



# ASTURES

BOLETÍN INFORMATIVO DE  
LA SOCIEDAD ASTURIANA  
DE MEDICINA Y SEGURIDAD  
EN EL TRABAJO

Nº 7 – ENERO/MARZO 2000

PUBLICACIÓN TRIMESTRAL

S.V.

Publicación y difusión controlada por la  
Consejería de Servicios Sociales  
Dirección Regional de Salud Pública  
Sección de Ordenación Farmacéutica  
ASTURIAS

(Real Decreto 1416/1994, de 25 de Junio,  
por el que se regula la publicidad de medicamentos  
de uso humano)

Depósito legal: AF-419-9B

# Editorial

## NUESTRO COLEGIO DE MÉDICOS

En el nº 1 de nuestro Boletín escribíamos acerca de la *independencia y el secreto profesional*, en un editorial escrito bajo la indignación provocada por las circunstancias en que se desarrolló el despido de un médico de empresa.

Tras reflexionar sobre nuestra especial situación (la de los médicos de empresa) derivada de estar encuadrados en el mundo empresarial y no en el sanitario, nos preguntábamos si los Colegios de Médicos valdrían para algo más que para ser la sede social y administrativa de los colegiados.

En realidad no era una denuncia ni pretendíamos molestar a nadie, sino una pregunta que quedaba en suspenso. Finalizábamos el editorial diciendo que íbamos a ser observadores activos.

Bien, pues ha pasado ya más de un año desde entonces y debemos contestar a la pregunta que dejábamos en el aire.

Dos importantes conflictos nuevos han surgido en nuestro colectivo y el Presidente del Colegio ha actuado personalmente de forma decidida, y decisiva, en la resolución de los mismos. Pero no sólo el Presidente, el personal del Colegio ha participado de forma entusiasta en las Jornadas nacionales que se celebraron el pasado año en el Colegio y lo está haciendo en el Curso Intensivo de Medicina del Trabajo, que se desarrolla actualmente, con gran profesionalidad y dedicación.

La falta de comunicación propicia malos entendidos a veces, sobre todo si alguien quiere pescar en aguas revueltas. Sabíamos que el Presidente se había molestado con ese editorial y no era esa nuestra intención. La comunicación es fluida, el apoyo prestado por el Colegio a nuestra Sociedad es fenomenal y además con un gran calor humano. La ingratitud no cabe en nuestras filas, por lo que pongamos las cosas en su sitio. Es justo y necesario. Y es nuestro colegio.

# Migraña, Mujer y Trabajo

## Epidemiología en el Medio Rural

Pilar García Giménez  
Servicio de Salud Laboral RTVE.

### ■ Importancia de la migraña

Es la cefalea primaria de mayor repercusión social y económica por su alta prevalencia, la incidencia de crisis incapacitantes, el carácter crónico con la presencia de crisis agudas, la afectación familiar (25% de los miembros), además de los múltiples factores desencadenantes de dichas crisis.

Entre un 85-90% de la población ha padecido una cefalea al año, siendo en más del 90% de los casos una migraña ó bien una cefalea de tensión, cuando el dolor de cabeza se presenta aislado ó de forma dominante, quedando el resto para otras cefaleas ó bien sean cefaleas secundarias.

### ■ Epidemiología

Los estudios epidemiológicos (graf. 1) se basan en los criterios diagnósticos de la Sociedad Internacional de Cefaleas (IHS, 1988) para la migraña y la cefalea de tensión (grafs. 2, 3, 4, 5 y 6), encontrándose una elevada prevalencia, que llevada al ámbito laboral supone un alto coste, tanto por las



GRAFICO 1



GRAFICO 2

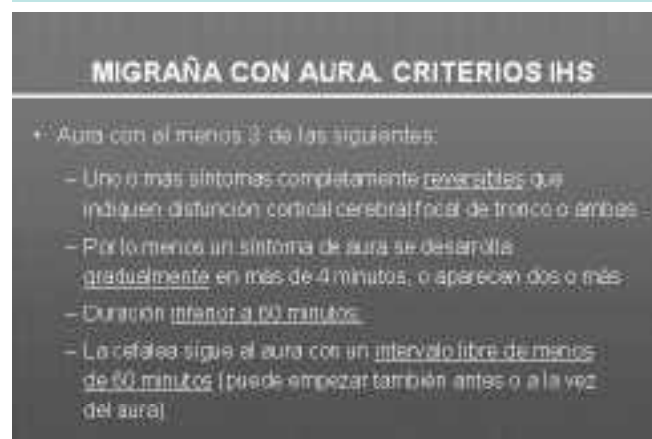


GRAFICO 3

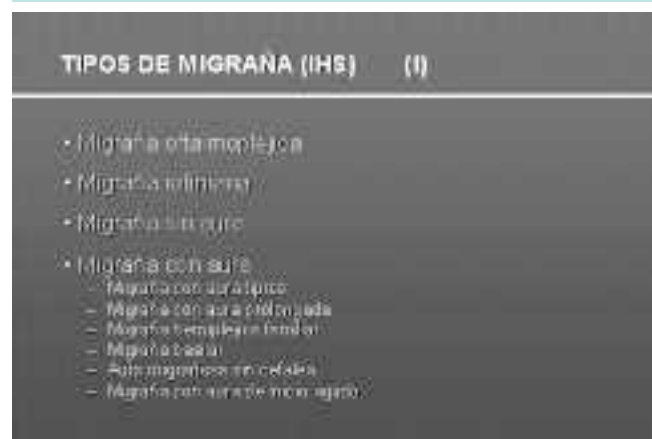


GRAFICO 4



### TIPOS DE MIGRAÑA (IHS) (II)

- Síndromes cefálicas en la infancia que pueden ser precursores o estar asociados a migraña
  - Vértigo paroxístico benigno de la infancia
  - Hemicepaligamiento de la infancia
- Complicaciones de la migraña
  - Estado emigránico
  - Migraña complicada
- Trastorno migrañoso que no cumple los criterios anteriormente mencionados

GRAFICO 5

### CEFALEA DE TENSION CRITERIOS DIAGNOSTICOS IHS

- Cefalea entre 30 minutos y 7 días
- Al menos 3 de las siguientes
  - Calidad opresiva (no pulsátil)
  - Intensidad leve a moderada
  - Localización bilateral
  - No empeora con el ejercicio
- Ha de cumplir al menos 2 de los siguientes
  - No hay náuseas ni vómitos
  - No existe fonofobia o fotofobia, o bien sólo una

GRAFICO 6

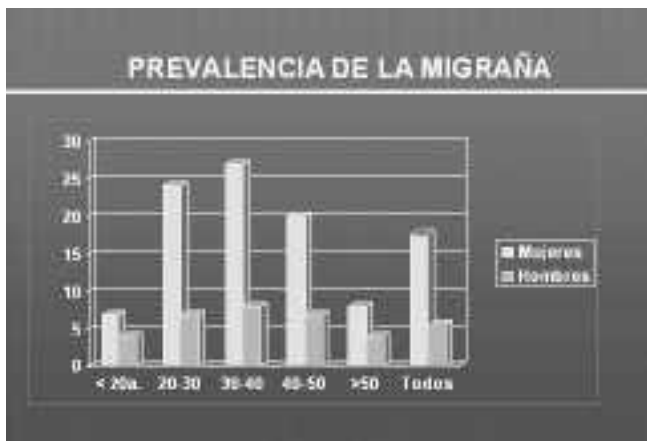


GRAFICO 7

### Clasificación por grado de incapacidad debido a la migraña

Limitación severa	Requiere estancia en cama	16%
Limitación moderada	Incapacidad de continuar con las actividades diarias pero sin estancia en cama	37%
	Abandona el puesto de trabajo	1%
Limitación leve	Continúa con sus actividades diarias	42%
No muestra limitación	No se ve afectado	22%

GRAFICO 8

jornadas perdidas, así como por la disminución del rendimiento en los periodos intercrisis.

En una consulta de Neurología, el dolor de cabeza representa el 30% de todas las patologías.

La migraña es un trastorno idiopático con cefalea recurrente que se manifiesta en ataques cuya duración oscila entre 4 y 72 horas, pudiendo ser ó no precedida de aura (20%) y presentando unas características típicas, tales como: la localización unilateral del dolor, calidad pulsátil del mismo, con intensidad moderada a grave, que empeora con la actividad física rutinaria y asociación de náuseas, vómitos, fotofobia y fonofobia.

Es una entidad que afecta preferentemente a la población joven y adulta, iniciándose los ataques en la segunda década de la vida en el 45% de los casos, siendo más raro su debut por encima de los 40 años.

