



ISSN 0122-3429

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

VOLUMEN 4 No. 1

Resolución Mingobierno No. 107-febrero/95 ENERO - ABRIL 1998

PUBLICACION OFICIAL DE LA ASOCIACION COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

**AÑO**

1998 **VOLUMEN** Volumen 4 NO. 1

**ARCHIVO**

Portada

Pages from asomeno\_vol\_4\_n\_1-2

Pages from asomeno\_vol\_4\_n\_1-3

Pages from asomeno\_vol\_4\_n\_1-4

Pages from asomeno\_vol\_4\_n\_1-5

Pages from asomeno\_vol\_4\_n\_1-6

Pages from asomeno\_vol\_4\_n\_1-7

Pages from asomeno\_vol\_4\_n\_1-8

Pages from asomeno\_vol\_4\_n\_1-9

Pages from asomeno\_vol\_4\_n\_1-10

Pages from asomeno\_vol\_4\_n\_1-11

**TITULO**

Portada

Tabla de contenido

Créditos

Editorial - Climaterio y salud  
postmenopáusica

Nutrición y Menopausia: Enfoque  
actual

Las Facultades de Medicina y la Calidad  
en la Seguridad Social

Recomendaciones para el manejo del  
Climaterio en el ISS

Estudio controlado del estriol en  
mujeres

post-menopáusicas con infecciones  
recurrentes del tracto urinario

Resúmenes del II Congreso  
Colombiano de Menopausia

Resúmenes bibliográficos

Casos clínicos

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

## CONTENIDO

### EDITORIAL:

Climaterio y Salud Postmenopáusicas  
*Alfonso Murillo Uribe*

### REVISION DE TEMA:

Nutrición y Menopausia: Enfoque actual  
*María del Pilar Barrera Perdomo, ND*

Las Facultades de Medicina y la Calidad en la Seguridad Social  
*Julio Enrique Ospina Lugo, MD*

Recomendaciones para el manejo del  
Climaterio en el ISS

Germán Uriza Gutiérrez, MD  
Rolf Alwers Cock, MD  
Oscar Eduardo Guerra Ardila, MD  
William Onatra Herrera, MD  
Antonio Cano Sánchez, MD

### TRABAJOS DE INVESTIGACION

Estudio controlado del estriol en mujeres  
post-menopáusicas con infecciones recurrentes del tracto urinario.  
A controlled trial of intravaginal Estradiol in postmenopausal  
women with recurrent urinary tract infections  
*Raúl Raz, Walter E. Stamm*

### RESUMENES II CONGRESO COLOMBIANO DE MENOPAUSIA

Tratamiento de la osteoporosis diferente a estrógenos.  
Calcio y Osteoporosis  
*Renato Guzmán, MD*

Mujeres en la perimenopausia y la anticoncepción  
*Jaime Urdinola, MD*

Aspectos psicológicos de la menopausia  
Libardo Bravo Solarte, MD

La sexualidad masculina después de los 50 años  
Alonso Acuña Cañas, MD

### RESUMENES BIBLIOGRAFICOS BIBLIOGRAPHY SUMMARY

La privación de estrógenos más que la edad,  
es la responsable del pobre perfil lipídico y del  
metabolismo de carbohidratos en la mujer

Efecto metabólico de dos preparaciones  
hormonales en la mujer postmenopáusicas

Falla en la función ovárica y factores de  
riesgo para aterosclerosis en mujeres  
premenopáusicas

Efectos del acetato de medroxi progesterona  
en forma continua sobre el metabolismo  
lipoproteico en la mujer postmenopáusicas  
que recibe terapia estrogénica .....

### CASOS CLINICOS

### CONGRESOS

### PAGINA DE MEDICINA

**REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA**  
**PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN DE MENOPAUSIA**

CARRERA 13 No. 48 - 26 OFICINA 103 - TELEFAX 2853173, TELEFONO 2459646  
RESOLUCION MINGOBIERNO No. 107 DE 1995

**VOLUMEN 4 No. 1**

**DIRECTORES**

WILLIAM ONATRA, MD;  
FABIO SANCHEZ, MD;  
ISRAEL DIAZ. MD;

JAIME MACHICADO, MD;  
BERNARDO MORENO, MD

**COMITE NACIONAL DE REDACCION**

GABRIEL ACUÑA, MD  
ENRIQUE ARDILA, MD  
GERMAN BARON, MD  
EDGAR CORTES, TF  
JAIRO DE LA CRUZ, MD  
MARIA VICTORIA ESPINOSA, MD  
LUIS FLOREZ, PS  
MYRIAM GASTELBONDO, PS  
JORGE MEDINA, MD  
BERNARDO ROMERO, MD  
JAIME URDINOLA, MD  
GERMAN URIZA, MD

HECTOR POSSO, MD  
ALBERTO RIZO, MD  
ALEJANDRO RODRIGUEZ, MD  
ALFREDO RUIZ, MD  
VICTOR HUGO SALAMANCA, MD  
GERMAN SALAZAR, MD  
JACINTO SANCHEZ. MD  
GABRIEL TOVAR, MD  
MARIA DEL CARMEN VANEGAS, ND  
JUAN CARLOS VARGAS, MD  
LUIS MARIA MURILLO, MD

**JUNTA DIRECTIVA DE LA ASOCIACION**  
**COLOMBIANA DE MENOPAUSIA (1996 - 1998)**

GUSTAVO GOMEZ TABARES, MD-PRESIDENTE  
ISRAEL DIAZ RODRIGUEZ, MD-VICEPRESIDENTE  
ALVARO MONTERROSA, MD-FISCAL

FRANCISCO PARDO VARGAS, MD-SECRETARIO  
BERNARDO MORENO ESCALLON-TESORERO

**ZONA NORTE 1 - CAPITULO DEL ATLANTICO**

EDGAR MESA D., MD-PRESIDENTE  
MARTHA DE LA HOZ, MD-SECRETARIA  
ALFREDO J. GOMEZ M., MD

**ZONA NORTE 2 - CAPITULO DE BOLIVAR**

JAIME BARRIOS, MD - PRESIDENTE  
JULIO FACIOLINCE C, MD- VICEPRESIDENTE JOSEFINA  
COLINA, MD- SECRETARIA  
ALVARO MONTERROSA, MD - TESORERO

**ZONA SUR 1 - CAPITULO VALLE DEL CAUCA**

GUSTAVO GOMEZ T., MD-SECRETARIO  
LIBARDO BRAVO S., MD-SECRETARIO  
HOOVER CANAVAL H., MD-TESORERO

**ZONA ORIENTE 1 - CAPITULO NORTE DE SANTANDER**

JAIME MACHICADO H., MD-PRESIDENTE  
MARIO GALVIS M.,-SECRETARIO  
SANDRA VIVIANA T., LIC-TESORERA

**ZONA ORIENTE 2 - CAPITULO DE SANTANDER**

HERMES JAIMES C., MD-PRESIDENTE  
ELIZABETH H. DE LIZCANO, N.D.-SECRETARIA  
LUZ A. LEDESMA, MD-TESORERA

**ZONA OCCIDENTE-CAPITULO ANTIOQUIA**

FABIO SANCHEZ E., MD-PRESIDENTE  
TESORERO STELLA MORENO V.,ND-SECRETARIA  
ALFONSO JUBIZ H., MD-TESORERO

**CAPITULO DISTRITO CAPITAL**

GABRIEL ACUÑA DIAZ, MD-PRESIDENTE  
RICARDO ALVARADO S., MD-VICEPRESIDENTE  
ROSSEMARY DIAZ DEL C., ND-SECRETARIA  
HAROLD BELALCAZAR G., MD-TESORERO

**CAPITULO DEL TOLIMA**

JAIME RENGIFO A., MD-PRESIDENTE-  
SECRETARIO-TESORERO



Los avances en la atención del climaterio han generado una demanda de información entre los Médicos, los medios de difusión y en el público en general así como una demanda de servicios entre el creciente número de mujeres en edades mayores de 45 años. La atención a la mujer durante el climaterio y la postmenopausia se ha convertido en un problema de Salud Reproductiva. La expectativa de vida de la mujer en México prácticamente ha alcanzado los 76 años y la mujer se debe preparar para vivir alrededor de 30 años después de la fecha de la menopausia. Las primeras manifestaciones de la función ovárica deficiente como trastornos menstruales o síndrome vasomotor alertan al clínico para la evaluación y en su caso tratamiento, no sólo de esos síntomas, también de las alteraciones mediatas como la atrofia urogenital, los cambios psicológicos e iniciar la prevención de las complicaciones tardías como la aterosclerosis y la osteoporosis. El médico de primer contacto con la mujer debe también establecer un programa de vigilancia a la Salud Postmenopáusica que cubra las diferentes enfermedades asociadas al envejecimiento como hipertensión, diabetes, etc. Uno de los consejos debe ser la modificación de los hábitos nocivos que marcan la severidad de las complicaciones. Dentro de estos se destacan particularmente el tabaquismo y la obesidad como factores de riesgo de diversas enfermedades. La dieta y un programa de acondicionamiento físico serán otras prioridades a considerar para el proyecto de vida postmenopáusica. El fin de la vida reproductiva no se asocia con el período de vida productiva. El trabajo remunerado es gratificante tanto para el individuo, la familia y la sociedad por lo que debe alentarse en esta etapa.

Debe realizarse una evaluación oportuna e individualizada para las enfermedades asociadas a la postmenopausia. Una rutina de la vigilancia periódica permite tempranamente detectar enfermedades como la diabetes mellitus, las hipercolesterolemias, la osteopenia y el cáncer de mama y del cérvix entre otras. El tratamiento farmacológico individualizado tanto para el alivio de los síntomas del hipoestrogenismo como para la prevención de osteoporosis y la reducción del riesgo cardiovascular se realiza principalmente con terapia de reemplazo hormonal pero existen también tratamientos adyuvantes dirigidos a entidades en particular. Deberá desalentarse la automedicación en general y de manera muy especial en la terapia estrogénica.

Algunas posibles ventajas de la terapia estrogénica sobre la reducción de mortalidad por cáncer de colon o mejoría de la enfermedad de Alzheimer aún no se confirman pero comienzan a reportarse cierta tendencia en la literatura médica. La asociación del estrógeno con cáncer de endometrio se ha confirmado para la administración sin la oposición de un progestágeno y la controvertida asociación entre el cáncer de mama y la terapia de reemplazo hormonal parece tener mayor relación con algunos factores de riesgo y tiempos prolongados de administración. El análisis del beneficio contra el riesgo de la terapia de reemplazo hormonal marcadamente se inclina por el beneficio en la base de la evaluación individual.

El climaterio es un periodo adecuado para iniciar las acciones tendientes a prevenir las complicaciones asociadas a la postmenopausia, sean éstas dependientes o no del hipoestrogenismo. El objetivo final será mejorar la calidad de la vida y el medio es un programa de Salud Postmenopáusica.

**Alfonso Murillo Uribe**

## **NUTRICION Y MENOPAUSIA: ENFOQUE ACTUAL**

---

**María del Pilar Barrera Perdomo\***

\* Nutricionista Dietista U. Nacional. Magister en Nutrición clínica. Universidad de Chile.

Magister en Admón Educativa. U. Externado de Colombia. Profesora Asistente Depto. de Nutrición U. Nacional de Colombia.

### **Resumen**

Durante la menopausia se presentan una serie de cambios que pueden constituirse en factor de riesgo por la aparición de entidades como obesidad, dislipidemias, hipertensión arterial y osteoporosis, las cuales se relacionan estrechamente con mayor morbimortalidad. La obesidad, definida como un incremento en el contenido de grasa corporal, a un nivel que significa riesgo para la salud, requiere un manejo integral que involucra programas de reducción de peso, los cuales deben considerar dieta, ejercicio y modificación del comportamiento. En cuanto a las dislipidemias, se ha encontrado una asociación con la aparición de enfermedades cardiovasculares y en la actualidad se está discutiendo el papel que en el manejo dietario de esta entidad cumplen los ácidos grasos omega 3, ya que en varios estudios se ha encontrado que éstos reducen los triglicéridos, el colesterol total, el colesterol LDL e incrementan los niveles de colesterol HDL. En relación con la hipertensión arterial, la prevención debe jugar un papel primordial para la disminución de su prevalencia. La nutrición ofrece uno de los pocos, quizás el único camino preventivo disponible, no obstante las limitaciones en el desarrollo de estudios nutricionales en relación con esta patología. Los factores de riesgo para osteoporosis incluyen edad, raza, sexo, estructura y composición corporal, historia familiar, menopausia prematura, nuliparidad, disminución en la ingesta de calcio, sedentarismo, uso de cigarrillos y consumo de alcohol, entre otros. Es necesario considerar, que un recurso importante para el aporte de calcio en adolescentes y mujeres con riesgo de sufrir osteoporosis, es brindar suplementación de calcio utilizando productos lácteos.

**Palabras claves:** Menopausia, Índice de Masa Corporal (IMC), obesidad, colesterol total, colesterol LDL, colesterol VLDL, colesterol HDL, ácidos grasos omega-3, ácidos grasos trans, hipertensión arterial, osteoporosis.

### **Abstract:**

After menopause, several changes that are evident may become risk factors for diseases such as obesity, dyslipidemia arterial hypertension and osteoporosis, all of them related with major morbimortality. Obesity, understood as an increase in body fat to levels that imply health risks, needs complete management, including programs for weight reduction that must consider diet, exercise, and modifying behaviors. About dyslipidemias, it has been found association with cardiovascular disease and actually the role of dietary management with Omega-3 fatty acids is being discussed; several studies have addressed that this compounds can lower triglycerides, total cholesterol, LDL cholesterol and increase HDL cholesterol. Prevention must play a primary role for reduction in the prevalence of arterial hypertension. Nutritional facts offer one of the few, maybe the only preventive measure available, although there are many limitations in the development of nutritional studies related to this disease. Risk factors related to osteoporosis include age, race, sex, corporal structure, family history, premature menopause, nuliparous women, low calcium intake, sedentary habits, cigarette smoking and alcohol consumption. It is necessary to consider that an important calcium source for adolescent women and those with risk factors for osteoporosis, is supplementing calcium intake with milk derivatives.

**Key words:** Menopause, body mass index, total cholesterol, LDL cholesterol, VLDL cholesterol, HDL cholesterol, Omega-3 fatty acids, trans fatty acids, arterial hypertension, osteoporosis.

La menopausia en la mujer es un hecho biológico y natural, que conlleva una serie de cambios que pueden constituirse en factor de riesgo para la aparición de entidades como obesidad, dislipidemias e hipertensión arterial, las cuales se relacionan estrechamente con mayor morbimortalidad asociada con enfermedades cardiovasculares. Otras entidades patológicas que reviste gran importancia durante este período es la osteoporosis. Es de anotar, que en la etiología de las patologías antes mencionadas están involucrados factores de tipo dietario.

El manejo integral de la mujer durante el climaterio reviste gran importancia, ya que el censo de 1993 demostró que en Colombia existían 4.100.000 mujeres mayores de 40 años, estimándose que para el año 2000 habrá cerca de 6.000.000 mujeres mayores de 50 años<sup>1</sup>.

Es importante señalar, que el riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares se incrementa con la aparición de la menopausia. En EEUU, el 46% de la mortalidad se debe a enfermedades cerebro-vasculares, cardiovasculares y el infarto agudo del miocardio entre las primeras causas de mortalidad general<sup>3</sup>. Un aspecto interesante de anotar es que la principal causa de mortalidad femenina en cabeceras municipales en nuestro país, según grupos de edad en 1991, correspondían a enfermedades del aparato cardiovascular<sup>4</sup>.

A continuación se describirán algunas de las entidades que pueden presentar las mujeres postmenopáusicas y los aspectos nutricionales más relevantes asociados con su etiología, prevención y tratamiento.

### Obesidad:

Se define como obesidad, a un incremento en el contenido de grasa corporal, a un nivel que significa riesgo para la salud<sup>5</sup>.

El diagnóstico nutricional se puede realizar a través de parámetros antropométricos, como el índice de masa corporal (IMC= Peso Kg/Talla<sup>2</sup>m) y el porcentaje de peso ideal (Peso actual/Peso ideal\*100).

La FAO ha determinado los siguientes puntos de corte para evaluar IMC:

- >20-<25 Normal
- >25-<30 Obesidad G I
- >30-<40 Obesidad G II
- >40 Obesidad G III

En cuanto al porcentaje de peso ideal, un valor >120% se considera como obesidad.

Sin embargo, es importante considerar otros parámetros para realizar un diagnóstico más objetivo, entre los cuales están la estimación de la grasa corporal, la cual se puede realizar a través de la medición de pliegues cutáneos. La medición es simple, aunque la validez depende entre otros aspectos, del entrenamiento adecuado del observador. La estimación de la grasa corporal por éste método, se basa en el supuesto que el 50% de la grasa corporal se encuentra a nivel subcutáneo. En individuos obesos, la seguridad de la estimación disminuye a medida que se incrementa el grado de obesidad. Los pliegues cutáneos más utilizados son: tríceps, bíceps, subescapular, suprailíaco.

La determinación de la relación cintura cadera también es importante, ya que permite asociar el tipo de obesidad con la aparición de enfermedades cardiovasculares, específicamente la obesidad androide, incrementa la morbilidad y mortalidad por enfermedades circulatorias (patología coronaria y vascular cerebral), neoplasia y coleditiasis, incrementa el riesgo quirúrgico y es un condicionante de hipertensión arterial, diabetes mellitus y dislipidemias.<sup>6</sup>

Aunque no es claro el mecanismo por el cual la obesidad abdominal es un factor de riesgo para la salud, se podría decir que los adipocitos abdominales tienen una mayor sensibilidad a la lipasa celular, esto incrementa la lipólisis, estimula el catabolismo lipídico hepático, inhibe la acción de enzimas que favorecen el depósito y la oxidación de glucosa en el hígado y estimulan su producción hepática, ocasionando resistencia a la insulina e hiperinsulinismo. El hiperinsulinismo, se ha asociado con la aparición de hipertensión (estimula la retención de sodio), también favorece la expresión de las dislipidemias, ya que estimula la síntesis hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y favorece el catabolismo de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). De igual forma, se ha relacionado con la aparición de la diabetes mellitus no insulino dependiente<sup>5</sup>.

### Manejo de la obesidad:

El manejo de esta entidad involucra programas de reducción de peso, los cuales deben considerar dieta, ejercicio y modificación de comportamiento. La meta del tratamiento es alcanzar un peso deseable o cercano al peso ideal y mantenerlo una vez que esto se ha logrado. Además, es importante mencionar que la reducción de peso mejora las cifras tensionales.

Debido a que en la obesidad existe un desequilibrio entre la ingesta alimentaria y el gasto energético, la restricción de calorías en la dieta es una medida fundamental para lograr una reducción satisfactoria de peso. La cuantía de la restricción calórica debe determinarse en forma individual.

Se recomienda que un programa de pérdida de peso debe combinar una dieta nutricionalmente balanceada, en ejercicio y al menor costo posible. Las características de la dieta se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1.** Recomendaciones nutricionales para obesidad

Calorías	Restricción, teniendo en cuenta grado de obesidad y consumo calórico.
Proteínas	12-15% del VCT*
Grasa	<30% del VCT, relación grasa poliinsaturada/saturada>1
CHO	50-60% del VCT, restricción de azúcares simples
Fibra dietaria	30-35 g, con aporte de fibra soluble e insoluble

\* VCT: valor calórico total.

Para que los programas de reducción de peso sean exitosos deben integrar dieta, ejercicio, modificación de actitudes y educación nutricional. Figura 1.

**Figura 1.** Programas de reducción de peso: Manejo integral



**Dislipidemias:**

Los estudios epidemiológicos de observación en diferentes poblaciones, han demostrado que existe una asociación entre enfermedades cardiovasculares y la presencia de dislipidemias. Se ha demostrado que la morbimortalidad cardiovascular aumenta a medida que se incrementan los valores séricos de colesterol total (CT), lipoproteínas de baja densidad (LDL), triglicéridos (TG) y se disminuye el valor de las lipoproteínas de alta densidad (HDL)<sup>7</sup>. La interpretación del perfil lipídico se presenta en la tabla 2.

**Tabla 2.** Interpretación del perfil lipídico.

Lípido (mh/dl)	Deseable	Riesgo potencial	Alto riesgo
CT	<200	200-239	>240
LDL	<130	130-159	>160
TG	<200	>200	>200*
HDL	Hom	>35	25-35<25
	Muj	>45	40-45<40

\* Si se acompaña de HDL<35 mg/dl o relación CT/HDL<5

El Consenso Colombiano de Dislipoproteínas<sup>8</sup>, establece el valor deseable de HDL, para mujeres postmenopáusicas debe ser mayor de 35 mg/dl y para mujeres premenopáusicas mayor de 45 mg/dl. En este consenso se establecen las estrategias para el tratamiento de la hiperlipidemia mixta (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). Tabla 3.

En diferentes estudios epidemiológicos se ha demostrado que los ácidos grasos poliinsaturados omega 3: eicosapentaenoico y docosahexaenoico, cuyas principales fuentes son animales marinos como el arenque, sábalo y salmón y cuyo precursor es el

ácido alfa-linolénico (C18:3w3) el cual también está contenido en algunos aceites vegetales como el aceite de linaza, colza y soya, disminuye los niveles de colesterol total, colesterol LDL, así como también incrementa los valores de las HDL. Otros autores, han establecido que el efecto más importante de estos ácidos grasos consiste en la reducción de triglicéridos y del colesterol de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) <sup>9</sup>.

**Tabla 3.** Hiperlipidemia mixta: Recomendaciones nutricionales.

- Valor calórico total:	- Alcohol: - IMC mayor de 25: restricción calórica - IMC menor de 25: aporte normal en calorías.
- Lípidos:	- Se limitan al 30% del VCT - Relación grasa poliinsaturada /saturada mayor o igual a 1 - 10% ácidos grasos saturados - 10% ácidos grasos monoinsaturados - 10% ácidos grasos poliinsaturados - Colesterol entre 200 y 300 mg/día
- Carbohidratos:	- Menor o igual al 60% del VCT - Restringir el consumo de azúcares simples - Incrementar el consumo de fibra, en especial de fibra soluble.
- Proteínas	- No debe superar el 15% del VCT. Se recomienda un 30% de origen animal y un 70% de origen vegetal.
- Alcohol:	- Restringido al máximo.

IMC: Índice de masa corporal  
VCT: Valor calórico total

Existen varios mecanismos por los cuales los omega 3, disminuyen las VLDL. Entre ellos se pueden mencionar la disminución de la síntesis de TG y de apolipoproteína B, una mayor remoción de la VLDL por los tejidos periféricos y el hígado y una excreción mayor de bilis en las heces <sup>9</sup>.

También se han descrito efectos antiateromatosos de los omega 3, entre los que se pueden mencionar:

- \* Disminuyen en forma moderada la presión arterial en individuos normotensos y en pacientes con hipertensión leve.
- \* Aumenta la relajación de las arterias coronarias.
- \* La presencia de ácido docosahexaenoico en los fosfolípidos plaquetarios inhibe la agregación plaquetaria.
- \* Bloquean la producción de tromboxano A2 y reducen los trombos plaquetarios.
- \* Disminuyen la aparición de arritmias ventriculares.

De otra parte estudios epidemiológicos han revelado una relación inversa entre la ingesta de ácidos grasos omega 3 y la mortalidad por enfermedad arterial coronaria <sup>9</sup>.

Otras investigaciones, han demostrado la asociación existente entre la ingesta de ácidos grasos saturados (principalmente el ácido eláidico t-18:1) y la progresión de la enfermedad arterial coronaria 10-12. Estos efectos parecen ser independientes de la concentración plasmática de colesterol 13.

Es importante mencionar que el proceso de hidrogenación de los aceites con alto contenido de ácidos grasos poliinsaturados, anula sus ventajas, por lo tanto las margarinas derivadas de estos productos son similares a las derivadas al aceite de palma (49.2% grasa saturada). El calentamiento y la reutilización de estos aceites, transforman las grasas poliinsaturadas en saturadas 7.

### **Hipertensión arterial (HTA)**

En la etiología de la hipertensión se han involucrado diferentes factores. Dentro de este grupo de factores la obesidad juega un papel importante, ya que muchos estudios muestran una correlación positiva entre el peso corporal y la presión arterial en poblaciones occidentalizadas 14.

La razón para la asociación entre presión sanguínea elevada y obesidad no es clara. Entre las posibles causas están una disminución de la superficie de filtración renal, la cual puede llevar a retención renal de sodio. La obesidad con una hiperinsulinemia consecuente, lo cual aumenta la reabsorción tubular de sodio. Además, también se ha reportado una elevación de la actividad de la renina plasmática en personas obesas con hipertensión. 15

Como la prevalencia de las enfermedades crónicas es un hecho importante, la prevención debe jugar un papel primordial para su disminución. La nutrición ofrece uno de los pocos, quizá el único camino preventivo en el desarrollo de estudios nutricionales en relación con la hipertensión. 16

Estudios epidemiológicos han demostrado el papel etiológico del consumo de sal en el desarrollo de HTA. Se ha observado mayor prevalencia de HTA y mayor mortalidad asociada, en países con consumos altos de sal (9 a 12 gr/d ó 150-200 meq/d). Se ha comprobado que el aumento de la presión sanguínea sistólica, observado después de los 30 años podría reducirse en 9 mmHg, si la ingesta de sodio es inferior a 100 meq/d.

Sin embargo, el consumo habitual de sal no siempre incrementa el riesgo de aparición de HTA. Existen ciertos segmentos de la población que son llamados "sensibles a la sal", debido a que su presión arterial se afecta por el consumo de sal, así como otros sectores que no se afectan por el consumo de sal, denominados "resistentes a la sal". Actualmente, la sensibilidad a la sal se define como una disminución mayor o igual a 10 mmHg en la presión sanguínea por repleción de sal después de una carga de sal o más de un 5% de incremento en la presión sanguínea durante repleción de sal después de restricción. 17

En estudios poblacionales, se demostró una relación inversa entre presión sanguínea y potasio dietario. En estudios de cohorte se encontró que un incremento de 10 meq/d en la ingesta de potasio, redujo en un 40% la incidencia de mortalidad por infarto. 17

En un estudio realizado en Colombia 18, se concluyó que una dieta rica en potasio (mínimo 2 mEq de potasio/Kg/día) contribuye favorablemente para el control de la hipertensión arterial esencial.

En la década pasada, aumentó el interés sobre el rol específico de calcio en la patogénesis de la HTA. Evaluaciones y modelos de estudios experimentales, indicaron que el estado del balance del calcio estaba relacionado con la presión sanguínea. Sin embargo, aún permanece controvertida la hipótesis de que una inadecuada ingesta de calcio puede ser un factor en la patogénesis de la aumento de la presión sanguínea. 19

De otra parte, se ha observado una relación inversa entre el magnesio dietario y presión sanguínea. El magnesio, es un inhibidor potente de la contracción del músculo vascular liso. Sin embargo, la suplementación con magnesio no ha sido efectiva en cambiar los valores de presión sanguínea, por lo tanto su papel en la etiología y tratamiento de la HTA es controvertido 17.

Los vegetarianos consumen una mayor cantidad de fibra comparados con la población general. Algunos estudios han mostrado que no existe ninguna relación entre la ingesta de fibra y la presión sanguínea, ya que es difícil aislar el efecto de la fibra en relación con otras variables, por lo tanto los hallazgos no apoyan, desde el punto de vista de dietas vegetarianas, que la presión sanguínea disminuya gracias a su alto contenido en fibra 20.

En diferentes estudios se han encontrado que aunque los lípidos dietarios no afectan la presión sanguínea, si se relacionan con un aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Se ha encontrado, que grandes dosis de aceite de pescado (50 ml/d con 15 g de ácidos grasos omega 3) han disminuido la presión sanguínea en hombres con hipertensión moderada. Sin embargo, no se recomienda la suplementación con estos ácidos grasos entre otras cosas, porque prolongan en tiempo de coagulación 17.

