor de la epidermis
Tersura
Movilidad
Turgencia
Colágeno

TABLA 3. Prevalencia de los síntomas climatéricos

	Premenopausia (%)	Perimenopausia (%)	Menopausia (%)	1-2 años posmenopausia (%)	5 años posmenopausia (%)
Sofocos	8,1	28,4	42,9	43,4	32,2
Sudación	7,2	25	29,8	31,7	27,8
Sequedad vaginal	4,3	9,1	11,9	12,6	15,8
Insomnio	12,7	20,5	15,5	22,4	27,5
Cambios de humor	9,8	18,2	14,3	23,8	11,7
Nerviosismo	14,1	17,2	17,9	22,4	23,8
Depresión	8,7	19,3	9,5	18,9	11
Baja autoestima	7,2	14,8	9,5	16,9	12,8
Pérdida de memoria	8,8	14,8	4,8	14,7	14,3
Cansancio	23,4	28,4	21,4	27,3	27,8
Polarquiuria	10,2	15,9	9,5	14	12,8
Dolores	17,2	36,4	17,5	23,8	28,2
Cefaleas	15,7	17	7,1	17,5	18,3
Aumento de peso	14,7	18,2	13,1	20,3	17,9

METABOLISMO ÓSEO

Existen 2 factores que son los más importantes para que una mujer pueda presentar riesgo de fractura ósea en la posmenopausia:

1. Pico de masa ósea en la premenopausia.
2. Valores de estrógenos durante la posmenopausia.

En el pico de masa ósea premenopáusico influyen factores genéticos y ambientales (factores dietéticos, actividad física, composición corporal, tabaco, alcohol, situación laboral).

Los valores de estrógenos en la posmenopausia son los encargados de la modulación de la osteoclastogenia². Un déficit estrogénico permanente provoca que los osteoclastos trabajen más mientras que los osteoblastos no consiguen reparar el daño, y el resultado es el hueso osteoporótico.

Los estrógenos pueden afectar al metabolismo óseo actuando sobre el intestino, aumentando la absorción de calcio y vitamina D; sobre el riñón, con disminución de la pérdida de calcio; en las paratiroides, incidiendo sobre el propio hueso a través de la producción por parte de los osteoblastos de los factores de crecimiento y las citocinas, e indirectamente sobre la vía paracrina, con la formación, actividad y muerte de los osteoclastos.

SÍNTOMAS DE LA MENOPAUSIA

La prevalencia de los síntomas más frecuentes en el climaterio se expone en la tabla 3. La expresión más precoz de la hipofunción ovárica se da a través de las alteraciones neurovegetativas; entre ellas, la sofocación es la más frecuente y la que mayor repercusión social tiene.

TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO

Frente a todos estos efectos y repercusiones que la falta de estrógenos tiene en la mujer, se plantean el THS y otras posibilidades terapéuticas con el fin de conseguir paliar esta situación involutiva de la mujer.

Las posibilidades terapéuticas de que se dispone:

- Estrógenos.
- Progestágenos.
- Tibolona.
- Fitoestrógenos.
- Moduladores selectivos del receptor estrogénico.

El tratamiento debe ser individualizado y debe tratarse a toda aquella mujer en la que el beneficio supere al riesgo. El THS es el tratamiento de elección en las mujeres con menopausia precoz y ooforectomía bilateral con alto riesgo de osteoporosis, así como en las pacientes con menopausia reciente sintomáticas (período menor a 3 años).

Los estrógenos naturales son los estrógenos de elección, ya sean estrógenos conjugados equinos o naturales, siendo la vía transdérmica la que más minimiza los factores de riesgo. Con la terapia estrogénica es necesario alcanzar dosis en sangre de 40-50 pg/ml, que son suficientes.

Hoy día existe otra vía disponible: la administración de estrógenos en pulsos cada 24 h por vía intranasal, que evita, por una parte, el paso hepático y, por otra, los problemas de adherencia de la vía transdérmica. Este sistema ha demostrado los mismos efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipoproteico y la masa ósea. La menor dosis eficaz es de 300 µg/día de estradiol por vía nasal.

