

ESTUDIO SOBRE LA MENOPAUSIA EN EL PERU

G.F. Gonzales y C. E. Carrillo

Instituto de Investigaciones de la Altura, y Departamento de
Ciencias Fisiológicas
Universidad Peruana Cayetano Heredia. Apartado 1843. Lima, Perú.

RESUMEN. El presente estudio ha sido desarrollado para determinar ciertas características de la menopausia en el Perú, con particular énfasis en las poblaciones nativas y residentes de las grandes alturas.

La edad de la menopausia en la altura es más temprana que a nivel del mar, siendo menor la misma a medida que se incrementa la altitud de residencia.

La sintomatología durante la menopausia es similar a nivel del mar y en la altura. Tanto a nivel del mar como en la altura se observa una disminución en los niveles basales de serotonina en sangre total, con la menopausia.

La administración de implantes dérmicos de 17- β -estradiol a mujeres menopáusicas de nivel del mar y de la altura resulta en un retardo en la elevación máxima del estradiol sérico en las mujeres de la altura y una recuperación de los niveles basales más tardíos que a nivel del mar.

Estos resultados demuestran que las poblaciones de altura constituyen un grupo particular en relación a las características de la menopausia y su respuesta frente al estrógeno. Se hacen necesarios nuevos estudios que permitan determinar otros fenómenos asociados a la menopausia como son las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis.

SUMMARY. The present study has been developed to determine certain characteristics of menopause in Perú, with particular emphasis in native populations of high altitude.

Age at menopause was earlier at high altitude than at sea level. Age at menopause is inversely related to altitude of residence.

Symptomatology during menopause is similar at sea level and at high altitude. At sea level as at high altitude, there was a reduction of blood serotonin levels by effect of menopause.

Administration of dermal implants of 17-B-estradiol resulted in a delay in the peak of serum estradiol at high altitude and a late recovery of basal values than that observed at sea level.

These results demonstrated that populations at high altitude are particular in relation to certain characteristics of menopause and her response to estrogen. Further studies are needed to determine other phenomena associated to menopause as cardiovascular diseases and osteoporosis.

INTRODUCCION

Desde el nacimiento ocurre el crecimiento de múltiples folículos los cuales llegan a la atresia debido a la falta de niveles adecuados de la hormona folículo estimulante (FSH) (Peters, Byskov y Grinstead, 1980). Con la pubertad, mensualmente, de los múltiples folículos que crecen, uno de ellos llega a madurar completamente, mientras que el resto de folículos que empezaron a crecer se atresian (Gosden, 1987). Esta atresia folicular ocurre en la niñez, durante el embarazo, y el uso de contraceptivos, y de la velocidad con que ocurra la atresia folicular se va a determinar el inicio de la menopausia (Richardson, Senikas y Nelson, 1987).

La menopausia es la etapa de la vida en que cesa la función ovárica y se acompaña de un cortejo sintomático que pueden agruparse en vasomotores, emocionales, sexuales,

músculo-esqueléticos (Ballinger y col, 1987; Bohler y Greenblatt, 1974; Jensen y col, 1990; Meldrum y col, 1981; Utian, 1972). En la post-menopausia se incrementa como consecuencia del cese de la función ovárica, la osteoporosis (Nilas y Christiansen, 1989; Rozenberg y col, 1990; Zylstra y col, 1989) y el riesgo de morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular (Gordon y col, 1978; Matthews y col, 1989; Vermeulen, 1990).

El estudio de la menopausia es de importancia debido a que la población senil femenina es mayor que la masculina debido a la mayor tasa de mortalidad de los varones y segundo a que la esperanza de vida en la mayoría de países incluido el nuestro se ha incrementado considerablemente por lo que un número mayor de mujeres se encontrarán en la etapa post-menopáusica (Gonzales y col, 1993), con el cortejo sintomático y el incre-

mento de la morbi-mortalidad que esto representa.

La menopausia ocurre en promedio durante la quinta década de vida y puede diferir en la edad de su presentación entre poblaciones. Así en nuestro medio se ha demostrado que la menopausia se presenta más tempranamente en las poblaciones de altura que las de nivel del mar (Coyotupa y col, 1991).

Previamente a la menopausia existe un estado de gran variabilidad de los intervalos intermenstruales que se conoce como perimenopausia. Durante esta fase o estado perimenopáusico se pueden observar diversos cambios hormonales (Judd, 1976; Musey y col, 1987; Vermeulen, 1987; Orentreich y col, 1984; Cauley y col, 1989; Gonzales, 1991). Las mujeres de edades entre 40 y 50 años que presentan ciclos regulares no son consideradas como perimenopáusicas y sus patrones hormonales son similares a los observados en las mujeres adultas jóvenes (Metcalf, 1988).

Las mujeres durante la transición perimenopáusica pueden presentar alargamiento de los intervalos menstruales asociados con un aumento en la producción de estrógenos. Estos niveles elevados de estrógenos parecen estar relacionados con la hemorragia uterina disfuncional (Abe y col, 1983).

Como eventos asociados a la menopausia se encuentra al síndrome menopáusico que se caracteriza por los bochornos, depresión y disminución en la libido (Utian, 1972). Poco se conoce aún sobre la fisiopatología de éste síndrome; la evidencia actual sugiere que la serotonina puede estar implicada en estos signos y síntomas (Gonzales, 1980; Gonzales y col, 1982; Guicheney y col, 1988; Guicheney y Marcel, 1984; Coppen y col, 1976).

Los niveles de serotonina sanguínea se encuentran reducidos en las mujeres postmenopáusicas en relación a las que menstrúan regularmente (Gonzales, 1980). Los niveles bajos de serotonina sanguínea se relacionan con síntomas depresivos en la menopausia (Guicheney y col, 1988). No se conoce aún si los menores niveles de serotonina sanguínea durante la menopausia es consecuencia del cese de la función ovárica o un efecto del

envejecimiento.

