

Termorregulación y sofocos menopáusicos

Sayegh, F. C., Saraví, F. D., Cabrera, R.

Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo

Introducción

La respuesta termorregulatoria puede ser modificada por diversos factores. Entre ellos se encuentran el ejercicio físico, la aclimatación al ambiente cálido y al frío, la edad, diversas drogas, ciertas enfermedades, y, por supuesto, los cambios hormonales (1).

En la mujer, es posible observar cambios fisiológicos en la termorregulación (aumento de 0.3 a 0.5° C de temperatura central en la fase lútea) o bajo el agregado de estrógenos y progestágenos sintéticos contenidos en los anticonceptivos hormonales (2); mientras que la menopausia constituye en sí misma un modelo de deprivación estrogénica, donde el síntoma principal es el sofoco, considerado como una alteración en la termorregulación. Los sofocos se describen como períodos transitorios de intenso calor en la mitad superior del tronco, miembros superiores y cara. Se acompañan de sudoración y, a veces, taquicardia. Es común observar la presencia de escalofríos luego del sofoco (3,4).

Termorregulación y ambiente

Sievert (5) demostró que los cambios térmicos ambientales eran una de las causas generadoras de sofocos, demostrados por medio de la conductancia de la piel. Sin embargo, Frank y colaboradores han demostrado que la temperatura central (Tc) tiene más importancia en la regulación autonómica de la temperatura periférica (Tp) y que la percepción de la temperatura en la piel contribuye al confort térmico más que a generar respuestas autonómicas (6). Freedman y col (7) no pudieron comprobar que los sofocos produjeran variaciones en la Tc, pero en este estudio analizaron la Tc en promedio y omitieron la comparación de la Tc en el momento del sofoco.

Termorregulación, estrógenos, progesterona y gonadotropinas

Los estrógenos solos disminuyen la temperatura central (T_c), por medio de cambios en la actividad del sistema vasoconstrictor, abarcando un 2%. La presencia de estrógenos mantiene el umbral de vasodilatación cutánea 0.5°C menor que en su ausencia. Este cambio en el set point es el responsable de grandes incrementos del flujo cutáneo durante el aumento de la temperatura ambiente. La administración de estrógenos en la menopausia actuaría en forma semejante. Los cambios en la termorregulación se atribuyen, principalmente, a la progesterona. La progesterona actúa en forma inversa de los estrógenos, aumentando el umbral de activación de pérdida de calor en 0.5°C . En un esquema de administración de estrógenos y progestágenos durante la menopausia, la progesterona neutraliza el efecto estrogénico (1,2).

El mecanismo preciso fisiológico que produce el sofoco, aún no está del todo aclarado. Desde el punto de vista fisiopatológico, si bien es ampliamente conocido que los sofocos aparecen con el descenso hormonal de la menopausia, el estrógeno solo no representa la única causa, ya que sus niveles plasmáticos y urinarios no se diferencian significativamente entre las mujeres sintomáticas y las asintomáticas.

También se ha examinado el rol que cumplen las gonadotropinas aumentadas en la génesis del sofoco, observando una disminución en la frecuencia de pulsos de FSH y LH en pacientes hipergonadotróficas hipoestrogénicas, pero no en aquellas con gonadotropinas aumentadas y niveles de estradiol conservados (7). Es probable que estos hallazgos se deban a alteraciones en la pulsatilidad de GnRH. Otro estudio demostró que la administración de GnRH en forma pulsátil no se acompaña de sofocos, mientras que sí la administración continua (8).

Termorregulación y norepinefrina

Las nuevas investigaciones muestran que los sofocos en las mujeres postmenopáusicas se deberían a un aumento de la norepinefrina (NE) en el sistema nervioso central (SNC) y de esta manera influenciarían en la

termorregulación (9).

La norepinefrina cerebral se metaboliza principalmente a 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol (MHPG), compuesto que puede ser hallado en plasma antes y durante un sofoco. Sin embargo, casi el 50% de la MHPG se metaboliza periféricamente a ácido vainillin mandélico (AVM) y la formación e AVM puede competir con la de MHPG. De esta forma, fluctuaciones de AVM se relacionan con variaciones de MHPG (9).

