

CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE ESTRÓGENOS A CORTO, MEDIANO Y LARGO PLAZO Dr. Carlos Luis Zuñiga Brenes

INTRODUCCIÓN

Al abordar este interesante tema, es importante repasar las acciones específicas y generales de las hormonas ováricas.

ACCIONES ESPECÍFICAS DE LOS ESTRÓGENOS:

- Estimulan el desarrollo de ovarios, trompas de Falopio, útero y vagina durante la pubertad
- Estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios
- Interactúan con las secreciones hipotalámicas e hipofisiarias para regular el ciclo menstrual
- Promueven la proliferación cíclica del endometrio
- Incrementan depósitos de grasa, la perfusión vascular y el colágeno de la piel
- Tienen efecto antirresortivo óseo
- Proporcionan protección sobre varios parámetros cardiovasculares.

ACCIONES GENERALES DE LOS ESTRÓGENOS:

- Promueven la proliferación celular y el crecimiento de los órganos reproductivos y de las mamas

ACCIONES ESPECÍFICAS DE LA PROGESTERONA:

- Interactúa con las secreciones del hipotálamo e hipófisis para regular el ciclo menstrual
- Induce cambios a nivel endometrial durante el ciclo menstrual en preparación para la implantación del huevo
- Incrementa la viscosidad del moco cervical
- Contribuye a la preparación de las mamas para la lactancia

ACCIONES GENERALES DE LA PROGESTERONA:

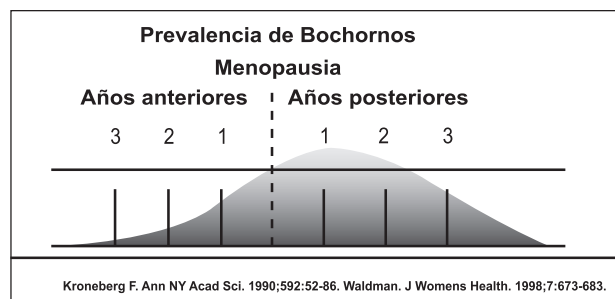
- Promueve la diferenciación tisular
- Actúa generalmente en conjunto con los estrógenos (1)

MANIFESTACIONES DE LA DEFICIENCIA ESTROGÉNICA A CORTO PLAZO:

- Síntomas vasomotores, bochornos, sudoración
- Trastornos del sueño, insomnio
- Trastornos a nivel cognitivo, pérdida de la capacidad de solución de problemas
- Cambios de carácter, irritabilidad, depresión, llanto fácil
- Resequedad de mucosas, vagina, ojos, etc.
- Disminución de la Líbido (2)

Este conjunto de signos y de síntomas, es la causa más frecuente de consulta, 58% al 93% de las mujeres lo presentan en los dos primeros años alrededor de la menopausia y se calcula que un 30%, busca atención médica y que aproximadamente un 25% permanece sintomática por más de 5 años. Fig. 1 (3)