Es importante mencionar que en el estudio de Appel y Cols 21, se encontró que una dieta rica en frutas y otros vegetales, productos lácteos bajos en grasa y con aporte restringido de grasa en especial saturada, puede reducir sustancialmente la presión sanguínea en sujetos hipertensos.

El manejo nutricional en HTA, incluye reducción de peso, si existe obesidad. La efectividad de la reducción de peso en la disminución de las cifras de tensión arterial está bien sustentada tanto para pacientes con hipertensión leve como con hipertensión severa. Este efecto benéfico en hipertensos, puede estar asociado con adaptaciones metabólicas a las dietas hipocalóricas con una actividad reducida del sistema nervioso simpático, el cual juega un papel importante en la regulación de la presión sanguínea. La meta especialmente en individuos obesos con una historia familiar de hipertensión debe ser la reducción de peso 22.

Es importante anotar, que la restricción de sodio debe hacerse en forma individualizada y de acuerdo al grado de HTA existente. Se recomienda por tanto, una ingesta máxima de 6 g/d 100 mEq ó 2400 mg/d). Para lograr esta reducción se recomienda disminuir el uso de sal adicionada a las pre-

paraciones y disminuir el consumo de alimentos fuentes de sodio como enlatados, embutidos, cubos de sabor y quesos. La meta es mantener una relación Na:K de 1.0, esto se logra con ingesta de potasio superior a 70 mmol/d 17

El aumento en la ingesta de potasio está contraindicado en pacientes con falla renal, como también en aquellos que reciben diuréticos ahorradores de potasio y en todos los pacientes en donde la ingesta de potasio pueda llevar a hipercalemia.

En cuanto al manejo de lípidos, se recomienda seguir las pautas nutricionales mencionadas con anterioridad para lograr una reducción de peso y para manejar las dislipidemias.

Es importante modificar hábitos relacionados con el estilo de vida como reducir el consumo de alcohol y realizar actividad física moderada, lo que se traduce en caminar 30 a 40 minutos diarios.

Para finalizar, es importante mencionar las recomendaciones de la Oficina Internacional para Difusión de Lípidos para Latinoamérica 7, con el fin de seguir una dieta saludable: Tabla 4.

**Tabla 4.** Pautas nutricionales para una dieta saludable

- \* Consumir una dieta variada
- \* Mantener un peso cercano a l ideal
- \* Dieta baja en grasas saturadas y colesterol
- \* Régimen abundante en verduras, granos, frutas y cereales (fibra, soluble)
- \* Utilizar los azúcares, sal y alcohol con moderación
- \* Aumentar el consumo de pescado
- \* Incrementar el uso de aceites vegetales con bajo porcentaje de ácidos grasos saturados.

### **Osteoporosis:**

La Osteoporosis está definida como la pérdida de masa ósea con un consecutivo aumento del riesgo de fracturas que ocurren ante traumatismos mínimos 23

Aunque el pico de la masa ósea está determinado por un gran número de factores, la ingesta de calcio desde el nacimiento hasta la adolescencia es el factor más influyente 24

### **Factores de riesgo:**

Los factores de riesgo para osteoporosis incluyen edad, raza, sexo, estructura y composición corporal, historia familiar, menopausia prematura, nuliparidad, disminución en la ingesta de calcio, sedentarismo, uso de cigarrillos y consumo de alcohol, entre otros 17

También se ha demostrado, que en mujeres sanas tanto de raza blanca como negra, el mayor determinante de la masa ósea es la masa libre de grasa, ya que se ha establecido que el trabajo el esqueleto para soportar el peso corporal y la contracción muscular estimulan la función osteoblástica. La masa grasa, juega un papel más importante en la mujer menopáusica debido a la conversión de andrógenos adrenales en estrógenos 25

La disminución de la ingesta de calcio con la edad es una situación frecuente. En un estudio realizado por el departa-

mento de Nutrición de la Universidad Nacional y al Unidad de Endocrinología del Hospital San Juan de Dios en Bogotá, se encontró que el 81.3% de las mujeres con osteoporosis postmenopáusica, tuvo ingestas por debajo de 800 mg/d, siendo en su mayoría de origen vegetal y siendo la relación calcio-fósforo menor a la relación deseada de 1:1 en la totalidad de las encuestas realizadas (datos no publicados).

Pero además de considerar el aporte de calcio, es de anotar que existen factores que incrementan la absorción de calcio, entre los que se pueden mencionar la vitamina D, la acidez de jugo gástrico, la lactosa y la ingesta moderada de grasa. En algunos estudios se ha demostrado que la ingesta alta de proteína, favorece la absorción de calcio, debido a la acción de ciertos aminoácidos que modulan el pH intestinal, incrementando la formación de un complejo soluble que facilita la absorción de calcio 23

Sin embargo, en otros estudios se ha encontrado que ingestas excesivas de proteína de origen animal en especial carnes, aumentan la excreción de calcio en la orina. En algunos estudios se encontró que las mujeres carnívoras y esquimales post-menopáusicas, mostraron mayor pérdida mineral ósea cuando se compararon con mujeres lacto-ovo-vegetarianas de la misma edad. Esta pérdida mineral ósea asociada al consumo de carne, se explica por el alto aporte de aminoácidos azufrados, que junto con una ingesta importante de fósforos, determinan una mayor cantidad de cenizas ácidas, la cual ocasiona hipercalcemia. Otros autores, afirman que es realmente a la carga per se, lo que ocasionan la hipercalcemia 26

De otra parte, existen factores que disminuyen la absorción de calcio, entre los cuales están la deficiencia de vitamina D, ácidos grasos no absorbidos, consumo de alimentos ricos en ácido oxálico y ácido fítico y alto consumo de fibra. El consumo de cafeína de más de 450 mg/día, en especial si se acompaña de ingestas bajas en calcio, se ha asociado con disminución de la masa mineral ósea en mujeres pre y postmenopáusicas, debido a un incremento en la excreción irinaria de calcio 27-28

La ingesta de sodio en la dieta se ha asociado con un incremento en la excreción urinaria de calcio y por ende con una disminución en la masa ósea, en mujeres postmenopáusicas 29

### **Prevención:**

Es necesario considerar, que un recurso importante para el aporte de calcio en adolescentes y mujeres con riesgo de sufrir osteoporosis, es brindar suplementación de calcio utilizando productos lácteos.

En diferentes estudios epidemiológicos, se ha encontrado que la suplementación con calcio en la forma de productos lácteos disminuye la rata de pérdida ósea mineral en mujeres premenopáusicas 30

El aporte de alimentos fuentes de proteína vegetal como leguminosas, se constituye en una alternativa nutricional, en especial en países como el nuestro. En el aspecto específico de calcio, a pesar de contener elementos que disminuyen su absorción, leguminosas como la soya contienen isoflavones o fitoestrógenos que al parecer inhiben la resorción ósea. 17

Las fuentes dietarias de calcio se muestran en la Tabla 5.

**Tabla 5.** Fuentes de calcio de origen animal

<b>Alimento</b>	<b>mg</b>
1 vaso de leche (200 cc)	240
1 onza queso (sbd)	240
1 vaso yogurth (200 cc)	222
1 vaso kumis (200 cc)	212
1 onza cuajada	147
1 huevo	27
2 onzas carne res magra	3.6

La mejor manera de abordar la osteoporosis consiste en organizar y ejecutar un programa preventivo y agresivo. Esto se debe incluir:

1. Una dieta que aporte una ingesta adecuada de calcio, desde el nacimiento hasta la adolescencia (de acuerdo a las recomendaciones del Consenso del NIH de 1994, Tabla 6), evitando la ingesta excesiva de proteína, sodio y fósforo.

2. Ejercicio regular de apoyo de peso tal como caminar, correr y pedalear.

3. Evitar el tabaco y moderar el consumo de alcohol.

**Tabla 6.** Ingesta óptimas de calcio NIH consenso 1994

<b>Grupo etáreo</b>	<b>Ingesta recomendada mg/d</b>
<b>Lactantes</b>	400
0 a 6 meses	600
6 meses a 1 año	
<b>Niños</b>	800
1 a 5 años	800-1200
6 a 10 años	
<b>Adolescentes y adultos jóvenes</b>	1200-1500
11 a 24 años	
Hombres	1000
25 a 65 años	1500
más de 65 años	
<b>Mujeres</b>	
25 a 50 años	1000
Más de 50 años (postmenopáusicas)	1000
Bajo terapia estrogénica	1000
Sin terapia estrogénica	1500
Embarazo y lactancia	1200-1500

Prince y cols., establecen que en las mujeres postmenopáusicas, la prevención de la osteoporosis es fundamental y proponen que la intervención basada en screening de densidad ósea es importante, ya que se podría recomendar aquellas mujeres con densidad ósea disminuida, adoptar un régimen de suplementación de calcio y ejercicio, siendo la terapia estrogénica reservada para mujeres con densidad mineral ósea baja 31.

En estudios epidemiológicos, se ha demostrado que en mujeres postmenopáusicas, la pérdida de masa ósea se previene realizando suplementación combinada de calcio y dosis bajas de estrógenos 32

Por último, se debe enfatizar que existe la necesidad de instaurar programas nutricionales que permitan la identificación de factores dietarios inadecuados en especial durante épocas tempranas de la vida y que brinden información y educación nutricional, con el fin de explicar la importancia de una dieta balanceada que incluya un aporte adecuado de calcio. El consumo de calcio debe aumentarse en forma paulatina desde el nacimiento hasta la adolescencia 33

En las mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, el aporte de calcio debe oscilar en un rango de 1 a 1.5 gramas diarios, correspondiendo mínimo a 800 mg de calcio dietario. Para la dosis restante se pueden utilizar suplementos de calcio, especialmente carbonato de calcio. Se cree que los suplementos pueden aumentar el riesgo de formación de cálculos de oxalato de calcio. Por tanto, personas con historia de cálculos, hipertiroidismo primario e hipercalciuria renal, no deberían tomar suplementos. Se recomienda aumentar el consumo de líquidos y que éstos suplementos sean ingeridos con comidas de composición variada para aumentar la efectividad en la absorción de calcio. En casos necesarios se debe hacer suplementación de vitamina D3 1,34

## BIBLIOGRAFIA

1. Asociación Colombiana de Menopausia. Declaración de Consenso. *Revista Colombiana de Menopausia* 1995; 1(1): 8-15.
2. Onatra W. Lipoproteínas, obesidad y riesgo cardiovascular. *Revista Colombiana de Menopausia*. 1997; 3(1): 17-19.
3. FAO, OMS, OPS. Conferencia Internacional sobre Nutrición. Informe de Colombia. Bogotá, 1992; 6.
4. Urdinola J. Aspectos sociodemográficos de la menopausia y el climaterio en Colombia y en Santafé de Bogotá. *Revista Colombiana de Menopausia* 1997; 3(1): 9-10.
5. Ruz M, Araya H, Atalah E, Soto D, Editores. 1a. Edición. Dpto de Nutrición. Facultad de Medicina. Universidad de Chile, 1996; 277.
6. Valenzuela A. Obesidad. Mediterráneo Ltda. 1996; 46.
7. Panel de expertos del International Lipid Information Bureau (ILIB) Latinoamericana. Recomendaciones de ILIB para el diagnóstico y tratamiento de las dislipidemias en Latinoamérica 1994.
8. Sociedad Latinoamericana de Ateroesclerosis. Capítulo colombiano. Consenso Colombiano de Dislipoproteinemias. *Boletín Informativo* 1992; 2(3).
9. Leaf A, Weber P. Efectos cardiovasculares de los ácidos grasos omega - 3. *N Engl J Med* 1988; 318(9): 549-558.
10. Valenzuela A, King J, Nieto S. Trans fatty acid isomers from hydrogenated fats: The controversy about health implications. *Grasas y Aceites*. 1995; 46(6): 369-375.
11. Zock P, Katan M. Hydrogenation alternatives: effects of trans fatty acids and stearic acid versus linoleic acid on serum lipids and lipoproteins in humans. *Journal of lipid Research*. 1992; 33: 399-410.
12. FAO, OMS. Fats and oils human nutrition. Roma, 1993; 65-79.
13. Watts G, Jackson P, Burke V, Lewis B. Dietary fatty acids and progression of coronary artery disease in men. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 202-209.
14. Liga Mundial contra la Hipertensión. El adelgazamiento en el tratamiento de la hipertensión arterial. *Bol Of Sanit Panam*. 1990; 108(1).
15. Pi-Sunyer, F.X. Medical hazards of obesity. *Ann Inter Med*. 1993; 119(7 pt 2): 655-660.
16. Simopoulos A. The nutritional aspects of Hypertension. *Am J Clin Nutr*. 1985; 42: 909-912.
17. Mahaz K, Escott-Stump S. *Krauses's Food, Nutrition and Diet Therapy*. W.B. Saunders Co. 9a de. 1996.
18. Gamarra G et al. Tratamiento de la hipertensión arterial esencial con dieta rica en potasio. *Acta Médica Colombiana*. 1994; 19(1): 15-23.
19. McCarron D et al. Dietary calcium and blood pressure: modifying factors in specific populations. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 215s-219s.
20. Barrie M, et al. Vegetarian diet in mild hypertension: effects of fat and fiber. *Am J Clin Nutr*. 1988; 48: 801.
21. Appel L et al. A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 1997; 336: 1117-1124.
22. Krause and Mahan. *Food Nutrition and Diet Therapy*. W.B. Saunders Co. 7a de. 1984.
23. Weinsier R, Heimbürguer D, Butterworth C. *Handbook of Clinical Nutrition*. The C.V. Mosby Co. 2da. De. 1989.
24. Bronner F. Calcium and osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 831-836.
25. Aloja J, Vaswani A, Ma R, Flaster E. To what extent is bone mass determined by fat-free or fat mass? *Am J Clin Nutr*. 1995; 61: 1110-1114.
26. Dawson-Hughes, B. Prevention. En: *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management*. Mayo Foundation. 2da. De. 1995; 335-350.
27. Harris S, Dawson- Hughues, B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1994; 60: 573-578.
28. Barger-Lux MJ, Heany R, Stegman MR. Effects of moderate caffeine intake on the calcium economy of premenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1990; 52: 722-725.
29. Devine A, et al. A longitud study of the study of the effect of sodium and calcium intakes on regional bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1995; 62: 740-754.
30. Baran D, Sarensen A. Grimes J et al. Dietary modification with dairy products for preventing vertebral cone loss in premenopausal women a three years prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 264-270.
31. Prince R et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 1189-1195.
32. Ettinger B et al. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low dosage estrogen with calcium. *Annals of Internal Medicine*. 1987; 106: 40-45.
33. Barrera Ma. Del P. Osteoporosis: una enfermedad prevenible. Aspectos nutricionales. *Revista Dietistas y Nutricionistas*. 1997; 2(4): 5-10.
34. Pumarino H, Albala C. Prevención y tratamiento de la osteoporosis. *Rev Méd Chile* 1996; 124(8): 69s-77s.

# LAS FACULTADES DE MEDICINA Y LA CALIDAD EN LA SEGURIDAD SOCIAL.

## Medicina basada en la Evidencia

**Julio Enrique Ospina Lugo, MD.\***

\* Director Ejecutivo. ASCOFAME

La ley de seguridad social conocida como la Ley 100 de 1993. Establece nuevos parámetros para la práctica médica en Colombia. Personal e institucionalmente, estamos convencidos que en lo referente a la salud y en el período histórico que estamos viviendo, es una ley benéfica para los colombianos. Su interpretación y aplicación sin embargo, es motivo de discusión. Se arguye que los profesionales de la medicina han sido convertidos en simples autómatas de las EPSs, mal remunerados, sin tiempo para estudiar cuidadosamente a sus pacientes ni para actualizarse en las diferentes disciplinas médicas que ejercen. En una palabra, existe la queja de que la Ley 100 ha disminuido la calidad de vida de los profesionales médicos y la calidad de la atención médica que merecen los colombianos. No creemos que sea la Ley 100 la causante de estos fenómenos, sino mejor la deficiente interpretación de su espíritu y la falta de originalidad en la búsqueda de soluciones para los problemas que nos aquejan, así como fenómenos de carácter histórico-sociales que afectan nuestras políticas en salud así como la educación en sus Facultades de Medicina y de la práctica médica en todo el país. Creemos que es a través de la Calidad del servicio que prestamos a la comunidad, entendiéndose esta calidad como el equilibrio entre el compromiso social y el conocimiento científico, que los profesionales de la Medicina recuperamos la influencia hoy perdida.

Desde ya hace varios años, instituciones públicas y privadas de salud de nuestro país han tratado de establecer protocolos de diagnósticos y tratamiento de carácter nacional que permitan dentro de la libertad científica y académica, establecer procesos clínicos que aseguren la calidad del tratamiento que reciben los colombianos. Se han intentado hacerlo en Cáncer, en enfermedades cardiovasculares, gineco-obstétricas, metabólicas, etc. Con éxito desde el punto de vista técnico, debido fundamentalmente a la calidad científica de sus autores; sin embargo, sin aplicación práctica.

En 1980 el Dr David Sackett, internista de la Facultad de Medicina de la Universidad de McMaster (Canadá), introdujo el término de "Medicina Basada en la Evidencia" la que debía incluir, según su concepto, la epidemiología y la bioestadística las cuales podrían, con base en una evaluación crítica, impulsar la aplicación de esa evidencia en la clínica.

Por otra parte, existe la metodología de conferencias de consenso basada igualmente en el análisis de la literatura, aunque menos extensa, y en las discusiones que dichas conferencias originan en expertos y llevan a un consenso. La metodología seguida en el estudio, análisis y elaboración crítica, impulsar la aplicación de esa evidencia en la clínica.

Por otra parte, existe la metodología de conferencias de consenso basada igualmente en el análisis de la literatura, aunque menos extensa, y en las discusiones que dichas conferencias originan en expertos y llevan a un consenso. La

metodología seguida en el estudio, análisis y elaboración de Guías de Diagnóstico y Tratamiento, según el proyecto ISS-ASCOFAME, integra los dos sistemas.

El convenio ISS-ASCOFAME para la elaboración de 43 guías de tratamiento tiene orígenes y metodología diferentes a los esfuerzos anteriormente hechos y contempla una serie de variables enteramente nuevas.

Nos permitimos a continuación definir algunas:

1. La profunda visión de futuro y país que tienen las actuales directivas del Seguro Social. Ha sido la decisión política del Seguro Social, en su deseo de servir al país y luchar por la calidad de la medicina que se debe brindar a los colombianos la que le ha permitido a ASCOFAME exponer sus ideas sobre futuro, país y calidad a una institución que valora y entiende la dimensión social y económica que tiene la universidad. ASCOFAME congrega a 23 Facultades de Medicina y su prestigio e influencia se basa no solamente en su capacidad de convocatoria, sino también en la forma tan decidida y constante como lucha por la calidad en la formación del médico y su práctica profesional. Es una calidad que se basa en la ciencia, el compromiso social y la ética. ASCOFAME, sin embargo, carece de poder político o económico y solamente, asociaciones como las que ha hecho en el Seguro Social, le permite desarrollar programas y proyectos tan complejos como éste.

2. Las 43 guías que ASCOFAME entrega el Seguro Social han implicado la convocatoria de 300 docentes de nuestras Facultades, autores de las guías bajo la coordinación de los respectivos Decanos y la supervisión global de ASCOFAME. Estamos hablando de un programa descentralizado conformado por 40 grupos de académicos localizados a lo largo y ancho del país, asesorados por epidemiológicos de 5 Facultades de Medicina, por 34 asesores internacionales procedentes de las mejores universidades de Norteamérica, Latinoamérica y Europa y reconocidas autoridades mundiales en cada tema, apoyados por más de 10.000 títulos obtenidos por medio de programas especiales de internet y sometidos al meta-análisis crítico de literatura científica que nos enseñan los epistemólogos y bioestadísticos. La producción final se refleja en la edición de 200.000 volúmenes que serán distribuidos entre los médicos del Seguro inicialmente.

Lo expuesto anteriormente indica claramente que una idea de esta naturaleza solamente puede hacerse en la Universidad, con sus Facultades de Medicina y, específicamente en Colombia, con ASCOFAME. La decisión política del Seguro Social abrió el sendero que nos llevará a la integración académica y asistencial en aras de la calidad. No podemos o no debemos olvidar que la referida decisión fue altamente motivada por la Consejería en Salud de la Presidencia de la

República. El proyecto que hoy presentamos genera y generará sin duda alguna, una serie de importantes consecuencias para el manejo de la salud del país por parte del Estado y de las instituciones privadas. Algunas son previsible pero habrá muchas que hasta cuando ocurran, no serán conocidas.

Entre las primeras resaltamos las siguientes:

a. Reformas en la metodología docente de pre y postgrado en nuestras Facultades de Medicina. Profesores y alumnos insistirán sin duda alguna, en la búsqueda masiva de información científica actualizada y depurada tanto para los procesos de aprendizaje como para los docentes. Los procedimientos de la informática tendrán que ser actualizados y el acceso de alumnos y profesores a los sistemas de información electrónica tendrán que ser garantizados por la Universidad. Esto origina una actualización permanente, garantía de calidad en todos los niveles.

b. Creemos que las Guías establecen una dimensión adicional en las relaciones docentes asistenciales por medio del restablecimiento de la preponderante influencia de la academia en los estamentos administrativos hospitalarios, única garantía de calidad. La facultad de medicina debe desarrollar por intermedio de ASCOFAME, las estrategias necesarias para llegar a una relación docente asistencial basada en la actualización y producción adicional de las guías.

c. Las Guías de Diagnóstico y Tratamiento representan apenas una parte de un gran Sistema Nacional de Educación Continua que permita la Integración de nuestros 4.500 docentes de las Facultades de Medicina con los médicos del Seguro y también de todos aquellos que decidan acudir a la cita en talleres y seminarios que periódicamente conducirán, en forma regular y descentralizada, nuestras Facultades de Medicina por medio de los 300 autores de las guías presentes y de los autores de las futuras, para su discusión y actualización práctica. Se constituyen así, grupos interactivos para el intercambio de opiniones y conocimientos que le permitan a los médicos tener una alta calidad científica, mecanismo de gran importancia para competir por medio de acciones concretas ante la comunidad.

d. Las Guías de Tratamiento y el Sistema Nacional de Educación Continua pueden y deben ser aplicados por otras instituciones del país, públicas y privadas, sin ningún costo para ellas. Si así fuese, el país y los profesionales de la salud estarían dando un gigantesco paso que llenaría muchos de los vacíos sociales y médicos de la Ley 100. Me atrevería a decir que es también por medio de estas Guías y los Sistemas propuestos, que las IPSs podrían recuperar una posición de igualdad ante las EPSs, argumentando y con razón, el importante factor de la calidad. Queda muy claro que las Guías de Diagnóstico y Tratamiento Clínico no se encuentran limitadas en sus diversos aspectos por procedimientos que tienden a basarse en bajos costos. Lo que interesa ante todo, es brindarle a la comunidad en general y al paciente en particular, una medicina que corresponda a las expectativas de nuestra sociedad, bajo términos de igualdad total. Tampoco quiere decir que se disparen los costos tecnológicos o terapéuticos, pues la

metodología aplicada lo que permite esencialmente es el uso adecuado e integrado de ella de acuerdo con las necesidades reales de los pacientes. Por otra parte, el establecimiento de un sistema de calidad como el que proponemos disminuye los errores, los desperdicios, las solicitudes innecesarias, las demandas jurídicas, etc. Que conjuntamente representan una carga económica muy pesada para las EPSs. En una palabra, estamos intentando demostrar que la calidad es rentable.

Finalmente, hablemos de las críticas:

a. Se dice que la metodología de “Medicina Basada en la Evidencia” presenta dificultades que se originan por ejemplo en el costo del montaje de una infraestructura informática electrónica que permita la búsqueda y el análisis epidemiológico y bioestadístico de miles de títulos. Esto es muy cierto y para eso existen las Universidades que cuentan con esta infraestructura y con los epidemiólogos y bioestadísticas que permiten su análisis. En una palabra, hacemos referencia a la necesidad de un trabajo en equipo tan raro en Colombia pero tan comprobado por el Convenio ISS-ASCOFAME.

b. Que en algunos casos la búsqueda de la bibliografía no resuelve el problema inmediato y puede ocasionar frustraciones. Estos raros casos representan casi siempre, en su mayoría, descubrimientos de nuevas patologías ya descubiertas que ameritarían un estudio investigativo por parte de un observador, de incalculables y satisfactorias consecuencias.

c. Podría argumentarse que no podemos garantizar su aplicación práctica en un país como el nuestro tan caracterizado por sus abruptos y frecuentes cambios de políticas y directivos. La garantía de su continuidad la dan las Facultades de Medicina y ASCOFAME por medio de un proceso de revaluación continua que permite, como lo expuse anteriormente, la integración de los docentes y médicos interesados en un determinado tema por medio de seminarios y talleres a lo largo del año. Para este efecto, ya tenemos una programación propuesta al Consejo Directivo de ASCOFAME que incluye la participación personal o a distancia de los asesores internacionales. Para que las ideas persistan no son tan necesarias las personas como la filosofía que las inspira y ASCOFAME, mientras dure nuestro aliento y constancia (esta última infinita), no dejará olvidar las Guías.

d. Que las Guías pueden ser voluminosas y corresponden más a un tratado de Medicina que a una enumeración de procedimientos. Debemos insistir que lo que hoy entregamos, no son simples orientaciones procedimentales, sino metodologías científicas que tratan de estar a la altura de la gran calidad profesional que caracteriza a la mayoría de nuestros médicos.

Programas como éste son los que nos reconcilian individual y colectivamente con la azarosa situación social que vivimos. Sin embargo, el entusiasmo que genera nuestro trabajo, la convicción que tenemos de servir al país sin distinciones ni discriminaciones, nos llevan a ser optimistas sobre el futuro de nuestra patria. Como dice un grafiti escrito en las calles de Bogotá... “Dejemos el pesimismo para mejores tiempos...”

## RECOMENDACIONES PARA EL MANEJO DEL CLIMATERIO EN EL ISS

Germán Uriza Gutiérrez\* , Rolf Alwers Cock\*\* , Oscar Eduardo Guerra Ardila\*\*\* , William Onatra Herrera\*\*\*\* , Antonio Cano Sánchez\*\*\*\*\* Coordinador. Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Pontificia Universidad Javeriana. Profesor Titular Pontificia Universidad Javeriana. \*\* Médico especialista en Medicina Interna. Universidad Nacional de Colombia. Instructor Asociado Universidad del Bosque. Departamento de Medicina Interna-Hospital Santa Clara. Instructor Asociado Fundación San Martín. Santafé de Bogotá. \*\* Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Pontificia Universidad Javeriana. Fellow Ship en Endocrinología y Biología de la Reproducción. Instituto Mexicano del Seguro Social. U. Nacional Autónoma de México. Instructor Pontificia Universidad Javeriana. Departamento de Ginecología y Obstétrica. H. Univ. De San Ignacio. Santafé de Bogotá. \*\*\*\* Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad Nacional de Colombia. Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia. Departamento de Ginecología y Obstetricia. Ins. Materno Infantil. Santafé de Bogotá. \*\*\*\*\* Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Instituto Valenciano - Universidad de Valencia. Valencia - España

### Resumen global

El término menopausia, se refiere específicamente al cese de la menstruación ya sea fisiológica o quirúrgica en la cual se extirpan los ovarios.

Se considera que la paciente ha presentado la menopausia cuando han transcurrido doce meses después de la última menstruación, teniendo lugar en la mayoría de las mujeres entre los 45 y 52 años.