El sexo femenino es más afectado (graf. 7), siendo la relación de 2-3/1 respecto al masculino. Además, las mujeres presentan mayor grado de incapacidad durante los ataques, los sufren con más frecuencia que los hombres, padeciendo formas más severas de la enfermedad.

La intensidad puede ser variable y el grado de incapacidad producida (graf. 8) en un ataque interfiere de tal forma que provoca una limitación, tanto a nivel familiar, como social y laboral.

La frecuencia de su aparición puede oscilar entre 1 y 4 al mes, dependiendo también de los factores precipitantes, que en algunos casos son perfectamente identificables por aquellos pacientes que ya han sufrido varias crisis (graf. 9). Dentro de este apartado, y desde el punto de vista laboral, los fac-

### FACTORES PRECIPITANTES

- Estrés físico y psicológico
- Alteraciones del ritmo de sueño
- Dieta, ciertos alimentos, bebidas, alcoholismo, ayuno prolongado, etc.
- Estado de salud: HTA, menstruación, alergias
- Consumo de tabaco, hormonas, antihistóicos, vasodilatadores, antiinflamatorios, etc.
- Factores ambientales: clima, ruidos, cambios de presión, baños muy calientes, etc.

GRAFICO 9



tores que concurren con mayor incidencia son el estrés laboral, la turnicidad como responsable de la fatiga (que conlleva la alteración del ritmo de sueño), la carga mental propia del trabajo y el ciclo menstrual (grafs. 10 y 11).

Una crisis completa de migraña comprende cinco fases: pródromos, aura, cefalea y síntomas asociados, resolución y recuperación y postpródromos.

**MIGRAÑA MENSTRUAL (I)**

- Fase premenstrual, ↑ Estrógeno y progesterona

Estrógeno:

- ↓ estímulo receptores adrenérgicos alfa-
- Vasoconstricción, oligemia (fase prodromica)
- ↓ inhibición de los alfa-1 y bloqueo NA
- Activación alfa-2 y posterior vasodilatación

**GRAFICO 10**

La fase prodromica puede aparecer en las 24 horas precedentes al ataque, presentando síntomas variables, pudiendo ser excitatorios ó bien inhibitorios (graf. 12).

El aura suele presentarse entre 20 a 60 minutos antes del comienzo del dolor, ó incluso con la aparición de la cefalea, con los síntomas descritos (graf. 13)

**AURA**

- Síntomas visuales: escotomas, centelleo, desdoblamiento, etc (85%)
- Síntomas sensitivos: hormigueo/braqueo (40%)
- Alteraciones de lenguaje: disartria efase (20%)
- Afectación motora: hemiparesia, pérdida de fuerza (6%)
- Otros síntomas

**GRAFICO 13**

**MIGRAÑA MENSTRUAL (II)**

- Óvulo en fase y ciclo menstrual
- ↓ Melatonina (control circadiano en la regulación del umbral del dolor por inhibición de la síntesis PGE<sub>2</sub>)
- ↑ Prolactina en crisis de M.M.
- Estímulo: receptores dopaminérgicos serotoninérgicos
- Relación directa progesterona y ↑ PGE<sub>2</sub>/5HT

**GRAFICO 11**

Un 40% de los afectados sufre 2 ó más ataques al mes, a diferencia de la *cefalea de tensión* (graf. 14) que se suele presentar con mayor frecuencia de ataques, pero con menor intensidad, no llegando a ser incapacitante.

**MIGRAÑA vs CEFALEA DE TENSIÓN**

<ul style="list-style-type: none"> <li>✗ Inicio en 1ª-2ª década</li> <li>✗ Hemicranial</li> <li>✗ Intensas-Incapacita</li> <li>✗ Dolor pulsátil</li> <li>✗ Fotofobia y fonofobia</li> <li>✗ Náuseas / vómitos</li> <li>✗ Empeora con el ejercicio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Inicio &gt; 30 años</li> <li>✓ Bilateral</li> <li>✓ No interfiere</li> <li>✓ Dolor no pulsátil</li> <li>✓ No intolerancia ni fonofobia</li> <li>✓ No náuseas y vómitos</li> <li>✓ No empeora con el ejercicio</li> </ul>
--	---

**GRAFICO 14**

EXCITATORIOS	INHIBITORIOS
<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Irritabilidad</li> <li>+ Hiperactividad física y psicológica</li> <li>+ Inconscioso</li> <li>+ Bruscos</li> <li>+ Antioxia, sedos almerco</li> <li>+ Sed, hiperactividad mental</li> <li>+ Hipersensibilidad</li> <li>+ Irritabilidad cutánea</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Lento/mental</li> <li>+ Ocasional</li> <li>+ Difícil de concentración</li> <li>+ Alteraciones del habla</li> <li>+ Debilidad muscular</li> <li>+ Anorexia</li> <li>+ Disnomia</li> <li>+ Esp. enjambre, distensión abdominal</li> </ul>

**GRAFICO 12**

Algunos pacientes desarrollan una *cefalea crónica diaria (CCD)* y *por abuso de analgésicos*, destinados en principio a aliviar una cefalea primaria (grafs. 15 y 16).

Por el carácter crónico de la enfermedad con crisis agudas, se puede hacer una valoración similar a enfermedades graves como la insuficiencia cardiaca ó el IAM reciente.

**CEFALEA CRÓNICA**

- Dolor de más de 15 días de duración durante un mínimo de 6 meses

GRAFICO 15

**MIGRAÑA EN POBLACIÓN LABORAL**

- Prevalencia de migraña: 14,7 %
  - Migraña sin aura: 52,0 %
  - Migraña con aura: 48,0 %
- Prevalencia de sexo:
  - Masculino: 11 %
  - Femenino: 26 %
- Duración media sin tratamiento: 4-12 horas

GRAFICO 18

**Concepto de cefalea crónica**

GRAFICO 16

**MIGRAÑA EN POBLACIÓN LABORAL**

- Prevalencia de migraña: 14,7 %
  - Migraña sin aura: 52,0 %
  - Migraña con aura: 48,0 %
- Prevalencia de sexo:
  - Masculino: 11 %
  - Femenino: 26 %
- Duración media sin tratamiento: 4-12 horas

GRAFICO 17

La propia cronicidad de la enfermedad, hace considerar el impacto social y humano, originando unos costes económicos directos, derivados de las consultas médicas, servicios de urgencia, medica-

ción, pruebas médicas, etc., así como costes indirectos, que sobre todo en el ámbito laboral se traducen en un mayor absentismo: el 55% de los pacientes pierden dos días laborables al mes y el 88% trabajan 5,6 días al mes con inferior productividad, con independencia del tipo de trabajo que realizan (grafs. 17 y 18).

Del mismo modo, la calidad de vida se vé notablemente afectada y proporcionalmente a su severidad. Interacciona negativamente con la vida laboral, social y familiar.

De todo lo expuesto, podemos decir que la migraña es un problema de salud con gran incidencia en el mundo laboral.

Ante esta situación, nuestros esfuerzos en el campo de la prevención deben ir encaminados a mejorar el tratamiento, una vez realizado el diagnóstico correcto (criterios IHS).

## ■ ¿Qué podemos hacer para mejorar la atención al paciente con MIGRAÑA?

- Aumentar nuestra capacidad diagnóstica.
- Manejar adecuadamente el arsenal terapéutico.
- Transmitir confianza y rigor científico.
- Usar razonablemente la interconsulta con el neurólogo.
- Fomentar el autocuidado (grafs. 19, 20, 21 y 22).
- Informar al paciente sobre el origen de la enfermedad, así como los factores desencadenantes.



### Autocuidados y migraña (I)

#### AUTOCUIDADOS

Un sistema de atención a la persona enferma en la que el médico y el paciente comprendan que un correcto control de la enfermedad depende, no sólo de la actuación de los médicos, sino en gran medida, de la **corresponsabilidad** en el cuidado de la enfermedad.

✓ Ejemplos: Asma Bronquial, Diabetes Mellitus.