Fig. 1

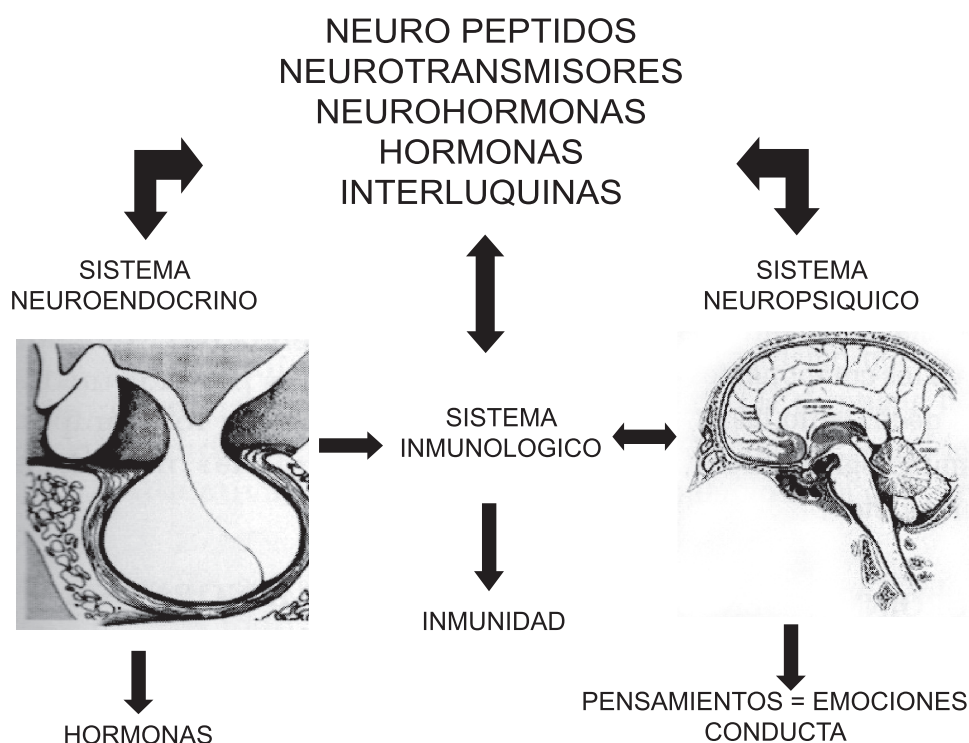


Aún cuando a través de los años se han planteado múltiples hipótesis respecto a esta sintomatología, es importante señalar el concepto actual de que los tejidos especializados del organismo funcionan en forma integrada. La coordinación de esta integración se realiza mediante tres grandes sistemas de control:

- El Sistema Nervioso Central (SNC), que lo hace mediante una red electroquímica y de mensajeros químicos (neurohormonas y neurotransmisores),
- El Sistema Endócrino, a través de las hormonas y,
- El sistema inmunitario, mediante las interleuquinas (IL)

El estudio de los mecanismos de interrelación entre estos tres sistemas y sus efectos sobre otros sistemas de la economía es lo que se conoce como **psicoimmunoneuroendocrinología (PINE)**, el cual se considera funciona por intermediarios químicos que hoy son considerados hormonas y que comprenden una gran cantidad de sustancias como neurotransmisores, neuromoduladores neurohormonas, interleuquinas, etc. (Fig. 2)

Fig. 2



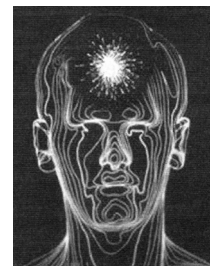
Actualmente se considera una hormona a cualquier sustancia que, liberada por una célula, actúa sobre otra célula, tanto cercana como lejana e independientemente de su origen y sin tener en cuenta la vía empleada para su transporte sea esta la circulación sanguínea, el flujo axoplasmático, o el espacio intersticial, de tal forma que los mediadores del sistema PINE, deben ser considerados hormonas, y que cualquier sustancia mediadora del sistema PINE produce cambios en los distintos sistemas que lo componen. Se puede afirmar hoy, que una modificación primitiva, fisiológica o patológica de los sistemas neuropsíquico, neuroendócrino o inmunológico afecta indefectiblemente a los otros dos sistemas.

Entre otros casos demostrativos como es el estrés, se encuentra la MENOPAUSIA, en la que hay una caída de la secreción de estrógenos por el ovario y esta disminución modifica los neurotransmisores y las neurohormonas centrales lo que trae aparejados cambios en los procesos cognitivos, de comportamiento y conducta del individuo. Además, hay modificaciones en el funcionamiento del sistema inmune que se ven reflejadas en alteraciones de la actividad inmunológica.

Los receptores para estrógenos son abundantes en el SNC y están distribuidos a través de todo el sistema, donde existen tanto receptores α , como receptores β , y son muy abundantes en la corteza cerebral, el sistema límbico, el hipocampo, el cerebelo, el locus ceruleus, el hipotálamo, la amígdala y el área preóptica, lo que explica las profundas modificaciones que se producen en los distintos parámetros en los que se sustenta la capacidad cognitiva del individuo (Fig. 3).

