

Problemas que plantea la prolongación de la vida en la mujer

Problems posed by women's longer lifespan

Fecha de recepción: 24/8/00
Aceptado para publicación: 24/9/00

Botella Llusíá J. Problemas que plantea la prolongación de la vida en la mujer. *Prog Obstet Ginecol* 2000;43:437-441.

LA PROLONGACIÓN DE LA ESPERANZA DE VIDA

En 1990, la vida media de la mujer no pasaba de los 55 años; el pasado año ha alcanzado (en España) 85. Como la menopausia sigue teniendo lugar en promedio a la misma edad (51 años), la mujer ahora vive 30 años más en promedio y *pasa más de una tercera parte de su vida* en período postmenopáusico. Añádese a ello la disminución de la natalidad y el envejecimiento de la población y nos encontraremos con que actualmente en nuestro país un 40% de la población femenina es menopáusica. Una población tan importante genera crecientes cuidados médicos y aumento de los costes sanitarios, pero además nos plantea la necesidad y *sobre todo la demanda* de proporcionar a este enorme sector humano *una buena calidad de vida*.

LA CALIDAD DE VIDA DE LA MUJER POSTMENOPÁUSICA

¿De qué le vale a la mujer vivir muchos años si en realidad lo que hace es arrastrar una vida mise-

nable? Lo que hoy se demanda a los cuidados sanitarios *no es sólo tratar a la mujer senescente de sus enfermedades, sino sobre todo proporcionarle una buena calidad de vida*^(4,10). Esta llamémosla «vida amable» no sólo se compone de cuidados a la salud, sino también de su *entorno familiar y social*, pero claro es, estos aspectos escapan a nuestro tema. Lo que el ginecólogo puede hacer es sólo una parte de esta enorme misión. Y fundamentalmente consiste en lo siguiente:

- Curar sus enfermedades.
- Prevenir el cáncer (principalmente de mama, útero, ovario y colon).
- Prevenir las afecciones circulatorias (enfermedad coronaria e ictus).
- Prevenir las afecciones del SNC (enfermedad de Alzheimer).
- Prevenir la osteoporosis.
- Prevenir la atrofia genital y urinaria.

En realidad la lista podría ser mucho más larga, pero creemos que con estos siete puntos se dice lo fundamental. En los últimos años varias reuniones se han ocupado de este tema^(10,12,20,23), que parece ser

438 una preocupación casi obsesionante en este cambio de siglo.

Los *medios terapéuticos* para conseguir los anteriores fines son muchos, pero los más esenciales son:

- Los estrógenos (terapia hormonal sustitutiva THS).
- La melatonina.
- La DHEA.
- La hormona del crecimiento.
- Dieta.
- Género de vida.

Voy a ceñirme sólo a los primeros puesto que la melatonina, la DHEA y la HGH fueron ya presentadas por nosotros en la Academia de Medicina⁽⁴⁾ y los dos últimos pueden verse en profundidad en otras publicaciones⁽³⁾.

ESTRÓGENOS Y TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

Hace ya muchos años que se viene insistiendo en la necesidad de dar estrógenos a las mujeres después de la menopausia. Como los estrógenos al lado de su acción indudablemente beneficiosa sobre muchas alteraciones de la edad climatérica tiene también acciones proliferativas sobre los epitelios del endometrio y la mama y se ha temido la repercusión sobre el cáncer de estos órganos, y en el mejor de los casos determinan retorno de la regla y alteraciones pseudomenstruales, hace ya muchos años^(6,11) que los asociamos con *gestágenos*, por lo que al tratamiento más que estrogenoterapia lo denominamos *terapia hormonal sustitutiva*. Basados en investigaciones nuestras⁽²¹⁾ nosotros hemos criticado este tratamiento si se hace en forma sistemática y hemos creído que se deben seleccionar los casos que lo necesitan. Habíamos demostrado que un 33% aproximadamente de las mujeres postmenopáusicas formaban sus propios estrógenos. No en el ovario, sino en la *grasa ginoide* y a expensas de los andrógenos formados en la teca residual del ovario y en menor parte a expensas del DHEA de origen corticoadrenal. De ello se deducía que no todas las mujeres necesitaban THS, sino solamente aquellas que son, sin embargo, mayoría, un 66%, que carecen de este mecanismo conservador. Sin embargo, en nuestros trabajos no hemos tenido en cuenta algunas acciones preventivas muy importantes de los estrógenos sobre afecciones tales como *enfermedad coronaria*,