Existe un período premenopáusico que se inicia a partir de los 40 años y que se caracteriza por alteraciones del ciclo menstrual y síntomas neurovegetativos. No siempre es necesaria la intervención médica durante esta etapa a menos que la sintomatología sea muy severa o las alteraciones menstruales representen hemorragias uterinas anormales sospechosas de patologías de tipo uterino, endometrial o anexial que justifique un manejo médico farmacológico o quirúrgico.

Establecida la menopausia, la evidencia epidemiológica demuestra que la terapia hormonal de suplencia (THS) se asocia con un efecto benéfico sobre el riesgo de osteoporosis y fracturas postmenopáusicas, con una reducción aparente del riesgo de enfermedad coronaria. Es igualmente eficaz en la prevención y tratamiento de la atrofia genital y del síndrome uretral con un efecto favorable sobre la sintomatología del síndrome climatérico.

La indicación principal no debe ser por lo tanto únicamente la de prevenir los síntomas climatéricos, sino evitar las patologías derivadas del déficit estrogénico a mediano y largo plazo.

El mejoramiento de las condiciones de salud de la población colombiana trae consigo un aumento en la expectativa de vida con la consecuente transición epidemiológica que se traduce e un aumento de la franja poblacional de mujeres menopáusicas.

Este cambio poblacional se acompaña de la aparición de patologías propias de este período de la vida y justifican una intervención médico social que propenda por una mejor calidad de vida en este grupo de mujeres.

Para lograr lo anterior se deben desarrollar políticas de salud con énfasis en aspectos educativos, preventivos y terapéuticos que produzcan un impacto benéfico en la salud de las mujeres postmenopáusicas.

La presente guía comprende un marco teórico sobre la fisiopatología de la menopausia y una serie de recomendaciones diagnósticas y terapéuticas basadas en la evidencia epidemiológica existente sobre el tema, que permitan desarrollar programas de manejo integral de la mujer menopáusica.

### Guías de tratamiento:

#### *Introducción:*

Con el objeto de poder establecer pautas de tratamiento hormonal y no hormonal hemos adoptado una serie de definiciones y clasificaciones de acuerdo con los diferentes consensos de algunos expertos.

El término menopausia, se refiere específicamente al cese de la menstruación y ésta puede suceder de manera espontánea o tras una intervención quirúrgica en la que se extirpan los ovarios.

La menopausia espontánea no suele aparecer de manera brusca, el cese de la menstruación es en muchos casos, un proceso gradual: los períodos llegan a ser menos frecuentes, las pérdidas más pequeñas, los ciclos anovulatorios y más cortos. Por ello debe pasar un espacio de tiempo sin que la mujer presente la menstruación para que podamos decir que ha tenido lugar la menopausia. Sobre la duración de este lapso de tiempo no hay acuerdo, se habla de seis, nueve o doce meses, siendo este último el criterio más aceptado. La menopausia espontánea tiene lugar en la mayoría de las mujeres entre los 45 y 52 años.

Recordemos algunas definiciones antes de enumerar los diferentes manejos:

**Perimenopausia:** Incluye el período inmediatamente anterior a la menopausia (cuando comienzan las manifestaciones endocrinológicas, biológicas y clínicas indicativas de que se aproxima la menopausia), y como mínimo el primer año siguiente a la menopausia.

**Postmenopausia:** Se refiere al período que comienza a partir de la menopausia, si bien este momento no se puede determinar hasta que se haya observado doce meses de amenorrea espontánea.

**Climaterio:** Es la fase de envejecimiento de la mujer que marca la transición entre la fase reproductiva y la no reproductiva de la vida.

**Síndrome climatérico:** El climaterio en ocasiones se acompaña de síntomas vegetativos, metabólicos y psíquicos que constituyen el llamado síndrome climatérico.

**Falla ovárica prematura:** Suspensión de la función ovárica antes de los 40 años.

#### INDICACIONES DE LA TSH:

1. Síntomas climatéricos severos.
2. Falla ovárica prematura
3. Alto riesgo de osteoporosis
4. Alto riesgo de enfermedad coronaria isquémica

#### CONTRAINDICACIONES DE LA TSH:

- Tumores hormonodependientes malignos no tratados.
- Insuficiencia hepática o hepatopatías activas (Porfiria, Dubin Johnson y Rotor)
- No aceptación por parte de la paciente para recibir THS.

En relación a los estrógenos naturales, patologías que eran consideradas tradicionalmente como contraindicación absoluta, últimamente han sido revaloradas, pasando a ser hoy más bien relativas; sin embargo merecen consideración especial y evaluación del especialista en conjunto con la paciente para considerar el riesgo beneficio del empleo de la terapia hormonal de suplencia, las siguientes:

- Antecedente de cáncer de seno.
- Antecedente de cáncer endometrial
- Antecedente de disfunción hepática
- Lupus eritematoso sistémico no activo
- Enfermedad tromboembólica venosa.

#### CONDICIONES EN LAS CUALES LA TSH NO ESTA CONTRAINDICADA EN FORMA ABSOLUTA:

- Prolactinoma
- Melanoma maligno
- Adenoma hepático
- Várices
- Diabetes mellitus
- Osteoclerosis
- Hipertiroidismo
- Anemia de células falciformes
- Hiperplasia endometrial simple sin atipias
- Miomatosis uterina
- Endometriosis
- Mastopatía
- Migraña

Hipertrigliceridemia familiar (puede usarse la guía transdérmica)

Colelitiasis (puede usarse la vía transdérmica)

Epilepsia

Riesgo aumentado de cáncer de seno por antecedente familiar.

Actualmente, ginecólogos y oncólogos especialistas en seno, están formulando THS a pacientes a quienes se les ha practicado mastectomía unilateral por Cáncer de seno, sin embargo hasta no tener mayor evidencia debe considerarse como contraindicación.

En pacientes histerectomizadas por cáncer endometrial al igual que las mastectomizadas por cáncer de seno sería contraindicación absoluta la THS si existiesen ganglios positivos dentro del vaciamiento ganglionar.

La enfermedad tromboembólica venosa es una contraindicación absoluta para el empleo de estrógenos sintéticos, no así para los estrógenos naturales recomendados en la THS. En caso de trombosis está indicada la remisión al especialista para considerar la determinación de niveles de antitrombina III, factor IV Layden, fibrinógeno y proteínas C y S; si están dentro de límites normales se podrá utilizar un estrógeno natural por vía oral, pero si existe anormalidad se podrá recurrir a la vía transdérmica. Los progestágenos no inducen actividad anormal de la coagulación.

La enfermedad hipersensitiva y la diabetes mellitus no constituye contraindicación para el empleo de la THS siempre y cuando estén adecuadamente controladas. La EVH que se vea agravada con la terapia estrogénica oral, debería indicarse la vía transdérmica.

#### Manejo de la perimenopausia:

Las opciones de tratamiento para las alteraciones del ciclo menstrual en la mujer perimenopáusica dependen del conocimiento de la eventual patología subyacente. Cuando no se encuentra ninguna causa orgánica que explique la hemorragia, el manejo de la misma puede ser dividido entre expectante, médico y quirúrgico.

#### Manejo expectante:

Se recomienda en mujeres con examen pélvico normal y que presenten alteraciones anormales (ciclos menores de 21 días, sangrados abundantes en cantidad o mayores a 8 días de duración) o pacientes sin sintomatología neurovegetativa severa que comprometa o disminuya la calidad de vida y que no tengan factores de riesgo para enfermedad cardiovascular u osteoporosis.

Para este grupo la evidencia epidemiológica indica que existen ciertas medidas no farmacológicas que pueden tener un efecto favorable sobre la calidad de vida, tales como la dieta rica en calcio (1 a 1.5 g/día) y baja en grasas saturadas, el ejercicio regular de bajo impacto y la abolición del tabaquismo con limitación en el consumo del alcohol, esta recomendación debería extenderse a la población general de mujeres. Este grupo se dejará en observación hasta que espontáneamente alcance la menopausia.

No existe evidencia epidemiológica que respalde el uso rutinario en todas estas mujeres de terapia hormonal de suplencia o suplemento de calcio más vitamina D.

### **Manejo médico:**

A continuación se enumeran los grupos de pacientes que pueden ser candidatas manejo médico hormonal o no hormonal.

- Pacientes sin patología ginecológica evidente.
- Alteraciones del ciclo menstrual con deseo de regularización por parte de la mujer.
- Alteraciones del ciclo menstrual y riesgo de embarazo.
- Sintomatología neurovegetativa severa que interfiera con la calidad de vida, al patrón del sueño o las actividades cotidianas.
- Alteraciones del ciclo que signifiquen hemorragia uterina anormal. (Ver 3.1).

### **SUBGRUPO I (SANGRADOS DISFUNCIONALES SIN TEMOR A UN EMBARAZO NO DESEADO):**

Diversos estudios han demostrado que las alteraciones del ciclo en esta etapa de la vida se deben a un estro persistente, sin oposición de progesterona como consecuencia de ciclos anovulatorios frecuentes, que se traducen en endometrios proliferativos que descaman irregularmente.

Basados en esta evidencia se puede dar manejo farmacológico con progestágenos en las segunda mitad del ciclo durante 12 a 14 días, a un régimen de 10 mg diarios de acetato de medroxiprogesterona, a partir del día 14 del ciclo. Esta terapia se extenderá hasta la desaparición del sangrado menstrual que sugiera la presentación de la menopausia.

En la paciente con persistencia de irregularidades en el sangrado, a pesar del manejo con progestágenos en la segunda mitad del ciclo, se recomendará manejo con terapia hormonal combinada o secuencial, iniciando el día 5 del ciclo y durante 21 días con reinicio al 7o. día de la toma de la última gragea. Las posibles combinaciones disponibles en Colombia, siendo las más recomendables:

- Estrógenos conjugados equinos 1.25 mg, durante 21 días a partir del 5o. Día del ciclo, más 10 mg de acetato de medroxiprogesterona a partir del día 12 de haber iniciado el estrógeno y durante diez días.
- Valerato de estradiol 2 mg durante 21 días y los últimos diez días norgestrel 0.5 mg.
- Valerato de estradiol 2 mg durante 21 días y los últimos diez días acetato de ciproterona, 1 mg.

Las pacientes que no presentan regularización de los ciclos deben ser estudiadas para descartar patología uterina o anexial con ecografía pélvica transvaginal idealmente.

Las recomendaciones no farmacológicas de este grupo son iguales a las del grupo de manejo expectante.

### **SUBGRUPO II (SANGRADO DISFUNCIONAL CON TEMOR DE EMBARAZO NO DESEADO):**

Con la actual disponibilidad de píldoras de dosis bajas, puede ser una opción su uso en mujeres perimenopáusicas no fumadoras, que no tengan factores de riesgo o contraindicación para su uso y en quienes existe el temor de un embarazo no deseado.

Al igual que en subgrupo anterior, las pacientes que no presenten ciclos regulares con esta terapia, se les deberá descartar patología endometrial, uterina o anexial.

### **Nivel de evidencia III y IV**

### **SUBGRUPO III (MANEJO NO HORMONAL)**

La paciente con ciclos regulares y sintomatología vasomotora severa, se beneficiará de manejo no hormonal basado en medicamentos de acción a nivel del sistema adrenérgico (clonidina, alfa metil dopa) o del sistema dopaminérgico (sulpiride, veralipride, metoclopramida y domperodina). Si persiste la sintomatología se recurrirá a manejo con terapia hormonal similar al grupo anterior; para pacientes que tengan alguna contraindicación absoluta de terapia hormonal o se nieguen a su uso.

Por otra parte, a la paciente premenopáusica con ciclos irregulares y sintomatología neurovegetativa se le deberá practicar biopsia de endometrio si tiene factores de riesgo para hiperplasia endometrial tales como obesidad o diabetes mellitus, iniciándose el manejo médico de acuerdo con el resultado de anatomía patológica.

La paciente con ciclos irregulares y síntomas neurovegetativos severos que interfieran con la calidad de vida, el patrón de sueño o las actividades cotidianas, ameritan tratamiento hormonal combinado con estrógeno y progestágeno en forma cíclica. Si la paciente tiene un factor de riesgo para hiperplasia endometrial (obesidad, diabetes mellitus) deberá contar con biopsia de endometrio previa a la terapia.

Las pacientes con ciclos menores a 21 días y con sangrados superiores a los 8 días de duración deberán contar con biopsia de endometrio antes de iniciar cualquier manejo médico; como primera opción se podrá dar progestágenos durante la segunda mitad del ciclo (día 14 al 25 del ciclo).

### **Nivel de evidencia III y IV.**

### **Manejo quirúrgico:**

Pacientes con hiperplasia endometrial compleja atípica o adenocarcinoma de endometrio que se haya diagnosticado en el estudio endometrial o paciente con otra patología ginecológica uterina y ovárica que amerite cirugía mayor, se practicará histerectomía abdominal más salpingooforectomía bilateral si el caso lo justifica y posteriormente se dará la THS.

### **Nivel de evidencia III y IV.**

### **Manejo farmacológico de la menopausia:**

Basándonos en la definición, recomendamos que toda mujer, tan pronto le sea diagnosticada la menopausia, ingrese a un programa preventivo, integral e interdisciplinario, cuyo objetivo primordial sea el de mejorar la calidad de vida a través de modificaciones de factores de riesgo, que eviten posteriormente el desarrollo de enfermedades de reconocida morbimortalidad, tales como la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis.

En esta etapa de la vida, es necesario una consejería de apoyo integral que abarque recomendaciones sobre aspectos de índole personal, familiar y laboral. Dicha consejería debería desarrollarse al menos en una ocasión antes de la menopausia y nuevamente en el momento en que ingrese al

programa preventivo. Estos grupos de apoyo deben contar como mínimo con un profesional en medicina familiar, psicología y enfermería, con el concurso de programas educativos dirigidos a la comunidad.

### **Pruebas diagnósticas:**

Se considera como exámenes mínimos para una paciente que ingresa al manejo preventivo de la menopausia, lo que a continuación se enumeran y que se dividen en laboratorio clínico e imágenes diagnósticas.

### **LABORATORIO CLINICO:**

Consideramos como examen de laboratorio mínimo los que a continuación se enumeran:

- Cuadro hemático que permita establecer la posibilidad de anemia y trastornos hematológicos.

- Glicemia en ayunas (valores por encima de 140 mg/dl ameritan comprobación con una nueva prueba y eventual control por Medicina Interna o endocrinología).

- Perfil lipídico mínimo (triglicéridos TG, colesterol total CT), la fracción HDL y LDL calculado, según la fórmula de Friedewald donde  $LDL=CT-TG/5-HDL$ ; válido con valores de TG inferiores a 400 mg/dl). Estos se realizan sólo si el CT y los TG son anormales. Se recomienda para la toma del perfil lipídico que la paciente guarde ayuno de 12 a 14 horas, sin ingesta de alcohol el día anterior.

- En caso de alteraciones en el perfil lipídico y para fines de evaluación y diagnóstico, el médico podrá ceñirse a las recomendaciones de ILIB para el tratamiento y diagnóstico de las dislipidemias en Latinoamérica. Anexo I.

- Es importante anotar que quedará a criterio del médico tratante, solicitar exámenes adicionales, individualizando los casos y de acuerdo con la patología sospechada (por ejemplo, pruebas de función tiroidea, renal, electrocardiograma, Rx de tórax, etc).

### **IMAGENES DIAGNOSTICAS:**

#### **Mamografía bilateral:**

Par la práctica clínica antes de iniciar una THS, deberá realizarse una mamografía con el fin de detectar un carcinoma de mama (recordando que se escapan a la mamografía el 10% de los cánceres de seno) por lo tanto no reemplaza el auto examen ni el examen médico periódico. Pacientes entre 40 y 50 años con factor de riesgo que lo justifique debe hacerse una mamografía anual, sin factor de riesgo, su justificación es indiscutible.

La mayoría de los autores recomiendan que toda mujer por encima de los 50 años, debe practicarse como tamizaje de cáncer de seno, en lo posible, una mamografía cada dos años.

En pacientes que reciben THS y sin factor de riesgo, se recomienda realizar la mamografía cada dos años.

El grueso de la información epidemiológica no permite sacar conclusiones definitivas sobre el riesgo de aparición de cáncer de seno y la terapia hormonal de suplencia, considerándose este riesgo entre 1.01 y 1.3 según diversos autores y estudios.

### **Ecografía Pélvica:**

La ultrasonografía que se recomienda es la transvaginal, ya que es la única que permite la valoración adecuada del eco medio endometrial y de los anexos. Idealmente, se debe practicar en pacientes con factores de riesgo para patología endometrial como obesidad, hipertensión arterial o diabetes mellitus o en aquellas en quienes exista dudas de los hallazgos al examen ginecológico.

Pacientes que sangren de manera no cíclica durante la administración de THS, cíclica o que presenten sangrados con duración superior a los diez días o una intensidad mayor a la de una menstruación normal, deberán contar con evaluación endometrial, en primera instancia por medio de ecografía transvaginal. En caso de que esté recibiendo THS cíclica al máximo grosor endometrial total (suma de las 2 cajas) es de 10 mm y en pacientes con THS combinada continua el máximo grosor endometrial es de 5 mm. Si se sobrepasan estos límites endometriales requiere estudios histológico.

### **Densitometría ósea:**

Han sido importantes los avances tanto en los métodos de diagnóstico de osteoporosis como el establecimiento de riesgo de fracturas. Actualmente se dispone de tecnología que determina la densidad o masa ósea del esqueleto axial y apendicular, de una manera segura, conveniente y a unos costos relativamente bajos, con una exactitud que supera el 95% y un error en la precisión menor al 1%. La densitometría de fotón simple (SPA) y de rayos X simple (SXA) son aplicables para el hueso cortical; la de rayos X duales (DXA) ha reemplazado ampliamente a la de doble fotón, como el método óptimo para estimar el hueso trabecular, cortical y la masa ósea total, teniendo como desventaja que el equipo es notoriamente más costoso que el de doble fotón.

La tomografía computarizada cuantitativa ha sido adaptada a la desintometría ósea, pero su limitada accesibilidad y altos costos han impedido su uso de rutina y en forma masiva.

El ultrasonido del calcanso es un poco menos preciso que la desintometría de doble fotón y la absorciometría dual de Rx (DXA), pero su fácil manejo, bajo costo, cero irradiación lo hace un método bueno de tamizaje que en caso de detectar posible osteoporosis se pasaría a realizar ADF o DXA para seguimiento.

La evidencia substancial de estudios prospectivos indica que la medición de la masa ósea es el predictor disponible más exacto de riesgo de fractura.

Los factores de riesgo reconocidos por osteoporosis son los siguientes: falla ovárica prematura, ooforectomía quirúrgica o por irradiación, nuliparidad, inmovilización prolongada, raza blanca o amarilla, bajo índice de masa corporal, tabaquismo, alcohol, sedentarismo, baja ingesta de calcio, consumo de café, síndrome de mala absorción, deficiencia de vitamina D o gastrectomía, así como administración de corticoides, difenilhidantoína, heparina y tiroxina.

En adición a los métodos bioquímicos clásicos (hidroxiprolina urinaria y la excreción de calcio, fosfatasa alcalina sérica y osteocalcina), han sido desarrollados nuevos métodos para el seguimiento de la pérdida ósea y la eficacia del tratamiento

de enfermedades que lleven a osteoporosis secundaria, pero no deben ser solicitados para tamizaje en el grueso de la población postmenopáusia con riesgo de osteoporosis.

Para zetectar el grupo de riesgo, idealmente se deberá contar con una valoración de la masa ósea en el momento de la menopausia.

Aunque muchos factores influyen en el riesgo de osteoporosis, establecer dichos factores no predice con exactitud la posibilidad de fractura. Por lo tanto, la medición de la masa ósea está recomendada como el mejor método de tamizaje individual para el riesgo de desarrollar osteoporosis. Basados en lo anterior, en pacientes con densitometría normal para la edad, y que no recibe THS es recomendable como tamizaje una densitometría de control a los dos o tres años del primer examen, para valorar si es una perdedora rápida de masa ósea.

En pacientes con densitometría anormal (osteopenia u osteoporosis), es conveniente repetirla a los dos años del primer examen para valorar la eficacia y respuesta a la terapia insaturada.

Si a pesar de la THS, la pérdida de masa ósea continúa acelerada, la paciente debe ser remitida al especialista.

### **Terapia hormonal**

Existe evidencia que la terapia estrogénica sin adición de progestágeno, disminuye el riesgo de enfermedad coronaria y de fracturas de cadera, pero su uso a largo plazo incrementa el riesgo de cáncer endometrial y puede estar asociada con un pequeño incremento en el riesgo de cáncer de seno. El incremento en el riesgo de cáncer endometrial puede ser evitado por la adición de un progestágeno al régimen estrogénico en mujeres con útero, pero los efectos de al combinación de hormonas sobre el riesgo de otras enfermedades no ha sido adecuadamente estudiado.

Desde 1970, por lo menos 35 estudios epidemiológicos han examinado la asociación del tratamiento de estrógenos exógenos y el cáncer de endometrio. La gran mayoría de estos estudios muestran el incremento significativo del riesgo de cáncer endometrial en mujeres que han tomado estrógenos sin oposición. El riesgo relativo de cáncer de endometrio en mujeres quienes han usado estrógenos comparado con aquellas quienes no lo han hecho es de 2.31 (95% CI, 2.13 a 2.51). Solamente dos estudios proporcionan información acerca del riesgo de cáncer endometrial en mujeres quienes tomaban 0.625 mg de estrógenos conjugados, durante por lo menos 5 años y mostraban relaciones de riesgo relativo de 4.8 y 4.3.

Cinco estudios han examinado el efecto de la terapia de estrógenos más progestágenos sobre el riesgo de cáncer endometrial. Ninguno de ellos muestra un incremento significativo del riesgo comparado con las no usuarias y uno mostró una disminución significativa del riesgo de cáncer endometrial entre mujeres usuarias de estrógenos más progestágenos. La mejor evidencia epidemiológica disponible es de un estudio de casos y controles que no mostró incremento en el riesgo de cáncer endometrial cuando los estrógenos fueron usados con progestágenos durante por lo menos 10 días al mes.

La evidencia de que la terapia estrogénica sin oposición aumenta el riesgo de cáncer endometrial es extensa, fuerte y consistente. Sobre la base de los datos recolectados se puede establecer que el riesgo beneficio de la terapia estrogénica sola, tiene un riesgo relativo estimado de 8.22 para el cáncer endometrial entre mujeres con uso de estrógenos a largo plazo y de 1.0 en usuarias de la terapia hormonal combinada.

Al momento del diagnóstico, los cánceres endometriales en mujeres quienes han usado estrógenos son generalmente de estadios tempranos, de bajo grado y con menor invasión miometrial que los tumores en mujeres quienes no han usado estrógenos, siendo su sobrevida mejor que en las no usuarias con la enfermedad.

Por lo tanto, el riesgo de cáncer endometrial con la terapia estrogénica aumenta, no es así el de muerte por la enfermedad.

Los estudios utilizados están basados en evidencia de nivel I y II.

### **Estrógenos y cáncer de seno:**

Por lo menos 39 estudios epidemiológicos de terapia estrogénica y riesgo de cáncer de seno han sido realizados desde 1970. Los hallazgos de estos estudios no son consistentes.

No hay una evidencia clara de que el riesgo de cáncer de seno se aumente con el incremento de la dosis de estrógenos o entre diferentes esquemas de tratamiento.

Algunos meta-análisis no han mostrado un aumento en el riesgo de cáncer de seno, relacionado con la terapia estrogénica a las dosis recomendadas de 0.625 mg al día, mientras que otros informan un incremento en el riesgo relativo que oscila entre 1.25 y 1.3 en usuarias a largo plazo, entre 8 y 15 años respectivamente.

Estas inconsistencias pueden explicarse parcialmente por las limitaciones inherentes a los meta análisis de estudios observacionales y la respuesta definitiva sobre el riesgo relativo de cáncer de seno y terapia estrogénica, probablemente sólo se obtendrá a partir de los resultados de estudios aleatorizados prospectivos como el Women's Health Initiative.

Nuestras recomendaciones sobre la THS, están basadas en todas las consideraciones anteriormente expuestas en todas las consideraciones anteriormente expuestas y en los efectos benéficos que la misma tiene sobre patologías relacionadas con la menopausia.

Los estudios utilizados están basados en evidencia de nivel I y II.

### **Terapia hormonal y osteoporosis:**

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por disminución de la masa ósea y deterioro de la microarquitectura del hueso, con una alteración en el equilibrio de las unidades de remodelación ósea, con un incremento consecuente en la fragilidad ósea y en la susceptibilidad a la fractura.

El mejor predictor de la osteoporosis es la densitometría ósea que permite establecer si existe osteopenia u osteoporosis, medidos en dos sitios clínicamente importantes como son la columna lumbar y la cadera.

La osteoporosis es un problema de salud pública; no se cuenta con estadísticas sobre su prevalencia e incidencia en Colombia, pero se sabe que afecta en los Estados Unidos a más de 25 millones de personas y es la causa de la mayor parte de las fracturas en las mujeres postmenopáusicas.

Cálculos económicos han revelado que en la población estadounidense se presentan más de 1.5 millones de fracturas al año con un costo que excede los 10 mil millones de dólares por año.

Evidencia observacional limitada pero consistente, muestra que la terapia estrogénica reduce el riesgo de fractura de cadera en las mujeres postmenopáusicas por lo menos en un 25%. Sobre la base de estos resultados se ha establecido un riesgo relativo de 0.75 para el desarrollo de fractura de cadera y muerte en las usuarias de estrógenos comparada con las no usuarias.

Nunca es tarde para iniciar la terapia estrogénica, cuando el objetivo fundamental es proteger a la mujer de la osteoporosis. Para lograr dicho objetivo su uso debe ser a largo plazo, mínimo 7 años, empezando lo más cerca posible al inicio de la menopausia, ya que en los primeros años de establecida la misma es cuando mayor pérdida de masa ósea se presenta.

La dosis de estrógeno usado en la mayoría de los estudios que mostró protección para fractura de cadera, fue de 0.625 mg/día de estrógenos conjugados, pero los datos son inadecuados para evaluar el efecto de dosis respuesta. Algunas evidencias sugieren que el riesgo de fractura disminuye con el aumento en la duración del uso de estrógenos; es así como mujeres que usan estrógenos por uno o dos años, tienen un riesgo relativo de fractura de 0.8 mientras que aquellas que toman estrógenos por 10 o más años, tienen un riesgo relativo de 0.5. Cuando la terapia estrogénica se suspende, la pérdida ósea ocurre de una forma tan acelerada como la que se presenta en la postmenopáusica temprana, sugiriendo que la terapia estrogénica deberá continuarse por un período prolongado.

No existe evidencia epidemiológica de que la adición de un progestágeno, tanto en la terapia secuencial como en la continua disminuya el efecto protector del estrógeno; sin embargo, su adición está basada exclusivamente en la protección contra el cáncer de endometrio.

Los estudios utilizados de nivel de evidencia Y, II, III, siendo las recomendaciones de grado A.

### **Terapia hormonal y enfermedad cardiovascular:**

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres postmenopáusicas, de manera que es necesario implementar las medidas conducentes a disminuir su incidencia.

Más de 30 estudios epidemiológicos, de tipo observacional acerca del uso de estrógenos naturales en mujeres postmenopáusicas, muestran una disminución en el riesgo de enfermedad coronaria isquémica en comparación con mujeres que nunca lo han usado, La disminución de dicho riesgo oscila entre el 40% y el 50%, teniendo en cuenta que la mayor parte de los estudios que soportan este beneficio se han hecho con terapia hormonal estrogénica solamente.