La serotonina periférica se encuentra mayormente ligada a las plaquetas (Passonen, 1965). El estradiol estimula *in vitro* la captación de serotonina por las plaquetas (Ehrenkranz, 1976), luego bajo condiciones normales, el estradiol puede aumentar el contenido de serotonina en sangre total aumentando su captación por las plaquetas, por lo que resulta que los niveles de serotonina sanguínea son mayores en mujeres que en varones (Gonzales, 1980).

En los últimos años ha quedado claramente establecido que el reemplazo hormonal con estradiol sólo o combinado con progestágenos es fundamental en el tratamiento de la menopausia, particularmente para la prevención de la osteoporosis, y disminuir la morbi-mortalidad por enfermedad cardiovascular (Aedo y col, 1990; Koster, 1990; Casper y Alapin-Rubillovitz, 1985).

Actualmente se tiene disponibilidad de 17- β -estradiol en forma micronizada para ser administrada por vía oral, o en "parches" para ser administrada transdermalmente. La desventaja del estradiol micronizado es que el estradiol se convierte en estrona en la mucosa del intestino delgado por acción de la 17- β -hidroxiesteroide dehidrogenasa, lo que establece una relación estradiol/estrona séricos < 1 . La ventaja de la administración transdermal es que mantiene niveles constantes de la hormona en sangre, reduce la frecuencia de dosificación de la hormona, se termina la liberación de la hormona retirando el parche, el sistema controla la tasa de liberación de la hormona y minimiza la variabilidad de la absorción, y el estradiol puede actuar en tejidos no hepáticos sin un metabolismo previo. En nuestro medio aún no existen estudios relacionados a la dinámica del estradiol por la aplicación del implante de 17- β -estradiol. Esto es necesario puesto que se ha demostrado que las poblaciones de altura parecen tener un diferente metabolismo de los esteroides circulantes que a nivel del mar (Gonzales, 1983; Gonzales, 1992).

El motivo del presente estudio es determinar la edad de la menopausia en poblaciones residentes a diferentes altitudes del Perú; las características sintomáticas de la

menopausia a nivel del mar y en la altura, su relación con los niveles de serotonina sanguínea, y la farmacocinética de la administración del implante transdermal de 17- β -estradiol a nivel del mar y en la altura.

MATERIAL Y METODOS

SUJETOS

1. Edad de Menopausia

El estudio se ha llevado a cabo en Lima, Cusco y Cerro de Pasco.

Para la valoración de la edad de menopausia se estableció como criterio una amenorrea de más de 12 meses, presencia de síntomas vasomotores, y niveles de FSH y LH en suero ≥ 50 mUI/ml.

A las mujeres entre 35 y 60 años que cumplían con este requisito se les preguntaba sobre la edad en que le vino la última menstruación, y se calificó a dicha edad como de la menopausia.

2. Sintomatología de la Menopausia a Nivel del mar y en la altura

Se han estudiado 44 mujeres post-menopáusicas de Lima (150 m) y 48 de Cerro de Pasco (4340 m) en quienes se han evaluado la frecuencia de presentación de bochornos, palpitaciones, sudoración y nerviosidad.

3. Administración transdermal de estrógenos

Cinco mujeres post-menopáusicas de nivel del mar y 5 de Cusco (3400 m) se aplicaron dos parches transdermales de 17- β -estradiol (Estraderm, CIBA-GEIGY, Lima) conteniendo 0.025 mg/d de estradiol cada uno de ellos (0.050 mg/d en total por paciente). La aplicación se realizó en la región dorsal. A las 0, 4, 8, 24, 48 y 72 horas de la aplicación del parche se extrajeron muestras de sangre venosa, cuyos sueros fueron utilizados para la determinación de estradiol por radioinmunoensayo.

ANALISIS HORMONALES

Los niveles de serotonina fueron determinados en sangre total (fracción plaquet-

taria + fracción libre) por un método fluorométrico descrito por Geeraerts y col (1974) con las siguientes modificaciones: HClO_4 (4N) en lugar de sulfato de zinc (10%) y NaOH (1 N). La fluorescencia de la muestra fue medida con un espectrofluorómetro Aminco-Bowman a 540 nm después de una excitación a 295 nm.

El coeficiente de variación intra-ensayo fue de 4% y el inter-ensayo de 6% y el rango normal para mujeres que menstrúan regularmente es en nuestro laboratorio de 110 a 250 ng/ml (Gonzales, 1980).

El estradiol sérico fue determinado sin extracción por radioinmunoensayo. Se usó como marcador radioactivo la hormona marcada con ^{125}I . El ensayo se realizó utilizando kits comerciales (Diagnostic Products Co, LA, California). Las variaciones intra- e interensayo fueron 4% (50-500 pg/ml) y 4.7%. La sensibilidad del método fue 1.4 pg/ml. El antisuero es altamente específico para estradiol con muy baja reacción cruzada con otros esteroides naturales.

ANALISIS ESTADISTICO.

Los datos obtenidos en forma de frecuencia son comparados entre nivel del mar y la altura por la prueba del Chi cuadrado.

Los datos continuos (paramétricos) son comparados como medias y desviación standard utilizando análisis de varianza, y la diferencia entre dos medias por la prueba de Rangos de Duncan.

Se consideró significativa una diferencia entre nivel del mar y la altura cuando $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

1. EDAD DE LA MENOPAUSIA A NIVEL DEL MAR Y EN LA ALTURA

La edad de menopausia, o fecha de la última menstruación en la vida de la mujer, que representa el cese de la función reproductiva ha sido evaluada en Lima (150 m), Cusco (3400 m) y Cerro de Pasco (4340 m) encontrándose que la edad de presentación es menor a medida que se incrementa la altitud de residencia (Tabla 1).