ictus y enfermedad de Alzheimer que nos obligarán a lo largo de estas líneas, si no a renunciar a nuestro clásico criterio, sí a introducir en él cambios de importancia. La causa de este cambio de estrategia es que en grandes series tratadas y no tratadas se observa una menor incidencia de patología neurológica, de osteoporosis, de enfermedad miocárdica y de ictus en las mujeres tratadas que en las no tratadas como a continuación vamos a ver.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y MENOPAUSIA

El SNC está muy directamente implicado en la producción de la menopausia. La clásica teoría de que los cambios hormonales eran la consecuencia de la desaparición de la reserva folicular⁽³⁾ parece ponerse hoy en duda. Ya en 1991 Clavero⁽⁷⁾ había combatido esta idea. Y posteriormente⁽¹³⁾ se ha visto que los ciclos cesan por un impulso hipotalámico. Este impulso general por alteraciones en el equilibrio de monoaminas segregadas por el SNC que alteran los pulsos de gonadotropinas. Un factor también muy importante en la génesis del cese de las reglas es el aumento de *inhibina*⁽²⁵⁾. La menopausia es así un *fenómeno neuroendocrino* y, por tanto, el SNC está profundamente relacionado con ella.

THS Y ALTERACIONES CEREBRALES

El aumento de la expectativa de vida y la aparición de masas de población femenina de más de 70 años se ha revelado como el principal factor epidemiológico causante de la aparición de *envejecimiento cerebral*⁽³⁶⁾, *demencia senil*⁽²⁾, *pérdida de memoria*⁽²⁸⁾, trastornos en la *cognición*^(29,30) y recientemente se ha hablado de prevención de la *sordera*⁽²⁷⁾.

El cerebro es el órgano de la economía que tiene más receptores estrogénicos repartidos entre sus diferentes estructuras, pero especialmente en el *hipocampo*, *putamen*, *rafe medio* y *locus ceruleus*⁽¹⁷⁾. Las funciones de los estrógenos a estos niveles serían vacías, pero se cree que la más importante es el estímulo del crecimiento de las dendritas⁽¹⁹⁾. Todo ello explicaría no sólo la prevención de los trastornos más arriba indicados por los estrógenos, sino que éstos prevenían la enfermedad de Alzheimer como han demostrado muchos trabajos recientes^(8,9,14,15,24). Desgraciada-

mente estas afirmaciones se basan en estadísticas poco fiables^(14,15), ya que lo que estudian es la prevalencia de la afección de dos grupos que en el pasado habían o no tomado THS. Mientras que no se puede hacer un doble ciego clínico experimental, y para ello harán falta unos años de experiencia, no se podrá afirmar que los estrógenos tengan decididamente un papel en la prevención del Alzheimer.

THS Y TRASTORNOS CIRCULATORIOS

La mujer, que durante los años de juventud y madurez padece con menos frecuencia que el hombre aterosclerosis y enfermedad coronaria. Después de la menopausia se iguala a él en frecuencia⁽³²⁾, de donde se deduce que los estrógenos protegen al árbol vascular. Hoy día el mecanismo de acción es bien conocido⁽³⁴⁾ y la prevención del infarto de miocardio es una de las virtudes que corrientemente se atribuyen a la THS.