GRAFICO 19

### Autocuidados y migraña (III)

El paciente usa de las herramientas de las que dispone conocimientos

#### PROBLEMAS ACTUALES

- ✓ Medicación insuficiente o inadecuada
- ✓ Temor excesivo o minimización de la enfermedad
- ✓ Mala respuesta del sistema sanitario

Pacientes necesitados. / Médicos sensibilizados

GRAFICO 22

### Autocuidados y migraña (II)

La base de la formación en Autocuidados está en:

- ✓ La toma de responsabilidad del paciente sobre su enfermedad
- ✓ El conocimiento de la enfermedad y su tratamiento
- ✓ La comprensión de las indicaciones que segenan
- ✓ La realización correcta del tratamiento
- ✓ El refuerzo continuo en el tiempo de las indicaciones terapéuticas y preventivas

GRAFICO 20

### Autocuidados y migraña (III)

El paciente usa de las herramientas de las que dispone conocimientos

#### PROBLEMAS ACTUALES

- ✓ Medicación insuficiente o inadecuada
- ✓ Temor excesivo o minimización de la enfermedad
- ✓ Mala respuesta del sistema sanitario

Pacientes necesitados. / Médicos sensibilizados

GRAFICO 21

## ■ Recomendaciones

- Las cefaleas primarias son enfermedades crónicas que requieren una evaluación periódica.
- Necesitamos educar a la población sobre el correcto uso de los analgésicos.
- Un mejor uso de los medicamentos en las cefaleas evitará la aparición de CCD.
- Desterrar de la terapéutica las asociaciones a dosis bajas, por ineficaces y favorecedoras de abuso de analgésicos.

## ■ ¿Qué puedo hacer para evitar la crisis de migraña?

- Trate de distribuir su trabajo a lo largo del día para evitar los momentos de estrés.
- No duerma más de lo habitual los fines de semana (migraña del fin de semana)
- Coma a horas regulares y cantidades similares. No salte comidas.
- Limite las cantidades de café, té o cualquier otra bebida que a usted le produzca dolor.
- No tome medicamentos analgésicos de forma frecuente ó indiscriminada. En ocasiones agrava la enfermedad.
- Evite los lugares ruidosos o de olores penetrantes.

**Una vida estable, organizada y moderada ayuda a controlar la migraña.**



# La medicina del trabajo y el síndrome climatérico

JAVIER FERRER  
CARLOS PEREZ RODRIGO  
PERLA HERNANDEZ

UNIDAD DE MENOPAUSIA  
HOSPITAL CENTRAL DE ASTURIAS  
UNIVERSIDAD DE OVIEDO

*La medicina del trabajo se enfrenta cada vez más frecuentemente con la evaluación de mujeres que afectas de cuadros climatéricos severos demandan ayuda de sus médicos.*

*En esta revisión pretendemos acercar al mundo de la medicina de empresa las nuevas aportaciones sobre los trastornos de la menopausia. Desde hace poco conocemos la disminución de las endorfinas plasmáticas durante la menopausia que es la causa de la mayor parte de las alteraciones psiconeurobiológicas de estas paciente.*

*El médico de empresa puede ser el primer eslabón en el consejo, prevención y tratamiento de estos disturbios que en ocasiones constituyen un auténtico “enfer des femmes” (infierno de las mujeres).*

## 1.- INTRODUCCION Y DEFINICIONES

**Climaterio** deriva del término griego **klimakter** y etimológicamente significa escalón, queriendo indicar el inicio de un período crítico en la vida de la mujer. Entendemos por climaterio al período amplio de años en la vida femenina en que se produce el declinar y la involución de la vida genital de la mujer.

La **menopausia** es la fecha de la última menstruación de la mujer y se certifica su existencia cuando ha transcurrido un año desde el último ciclo.

La **perimenopausia** se inicia cuando aparecen los primeros problemas clínicos, fundamentalmente alteraciones del ciclo, siendo habitual las anomalías menstruales del tipo alteraciones del intervalo y/o irregularidad menstrual, acompañándose o no de anomalías del sangrado(1,2). La perimenopausia concluye un año después de la menopausia.

Como **postmenopausia** se designa al período de tiempo ulterior al año después de la última menstruación y en el que se instauran lentamente procesos de involución genital y extragenital (osteoporosis).

Se denomina **síndrome climatérico** al conjunto de sintomatología que aparece en este período de la vida de la mujer. A este respecto se distinguen cuatro grupos de entidades fisiopatológicas: la hemorragia uterina disfuncional, el síndrome vasomotor, el síndrome psiconeurofisiológico y finalmente el atrófico genito-urinario. De todos ellos solo el segundo y el tercero tienen interés para el médico de empresa.

La hemorragia uterina disfuncional se trata ampliamente en el capítulo cuatro por lo que remitimos al lector a dicho apartado de la monografía. Por otra parte, el síndrome atrófico genito-urinario se instaura tarde en la postmenopausia por lo que no aparece adecuado su análisis en un tratado sobre la perimenopausia.

En cuanto al resto de los síntomas menopáusicos después de la II Guerra Mundial se introdujeron índices sintomáticos como el de Blatt (3), utilizado por Kupperman (4) para medir los efectos de los estrógenos en la menopausia. Todos estos síntomas son eminentemente subjetivos y se obtienen por anamnesis. El médico los escucha y muchas veces los suscita.

La escala de Kupperman reúne una serie de ítems que se agrupan en dos tipos de síndromes: el síndrome vasomotor y el psicofisiológico.

En el **síndrome vasomotor** se agrupan las sofocaciones, que es el síntoma principal de la depri-



vación estrogénica, y las parestesias - síntoma mucho menos relevante - y al que se le supone un origen vascular.

En cuanto al **síndrome psiconeurobiológico** muy polimorfo agrupa una serie de síntomas de muy diversa índole. Sin duda los trastornos del sueño en especial el insomnio está ligado a la aparición de las sofocaciones que provocan con frecuencia el despertar de las pacientes.

Otro grupo de ítems del índice de Kupperman agrupa los trastornos afectivos en especial síntomas depresivos como: melancolía, astenia. A veces, aparecen otros indicadores de depresión que no se contemplan en este índice: alteraciones del apetito (bulimia, anorexia), falta de concentración, pérdida de autoestima, aislamiento social, etc...

Otros ítems contemplan trastornos de ansiedad como el nerviosismo, aunque genéricamente se pueden incluir los brotes de cólera o irritabilidad sin motivo justificado.

Finalmente, se añaden una serie de síntomas que constituyen síntomas psicósomáticos generales tales como: vértigo, cefaleas, artro-mialgias, palpitaciones o disestesias diversas de tipo visceral.

En cuanto a la distribución de los síntomas menopáusicos es preciso referir su existencia en un porcentaje no alto de mujeres en época de ciclicidad menstrual, especialmente en época premenstrual. Sin embargo, la incidencia de los síntomas psiconeurobiológicos es máxima en los años previos a la instauración de la menopausia y los síntomas vasomotores en el primer año después de la última menstruación (5).

En todo caso, el síndrome de tensión premenstrual precipita síntomas en todo parecidos a los que aparecen en la postmenopausia, lo que permite a Studd (6) establecer que se trata de un idéntico proceso de privación estrogénica y defender que existe un espectro continuo entre la depresión postnatal, la premenstrual y la menopáusica.

En la aparición de los síntomas menopáusicos y en su grado de severidad influyen diferentes parámetros: socio-culturales; psicológicos; y factores ambientales tales como el stress, contexto familiar y laboral. Muy recientemente Morse (7) aboga por la modificación de la actitud ante la menopausia en la sociedades occidentales como una forma de facilitar la transición del período perimenopáusicos.

La etiología del síndrome psiconeurobiológico es controvertida. No obstante, descansa en una triple

modificación de los neuro-transmisores hipotalámicos al igual que ocurre en la menopausia. La disminución en el tono serotoninérgico explica la aparición de alteraciones afectivas como la depresión y la mejoría del síndrome con sustancias como la fluoxitina a baja dosis. El aumento de la actividad noradrenérgica - también presente en la menopausia - se correlaciona con trastornos de la ansiedad (irritabilidad, crisis de cólera). Finalmente, el descenso cíclico de opioides por la privación premenstrual incide, así mismo, en cambios del apetito y precipitación de síntomas depresivos (fig.1).

## 2.- SINDROME VASOMOTOR. SOFOCACIONES.

La sofocación representa el síntoma central de la sintomatología tras la desaparición de la menstruación en la menopausia. El término de sofocación expresa el enrojecimiento repentino de la piel a nivel del torax, cuello y cabeza, acompañándose de una intensa sensación de calor y concluyendo con una profusa sudoración que varía desde pocos segundos hasta varios minutos. Las sofocaciones son más frecuentes

Por la noche (despertando a la mujer con frecuencia). En ambientes fríos, las sofocaciones son menos intensas, menos frecuentes y más cortas que en ambientes cálidos.

En el Massachusetts Women's Health Study la incidencia de sofocaciones varía desde un 10% durante la perimenopausia hasta un 50% después del cese de la menstruación, extendiéndose aproximadamente durante cuatro años después de la menopausia. En un 20% de las pacientes persistían durante más de cinco años(2).