En general se acepta que los mecanismos que explican la menor frecuencia de enfermedad isquémica en la mujer postmenopáusica con terapia estrogénica son múltiples, pero el principal mecanismo parece ser el efecto benéfico sobre el perfil lipídico que es responsable en un 25% a 50% de la reducción del riesgo. Además de la modificación sobre el perfil lipídico, se han postulado como mecanismos protectores, relacionados también con la terapia estrogénica la acción vasodilatadora y calcio antagonista de los estrógenos, la síntesis de óxido nítrico a nivel endotelial, la disminución de los niveles de fibrinógeno y una mayor actividad fibrinolítica, entre otros. Los estrógenos además incrementan la producción de prostacilina y disminuye la producción de tromboxano A2 por parte de las plaquetas reduciendo la adhesión plaquetaria.

Los estrógenos causan aumento del colesterol de alta densidad (HDLc), de un 10 hasta un 20% y reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDLc), con la consecuente mejoría del perfil aterogénico, dado por los índices (LDLc/HDLc y CT/HDL).

La mayor elevación del colesterol HDLc se ha observado en los regímenes que sólo emplean estrógenos conjugados sin oposición y se atenúa en un 15% con la terapia hormonal combinada (estrógenos más progestágenos), siendo similar la reducción de los niveles de colesterol. Con relación a los triglicéridos, su elevación es menor con la terapia combinada que los estrógenos sin oposición.

El grueso de la evidencia epidemiológica, basado en meta de análisis de estudios observacionales, muestra un efecto favorable de la THS sobre la morbi-mortalidad cardiovascular que nos permite hacer una recomendación de grado A sobre su uso, pero la conclusión definitiva sobre este punto probablemente se encontrará en los resultados de estudios prospectivos que se están llevando a cabo tanto en mujeres con enfermedad isquémica establecida (Hormone Estrogen/ Progestin Replacement Study).

### **Estrógenos y síndrome climatérico:**

Existe suficiente evidencia de que la THS, mejora los síntomas vegetativos, metabólicos y psíquicos; en orden de frecuencia de reducen las oleadas de calor, diaforesis, artralgias, insomnio, palpitaciones, dispareunia, cefaleas, síndrome uretral, nerviosismo, pérdida de la libido, prurito vaginal, depresión y fatiga.

Nivel de evidencia grado A, nivel II.

### **Elección de la vía y dosis**

Los estrógenos que se deben utilizar son los naturales como estrógenos equinos conjugados y el 17 B estradiol o sus derivados, como el valerato de estradiol. El progestágeno deberá también ser lo más natural posible, con el mínimo efecto androgenizante, idealmente derivado de la 17 OH progesterona como el acetato de medroxiprogesterona. En un futuro cercano estará disponible en Colombia la progesterona natural micronizada.

Pueden utilizarse esquemas vía oral o esquemas vía transdérmica.

### **Esquemas terapéuticos vía oral**

En pacientes con útero la terapia estrogénica debe ir combinada con un progestágeno con el fin de disminuir el riesgo relativo de carcinoma endometrial. En paciente histerectomizada se recomienda el estrógeno sin oposición a dosis de 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados o su equivalente en valerato de estradiol 1 mg. No disponible esta presentación en Colombia.

En la falla ovárica prematura y en la de origen quirúrgico por ooforectomía bilateral se deberá emplear los estrógenos equinos conjugados a dosis de 1.25 mg día hasta los 50 años, después de los cuales se disminuirá a 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados o su equivalente en 17 beta estradiol o valerato de estradiol con la adición de acetato de medroxi-progesterona 10 mg, durante 14 días al mes en pacientes con útero hasta los 50 años, bajando a 5 mg, durante 14 días a partir de esta edad. Esta recomendación es de tipo general, siendo la respuesta de la paciente a la pauta la que indique posteriores ajustes a la dosis.

En la terapia hormonal sistémica existen dos esquemas terapéuticos, como son la terapia cíclica y la continua. En la terapia cíclica se puede presentar en un 80% de los casos un sangrado regular cíclico por privación, que mientras no sea un sangrado con las características anormales previamente mencionadas que sugieran patología endometrial no tiene un significado clínico importante.

Cuando la paciente no desee continuar con sangrados cíclicos, se recomienda la terapia continua, en la cual la frecuencia de éstos se reduce en forma importante en un tiempo de 6 a 8 meses.

### **Esquemas cíclicos por vía oral:**

Estrógenos equinos conjugados 0.625 mg o valerato de estradiol de 2 mg por 28 días, combinándolo con acetato de medroxiprogesterona 5 mg, durante los últimos 14 días.

El estrógeno se toma en forma ininterrumpida en este esquema. Hay otra forma de administrar el estrógeno en forma cíclica que es dar los estrógenos durante 21 días y los últimos 12 días el progestágeno, descansando 7 días para reiniciar.

### **Esquema continuo por vía oral:**

Consiste en dar el estrógeno y el progestágeno en forma ininterrumpida y en igual dosis. Se pueden administrar diariamente estrógenos conjugados 0.625 mg o valerato de estradiol 2 mg combinados con acetato de medroxiprogesterona 2.5 mg.

### **Vía transdérmica:**

En razón de su costo se debe reservar esta vía para las pacientes que tienen intolerancia a la vía oral del estrógeno, o en aquellas con trastornos hepáticos que constituyan una contraindicación para el uso de estrógeno por vía oral por los efectos potenciales inherentes al metabolismo de primer paso o una hipertrigliceridemia manifiesta (400 mg/dl o más). Las presentaciones en discos disponibles en Colombia son de 25 mcg., 37.5 mcg, 50 mcg y 75 mcg de liberación diaria. 50

mcg diaria de 1.7 B estradiol en disco corresponden a 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados y 2 mg de valerato de estradiol.

Los discos se aplican alternando su sitio de fijación dos veces por semana, en forma continua o durante tres semanas con una de no aplicación una vez por semana.

En pacientes histerectomizada se empleará el estrógeno a las dosis antes mencionadas en los esquemas vía oral.

No hay evidencia epidemiológica suficiente que justifique el uso continuo ya largo plazo del estrógeno por vía vaginal, pero sí se sabe que su absorción es equivalente e incluso superior a la del estrógeno conjugado por vía oral. Este efecto no se ha descrito con el estradiol, pero su alto costo impide su empleo generalizado.

### **Terapia no hormonal:**

#### **Calcio:**

Basados en la evidencia epidemiológica existente, se recomienda la ingesta de 1000 mg de calcio elemental por día, para las mujeres entre los 25 y 50 años de edad y para aquellas mujeres postmenopáusicas que reciben terapia de reemplazo de sustitución; las que no reciban dicha terapia hormonal deberán ingerir 1.500 mg al día.

A esta dosis total de calcio se deberá llegar a través de la ingesta de alimentos ricos en calcio tales como los derivados lácteos. Alimentos fortificados con calcio o suplementos de calcio constituyen una medicina adicional, con la cual se puede lograr este objetivo en personas que no alcanzan los requerimientos con la alimentación convencional.

Una adecuada ingesta de calcio ha demostrado reducir la pérdida ósea y la incidencia de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas.

Algunos estudios sugieren igualmente que como consecuencia de esta menor pérdida ósea se reduce la incidencia de fracturas, hallazgos que se deberán confirmar con estudios a largo plazo.

La ingestión de calcio hasta los dos gramos al día es segura, pero cifras por encima de ella pueden llevar a complicaciones como litiasis renal e hipercalcemia.

En Colombia se encuentran disponibles cuatro tipos de sales de calcio, el fosfato, carbonato, gluconolactato y últimamente el citrato.

#### **Vitamina D:**

Con base en un nivel de evidencia epidemiológica de tipo Y, la recomendación sobre el uso de la Vitamina D o sus análogos, en la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis es de grado C, es decir que existe poca evidencia que sustente su indicación.

La adición de la vitamina D a la administración de calcio, lleva además a un aumento en el costo de la terapia, asociándose de otro lado a un incremento en el riesgo de efectos adversos como la hipercalcemia y litiasis renal.

#### **Bifosfonatos:**

Los bifosfonatos han venido siendo investigados desde hace dos décadas para el tratamiento de varias enfermedades

relacionadas con el hueso o el metabolismo de calcio que están caracterizadas por el incremento de la resorción ósea, incluyendo la osteoporosis.

La evidencia basada en diferentes investigaciones ha demostrado que todos los bifosfonatos hasta ahora conocidos y empleados, probablemente el más recomendado y de elección sea el alendronato sódico, por su potente inhibición de la resorción ósea, reducción de los marcadores de remodelado óseo e incremento significativo de la densidad mineral ósea total, a nivel de la columna lumbar y la cadera. Es bien tolerado a dosis ya establecidas de 10 mg al día en ayunas y con abundante ingesta de agua (6 onzas).

A diferencia de otros bifosfonatos como el etidronato, el alendronato además de inhibir la resorción ósea no afecta la mineralización, con el consiguiente menor riesgo de osteomalacia. Se desconocen sin embargo los efectos de su uso a largo plazo.

Existen estudios que demuestran disminución del riesgo de fracturas con el empleo del alendronato, pero se requiere aún de un mayor número de ensayos prospectivos y aleatorizados que confirmen este efecto benéfico. No existe por otra parte evidencia epidemiológica que justifique el uso simultáneo de THS y otro agente antiresortivo.

El empleo del alendronato está limitado a las pacientes postmenopáusicas que tienen contraindicaciones absoluta para recibir THS o para aquellas que no desean tomarla.

La recomendación para la utilización de los bifosfonatos en osteoporosis en mujeres postmenopáusicas es de grado B, sustentada en estudios con evidencia epidemiológica de tipo II.

### **Calcitonina:**

Otro fármaco antiresortivo es la calcitonina, que sabemos actúa por varios mecanismos en la que se evidencia en la disminución de la fosfatasa alcalina sérica y de la hidroxiprolina urinaria. Con ello, se reduce el número de fracturas vertebrales y por sus efectos analgésicos, produce también reducción del dolor lumbar, acelerando la calcificación de fracturas recientes.

La dosis utilizada son 50 unidades/día, durante 10 días cada mes. Se recomienda asociar 1 g/día de calcio como suplemento.

Su uso se encuentra reservado al igual que el alendronato a las pacientes que tienen contraindicación para recibir THS o no desean tomarla, siendo además una limitante adicional su costo y vía de administración (intranasal o subcutánea).

### **Fluoruro sódico:**

La mayor experiencia se ha encontrado con la administración en dosis de 40-80 mg/día, con las cuales aumenta la densidad del hueso trabecular, aunque no la del hueso cortical. La administración simultánea de calcio minimiza los efectos de mineralización que han sido descritos, así como alteraciones del sistema hematopoyético o articular.

Aunque el hueso tratado con fluoruro puede ser menos denso que un hueso normal, el aumento sustancial de la masa de hueso trabecular tras la terapéutica, permite un aumento neto de la fortaleza ósea y la reducción de la ocurrencia en nuevas fracturas.

Tradicionalmente, se ha considerado al fluoruro como relativamente tóxico, más o menos el 30% de las pacientes pueden tener síntomas gastrointestinales y un 10% dolores en extremidades inferiores. Como su margen de seguridad es pequeño, las nuevas presentaciones que se encuentran en desarrollo son de liberación lenta y de menor biodisponibilidad, lo cual le proporcionaría un uso más seguro.

### **Conclusión:**

La evidencia epidemiológica demuestra que la terapia hormonal de suplencia se asocia con un efecto benéfico sobre el riesgo de osteoporosis y fracturas postmenopáusicas, con una reducción aparente del riesgo de enfermedad coronaria. Es igualmente eficaz en la prevención y tratamiento de la atrofia genital y del síndrome uretral con un efecto favorable sobre la sintomatología del síndrome climatérico.

La indicación principal no debe ser por lo tanto únicamente la de prevenir los síntomas climatéricos, sino evitar las patologías derivadas del déficit estrogénico a mediano y largo plazo arriba mencionadas.

Otra indicación claramente establecida de la THS es la menopausia prematura (falta ovárica prematura) y la de origen quirúrgico por ooforectomía bilateral.

En las pacientes con osteoporosis y riesgo aumentado de fracturas que no desean la THS o ella está contraindicada quedan como alternativas los bifosfonatos o la calcitonina.

Si tratáramos de encontrar la paciente ideal a quien formular la THS, ésta sería la paciente histerectomizada con factores de riesgo para osteoporosis o enfermedad coronaria isquémica, sin embargo, con el debido seguimiento y ajustándonos a las indicaciones y contraindicaciones de la THS, la mayoría de las mujeres postmenopáusicas sanas se verán beneficiadas con esta terapia.

El manejo integral de la menopausia debe ser multidisciplinario involucrando medidas preventivas, educativas y terapéuticas tanto hormonales como no hormonales que se traduzcan en una mejor calidad de vida para este grupo de mujeres.

## BIBLIOGRAFIA

1. Grady D, Rubin SM, Petitti D, Fox S et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117(12): 1016-1033.
2. Udoff L, Langenberg P, Adashi EY. Combined continuous hormone replacement therapy: A critical review. *Obstet Gynecol* 1995; 86(2): 306-316.
3. Lindsay R, Bush T, Grady D, Speroff L, Lobo R. Rtherapeutic Controversy. Estrogen replacement in menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(11): 3829-3838.
4. Hammond Ch. Menopause and hormone replacement therapy: An overview. *Obstet Gynecol* 1996; 87(2): 2s-15s.
5. Hemminki E, Sihvo S.A. review of postmenopausal hormone therapy recommendations; potential for selection bias. *Obstet Gynecol* 1993; 82(6): 1021-1028.
6. Tosteson AN, Weinstein MC, Schiff I. Cost-effectiveness analysis of hormone replacement therapy. In: Lobo RA de. *Treatment of the Postemnopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. New York: Raven Press, Ltd. 1994; 40: 405-412.
7. Feldman S, Berkowitz RS, Tosteson AN. Cost-effectiveness of estrategies to evaluate postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol* 1993; 81(6): 968-975.
8. Lupulescu A. Estrogen use and cancer incidence: A review. *Cancer Invest* 1995; 13(3): 287-295.
9. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and breast cancer. *Obstet Gynecol* 1996; 87(2): 44s-54s.
10. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF et al. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995; 274(2): 137-142.
11. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willett WC et al. The use of estrogen and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995; 332(24): 1589-1593.
12. Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD, Criqui MH et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from the lipid research clinics program follow-up study. *Circulation* 1987; 75(6): 1102-1109.
13. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-78.
14. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year-follow-up from the Nurses Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325(11): 756-762.
15. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W et al. various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328(15): 1069-1075.
16. Lafferty FW, Fiske ME. Postmenopausal estrogen replacement: A long - term cohort study. *Am J Med* 1994; 97: 66-77.
17. Folsom AR, McGovern PG, Nabulsi AA, Shahar E et al. Changes in plasma lipids and lipoproteins associated with starting or stopping postmenopausal hormone replacement therapy. *Am Heart J* 1996, 132(5): 952-958.
18. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335(7): 453-461.
19. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273(3): 199-208.
20. Osteoporosis. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement 1994; 5(3).
21. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
22. Advances in the treatment of the menopause and osteoporosis. Report of a RCOG Meeting: 18 June 1993. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 170-174.
23. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Intern Med* 1995; 122(1): 9-16.
24. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density. *JAMA* 1996; 276(17): 1389-1396.
25. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gramble GD et al. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in posmenopausal women: A randomized controlled trial. *Am J Med* 1995; 98: 331-335.
26. Optimal Calcium Intake. NIH Consens Stament 1994; 12(4): 1-31.
27. Gillespie WJ, Henry DA, O'Connell DL, Robertson J. Vitamin D and Vitamin D In: analogues in the prevention of fractures

- in involuntal and post-menopausal osteoporosis. In: Gillespie WJ, Madhock R, Swiontkowski M, Robinson CM, Murray GD (eds). *Musculoskeletal Injuries Module of The Cochrane Database of Sustematic Reviews*, [updated 25 november 1996]. Available in the Cochrane Library (database on disk and CDROM). The Cochrane Collaboration; Issue 1. Oxford: Update Software; 1997. Update quarterly.
28. Pak ChY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slowrelease sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995; 123(6): 401-408.
  29. Chesnut Ch, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporosis woman: Effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *Am J Med* 1995; 99: 144-152.
  30. Adami S, Passeri Ortolani S, Broggin M et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1995; 17(4): 383-390.
  31. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis *N Engl J Med* 1995; 333(22): 1437-1443.
  32. Black DM, Reiss TF, Nevitt MC, Cauley J et al. Design of the fracture intervention trial. *Osteoporosis Int* 1993; 3: s29-39.
  33. Kiri JK, Spangler JG. Alendronate: A Bisphosphonate for Treatment of osteoporosis. *Am Fam Phys* 1996; 54(6): 2053-2060.
  34. Giannini S, D'Angelo A, Satori L et al. Continuous and cyclical clodronate therapies and bone density in postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol*, 1996; 88: 431-436.
  35. Guthrie JR, Dennerstein L, Hooper JL, Burguer HG. Hot flushes, menstrual status and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstet Gynecol*. 1996; 88: 437-441.
  36. Freedman RR, Woodward S. Core body temperature during menopausal hot flushes. *Fertility and Sterility*. 1996; 65: 1141-1144.
  37. Penotti M, Farina M, Sironi L et al. Cerebral artery blood flow in relation to age and menopausal status. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 106-109.
  38. Mikkola T, Ranta Orpana A. Hormone replacement therapy modifies the capacity of plasma and serum to regulate prostacyclin and endothelin-1 production in human vascular endothelial cells. *Fertility an Sterility* 1996; 66: 389-393.
  39. Rackley CE. Estrogen and coronary artery disease in postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 99:117-118.
  40. Volterrani M, Rosano G, Coats A et al. Estrogen acutely increases peripheral blood flow in posmenopausal women. *Am J Med* 1995; 99: 119-122.

## **ESTUDIO CONTROLADO DEL ESTRIOL INTRAVAGINAL EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON INFECCIONES RECURRENTE DEL TRACTO URINARIO**

---

**Raúl Raz y Walter E. Stamm\***

\* De la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Central Emek, y de la Facultad de Medicina Technion, Haifa, Israel (R.R.), y el Departamento de Medicina, Universidad de Washington, Seattle (w.E.S.) Trabajo de reimpresión solicitado al Dr. Raz de la Unidad de Enfermedades Infecciosas, hospital Central Emek, Afula, Israel 18101. Apoyado por consesión de Organon B.V. International, Holanda y por consesión (DK-40045) de los Institutos Nacionales de Salud.

### **Resumen:**

**Antecedentes:** Las infecciones recurrentes del tracto urinario son un problema para las mujeres postmenopáusicas. La reposición de estrógenos restablece la mucosa atrofiada, la baja del pH vaginal, y puede prevenir infecciones del tracto urinario.

**Métodos:** Registramos al azar a 93 mujeres postmenopáusicas con historia clínica de infecciones recurrentes de las vías urinarias en un estudio aleatorio, doble-ciego, placebo-control, empleando crema de estriol intravaginal aplicada tópicamente. SE obtuvieron muestras de orina y se realizaron cultivos de la misma en el momento del registro, mensualmente durante ocho meses, y siempre que se presentó algún síntoma urinario. Los cultivos de muestras vaginales y la valoración del pH se llevaron a cabo al ingreso, al mes, y a los ocho meses. A las mujeres se les asignó la aplicación de estriol (n=50), o de un placebo (n=43), ambos por vía intravaginal; de éstas, 36 y 24 respectivamente completaron el tratamiento de ocho meses.

**Resultados:** La incidencia de infección del tracto urinario en el grupo que recibió estriol se redujo de manera significativa al compararla con el grupo que recibió placebo (0.5 vs 5.9 episodios por año,  $P<0.001$ ).

El análisis de vigilancia mostró que un mayor número de mujeres en el grupo de estriol que en el grupo placebo, permanecieron libres de infecciones del tracto urinario ( $P<0.001$ ). No se aislaron lactobacilos en ninguno de los cultivos anteriores al tratamiento, y reaparecieron después de un mes en 22 de las 36 mujeres tratadas con estriol (61 por ciento), pero en ninguna de las 24 receptoras de placebo ( $P<0.001$ ). Con el estriol, la media del pH vaginal se redujo de 5.5 a 3.8 ( $P<0.001$ ), mientras que con el placebo, no se dieron cambios significativos. La incidencia de colonizaciones intravaginales por Enterobacterias disminuyó de 67 por ciento en las receptoras de estriol, pero permaneció prácticamente sin cambios (de 67 a 63 por ciento) en las receptoras de placebo ( $P<0.005$ ). Se presentaron efectos secundarios menores que fueron la causa de que 10 de las receptoras de placebo (17 por ciento), suspendieran el tratamiento.

**Conclusiones:** La administración intravaginal de estriol previene infecciones recurrentes del tracto urinario en muje-

res postmenopáusicas, probablemente debido a que modifica la flora vaginal. (N engl J Med 1993; 329: 753-6).

### **Abstract:**

**Background:** Recurrent urinary tract infections are a problem for many postmenopausal women. Estrogen replacement restores atrophic mucosa, lowers vaginal pH, and may prevent urinary infections.

**Methods:** We enrolled 93 postmenopausal women with a history of recurrent urinary tract infections in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a topically applied intravaginal estriol cream. Midstream urine cultures were obtained at enrollment, monthly for eight months, and whenever urinary symptoms occurred. Vaginal cultures and pH measurements were obtained at entry and after one and eight months. The women were assigned to receive either estriol (n=50) or placebo (n=43), both administered intravaginally; 36 and 24, respectively, completed the eight months of follow-up.

**Results:** The incidence of urinary tract infection in the group given estriol was significantly reduced as compared with that in the group given placebo (0.5 vs. 5.9 epididies per patient-year,  $P<0.001$ ) Survival analysis showed that more of the women in the estriol group than in the placebo group remained free of urinary tract infection ( $P<0.001$ ). Lactobacilli were absent in all vaginal cultures before treatment and reappeared after one month in 22 of 36 estriol-treated women (61 percent) but in none of the mean vaginal pH declined from 5.5 to 3.8 ( $P<0.001$ ), whereas there was no significant change with placebo. The rate of vaginal colonization with Enterobacteriaceae fell from 67 percent to 31 percent in estriol recipients but was virtually unchanged (from 67 to 63 percent) in the placebo recipients ( $P<0.005$ ). Side effects were minor, but caused 10 estriol recipients (28 percent) and 4 placebo recipients (17 percents) to discontinue treatment.

**Conclusions:** The intravaginal administration of estriol prevents recurrent urinary tract infections in postmenopausal women, probably by modifying the vaginal flora. (N Engl J Med 1993; 329: 753-6).

Aproximadamente de un 10 a un 15 por ciento de las mujeres mayores de 60 años padecen de frecuentes infecciones del tracto urinario [1]. Se cree que los cambios de la flora vaginal ocasionado por las hormonas, y asociados a la menopausia, juegan un papel importante en la patogenia de infecciones del tracto urinario en mujeres mayores. En la mujer premenopáusicas, los estrógenos circulantes favorecen la colonización de la vagina por lactobacilos que, a su vez, producen ácido láctico a partir de glicógeno manteniendo así un pH vaginal ácido que inhibe el crecimiento de muchos uropatógenos [2,3]. Después de la menopausia, sin embargo, aumenta el pH vaginal, desaparecen los lactobacilos, y la vagina es colonizada de manera predominante por Enterobacterias, especialmente por E. Coli. Se cree que esta colonización pueda ser, en parte, la responsable del aumento de susceptibilidad de estas mujeres a infecciones de las vías urinarias.

Los estudios previos de Persons y Schmidt [5] y estrógenos mediante, ya sea, una crema vaginal de aplicación tópica, o un compuesto administrado por vía oral, restablece las mucosas vaginal, uretral y trigonal atrofiadas; reduce el pH vaginal, y puede reducir la frecuencia de infecciones del tracto urinario. Dichos estudios, no obstante, comprendieron sólo a un número reducido de mujeres, no fueron realizados al azar o con pruebas doble-ciego con el fin de determinar si la pomada vaginal de estriol, de aplicación tópica, era más efectiva que la crema placebo en la reducción de la incidencia de infecciones del tracto urinario de mujeres postmenopáusicas que padecían de infecciones recurrentes de las vías urinarias, y para comprobar los efectos de estrógenos tópicos sobre la flora vaginal.

## Métodos

### Población de pacientes y reclutamiento:

Se incluyeron en el estudio mujeres postmenopáusicas que habían sido remitidas a la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Central Emek, Afula, Isarel, con una historia clínica de tres o más episodios de infecciones sintomáticas del tracto urinario, confirmadas microbiológicamente durante el año anterior. Se excluyeron de este ensayo aquellas pacientes que padecían de afecciones tromboembólicas, enfermedades severas del hígado, tumores estrógenodependientes o lesiones anatómicas de la región urogenital; pacientes que utilizaban catéter urinario fijo, y aquellas que presentaban una historia de tratamientos prolongados con agentes antimicrobianos para la prevención de infecciones del tracto urinario, así como por alguna otra razón. De igual manera, se excluyeron mujeres que estaban bajo tratamiento de estrógenos por vía oral.

Contando con el consentimiento de las pacientes, éstas fueron evaluadas clínica y ginecológicamente; proporcionaron una muestra de orina para excluir la posibilidad de infecciones actuales. Una vez obtenidos los cultivos negativos, se les asignó al azar uno de los dos negativos, se les asignó al azar uno de los dos tratamientos: Un grupo recibió una crema vaginal de 0.5 mg de estriol para ser utilizada una vez por la noche diariamente durante dos semanas, seguido de dos aplicaciones semanales por un período de ocho meses. El

otro grupo recibió una crema placebo para ser utilizada de la misma forma.

### Esquema de seguimiento e interpretación de resultados:

Al ingresar al estudio, las mujeres recibieron un tubo de crema que les fue asignada, un aplicador vaginal y un diario para registrar el uso de la crema, la presentación de efectos secundarios, los síntomas de infección de las vías urinarias y el tratamiento con antibióticos. Asistieron a la clínica como pacientes externos una vez al mes, durante el período de estudio. En cada visita se revisó el diario para poder evaluar la tolerancia al tratamiento.

Se midió el pH vaginal y se obtuvieron muestras vaginales para su cultivo al ingresar al estudio, y después de uno y ocho meses de tratamiento. Las muestras vaginales se tomaron por medio de un isopo, rotándolo sobre la pared lateral de la vagina justo dentro del introitus. Dicho isopo se inoculó de inmediato en agar MacConkey para aislar bacilos aerocios gram negativos, y en agar Rogosa Fresco para el aislamiento de lactobacilos. Las muestras de orina también al ingresar al estudio, y en cada visita mensual durante los ocho meses de seguimiento, o siempre que se presentaron síntomas de infección del tracto urinario.

El diagnóstico de infecciones sintomáticas del tracto urinario se basó en la presentación de síntomas clínicos típicos (disuria, frecuencia, urgencia e incontinencia), aunada a la evidencia de piuria en el laboratorio (por lo menos 8 leucocitos por milímetro cúbico de orina con 310 5 unidades formadoras de colonias (UFC) por mililitro. A las pacientes sintomáticas cuyos cultivos resultaron positivos, pero que no presentaron piuria, se les tomó una segunda muestra de orina por medio de un carácter fijo. La bacteriuria asintomática se dio como positiva siempre que el cultivo de orina media de la paciente presentó 310 5 UFC por mililitro, en ausencia de síntomas clínicos. Las mujeres con bacteriuria asintomática no fueron tratadas con antibióticos a menos que se presentaran síntomas.

Las infecciones sintomáticas del tracto urinario fueron tratadas con un régimen de tres días de trimetoprim-sulfametoxazol, o bien, con ciprofloxacina.

### Técnicas microbiológicas:

Se tomaron muestras de orina y se cultivaron por el sistema Uritest (Hylab, Rehovot, Israel). Todos los aislamientos se identificaron por procedimientos estándar. La susceptibilidad a los fármacos antimicrobianos fue evaluada por el método de Kirby-Bauer. Los lactobacilos fueron identificados de acuerdo con su reacción a la catalasa, a la beta hemólisis en agar humano Tween de doble capa, y a sus características morfológicas a la tinción de Gram. El pH vaginal se midió con papel indicador de pH (Indicador Universal, Merk Sharp & Dohme, West Point, Pa), directamente sobre la mucosa vaginal, justo dentro del introitus.