Fig. 3 COGNICIÓN: PARÁMETROS DE PROCESAMIENTO DE LA INFORMACION HUMANA

- Atención
- Memoria
- Aprendizaje
- Procesamiento del lenguaje
- Resolución de problemas
- Razonamiento abstracto
- Funciones intelectuales superiores
- Destrezas psicosomáticas
- Patrones de reconocimiento



Los estrógenos tienen múltiples acciones sobre el SNC que son fundamentalmente ejercidas a través de cambios en síntesis o liberación de neurotransmisores. Además existe una función sinaptogénica que está vinculada con los factores de crecimiento neuronal. (Fig. 4 y 5)

Fig. 4 NEUROPROTECTORES: ACCION DE LOS ESTROGENOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

- Estabilizan la función neuronal
- Colaboran con la viabilidad neuronal
- Bajo ciertas condiciones previenen la muerte neuronal (apoptosis)
- Inducen sinaptogénesis
- Aumentan la regeneración neuronal
- Modulación de la neurotransmisión
- Facilitan la potenciación de largo término (LPT)
- Incrementan el flujo cerebral
- Modulación del metabolismo del β amiloide
- Mediación en el metabolismo lipídico y homocisteína

Fig 5. ACCIÓN DE LOS ESTRÓGENOS SOBRE LOS NEUROTRANSMISORES EN EL SNC

- Estimulan síntesis de noradrenalina (NA)
- Mayor captación del triptofano
- Aumentan serotonina 5HT
- Aumentan acetilcolina (ACH)
- Aumentan la β endorfina
- Aumentan dopamina (DA)
- Aumentan el GABA
- Aumentan endorfinas
- Disminuyen CRH
- Regulan el metabolismo beta-amiloide
- Disminuyen GnRH

En la Fig. 6 se puede observar un resumen de la participación de los distintos neurotransmisores en las funciones cerebrales del aparato neuropsíquico.

Catecolaminas: entre estas sustancias se encuentran la dopamina, noradrenalina y adrenalina; la dopamina está involucrada en múltiples funciones, entre las que se puede citar; comportamiento sexual, conducta, memoria, neuroprotección, termorregulación, función motora, sensitiva, cognitiva, sensorial, neuroendócrina, etc. Una

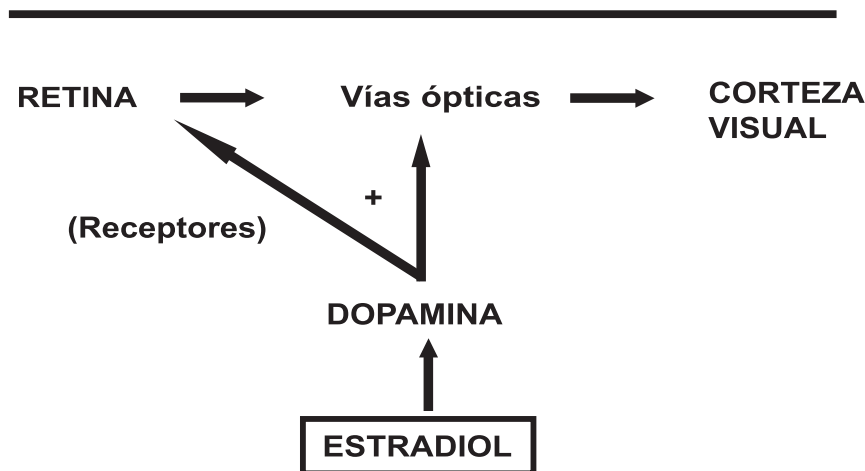
de las características del estrés oxidativo y de la acumulación de radicales libres en las neuronas es la destrucción del sistema de neuronas dopaminérgicas. El hecho de que los estrógenos estimulen su síntesis, a través de una estimulación de las enzimas involucradas en la síntesis de catecolaminas, permite suponer que su disminución como ocurre en la menopausia, incidiría en la aparición de patología psiconeurológica vinculada con la disminución de la actividad de este sistema, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, estados depresivos, hipofunción de los órganos de los sentidos (especialmente visión y acústica). Fig. 6 y 7

Fig. 6 NEUROTRANSMISORES Y FUNCIÓN CEREBRAL

- **SEROTONINA:** Sueño, depresión, ansiedad, memoria, apetito, conducta, comportamiento sexual.
- **ADRENALINA:** Temperatura corporal. Mecanismos de estrés.
- **DOPAMINA:** Comportamiento sexual, ánimo, memoria, conducta, termorregulación protección neuronal.
- **ENDORFINAS:** Sensación de bienestar, vigilia.
- **ACETILCOLINA:** Mecanismo de conservación de las funciones y protección neuronal.
- **GLUTAMATO:** Funciones excitatorias. Mecanismos de estrés. Liberación de Hormonas Hipotalámicas. Citotóxico.
- **GABA:** Mecanismo de inhibición.
- **NORADRENALINA:** Mecanismo de control hormonal del estrés. Liberación de hormona hipotalámicas. Termorregulación.