Respecto a los gestágenos la medroxiprogesterona se ha utilizado extensamente, pero hoy día es más aconsejable la progesterona natural micronizada (tabla 4). En las pacientes con útero hay que añadir un gestágeno, ya que reduce el riesgo de padecer patología endometrial. La duración del gestágeno debe de ser, en el caso de la progesterona natural, como mínimo de 14 días, pues menos podría producir hiperplasia quística.

La progesterona natural es el gestágeno de elección, y la vía vaginal es la más recomendable, a dosis de 100 mg/día, hasta alcanzar tasas en plasma de 2-4 ng/ml.

En cuanto a la duración del THS, debe individualizarse y en cada revisión el médico deberá valorar los beneficios y los riesgos, y consensuar el seguimiento con la paciente³. El THS a bajas dosis puede ser el tra-

TABLA 4. Tipos de gestágenos utilizados

Gestágenos
Derivados progesterona
Derivados 19-noretisterona
Dienogest (actividad antiandrogénica)
Drospirenona (derivado 17- α -espirolactona)
Actividad antimineralocorticoideas
Levonogestrel (Mirena)
(con sistema de liberación prolongada intrauterina)
Trimegestona
Añadir un gestágeno (pacientes con útero)
Reduce el riesgo de patología endometrial
Gestágenos más utilizados
Medroxiprogesterona 5-10 mg
Progesterona natural micronizada 100-300 mg
Dihidroprogesterona 10 mg

tamiento de primera elección. A la vista de los resultados publicados en la bibliografía científica, donde se consideran los potenciales riesgos y beneficios, y el cambio neto estimado en la esperanza de vida para establecer el uso de THS a largo plazo. Se ha recomendado llevar a cabo una evaluación pormenorizada e individual de cada caso⁴.

Un año después del WHI (Women's Health Initiative) y tras 5 años del HERS I y II (Heart and Estrogen Replacement Study), se han podido analizar los riesgos y beneficios del THS en la salud de la mujer posmenopáusica.

En el WHI se analizó la calidad de vida de 16.609 mujeres de edades comprendidas entre 50 y 79 años, con útero, tratadas con THS combinado, estrógenos conjugados equinos más acetato de medroxiprogesterona en 3 momentos diferentes: antes de comenzar el estudio, al año y a los 3 años de tratamiento. Según los resultados publicados, esta combinación hormonal produce efectos beneficiosos sobre la calidad de vida de las pacientes al año de tratamiento y no los produce a los 3 años. El estudio se suspendió después de un seguimiento de 5,2 años⁵. El incremento del riesgo en la tasa de mujeres que sufrió algún caso de enfermedad coronaria aumentó un 29% entre las que siguieron THS en comparación con el grupo control. Se observó también que el incremento de riesgo en el número de ictus fue un 41% mayor en las mujeres que seguían dicha combinación. Este grupo presentó, asimismo, un incremento de riesgo de sufrir tromboembolias venosas del doble. Asimismo, se constató un incremento de riesgo del 26% para cáncer de mama, una disminución del riesgo de contraer cáncer de colon del 37% y una disminución de riesgo de fractura ósea del 34%. Con todos estos datos se suspendió el tratamiento. El riesgo de cardiopatías y de cáncer de mama deben ser considerados frente al beneficio de la reducción del riesgo de fracturas.

Ante estos resultados conviene hacer algunas aclaraciones. En primer lugar, que las pacientes incluidas en el WHI eran mujeres posmenopáusicas sin síntomas, con una edad media muy elevada (64,5 años). Entre la minoría que presentaba síntomas (12%), el THS mejoró la sintomatología vasomotora. En segundo lugar, que el THS analizado en el WHI no se utiliza actual-

mente en España. Por tanto, el THS no está indicado en mujeres posmenopáusicas sin síntomas, pero sí en mujeres que se encuentran en la perimenopausia y la menopausia reciente con sintomatología.

En cuanto a la valoración del HERS I y II, se llegó a la conclusión de que el THS no ofrece especial protección contra ataques cardíacos en pacientes en la posmenopausia con afecciones cardíacas. En 1998, los autores de este estudio indicaron que el riesgo de afección cardíaca aumentaba en el grupo de THS durante el primer año de tratamiento, riesgo que parece desciende en los siguientes años; no obstante, en el HERS II se observó que no sólo no se registraron beneficios cardiovasculares sino que se produjeron otros efectos secundarios como mayor número de trombosis pulmonar y de las extremidades inferiores, así como el doble de afecciones en la vesícula biliar.