### Análisis estadístico:

Se utilizó la prueba de Chi cuadrado para comparar las variables dicotómicas y la prueba de la t de Student para comprobar las variables continuas. Las proporciones acumuladas de las mujeres tratadas con estrógenos y las receptoras de placebo que se mantuvieron libres de bacteriuria durante los ocho meses del estudio, se compararon por medio del análisis de supervivencia de Kaplan y Meier y la prueba de registro-rango. La probabilidad acumulada de permanecer libre de enfermedad a los cuatro meses, y los intervalos de confianza 95 por ciento a los cuatro meses, se calcularon por estimaciones producto-límite. Los rangos de incidencia por año en ambos grupos se compararon mediante la prueba de Wilcoxon.

### Resultados:

#### Comparación de los grupos en estudio:

Participaron en el estudio 93 mujeres: se seleccionaron al azar 50 de ellas para recibir la crema de estriol, y 43 para la crema placebo (tabla 1). La media de edad de las mujeres con tratamiento de estriol (64.7 años; rango 52 a 81), y las receptoras de placebo (65.4 años; rango 51 a 79), era comparable, como lo era también el número de infecciones del tracto urinario que habían padecido al año anterior (media  $\pm$  SE),  $5.2 \pm 1.1$  vs.  $5.4 \pm 1.4$ ). Treinta y seis de las mujeres a las que se les aplicó estriol, y 24 de las que recibieron placebo, completaron el total de los ocho meses de estudio y cumplieron con el uso del fármaco. Algunas de las razones por las que algunas pacientes se retiraron al inicio del estudio fueron las siguientes: efectos secundarios en 10 de las mujeres del grupo estriol, y 4 del grupo placebo; falta de cumplimiento al tratamiento y su seguimiento de 3 y 5 de ellas, respectivamente; muerte por infarto del miocardio en una paciente del grupo estriol; respuesta negativa a la profilaxis tópica, y consecuente necesidad de una profilaxis antimicrobiana sistémica para controlar infecciones recurrentes en 10 de las mujeres del grupo placebo (Tabla 1).

**Tabla 1.** Características de las mujeres en los grupos estriol y placebo

CARACTERÍSTICAS	Grupo	Grupo
	estriol (N=50)	placebo (N=43)
	Núm. de pacientes	
Tratamiento discontinuado		
Efectos secundarios locales	10	4
Seguimiento inadecuado	3	5
Muerte	1	0
Infección recurrente que requirió quimioprofilaxis	0	10
Completaron los 8 meses de estudio	36	24

### Índice de infecciones en los Grupos en Estudio:

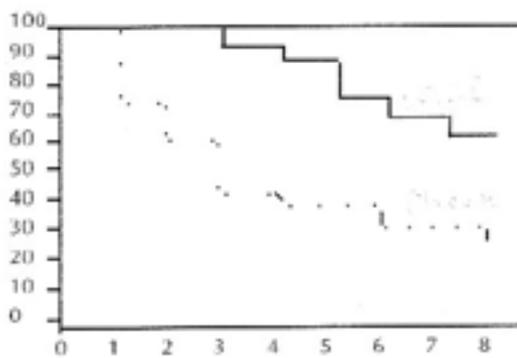
Las mujeres tratadas con estrógenos y las receptoras de placebo fueron seguidas por un total de 310 y 225 persona/meses respectivamente (Tabla 2). La incidencia media anual de infecciones de las vías urinarias en el grupo tratado con estrógenos fue menor significativamente, que la incidencia en el grupo que recibió placebo (0.5 vs. 5.9 por paciente/año,  $P < 0.001$  mediante la prueba de Wilcoxon). El análisis de Kaplan-Meier demostró que la proporción acumulada de pacientes que permanecieron libres de infección fue significativamente mayor para el grupo que recibió estriol, que para el grupo que utilizó el placebo ( $P > 0.001$  por la prueba de registro-rango). Después de cuatro meses de tratamiento, la probabilidad acumulada de permanecer libre de enfermedad fue de 0.95 (Intervalo de confianza de 95 por ciento, 0.88 a 1.0) en las mujeres bajo tratamiento de estrógenos, y 0.30 (intervalo de confianza de 95 por ciento, 0.16 a 0.46) en las receptoras de placebo. Las ocho pacientes infectadas en el grupo estriol presentaron 12 episodios de bacteriuria; 10 fueron sintomáticas, y 2 asintomáticas (Tabla 2).

**Tabla 2.** Episodios de infección en los dos grupos

CARACTERÍSTICAS	Grupo	Grupo
	estriol (N=50)	placebo (N=43)
	Núm. de pacientes	
Episodios de bacteriuria	12	111*
Sintomáticos	10	103*
Asintomáticos	2	8
Total de observaciones persona/mes.	310	225
Infecciones tracto urinario por paciente/año.	0.5	5.9!

\*  $P < 0.005$  t  $P < 0.001$

**Figura 1.** Análisis de Kaplan-Meier mostrando las proporciones acumuladas de mujeres que permanecieron libres de infecciones del tracto urinario en los grupos estriol y placebo ( $P < 0.001$  por la prueba de registro-rango).



Las pacientes tratadas con estrógenos utilizaron, de modo significativo, un menor número de antibióticos para el tratamiento de infecciones del tracto urinario durante el estudio. Por tal motivo, entre las mujeres que fueron seguidas durante los ocho meses, la media del número que recibieron estrógenos, que en aquellas que recibieron placebo ( $6.9 \pm 1.1$  vs.  $32.0 \pm 7.8$ ,  $P < 0.001$ ).

### Alteraciones del pH y la flora vaginal:

Al inicio del estudio, ninguna de las mujeres de los dos grupos había resultado positiva a lactobacilos en los cultivos vaginales realizados (Tabla 3). En contraste a lo anterior, después de uno y ocho meses, se detectaron lactobacilos en vagina, de 22 y 21 respectivamente, de las 36 pacientes tratadas con estriol que fueron reconocidas en ambas visitas, pero en ninguna de las receptoras de placebo ( $P < 0.001$  para la comparación entre grupos en cada ocasión). Por otra parte, el número de mujeres tratadas con estriol, con cultivos vaginales positivos a Enterobacteria, bajó de 24 (67 por ciento) antes de la terapia, a 11 (31 por ciento) después de un mes de tratamiento, y a 10 (28 por ciento) después de ocho meses de tratamiento de Enterobacteria entre las receptoras de placebo a lo largo del estudio ( $P < 0.005$  para la comparación entre grupos al mes y a los ocho meses) (Tabla 3). La media del pH vaginal disminuyó de  $5.5 \pm 0.7$  en su línea base, a  $3.8 \pm$  después de un mes, y a  $3.6 \pm 1.0$  después de ocho meses, en las pacientes tratadas con estriol, mientras que varió muy poco, de  $5.8 \pm 1.2$  a  $6.2 \pm 1.2$  y  $6.1 \pm 2.0$  en las receptoras de placebo ( $P < 0.001$  para la comparación entre grupos al mes y a los ocho meses) (Tabla 3.)

**Tabla 3.** Alteraciones en la flora y pH vaginalis de los dos grupos\*

VARIABLE	Grupo estriol (N=36)	Grupo placebo (N=24)
Cultivos vaginales positivos -num.(%)		
<b>Antes del tratamiento</b>		
Lactobacilos	0	0
Enterobacterias	24(67)	16(67)
<b>Después 1 m de tratamiento</b>		
Lactobacilos	22(61)	0t
Enterobacterias	11(31)	15(63)tt
<b>Después 8 m de tratamiento</b>		
Lactobacilos	21(58)	0t
Enterobacterias 10 (28917(71)tt	$5.5 \pm 0.7$	
pH vaginal vaginal		
Antes del tratamiento	$5.5 \pm 0.7$	$5.8 \pm 1.2$
Después 1 m de tratamiento	$3.8 \pm 0.8$	$6.2 \pm 1.2$ t
Después 8 m de tratamiento	$3.6 \pm 1.0$	$6.1 \pm 2.0$ *

\* Sólo se incluyeron en este análisis mujeres a las que se realizó cultivo en sus visitas al mes y ocho en sus visitas al mes y ocho meses. Los valores máximos-mínimos son medias  $\pm$  SE.

tp<0.001 para la comparación entre grupos.

ttp<0.005 para la comparación entre grupos.

A pesar del reducido número de pacientes registradas, pareció existir una relación entre el estatus vaginal de colonización, y el riesgo de infección. Así por ejemplo, se desarrollan infecciones del tracto urinario en 3 de las 23 mujeres tratadas con estriol, que fueron infectadas por lactobacilos al mes o a los ocho meses, comparadas con 7 de 13, que no fueron infectadas por lactobacilos. De las 28 mujeres que presentaban infección vaginal por Enterobacterias en su visita al mes y a los ocho meses, 7 de 10 en el grupo estriol, y 14 de 18 en el grupo placebo, padecían de infección de vías urinarias.

### Reacciones adversas:

Las reacciones adversas localizadas consistieron en irritación vaginal, ardor y comezón, y se observaron en 10 de las mujeres tratadas con estriol, y 4 de las receptoras de placebo (Tabla 1). Dichas reacciones fueron ligeras y autolimitadas, pero fueron la causa de que las pacientes se retiraran del estudio. No se observaron reacciones sistémicas adversas.

### Discusión:

Las infecciones del tracto urinario representan un problema de salud importante para la mujer postmenopáusica. Aunque la mayoría de las infecciones permanecen asintomáticas en estas pacientes, algunas mujeres sufren de episodios recurrentes de infección sintomáticas. Nuestros objetivos tras el presente estudio fueron, el comprobar si la restitución de estrógenos reducirá la susceptibilidad de tales mujeres a la recurrencia de infecciones y, de ser así, si esta reducción estaba asociada a alteraciones en la colonización de la vagina por bacterias. Utilizando un diseño controlado, al azar, doble-ciego y un placebo, con un período de observación de ocho meses, encontramos que el tratamiento tópico con estrógenos tuvo un efecto dramático sobre la incidencia de infecciones recurrentes del tracto urinario. La considerable reducción de la frecuencia de episodios sintomáticos de infecciones de las vías urinarias en pacientes tratadas con estrógenos, redujo también, en gran medida, el uso de antibióticos por parte de dichas pacientes.

El uso de estrógenos tópicos se asoció a una disminución significativa del pH vaginal, a un aumento en el índice de colonización vaginal por lactobacilos, y a la disminución del índice de colonización vaginal por Enterobacterias.

Estos cambios en los microorganismos establecidos juegan, sin duda, un papel crítico en la alteración de la susceptibilidad de las mujeres postmenopásicas a las infecciones de las vías urinarias.

En la mujer fértil, normal, las especies de lactobacilos son los microorganismos predominantes de la flora vaginal, y son éstos lo que mantienen el pH ácido vaginal normal a través de su actividad metabólica (la generación de ácido láctico a partir de los carbohidratos) 6-7 Los lactobacilos pueden pro-

teger a la vagina del establecimiento de uropatógenos potenciales mediante diversos mecanismos 7-10 En primer término, el hecho de mantener un pH ácido puede, por sí mismo, tener una importancia directa. Stamey et al. Observaron que la colonización del introitus vaginal por *E. Coli* es rara vez encontrada a pH menores a 4.5, pero es, de modo significativo, mucho más común, entre mujeres que sufren de infecciones recurrentes de las vías urinarias, quienes en gran número presentan un pH vaginal arriba de 4.59. Más aún, algunas cepas de *E. Coli* de los serogrupos comúnmente asociados a infecciones del tracto urinario, sobreviven mejor al pH más bajos, que los serogrupos que no se encuentran asociados a estas infecciones<sup>9</sup>. En segundo término, algunas cepas de lactobacilos producen peróxido de hidrógeno, que es capaz de prevenir la colonización vaginal por uropatógenos 7-8. Por último, hay fragmentos de las paredes celulares de los lactobacilos que han demostrado prevenir la adhesión de *E. Coli* a las células epiteliales, tal vez por impedimento espacial, de *E. coli* a las células epiteliales, tal vez por impedimento espacial, de *E. coli* a las células epiteliales, tal vez por impedimento espacial, o por bloqueo de posibles sitios de adhesión<sup>10</sup>. De aquí que, por uno o más de estos mecanismos, la pérdida de colonias de lactobacilos y la atrofia de la mucosa vaginal asociada, que normalmente ocurre después de la menopausia, puede incrementar la posibilidad de presentación de infecciones recurrentes del tracto urinario.

El uso de un diafragma con espermicida en mujeres premenopáusicas con aumentada susceptibilidad a infecciones de las vías urinarias se asocia a un pH vaginal elevado, a una escasa colonización por lactobacilos, y a un mayor establecimiento de Enterobacterias en el introitus<sup>11-12</sup>. Estas alteraciones de la flora vaginal se pueden deber al hecho que el nonoxinol 9, a las concentraciones alcanzadas en vagina, es un microbicida para los lactobacilos, pero no para *E. coli* u otros uropatógenos que son sumamente resistentes<sup>13</sup>. De aquí que por lo menos dos factores que tienen influencia sobre la colonización por lactobacilos, y otros componentes de la flora vaginal normal- el uso de un diafragma con espermicida, y la falta de estrógenos- parecen predisponer a la mujer a infecciones recurrentes de las vías urinarias.

Estudiamos el estriol de aplicación tópica, y no el fármaco administrado por vía oral, ya que el primero debe ser más seguro, y no debe producir efectos sistémicos. Dado su perfil farmacocinético, no obstante que el estriol se absorbe tras la administración

vaginal, es insignificante el riesgo de mantener altos niveles séricos prolongados con la dosis tópica utilizada en este estudio.

Mattson, y Cullberg, por ejemplo<sup>14</sup>, demostraron que cuando una preparación vaginal de 0.5 mg de estriol fue administrada a mujeres postmenopáusicas sanas, no se lograron detectar estrógenos libres en suero 24 horas después.

Además de esto, la aplicación vaginal de estriol favorece la normalización de la mucosa cervicovaginal, sin afectar al endometrio, lo que sugiere la ausencia de cualquier efecto estrogénico sistémico<sup>15</sup>. No observamos evidencias de toxicidad, sistémica en mujeres que utilizaron los estrógenos por la vía tópica, y los efectos secundarios estuvieron limitados a prurito localizado o ardor. Aunque generalmente ligeros, estos síntomas produjeron la suficiente irritación en 10 mujeres como para que éstas abandonaran el estudio.

Nuestros resultados respaldan la hipótesis de que la deficiencia de estrógenos contribuye de manera importante a la patogenia de infecciones recurrentes del tracto urinario en mujeres postmenopáusicas, y demuestran que la restitución prolongada de estrógenos por medio de una pomada vaginal de aplicación tópica previene, de manera segura y efectiva, las infecciones de vías urinarias en estas pacientes. Esta propuesta preventiva puede considerarse como una alternativa al uso de antibióticos a bajas dosis, por períodos prolongados, tales como el nitrofurantoína, el cotrimexazole, el trimetoprim, la cefalexina, o las más recientes fluoroquinolonas. Dichos tratamientos son efectivos<sup>16,20</sup>; los estrógenos por vía tópica sin embargo, pueden ser particularmente útiles para pacientes en quienes el uso prolongado de antibióticos provoca efectos secundarios, reacciones alérgicas, interacción de fármacos, o la aparición de microorganismos multifarmacoresistentes. Los resultados de los dos estudios previos y un pequeño ensayo controlado, indican que el estriol administrado por la vía oral puede prevenir infecciones urinarias recurrentes en mujeres postmenopáusicas<sup>6,21-22</sup>. No obstante, en un estudio caso-control de más de 23.000 mujeres en edad avanzada que asisten a clínicas de medicina general en Inglaterra, Orlander y asociados encontraron que la utilización de estrógenos estaba asociada a un aumento al doble, del riesgo de un primer episodio de infección de las vías urinarias<sup>23</sup>. Por lo anterior, los efectos del uso de estrógenos por vía oral sobre el episodio inicial y los recurrentes, en casos de infección del tracto urinario en mujeres postmenopáusicas, requiere de una evaluación más amplia.

## BIBLIOGRAFIA

- Romano JM, Kaye D. UTI in the elderly: common yet atypical. *Geriatrics* 1981; 36: 113-115.
- Molander U, Milson Y, Ekelund P, Mellstrom D, Eriksson O. Effect of oral oestriol vaginal flora and cytology and urogenital symptoms in the postmenopause. *Maturitas* 1990; 12: 113-120.
- Lang WR. Vaginal acidity and pH: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1955; 10: 546-560.
- Stamey TA, Sexton CC. The role of vaginal colonization with enterobacteriaceae in recurrent urinary infections. *J Urol* 1975; 113: 214-217.
- Parsons CL, Schmidt JD. Control of recurrent lower urinary tract infection in the postmenopausal woman. *J Urol* 1975; 113: 1224-1226.
- Brandberg A, Mellstrom D, Samside G. Low dose oral estriol treatment in elderly women with urogenital infections. *Acta*

- Obstet Gynecol Scand Suppl 1987; 140: 33-38.
7. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1989; 27: 251-256.
  8. Klebanoff S, Hillier SL, Eschenbach DA, Waltersdorff AM. Control of the microbial flora of the vagina by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> generating lactobacilli. *J Infect Dis* 1991; 164:94-100.
  9. Stamey TA, Timothy M, Millar M, Mihara G. Recurrent urinary infections in adult women: the role of introital enterobacteria. *Calif Med* 1971; 115:19.
  10. Chan RC, Reid G, Irvin RT, Bruce AW, Coterton JW. Competitive exclusion of uropathogens from human uroepithelial cells by *Lactobacillus* whole cells and cell wall fragments. *Infect Immun* 1985; 47: 84-89.
  11. Hooton TM, Hillier S, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. *Escherichiacoli* bacteriuria and contraceptive method. *JAMA* 1991; 265: 64-69.
  12. Hooton TM, Fihn SD, Johnson C, Roberts PL, Stamm WE. Association between bacterial vaginosis and acute cystitis in women using diaphragms. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1932-1936.
  13. Hooton TM, Fennell CI, Clark CL AM, Stamm WE. Nonoxynol-9: differential antibacterial activity and enhancement of bacterial adherence to vaginal epithelial cells. *J Infect Dis* 1991; 164: 1216-1219.
  14. Mattson LA, Cullberg G. Vaginal absorption of two estriol preparations: a comparative study in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 393-396.
  15. Trevoux R, van der Velden WH, Popovic D. Ovestin vaginal cream and suppositories for the treatment of menopausal vaginal atrophy. *Reproduction* 1982; 6:101-106.
  16. Raz R, Boger S. Long-term prophylaxis with norfloxacin versus nitrofurantoin in women with recurrent urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1241-1242.
  17. Stamm WE, Counts GW, Wagner KF et al. Antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary tract infections: a double-blind placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1980; 92: 770-775.
  18. Stamm WE, McKeivitt M, Roberts PL, White NJ. Natural history of recurrent urinary tract infections in women. *Rev Infect Dis* 1991; 13: 77-84.
  19. Nicolle LE, Harding GK, Thomson M, Kennedy J, Urias B, Ronald AR. Efficacy of five years of continuous, low-dose trimetoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for urinary tract infection. *J Infect Dis* 1988; 157: 1239-1242.
  20. Harding GKM, Ronald AR. A controlled study of antimicrobial prophylaxis of recurrent urinary infection in women. *N Engl J Med* 1974; 291: 597-601.
  21. Kirkengen AI, Andersen P, Andersen P, Gjersoe E, Johannssen GR, Johnsen of recurrent urinary tract infections in Postmenopausal woman. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10: 139-142.
  22. Privette M, Cade R, Peterson J, Mars D. Prevention of recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Nephron* 1988; 50: 24-27.
  23. Orlander JD, Jick SS, Dean AD, Jick H. Urinary tract infections and estrogen use in older women. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 817-820.

**TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS DIFERENTE A ESTROGENOS. CALCIO Y OSTEOPOROSIS**

---

**Renato Guzmán\*** \* MD- Santafé de Bogotá

La osteoporosis es un problema real de Salud Pública si se entiende en su definición como caracterizada por una disminución real cuantitativa en la masa ósea lo cual confiere susceptibilidad incrementada para riesgo de fractura. En nuestro país, como a nivel mundial, hay enorme interés en su entendimiento lo cual redunde probablemente en políticas claras para su prevención.

En el abordaje de la osteoporosis existen medidas generales y específicas, resaltando la elaboración de una correcta historia clínica para identificar claramente aquellos factores de riesgo que puedan contribuir a su presentación.

El calcio es un elemento esencial para la supervivencia, tiene multiplicidad de acciones destacándose su papel en la conducción nerviosa, en procesos enzimáticos, en la cascada de la coagulación, en la fisiología cardiovascular, en la contracción muscular y en la integridad esquelética. En este último sistema actúa de manera equilibrada en conjunto con la Pth y con factores de crecimiento y citoquinas regulando la homeostasis interna celular entre los participantes de la unidad multicelular básica, (BMU), los osteoclastos y los osteoblastos. Al presentarse estados deficitarios de calcio se estimula la liberación de Pth que interviene como un potente agente resorptivo óseo con acciones directas sobre receptores de células óseas, acciones indirectas a través de péptidos autacoides liberados por su estímulo y resultando en medidas que directamente afectan la absorción intestinal de calcio y su reabsorción tubular y /o excreción por intermedio de la vitamina D.

El entendimiento de la acción del calcio sobre el hueso va desde la perspectiva de Kanis hasta la de Nordin y Heaney, en la cual con el paso del tiempo se reconoce que definitivamente cumple un papel positivo a nivel del esqueleto actuando principalmente como agente anti-resorptivo, y si bien es cierto no es el factor más importante de la integridad ósea si es el más fácil de corregir.

Se considera que el calcio participa en el recambio celular óseo disminuyendo la actividad del osteoclasto, permitiendo una fase de formación ósea mejor, participando en los procesos de mineralización y en la regulación de citoquinas responsables de la presencia de osteoporosis relacionadas con propiedades fisicomecánicas del hueso como en los estados de sedentarismo o en la descalcificación de los astronautas.

Existen unas pérdidas obligadas de calcio en el humano que oscilan entre 200 y 300 mg diarios y que ocurren a través de la piel, del aparato gastrointestinal y los riñones. La mayor cantidad de calcio que se ingiere es absorbido en el intestino delgado y en su proceso intervienen factores como el pH gástrico, la presencia de comidas, su composición entre otras, lo cual directamente va a afectar su biodisponibilidad; se considera que del calcio suministrado sólo se absorbe realmente entre un 20 y un 35%.

El concepto de pico masa ósea es fundamental para entender por que Charles Dent conceptuó que la Osteoporosis involucional es una enfermedad pediátrica. Se ha demostrado por múltiples estudios, especialmente en prepúberes que la administración de suplementos de calcio en la infancia aumentan el pico de masa ósea y disminuyen el riesgo de osteoporosis del adulto; es bien sabido que la masa ósea depende en su mayoría de un componente genético pero un 20% es modificable manejando hábitos como el ejercicio y la nutrición. Se acepta que los requerimientos actuales para calcio oscilan de 1000 mg para las mujeres menopáusicas a 1500 mg en adolescentes y mujeres postmenopáusicas.

Existen diferentes tipos de sales de calcio en el mercado pero las más comunes y ampliamente aceptadas para su uso son el carbonato, los fosfatos y el citrato. De éstas probablemente la que mejor se absorben y brinda una mayor biodisponibilidad es la sal del citrato, la cual es cómoda de administrar y por su acción citraturica evita la precipitación de cristales de calcio en las vías urinarias; se recomiendan administrar con comidas y repartidas en varios intervalos del día.

Los suplementos de calcio son útiles en todas las edades, nunca es tarde para su inicio y hacen parte obligada de los esquemas terapéuticos para Osteoporosis en prevención y tratamiento; es tradicional su utilización en niños, en ancianos por la pobre absorción de calcio secundaria a bajos niveles de vitamina D y en los pacientes que reciben glucocorticoides. Debe utilizarse conjuntamente con la terapia de suplencia hormonal, con el fluoruro de sodio, con la calcitonina y con los bifosfonatos. La adición de vitamina D permite una mejor absorción intestinal del calcio administrado.

Existen diferentes estudios que podemos considerar como clásicos de la utilidad del calcio en la Osteoporosis postmenopáusica, la inducida por glucocorticoides y el riesgo de fractura. El trabajo de Dawson-Hughes y cols, en la cual demuestra que los suplementos de citrato-malato de calcio retardan la pérdida de masa ósea especialmente del hueso cortical en mujeres con ingestas menores de 400 mg al día, los de Reid y col que aumentan el beneficio de calcio a pacientes con ingestas menores de 400mg al día, los de Reid y col que aumentan el beneficio de calcio a pacientes con ingestas mayores de 750 mg al día y acción benéfica tanto a nivel axial como apendicular, el de Prince y colaboradores en Australia que revela la importancia del tratamiento combinado de calcio, hormonas y ejercicio en mujeres postmenopáusicas, el de Chapuy que resalta el efecto preventivo de sus suplementos asociado a vitamina D3 en el riesgo de fractura de mujeres ancianas y el de Tyliard y Adachi, entre otros, de sus grandes beneficios al combinarlo con calcitrol y bifosfonatos en pacientes con uso crónico de glucocorticoides a dosis altas.

De lo anterior deducimos que los suplementos de calcio elemental son útiles y necesarios en la prevención y manejo de la osteoporosis. Se ha discutido mucho sus reales beneficios en los estados de hipertensión inducidos por el embarazo y la aparición de pre-eclampsia aumentándose cada día más la controversia sobre su uso, a diferencia de su incuestionable valor en la patología ósea tipo Osteoporosis. En esta última se cuestiona la utilidad de su suplemento en etapas como el puerperio y la lactancia y el riesgo de urolitiasis pero definitivamente el balance de las investigaciones se inclina hacia un papel importante en su prescripción y a una carencia significativa de efectos colaterales.

Reconocemos pues que los suplementos de calcio si bien es cierto no son las medidas más importantes y efectivas en el manejo de la Osteoporosis si tienen un lugar preponderante asignado en su terapéutica. El avance en la biología molecular y la inmunogenética y la posibilidad de identificar precozmente a aquellos pacientes que eventualmente desarrollarán osteoporosis por la detección temprana de mutaciones de colágeno tipo I y los más recientemente descrito el fenotipo de individuos con polimorfismo del receptor de vitamina D permitirán esclarecer en un futuro, ojalá no muy lejano, el avizoramiento de medidas más específicas y eficaces en el manejo de tan devastadora enfermedad

## BIBLOGRAFIA

1. Broy S.A Whole patient approach to managing Osteoporosis. *J Musculskel Med* 1996; 13(2): 15-30.
2. Recker R. Current Therapy for Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Met* 1993; 76: 14-16.
3. Charles P. Calcium absorption and calcium bioavailability. *J Intern Med* 1992; 231: 161-168.
4. Sakhaee K, Baker S, Zerwekh J et al. Limited risk of kidney stone formation during long-term calcium citrate supplementation in nonstone forming subjects. *J Urol* 1994; 152: 324-327.
5. Schuette SA, Knowles JB. Intestinal absorption of calcium (H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)<sup>2-</sup> and Calcium citrate compared by two methods. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 884-888.
6. Levenson Dim, Bockman RS. A Review of calcium preparations. *Nutrition Rev* 1994; 52: 221: 232.
7. Ott SM. Calcium and vitamin D in the pathogenesis and treatment of Osteoporosis. In Marcus R. *Osteoporosis 2a*. DE Boston Blackwell Scientific publ. 1994; 227-292.
8. Dawson-Hughes B, Dallal GE, Krall EA et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1990; 323: 878-883.
9. Reid IR, Ames RW, Evans MC et al. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 460-464.
10. Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J et al. Treatment of menopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992; 326: 357-362.
11. Chestun CH. Osteoporosis and its treatment. *N Engl J Med* 1992; 326: 406-407.
12. Prince RL, Smith M, Dick Y et al. Prevention of menopausal Osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1189-1195.
13. Riggs BL, Melton LJ. The prevention and treatment of Osteoporosis. *N Engl J Med* 1992; 327: 620-627.
14. Riggs BL, Melton LJ. III Involutional Osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676-1686.
15. Johnson CC, Miller JZ, Slemenda Ch et al. Calcium supplementation and increase in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327: 82-87.
16. Matkovic V. Calcium intake and peak bone mass. *N Engl J Med* 1992; 327: 119-120.
17. Chapuy MC, Arlot M, Duboeuf F et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-1642.
18. Beliza JM, Villar J, González et al. Calcium supplementation to prevent hypertensive disorders of pregnancy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1399-1405.
19. Curhan GC, Willer WC, Rimm EB et al. A prospective study of dietary calcium and other nutrients and the risk of symptomatic kidney stone. *N Engl Med* 1993; 328: 833-838.
20. Sambrook PN. Treatment of postmenopausal. Osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1495-1496.
21. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow cytokines and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of Osteoporosis. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-311.
22. Guzmán RA: Osteoporosis: problema médico común. *Acta Med Colomb* 1994; 19: 381-383.
23. Notelovitz M. Osteoporosis: Screening prevention and treatment. *Fertil Steril* 1993; 59: 707-725.
24. Guzmán RA: Osteoporosis: panorama actual. *Galez* 1995; 1: 12-16.