Fig. 7

ESTRÓGENOS Y RECEPTORES SENSORIALES. LA DOPAMINA TIENE UN EFECTO PROTECTOR DE LAS FUNCIONES SENSORIALES. LOS ESTRÓGENOS ESTIMULAN ESTE EFECTO



Noradrenalina (NA): está involucrada en los distintos procesos en la liberación de neurohormonas hipotalámicas, especialmente de la hormona liberadora de gonadotrofinas(GnRH), que comanda el eje reproductivo, y de hormona liberadora de corticotropina, que es liberada durante el estrés para estimular el funcionamiento del eje adrenal.

Los estrógenos son neuroprotectores a través de varios mecanismos, a saber:

- Bajo determinadas condiciones inhiben la producción del glutamato, aminoácido generado por el estrés oxidativo y que provoca la muerte neuronal
- Estimulan la actividad colinérgica a nivel neuronal
- Regulan el metabolismo β amiloide
- Estimulan los mecanismos de síntesis de dopamina

Es evidente, de acuerdo con lo expuesto, que la falta de estrógenos que caracteriza el climaterio produce un profundo desequilibrio en los distintos sistemas de neurotransmisores que controlan las funciones cerebrales, sin embargo no es posible atribuir un determinado síntoma únicamente a la falta de la hormona ovárica y un ejemplo de esto es la explicación fisiopatológica de los trastornos vasomotores, síntoma característico del climaterio que está directamente vinculado a la falta de estrógenos.

Este déficit estrogénico produce un importante desequilibrio entre los neurotransmisores centrales, involucrados en la regulación del centro térmico hipotalámico y del sistema vegetativo, que podrían estar involucrados en la regulación de estos procesos y además en el control hipotalámico de las funciones de los sistemas simpático y parasimpático

Menopausia y sistema inmune:

Las interacciones entre el sistema psiconeuroendócrino y el sistema inmune han sido reconocidas desde hace ya mucho tiempo; sin embargo, recién en los últimos años y gracias al descubrimiento de las interleuquinas (IL) se ha podido establecer la importancia que tienen las interrelaciones entre ambos sistemas.

Las interleuquinas se detectan en ovario, testículo, tiroides, hipófisis y todo el SNC. Participan en la regulación de los mecanismos psiconeuroendocrinos tanto en estados de salud como de sepsis o daño celular.

Los efectos más importantes de los estrógenos sobre el sistema inmunológico son:

- Suprimen la respuesta mediada por células
- Reducen los niveles de hormonas tiroideas
- Estimulan el sistema retículoendotelial, el número de monocitos y de los macrófagos
- Estimulan la proliferación y secreción de linfocitos
- Estimulan la diferenciación de células
- Activan el proceso de la maduración de los linfocitos T extratímicos, especialmente en el hígado y la sangre
- Estimulan el linfocito inductor/Helper, CD4
- Reducen el linfocito Supresor/citotóxico, CD8
- Estimulan la producción de autoanticuerpos por parte de las células B
- Estimulan la secreción de IL6, activando las células mononucleares de sangre periférica, o sea, tienen efectos regulatorios positivos sobre el gen promotor de IL6
- El descenso de la secreción de Prolactina, hormona francamente inmunoestimulante, desciende por falta del estímulo de los estrógenos, lleva en general a una disminución de la actividad inmunológica en el climaterio.

Como conclusión general, los cambios psicoimmunoneuroendocrinológicos que ocurren en la menopausia se pueden dividir en aquellos directamente atribuidos a la disminución estrogénica y los que son causados por el envejecimiento, del cual forma parte el climaterio.(4)

CONSECUENCIAS A MEDIANO PLAZO:

- Disminución de la memoria
- Trastornos urogenitales
- Cambios cutáneos

Ya se ha señalado, con respecto a la disminución de la memoria, las causas de tipo psicoimmunoneuroendocrinológicas que ocurren por la deficiencia estrogénica.