Tabla 1. Edad de la menopausia en mujeres de Lima, Cusco y Cerro de Pasco.

LUGAR	ALTITUD (m)	N	EDAD DE MENOPAUSIA
Lima	150	28	48.4 \pm 0.75
Cusco	3,400	43	45.5 \pm 0.67*
Cerro de Pasco	4,340	57	42.6 \pm 0.39**

Los datos son promedios \pm ES.

*P < 0.05; **P < 0.01 con respecto a los resultados en Lima.

2. SINTOMATOLOGIA DE LA MENOPAUSIA A NIVEL DEL MAR Y EN LA ALTURA

Los síntomas más frecuentes de la menopausia fueron la nerviosidad, la

palpitación y la sudoración en mujeres residentes de nivel del mar, y la nerviosidad y los bochornos en la altura. Comparativamente no se encontró diferencia estadística en cada una de las sintomatologías entre nivel del mar y la altura (tabla 2).

Tabla 2. Sintomatología de la menopausia a nivel del mar y en la altura

SINTOMAS	LIMA (150 m)			C. DE PASCO (3440 m)		
	N	n	%	N	n	%
Bochornos	44	29	66.0	48	32	66.7
Palpitaciones	44	30	68.2	48	26	54.2
Sudoración	44	30	68.2	48	26	54.2
Nerviosidad	44	33	75.0	48	34	70.8

N: Número total de menopáusicas estudiadas.

n: Número de mujeres con la sintomatología.

%: Porcentaje de mujeres con la sintomatología.

3. NIVELES DE SEROTONINA SANGUÍNEA EN MUJERES MENOPAUSICAS Y EN AQUELLAS QUE MENSTRUAN REGULARMENTE.

La serotonina sanguínea fue similar en

mujeres que menstrúan regularmente en Lima (150 m) y en C. de Pasco (4340 m) (Tabla 3). En ambas altitudes ocurre una disminución en los niveles de serotonina en sangre total con la menopausia (Tabla 3).

Tabla 3.- Niveles de serotonina sanguínea (ng/ml) en mujeres jóvenes y en menopáusicas de Lima (150 m) y C. de Pasco (4340 m)

GRUPO	LIMA		CERRO DE PASCO	
	N	ng/ml	N	ng/ml
NORMALES	19	145.5 \pm 6.4	36	197.4 \pm 11.62
MENOPAUSICAS	11	88.3 \pm 9.1**	11	156.9 \pm 14.9*

Los datos son promedios \pm error standard.

N= número de sujetos

* p < 0.05

** p < 0.01

Esta disminución de la serotonina con la menopausia parece depender mayormente del

cese de la función ovárica, pues en aquellas mujeres mayores de 45 años con ciclos mens-

truales normales, los niveles de serotonina en sangre total fueron mayores que en aquellas

del mismo rango de edad pero sin función ovárica (Tabla 4).

Tabla 4.- Niveles de serotonina en sangre total en mujeres mayores de 45 años residentes de altura (4340 m) con y sin menopausia.

GRUPO	EDAD ACTUAL		SEROTONINA SANGUINEA ng/ml
	N	AÑOS	
NORMALES MENOPAUSIA	9	47.0 \pm 2.2	153.7 \pm 25.5
	6	48.5 \pm 2.5	85.8 \pm 24.0*
	15	53.4 \pm 4.5	93.2 \pm 30.1*

Los datos son el promedio \pm ES.

N es el número de sujetos.

* $p < 0.01$ con respecto a los valores en mujeres que menstruan normalmente

4. ADMINISTRACION TRANSDERMAL DE ESTROGENOS

La aplicación del parche transdérmico en la región dorsal incrementó los niveles de estradiol sérico con un valor máximo a las 24 horas tanto en Lima (150 m) como en Cusco (3400 m) (Fig. 3). A nivel del mar los niveles se mantienen hasta las 48 h a partir del cual disminuyen siendo a las 72 h los niveles de estradiol sérico similares a los basales. En Cusco, los niveles de estradiol sérico se mantienen elevados a las 72 h.

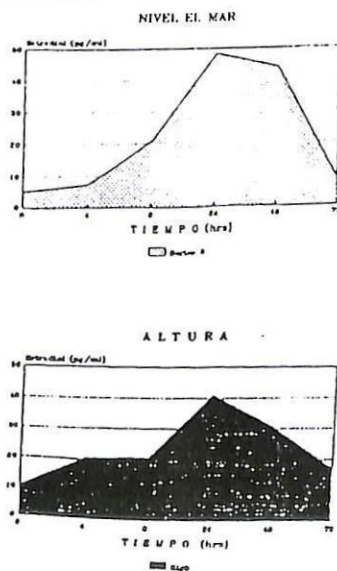


Fig. 1.- Niveles de estradiol sérico por la administración transdermal de 17 β - estradiol en mujeres nativas de nivel del mar y de la altura (3400 m).

DISCUSION

Edad de la menopausia

El estudio de la menopausia en la altura en nuestro país es de importancia en primer lugar debido a que 30% de la población peruana que representa cerca de 8 millones de habitantes viven por encima de los 2000 m sobre el nivel del mar, en muchos casos bajo condiciones de vida precarias, y en segundo lugar porque aunado al factor hipoxia y bajo nivel socioeconómico prevalentes en la altura se agregaría el factor edad que podría potenciar el efecto de las otras variables. Varias de las investigaciones realizadas en nuestro Instituto han demostrado que con la edad se afecta la tolerancia a la altura, y que en muchos casos se desencadenarían fenómenos de desadaptación a la altura [Monge, 1989].

