



Ginecología y Obstetricia

© Sociedad Peruana de Obstetricia y Ginecología

Ginecol. obstet. 1994; 40 (1): 6-23

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Climaterio y menopausia

DR. JOSE PACHECO R.

Resumen

El autor considera que el impacto que la menopausia tiene y tendrá en el futuro de la mujer peruana obliga al médico peruano y, en especial, al ginecólogo, a obtener un conocimiento amplio sobre la fisiopatología de la mujer a esta edad, las consecuencias tempranas y tardías, los medios terapéuticos disponibles y su efectividad, de manera de poder ofrecer lo más adecuado para cada caso. En toda mujer con síndrome climatérico y menopáusicos y/o con perfil de riesgo de enfermedad cardiovascular u osteoporosis, se debe considerar la administración de estrógenos. La evaluación pretratamiento incluirá una buena anamnesis y un examen clínico general, de mamas y pelvis, así como el descarte de cáncer hormono-dependiente. Serán de rutina el Papanicolaou y los análisis de laboratorio básicos, que incluirán de preferencia el estudio de colesterol HDL y LDL y triglicéridos. También será de utilidad en casos específicos la mamografía, la ecografía pélvica y la densitometría ósea. Decidido el uso de estrógenos, se empleará la dosis efectiva más baja, combinada con progestágenos cíclica o permanentemente si la mujer tiene útero. El seguimiento será a los 2 y 6 meses, inicialmente, y luego en forma anual, objetivando la efectividad del estrógeno y la ausencia de efectos secundarios y de cáncer. Si bien se ha demostrado los beneficios de la terapia hormonal, es posible que la expectativa de vida sólo se elevaría en menos de un año. (Ginecol. Obstet. Perú 1994; 40: 6-25).

Palabras claves: Climaterio, menopausia, riesgo enfermedad cardiovascular, osteoporosis, estrógenos, terapia hormonal.

Summary

The author considers the impact menopause has and will have on Peruvian women. The Peruvian physician and, mainly, the gynecologist needs adequate knowledge on the physiopathology of elderly women, early and late consequences, and available therapeutic measures and their effectivity. All women with climacteric syndrome and postmenopausal symptoms or with risk of either cardiovascular disease or osteoporosis are candidates for estrogen administration. Pretreatment evaluation includes clinical history and complete physical exam, breast and pelvic examination and hormone-dependent cancer screening. Papanicolaou, basic laboratory work up, HDL and LDL cholesterol fractions and triglycerides studies will be done routinely, as well as, mammography, pelvic ultrasound and bone densitometry in specific cases. When estrogens are to be employed, the lowest effective dose will be used. Progestins will be added either cyclically or continuously if the woman has her uterus. Initial follow-up will be at two and six months, and then annually, to determine estrogen effectivity and absence of secondary effects and cancer. Though benefits of replacement hormone therapy are evident, life expectancy would increase less than one year. (Ginecol. Obstet. Perú 1994, 40: 6-25).

Key words: Menopause, Climacteric syndrome, risk of cardiovascular disease, osteoporosis, estrogens, hormonal therapy.



Definiciones

El climaterio es la fase transicional de la mujer entre la madurez reproductiva y la pérdida gradual de la función ovárica, etapa que dura alrededor de 20 años. El Comité de Nomenclaturas de la Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique lo define como la fase del proceso de envejecimiento durante la cual una mujer pasa del estado reproductivo al no reproductivo. Ambos aspectos tienen su origen en el envejecimiento de los ovarios. La deficiencia estrogénica resultante se hace evidente en los tejidos influenciados, ocasionando signos y síntomas inmediatos y tardíos que pueden ser motivo de preocupación y molestia para la paciente que los sufre (3,8,30,34,35,36,37,42,50,51,53,57,59,60,61,69,70,77,78,81)

La menopausia puede ser fisiológica o artificial, siendo la segunda ocasionada por cirugía o radiación. La extirpación de los ovarios sanos antes de la menopausia, realizada rutinariamente durante intervenciones ginecológicas con el fin de prevenir el cáncer de ovario, hoy no es aceptada, por razones que se explicará más adelante. Con fines de investigación, se considera menopausia al cese de la menstruación por más de seis meses.

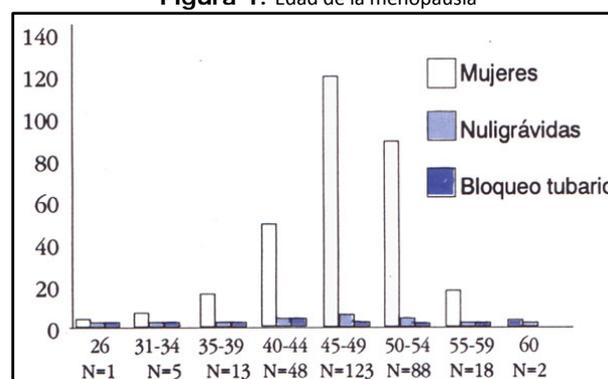
Edad de la menopausia

Mientras que la edad de la menarquía varía por razones de nutrición y salud (ambas alteran el peso corporal crítico y el porcentaje de grasa corporal necesarios para que ocurra la menarquía), la edad de la menopausia – alrededor de los 50 años– no ha variado desde el medioevo. No parece estar regida por la edad de la menarquía ni por factores socioeconómicos, paridad, tendencia familiar, la raza, la ruralidad, el aborto inducido repetido. En un estudio personal en 667 pacientes de la práctica privada en Lima, la edad promedio de la menopausia en 298 mujeres fue 48 años (50). Otro estudio de Coyotupa y col. encuentra que la edad promedio de menopausia es de 48,2 años en Lima y 45,3 años en Cerro de Pasco – a 4340 m sobre el nivel del mar– (15). La duración de la vida menstrual en el mismo estudio fue 35,4 años en Lima y 30,7 años en Cerro de Pasco. En el estudio de Salas en Arequipa, la menopausia ocurrió a los 46 años (62).