**La fisiología de la sofocación** se realiza en 6 actos. El primer cambio detectable es el incremento entre 4 y 30 veces del flujo vascular especialmente en los dedos de la mano.

En segundo lugar, aproximadamente entre 1 y 2 minutos después aparece la sensación subjetiva de calor, elevándose la temperatura de la piel, que alcanza su máximo 5 minutos después y que permanece elevada durante un total de 27 minutos. Esta vasodilatación cutánea provoca la disminución de la temperatura central que disminuye entre 0,1 y 0,9 C lo que provoca una sensación de escalofrío.

En tercer lugar se detecta unos minutos después del comienzo de la hiperemia digital, la aparición de un pico de LH.



El cuarto evento es la constatación de una elevación de la adrenalina y noradrenalina que se evidencia entre 3 y 6 minutos después del comienzo de la sofocación y que es un mecanismo compensatorio tendente a restaurar el tono vascular normal.

En quinto lugar aparece un incremento del ACTH, también a los 5 o 6 minutos de la sofocación y que representa la respuesta hipotalámica a la caída de la temperatura central. En relación con la elevación de ACTH se detectan ulteriores ascensos de cortisol, androstendiona, y dehidroepiandrosterona.

Finalmente y a los 30 minutos del comienzo de la sofocación se demuestra una elevación de la hormona del crecimiento.

En cuanto a **la etiología de la sofocación** se conoce que los estrógenos estabilizan el centro termorregulador al mantener la actividad opiode hipotalámica. El hipoestronismo de la menopausia causa una privación hipotalámica de opiodes instaurando la inestabilidad del centro termorregulador.

El efecto de los estrógenos en el centro termorregulador está mediado, así mismo a través de neurotransmisores como la norepinefrina (NE). Los niveles intraneuronales de NE están regulados por el balance entre la tirosin hidroxilasa (que induce la síntesis de NE a partir de la tirosina) y la monoamino oxidasa (que degrada la NE a metabolitos inactivos). Después de la síntesis la NE es almacenada en vesículas prejunctionales, liberándose posteriormente en la sinapsis. La acción de la NE es finalizada mediante la recaptación en la neurona. Todas estas acciones están mediadas por los estrógenos.

Dada la etiología de la sofocación menopáusica, el tratamiento estrogénico las mejora radicalmente.

En alguna ocasión puede presentarse la necesidad del diagnóstico diferencial entre la sofocación menopáusica y las de otra etiología. En la tabla 1 se contemplan las posibilidades del diagnóstico diferencial.

El efecto de los estrógenos no es inmediato. Su acción puede no ser totalmente evidente hasta varios meses desde el inicio de la terapia. La acción enzimática sobre la unión neuronal, es lenta en su establecimiento y hay que tener paciencia hasta ajustar las dosis adecuadas.

La frecuencia de sofocaciones no se reduce hasta, aproximadamente, dos semanas de terapia, y no es máxima hasta la finalización del primer mes (11, 12). Como se ha comentado, la visita de ajuste de

dosis se establece a los tres meses, especialmente para observar los efectos de la terapia hormonal sustitutiva sobre las sintomatología clínica.

De igual modo, cuando se suspende el THS, el efecto supresivo sobre las sofocaciones persiste también durante algún tiempo. Los estrógenos conjugados equinos se almacenan bien en el tejido adiposo y su acción persiste durante varias semanas.

Sin embargo, en las pautas que utilizan ventanas terapéuticas (una semana cada tres sin terapia), en ocasiones las sofocaciones retornan en los últimos días del descanso farmacológico, por lo que la tendencia es a la administración diaria continua de los estrógenos.

Por otra parte, se ha establecido una relación dosis – respuesta, bien contrastada para la vía transdérmica. Así, la administración de parches de 25 microg/día de liberación de estradiol suprime las sofocaciones en un 40%; los parches de 50 microg/día en un 53%; los de 100 microg/día en el 83%; y los de 200 microg/día en el 91% (13).

Las dosis y fármacos utilizados en el tratamiento de las sofocaciones menopáusicas se aprecia en la tabla 2. Como se puede observar los progestágenos solos son también eficaces en la terapia de los sofocos, pero en un porcentaje del 70%, algo menor que el que aportan los estrógenos (> 90%).

### 3.- SINDROME PSICONEUROBIOLÓGICO

Los esteroides sexuales ejercen una función importante en el Sistema Nervioso Central (SNC). Controlan la función reproductiva y son responsables de la sensación psicológica de bienestar. Estas acciones las ejercen a través de su fijación a **receptores** específicos para estrógenos, progestágenos y andrógenos que existen en el SNC.

Los receptores esteroides se encuentran ampliamente distribuidos tanto en la corteza cerebral como en el sistema límbico, hipocampo, hipotálamo, área preóptica y amígdala (14).

Dependiendo de la zona de actuación regulan diferentes funciones cerebrales. En el hipotálamo influyen en la termorregulación, en la sensación de hambre- saciedad y en el control de la tensión arterial. A nivel del sistema límbico regulan el humor, el carácter y las funciones cognitivas (tabla 3).

La acción de las hormonas sexuales modifican fundamentalmente los niveles de **neurotransmisores**



y neuromodulares, influyendo en su síntesis y metabolismo. Los estrógenos producen incrementos en los niveles de serotonina (su depleción induce depresión), aumento de dopamina y disminuye la tasa de noradrenalina intrahipotalámica.

Durante la menopausia y fruto de la carencia hormonal se produce un desbalance de los neurotransmisores hipotalámicos que se contempla en la Fig. 2. La disminución de la tasa de serotonina explica la vulnerabilidad a la depresión de las pacientes menopáusicas. Los incrementos de noradrenalina se han puesto en relación con la tendencia a la ansiedad e irritabilidad que aparece con frecuencia en esta época de la vida.

También los estrógenos ejercen acciones que no se realizan a través de su receptor. Así se ha descrito una acción a través del factor de crecimiento neural (NGF), produciendo la estimulación del crecimiento dendrítico y la sinaptogénesis neuronal, lo que se ha denominado **plasticidad neuronal**. De esta manera, los estrógenos se relacionan con las funciones cognitivas (inteligencia, memoria) (15).

Además de la acción sobre los neurotransmisores y la plasticidad neuronal, las hormonas sexuales producen cambios importantes en los neuromoduladores. Se denomina neuromodulador a diferentes péptidos cuya acción más importante es regular la sensibilidad o respuesta neuronal a diferentes estímulos, incluso a los propios neurotransmisores. Entre estos neuromoduladores los más importantes son los opioides endógenos – especialmente la beta-endorfina (beta-E), el neuropéptido Y, el factor liberador de la corticotropina (CRF) y la galanina (16).

La beta-E es un opioide endógeno. Su síntesis procede de la pro-opiomelanocortina (POMC) y de la beta-lipotropina (beta-LP). Los péptidos relacionados con la POMC sufren profundos cambios durante la vida relacionándose con los episodios reproductivos: pubertad, ciclo menstrual, embarazo y menopausia (17, 18, 19, 20). Desde unas cifras muy bajas en la infancia se elevan los valores plasmáticos de la beta-E y beta-LP en la pubertad hasta alcanzar los valores de la vida adulta (18).

Durante el ciclo menstrual la beta-E sufre cambios cíclicos en relación con la producción ovárica de este péptido pudiendo influir en los mecanismos de feed-back positivo (17). Durante la menopausia se produce una disminución muy profunda de la beta-E (20), hasta alcanzar cifras mínimas en la senilidad (21).

**La menopausia no es sólo un estado de privación de esteroides, sino también un estado**

**de privación de beta-E, es decir de opioides endógenos.**

La beta-E también sufre cambios muy importantes ligados a la aparición de la sofocación menopáusica. Después del sofoco se elevan el ACTH plasmático, la beta-E y la beta-LP (22). La relación con el desencadenamiento del sofoco queda aún más establecida si se considera que la administración de naloxona (antagonista de la beta-E) mejora o suprime la clínica vasomotora (22, 23).

La beta-E es un péptido que despliega una importantísima acción morfínica, es decir, analgésica y euforizante. Su potencia es cinco veces mayor que la morfina. Como se produce del interior del organismo se ha denominado opioide endógeno.

El hecho de que durante la menopausia se produzca una mayor frecuencia de trastornos afectivos – distimias, depresión – se ha puesto en relación con la privación de la beta-E en esta época de la vida de la mujer (24, 25).

Por otra parte se conoce la estrecha correlación entre bajas cifras de beta-E y la facilitación para la percepción de estímulos nociceptivos y de la sensibilidad dolorosa (26). Esto permite entender la aparición de diversos cuadros catalogados de patología psicósomática en situaciones de bajos niveles plasmáticos de beta-E, tal como ocurre en la menopausia.