En cuanto a la relación de estrógenos-colágeno, piel, e incontinencia urinaria se sabe que la claudicación ovárica, y muy especialmente el climaterio, provoca en la mujer un desorden del tejido conectivo, especialmente del colágeno, que como sabemos constituye la tercera parte del peso corporal, un 80% se encuentra en la piel y en el tejido óseo, siendo uno de los componentes más importantes de la piel de la mujer.

Aunque hay una docena de diferentes moléculas de colágeno, el 90% corresponde a colágeno tipo 1 (hay 5 tipos). Es ampliamente conocido que el tracto urogenital contiene abundante colágeno en sus diferentes órganos, de tal manera los trastornos en el metabolismo del tejido conectivo podrían comprometer la función genital o vésico-uretral. Se ha demostrado la presencia de receptores estrogénicos en los diferentes componentes del tracto urinario

(epitelios, tejido conectivo, tejido vascular, tendones y músculos del piso pelviano) lo cual nos permite comprender mejor las manifestaciones clínicas urogenitales de la paciente climaterica. (5)

En los trastornos urogenitales encontramos con más frecuencia leucorrea e irritación. Prurito, dispareunia, sangrado post coito, infecciones urinarias, polaquiuria y los tres tipos de incontinencia urinaria, de urgencia, de esfuerzo y mixta.

Los síntomas y signos del sistema urinario y de los órganos genitales, son a menudo paralelos unos a otros, su origen fetal es común, el seno urogenital, y el proceso de envejecimiento, así como deficiencia hormonal finalmente se producirán en todas las mujeres. (5)

SÍNTOMAS COMUNES DE ENVEJECIMIENTO UROGENITAL	
Síntomas urinarios	Síntomas vaginales
• Frecuencia miccional • Cistitis recurrente • Uretritis • Disuria • Incontinencia con urgencia • Incontinencia de esfuerzo • Incontinencia urinaria mixta	• Sequedad vaginal • Pérdida de lubricación • Dispareunia • Vaginitis • Flujo vaginal • Prurito y ardor vulvar

La calidad de la piel se deteriora con la edad debido a los efectos sinérgicos del envejecimiento cronológico, el fotoenvejecimiento, los factores del medio ambiente y la deficiencia hormonal.

CONSECUENCIAS A LARGO PLAZO:

- Padecimientos cardiovasculares
- Osteoporosis
- Enfermedad de Alzheimer
- Procesos crónicos degenerativos

Enfermedad cardiovascular, factores de riesgo:

- Edad
- Aspectos genéticos
- Tabaquismo, alcoholismo
- Hipercolesterolemia
- Sedentarismo
- Dieta, Obesidad.
- Diabetes
- Estrés
- Deficiencia estrogénica. (7)

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en las mujeres, alrededor del 45% del total, el doble de todas las formas combinada de cáncer, que constituyen la segunda causa. Las principales características se refieren a la baja prevalencia durante el período fértil y su fuerte incremento luego de la menopausia, las distintas formas de presentación de cardiopatía isquémica, el diferente pronóstico de algunas de las formas clínicas y de los resultados de las intervenciones de revascularización las dificultades en la interpretación de los resultados de los métodos de diagnóstico, el peso relativo de los factores de riesgo y el dilema de la indicación de la terapia hormonal de reposición de reemplazo.

Desde el punto de vista epidemiológico, se acepta que en la mujer la cardiopatía isquémica aparece 10 años después, y el infarto del miocardio lo hace 20 años más tarde que en el hombre.

La menopausia precoz (quirúrgica o no) también aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica, lo que sugiere que el aumento en la incidencia de ECV en el climaterio no es consecuencia del envejecimiento, sino de la carencia de hormonas ováricas desencadenadas por la interrupción de la función ovárica.