Tras todas estas consideraciones, en el momento actual el valor que los expertos dan al THS para la profilaxis de las denominadas complicaciones de la menopausia se puede resumir en:

1. Aparato cardiovascular: el THS puede incrementar el riesgo de coronariopatía y de ictus isquémico en los primeros 2 años. No hay evidencia de que proteja a las mujeres de cardiovasculopatía. La estrogenoterapia triplica el riesgo a corto plazo de tromboembolia venosa (la Asociación Americana de Cardiología ha recomendado no prescribir THS con el único propósito de prevenir la coronariopatía).

2. Aparato locomotor: los estrógenos previenen la disminución de la masa ósea, y hay evidencia de reducción de riesgo de fractura (tratamientos muy prolongados).

3. Calidad de vida: los estrógenos tienen efecto positivo sobre la psique y sensación de bienestar en mujeres con sintomatología vasomotora y trastornos del sueño.

4. Sintomatología urinaria: la estrogenoterapia carece de efecto beneficioso sobre la incontinencia de orina.

5. Cáncer de mama: aumenta el riesgo relativo con tratamientos de más de 5 años.

6. No hay evidencia científica de que los estrógenos mejoren o retrasen la enfermedad de Alzheimer.

7. El THS se asocia con un incremento del riesgo de cáncer de vesícula biliar (riesgo relativo de 3,2). Este índice se incrementa cuanto mayor es la duración del tratamiento⁶.

Según la bibliografía, en un metaanálisis el THS empleado en períodos no superiores a 5 años carece de efecto sobre el riesgo de cáncer de mama⁷. Asimismo, la administración del gestágeno no reduce el riesgo de esta enfermedad, e incluso hay estudios que ponen de relieve que se llega a producir un discreto aumento utilizando gestágenos sintéticos en el tratamiento continuado.

En agosto de 2003 aparecieron los resultados del Million Women Study, estudio británico observacional llevado a cabo para valorar los efectos de diferentes tipos de THS sobre la incidencia y la mortalidad del cáncer de mama^{8,9}, en el que se puso de manifiesto un aumento de dicho cáncer.

A pesar de lo expuesto, se puede concluir que el THS es un tratamiento seguro y eficaz si se hace de forma adecuada. Es el tratamiento de elección para los síntomas del climaterio en la perimenopausia y la menopausia reciente con sintomatología (períodos menores de 3 años), en pacientes con menopausia precoz, en pacientes con alto riesgo de osteoporosis y por propia decisión.

Ahora bien, dado que hay pacientes que no desean THS o que no cumplen la terapéutica o los tratamientos prolongados por miedo al cáncer de mama, es necesario proponer alternativas al THS.

OTRAS POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

La tibolona tiene una acción directa sobre los receptores estrogénicos, gestágenos y androgénicos, y produce efectos beneficiosos sobre el síndrome climatérico. Además, tiene un efecto positivo sobre el aparato cardiovascular y la pérdida de masa ósea.

Los fitoestrógenos son compuestos derivados de plantas que tienen efecto estrogénico o antiestrogénico, según el receptor estrogénico sobre el que actúen.

Las isoflavonas son los fitoestrógenos más potentes cuyos compuestos más importantes son la genisteína y la daidzeína. Producen disminución de los sofocos, ejercen protección cardiovascular y acción frenadora sobre la mama, aunque faltan más datos para asegurar su acción preventiva sobre la osteoporosis. Las dosis recomendadas son entre 35-80 mg/día. Las bacterias intestinales favorecen el paso de la forma inactiva a la activa. Por otro lado, existen factores que pueden influir en su biodisponibilidad (estado de la microflora intestinal, antibióticos, la fibra que puede dificultar su absorción, etc.). Todavía quedan muchas preguntas por responder con respecto a la repercusión clínica de los hallazgos epidemiológicos y experimentales. Tal vez la exposición a las isoflavonas en la época neonatal o prepuberal aumente la proporción de células diferenciadas en la glándula mamaria, lo que haría disminuir el cáncer de mama como ocurre en las mujeres orientales.