Finalmente, se ha documentado en pacientes con depresión no menopáusica cifras bajas de beta-E circulantes (27). Por todo ello la disminución de la beta-E durante la menopausia debe tener relación con la clínica menopáusica, en especial con la tendencia depresiva y la pérdida de sensación de bienestar psíquico.

### **3.1.- BETA-ENDORFINA: OPIACEO ENDOGENO**

**Se denomina opioide endógeno a toda sustancia de estructura peptídica producida por el organismo que posea actividad morfínica induciendo, por lo tanto, sensaciones de analgesia, euforia y bienestar.**

El primer receptor opioide fue descubierto en el cerebro por Goldstein en 1971 (28) y poco tiempo después se encontraron los lugares de unión específicos de los agentes opioides en el sistema nervioso de los mamíferos (29). Posteriormente en 1975 Hughes identificó los primeros péptidos opioides endógenos obtenidos de extractos de encéfalo y de hipófisis que denominó encefalinas y endorfinas (30).



Los péptidos precursores son la pro-opiomelanocortina (POMC), la proencefalina A, la proencefalina B (tabla 4). La POMC es una glicoproteína de 264 aminoácidos y 31 Kd de peso molecular. Se sintetiza en las células del núcleo arcuato del hipotálamo en las células cromóforas del lóbulo anterior de la hipófisis y en la placenta (31).

En este proceso de síntesis interviene un ácido ribonucleico mensajero (POMC-mRNA) sobre el cual actúan la mayoría de los péptidos opioides ejerciendo un efecto inhibitorio (32, 33).

La molécula de POMC es dividida por la actuación de determinadas enzimas citoplasmáticas originándose los productos finales. En primer lugar se genera la beta-lipotropina (beta-LP) y una proteína de 24.000 daltons de peso molecular que contiene las secuencias completas de la ACTH y del péptido N-terminal de la POMC. Este paso es realizado por la pro-opiomelanocortin-convertasa cuya acción es estimulada por el ión calcio (34).

La beta-LP fue aislada por primera vez en 1965 por Ho Chao Li. Su molécula tiene 91 aminoácidos y dentro de su estructura se encuentran las secuencias de diversos péptidos (tabla 5) (35). Esta proteína carece de acción opiácea, sin embargo las hormonas derivadas de ella sí poseen dicha actividad. Así, por ejemplo **la beta-endorfina (beta-E) tiene de cinco a diez veces más actividad opioide que la morfina (36).**

Las endorfinas son péptidos derivados de la beta-LP que se originan en la hipófisis mediante la acción de la enzima tripsina-like que rompe el enlace Arg-Tyr originando el fragmento C de la lipotropina o beta-endorfina. La beta-E es el péptido opioide más conocido, sobre todo en lo que concierne a su actuación en el sistema reproductivo. El término endorfina procede de "endogenous morphine", y se denominó así por sus efectos similares a los producidos por la morfina. En sus primeros 17 aminoácidos, posee la secuencia de la alfa y de la gamma-endorfina, ya que estos dos péptidos son productos de la división de la beta-E por acción del enzima catepsina D.

La beta-E es muy abundante en el soma de las **neuronas hipotalámicas** relacionadas con el control de la función secretora de la adenohipófisis. Se localiza principalmente en el núcleo arcuato del hipotálamo medio basal y en los núcleos supraóptico y paraventricular del sistema magnocelular (37). También se encuentra en terminaciones nerviosas que alcanzan la sustancia gris periacueductal donde interviene en el control de la información dolorosa (38).

**La hipófisis** es una glándula con grandes concentraciones de beta-E. Principalmente se encuentra en las células cromóforas del lóbulo anterior junto con la ACTH y beta-LP. Todas ellas se hayan almacenadas en los mismos gránulos de secreción en el citoplasma celular (39).

Lolait observó que durante la fase folicular del ciclo menstrual las células foliculares próximas al ovocito eran las más ricas en beta-E. Las células de la granulosa más alejadas presentaban pequeñas cantidades y las de la teca carecían de beta-E (40). Los folículos primordial y preantral no muestran ningún contenido en endorfina. Una vez que ocurre la ovulación y se constituye el cuerpo lúteo, aparece endorfina en las células luteales en concentraciones superiores a las células foliculares (40). **Durante la menopausia como es obvio, la producción ovárica de beta-E es inapreciable.**

Los opiáceos endógenos se unen a unos **receptores específicos** para inducir su efecto. Estos aparecen en el feto a las 15 semanas de gestación, predominan en el cuerpo estriado y alcanzan el nivel del adulto a la cuarta semana postnatal. Son auténticos receptores ya que poseen esteroespecificidad, afinidad, saturabilidad y reversibilidad (41).

Se han aislado cinco tipos diferentes de receptores: mu, kappa, epsilon, sigma y delta (41). Cada compuesto opioide puede reaccionar con cualquiera de ellos y actuar indistintamente como agonista o agonista parcial. Los receptores opiáceos están distribuidos por todo el cerebro (a excepción del cerebelo) y médula espinal. Las áreas del sistema nervioso central (SNC) con mayor densidad de receptores son aquellas relacionadas con la transmisión de impulsos nociceptivos y con reacciones emocionales. También se encuentran en la hipófisis.

Fuera del SNC se han localizado en intestino y conducto deferente. Trabajos llevados a cabo por Dave en 1985 han encontrado receptores específicos para la beta-E en hígado, riñón, bazo, glándula suprarrenal y testículo (42), aunque no se conoce todavía su función fisiológica a este nivel.

Las endorfinas son neuropéptidos pero se diferencian de los neurotransmisores clásicos en la forma en que la célula nerviosa los sintetiza y los almacena. Los neurotransmisores clásicos (dopamina, serotonina) se sintetizan en el citoplasma a partir de un aminoácido de la dieta y son almacenados en vesículas que se localizan en las terminaciones nerviosas. Los neuropéptidos son sintetizados en los ribosomas de la célula, lo que significa que la secuencia de aminoácidos del péptido está codificada por el DNA nuclear.



El gen de DNA debe transcribirse en RNA mensajero el cual lleva la información cifrada a los ribosomas (43).

Otro aspecto que diferencia a un péptido neuromodulador de un neurotransmisor clásico radica en su acción sobre la célula efectora. Los neurotransmisores actúan directamente sobre ella excitándola o inhibiéndola, mientras que los neuropéptidos actúan en la misma modulando la acción que sobre la célula ejercen otras sustancias. Según el lugar en donde se liberen las encefalinas y endorfinas van a actuar como neurotransmisores o neuromoduladores.

Se ha demostrado que la beta-E influye en muchos procesos fisiológicos, incluyendo la percepción del dolor (44), la termorregulación (45), el apetito (46), el aprendizaje (47), la regulación del control cardiovascular (48, 49), y la respiración (50). También se ha visto que la beta-E regula la secreción de gran variedad de hormonas hipofisarias incluyendo gonadotrofinas, prolactina, ACTH, hormona del crecimiento, vasopresina, y oxitocina (51, 52).

En situaciones de hipoxia y acidosis o cualquier otra causa de estrés se produce un aumento de las concentraciones sanguíneas de este opiáceo (53). Aunque su papel es desconocido se piensa que interviene en los mecanismos de defensa del organismo y en las reacciones de huida (54).

En el aparato gastrointestinal se localizan multitud de receptores opioides cuya estimulación por medio de agonistas como la morfina ocasiona un enlentecimiento de la motilidad intestinal y gástrica. Un efecto similar lo ejercen a nivel vesical y ureteral (55).

Por otra parte, la beta-E se relaciona con la obesidad, pero no se sabe si el exceso ponderal aumenta la endorfina o es esta la que provoca un incremento del apetito (56). Tanto en mujeres anoréxicas como en obesas se han encontrado concentraciones elevadas de beta-E en líquido cefalorraquídeo lo que sugieren que en ambos tipos de procesos existe un disturbio del sistema opioide (57).

Diversos estudios sugieren que una alteración de este neuropéptido contribuye a la patogénesis de algunas disfunciones reproductivas. Así, se han asociado las elevaciones de beta-E a la amenorrea que acompaña al ejercicio, a la amenorrea de estrés y al síndrome poliquístico. Los niveles bajos de beta-E se han encontrado ligados al síndrome premenstrual y a la menopausia (tabla 6).