OSTEOPOROSIS:

Enfermedad esquelética sistémica, caracterizada por el compromiso de la fortaleza ósea, que predispone a una persona a un mayor riesgo de fractura. La fortaleza ósea refleja la integración de dos aspectos: densidad mineral ósea y calidad ósea. Aunque tanto hombres como mujeres experimentan algún grado de pérdida ósea como parte natural del proceso de envejecimiento, la pérdida ósea progresa rápidamente en las mujeres posmenopáusicas. La baja masa ósea es un factor de riesgo para las fracturas en casi todos los sitios del esqueleto. Las fracturas de cadera, cuyas consecuencias son las más graves en cuanto a cuidado y costos de salud, aumentan casi exponencialmente con la edad luego de la mitad de la vida, al menos hasta la novena década,

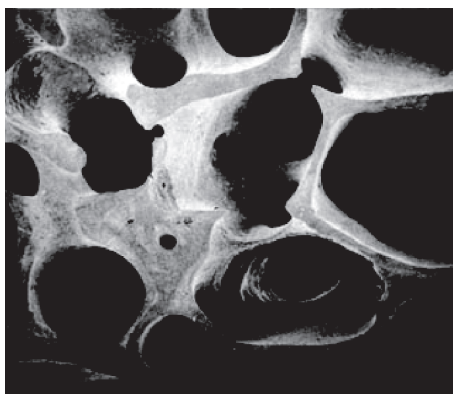
Se sabe menos sobre las fracturas vertebrales: se cree que el pico de incidencia de éstas precede al de las de cadera. La osteoporosis posmenopáusica es un problema de salud pública importante, ya que del 30% al 50% de las mujeres a lo largo de la vida sufrirán una fractura clínica y su morbilidad asociada. La deficiencia estrogénica es un factor clave en la patogenia de la osteoporosis posmenopáusica.

Todas las situaciones de privación estrogénica tienen por consecuencia la pérdida ósea: drogas que inhiben la producción o su efecto (agonistas GnRh, inhibidores de la aromatasa), ejercicio físico excesivo u otras condiciones que provoquen anovulación y amenorrea, y obviamente la menopausia natural o quirúrgica. El período premenopáusico está asociado con una pérdida ósea significativa. Además, una acelerada pérdida ósea acompaña al cese de la producción hormonal ovárica como consecuencia de un rápido incremento en resorción ósea. Fig. 8 (9)

Fig. 8

Osteoporosis: Enfermedad esquelética genralizada, caracterizada por masa ósea disminuida y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo, con aumento de la fragilidad del hueso y susceptibilidad al riesgo de fractura.

Panel A: Hueso Normal



Panel B: Hueso Osteoporótico



Consensus Development Conference. Am J AM 1993;94:646-650

Enfermedad de Alzheimer:

Los estrógenos estimulan las neuronas colinérgicas, las cuales sintetizan una proteína antiamiloida. Por otro lado, estimulan directamente la síntesis una proteína que inhibe el depósito de amiloide en las neuronas. Fig. 9 y Fig. 10.

Fig. 9 Estrógenos y Enfermedad de Alzheimer.

Los estrógenos estimulan las neuronas colinérgicas, las cuales sintetizan una proteína antiamiloidea. Por otro lado, estimulan directamente la síntesis de una proteína que inhibe el depósito de amiloide en las neuronas.