25. Zerwekh JE, Antich PP, Sakhaee K et al. Lack of deleterious effect of slow-release sodium fluoride treatment on cortical bone histology and quality in osteoporotic patient. *Bone Miner* 1992; 18: 65-76.
26. . Guzmán RA: Osteoporosis Tipo Y: Fisiopatología, aspectos inmunológicos, factores de crecimiento. *Rev Colomb Reumatol* 1994; 1: 85-89.
27. Brinton LA, Schairer C. Postmenopausal hormone-replacement therapy. Time for a reappraisal. *N Engl J Med* 1997; 336: 1821-1822.
28. Levine RJ, Hautth JC, Curet LB et al. Trial of calcium to prevent preeclampsia. *N Engl J Med* 1997; 337: 69-76.
29. Sainz J, Van Tournout JM, Loro L et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone density in prepubertal american girls of mexican descent. *N Engl J Med* 1997; 337: 77-82.
30. Riggs BL. Vitamin D-receptor genotypes and bone density. *N Engl J Med* 1997; 337: 125-126.
31. Adachi JD, Bensen WG, Brown J et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382-387.
32. Reid IR. Preventing glucocorticoid-induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 523-528.
33. Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC et al. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 1997; 337: 523-528.
34. Prentice A. Calcium supplementation during breast-feedings. *N Engl J Med* 1997; 337: 558-5445928.
35. Epstein S, Shane E, Bilezikian JP. Organ transplantation and Osteoporosis. *Curr Op Rheumatol* 1995; 7: 255-261.
36. Honasoge M, Rao DS. Metabolic bone disease in gastrointestinal hepatobiliary and pancreatic disorders and total parenteral nutrition. *Curr Op Rheumatol* 1995; 7: 249-254.
37. Sambrook PN, Jones G. Corticosteroid osteoporosis *Br J Rheumatol* 1995; 34: 8-12.
38. Adachi JD, Bensen WG, Hodsman AB. Corticosteroid-induced Osteoporosis. *Sem Arthritis Rheum* 1993; 22: 375-384.
39. Fleisch H. Bone and mineral metabolism. In Fleisch H. *Biphosphonates in bone disease*. Third De. New York. The parthenon publishing group 1997; 11-31.

J. Urdinola\*

Hasta que no se presente la menopausia como tal, la mujer no puede considerar que su vida reproductiva ha llegado a su fin. La Tasa Específica de Fecundidad x 1000 mujeres entre los 40 - 44 años (11% de todas las mujeres) es de 24 y entre los 45-49 años de 2 (8.7% de todas las mujeres)1. La probabilidad para que una mujer se embarace sigue siendo alta, a los 40 años puede ser de 50 - 60% (10% riesgo anual)2.

La anticoncepción en las mujeres durante los 15 años previos a la menopausia debe tener en cuenta:

1. Que el embarazo en este período tiene riesgos especiales como mayor mortalidad materna y anomalías fetales, tasas más altas de aborto y mortalidad perinatal, así como ciertas implicaciones sociales y psicológicas.

2. Que el uso de anticonceptivos después de los 35 años tiene riesgos y beneficios especiales, siendo muy importante el balance entre estos dos aspectos para la mejor selección dentro de las opciones anticonceptivas disponibles.

3. Que la mujer presenta antes de la menopausia síntomas y problemas especiales en salud, los cuales con algunos métodos pueden ser atendidos simultáneamente con la anticoncepción.

Existen diferentes opciones anticonceptivas para este grupo de edad, como la Esterilización quirúrgica voluntaria, que para el caso de la mujer en este grupo etáreo en Colombia es superior al 40%1.

Los Métodos de Barrera como los espermicidas pueden ayudar en los casos de sequedad vaginal, y como la fecundidad decrece con la edad, su baja efectividad llega a ser adecuada. El uso del condón puede representar alguna dificultad en los hombres con problemas de potencia y en aquellos sin experiencia previa con este método, pero protege de las enfermedades de transmisión sexual en esta época del SIDA.

Los Métodos Naturales son menos seguros debido a la irregularidad de las menstruaciones, a la anovulación y a la escasez del moco, pero mujeres con experiencia podrían usarlos con una asesoría adecuada3.

El DIU (Dispositivo Intrauterino) - especialmente el de cobre- se adapta a las necesidades de la mujer por su alta eficacia frente a la fecundidad reducida por la edad, aunque la desventaja es la hemorragia uterina. El que contiene LNG (Levonorgestrel) no se encuentra en el país, aunque su ventaja podría ser la de evitar la HUA (hemorragia uterina anormal)4.

De los Anticonceptivos inyectables combinados sólo está disponible en Colombia el que contiene 50 mg de NET (Noretindrona) y 5 mg de Valerato de Estradiol. No hay datos aún acerca de su uso en este grupo de edad, pero se acostumbra extrapolar la información acerca de su seguridad de la píldora combinada de microdosis.

Los Gestágenos Anticonceptivos se utilizan en mujeres con riesgo aumentado para complicaciones cardiovasculares si usan los Anticonceptivos Orales (AO) Combinados, e incluyen la minipíldora, las inyecciones de depósito y los implantes como el Norplantá .Además de la ausencia de efectos estro-

génicos, las dosis administradas o liberadas de esteroide son menores que en los AO combinados. Pueden aliviar síntomas climatéricos como las oleadas de calor, pero en algunas mujeres predispuestas pueden acentuar la tendencia a la depresión.

La eficacia de la Minipíldora es similar en las mujeres maduras y en las jóvenes, aunque algo menor que la de los AO combinados. Su desventaja es la alta tasa de manchado irregular así como la de hemorragia por escape. La eficacia del Gestágeno inyectable es muy alta, pero frecuentemente se presenta la irregularidad menstrual, amenorrea o hemorragia irregular, que requerirán de más esfuerzos de diagnóstico para aclarar la situación y de consejería para disipar las preocupaciones.

El Norplantá , implante con LNG tiene una eficacia comparable con la Esterilización Quirúrgica Voluntaria y su efecto a largo plazo por 5 años, pero puede presentarse irregularidad menstrual que preocupa hasta tanto se haga un diagnóstico. Al no causar hipoestrogenismo, no aumentan por lo tanto el riesgo de osteoporosis.

A mediados de los años 70 se limitó el uso de los AO combinados a mujeres menores de 35 años, debido a estudios epidemiológicos que mostraron a los AO combinados como factores causales de enfermedades tromboembólicas e infarto del miocardio. Esta afirmación perdió relevancia con el tiempo, ya que las dosis de estrógeno fueron disminuidas a la de microdosis, las de los gestágenos también fueron reducidas, así como la aparición de nuevos compuestos en este grupo que ya se encuentran en el mercado, ya que en esta época no se consideraba el hecho de fumar cigarrillo como factor de riesgo5-6. Los trabajos epidemiológicos recientes confirman el conocido aumento de las complicaciones tromboembólicas con la edad, pero con una incidencia muy baja y con un riesgo atribuible a los AO combinados muy pequeño7.

Los AO combinados alivian síntomas climatéricos como las oleadas de calor y los sudores nocturnos, mejoran la vida sexual al evitar sequedad vaginal y previenen la hemorragia uterina disfuncional, así como previenen el cáncer endometrial y ovárico.

Se pueden administrar a la mujer premenopáusica que no fume, sin riesgo familiar o enfermedad cardiovascular o hipertensión arterial presente, sin Diabetes mellitus ni dislipidemia, sin venas varicosas marcadas ni antecedente de trombosis venosa. Los preparados recomendados son aquellos con 20 a 35 ug de estrógeno, así la hemorragia uterina por escape o en forma de manchado sea más frecuente, y con la menor dosis posible de destágeno.

Frente a los beneficios de los AO combinados de evitar un embarazo no deseado así como para el manejo de síntomas climatéricos, y a los mínimos riesgos que se corren hoy con su uso juicioso, no existe razón que justifique la barrera médica de no prescribirlos en la mujer premenopáusica o por encima de los 35 años de edad, para de esta manera ponerle fin a la paradoja de proscribir los AO combinados en la mujer perimenopáusica pero formulando la THS (terapia hormonal de sustitución) en la postmenopáusica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Profamilia. Encuesta nacional de prevalencia, demografía y salud. DHS 1995.
2. Gray RH. Biological and social interactions in determination of late fertility. *J Biosc Sci* 1979; Suppl. 6: 97-115.
3. Flynn AM, Symptothermal and hormonal markers of potential fertility in climateric women. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1987-1989.
4. Kozuh-Novak M, Andolsek L. IUD use after 40 years of age. *Adv Contracept* 1988; 4: 85-94.
5. Urdinola J. Anticoncepción hormonal en la perimenopausia. En Resúmenes del 1er. Curso de Actualización en Planificación Familiar. Editor J. Urdinola. Escuela Colombiana de Medicina y Hospital Simón Bolívar. Santafé de Bogotá, agosto de 1996.
6. Wiseman RA, MacRae KD. Oral contraceptives and the decline in mortality from circulatory disease. *Fertil Steril* 1981; 35: 277.
7. WHO Collaborative Study of Cardiovascula Disease and Steroid Hormone Contraception. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1996; 346: 1575-1582.

Libardo Bravo Solarte, M.D\*

### Resumen

La menopausia se considera como el cese final de la menstruación y la terminación de la vida reproductiva de la mujer. Se intenta comprenderla desde la perspectiva biológica como "una enfermedad por deficiencia" que tiende a deteriorar el estado de bienestar psico-físico y que convierte a la mujer en un peso para sí misma, su familia y la sociedad. Por esta razón, en algunos círculos de escasa formación u orientación psicológica se piensa que la Menopausia como cosa endocrinológica sólo produce trastornos emocionales en aquellas mujeres con manifestaciones claras de trastornos de la personalidad, inmaduras o con graves dificultades neuróticas. En contraste, los médicos que trabajamos en el terreno de lo psíquico creemos que una posición más científica, humana y actual es considerada la menopausia como un fenómeno trascendental en el ciclo vital de la mujer y en cuanto a su significación emocional como una crisis psico-afectiva que incide sobre todas las mujeres independiente de su estado de salud mental y de sus circunstancias bio-sociales. El conocimiento de este ciclo humano es de capital importancia para una mejor comprensión de este período.

La crisis, como nosotros las visualizamos, son puntos nodales en la vida de una persona, que bajo condiciones favorables se convierten en pasos específicos de la maduración y desarrollo de los seres humanos que los preparan para enfrentar las metas y funciones de la fase vital siguiente. La menopausia, al igual que la pubertad y el embarazo, es un período de crisis durante el cual se producen cambios y desequilibrios psíquicos y somáticos importantes. Se presenta una activación de conflictos psicológicos inconscientes y una reorganización intrapsíquica ante el hecho de la terminación de la capacidad reproductiva y el inicio inexorable del envejecimiento. Los problemas individuales y los conflictos neuróticos se hacen más evidentes y es necesaria una nueva organización de las fuerzas psíquicas y de las emociones.

La crisis de la menopausia tiene sus fases y asume a la mujer transitoriamente en un espacio mental complejo, ambiguo, conflictivo y lleno de insatisfacciones, angustias y síntomas depresivos. Se ve afectada su autoimagen, estado psicológico, sexualidad, sus relaciones familiares, de pareja y su capacidad funcional. La reacción de la mujer ante la presencia de la menopausia depende de la forma de aparición, su edad, estrato socio-cultural, nivel de desarrollo psico-sexual alcanzado, estructura psicológica, experiencias vivenciales, factores familiares, ambientales y su estado de salud física. La manera como la mujer vivencie y resuelva las crisis es de gran significación, porque nos indica cómo va a enfrentar la fase siguiente de su ciclo vital. Cuando la mujer madura elabora y asume los cambios psico-somáticos producidos por este desequilibrio emocional transitorio entra en una fase de gran adaptabilidad y de liberación creativa, con oportunidad para experimentar nuevas emociones y funciones, y así entrar con tranquilidad a la aceptación del último tramo de la vida y el encuentro sereno con la muerte.

Por el contrario, cuando la salud psíquica es precaria, se produce una incapacidad para manejar el surgimiento de conflictos intra-psíquicos, personales, familiares, ambientales y se recurre con altísima frecuencia a comportamientos erráticos como el aumento en el consumo de tabaco, café, alcohol, drogas de abuso o se toman soluciones equivocadas que se traducen en conductas y síntomas que configuran los diferentes cuadros clínicos que se tipifican en los manuales de diagnóstico de las enfermedades mentales. Estos casos son la minoría y requieren un tratamiento especializado. Es importante anotar, que la mujer con historia de enfermedad mental está en alto riesgo de un nuevo estallido emocional como resultado de la crisis psicológica normal de menopausia. Para un manejo profesional de esta crisis, la mayoría de las veces, sólo es suficiente establecer una cálida relación de apoyo, ofrecer unas pautas claras de manejo y dar elementos educativos, pronósticos y preventivos en lo fisiológico, psicológico y social.

## LA SEXUALIDAD MASCULINA DESPUES DE LOS 50 AÑOS

---

Alonso Acuña C.\*

En 1948 Alfred Kinsey presentó a la comunidad mundial su revolucionario libro *La Conducta Sexual del Varón*. Allí señaló que los hombres alcanzaban su máxima capacidad sexual hacia los 25 años de edad, para después iniciar un lento descenso cuya graduación y variabilidad dependería de cada individuo, pues cada uno venía a representar un patrón aparte con todo un abanico de posibilidades en cada caso.

Para 1950 el profesor español Gregorio Marañón señaló que los hombres mayores, presentaban en su proceso de envejecimiento una fenomenología similar a la de la mujer premenopáusicas. Proceso que denominó como el climaterio masculino, término que levantó ampollas y originó acaloradas discusiones que periódicamente se reviven a la luz de los modernos conocimientos del momento. Para hacer una aproximación al tema del envejecimiento sexual, es necesario atender el proceso de envejecimiento en general.

El envejecimiento es un etapa de la vida que indica el inicio de la involución. Es el polo opuesto de la adolescencia, que es la etapa de la vida que marca los cambios evolutivos más importantes-físicos y psíquicos- en el paso de la niñez a la adultez. El envejecimiento marca una etapa que abarca todo el proceso de la involución de las personas que hacen su tránsito en la maduración a la vejez. Tal es parangón paradójico, desde el punto de vista psíquico entre adolescencia y envejecimiento, que se ha denominado también el envejecimiento como la segunda adolescencia. Puesto que similitudes paradójicas evidentes también existen desde el punto de vista psicológico, ya que en la adolescencia se operan una serie de modificaciones en el comportamiento que tornan a la persona en incomprensible, llena de contradicciones y claroscuros, pues se halla en el momento de la búsqueda de su identidad como persona: necesita ser y hacer. En el envejecimiento, de igual manera llena de claroscuros e incomprensiones, la persona también tiene una crisis de identidad, en el sentido que ahora no quiere dejar de ser ni dejar hacer, como pareciera que la sociedad se lo tratara de imponer.

El envejecimiento está caracterizado por una serie de cambios que suelen operarse durante una larga etapa que por convencionalismo se iniciaría a los 40 años para asentar estos cambios en forma definida entre los 60 y 65 años. Son 20 a 25 años en los cuales se operan una serie de cambios en los diversos aparatos y sistemas del cuerpo humano; en la piel y faneras, cardiovascular y pulmonar, digestivo, urinario, sensorial, sistema nervioso y aparato musculoesquelético y

locomotor, y en el sexual y genital.

Los cambios que se operan en los diversos aparatos y sistemas del cuerpo humanos son paulatinos, subintrantes e intermitentes y dependen de diversos factores como son: genéticos y hereditarios de una parte y género de vida por el otro. Dentro de estos influyen factores como los psicógenos, laborales, sociales y familiares.

Cuando el hombre ha asomado a la cincuentena, se encuentra con una serie de modificaciones y cambios que alteran en forma importante el género y estilo de vida que hasta el momento ha llevado; deja de ser padre para volverse abuelo, deja de ser jefe de familia para pasar al retiro, deja de ser trabajador activo para pasar a la pensión, deja en fin, muchas cosas que le significan en general una pérdida de poder, que se inicia precisamente, cuando ha estado en la cúspide de él.

Cuando se operan los cambios genitales y sexuales, se experimenta también en la realidad o en la posibilidad, la sensación de la pérdida de poder o la inminencia de producirse.

Después de los 50 años, los cambios en la respuesta sexual (deseo, excitación, orgasmo) pueden ser lentos o relativamente bruscos. El deseo sexual puede disminuir lentamente o conservarse incólume. Y he allí uno de sus problemas: que el resto de la respuesta sexual (erecciones, orgasmos) disminuyen en mayor proporción. Tal como dijo Freud "una de las tragedias del hombre es que su deseo sexual persiste mucho más allá del momento en que terminan sus erecciones". La fase de excitación, representada por la erección, sufre modificaciones lentas o relativamente prontas, consistentes en la disminución de la rapidez y firmeza. El período refractario se alarga. La posibilidad de reerectarse se alarga a horas, días, semanas y aún meses. Las eyaculaciones pueden disminuir y los orgasmos bajar de intensidad y duración o en ocasiones estar ausentes. Los actos sexuales en forma inexorable se espacian en forma lenta o evidente.

En todos estos cambios hay variantes individuales y cada persona constituye un modelo aparte. Los factores de riesgo para que estas modificaciones se presenten, son evidentes luego de los 50 años; la edad está señalada por los estudios de la U. De Boston como el primer factor, el cual siguen la arterioesclerosis y la patología cardiovascular, la hipertensión, la diabetes, los trastornos metabólicos y hormonales.

Cada hombre deberá adaptarse a todas estas circunstancias o sucumbir entre ellas. El estilo y tipo de vejez dependerá de todo este síndrome de adaptación donde

entra en consideración el síndrome del stress crónico descrito por Hans Slye.

Todo esto puede llevarlo al retraimiento, el aislamiento y la depresión (años grises) o a entender el proceso, captarlo, aceptarlo y vivirlo de manera adecuada y adaptarse a las circunstancias físicas, psicológicas, laborales, familiares y sociales que se presentan (años dorados).

Así pues, existe en realidad el climaterio masculino y podría equipararse a la ¿menopausia femenina? Habría que analizar entonces las similitudes y las diferencias.

### **Similitudes**

Desde el punto de vista familiar, social y aún laboral, existen una serie de cambios de status que son innegables. Muchas veces, el hombre tendrá más dificultad que la mujer para adaptarse a estos cambios, es más psicolábil tal vez porque ha tenido mayor poder en los años precedentes. Pero en la medida que la mujer ha irrumpido al campo laboral. Tal vez los significados serán con el tiempo cada vez más parecidos en ambos sexos.

Desde el punto de vista físico las modificaciones corporales pueden ocasionar estrechez estética en forma variable, unas veces más acusada que en la mujer o menos, según muchas circunstancias personales y ambientales concomitantes.

### **Diferencias**

Las modificaciones en el aparato circulatorio son más evidentes en el hombre, quien está más expuesto que la mujer a los accidentes cardiovasculares y cerebrales, aunque luego de los 65 años esta posibilidad se nivela, por razones hormonales ya conocidas.

La mayor y más evidente diferencia está en el aspecto endocrino y de reproducción; la mujer, una vez desaparecidas las menstruaciones termina aquí su época reproductiva. El hombre en cambio mantiene esta capacidad -así sea en menor cantidad y calidad- además de tener producción de andrógenos testiculares y de espermatozoides.

### **Conclusión**

Así pues, desde el punto de vista hormonal y reproductivo, el hombre no tiene menopausia o climaterio. Desde el punto de vista psicológico, ambiental, laboral, familiar y social, el hombre como la mujer, tiene climaterio, una involución, un paso hacia la vejez, la vejez misma y la ancianidad, etapas lógicas del devenir humano, que no significan otra cosa, al haber llegado a estas avanzadas edades, que un triunfo sobre la enfermedad, puesto que los menos fuertes han quedado en el camino.

Colaboración:

**Ana María Barrera, MD**

Residente - Departamento de Obstetricia y Ginecología. Instituto Materno Infantil.

**LA DEPRIVACION DE ESTROGENOS MAS QUE LA EDAD, ES RESPONSABLE DEL POBRE PERFIL LIPI-  
DICO Y DEL METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS EN LA MUJER Selim Senoz et al. Maturitas 25 (1996)  
107-114**

**Resumen:**

El efecto protector de los estrógenos sobre las enfermedades cardiovasculares desaparece después de la menopausia. Sin embargo no es claro si los cambios en los factores de riesgo después de la menopausia están relacionados con la edad o con la privación de estrógenos.

**Objetivo:** Valorar el riesgo de las enfermedades cardiovasculares y la contribución de la edad y la privación de estrógenos en la mujer.

**Métodos:** Cuarenta y un pacientes con falla ovárica prematura (grupo 1) y treinta pacientes con menopausia normal (grupo 2) fueron investigadas con respecto a los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Quince mujeres jóvenes en edad reproductiva fueron tomadas como controles. El promedio de edad (y sus rangos) de los grupos fue de 31 (19-40), 52 (46-67) y 26 (24-29) años respectivamente. La historia familiar y personal de enfermedades cardiovasculares, el tabaquismo, el uso de anticonceptivos orales, el examen físico,

la toma de la tensión arterial, el índice de masa corporal, los niveles sanguíneos de insulina en ayunas, la diabetes mellitus y los niveles de lipoproteínas fueron los parámetros examinados como factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

**Resultados:** Los niveles de triglicéridos y de VLDL no fueron diferentes en los tres grupos. Los niveles de insulina en ayunas ( $11.3 \pm 6.3\%$  vs  $10.5 \pm 5.4\%$ ), las HDL ( $51.9 \pm 12.9$  vs  $51.6 \pm 9.7$  mg/dl), las LDL ( $113 \pm 47$  vs  $127 \pm 37$  mg/dl) y la relación HDL y colesterol total ( $27.7 \pm 9.8\%$  vs  $24.1 \pm 6.9\%$ ) no son diferentes en la mujer con falla ovárica prematura y con menopausia normal. Estos parámetros están mejores en los controles con respecto al riesgo de enfermedad cardiovascular (respectivamente,  $6.5 \pm 2$  UI/ml,  $7.4 \pm 2.2\%$ ,  $37.9 \pm 5.3$  mg/dl,  $80 \pm 40$  mg/dl, p menor de 0.05).

**Conclusión:** Los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular están relacionados con la privación de estrógenos. La edad no es un factor importante dentro del rango estudiado sobre las enfermedades cardiovasculares.

**EFEECTO METABOLICO DE DOS PREPARACIONES HORMONALES EN LA MUJER POSTMENOPAUSICA  
Francois Bissonnette et al. Maturitas 27 (1997) 275-284**

**Resumen**

**OBJETIVOS:**

Comparar el efecto metabólico y endocrinológico del valerato de estradiol/acetato de ciproterona (VE/AC) con un régimen de estrógenos conjugados/acetato de medroxiprogesterona (EEC/AMP) en la mujer postmenopáusicas.

**Métodos:**

El perfil lipídico, los parámetros endocrinológicos, los factores de coagulación, la renina y la angiotensina fueron seguidos en la mujer postmenopáusicas randomizadas en los grupos de VE/AC y EEC/AMP durante doce ciclos.

**Resultados:**

Durante el seguimiento de doce ciclos de tratamiento el colesterol total plasmático disminuyó más con VE/AC que con EEC/AMP. Las LDL disminuyeron con VE/AC mientras que aumentaron con EEC/AMP. Las HDL permanecieron sin mayores cambios y los triglicéridos aumentaron significativa-

mente en ambos grupos. Los niveles de estradiol y estrona aumentaron significativamente más con VE/AC que con EEC/AMP mientras que la globulina fijadora de hormonas sexuales aumentó más con EEC/AMP. Los niveles de LH y FSH disminuyeron significativamente. Los niveles de testosterona total y de dihidroepiandrosterona se mantuvieron estables. Los niveles séricos totales de levotiroxina incrementaron significativamente pero la TSH y la triyodotiroxina se mantuvieron estables. Los parámetros de coagulación no cambiaron. La angiotensina aumentó mientras que la actividad de la renina plasmática y la tensión arterial se mantuvieron estables.

**Conclusión:**

Se concluye que ambos VE/AC y EEC/AMP producen efectos metabólicos favorables. Un mejor perfil lipídico compatible con un menor riesgo cardiovascular se observa con el esquema de VE/AC. Niveles estrogénicos circulantes mayores pueden explicar esta observación.

## FALLA EN LA FUNCION OVARICA Y FACTORES DE RIESGO PARA ATEROSCLEROSIS EN MUJERES PRE-MENOPAUSICAS. Reijo Punnonen et al. Maturitas 27 (1997) 231-238

### Resumen

#### OBJETIVOS

El propósito de este estudio es obtener información sobre la posible relación entre la falla en la función ovárica y los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

#### Material y métodos:

Los niveles séricos plasmáticos, cambios histológicos, fibrinolíticos, y bioquímicos en la íntima de las arterias uterinas fueron investigados en la mujer premenopáusica con ciclos irregulares, y los resultados fueron comparados con aquellos de mujeres con ciclos menstruales normales. Además estos mismos parámetros fueron estudiados en las mujeres postmenopáusicas con TRH y sin TRH. En total 64 pacientes hysterectomizadas por patología benigna fueron incluidas en este estudio.

#### Resultados:

La concentración plasmática de fibrinógeno fue significativamente mayor en mujeres con ciclos menstruales irregulares comparado con las mujeres con ciclos regulares. En las mujeres con ciclos irregulares el grosor de la íntima arterial esclerótica fue un hallazgo significativamente más común que en las mujeres con ciclos regulares. Se observó una correlación significativamente positiva entre la concentración plasmática de fibrinógeno y el contenido de colesterol esterificado en la íntima en las mujeres con una arteria uterina esclerótica o más gruesa.

#### Conclusión:

Estos datos sugieren un importante papel de la función ovárica normal en la prevención de la arterioesclerosis.

## EFFECTOS DEL ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA EN FORMA CONTINUA SOBRE EL METABOLISMO LIPOPROTEICO EN LA MUJER POSTMENOPAUSICA QUE RECIBE TERAPIA ESTROGENICA. Akihiko Wakatsuki, Yusuke Sagara. Maturitas 25 (1996) 35-44

### Resumen

#### OBJETIVO:

Investigar los efectos benéficos del acetato de medroxi-progesterona (AMP) sobre los efectos benéficos de la terapia estrogénica sobre el metabolismo lipídico en la mujer postmenopáusica.