La edad de presentación de la menopausia que puede ser considerado como un marcador biológico de la llegada de la senectud en la mujer puede constituir un evento que puede afectar emocionalmente a la mujer pues es de carácter objetivo.

En la altura hemos demostrado que la menopausia ocurre a una edad más temprana que a nivel del mar, que ratifica lo encontrado previamente por Coyotupa y col [1987;1991]

en Cerro de Pasco; así, de acuerdo a nuestros resultados existe una relación lineal inversa entre altitud y edad de menopausia; así, a medida que aumenta la altitud (150 m, 3400 m y 4340 m) disminuye la edad promedio en que se presenta la menopausia. Esta diferencia en la edad de la menopausia parece deberse a un fenómeno dependiente de la altitud de residencia y no al nivel socioeconómico puesto que los grupos de estudio pertenecieron todos al mismo nivel socioeconómico. Nuestro instituto está llevando a cabo un estudio epidemiológico orientado a determinar las causas del inicio más temprano de la menopausia en la altura.

La edad de la menopausia difiere entre diversas poblaciones y se han atribuido a muchos factores biológicos como causa de su presentación. Así se ha descrito que la edad de menopausia es más tardía en aquellas mujeres con mayor número de hijos (Metcalf, 1988). Los resultados de nuestros estudios revelan que la edad de menopausia en la altura a 4340 m sobre el nivel del mar fue 3 años menor que a nivel del mar, a pesar de que la paridad fue 2.5 veces mayor en la altura [Coyotupa y col, 1987; 1991; Gonzales y col, 1993], lo que descarta esta posibilidad.

Una primera implicancia de estos hallazgos es desde el punto de vista demográfico. La valoración de la Tasa Global de Fecundidad (TGF) que es el número de hijos que una mujer tendría durante su vida reproductiva, está definida en base a una vida reproductiva entre 15 y 49 años. Como la edad del cese de la vida reproductiva es menor que 49 años en la altura, la valoración de la TGF en estas poblaciones estaría subestimada al tener una mayor población de mujeres en el denominador, sin chance de embarazo por haber ya llegado a la menopausia. Esto es relevante sobre todo cuando se pretenden desarrollar o establecer programas o políticas de planificación familiar en las poblaciones de altura. En conclusión la TGF verdadera sería mayor que la mencionada. Esta misma observación puede aplicarse para los otros indicado-

res de fecundidad que emplean un período de vida reproductiva de 15 a 49 años.

La segunda implicancia de una menopausia más temprana es que el periodo de post-menopausia sería más prolongada en la altura si se mantiene el ritmo del incremento en la esperanza de vida, que en las dos últimas décadas ha prolongado la vida en 10 años (INEI, 1992). Esto significa que la mujer de la altura estaría en mayor riesgo de presentar las manifestaciones adversas de la menopausia cuales son la osteoporosis y el incremento de las enfermedades cardiovasculares (de Aloysio y col, 1988; Vermeulen, 1990).

Es muy conocido el hecho de que las enfermedades cardiovasculares en mujeres jóvenes y adultas jóvenes es menos frecuente que en varones y esto es generalmente atribuido a un efecto protector de las hormonas sexuales femeninas. En la menopausia el riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta considerablemente apoyando la idea de que los estrógenos juegan un rol protector (Gordon y col, 1978). Las concentraciones séricas de colesterol total, lipoproteínas de baja densidad y triacilglicéridos se incrementan significativamente como consecuencia de la menopausia y todos estos incrementos se producen dentro de los seis meses del cese de los periodos menstruales. La lipoproteína de alta densidad disminuye significativamente como consecuencia de la menopausia pero este decline ocurre progresivamente en los dos años que preceden el cese de las menstruaciones. Además, las concentraciones séricas de colesterol y de la lipoproteína de baja densidad (LDL) aumentan por efecto de la edad. Los triacilglicéridos y la lipoproteína de alta densidad (HDL) se incrementan influenciados por la menopausia natural [Jensen y col, 1990] o quirúrgica [Farish y col, 1990]. Corrigiendo las variables que puedan interferir con el efecto de la menopausia, tales como la edad, el índice de masa corporal y el hábito de fumar se encuentra que el colesterol total, la lipoproteína de baja densidad (LDL), los triglicéridos, la apolipoproteína B, y la presión arterial sistólica

permanecen altas en la post-menopausia y resultarían del efecto del cese de la función ovárica (Bonithon-Kopp, 1990). La menopausia natural no afecta los niveles de glucosa plasmática o insulina sérica (Matthews y col, 1989).

Tal vez uno de los mayores problemas que ocasiona la menopausia es la disminución en el contenido de calcio en el hueso, lo que condiciona la osteoporosis. La resorción ósea empieza a aumentar durante los años de la perimenopausia, con una aceleración de la pérdida de mineral óseo con la menopausia. Estos cambios están relacionados con la disminución en los niveles de estrógenos (Nilas y Christiansen, 1989).

Si bien es cierto que la disminución de la función ovárica indefectiblemente conduce a una descalcificación de los huesos, también es cierto que factores externos pueden influenciar en el contenido del mineral óseo. Así, una mujer que camina una hora adicional al día tiene una densidad ósea en el cuello del fémur similar al de una mujer cuatro años más joven y que no realiza actividad física (Zyltra y col, 1989).

La raza también es importante en este fenómeno; así la raza negra es menos propensa a la osteoporosis y a las fracturas (DeSimone y col, 1989), mientras que es más frecuente encontrarlo en la raza blanca y en la asiática. La obesidad también defiende en cierto modo de la osteoporosis (De Simone y col, 1989), probablemente por que el tejido adiposo puede convertir androstenediona en estrona, un estrógeno.