### 3.2.- LA MENOPAUSIA: UN ESTADO DE DEPRIVACION DE ENDORFINA

La mayoría de signos y síntomas de la menopausia son consecuencia de la privación de opioides endógenos tras la falta de producción de esteroides ováricos (20, 58). Aleem midió la beta-E plasmática tanto en menopáusicas como en mujeres en edad fértil y encontró cifras significativamente mucho más bajas en la postmenopausia (59). Así mismo, Nappi (60) observó una disminución de la beta-E en el líquido cefalorraquídeo durante la menopausia, y esta a su vez estaba relacionada con la disminución del estradiol (60). Incluso se ha llegado a determinar la beta-E en el interior de la cavidad uterina haciéndose indetectable en las mujeres postmenopáusicas (61). Así, la carencia de beta-E durante la menopausia se ha documentado no sólo en plasma, sino también en el líquido cefalorraquídeo y en el interior de la cavidad uterina.

No sólo los valores basales de beta-E son bajos sino que se detecta una alteración en la respuesta de la secreción de gonadotrofinas al administrar beta-E exógena. Así, Reid no encontró ningún cambio en los niveles de LH al inyectar la beta E en bolus (2,5 mg cada dos horas), ni cuando la inyectó en infusión continua a la dosis de 1 mg cada hora durante seis horas (62). Es decir, la hipófisis durante la menopausia pierde el control negativo que la beta-E ejerce sobre la LH.

Por otra parte, y de modo opuesto, también se ha documentado que en la menopausia el efecto de la naloxona sobre la secreción de LH, desaparece (61, 63). No se modifican los valores de dicha hormona con la administración del antagonista opioide. Esto, corrobora una baja actividad de los opioides hipotalámicos durante la menopausia. Sin embargo, el tratamiento hormonal sustitutivo restablece la acción de la naloxona y la beta-E sobre la LH, al inducir una impregnación esteroidea farmacológica hipotálamo – hipofisaria (64).

La acción de la privación estrogénica sobre la producción de beta-E, se realiza a través de los cambios en los neurotransmisores hipotalámicos. En especial a través de las neuronas dopaminérgicas del núcleo arcuato (65, 66, 67) y del sistema serotoninérgico (68). Los estrógenos estimulan la producción de serotonina neuronal como neurotransmisor y por ende la liberación hipofisaria de beta-E.

La carencia estrogénica, por el contrario, disminuye el contenido de serotonina cerebral y los nive-



les circulantes de beta-E con facilitación de aparición de distimias y una mayor vulnerabilidad a la depresión.

Otros efectos de los estrógenos sobre la beta-E afecta a su metabolismo. Los estrógenos inhiben la actividad tripsin-like de las enzimas degradadoras de la molécula de beta-E en péptidos de menor tamaño y carentes de actividad biológica (69). Durante la menopausia aumenta la degradación de beta-E y por lo tanto disminuyen sus niveles plasmáticos.

### 3.3.- TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO: BETA-ENDORFINA Y SINTOMAS PSICONEUROBIOLÓGICOS

Existen pocas publicaciones referentes al tratamiento hormonal sustitutivo (THS) y beta-endorfina.

Gennazzani en un estudio en roedores demuestra, en ratas castradas, que la administración de esteroides produce un incremento notorio de beta-E tanto plasmático como en la hipófisis anterior e intermedia (70)

En esta investigación experimental se demuestra que la sustitución hormonal es altamente efectiva en la recuperación de los niveles plasmáticos e hipofisarios de beta-E (70).

La acción de la terapéutica de sustitución hormonal sobre los niveles de endorfina plasmática es lenta, necesitando entre uno y dos meses para elevar

sus cifras. Esta acción pudiera tener relación con la latencia precisa para la mejoría de los síntomas neuro-psicológicos de las pacientes menopáusicas(71).

Por otra parte, Studd (6) ha demostrado que la depresión ocurre en momentos de cambio hormonal como la pubertad, período postparto, en las dos semanas antes de la menstruación y en los años perimenopáusicos. No hay correlación entre la tasa de estradiol, FSH, y la presencia de depresión, ya que son los cambios cíclicos de los esteroides lo que produce la depresión en mujeres vulnerables. Existe una tríada de desordenes afectivos hormono-dependientes: depresión postparto; depresión premenstrual, y depresión perimenopáusica que responden bien a altas dosis de estrógenos percutáneos. Las mujeres perimenopáusicas con este tipo de desorden afectivo, presentan en su anamnesis que su estado psicológico fue bueno durante el embarazo y que presentaron depresión postparto que se reactivaba con el período premenstrual. Esta depresión cíclica empeora con la edad, llegando a su mayor severidad a los dos o tres años después de la menopausia, mejorando con tratamiento estrogénico.

Finalmente, Henderson correlaciona los estrógenos con la aparición del síndrome de Alzheimer, reforzando la acción de los esteroides sobre el SNC (72). Demuestra una disminución del riesgo de padecer esta enfermedad de un tercio en las pacientes que utilizaron terapia hormonal sustitutiva en la menopausia. Se abre así, una puerta a la investigación del papel de los estrógenos en la función cognoscitiva del climaterio.

**TABLA 1 .- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LAS SOFOCACIONES**

Hipertiroidismo	Iatrogenia
Ansiedad	farmacológica
Carcinoide	-Nitroglicerina
Feocromocitoma	- Nifedipina
Reacción insulínica en la diabetes	- Niacina
Epilepsia diencefálica	- Vanconicina
Deprivación del síndrome alcohólico	- Calcitonina
	- Etanol
	- Glutamato sódico
	- Disulfiram
	- Hormona liberadora de la corticotropina

**TABLA 2.- TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LAS SOFOCACIONES MENOPAUSICAS**

Fármaco	Dosis	Eficacia (%)
Estrógenos		> 90
Conjugados equinos.....	0,625 mg/día	
Estradiol micronizado.....	1 mg/día	
Sulfato de estrona .....	0,625 – 1,25 mg/día	
Estradiol transdérmico.....	0,5 mg (dos veces semana)	
Progestágenos		
Acetato medroxiprogest.....	10 mg/día	70
Agonistas alfa-2 adrenérgicos		
Clonidina.....	0,05 – 0,1 /12h	40
Metildopa.....	250 mg/8h	20

**TABLA 3 .- ESTEROIDES SEXUALES Y FUNCIONES FISIOLÓGICAS****SISTEMA LIMBICO**

Humor y conducta  
Función cognitiva

**HIPOTALAMO**

Termorregulación  
Hambre – saciedad  
Tensión arterial

**Disfunciones hipotálamicas y límbicas en la menopausia****SISTEMA LIMBICO**

Distimias y cambios de carácter  
Depresión  
Ansiedad  
Insomnio  
Cefalea – jaquecas  
Alteración de las funciones cognitivas

**HIPOTALAMO**

Sofocaciones  
Obesidad  
Hipertensión

**Tabla 3.** Funciones fisiológicas y psicológicas en diversas áreas del sistema nervioso moduladas por esteroides.  
Disfunciones y alteraciones hipotálamicas y del sistema límbico inducidas por el hipoestronismo de la menopausia.

**TABLA 4 .- PRECURSORES DE LOS PEPTIDOS OPIACEOS**

Precursor	Producto Primario	CLIP
POMC	ACTH Beta-LPH	CLIP Alfa-MSH Encefalina Beta-endorfina Beta-MSH Alfa-endorfina Gamma-endorfina
Proencefalina A	Met-encefalina Leu-encefalina Adenorfina	
Proencefalina B	Dinorfinas Leu-encefalina Beta-neoendorfina Alfa-neoendorfina	

POMC, proopiomelanocortina  
ACTH, hormona adrenocorticotropa  
CLIP, péptido corticotropina-like lóbulo intermedio  
MSH, hormona melanocito estimulante.

**TABLA 5.- PEPTIDOS QUE CONTIENE LA MOLECULA BETA-LIPOTROPINA**

Beta MSH (41-58 aminoácidos)  
Beta endorfina (61-91 aminoácidos)  
Alfa endorfina (61-76 aminoácidos)  
Gamma endorfina (61-77 aminoácidos)  
Met-encefalina (61-65 aminoácidos)  
Fragmento N-Terminal.