Termorregulación y tiroides

La disfunción de la glándula tiroides, tanto la hipofunción como el exceso de hormonas, presentan especial importancia por su implicancia en el control de la temperatura.

Con la edad, particularmente luego de la menopausia, aumenta la prevalencia de niveles altos de TSH. En mujeres menopáusicas la incidencia de enfermedad tiroidea se distribuye de la siguiente manera: enfermedad clínica tiroidea, 2.4%; enfermedad tiroidea subclínica, 23.2%, constituida por el 73.8% de hipotiroidismo y el 26.2% de hipertiroidismo (10).

Los síntomas de la enfermedad tiroidea pueden ser similares al síndrome climatérico y difíciles de diferenciar clínicamente. Ambas entidades compartirían el aumento de peso, cansancio, depresión, pérdida de la memoria, fallas cognitivas y dolores neuromusculares, aumento del colesterol total y de la fracción LDL colesterol, con disminución de la HDL colesterol (10). Ambas situaciones, el hipotiroidismo y la menopausia, son factores de riesgo cardiovascular (11). Pero en el síndrome de carencia hormonal es común observar insomnio, mientras que en el hipotiroidismo es más frecuente la hipersomnia y, teóricamente, la termorregulación marcaría otra de las diferencias clínicas entre el hipotiroidismo y el síndrome climatérico; observando en la primera, intolerancia al frío y en la segunda sofocos. Sin embargo, en la práctica clínica es frecuente observar sofocos en mujeres hipotiroideas, probablemente por fallas en la termorregulación aún no convenientemente dilucidadas.

Las hormonas tiroideas tienen un rol fundamental en la termogénesis obligatoria (aquella que se produce en un sujeto relajado, en reposo a

temperatura ambiente) y en la adaptativa (producida al descender la temperatura externa o en respuesta al consumo de alimentos), al acelerar el turnover del ATP (12,13). Este mecanismo depende del sinergismo presente entre el sistema nervioso simpático y las hormonas tiroideas (12). En ratas normales, la NE incrementa dos veces el gasto de energía en una hora; pero en animales hipotiroideos, se observa una menor respuesta al estímulo adrenérgico (14).

Esta interacción se produce a través los receptores adrenérgicos α_1 y β_3 (15), de la transcripción del gen de la proteína mitocondrial no acoplada (UCP1), de modificaciones de la proteína Gi y de niveles de adenil ciclasa. A través de todos estos mecanismos las hormonas tiroideas amplifican la señal de la NE. Las hormonas tiroideas actúan a través de dos receptores nucleares TR α y TR β . El TR β parece tener más acción en el desarrollo coclear y en la regulación de la TSH, el TR α presenta mayor acción en los efectos cronotrópicos e inotrópicos del corazón y en la regulación de la temperatura. La mayoría de las acciones, sin embargo, parecen ser mediadas por ambos receptores (12).

Ribeiro y col. (12) demostraron en un modelo animal que la producción de calor depende del sistema nervioso simpático, pero que requiere de la absoluta colaboración de las hormonas tiroideas, quienes actuarían a través de dos caminos diferentes, mediados por las dos isoformas de los TR en el mismo tejido. En este experimento, la NE, medida en vena yugular izquierda, estimuló la respuesta termal en forma dosis y tiempo dependiente, incrementando la temperatura a sólo 5 minutos de infusión; la respuesta en ratones hipotiroideos fue 90% menor que los eutiroideos (aumento de temperatura de 0.5°C vs. 2°C). La menor respuesta al estímulo adrenérgico no se explica del todo por el menor número de receptores adrenérgicos. Se ha observado una menor respuesta de la adenil ciclasa a la forskolina (un activador de esta enzima) en ratones hipotiroideos (16) y un incremento de proteína Gi, incrementando la inhibición generalizada que ocurre en el hipotiroidismo (17).

Conclusiones

Si bien el mecanismo último de potenciación de las hormonas tiroideas a la acción adrenérgica no está aún establecido, es claro que estas hormonas influyen la respuesta calorigénica, ya sea a través del receptor adrenérgico, mecanismos postreceptor y/o de la trasducción de la señal.