Datos específicos sobre el metabolismo óseo en la post-menopausia tardía son escasos. Entre los estudios realizados se pueden observar que el Contenido de Minerales en el Hueso (BMC) disminuye con la edad, y que existe una elevada resorción ósea en 2/3 de los pacientes. El contenido mineral del hueso, los parámetros de recambio óseo (calcio/creatinina urinaria, osteocalcina), y los

niveles de 1,25-dihidroxi-vitamina D correlacionan positivamente con los niveles de dehidroepiandrosterona y su sulfato (Taelman y col. 1989). Estos datos apoyan la teoría de que los andrógenos adrenales juegan un rol en el metabolismo del calcio del hueso. Aún no se han realizado estudios sobre la osteoporosis en las poblaciones de altura, por lo que se amerita su estudio.

Sintomatología de la menopausia a nivel del mar y en la altura

La vida en las grandes alturas condiciona modificaciones morfo-fisiológicas que hacen al nativo de altura diferente al de nivel del mar. Hormonalmente se describen diferencias entre nativos de nivel del mar y de la altura (Gonzales, 1983; Gonzales y col, 1991). La edad de la menopausia se presenta más tempranamente en la altura, sin embargo los síntomas de la menopausia fueron similares a nivel del mar y en la altura. En ambos lugares la sintomatología más frecuente fue el nerviosismo, seguido por los bochornos. En la menopausia quirúrgica también se observa en alta frecuencia el nerviosismo y los bochornos (Carrillo y col, 1991). En Italia se ha descrito que la nerviosidad se presenta en el 68% de los casos, los bochornos en el 61%, la sudoración en el 61%, y las palpitaciones en el 55% de los casos (de Aloysio y col, 1989), cifras similares a lo observado en nuestro estudio.

Varios investigadores creen que muchos de los signos y síntomas de la menopausia son debidos a una disminución de los opioides endógenos asociados con el cese de la función ovárica (Casper RF., Alapin-Rubillovitz S, 1985; Casper RF., Yen SSC, 1985; Schurz B. y col. 1988). Existe evidencia de que B-endorfina contribuye a la inhibición tónica de la secreción de LH durante el ciclo reproductivo normal (Ferin, van Vugt y Wardlaw, 1984). El cese de la función ovárica se asocia a una disminución en los niveles de B-endorfina séricos (Tepper y col, 1987), peritoneales y del líquido folicular (Petraglia y col,

1985), una pérdida de los efectos inhibitorios de B-endorfina exógena sobre la secreción de gonadotropina (Reid, Quigley y Yen, 1983), y una elevación de la secreción pulsátil de LH (Yen y col, 1972).

Existen ciertas evidencias de que las B-endorfinas pueden ser parcialmente responsables de los bochornos. Al inicio del bochorno se encuentran bajos niveles de endorfina que se incrementan hasta después de transcurrido 15 minutos del inicio del bochorno (Tepper y col. 1987).

Inicialmente se pensó que la LH era la responsable de los bochornos que se presentan en la menopausia, sin embargo el hecho de encontrar bochornos en aquellas mujeres con hipofisectomía descartó esta posibilidad (Mel-drum y col. 1981).

Se ha postulado que uno de los mecanismos para la producción de los bochornos durante la menopausia sería un decline inicial en la concentración de estrógenos ováricos que conduciría a una disminución en la producción de B-endorfinas en el sistema nervioso central, que ocasionaría una pérdida de la inhibición de la actividad adrenérgica, resultando en un aumento de la actividad alfa adrenérgica central que a su vez estimularían las neuronas de GnRH y el centro termoregulador hipotalámico conduciendo a una elevación de LH y a los bochornos (Seifer y Collins, 1990).

Las endorfinas actúan como neuromoduladores modificando la actividad de los neurotransmisores, particularmente de la serotonina (Gonzales, 1986; 1986a; 1988), por lo que ésta amina puede tener algún rol preponderante en la sintomatología de la menopausia, particularmente durante el periodo del climaterio, que abarca del inicio del estado perimenopáusico hasta los doce meses posteriores al inicio de la menopausia ([Hideler y col, 1989; Ballinger, Browning y Smith, 1987; Gonzales, 1993).

Niveles de serotonina sanguínea en mujeres menopáusicas

El síndrome menopáusico es caracterizado por bochornos, depresión y disminución de la libido, sin embargo poco se conoce acerca de los mecanismos fisiopatológicos que expliquen estos síntomas. Algunos autores han propuesto a las catecolaminas como las responsables del síndrome menopáusico ([Bohler y Greenblatt, 1974), sin embargo no ha sido posible detectar diferencias en los niveles de catecolaminas circulantes entre mujeres menopáusicas y aquellas que menstrúan regularmente. Otro compuesto que podría producir los síntomas de la menopausia es la serotonina.

Los niveles de serotonina sanguínea se encuentran disminuidas en las mujeres menopáusicas y en aquellas con ooforectomía bilateral (Gonzales, 1980), (Guicheney y col, 1988; Gonzales y Carrillo, 1993). Los niveles de serotonina sanguínea durante la post-menopausia (natural o quirúrgica) fueron similares a los registrados en varones (Gonzales, 1980) sugiriendo que los estrógenos pueden jugar un rol en determinar los niveles de serotonina sanguínea. En efecto, nuestro estudio también demuestra que los niveles de estradiol sérico correlacionan significativamente con los niveles de serotonina sanguínea, que se restauran a valores normales después del tratamiento con estrógenos, sugiriendo una relación causa-efecto entre la serotonina y los estrógenos (Gonzales y Carrillo, 1993).