**TABLA 6.- BETA-ENDORFINAS EN DISFUNCIONES REPRODUCTIVAS**

Disfunción endocrina	Nivel-central beta-endorfina	Nivel-plasma beta-endorfina
EAA	Elevado	Elevado
PAA	Elevado	Elevado
SOP	Elevado	Elevado
SPM	Deprivación	Deprimido
Menopausia	Deprivación	Deprimido

EAA, ejercicio asociado a amenorrea  
PAA, trastornos psicológicos asociados a amenorrea  
SOP, síndrome de ovario poliquístico  
SPM, síndrome premenstrual



## Figura 1

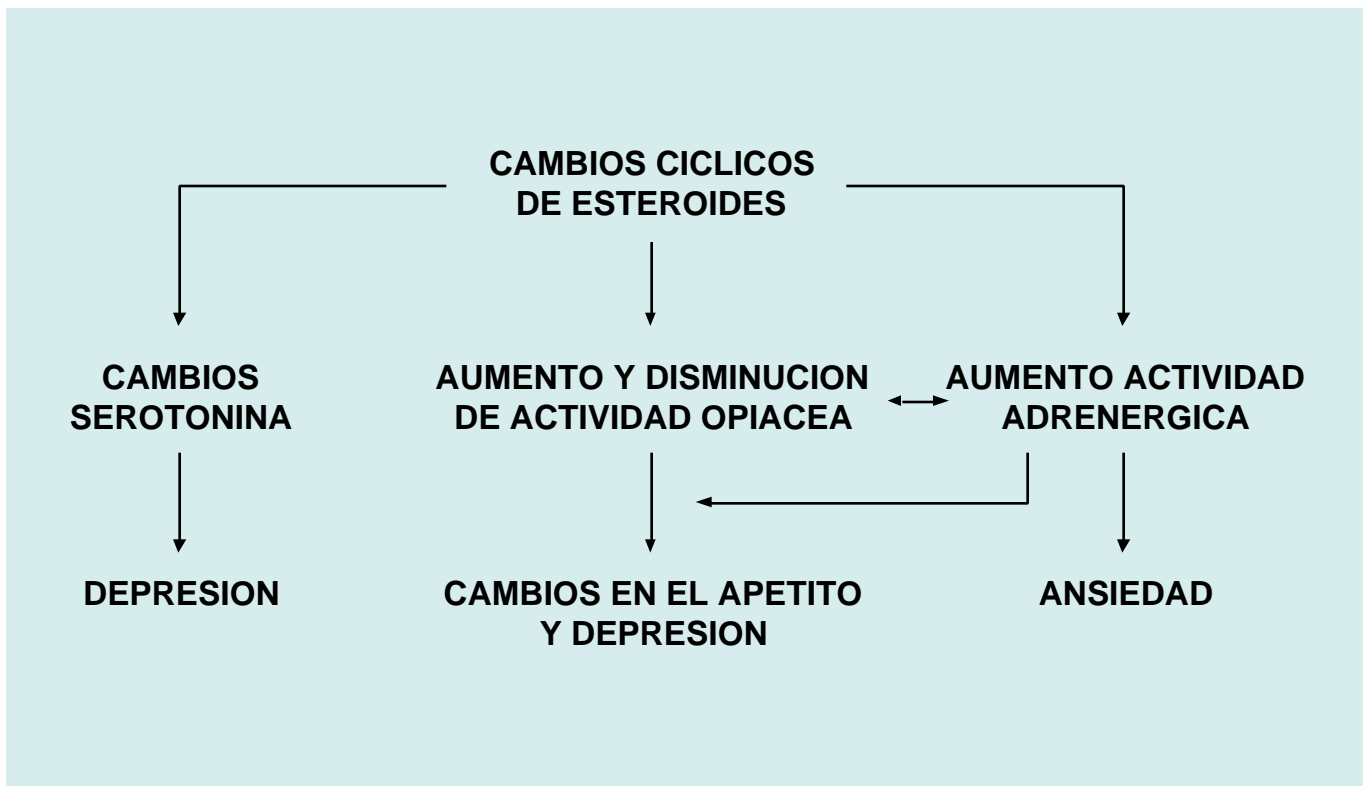


FIGURA 1.- Interacciones de los neurotransmisores y los esteroides ováricos en la menopausia.

## Figura 2



FIGURA 2.- Alteraciones de los neurotransmisores y neuromoduladores hipotalámicos durante la menopausia.



## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kaufert P, Lock M, McKinlay S et al. Menopause research: The Korpilampki Workshop. *Soc Sci Med* 1986;22:1285.
- 2.- DeStafano F, Huezco CM, Peterson HB, et al. Menstrual changes after tubal sterilization. *Gynecol* 1983;62:673.
- 3.- Blatt MG, Wiesbader H, Kupperman HS. Vitamin E and the climateric syndrome. *Arch Intern Med* 1953;91:792-799.
- 4.- Kupperman HS, Blatt MHG, Wiesbaden H et al. Comparative clinical evaluation of estrogen preparations by menopausal and amenorrheal indices. *J. Clin. Endocrinol* 1953;13:688-703.
- 5.- Jaszmann L. Epidemiology of climateric and postclimateric complaints. En Van Keep PA, Lauritzen C (ed). *Ageing and estrogens. Front. Horm. Res. (Karger, Basilea)* 1973;2:22-34.
- 6.- Studd JWW. Hormones and Depression. Proceeding of the 8th International Congress on the Menopause; 1996 Nov 3-7; Sydney. International Menopause Society;1996
- 7.- Morse CA. Menopause Transition. Proceeding of the 8th International Congress on the Menopause; 1996 Nov 3-7; Sydney. International Menopause Society;1996
- 8.- Ferrer J. Utero y THS. En: *Curso de formación continua en climaterio. Madrid: Arán Ed.* 1996;12.0-12.17.
- 9.- Colins A. Emotional responses and somatic changes during transition to menopause. En Wijma K y Von Schouls B (ed). *Reproductive Life, Parthenon, Carnforth (UK).* 1992;365:370.
- 10.- Mortorola JF, Girton L, Beck L, Yen SSC. Diagnosis of premenstrual syndrome by a simple prospective and reliable instrument: the Calendar of Premenstrual Experiences. *Obstet Gynecol* 1990;76:302-7.
- 11.- D'Amico JF, Greendate GA, Lu JK, Judd HL. Induction of hypothalamic opioid activity with transdermal estradiol administration in post menopausal women. *Fertil Steril* 1991;55:754.
- 12.- Haas S, Walsh B, Evans S, et al. The effect of transdermal estradiol on hormone and metabolic dynamics over a six-week period. *Obstet Gynecol* 1988;71:671.
- 13.- Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ, et al. Treatment of hot flashes with transdermal estradiol. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:627.
- 14.- Maggi A. And Perez J. Role of female gonadal hormones in the CNS: clinical experimental aspects. *Life Sci* 1985;37:893-906
- 15.- Sherwin B.B. Hormones, mood and cognitive functioning in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1996;87:20-6
- 16.- Speroff L, Glass R, H and Kase, N. H. *Clinical Gynecological Endocrinology and Infertility. Williams and Wilkins.* 1995
- 17.- Ferrer J, Mtnez-Guisasola J, Dizz F, Alonso F, Guerrero M, Maria B. Plasma levels of B-endorfin during the menstrual cycle. *Gynecol Endocrinol.* 1997;11:75-82
- 18.- Genazzani AR, Facchinetti F, Pintor C, Puggioni R, Parrini D, Bagnoli F, Corda R. Proopiomelanocortin-related peptide plasma levels throughout puberty and prepuberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1983;57:56-61
- 19.- Genazzani AR, Facchinetti F, Parrini D. Beta-lipotropin and beta-endorphin plasma levels during pregnancy. *Clin. Endocrinol* 1983;14:409-416
- 20.- Genazzani AR, Facchinetti F, Ricci-Danero MG, Parrini D, Petraglia F, La Rosa R, D'Antona N. Beta-lipotropin and beta-endorphin in physiological and surgical menopause. *J. Endocrinol Invest* 1981;4:375-378
- 21.- Facchinetti F, Petraglia F, Nappi G, Martignoni E, Antoni G, Parrini D, Genazzani AR. Different patterns of central and peripheral beta-EP, beta-LPH and ACTH throughout life. *Peptides* 1981;4:469-473.
- 22.- Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, Facchini V, Volpe A, Alessandrini G. Increase of proopiomelanocortin-related peptides during subjective menopausal flushes. *Am. J. Obstet Gynecol* 1984;149:775-781. Lightman SC, Jacobs HS. Naloxone: non-steroidal treatment for postmenopausal flushing? *Lancet* 1979;ii:1071
- 24.- O'Donohue TL, Dorsa DM. The opiomelanotropinergic neuronal and endocrine system. *Peptides* 1982;3:353-395
- 25.- Adler MW. Minireview: Opioid peptides. *Life Sci.* 1980;26:496-510
- 26.- Genazzani, AR; Nappi G; Facchinetti F. Micieli G; Petraglia F; Bono G; Monittola C; Savoidi F. Progressive impairment of CSF Beta-EP levels in migraine sufferers. *Pain* 1984;18:127-133
- 27.- Genazzani AR; Facchinetti F; Brambilia F; Parrini D; Petraglia F; Scarone F; Facchini V. Menopause, depression and plasma opioid. En Costa Racagni. *Typical and atypical antidepressant: clinical practice, Raven Press* 1982;341-344
- 28.- Goldstein A, Lowney LI, Pal BK. Sterospecific and non specific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971;68:1742-1747
- 29.- Pert CB, Snyder SH. Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science* 1973;179:1011-1014
- 30.- Hughes J. Smith T, Kosterlitz HW, Fothergill LA, Morgan BA, Morris HR. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* 1975;528:577-580
- 31.- Lamacz M, Tonon MC, Louiset E, Cazin L, Vaudry H. The intermediate lobe of the pituitary model of neuroendocrine communication. *Arch Int Physiol Biochem Biophys* 1991;99:205-219.
- 32.- L'Hereault S, Barden N. Regulation of proopiomelanocortin messenger RNA concentrations by opioids peptides in primary cell culture of rat hypothalamus. *Mol Brain Res.* 1991;10:115-221
- 33.- Bohler HC Jr, Tracer H, Merriam GR, Petersen SL. Changes in proopiomelanocortin messenger ribonucleic acid levels in the rostral periaruate region of the female rat during the estrous cycle. *Endocrinology* 1991;128:1265-1269
- 34.- Birch NP, Benneth P, Estivariz FE, Loh YP. Effect of calcium ions of the processing of proopiomelanocortin by bovine intermediate lobe pro-opiomelanocortin-converting enzyme. *Eur. J. Biochem* 1991;201:85-89.
- 35.- Li CH, Barnafi L, Chretien M, Chung D: Isolation an aminoacid sequence of Beta-LPH from sheep pituitary glands. *Nature* 1965;208:2093-1094