Del mismo modo, y más recientemente, se ha observado el papel preventivo del ictus que tienen los estrógenos. Esta acción es muy importante porque esta afección es la más frecuente causa de muerte de las personas de edad, tanto hombres como mujeres. Los primeros estudios fueron realizados en ratas^(1,31) en los que se demostró que la castración agravaba la fragilidad de la circulación cerebral y que este daño podía ser contrarrestado por estrógenos. Posteriormente se han aportado muchos estudios humanos⁽¹⁸⁾ aunque se ha dicho que todavía las estadísticas no son suficientemente demostrativas⁽²²⁾.

OSTEOPOROSIS

La relación de la menopausia con la *osteoporosis* es sobradamente conocida^(3,16), por lo que no merece la pena insistir. Es una de las ventajas que se ha señalado en la THS y también una de las razones que más se esgrimen a favor de ella. Como ya hemos dicho nosotros en otro lugar la prolongación de la vida aumenta enormemente la producción de fracturas. Y el coste de sus tratamientos y las incapacidades producidas es enorme y creciente en todos los países. Los estrógenos tienen en la afección ya producida escaso poder curativo, pero en cambio nadie duda en atribuirles la mayor capacidad preventiva.

MEJORA DE LA CALIDAD DE VIDA

En la actualidad, y mucho más en los años futuros, nuestras pacientes nos exigen ya y nos los van a demandar todavía mucho más no sólo mantenerse en vida, sino en buen estado general, en lo que se llama ahora *buena calidad de vida*. No sólo hay que curar y prevenir las enfermedades propias de esta mujer, sino que ésta quiere preservar su capacidad de trabajo, su actividad mental y su belleza⁽¹⁰⁾. Hay que ayudarla a superar los problemas psíquicos, y de ello nos hemos ocupado ya en una comunicación anterior en esta Academia⁽⁴⁾. Decíamos entonces que no basta la THS, sino que hay sustancias como la melatonina y la hormona del crecimiento (HGH) que se deben dar también, si no en todas, al menos en muchas ocasiones.

Pero es sobre todo la DHEA la que en tiempos modernos juega un importante papel. Baulieu la ha llamado «A fountain of youth», una fuente de juventud, lo cual sin duda es exagerado, pero las experiencias clínicas de estos últimos años parecen ser decisivas. Probablemente su acción depende de su eventual paso a estrógenos o a andrógenos y tiene una relación con la acción de los SERMs, que va a ser estudiada más adelante.

LOS SERMS

Llamamos así⁽⁶⁾ a una serie de moléculas esteroideas de síntesis que se manifiestan unas veces como antiestrógenos y otras como estrógenos débiles. Este doble comportamiento al parecer paradójico deriva de que no son ni inactivadores ni activadores de los receptores estrógenicos, sino solamente, y como acabamos de decir, moduladores de su acción (*selective estrogen receptor modulators*). El primer compuesto de esta serie sintetizado fue el clomifeno, que actúa como antiestrógeno débil a nivel de los centros hipotalámicos determinando un aumento de la LHRH-gonadotropinas. Casi 15 años más tarde se unió a él su próximo pariente, el tamoxifeno, que actúa como antiestrógeno a nivel de la mama y, por tanto, se emplea como terapia coadyuvante en el carcinoma de este órgano. Pero se ha visto que en cambio a nivel del endometrio ejerce una acción estrogénica, por lo que las mujeres con cáncer mamario tratadas con este cuerpo desarrollan hiperplasia y a veces adenocarcinoma endometrial. Posteriormente, el ra-

440 loxifeno y el toremifeno tienen la acción beneficiosa sobre la mama y no afectan para nada al endometrio. Por fin una larga serie de compuesto de este tipo, los llamados de la serie ICI, se comportan como preventivos de la osteoporosis sin ejercer acción antiestrogénica.

EL PROCESO NEUROENDOCRINO DE LA MENOPAUSIA

Una de las consecuencias de aumentar en tantos años la fase postmenopáusica de la mujer ha sido el descubrir las relaciones entre el climaterio y el sistema nervioso. Aunque ya hemos dicho que no siempre en el 60% de las mujeres, que son a su vez el 40% de la población femenina, por tanto, muchos millones de seres, en España o en cualquier otro país se descubre que la carencia crónica de estrógenos afecta no sólo el aparato genital, sino de una manera más general y más importante aún el sistema nervioso central (SNC). Ya hemos dicho que estos estudios son recientes y se basan en dos órdenes de observaciones: la vía experimental en la rata, con las limitaciones que ello conlleva, y la observación humana, que es de tipo epidemiológico y que está sujeta todavía a análisis estadísticos no concluidos.