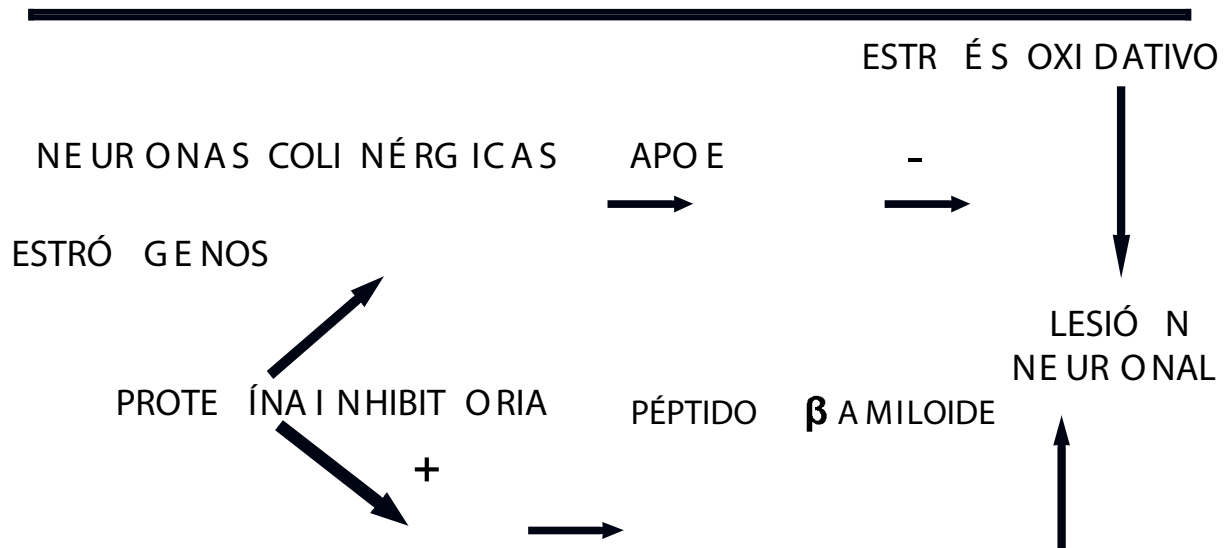
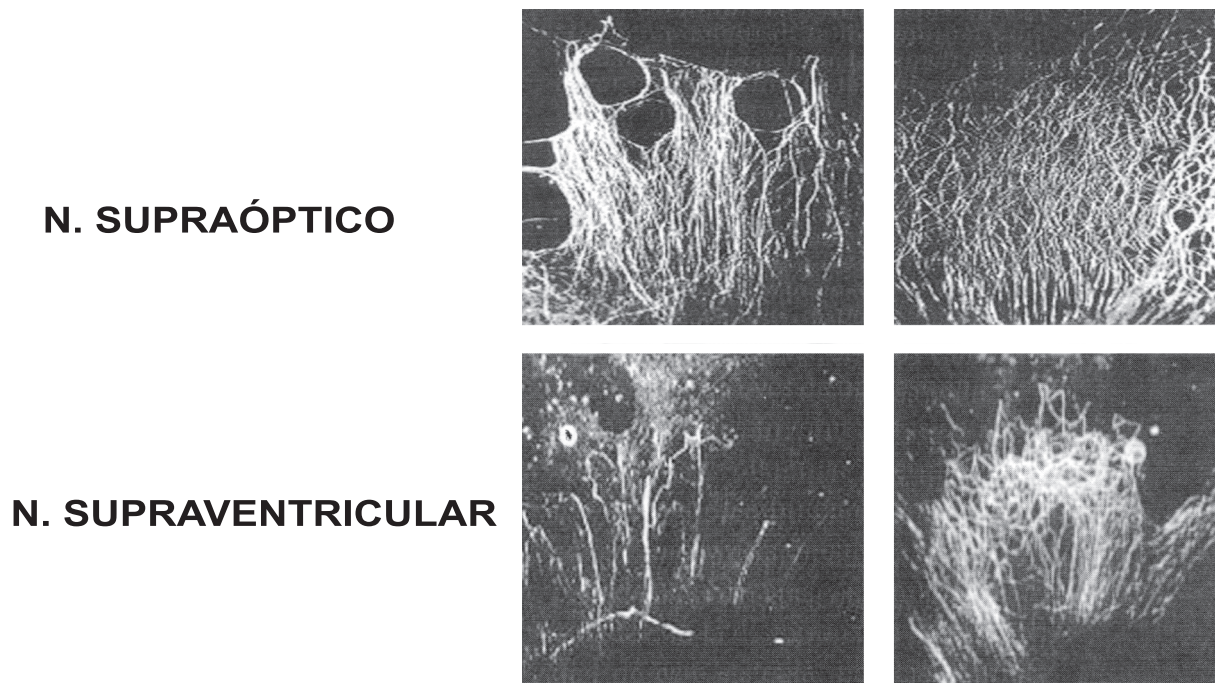


Fig. 10

Efecto sinaptogénico de los estrógenos. Se representan las conexiones neuronales de ratas castradas (1 mes) y ratas castradas tratadas con benzoato de estradiol. Estos últimos animales muestran un incremento significativo en el desarrollo de sinapsis en núcleos hipotalámicos (observación personal del Dr. Jaime Moguilevsky)



ENFERMEDADES CRÓNICAS

Enfermedades reumáticas:

Las interacciones que existen entre las hormonas sexuales y las enfermedades reumáticas son múltiples y controvertidas. Los datos epidemiológicos e inmunológicos sugieren que las hormonas femeninas desempeñan un rol importante en la etiología y en el curso de estas afecciones.