#### METODOS:

Se le administró a mujeres postmenopáusicas estrógenos equinos conjugados (EEC) 0.625 mg al día por tres meses (grupo 1) o EEC 0.625 mg al día combinados con AMP 2.5 mg (grupo 2) o niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas, apolipoproteínas, hormonas sexuales esteroideas, y actividad de la lecitina colesterol acil transferasa (LCTA) fueron medidas. La actividad de la lipoproteinlipasa (LPL) y de la triglicérido lipasa hepática (THL) fue determinada en plasma heparinizado. Los cambios en las concentraciones lipídicas y las actividades enzimáticas fueron evaluados en cada grupo.

#### RESULTADOS:

Las LDL, la concentración de apolipoproteína B, y la actividad de la LCAT fueron significativamente menores en los tres

grupos tratados. Los niveles de HDL, HDL2, HDL3 así como los niveles de apolipoproteína A1 y A2 fueron significativamente más altos en los grupos 1 y 2. El promedio de disminución de estos parámetros está relacionado con la dosis de AMP. Los niveles de triglicéridos en las HDL y HDL2 fueron significativamente mayores en el grupo 1. Los niveles de triglicéridos en plasma, VLDL, LDL, HDL3 y colesterol VLDL y actividad de la LPL no se vieron afectados. La actividad de la THL fue inhibida significativamente en los grupos 1 y 2. El AMP produce un aumento de dosis dependiente en la actividad de la THS. Se observó una correlación significativamente negativa entre la concentración de colesterol HDL y la actividad de la THL ( $r=0.58$  p menor de 0.001).

#### Conclusiones:

La administración de AMP a 2.5 mg no tiene un efecto adverso sobre los cambios producidos en el metabolismo de las VLDL-LDL por los estrógenos. Sin embargo hay un efecto negativo dosis dependiente del AMP sobre el metabolismo de las HDL por un incremento en la actividad de la THL, y la dosis de 5 mg interfiere con los efectos favorables de los estrógenos sobre los lípidos en la mujer postmenopáusica.

## CASOS CLINICOS

El comité Editorial de la Revista Colombiana de Menopausia, con el fin de hacer un aporte en la Educación Continua, decide abrir esta sección “De Casos Clínicos”, los cuales contienen un juego de preguntas con varias respuestas posibles, destinadas a poner a prueba la comprensión de los lectores sobre el tema y que apliquen sus conocimientos a situaciones clínicas representativas.

Este programa se presenta bajo los auspicios del Colegio Médico y Cirujanos de la Universidad de Columbia, derechos cedidos por Laboratorios Wyeth Inc.

El programa se ha diseñado de tal forma que cada pregunta va acompañada de una explicación de las respuestas, respaldado por una bibliografía. Esperamos comentarios al respecto.

## SEÑALES Y SINTOMAS DE LA DEFICIENCIA DE ESTROGENO

### PREGUNTAS

Lea las siguientes preguntas e indique la respuesta o respuestas que seleccione para cada una. La clave para las respuestas y los comentarios comienzan en la página 14.

#### Pregunta 1

Una mujer de 52 años de edad presentó su último período menstrual hace 15 meses. Actualmente presenta bochornos caracterizados por diaforesis profusa y enrojecimiento facial. Los síntomas ocurren con mayor frecuencia durante la noche, dando lugar a que deba cambiar las ropas de cama dos veces por noche.

También ocurre a veces durante el día mientras se encuentra en su trabajo, cosa que la paciente encuentra muy embarazosa. ¿Cuál de las siguientes respuestas fisiológicas podría ser la causa de estos síntomas?

- A. Disfunción térmica central
- b. Vasoconstricción periférica
- c. Aumento de la temperatura basal.
- D. Secreción pulsátil de hormona luteinizante.

#### Pregunta 2

Una mujer de 46 años de edad informa que no ha presentado cuatro períodos menstruales durante el último año. Ha notado bochornos intermitentes, que cada vez en cuando son intensos. Busca consejos con respecto al manejo no farmacológico de sus síntomas vasomotores. ¿Cuáles de los siguientes podría ser el consejo más acertado?

- A. Evitar el chocolate
- b. Mantener un ambiente más cálido
- c. Mantener un ambiente más fresco
- d. Evitar sobrecalentarse durante el ejercicio.

#### Preguntas 3-6

Entre las siguientes mujeres amenorreicas, indique (VERDADERO/FALSO) si los síntomas de cada una podría ser atribuidos a la menopausia.

3. Una investigadora danesa de 49 años de edad, con una buena salud general, que observa que ha tenido problemas recientemente en analizar datos

4. Una mujer japonesa de 53 años de edad, que se queja de rigidez de los hombros, dolor de cabeza y mareos.

5. Una mujer francesa de 52 años de edad, que recientemente ha notado reaccionar mas emocionalmente durante desacuerdos matrimoniales de menor importancia por primera vez en sus 30 años de matrimonio.

6. Una mujer estadounidense de 60 años de edad, que ha notado una dificultad progresiva con incontinencia por urgencia durante el último año.

#### Pregunta 7

Una mujer de 49 años de edad, menopáusica desde hace cuatro años, se queja durante su examen anual de dificultades con la memoria a corto plazo. No presenta síntomas vasomotores, goza de buena salud general y no usa terapia de reemplazo hormonal (THR). ¿Cuál de los siguientes podría ser un enfoque razonable para esta paciente?

- A. Referirla para un examen neurológico.
- B. Iniciar la THR a dosis elevadas (1,25 mg de estrógenos conjugados)
- c. Iniciar la THR a dosis bajas (0,625 mg de estrógenos conjugados)
- d. No se indica tratarla ni referirla.

#### Pregunta 8

Una mujer de 48 años de edad, que presenta buena salud general, comunica una historia de 5 meses de amenorrea acompañada de bochornos ocasionales, pero ningún otro síntoma de menopausia. Debido a que su madre presentó una depresión significativa concurrentemente con la menopausia, la paciente se preocupa de que ella también desarrollará depresión. ¿Cuál de las siguientes declaraciones describe mejor el riesgo de una depresión intensa en mujeres menopáusicas?

A. La mayoría de las mujeres menopáusicas desarrollan un trastorno depresivo.

B. El riesgo de trastorno depresivo se duplica durante la menopausia.

C. El riesgo de trastorno depresivo no aumenta significativamente durante la menopausia.

D. El riesgo de trastorno depresivo se reduce durante la menopausia.

### Pregunta 9

Una mujer de 55 años de edad se queja de sentimientos intermitentes de tristeza profunda durante los últimos 5 meses. Fue hysterectomizada hace 3 años y toma 1 mg de estradiol diariamente. Duerme unas 8 horas por noche, participa en una clase de ejercicios con danza al menos 3 veces por semana y no ha presentado cambios en el apetito ni en el peso corporal. No alberga ideas de suicidio. Su ambiente social ha sido estable a excepción de la jubilación de su esposo hace 8 meses. ¿Cuál de estos factores probablemente esté contribuyendo a sus síntomas depresivos?

A. Su edad

b. Su rutina de ejercicios

c. El uso de estradiol

d. La jubilación del esposo.

### Pregunta 10

Una mujer de 62 años de edad, casada, que pasó la menopausia hace 7 años, busca consejo médico por problemas sexuales. Sus bochornos desaparecieron hace 3 años y no tiene otras quejas médicas. ¿Cuál de los siguientes problemas sexuales se asocia más claramente con la pérdida de estrógeno después de la menopausia?

A. Trastorno de fase de deseo

b. Anorgasmia

c. Dispareunia

d. Pérdida de la libido

### Pregunta 11

Una mujer de 52 años de edad, menopáusica, presenta bochornos incapacitantes. Su historial médico incluye hipertensión y una historia de embolia pulmonar de etiología desconocida. ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas se recomienda para esta paciente?

A. Propanolol

b. Clonidina

c. Estrógeno

d. Estrógeno y progestina

### Pregunta 12

Una mujer de 58 años de edad cesó de tener sus períodos menstruales a los 49 años. En ese entonces presentó bochornos leves, que se resolvieron con el tiempo sin necesidad de tratamiento. Sin embargo, ahora presenta síntomas que empeoran progresivamente y se queja de dispareunia, picazón del introito y ardor, que afectan su desempeño sexual. Pide terapia hormonal para aliviar los síntomas. Antes de considerar el reemplazo de estrógeno, ¿Cuál de los siguientes hallazgos de laboratorio debe obtenerse de esta paciente?

A. Hormona folículoestimulante (FHS)

b. Estradiol

c. Estradiol y FHS

d. Cultivo vaginal

## RESPUESTAS

### Pregunta 1 (Causa Fisiológica de los Bochornos)

Una mujer de 52 años de edad presentó su último período menstrual hace 15 meses. Actualmente presenta bochornos caracterizados por diaforesis profusa y enrojecimiento facial. Los síntomas ocurren con mayor frecuencia durante la noche, dando lugar a que deba cambiar las ropas de cama dos veces por noche. También ocurre a veces durante el día mientras se encuentra en su trabajo, cosa que la paciente encuentra muy embarazosa. ¿Cuál de las siguientes respuestas fisiológicas podría ser la causa de estos síntomas?

A. Disfunción térmica central

b. Vasoconstricción periférica

c. Aumento de la temperatura basal.

D. Secreción pulsátil de hormona luteinizante.

### COMENTARIOS:

El rubor y la sudoración súbitos, es decir, los bochornos, son los síntomas más comunes y característicos de la menopausia, comunicándose su ocurrencia en hasta tres cuartos de las mujeres menopáusicas. El inicio de los síntomas puede ser sutil, pero tienden a intensificarse a medida que la función ovárica declina durante el curso del climaterio. En algunas mujeres, los síntomas vasomotores comienzan a ocurrir

mientras los ciclos menstruales todavía son regulares, mientras que otras los presentan cuando los períodos se vuelven irregulares o cuando han cesado completamente. Los síntomas pueden persistir entre varios meses y algunos años.

Los síntomas vasomotores se observan tanto con la menopausia natural como con la quirúrgica; las concentraciones plasmáticas de estradiol después de la ooforectomía previa a la menopausia son similares a las observadas después de la menopausia natural. Aunque la severidad y frecuencia de los síntomas vasomotores son individualmente muy variables entre pacientes, pueden ser sumamente molestas. En algunos casos, los bochornos pueden afectar enormemente la calidad de la vida. Estos episodios pueden ser física y emocionalmente agotadores y pueden interferir seriamente con el trabajo, la vida familiar y las relaciones sociales. No es posible prever qué pacientes están dispuestas a los bochornos, pero se ha descubierto que las asintomáticas presentan un peso corporal medio mayor y un porcentaje mayor del peso corporal ideal, así como concentraciones mayores de estrógeno circulan total. Puede ser que las mujeres más delgadas presenten más síntomas porque su producción periférica de estrógenos en tejidos adiposos es menor.

Los síntomas vasomotores de la menopausia parecen atribuirse a una disfunción del centro termorregulador cerebral, situado en el hipotálamo con un ajuste súbito descendente del termostato hipotalámico. Los cambios fisiológicos que acompañan a esta disfunción térmica central menopáusica incluyen vasodilatación periférica cutánea, reducción de la temperatura corporal basal, aumento del pulso y sudoración. No hay cambio en la presión arterial ni en el ritmo cardíaco.

Los cambios fisiológicos de la diaforesis y vasoconstricción son el resultado de funciones simpáticas periféricas diferentes: las fibras coligicas simpáticas excitan a las glándulas sudoríparas, mientras que las neuronas alfaadrenergíticas controlan la vasoconstricción periférica. Ambas respuestas reducen la temperatura, las mujeres responden al inicio de

los bochornos tratando de refrescarse abriendo ventanas y puertas o sacándose las ropas en exceso, aunque no haya habido un aumento real en la temperatura basal.

La ocurrencia de síntomas vasomotores se relaciona con la liberación pulsátil de hormonas luteinizante (LH) desde la hipófisis, aunque no ha establecido su correlación con la liberación temporal del pulso de LH con los síntomas vasomotores sugiere que la liberación de LH puede desencadenar una disfunción termorreguladora. Sin embargo, ni la LH ni la mayor actividad hipofisiaria son responsables de los bochornos, ya que estos síntomas también pueden ocurrir en pacientes que han sido sometidas a hipofisectomía quirúrgica, que tienen concentraciones bajas de gonadotropina y que no presentan una liberación pulsátil de LH.

## BIBLIOGRAFIA

1. Casper RF y Col. Menopausal flushes: a neuroendocrine link with pulsatile luteinizing hormone secretion. *Science* 1979; 205: 823-825.
2. Chakravarti S, Collins WP, Newton JR y Col. Endocrine changes and Symptomatology after oophorectomy in premenopausal women. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84: 769-775.
3. Ertik Y, Meldrum DR, Judd HL. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flushes. *Obstet Gynecol* 1982; 59(4): 403-407.
4. Kronenberg F, Downey JA. Thermoregulatory physiology of menopausal hot flashes: a review. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65: 1312-1324.
5. Molnar GW. Investigation of hot flashes by ambulatory monitoring. *Am J Physiology* 1979; 237: R306-R310.
6. Mulley G y Col. Hot flashes after hypophysectomy. *BMJ* 1977; 2: 1062.
7. Sturdee DW y Col. Physiological aspects of menopausal hot flush. *BMJ* 1978; 2: 79-80.
8. Tataron IV y Col. Objective techniques for the assessment of postmenopausal hot flashes. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 340-344.

---

### Pregunta 2 (Manejo de los Bochornos)

Una mujer de 46 años de edad informa que no ha presentado cuatro períodos menstruales durante el último año. Ha notado bochornos intermitentes, que cada vez en cuando son intensos. Busca consejos con respecto al manejo no farmacológico de sus síntomas vasomotores. ¿Cuáles de los siguientes podría ser el consejo más acertado?

- A. Evitar el chocolate
- b. Mantener un ambiente más cálido
- c. Mantener un ambiente más fresco
- d. Evitar sobrecalentarse durante el ejercicio.

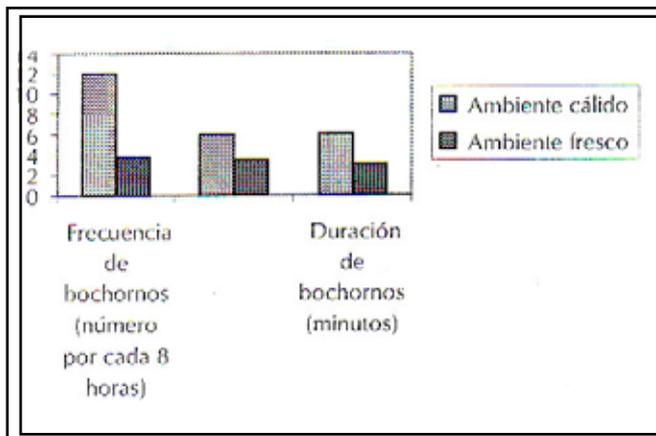
### COMENTARIOS:

Los bochornos con frecuencia ocurren espontáneamente, sin que se pueda observar un factor desencadenante; en particular, tienden a ser más frecuentes e intensos por la noche. Aún así, algunas mujeres comunican factores precipitantes específicos, entre ellos el estrés psicológico; el tiempo cálido y húmedo: un espacio confinado; la ingestión de cafeína, alcohol y comidas picantes, aunque ninguno de ellos ha sido

evaluado sistemáticamente, no se sabe qué papel desempeñarían otros factores como los genéticos, la dieta y el ejercicio en la ocurrencia de síntomas vasomotores.

Cualquiera que sea la causa precipitante, se ha establecido claramente que la terapia de reemplazo de estrógenos resolverá los síntomas vasomotores debidos a la deficiencia menopáusica de estrógeno. Sin embargo, algunas mujeres no pueden o han decidido no usar tratamientos farmacológicos. Tales mujeres tal vez se beneficien de la recomendación de mantener un ambiente más fresco, ya que hay evidencia de que una reducción en la temperatura ambiente puede ayudar a reducir la ocurrencia de bochornos, especialmente durante el sueño. Los estudios bajo condiciones de temperatura controlada demostraron que en un ambiente fresco (19° C), las mujeres presentan significativamente menos bochornos y éstos son menos intensos que en un ambiente cálido (31° C) (Figura 2.1). Dados estos hallazgos, también se puede aconsejar a las mujeres que presentan bochornos que usen ropas en capas, que puedan quitarse y reemplazarse con facilidad, y que eviten las ropas muy calientes.

**Figura 2.1** Variación de los bochornos a temperatura ambiente cálida comparada con temperatura ambiente fresca



Para las mujeres que desean evitar el tratamiento farmacológico, puede ser útil mantener un ambiente fresco para reducir los bochornos. El gráfico muestra la frecuencia, intensidad y duración medias ( $\pm 1$  DEM) de los bochornos a temperatura ambiente cálida (31°C) y fresca (19°C). \* $P < 0.005$ . Las unidades de la ordenada (eje y) varían con el parámetro, como se indica. (Adaptada de: Kroenberg F. Hot flushes, en Lobo RA (ed), Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects. Nueva York: Raven Press, 1994, pág 97-117; datos tomados de: Kroenberg F, Barnard RM, Modulation of menopausal hot flashes by ambient temperature. J. Therm Biol 1992; 17: 43-49).

Aunque no se cuenta con datos científicos que impliquen a ciertos alimentos en los bochornos, probablemente no se haga ningún daño al eliminar los alimentos u otras sustancias sospechosas de agravar los síntomas. El efecto del ejercicio no se ha definido completamente, pero se cuenta con evidencia preliminar que indica que en realidad podría aliviar la sintomatología vasomotriz.

Otra intervención no farmacológica que puede ser de utilidad para las mujeres con síntomas vasomotores es evitar el estrés. Aunque no precipiten los bochornos, las tensiones en el hogar y en el trabajo pueden hacer que los síntomas sean aún más difíciles de tolerar emocionalmente.

## BIBLIOGRAFIA

- Hammar M, Berg G, Lindgren R, Does physical exercise influence the frequency of postmenopausal hot flushes? Acta Obstet Gynecol Scand 1990; 69: 409-412.
- Kroenberg F. Hot flushes, en Lobo RA (ed), Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects. Nueva York: Raven Press, 1994, pág 97-117.
- Kroenberg F. Hot flushes: epidemiology and physiology. Ann NY Acad Sci 1990; 592: 52-86.

## Preguntas 3-6 (Síntomas de la menopausia)

Entre las siguientes mujeres amenorreicas, indique (VERDADERO/FALSO) si los síntomas de cada una podría ser atribuidos a la menopausia.

(Verdadero) 3. Una investigadora danesa de 49 años de edad, con una buena salud general, que observa que ha tenido problemas recientemente en analizar datos

(Verdadero) 4. Una mujer japonesa de 53 años de edad, que se queja de rigidez de los hombros, dolor de cabeza y mareos.

(Verdadero) 5. Una mujer francesa de 52 años de edad, que recientemente ha notado reaccionar mas emocionalmente durante desacuerdos matrimoniales de menor importancia por primera vez en sus 30 años de matrimonio.

(Verdadero) 6. Una mujer estadounidense de 60 años de edad, que ha notado una dificultad progresiva con incontinencia por urgencia durante el último año.

## COMENTARIOS:

Uno de los desafíos de atender a las mujeres menopáusicas es que no existe una serie única, claramente definida, de síntomas comparados por todas las pacientes. Aunque algunas no presentan síntomas específicos durante el climaterio,

otras pueden sufrir una constelación de síntomas somáticos, psicossomáticos o psicológicos. Las diversas pacientes pueden presentar números y grados diferentes de estos síntomas, y el patrón de los síntomas pueden cambiar en una misma mujer durante el transcurso de los años del climaterio.

Ciertos síntomas, como los bochornos, se relacionan evidentemente con la deficiencia de estrógeno. La causa de otros síntomas de la menopausia se entiende menos. Entre tales síntomas se encuentran particularmente la depresión, la irritabilidad, la pérdida de la libido o deseo sexual, la falta de memoria, la dificultad en concentrarse y otros cambios cognitivos y psicológicos. Algunos de ellos pueden surgir de cambios fisiológicos y neuroendocrinos asociados con el climaterio y/o el envejecimiento; otros pueden ser influidos por los factores psicosociales que acompañan a la transición del estado reproductivo al no reproductivo.

Las influencias culturales, la variabilidad biológica entre las diferentes razas, los factores psicológicos y los sociológicos ejercen un enorme impacto sobre el significado, la experiencia y la sintomatología de la menopausia. Aunque los síntomas agudos más comunes de la menopausia son los vasomotores, de ninguna manera son universales. Por ejemplo, las investigaciones antropológicas conducidas de 1981 a 1984 indican que, aunque el 65% de las mujeres canadienses comunicaron

por lo menos un sofoco en algún momento durante la menopausia, sólo un 20% de las mujeres japonesas comunicaron tal síntoma. Los dolores de cabeza y los hombros rígidos, sin embargo, fueron comunicados por el 28% y el 52% de las mujeres japonesas, respectivamente. Es digno de nota que, a medida que las mujeres japonesas adoptan un estilo de vida más occidental, los informes sobre la incidencia de sintomatología vasomotriz menopáusica (y la voluntad de hablar de tales síntomas) también están aumentando.

Muchas mujeres comunican una serie de cambios cognitivos y del comportamiento alrededor de la época de la menopausia, que incluyen quejas tales como dificultades para concentrarse, irritabilidad, disforia y labilidad emocional. Sin embargo, hay controversia sobre el grado hasta el cual tales quejas se relacionan con los cambios hormonales del climaterio. Un punto de vista psiquiátrico común es que los factores socioculturales y familiares que surgen del cambio desde el estado reproductivo hasta el no reproductivo son más im-

portantes que los cambios fisiológicos. Esta perspectiva sostiene que la menopausia no ejerce un efecto negativo sobre la salud de la mujer; en realidad, los estudios de la población sugiere que la morbilidad psiquiátrica es más común en los cinco años previos a la menopausia que después de ella.

Por otra parte, existe evidencia clara de que las hormonas afectan el sistema nervioso central, y una variedad de estudios clínicos ha notado un efecto de "tónico mental" con la terapia de reemplazo hormonal.

Las fluctuaciones menopáusicas en el estrógeno dan lugar a cambios sintomáticos y urodinámicos en las vías urinarias inferiores, con un aumento en la incidencia de síntomas urinarios, incluso incontinencia. Un estudio realizado en la Clínica Dulwich de la Menopausia, en Gran Bretaña, observó que el 20% de las pacientes que asistían a la clínica para obtener terapia de reemplazo hormonal se quejaban de urgencia intensa y casi el 50% se quejaban de incontinencia por estrés.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ballinger CB. Psychiatric aspects of the menopause. *Br J Psychiatry* 1990; 156: 773-787.
2. Birge SJ. The role of estrogen deficiency in the aging central nervous system, en Lobo RA (ed). *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and clinical Aspects*. Nueva York: Raven Press, 1994; 153-157.
3. Cardozo LD, Tapp A, Versi E. The lower urinary tract in peri-and postmenopausal women in the urogenital oestrogen deficiency syndrome, en Samsione GN, Bonne Eriksen P (ed). *The Management of the Menopause and Postmenopausal Years*. Lancaster: MTP Press Ltd, 1987; 1976.
4. Lock M. Menopause in cultural context. *Exp Gerontol* 1994; 29(3/4): 307-317.
5. McKinlay S, Jeffreys M. The menopausal Syndrome. *Br J Prevent Social Med*. 1974; 28: 108-115.
6. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988; 13(4): 345-357.
7. Smith RNJ, Study JW. Estrogens and depression in women en Lobo RA (ed). *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. Nueva York: Raven Press, 1994; 129-136.
8. Whitehead M, Godfree V. *Hormone Replacement Therapy: Your Questions Answered*, Edimburgo: Churchill Livingstone, 1992.

### Pregunta 7 (Pérdida de la Memoria a Corto Plazo)

Una mujer de 49 años de edad, menopáusica desde hace cuatro años, se queja durante su examen anual de dificultades con la memoria a corto plazo. No presenta síntomas vasomotores, goza de buena salud general y no usa terapia de reemplazo hormonal (THR). ¿Cuál de los siguientes podría ser un enfoque razonable para esta paciente?

A. Referirla para un examen neurológico.

B. Iniciar la THR a dosis elevadas (1,25 mg de estrógenos conjugados)

\*c. Iniciar la THR a dosis bajas (0,625 mg de estrógenos conjugados)

d. No se indica tratarla ni referirla.

### COMENTARIOS:

Los problemas de la memoria a corto plazo se han comunicado con frecuencia en asociación con la menopausia, y hay evidencia creciente que sugiere que tales déficits de memoria son resultado de la declinación en las concentraciones de estrógeno. En modelos animales, se ha demostrado que la deficiencia de estrógeno ejerce efectos significativos sobre el sistema nervioso central. La mayoría de las funciones de la memoria se relacionan con el sistema colinérgico, que incluyen el hipotálamo, el hipocampo, el sistema límbico y la corteza cerebral. Estas son las células que sufren los primeros cambios durante el desarrollo de la demencia senil del tipo Alzheimer. Aunque los estudios en el ser humano no son escasos, los estudios en animales han demostrado mejoras notables en la función de la memoria cuando se administró dehidroepiandrosterona (DHEA), que es convertida metabólicamente a estrógeno. Además, se sabe que la DHEA contribuye a la producción de estrógeno en mujeres postmenopáusicas y que su concentración sérica es menor en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

Varios estudios previos comunicaron mejoría en la memoria después de la administración de estrógeno, pero las respuestas fueron subjetivas y no se distinguieron del contexto del alivio de otros síntomas menopáusicos. Sin embargo, más recientemente, Kampen y Sherwin comunicaron los resultados de pruebas para investigar los efectos del estrógeno sobre la memoria verbal de mujeres por lo menos dos años postmenopáusicas (Cuadro 2.1). Las mujeres que tomaban estrógeno obtuvieron resultados significativamente más altos en las pruebas de lectura para la memoria inmediata y demorada de párrafos, en comparación con las que no recibían estrógeno. Otros investigadores comunicaron que las mujeres con menopausia quirúrgica a quienes se administró estrógeno postoperatoriamente mantuvieron sus clasificaciones en varias pruebas de la memoria y de razonamiento abstracto; estas funciones disminuyeron en mujeres ooforectomizadas que recibieron placebo. Estos resultados fueron obtenidos también en otro estudio en el cual pacientes ooforectomizadas tratadas con estrógeno presentaron clasificaciones más altas en una tarea de pares asociados (para medir la capacidad de aprender cosas nuevas) y recuerdo inmediato de párrafos (medida de la memoria a corto plazo). La mayoría de las pacientes en estos estudios recibían 0.625 mg de estrógenos conjugados.

**Cuadro 2.1** Clasificaciones de pruebas de la memoria verbal

	Usuarías de estrógeno	No usuarias
Recuerdo inmediato del párrafo	22,66±4,62	20,52±5,74*
Recuerdo demorado del párrafo	19,70±5,48	16,40±6,17*
Pares asociados inmediatos	33,71± 5,15	34,40± 5,55
Pares asociados demorados	12,14±1,98	12,35± 2,35
Recuerdo inmediato de prueba de recuerdo selectivo	53,30±6,83	54,62± 6,76
Recuerdo demorado de prueba de recuerdo selectivo	7,75±2,53	7,92±3,39

Los datos se presentan como medidas  $\pm$  DE. \* $\neq$  0.05

La evidencia sugiere que la memoria verbal mejora con la terapia de reemplazo de estrógenos en las mujeres postmenopáusicas. (Adaptado de: Kampen DL, Sherwin BB. Estrogen use and verbal memory in health postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994; 981: 983.