No obstante, empezamos a comprender que aun- que los estrógenos actúan sobre el SNC lo hacen de

modo diferente a su forma de actuar en los órganos sexuales, útero, etc., en los cuales hasta ahora conocíamos sus receptores y su mecanismo de acción. El modo de expresión genética es diferente^(24,33) y sus receptores actúan a través del AMP cíclico y de su cascada^(12,13,38). Constituyen un factor para el desarrollo de las *dendritas*^(20,21), lo que explica que su carencia influya en la pérdida de memoria, trastornos del tipo del Alzheimer que ya antes hemos mencionado.

Se perfila así un *doble aspecto de la función estrogénica*: de un lado este grupo hormonal no sólo el estradiol, como es bien sabido, estimula el desarrollo del tracto genital, de la mama y de los caracteres sexuales femeninos, pero, por otra parte, los estrógenos actúan como sustancias neurotropas con un mecanismo de acción que nada tiene que ver con el anterior⁽¹⁹⁾. Pero con este campo aún no del todo explorado se abren grandes perspectivas y posibilidades para la patología y la clínica. Las afecciones de estas mujeres, afecciones que pueden ser hipoestrogénicas, afectan no sólo al SNC, sino también al árbol circulatorio, a los lípidos, a la matriz ósea y a toda una serie de síndromes, como los incluidos actualmente bajo el nombre de «síndrome X», cuya importancia está todavía muy lejos de sospechar.

Se abre así un capítulo de la medicina interna que requerirá un nuevo entrenamiento de los médicos y quizá llegue a ser el origen de una nueva especialidad de la medicina del mañana.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Alkayed NI, Harukoni I, Kimes AS, et al. Gender-linked brain injury in experimental stroke. *Stroke* 1998;29:156-66.
- 2 Birge SJ. The role of ovarian hormones in hormonal cognition and dementia. *Neurology* 1997;48(suppl 7):S1-S3.
- 3 Botella Llusíá J. Endocrinología del climaterio. En: La edad crítica, climaterio y menopausia. Barcelona: Salvat; 1990. p. 24-43.
- 4 Botella Llusíá J. Sobre la calidad de vida de la mujer postmenopáusica. *Anales de la Real Acad Nac de Med* 1996;113:825-37.
- 5 Botella Llusíá J. Controversias sobre la THS. *Acta Ginecológica* 1998;55:137-42.
- 6 Botella Llusíá J. Antiestroenos o SERMs. *Acta Ginecológica* 1999;56:151-60.
- 7 Clavero Núñez JA. Endocrinología de la menopausia. *Acta Ginecológica* 1991;48:309-16.
- 8 De Kosky ST. Management of Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;48(suppl 6):S1-S35.
- 9 Fillit H. Estrogens in the pathogenesis and treatment of Alzheimer's disease in postmenopausal women. *Ann N Y Acad Sc* 1994;743:233-9.
- 10 Gelfand MM. Quality of life in the menopause. En: Popkin ER, Peddle LJ, eds. *Women's health today*. (Proceed XIV Internat Congr Obstet Gynecol, Montreal 1994). New York and London: Parthenon Publ Comp; 1994.
- 11 Grady D, Rubib SM, Oettito DB. Hormone therapy to prevent disease and prolonging life in postmenopausal women. *Ann Int Med* 1992;117:1016-37.
- 12 Grossman DC, Valtin H, eds. Great issues of medicine in 21st Century. *Ann N Y Acad Sc* 1999; vol. 882.
- 13 Hee JP, MacNaughton J, Bangah M, Burger HG. Perimenopausal patterns of gonadotropins, immunoreactive inhibin, estradiol and progesterone. *Maturitas* 1993;18:9-20.
- 14 Henderson VW. The epidemiology of estrogen replacement