- 36.- Guillemin R, Ling N, Vargo T. Radioimmunoassay for alpha-endorphin and beta-endorphin- *Biochem Biophys Res Commun* 1977;77:361-366.
- 37.- Watkins WB. Presence of adrenocorticotropin and beta-endorphin immunoreactivities in the magnocellular neurosecretory system of the rat hypothalamus. *Cell Tissue Res* 1980;207:65-80.
- 38.- Boarder MR, Elderyi E, Barchas JD. Opioid peptides in human plasma: evidence for multiple forms. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:715-720.
- 39.- Vaundry H, Pelletier G, Gluy J, Leclere R, Jegou S. Immunohistochemical localization of gamma-endorphin in the rat pituitary gland and hypothalamus. *Endocrinology* 1980;106:1512-1520.
- 40.- Lolait SJ, Autelitano DJ, Lim AT, Smith AI, Ton BH, Funder JW. Ovarian immunoreactive beta-endorphin and estrous cycle in rat. *Endocrinology* 1985;117:161-168.
- 41.- Cuatrecasas P. Membrane receptors. *Annu Rev Biochem* 1974;43:169-214.
- 42.- Dave JR, Rubinstein N, Eskay RL. Evidence that beta-endorphin binds to specific receptors in rat peripheral tissues and stimulates the adenyate cyclase-adenosine 3'-5'-monophosphate system. *Endocrinology* 1985;117:1389-1396.
- 43.- Hokfelt T. Les messagers chimiques du cerveau. *La Recherche* 1981;122:558-570
- 44.- Levine JD, Gordon NC, Jones RT, Fields HL. The narcotic antagonist naloxone enhances clinical pain. *Nature* 1978;272:826-827.
- 45.- Holaday JW, Wei E, Loh HH, Li CH. Endorphins may function in heat adaptation. *Proc. Natl Acad Sci USA* 1978;75:2923-2927.
- 46.- Margules DL, Moisset B, Lewis MJ, Shibuya H, Pert CB. Beta-endorphin is associated with overeating in genetically obese mice (ob/ob) and rats (fa/fa). *Science* 1978;202:988-991.
- 47.- de Wied D, Bohis B, van Ree JM, Urban I. Behavioral and electrophysiological effects of peptides related to lipotropin (beta-LPH). *J Pharmacol Exp Ther* 1978;204:570-580.
- 48.- Lemaire I, Tseng R, Lemaire S. Systemic administration of Beta-endorphin; potent hypotensive effect involving a serotonergic pathway. *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 1978;75:6240-6242.
- 49.- Holaday JW, Faden AI. Naloxone reversal of endotoxin hypotension suggests role of endorphins in shock. *Nature* 1978;275:450-451.
- 50.- Moss IR, Friedman E. Beta-endorphin: effects on respiratory regulation. *Life Sci* 1978;23:1271-1276.
- 51.- Morley JE. The endocrinology of the opiates and opioid peptides. *Metabolism* 1981;30:195-209.
- 52.- Grossman A, Rees LH. The neuroendocrinology of opioid peptides. *Br. Med Bull* 1983;39:83-88.
- 53.- Laatikainen TJ. Corticotropin-releasing hormone and opioid peptides in reproduction and stress. *Ann Med* 1991;23:489-496.
- 54.- Russell JB, Mitchell DE, Musey PI, Collins DC. The role of beta-endorphin and catechol estrogens on the hypothalamic pituitary axis in female athletes. *Fertil Steril* 1984;42:690-695.
- 55.- Olson GA, Olson RD, Kastin AJ. Endogenous opiates: 1986. *Peptides* 1987;8:1135-1164
- 56.- Frischknecht HR, Siegfried B, Waser PG. Opioids and behavior: genetic aspects. *Experientia* 1988;44:473-481.
- 57.- Baile CA, McLaughlin CL, Della-Fera MA. Role of cholecystokinin and opioid peptides in control of food intake. *Physiol Rev.* 1986;66:172-234.
- 58.- Schurz B, Wimmer-Greinecker G, Metka M, Heymanek G, Egarter C, Knogler W. Beta-endorphin levels during the climacteric period. *Maturitas* 1988;10:45-50.
- 59.- Aleem FA, McIntosh TK. Menopausal syndrome: plasma levels of beta-endorphin in postmenopausal women measured by a specific radioimmunoassay. *Maturitas* 1985;7:329-334.
- 60.- Nappi C, Petraglia F, Gambardella A, De Masellis G, Di Carlo C, Genazzani AR, Montemagno U. Relationships between cerebrospinal fluid, beta-endorphin and plasma pituitary gonadal hormone levels in women. *Endocrinol Invest* 1990;13:149-153.
- 61.- Petraglia F, Facchinetti F, M'Futa K, Ruspa M, Bonavera JJ, Gandolfi F, Genazzani AR. Endogenous opioid peptides in uterine fluid. *Fertil Steril* 1986;46:247-251.
- 62.- Reid RL, Quigley ME, Yen SS. The disappearance of opioidergic regulation of gonadotropin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1107-1110.
- 63.- Shoupe D, Lobo RA. Endogenous opioids in the menopause. *Semin Reprod Endoc* 1987;5:199-202.
- 64.- Casper RF, Alapin-Rubillovitz S. Progestins increase endogenous opioid peptide activity in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1985;60:34-36.
- 65.- Bjorklund A, Moore RY, Nobin A, Stenevi U. The organization of tubero-hypophyseal and reticulo infundibular catecholamine neuron systems in the rat brain. *Brain Res* 1973;51:171-177.
- 66.- Mains RE, Epper BA, Ling N. Common precursor to corticotropin and endorphin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1977;74:3014-3018.
- 67.- Thody AJ, Wilson CA, Lucas PD, Fisher C. Variations in plasma concentrations of alpha (melanocyte-stimulating) hormone during the oestrus cycle of the rat and after administration of ovarian steroids. *J. Endocrinol* 1981;88:73-77.
- 68.- Petraglia F, Facchinetti F, Martignoni E, Nappi G, Genazzani AR. Serotonergic agonists increase plasma levels of beta-EP and beta-LPH in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1138-1142
- 69.- Kenessey A, Paldi-Haris P, Makara GB, Graaf L. Trypsin-like activity of rat anterior pituitary in relation to secretory activity. *Life Sci* 1979;25:437-442.
- 70.- Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, Grasso A, Alessandrini G, Volpe A. Steroid replacement treatment increases beta-endorphin and beta-endorphin plasma levels in postmenopausal women in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 1988;26:153-159.
- 71.- Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, Genazzani AD, Bergamaschi M, Grasso A, Volpe A. Effects of Org OD 14 on pituitary and peripheral beta-endorphin in castrated rats and postmenopausal women. *Maturitas* 1987;suppl 1:35-48.
- 72.- Henderson VW. Oestrogens and Dementia. *Proceeding of the 8th International Congress on the Menopause*; 1996 Nov 3-7; Sydney. *International Menopause Society*;1996