La serotonina circulante en sangre se distribuye en libre y ligada a las plaquetas, siendo la fracción libre la biológicamente activa. Los estrógenos aumentan la captura de serotonina por las plaquetas disminuyendo así, la fracción libre. En ausencia de estrógenos como ocurre en la menopausia, la captura de serotonina por las plaquetas se haya disminuída y por lo tanto se incrementa la fracción libre a pesar de que la concentración en sangre total disminuye. Esto significa que en la menopausia se incrementaría la actividad serotoninérgica.

Una mayor actividad serotoninérgica se ha observado en diversas condiciones clínicas tales como la depresión (Kaplan y Mann, 1982; Coppen y col, 1976), bochornos faciales en varones (Page y McCubbin, 1953); asimismo se observa una menor actividad sexual en ratas a quienes se les administra serotonina (Gonzales y col, 1982), y como se ha referido anteriormente, la depresión, los bochornos y la disminución en la libido son característicos del síndrome menopáusico. De acuerdo a esto es posible asumir que la serotonina puede ser uno de los compuestos responsables, a través de la disminución en los niveles séricos de estrógenos, de la fisiopatología de estos síntomas. Los estudios en nuestro laboratorio han demostrado que el tratamiento con estrógenos mejoran tanto los síntomas de la menopausia como los niveles en sangre total de la serotonina.

En la depresión (Kaplan y Mann, 1982) y en mujeres post-menopáusicas que tienen depresión [Guicheney y col, 1988] se han demostrado que el contenido de serotonina plaquetaria se encuentra disminuida, por lo que se deduce que la serotonina puede jugar un rol en la etiopatogenia del síndrome menopáusico.

Farmacocinética de la administración transdermal de 17- β -estradiol

La farmacocinética del estraderm aún no ha sido extensivamente estudiada (Powers y col, 1985; Haas y col, 1988). Los escasos estudios revelan que los niveles de estradiol después de 4 horas de aplicación de los parches conteniendo 17- β -estradiol (estraderm) en dosis de 0.025, 0.05 y 0.10 mg/día se elevaron a 30 pg/ml, 70 y 100 pg/ml respectivamente (Powers y col, 1985). Estos valores difieren significativamente a lo observado en el presente estudio donde a las 4 horas de la aplicación de los parches se incrementan a 8 pg/ml a nivel del mar y 20 pg/ml en la altura. Estas diferencias pueden deberse a factores raciales. Así por ejemplo, la absorción de nitroglicerina transdermal es menor en negros

que en blancos, debido al mayor grosor del estrato córneo (Zwicke y col, 1986). Esta misma situación puede estar ocurriendo en nuestro grupo poblacional donde existe un alto mestizaje con una predominancia étnica quechua importante, particularmente en las poblaciones de altura, y las nativas a nivel del mar que viven en barrios marginales.

En las poblaciones caucásicas se ha demostrado que el nivel máximo de estradiol después de la aplicación del parche ocurre a las 8 horas y que se mantienen hasta las 72 horas con niveles de 40 y 75 pg/ml para parches de 0.05 y 0.10 mg/d respectivamente (Powers y col, 1985); éste resultado es también diferente al observado en nuestro estudio donde el valor máximo del estradiol se obtiene a las 24 horas tanto a nivel del mar como en la altura en valores que van de 40 a 50 pg/ml de estradiol sérico con parches de 0.05 mg/d. A nivel del mar, los niveles de estradiol se reducen dramáticamente a las 72 h a niveles pre-tratamiento en tanto que en la altura aún permanecen elevados. Esta observación de una mayor disponibilidad del estradiol en el organismo del nativo de altura ya ha sido descrita previamente para otros esteroides (Gonzales, 1993) y parece ser una característica del nativo de altura que merece ser tomado en cuenta cuando se establezca la dosificación necesaria para los diversos esteroides que se usan en la práctica médica, en la que se incluye el estradiol.

En resumen, el presente estudio demuestra que la edad de la menopausia es más tardía en la altura, que la sintomatología de la menopausia es similar a nivel del mar y de la altura, y que el síndrome menopáusico parece estar asociado a la disminución en los niveles de la serotonina sanguínea, cuyos menores valores se revierten con la administración de estrógenos. Igualmente se describe que la farmacocinética de los parches transdermales de estradiol es diferente en mujeres peruanas que en caucásicas y diferente en mujeres de la altura que de nivel del mar.

AGRADECIMIENTO

Los autores agradecen al Dr Juan Coyotupa, Dra Carmen Góñez, Dra Eliana Ojeda por su colaboración en el desarrollo del presente estudio.

Este estudio recibió apoyo financiero del Programa de Reproducción Humana de la Organización Mundial de la Salud y del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONCYTEC, Perú).