- therapy and Alzheimer's disease. *Neurology* 1997;48(suppl 1): S7-S35.
- 15 Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease «The Baltimore Longitudinal Study of Ageing» *Neurology* 1997;48:1517-21.
- 16 Lindsay R. The menopause and osteoporosis. *Obstet & Gynecol* 1996;87(suppl 1):16S-19S.
- 17 McEwen BS, Alves SE, Bullock K, Wieland NG. Ovarian steroids in the brain: implications for cognition in ageing. *Neurology* 1997;48(suppl 7):8S-15S.
- 18 McNeill AM, Kim N, Duckles SP, Krause DN. Chronic estrogen treatment increases levels of endothelial NO synthase in rat cerebral microvessels. *Stroke* 1999;30:2186-90.
- 19 Murphy DA, Segal M. Regulation of dendritic spine density in cultured rat hippocampal neurons by steroid hormones. *J Neurosci* 1996;16:4059-68.
- 20 Negro-Vilar A. Women health in the next millenium: endocrinology is leading the way. *Endocr Revs* 1999;20:1-2.
- 21 Oriol Bosh A, Tresguerras JAF, Sánchez Garrido F, Botella Lluís J. Testosterone and estradiol 17- β in human ovary. *Maturitas* 1979;2:2-12.
- 22 Paganini-Hil A. Estrogen replacement therapy and stroke. *Progr Cardiovasc Dis* 1995;38:223-42.
- 23 Popkin DR, Peddle LJ, eds. Women's health today. Proceed of the XIV World Congress Obstet & Gynecol (FIGO). Montreal, 1994. Parthenon Press, New York, London, 1994.
- 24 Portera A. Terapia hormonal sustitutiva y enfermedad de Alzheimer en prensa. *Acta Ginecológica*.
- 25 Prior JC. Perimenopause, the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Revs* 1998;19:397-428.
- 26 Sadik N. The role of FIGO in raising the standards of women health in the 21st century. En: Popkin DR, Peddle LJ, eds. Women's health today. Proceedings for the XIV World Congress of Obstet & Gynecol. Montreal, 1994. Nueva York, Londres: Parthenon Press; 1994.
- 27 Sator MO, Franz P, Egerton D, et al. Effects of tibolone on auditory brainstem responses in postmenopausal women. *Fertil & Steril* 1999;72:879-83.
- 28 Sherwin BB. Estrogenic effects on memory of women. *Ann N Y Acad Sc* 1994;742:213-31.
- 29 Sherwin BB. Estrogen effects on cognition in women. *Neurology* 1997;48(suppl 7):21S-26S.
- 30 Sherwin BB. Hormones mood and cognition functioning in the menopausal women. *Obstet & Gynecol* 1999;87(suppl 1):20S-26S.
- 31 Simpkins JW, Rajakumar G, Zhang Y-Q, et al. Estrogens may reduce mortality and ischaemic damage caused by middle cerebral artery occlusion in the female rat. *J Neurosurgery* 1997;87:724-30.
- 32 Speroff L. Mechanism for estrogen protection against vascular diseases. En: Popkins DR, Peddle LJ, eds. Women's Health Today. Nueva York, Londres: Parthenon Press; 1994. p. 277-90.
- 33 Tang MX, Jacobs O, Stern Y, et al. Effect of estrogens during menopause on risk of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:429-32.
- 34 Wild RA. Estrogen effects on the cardiovascular tree. *Obstet & Gynecol* 1996;87(suppl 1):27S-35S.
- 35 Wise PM, Kishon ML, Krajnak JM, et al. Aging of the female reproductive system: a window into brain aging. *Recent Progr Horm Res* 1997;52:279-305.
- 36 Wise PM, Smith MJ, Dubal DB, et al. Neuroendocrine influences and repercussion of the menopause. *Endocr Revs* 1999; 20:243-8.