La termorregulación también se ve afectada al disminuir las hormonas ováricas, afectando el umbral que dispara mecanismos de disipación de calor (sofocos) como de conservación (escalofríos), mediado por cambios en la NE central y estimulado por alteraciones en la temperatura ambiente y/o interna del organismo.

El efecto de la hormona tiroidea, hormona central de la termorregulación, no ha sido estudiado en mujeres menopáusicas que padecen sofocos, como tampoco si produce variaciones de la NE central.

Debido a la alta prevalencia de sofocos y de hipotiroidismo en mujeres menopáusicas es importante evaluar la contribución fisiopatológica del hipotiroidismo en la sintomatología climatérica y la respuesta adaptativa a los cambios térmicos, a fin de determinar luego conductas diagnósticas y terapéuticas.

Para avanzar en el conocimiento de la fisiopatología de los sofocos es necesario continuar realizando investigaciones preclínicas que permitan:

1. Determinar la contribución de la temperatura periférica y de la temperatura central en la respuesta autonómica de termorregulación en animales ciclantes vs. ovariectomizados.
2. Determinar la contribución de la temperatura periférica y de la temperatura central en la respuesta autonómica de termorregulación en animales tiroidectomizados.
3. Evaluar el efecto del hipotiroidismo en el SNC en presencia y ausencia de hormonas esteroideas.

Referencias

1. Rhoades R. Tanner G. The regulation of body temperature. Medical

-
- Physiology. First Edition. Little Brown. United States of America; 587-613; 1995.
2. Charkoudian Nisha. Skin Blood Flow in Adult Human Thermoregulation: How it works, When it does not, and Why. *Mayo Clin Proc*; 78: 603-612; 2003.
 3. Kronenberg F. Hot Flashes. In: Lobo R. Treatment of the postmenopausal woman. New York: Lippincott Williams and Wilkins. Second Edition; 157-178; 1999.
 4. Whiteman MK, Starolpoli Md, Benedict JC et al. Risk factors for hot flashes in midlife women. *J Womens Health*, 12(5): 459-472; 2003.
 5. Sievert LL, Freedman RR, Garcia JZ et al. Measurement of hot flashes by sternal skin conductance and subjective hot flash report in Puebla, Mexico. *Menopause*, 9(5): 367-376; 2002.
 6. Frank SM, Raja SN, Bulcao CF, Goldstein DS. Relative contribution of core and cutaneous temperatures to thermal comfort and autonomic responses in humans. *J Appl Physiol*, 86(5): 1588-1593; 1999.
 7. Freedman RR. Core body temperature variation in symptomatic and asymptomatic postmenopausal women: a brief report. *Menopause* 9 (6): 399-401; 2002.
 8. Ushiryama T, Ikeda A, Ueki M. Evidence for attenuation of gonadotropin pulse frequency in hypergonadotropic women with estradiol secretion in the menopausal transition. *Psychoneuroendocrinology*; 24(1): 85-97;1999.
 9. Freedman RR. Biochemical, metabolic and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril*, 70 (2): 332-337; 1998.
 10. Schindler AE. Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol* 17(1):79-85; 2003.
 11. Expert Panel on Detection. Evaluation and Treatment of High Blood

Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). JAMA: 2001; 285(19):2486-2496.

12. Ribeiro M, Carvalho S, Schultz J et al. Thyroid hormone- sympathetic interaction and adaptative thermogenesis are thyroid hormone receptor isoform specific. J Clin Invest 108(1):97-105; 2001.
13. Silva JE. The multiple contributions of thyroid hormone to heat production. J Clin Invest 108(1): 35-37; 2001.
14. Swanson HE. Interrelations between thyroxine and adrenaline in the regulation of oxygen consumption in the albino rat. Endocrinology 59: 217-225; 1956. Citado en (12).
15. Silva JE. Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. Thyroid 5: 481-492; 1995.
16. Rubio A, Raasmaja A, Maia A et al. Effects of thyroid hormone on norepinephrine signaling in brown adipose tissue I. Beta 1 and beta 2 adrenergic receptors and cyclic adenosine 3'-5' monophosphate generation. Endocrinology 136: 3267-3276; 1995.
17. Carvalho SD, Bianco AC, Silva JE. Effects of hypothyroidism on brown adipose tissue. Adenyl cyclase activity. Endocrinology 137: 5519-5529;1996.