La modulación de la respuesta inmune por las hormonas sexuales está bien documentada en general, los estrógenos en concentraciones fisiológicas estimulan o potencial la respuesta inmune (existe mayor frecuencia de artritis reumatoidea (AR) y de Lupus eritematoso sistémico (LES) y osteoartritis (OA) en el sexo femenino), mientras que los andrógenos y la progesterona tienden a disminuirla.

Asimismo, las enfermedades reumáticas presentan cierto impacto sobre el eje gonadal femenino; si la actividad inflamatoria de la enfermedad es muy importante, puede disminuir la fertilidad, la ovulación y la menstruación por efecto de mediadores inflamatorios sobre el hipotálamo. Los estrógenos y la progesterona tienen un efecto anabólico sobre el hueso, especialmente sobre el hueso trabecular; en la menopausia, la producción de estas hormonas decae rápidamente con el consiguiente riesgo de osteoporosis. (10).

Bibliografía:

- (1) Hardman, JG, Limbrid, LE. *Goodman & Gilman*. 1996. 8va. Ed. 1497, 1529. En: FemHRT y Pfizer, eds. *Manifestaciones Clínicas de la Menopausia*. n.l, n.f.
- (2) "Ann Intern Med." 1999; 131; 605-616. En: FemHRT y Pfizer, eds. *Manifestaciones Clínicas de la Menopausia*. n.l, n.f.
- (3) Kronenberg, F. Ann. "NY Acad. Sci." 1990; 592; 52-86. Waldman. "J Womens Health" 1998; 7; 673-683. En: FemHRT y Pfizer, eds. *Manifestaciones Clínicas de la Menopausia*. n.l, n.f.
- (4) Moguilevsky, Jaime. "Psicoimmunoneuroendocrinología de la menopausia". En: Siseles, Néstor. *Información y Formación para el Manejo Actual de la Mujer en su Climaterio*. Buenos Aires: Editorial Ascune Hnos, 2005.
- (5) Porcile, Arnaldo, ed. *Ginecología Endocrinológica*. Santiago: Universidad de Chile, 2003.
- (6) Samsioe, Göran. "Síntomas urogenitales durante y después de la menopausia". En: Siseles, Néstor. *Información y Formación para el Manejo Actual de la Mujer en su Climaterio*. Buenos Aires: Editorial Ascune Hnos, 2005.
- (7) Brincat, Mark. "Estrógenos y piel". En: Siseles, Néstor. *Información y Formación para el Manejo Actual de la Mujer en su Climaterio*. Buenos Aires: Editorial Ascune Hnos, 2005.
- (8) Rodríguez, SR. "Salud en climaterio y menopausia". 2da ed. 2001; 129. En: FemHRT y Pfizer, eds. *Manifestaciones Clínicas de la Menopausia*. n.l, n.f.
- (9) Lerman, Jorge. "Enfermedad cardiovascular en la mujer posmenopáusica: epidemiología". En: Siseles, Néstor. *Información y Formación para el Manejo Actual de la Mujer en su Climaterio*. Buenos Aires: Editorial Ascune Hnos, 2005.
- (10) Gambacciani, Marco y Andrea Genazzani. "Osteoporosis posmenopáusica y terapia hormonal de reemplazo". En: Siseles, Néstor. *Información y Formación para el Manejo Actual de la Mujer en su Climaterio*. Buenos Aires: Editorial Ascune Hnos, 2005.
- (11) Maldonado Coco, José y Mariana Salcedo. "Terapia hormonal de reemplazo y enfermedades reumáticas". En: Siseles, Néstor. *Información y Formación para el Manejo Actual de la Mujer en su Climaterio*. Buenos Aires: Editorial Ascune Hnos, 2005.