REFERENCIAS

- 1.- Abe T., Yamaya Y., Wada Y., Suzuki M (1983) Pituitary-ovarian relationships in women approaching the menopause. *Maturitas* 5: 31-37.
- 2.- Aedo AR., Landgren BM., Diczfalusy E (1990) Pharmacokinetics and biotransformation of orally administered oestrone sulphate and oestradiol valerate in postmenopausal women. *Maturitas* 12: 333-343.
- 3.- Ballinger CB., Browning MC., Smith AH (1987) Hormone profiles and psychological symptoms in perimenopausal women. *Maturitas* 9:235-251.
- 4.- Bohler CS., Greenblatt RB (1974) The pathophysiology of the hot flush. In the *Menopausal Syndrome*. Medicom Press, New York pp. 29-38
- 5.- Bonithon-Kopp C., Scarabin P., Darne B., Malmejac A., Guize L (1990) Menopause-related changes in lipoproteins and some other cardiovascular risk factors. *Int. J. Epidemiol.* 19:42-48.
- 6.- Carrillo C., Gonzalez del Riego M., Gonzales GF (1991) Menopausia post-ooforectomía: Correlato clínico endocrinológico. XII reunión de la Asociación Latinoamericana de Investigaciones en Reproducción Humana, Caracas. Abst. 31
- 7.- Casper RF., Yen SSC., Wilker M (1979) Menopausal flushes and the pulsatile release of luteinizing hormone. *Science* 205: 823.
- 8.- Cauley JA., Gutai JP., Kuller LH., LeDonne D., Powell JG (1989) The epidemiology of serum sex hormones in post-menopausal women. *Am. J. Epidemiol.* 129:1120-1131.
- 9.- Casper RF., Alapin-Rubillovitz S (1985) Progestins increase endogenous opioid peptide activity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 60: 34
- 10.- Casper RF., Yen SSC (1985) Neuroendocrinology of menopause flushes: an hypothesis of flush mechanism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 22:293
- 11.- Chakravarti F, Collins WP, Newton JR, Oram BH, Studd JW. Endocrine changes and symptomatology after oophorectomy in premenopausal women. *Brit. J. Obst. Gynecol* 1977; 84:769-775
- 12.- Coppen A., Turner P., Rowsell AR., Padagham C (1976) 5-hydroxytryptamine in the whole blood of patients with depressive illness. *Postgrad. Med.* 52: 156.
- 13.- de Aloysio D., Vilecco AS., Fabiani AG., Mauloni M., Altieri P., Miliffi L., Bottiglioni F (1988) Body mass index distribution in climacteric women. *Maturitas* 9:359-366.
- 14.- de Aloysio D., Fabiani AG., Mauloni M., Bottiglioni F (1989) Analysis of the climacteric syndrome. *Maturitas* 11: 43-53
- 15.- De Simone DP., Stevens J., Edwards J., Shary J., Gordon L., Bell NH (1989) Influence of body habitus and race on bone mineral density of the midradius, hip, and spine in aging women. *J. Bone Min. Res.* 4: 827-830
- 16.- Ehrenkranz JR. Effect of sex steroids on serotonin uptake in blood platelets. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1976; 83:420-428
- 17.- Farish E., Fletcher CD., Hart DM., Smith ML (1990) Effects of bilateral oophorectomy on lipoprotein metabolism. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 97:78-82
- 18.- Ferin M., van Vugt D., Wardlaw S (1984) The hypothalamic control of the menstrual cycle and the role of endogenous opioid peptides. *Recent Prog. Horm Res* 40: 441
- 19.- Geeraerts F, Schimpfessel L, Crockaert R. A simple routine method to preserve and determine blood serotonin. *Experientia*. 1974; 30:837-838
- 20.- Gonzales GF. (1980) Blood levels of 5-hydroxytryptamine in human beings under several physiological situations. *Life Sci*; 27: 647-650
- 21.- Gonzales GF (1983) Endocrinología en las grandes alturas. *Rev ANBIOP (Perú)* 2:9-66
- 22.- Gonzales GF (1986) Neuroendocrinología. *Rev ANBIOP (Lima)* 3 (1) 44-70
- 23.- Gonzales GF (1986a) Neuroendocrinología. II parte. *Rev ANBIOP (Lima)* 3(2): 68-82
- 24.- Gonzales GF (1988) Fisiopatología del eje hipotálamo-hipofisario.