Otra posibilidad terapéutica la constituyen los moduladores selectivos del receptor estrogénico. Éstos constituyen un nuevo grupo de fármacos con estructuras moleculares que presentan, como característica principal común, el hecho de comportarse como ligandos específicos de alta afinidad de los subtipos de receptores estrogénicos alfa y beta, desencadenando una acción específica del tejido. Son agonistas estrogénicos en el hueso y el sistema cardiovascular, y son antagonistas estrogénicos en el endometrio y la mama. El principal representante de estos compuestos utilizado en el tratamiento de la posmenopausia es el raloxifeno.

El raloxifeno es un antireabsortivo en tejido óseo por inhibición de los osteoclastos que mejora el perfil lipídico y el riesgo cardiovascular, con ausencia de estimulación endometrial y proliferación mamaria. No debe utilizarse en las mujeres sintomáticas, ya que no

reduce la sintomatología clínica, ni tampoco en pacientes con riesgo tromboembólico.

Respecto a los tratamientos específicos de la osteoporosis, que merecen un estudio por sí mismos, sólo enumeraremos aquí los posibles tratamientos preventivos, como el alendronato, el etidronato, el risedronato, el calcio, la vitamina D, la calcitonina, etc.

Los RLO, al actuar sobre las membranas de las células diferenciadas, producen una desorganización gradual de las mismas, dando lugar a su peroxidación lipídica. Por otro lado, al actuar sobre las mitocondrias, produce una disminución de la energía y, por tanto, una disminución de su capacidad regeneradora¹⁰.

Si la producción de RLO es un hecho consustancial con la propia supervivencia celular, es evidente que en nuestras células existen mecanismos protectores o de compensación que eviten los riesgos constantes de dichos radicales libres. El balance entre la producción y la neutralización de RLO puede ser decisivo para la longevidad y calidad de vida de un individuo.

Existen determinaciones analíticas que permiten evaluar el estrés oxidativo y así conocer el alcance de la agresión, e indirectamente conocer la capacidad de los sistemas enzimáticos implicados¹¹.

Los parámetros que se evalúan y que, una vez conjugados, son marcadores del estrés oxidativo y de los mecanismos de defensa son:

- GSH (glutatión reducido): valora la cantidad de RLO producidos.
- GSSG (glutatión oxidado).
- GSSG/GSH.
- GST (glutatión S-transferasa).
- GHSPx (glutatión peroxidasa).
- SOD (superóxido dismutasa).
- CAT (catalasa).
- GR (glutatión reductasa)
- TBARS (*thiobarbituric acid-reactive substances*): indica la situación de los RLO en las membranas celulares.
- Test de hemólisis: indica la capacidad antirradical de los eritrocitos midiendo la resistencia de los eritrocitos a la hemólisis. La hemoglobina liberada no debe ser superior al 20% a las 3 h.

Al considerar la menopausia dentro del estudio general del envejecimiento, hemos de valorar que los estrógenos poseen actividad antioxidant o prooxidante a dosis elevadas y su poder anti-RLO se centra en la prevención de la peroxidación lipídica de membrana.

Por tanto, la determinación de indicadores relacionados con la producción de RLO y con su neutralización o prevención constituye un elemento diagnóstico y pronóstico a la hora de valorar la clínica del envejecimiento y, por tanto, de la menopausia, contribuyendo a una mejor monitorización del THS o de la alternativa terapéutica escogida.

Del equilibrio entre la producción de RLO y la capacidad protectora de los sistemas antirradicales se establece la situación de riesgo relativo¹¹. Con ello podemos establecer controles del envejecimiento y de los

TABLA 5. Defensas antioxidantes en humanos

Antioxidantes enzimáticos	Antioxidantes no enzimáticos	Antioxidantes de la dieta
Catalasa	Glutatión	β-caroteno
Glutatión peroxidasa	Urato	Vitamina E
Superóxido dismutasa	Ubiquinol	Vitamina C
	Proteínas plasmáticas	Polifenoles
		Flavonoides
		Químicos sintéticos

tratamientos empleados, así como la valoración de la eficacia de los tratamientos antioxidantes.

Utilizamos: vitaminas, aminoácidos, minerales, polifenoles, etc.