Los resultados de estos estudios clínicos apoyarían una prueba del estrógeno en la paciente descrita en la pregunta. Sería más apropiado iniciar la terapia a la dosis inicial convencional más baja (es decir, 0,625 mg de estrógenos conjugados), aumentando la dosis si fuese necesario para controlar los síntomas de modo adecuado o si se indicara una dosis más alta por alguna otra razón, por ejemplo, para proporcionar protección contra la pérdida osteoporótica de masa ósea.

### BIBLIOGRAFIA

1. Birge SJ. The role estrogen deficiency in the aging central nervous system, en Lobo RA (ed). *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Spects*. Nueva York: Raven Press 1994; 153-157.
2. Kampen DL, Sherwin BB. Estrogen on memory function in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 979-983.
3. Phillips S, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1991; 17: 485-495.
4. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1988, 10: 325-335.
5. Sherwin BB, Phillips S. Estrogen and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592: 474-475.

### Pregunta 8 (Riesgo de Trastorno Depresivo)

Una mujer de 48 años de edad, que presenta buena salud general, comunica una historia de 5 meses de amenorrea acompañada de bochornos ocasionales, pero ningún otro síntoma de menopausia. Debido a que su madre presentó una depresión significativa concurrentemente con la menopausia, la paciente se preocupa de que ella también desarrollará depresión. ¿Cuál de las siguientes declaraciones describe mejor el riesgo de una depresión intensa en mujeres menopáusicas?

A. La mayoría de las mujeres menopáusicas desarrollan un trastorno depresivo.

B. El riesgo de trastorno depresivo se duplica durante la menopausia.

C. El riesgo de trastorno depresivo no aumenta significativamente durante la menopausia.

D. El riesgo de trastorno depresivo se reduce durante la menopausia.

### COMENTARIOS:

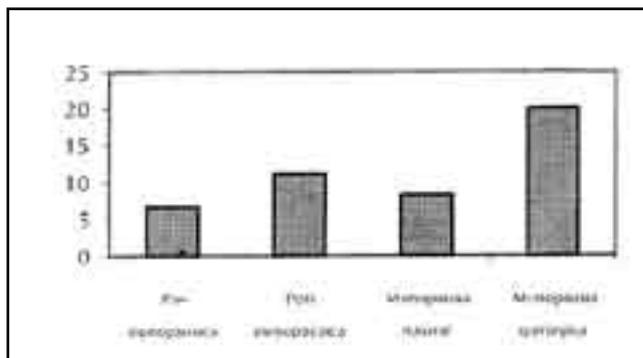
Los síntomas psiquiátricos son más comunes en las mujeres que en los hombres, pero no existe evidencia firme de que la depresión clínica sea más común durante la menopausia. La asociación histórica, especialmente la que hacen sea más común durante la menopausia. La asociación histórica, especialmente la que hacen los ginecólogos, entre la depresión y la menopausia (la denominada “melancolía involucional”) puede haber surgido de observaciones de un grupo autoseleccionado de mujeres que se presentaron a sus médicos con “síntomas menopáusicos” que incluían depresión. Sin embargo, se ha demostrado que el riesgo de desarrollar un trastorno afectivo durante la menopausia es similar al riesgo en otros momentos de la vida de una mujer.

Numerosos estudios sugieren que la llegada al climaterio no se asocia con una incidencia mayor de depresión. En una encuesta realizada por Smith sobre acontecimientos en la vida de pacientes psiquiátricas durante el año previo a la hospitalización en instituciones mentales, más mujeres en el grupo testigo (mentalmente sanas) habían llegado a la menopausia durante el año previo que las pacientes psiquiátricas. De modo similar, Tait y col. no hallaron una relación temporal directa entre la menopausia y el inicio de la enfermedad psiquiátrica entre mujeres internadas en una institución psiquiátrica por primera vez.

Las encuestas en la población general, llevadas a cabo para evitar el sesgo aparente hacia la patología que podría encontrarse entre pacientes que asisten a clínicas, también confirmaron la ausencia de un exceso de depresión entre las mujeres durante la menopausia. En efecto, las quejas psiquiátricas, como el nerviosismo, la depresión, la irritabilidad y el dolor de cabeza han demostrado ser más comunes en mujeres menores de 45 años cuyos ciclos menstruales se están volviendo irregulares. Los resultados de la encuesta de Neugarten y Kraines sugirieron que la sintomatología psicológica alcanzó un máximo en la pubertad, mientras que las quejas somáticas eran más comunes durante la menopausia.

Estos resultados fueron confirmados por Jaszmann y col., en una encuesta de 3.000 mujeres holandesas. Los investigadores hallaron que las quejas de síntomas vasomotores predominaban en las mujeres postmenopáusicas, mientras que las quejas psicológicas eran más prominentes entre las mujeres en la fase perimenopáusicas. Las encuestas que se enfocan en la sintomatología psiquiátrica comunicaron resultados similares. McKinlay y col., hallaron que entre 2.500 mujeres de 45 a 55 años de edad, la depresión no era más común en las mujeres con menopausia natural y era levemente menos prevalente que en las pacientes perimenopáusicas (Fig 2.2). Una desviación altamente significativa desde este patrón se observó en las mujeres con menopausia quirúrgica, que presentaron depresión al doble de incidencia que los otros grupos. Se pensó que la pérdida abrupta de estrógeno que ocurrió con la ooforectomía, cuyo profundo efecto sobre la actividad neurotransmisora cerebral es conocido, contribuiría a este fenómeno.

Figura 2.2. Estado menstrual y depresión Promedio del índice de depresión por muestra



El gráfico indica la relación entre el estado menstrual y la depresión en mujeres de 46-57 años de edad, 1984-1984 (Adaptado de: McKinlay JB, McKinlay SM, Brambilla D. The relative contributions of endocrine changes and social circumstances to depression in mid-aged women. J Health Soc. Behav. 1987: 328-353.

Las quejas físicas asociadas con la menopausia pueden aumentar la vulnerabilidad a los trastornos psiquiátricos, especialmente en mujeres con una historia previa de problemas psiquiátricos. Sin embargo, los síntomas vasomotores, especialmente los sudores nocturnos resultantes de la deficiencia de estrógeno, pueden interferir con los patrones normales del sueño y dar lugar a una mayor irritabilidad y a una declinación en el funcionamiento diurno eficiente, finalmente causando síntomas de depresión. La terapia estrogénica normalmente es eficaz para resolver, por extensión, las secuelas psicológicas de los trastornos del sueño.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ballinger CB. Psychiatric aspects of the menopause. Br J Psychiatry 1990; 156: 773-787.
2. Jaszman L, Van Lith ND, Zaat JCA. The perimenopausal symptoms: the statistical analysis of a survey. Med Gynaecol Sociol 1969; 4: 268-277.
3. McKinlay JB, McKinlay SM, Brambilla D. The relative contributions of endocrine changes and social circumstances to depression in mid-aged women. J Health Soc. Behav. 1987; 28: 345-365.
4. Neugarten BL, Kraines RJ. "Menopausal symptoms" in women of various ages. Psychosomatic Med 1965; 27: 266-273.
5. Smith WG. Critical life-events and prevention strategies in mental health. Arch Gen Psychiatry 1971; 25: 103-109.
6. Tait AC, Harper J, McCalatchey WT. Initial psychiatric illness in involuntal women. I. Clinical aspects. J Mental Sci 1975; 103: 132-145.
7. Winokur G. Depression in the menopause. Am J Psychiatry 1973; 130: 92-93.

### Pregunta 9 (Síntomas Depresivos)

Una mujer de 55 años de edad se queja de sentimientos intermitentes de tristeza profunda durante los últimos 5 meses. Fue histerectomizada hace 3 años y toma 1 mg de estradiol diariamente. Duerme unas 8 horas por noche, participa en una clase de ejercicios con danza al menos 3 veces por semana y no ha presentado cambios en el apetito ni en el peso corporal. No alberga ideas de suicidio. Su ambiente social ha sido estable a excepción de la jubilación de su esposo hace 8 meses. ¿Cuál de estos factores probablemente esté contribuyendo a sus síntomas depresivos?

- A. Su edad
- b. Su rutina de ejercicios
- c. El uso de estradiol
- \*d. La jubilación del esposo.

### COMENTARIOS:

La edad, en sí, no se asocia con la depresión. Aunque en un estudio se demostró que las primeras hospitalizaciones por trastornos afectivos eran levemente más comunes entre mujeres que entre hombres de 45 a 55 años de edad, el trastorno afectivo tendió a declinar en los años posteriores a la menopausia. El ejercicio, en vez de contribuir a la depresión, tiene un efecto antidepressivo en la mayoría de los individuos.

La ausencia de síntomas vasomotores o trastornos del sueño en esta paciente sugiere que la terapia de reemplazo de estrógeno es adecuada. Los síntomas depresivos no son un efecto secundario común de la terapia estrogénica; en realidad, el uso de estradiol ha demostrado mejora en el estado de ánimo en las mujeres que no están clínicamente deprimidas. Pocos son los estudios controlados que se han enfocado en el efecto del estrógeno sobre la depresión clínica. Sin embargo, un estudio que examinó el impacto de implantes de estradiol y testosterona sobre la ansiedad, los trastornos somáticos, los sentimientos de inadecuación y la depresión en un grupo de mujeres perimenopáusicas halló reducciones significativas en las puntuaciones de la depresión y ansiedad en grupos que recibieron estradiol solo o estradiol con testosterona.

Una transición importante en la vida que coincide con los años menopáusicos de la paciente puede ejercer un impacto significativo sobre su estado emocional. En la encuesta de

McKinlay y col. Sobre 2500 mujeres de 45 a 55 años de edad, los aumentos más notables en la depresión se asociaron con causas múltiples de preocupación, especialmente acerca del esposo o de otro pariente cercano. Las mujeres con estos tipos de ansiedades presentaron significativamente más probabilidad de sufrir de depresión que otras mujeres que respondieron. Entre las mujeres con síntomas físicos insignificantes, pero con preocupaciones significativas acerca de los esposos, el 17% presentaban depresión. Los mismos investigadores comunicaron ante un simposio de los Institutos Nacionales de Salud en los Estados Unidos que las mujeres cuyos esposos estaban en la casa presentaron niveles de estrés casi dobles a los de las mujeres cuyos esposos no estaban en casa (cuadro 2.2). Por consiguiente, el factor que tendría mayor probabilidad de asociarse con los síntomas depresivos de la paciente es la jubilación reciente de su esposo.

**Cuadro 2.2.** Porcentaje de mujeres para quienes los esposos son una fuente de estrés, de acuerdo con la presencia o ausencia del esposo en el hogar

Situación del esposo	Número	Porcentaje	Porcentaje como causa del estrés
No en el hogar	388	24,3	3,6
En el hogar	1208	75,7	6,3
Total	1596	1000,0	5,6

Cuadro 2.2. La jubilación reciente del esposo puede ser una causa de síntomas depresivos en las mujeres postmenopáusicas. El cuadro muestra el porcentaje de mujeres de 46 a 57 años que participaron en un estudio, para quienes los esposos eran la causa del estrés. Los datos cubren de 1981 a 1984. (Fuente: McKinlay JB, McKinlay SM. The impact of menopause and social factors on health, en Hammond CB, Haseltine FP, Schiff Y (ed), Menopause: Evaluation, Treatment, and Health Concerns. Nueva York: Alan R. Liss, Inc. 1989; 150).

## BIBLIOGRAFIA

1. Eagles JM, Whalley LJ. Ageing and affective disorders in Scotland, 1969-1978. *Br J Psychiatric* 1985; 147: 180-187.
2. McKinlay JB, McKinlay SM, Brambilla D. The relative contributions of endocrine changes and social circumstances to depression in mid-aged women. *J Health Soc. Behav.* 1987; 28: 345-365.
3. McKinlay JB, McKinlay SM. The impact of menopause and social factors on health, en Hammond CB, Haseltine FP, Schiff Y (ed), *Menopause: Evaluation. Treatment, and Health Concerns.* Nueva York: Alan R. Liss, Inc. 1989; 137-161.
4. Montgomery JC, Appleby L, Brincat M y Col. Effect of oestrogen and testosterone implants on psychological disorders in the climateric. *Lancet* 1987; 1: 297-299.
5. Smith RNJ, Study JWW. Estrogens and depressions in women, en Lobo RA (ed). *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects.* Nueva York: Raven Press. 1994; 129-136.

### Pregunta 10 (Trastornos sexuales)

Una mujer de 62 años de edad, casada, que pasó la menopausia hace 7 años, busca consejo médico por problemas sexuales. Sus bochornos desaparecieron hace 3 años y no tiene otras quejas médicas. ¿Cuál de los siguientes problemas sexuales se asocia más claramente con la pérdida de estrógeno después de la menopausia?

- A. Trastorno de fase de deseo
- b. Anorgasmia
- c. Dispareunia
- d. Pérdida de la libido

### COMENTARIOS:

La mujer menopáusica puede presentar un trastorno de fase de deseo, anorgasmia, dispareunia y pérdida de la libido. Sin embargo, la dispareunia es la única de tales afecciones que se relacionan claramente con la deficiencia menopáusica de estrógeno. Es más probable que la pérdida de la libido se relacione con la declinación concomitante en las concentraciones circulantes de testosterona, a medida que la producción y los períodos menstruales. Una variedad de factores sociales y psicológicos puede también contribuir a los trastornos sexuales.

La evaluación de los problemas sexuales exige considerar los múltiples factores que pueden afectar el comportamiento sexual. Un tema que debe considerarse en las pacientes menopáusicas es que el interés sexual puede estar presente pero puede ser afectado por la falta de oportunidad. Por ejemplo, la enfermedad de la oportunidad. Por ejemplo, la pérdida del interés o la disfunción sexual pueden dejar a la mujer con deseo sexual insatisfecho. Pfeiffer, uno de los primeros investigadores de la incidencia y de los factores determinantes del comportamiento sexual en la edad madura y en el anciano, halló que las mujeres postmenopáusicas eran sexualmente activas, pero su participación era determinada en gran parte por el interés y disponibilidad de una pareja.

Además, el clima socio-cultural tiene un efecto importante sobre la actividad sexual. Las mujeres cuyas creencias religiosas limitan la actividad sexual sólo para fines de procreación deben por consiguiente "jubilarse" al llegar la menopausia. La noción de que las relaciones sexuales se aplican

solamente a la juventud, aunque menos frecuente que algunas décadas a través, todavía y mayores que se avergozarían de sentir deseo sexual o que lo considerarían como impropio. Muchas creen que las mujeres no deben iniciar la actividad sexual y, aunque deseen el contacto físico y la intimidad, pueden decidir ignorar sus deseos sexuales.

Leiblum y Col., en un estudio conducido en 1983 en los Estados Unidos, comunicaron que las mujeres mayores creían que las opciones para la intimidad física se limitaban, por convicción, a las relaciones sexuales reales iniciadas por el hombre. Este grupo creía, en su mayoría, que el salir con hombres más jóvenes era impropio y que la actividad autosexual era inaceptable. Además, la mujer climaterica puede responder sexualmente con mayor lentitud y presentar lubricación vaginal escasa, lo que su pareja podría interpretar como falta de interés sexual. Esto puede conducir a un patrón de evitar las relaciones sexuales a menos que ambos miembros de la pareja se eduquen acerca de los cambios fisiológicos que pueden ocurrir durante la menopausia.

La dispareunia asociada con la menopausia puede ser un factor disuasivo contra el éxito de la actividad sexual. Los cálculos sobre su incidencia varían de un estudio a otro, pero puede ocurrir después que los síntomas vasomotores se han resuelto espontáneamente. Bachmann y col. comunicaron que la frecuencia de las relaciones sexuales era aproximadamente similar entre las mujeres con dispareunia en su muestra, pero la frecuencia del deseo sexual en las mujeres con dispareunia era menor en las que no presentaban dolor durante las relaciones sexuales.

La dispareunia usualmente asociada con una reducción en la lubricación vaginal, menos vasocongestión pélvica y vaginitis atrófica resultantes de la declinación menopáusica del estrógeno. Estos síntomas se alivian con el estrógeno exógeno. Studd y col. Comunicaron que la terapia con estrógenos equinos conjugados mejoraba el funcionamiento sexual en mujeres con dispareunia debida a vaginitis atrófica. Más recientemente, un estudio de la terapia con estradiol transdérmico, controlado con placebo y conducido en mujeres con síntomas climatericos, Nathorst-Boos y colaboradores comunicaron que al cabo de 12 semanas de tratamiento, un

parche que liberada 50 g de estradiol durante 24 horas influía positivamente sobre la satisfacción con la frecuencia sexual,

las fantasías sexuales, el grado de placer, la lubricación vaginal y la dispaurenia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Bachmann G, Leiblum S, Kemmann E y Col. Sexual expression and its determinants in the postmenopausal woman. *Maturitas* 1984; 6: 19-29.
2. Leiblum SR, Bachmann GA. The sexuality of the climateric woman en Eskin BA (ed). *The Menopause: Comprehensive Management*. Nueva York: Macmillan Publishing Company, 1988; 165-180.
3. Leiblum S, Bachmann G, Kemmann E y Col. Vaginal atrophy in postmenopausal women. *JAMA* 1983; 6: 249.
4. Pfeiffer E, Davis GC. Determinants of sexual behavior in middle and old age. *J Am Geriatric Soc* 1972; 20: 151-158.
5. Nathorst-Boos J, Wiklund Y, Mattsson L-A y Col. Is sexual life influenced by transdermal estrogen therapy? A double blind placebo controlled study in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1993; 72: 656-660.
6. Sherwin BB. Impact of the changing hormonal milieu on psychological functioning en Lobo RA (ed), *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. Nueva York: Raven Press, 1994; 119-127.
7. Studd J, Parsons A. Sexual dysfunction: the climateric. *Brit Sex Meds* 1977; 4: 11-14.

### Pregunta 11 (Manejo de los bochornos)

Una mujer de 52 años de edad, menopáusica, presenta bochornos incapacitantes. Su historial médico incluye hipertensión y una historia de embolia pulmonar de etiología desconocida. ¿Cuál de las siguientes opciones terapéuticas se recomienda para esta paciente?

- A. Propanolol
- b. Clonidina
- c. Estrógeno
- d. Estrógeno y progestina

### COMENTARIOS:

El estrógeno es un tratamiento de primera línea bien establecido para el manejo de la sintomatología menopáusica: sus beneficios en lo concerniente a reducir los riesgos de enfermedad cardiovascular y osteoporosis después de la menopausia también son bien conocidos. La terapia de reemplazo hormonal, sin embargo, está contraindicada en ciertas pacientes, por ejemplo, las que presentan tromboflebitis activa o embolia pulmonar (Cuadro 2.3). El estrógeno debe usarse con cautela, o no usarse, en mujeres con una historia de cáncer de mama, enfermedad hepática activa o lesión hepática extensa. Otras contraindicaciones relativas incluyen obesidad y un historial de tromboflebitis venosa superficial. Una historia de hepatitis es una contraindicación relativa para el estrógeno oral.

Cuadro 2.3. Contraindicaciones para la terapia de reemplazo de estrógeno

- \* Cáncer de mama comprobado o sospechado
- \* Neoplasia dependiente de estrógeno comprobada o sospechada
- \* Embarazo comprobado o sospechado
- \* Hemorragia genital anormal no diagnosticada
- \* Tromboflebitis activa o trastornos tromboembólicos reciente
- \* Enfermedad hepática aguda

Aunque los trastornos tromboembólicos se han asociado con el uso de anticonceptivos orales, no hay evidencia de que las dosis normales de terapia de reemplazo de estrógenos afecten la coagulación. No obstante, estos trastornos todavía se consideran contraindicaciones para el reemplazo oral de estrógeno. Por lo tanto, el estrógeno oral está contraindicado en la paciente de que se trata debido a su historia de embolia pulmonar. Su historia de hipertensión, sin embargo, no descartarían por sí sola la terapia de reemplazo de estrógeno. Aunque algunas mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal, normalmente con la adición de una progestina, desarrollan elevaciones pasajeras de la presión arterial, actualmente hay evidencia convincente de que el estrógeno protege las arterias contra los efectos no sólo de la aterosclerosis, sino también de la hipertensión.

Algunas mujeres rehusan la terapia hormonal pero necesitan algún tipo de tratamiento para aliviar los síntomas vasomotores y reducir el riesgo de osteoporosis. Se han investigado varias alternativas para el tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia. Entre éstas se incluyen progestinas, agonistas alfadrenérgicos como la clonidina y la lofexidina, y naloxona.

La clonidina, que es una de las terapias alternativas más prometedoras para los síntomas vasomotores, sería una opción terapéutica apropiada para esta paciente. Se cree que los estimulantes alfa-adrenérgicos del tipo de la clonidina reducen las concentraciones plasmáticas periféricas de las catecolaminas, especialmente las de norepinefrina. En una investigación previa se demostró que la clonidina, administrada a dosis de 25m g a 75m g dos veces al día, reduce significativamente el número u la intensidad de los bochornos en mujeres menopáusicas. A tales dosis, no hubo cambios clínicos ni estadísticamente significativos en la presión arterial en la presión arterial o la frecuencia cardíaca.

También se investigaron otros agentes antihipertensivos para determinar su eficacia contra los síntomas vasomotores, pero los resultados fueron desalentadores. Por ejemplo, un estudio prospectivo, aleatorio, a doble ciegas del antagonista beta-adrenérgico propranolol demostró que no era más eficaz que el placebo para controlar los bochornos y otros síntomas menopáusicos.

Es importante descartar que los efectos placebo se observan con frecuencia en investigaciones de agentes para controlar los síntomas vasomotores. Los placebos han demostrado reducir los síntomas vasomotores en aproximadamente 40%, al menos a corto plazo, cuando se administraron bajo un protocolo a doble ciegas. Una posible explicación para el pronunciado efecto placebo observado en muchas investigaciones es que los opiáceos endógenos pueden reducir la ocurrencia de los síntomas vasomotores. Esta suposición

es apoyada por estudios realizados con naloxona, que han demostrado que la administración de este antagonista de receptores opiáceos puede causar una reducción altamente significativa en la frecuencia de los bochornos y el número de pulsos de LH relacionados con la sintomatología vasomotriz. Sin embargo, una evaluación más reciente no pudo demostrar una diferencia significativa en la sintomatología de los bochornos en pacientes tratadas con naloxona.

También es posible que el pronunciado efecto placebo observado con muchos tratamientos propuestos refleje la naturaleza subjetiva de muchos de los síntomas menopáusicos, y el hecho de que varios factores pueden afectar la respuesta de una mujer al climaterio. Muchas mujeres menopáusicas necesitan solamente ser tranquilizadas y educadas para enfrentarse con los cambios fisiológicos agudos que están sintiéndose.

## BIBLIOGRAFIA

1. Cambell S, Whitehead M, Estrogen therapy and the postmenopausal syndrome. *clin Obstet Gynaecol* 1977; 4: 31-47.
2. Clayden R, Bell JW, Pollard P, Menopausal flushing: Double-blind trial of a nonhormonal medication. *BMJ* 1974; 1: 409-412.
3. Coope J, Williams S, Patterson JS. A study of the effectiveness of propranolol in menopausal hot flashes. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 472-475.
4. DeFazio J, Verheugen C, Chetkowski R y Col. The effects of naloxone on hot flashes and gonadotropin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 578-580.
5. Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. A-2 adrenergic mechanism in menopausal hot flashes. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 573.
6. Lightman SL, Jacobs HS, Maguire G y Col. Climateric flushing: Clinical and endocrine response to infusion of naloxone. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; 88: 919-924.
7. Ravnkar VA: Alternate therapies for vasomotor symptoms and osteoporosis in the menopausal patient, en Lobo RA (ed), *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. Nueva York: Raven Press. 1994; 307-312.
8. Wren BG. Blood pressure: Effects of estrogen and management of hypertension in women, en Lobo RA (ed), *Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects*. Nueva York: Raven Press. 1994; 283-285.

### Pregunta 12 (Síntomas Urogenitales)

Una mujer de 58 años de edad cesó de tener sus períodos menstruales a los 49 años. En ese entonces presentó bochornos leves, que se resolvieron con el tiempo sin necesidad de tratamiento. Sin embargo, ahora presenta síntomas que empeoran progresivamente y se queja de dispaurenia, picazón del introito y ardor, que afectan su desempeño sexual. Pide terapia hormonal par aliviar los síntomas. Antes de considerar el reemplazo de estrógeno, ¿Cuál de los siguientes hallazgos de laboratorio debe obtenerse de esta paciente?

A. Hormona folículoestimulante (FHS)

b. Estradiol

c. Estradiol y FHS

\*d. Cultivo vaginal

### COMENTARIOS:

Los síntomas urogenitales, incluso el prurito, la irritación, el ardor, la disuria y el coito doloroso, son síntomas comunes de deficiencia postmenopáusica de estrógeno. El agotamiento de estrógeno da lugar a cambios profundos en el sistema urogenital, que incluyen vaginitis atrófica y uretritis atrófica. Cuando no existe el estímulo del estrógeno, las paredes vaginales se vuelven finas y secas y los pliegues rugosos desaparecen. El coito puede causar fisuras y úlceras en los tejidos, así como manchas o sangrado. Al contrario de los síntomas vasomotores causados por la menopausia, que son inmediatos, estos cambios atróficos pueden manifestarse al cabo de varios años. Con frecuencia, el primer síntoma urogenital es la sequedad vaginal. La terapia de reemplazo de estrógeno puede resolver los síntomas urogenitales de la menopausia revirtiendo los cambios de atrofia vaginal y uretral. Tanto

los estrógenos sistémicos como los locales son eficaces para este tratamiento.

Aunque la causa más probable de los síntomas urogenitales de esta paciente sería la vaginitis atrófica secundaria al agotamiento menopáusico de estrógeno, el diagnóstico diferencial debe incluir otras causas, entre ellas la infección. Por consiguiente, antes de comenzar la terapia de reemplazo de estrógeno, debe obtenerse un cultivo vaginal para descartar la posibilidad de una etiología infecciosa. La vagina atrofiada, con su epitelio más fino, es particularmente vulnerable a los desgarramientos y lesiones que permiten la entrada de gérmenes patógenos. La probabilidad de infección aumenta si la paciente informa que el inicio de quejas urogenitales fue abrupto y se asoció con descarga y dolor pélvico o abdominal. Las distrofias vulvovaginales y los trastornos dermatoló-

gicos también deben descartarse antes de iniciar la terapia de reemplazo de estrógeno. Las mujeres con distrofias vulvares con frecuencia se quejan de prurito intenso, dolor y dispauria. La vaginitis por contacto y alérgica o la vulvitis también pueden causar síntomas de irritación.

Los perfiles hormonales, que incluyan concentraciones séricas de hormona foliculoestimulante y de estradiol, pueden ser útiles para aclarar un diagnóstico incierto de menopausia: por ejemplo, para identificar la menopausia prematura o para confirmar la insuficiencia ovárica en mujeres sin útero. En este caso, sin embargo, la paciente es evidentemente postmenopáusica con base en su historial, incluso la edad típica de desaparición del período menstrual. Por consiguiente, no se indican las investigaciones hormonales.

## BIBLIOGRAFIA

1. Ettinger B. overview of the efficacy of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156 (5): 1298-1303.
2. Miodrag A, Castleden CM, Vallance TR. Sex hormones and the female urinary tract. *Drugs* 1988; 36: 491-504.
3. Rigg LA. Estrogen replacement therapy for atrophic vaginitis. *Int J Fertil (Supl)* 1986; 31: 29-34.
4. Schroeder SA, Tierney LM Jr. McPhee SJ y Col. *Current Medical Diagnosis and Treatment*. San Mateo, California: Appleton & Lange, 1992; 557-559, 584-585; 894-899.
5. Semmens JP, Wagner G, Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982; 248(4): 445-448.