- mo-hipofisiario. Diagnóstico 21: 176-180
- 25.- Gonzales GF (1992) Fisiología y Patología de la Reproducción en las grandes alturas. *Acta Andina*: 1: 1-13.
 - 26.- Gonzales GF (1993) Menopausia en la altura. En: *Reproducción Humana en la Altura*. GF. Gonzales (eds). Ediciones IIA, Lima. pp. 57-72.
 - 27.- Gonzales GF., Mendoza L., Ruiz J., Torrejon J (1982) A demonstration that 5-hydroxytryptamine administered peripherally can affect sexual behavior in male rats. *Life Sci.* 31: 2775.
 - 28.- Gonzales GF; Carrillo CE., Villena A., Alarcón I (1993) Factores biomédicos que determinan la fertilidad en la altura. *Acta Andina* 2: 141-160.
 - 29.- Gonzales GF., y Carrillo C (1993) Blood serotonin levels in post-menopause women: Effects of age and serum estradiol levels. *Maturitas* 17:23-29
 - 30.- Gordon T., Kannel WB., Hjortland MC., McNamara PM (1978) Menopause and coronary heart disease: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 89:157-161
 - 31.- Gosden RG (1987) Follicular status at the menopause. *Human Reprod.* 2: 617-621
 - 32.- Guicheney P, Leger D, Barrat J, Trevoux R, De Ligniere B, Roques P, Garnier JP, Boyer P, Grenier J, Dreux C. (1988) Platelet serotonin content and plasma tryptophan in peri- and postmenopausal women: variations with plasma oestrogen levels and depressive symptoms. *Eur J Clin Invest.* 18: 297-304
 - 33.- Guicheney P, Marcel D. (1984) Decrease platelet serotonin content in ovariectomized female rats. *Endocrinology*; 114:2412-2414
 - 34.- Haas S., Walsh B., Evans S., Krache M., Ravnkar V., Schiff I (1988) The effect of transdermal estradiol on hormone and metabolic dynamics over a six week period. *Obstet Gynecol* 71:671.
 - 35.- INEI (1992) Encuesta demográfica y de Salud Familiar 1991/1992. Lima, 253 pp.
 - 36.- Jensen J., Nilas L., Christiansen C (1990) Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 12:321-331
 - 37.- Judd HL (1976) Hormonal dynamics associated with the menopause. *Clin Obst Gynecol.* 19:775
 - 38.- Kaplan R., Mann J (1982) Altered platelet serotonin uptake kinetics in schizizophrenia and depression. *Life Sci.* 31: 583
 - 39.- Koster A (1990) Hormone replacement therapy: use patterns in 51 year old Danish women. *Maturitas* 12: 345-356
 - 40.- Matthews KA., Meilahn E., Kuller LH., Kelsey SF., Caggiula AW., Wing RR (1989) Menopause and risk factors for coronary heart disease. *New Engl. J. Med.* 321:641-646
 - 50.- McKinlay SM, Jeffrey M. The menopausal syndrome. *British J. Prev. Soc. Med.* 1974; 28:108-115
 - 51.- Meldrum DR., Erlik Y., Lu JRH., Judd HL (1981) Objectively recorded hot flushes in patients with pituitary insufficiency. *J. Clin Endocrinol. Metab* 52:684
 - 52.- Metcalf MG (1988) The approach of menopause: a New Zeland study. *N. Z. Med. J.* 101:103-106
 - 53.- Miller-Bass K., Adashi E (1990) Current status and future prospects of transdermal estrogen replacement therapy. *Fertil. Steril.* 53:961-974
 - 54.- Monge C., León-Velarde F., Arregui A (1989) Increasing prevalence of excessive erythrocytosis with age among healthy high altitude miners. *New Engl. J. Medic.* 321:1181
 - 55.- Musey VC, Collins DC., Musey PI, Martino-Saltzman D, Preedy JRK (1987) Age related changes in the female hormonal environment during reproductive life. *Am J Obst Gynecol* 157:312
 - 56.- Nilas L., Christiansen C (1989) The pathophysiology of peri- and postmenopausal bone loss. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 96:580-587
 - 57.- Orentreich N., Brind JL., Rizer RL., Vogelmann JH (1984) Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *J Clin Endocrinol Metab* 59:551
 - 58.- Paasonen MK. Release of 5-hydroxytryptamine from blood platelets. *J. Pharm Pharmacol.* 1965; 17: 681-
 - 59.- Page IH., McCubbin JW (1953) Variable arterial pressure response to serotonin in laboratory animals and man. *Circulat. Res.* 1: 354.
 - 60.- Peters H., Byskov AG., Grinsted J (1980) Crecimiento folicular en los ovarios fetales y prepuberales de la mujer y otros primates. En *Clínica Endocrinológica: Endocrinología Reproductiva*. 6(3). Salvat Ed. pp. 1-18
 - 61.- Petraglia F., Segre A., Facchinetti F., Campanini D., Ruspa M., Genazzani AR (1985) B-endorphin and met-enkephalin in peritoneal and ovarian follicular fluids of fertile and post-menopausal women. *Fertil. Steril.* 44:615

- 62.- Powers MS., Schenkel L., Darley PE y col (1985) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal dosage forms of 17- β -estradiol: comparison with conventional oral estrogens used for hormone replacement. *Am. J. Obst. Gynecol.* 152:1099.
- 63.- Reid RL., Quigley ME., Yen SSC (1983) The disappearance of opioidergic regulation of gonadotropin secretion in post-menopausal women. *J. Clin Endocrinol. Metab* 57:1107
- 64.- Richardson SJ., Senikas V., Nelson JF (1987) Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab* 65:1231-1237
- 65.- Rozenbeg S., Ham H., Bosson D., Peretz A., Robyn C (1990) Age, steroids and bone mineral content. *Maturitas* 12: 137-143.
- 66.- Schurz B., Wimmer-Greinecker G., Metka M., Heymanek G., Egarter Ch., Knogler W (1988) B-endorphin levels during the climateric period. *Maturitas* 10:45
- 67.- Seifer DB., Collins RL (1990) Current concepts of B-endorphin physiology in female reproductive dysfunction. *Fertil Steril* 54: 757-771
- 68.- Shideler SE., DeVane GW., Kalra PS., Benirschke, K., Lasley BL (1989) Ovarian-Pituitary hormone interactions during the perimenopause. *Maturitas* 11:331-339.
- 69.- Taelman P., Kaufman JM., Janssens X., Vermeulen, A (1989) Persistence of increased bone resorption and possible role of dehydroepiandrosterone as a bone metabolism determinant in osteoporotic women in late post-menopause. *Maturitas* 11: 65-73.
- 70.- Tepper R., Neri A., Kaufman H., Schoenfeld A., Ovadia J (1987) Menopausal hot flushes and B-endorphins. *Obstetr. Gynecol.* 70:150
- 71.- Utian WH. The true clinical features of the post-menopause and oophorectomy and their response to oestrogen therapy. *South African Med J.* 1972; 46: 732-737
- 72.- Vermeulen A (1987) Adrenal androgens and aging. Edited by AR Genazzani, JHH Thijssen, PK Siiteri. Nueva York, Raven Press, p. 207
- 73.- Vermeulen A (1990) Plasma lipid and lipoprotein levels in obese post-menopausal women: effects of a short term low-protein diet and exercise. *Maturitas* 12:121-126
- 74.- Yen SSC., Tsai CC., Naftolin F., Vanderberg G., Ajabar L (1972) Pulsatile patterns of gonadotropin release in subjects with and without ovarian function. *J Clin Endocrinol Metab* 34:671
- 75.- Zwicke DL., Niazi I., Reeves WC., Wagel SS (1986) Reduced transcutaneous nitroglycerin absorption in blacks. *Circulation* 74 (suppl II):543, 1986
- 76.- Zylstra S., Hopkins A., Erk M., Hreshchysyn MM., Anbar M (1989) Effect of physical activity on lumbar spine and femoral neck bone densities. *Int. J. Sport Med.* 10: 181-186.