Las defensas antioxidantes de nuestro organismo son indispensables para preservar nuestra salud. Los antioxidantes de la dieta son compuestos que al ingerirlos disminuyen los efectos adversos de los RLO. El cuerpo humano cuenta con múltiples mecanismos de defensa contra la oxidación, siendo los antioxidantes alimentarios los más importantes desde el punto de vista de la prevención de salud. Dentro de las células, el sistema antioxidante es principalmente de tipo enzimático, y en el espacio extracelular el sistema antioxidante es de tipo no enzimático. A su vez, esta defensa antioxidante está formada por distintos compuestos antioxidantes, endógenos y exógenos, que atrapan y neutralizan radicales libres. Los de origen endógeno, como el glutatión, el urato, el ubiquinol y las proteínas plasmáticas, son sintetizados por el organismo humano y cuando son modificados se ponen en funcionamiento mecanismos de síntesis para reemplazarlos. Los de origen exógeno, es decir, los provenientes de la dieta, como las vitaminas C y E, los carotenoides, los polifenoles, los flavonoides y los antioxidantes químicos sintéticos, al no ser sintetizados por las células, para ser reemplazados necesitan ser nuevamente ingeridos en la dieta. En la tabla 5 se exponen las defensas antioxidantes de los seres humanos.

Por último, cabe insistir en que en la valoración global de la menopausia dentro del contexto del envejecimiento merece especial atención el tiroides, por la mayor incidencia de enfermedades autoinmunitarios en esta etapa de la vida y porque es muy frecuente la aparición de hipotiroidismo subclínico. Asimismo, es imprescindible hacer una prevención de los factores de riesgo: hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, hiperuricemia, diabetes mellitus tipo 2, etc., centrando la atención en el síndrome plurimetabólico. En este sentido, hay que tener en cuenta que el 40% de los mayores en la población occidental presenta resistencia a la insulina. Una alimentación correcta, equilibrada y variada previene o reduce el riesgo de padecer numerosas enfermedades a corto y largo plazo¹².

En el tratamiento del sobrepeso o la obesidad que puede presentar la mujer menopáusica, un pilar básico e insustituible es el régimen hipocalórico, así como unos hábitos de vida sanos, evitando el tabaco y el alcohol. Asimismo, evitar el sedentarismo y realizar ejercicio físico son factores imprescindibles, porque contribuyen a la pérdida de peso, con mejoría del funcionamiento del

aparato cardiovascular, reforzando las partes blandas del esqueleto, y aliviando el estrés y la tensión.

Es importante practicar diariamente ejercicio físico aeróbico, estiramientos y ejercicios de resistencia muscular bajo la supervisión de un profesional cualificado que lo adapte al paciente. Posiblemente, en los años futuros podamos hablar de un programa de restauración hormonal en cascada y restituir las deficiencias de otras glándulas de secreción interna con hormona de crecimiento, dehidroepiandrosterona, melatonina, etc.; no obstante, por el momento en España esto no se puede llevar a cabo, pues faltan estudios que nos justifiquen su empleo, aunque con hormona de crecimiento se empiezan a conseguir resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez Borrego R. Perimenopausia. El climaterio desde su inicio. Madrid: Schering España, 2001; p. 147-56.
2. Grady D, Cummings SR. Postmenopausal hormone therapy for prevention of fractures: How good is the evidence? *JAMA* 2001;285:1999-10.
3. Palacios S, Menéndez C, Cifuentes I. Cumplimiento de la terapia hormonal sustitutiva. *CMR* 1998;4:339-56.
4. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-33.
5. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al, for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomised trial. *JAMA* 2003;289: 3243-53.
6. Gallus S, Negri E, Chatenoud L, Bosetti C, Franceschi S, La Vecchia C. Post-menopausal hormonal therapy and gallbladder cancer risk. *Int J Cancer* 2002;99:762-3.
7. Sillero-Arenas M, Delgado M, Rodríguez R, Bueno A, Gálvez R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a metaanalysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:286-94.
8. Beral V. Breast cancer hormone replacement therapy in the Million Women Study. Million Women Study Collaborators. *Lancet* 2003;362:419-27.
9. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
10. De Paulet AC. Radicaux libres et vieillissement. *Ann Biol C* 1990;48:323-30.
11. Mallol J. Determinaciones de parámetros relacionados con la producción de radicales libres de oxígeno. Aplicaciones en obstetricia y ginecología. *Clin Invest Ginecol Obstet* 1998;25:181-9.
12. Sociedad Española para el estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de los criterios de intervención terapéutica. *Nutr y Obes* 2000;3:285-99.