Fisiología del climaterio

La función ovárica, presente durante toda la vida fértil de la mujer, inicia su involución desde la tercera década de la vida, lo que acarrea la disminución de su número de células germinales, de la foliculogénesis y la esteroidogénesis, alteraciones en la regulación neuroendocrina (43,44). Al acercarse la menopausia, la mujer tiene sólo unos cientos de oocitos primarios. La maduración folicular parece detenerse por alteración neuroendocrina más que por disminución del número de oocitos. Así, se ha observado que las concentraciones séricas de FSH aumentan después de los 45 años, especialmente en la fase folicular, no habiéndose encontrado incremento similar de la LH (80). El incremento de FSH parece no deberse a retroalimentación negativa de estrógenos y/o progesterona, sino a reducción de la sensibilidad del sistema neuroendocrino – probablemente del hipotálamo– o a la disminución de la inhibina producida en el folículo. Después de la menopausia, la FSH eleva 5 a 30 veces y la LH 3 veces sus valores promedios, algo más durante los bochornos, manteniéndose elevados durante 5 a 10 años, para luego descender gradualmente. El cociente LH/FSH inferior a 0,7 indica que la mujer está en la menopausia. El factor liberador del LH (LH-RF) está aumentado (45). La prolactina está disminuida (6) y no se incrementa con el uso de estrógenos naturales, más sí con los sintéticos (4).

Figura 1. Edad de la menopausia





En la premenopausia, los oocitos residuales responden después de periodos más largos con salida de estradiol y aún con formación de cuerpo lúteo. Estos intervalos alargados sin actividad antagónica de la progesterona permiten que el endometrio reciba influencia persistente de estrógenos, ocasionando sangrados uterinos irregulares e hiperplasia endometrial ⁽⁴⁹⁾. Así mismo, entre los 40 y 45 años de edad, el número de quistes foliculares se incrementa. Por otro lado, se cree que los largos periodos resultantes de defecto de la fase lútea y del efecto estrogénico sin oposición, podrían estar relacionados a carcinogenesis mamaria.

La menopausia resulta de dos procesos. Primero, los oocitos que responden a las gonadotrofinas desaparecen del ovario y, segundo, los pocos oocitos remanentes no responden a las gonadotrofinas, así se las administre en exceso.

Esteroides ováricos y no ováricos en la postmenopausia

La mujer postmenopáusica, es decir, con más de un año de haber experimentado la menopausia, excreta pequeñas cantidades de estrógenos (E_2 40 mg/día) y otros metabolitos esteroides. Parte de ello es por respuesta del ovario a las gonadotrofinas hipofisiarias, incluso después de la menopausia ⁽³²⁾. Pero, la mayor producción deriva principalmente de la conversión periférica de estrona, de origen más suprarrenal que ovárico, razón por la cual disminuye con la administración de cortisona. Sin embargo, el estroma del ovario postmenopáusico segrega testosterona 0,3 mg/día y androstenediona 1 a 3 mg/día (50% y 30% de los niveles circulantes, respectivamente) y muy pequeñas cantidades de estrona y estradiol. La estrona de la mujer postmenopáusica proviene de la aromatización de androstenediona circulante, realizada principalmente por el tejido adiposo subcutáneo, fenómeno que aumenta con el peso y la edad. Niveles inferiores a 50 pg/L de estrona y a 20 pg/mL de estradiol indican que la mujer es postmenopáusica; el endometrio no prolifera más ^(38,35,42,44,45,53,57,63,70,73,75,77).

Fertilidad durante el climaterio

La fertilidad disminuye conforme la edad de la mujer se acerca a la menopausia ⁽⁶⁸⁾. La tasa de embarazos se reduce a 1,3/1000 entre los 45 y 49 años de edad y a 1/25000 después de los 50 años. Entre otros fenómenos, las prostaglandinas en las trompas disminuyen en la perimenopausia. La mujer deja de ovular después de los 52 años. Se ha reportado 15 casos de embarazo después de la menopausia ⁽⁷⁷⁾.

La mujer premenopáusica solicitará mente métodos de regulación de la fertilidad. Hubo mucho temor de administrar contraceptivos orales después de los 35 años, por el riesgo de trombosis venosa, embolia pulmonar, enfermedad coronaria y cardiovascular e hipertensión. Sin embargo, con las dosis mínimas que se utiliza el día de hoy, se ha ampliado la administración de los anovulatorios orales hasta la menopausia ^(41,51), siendo alternativas el Norplant, el DIU, un método de barrera o espermicidas.

Sexualidad durante el climaterio

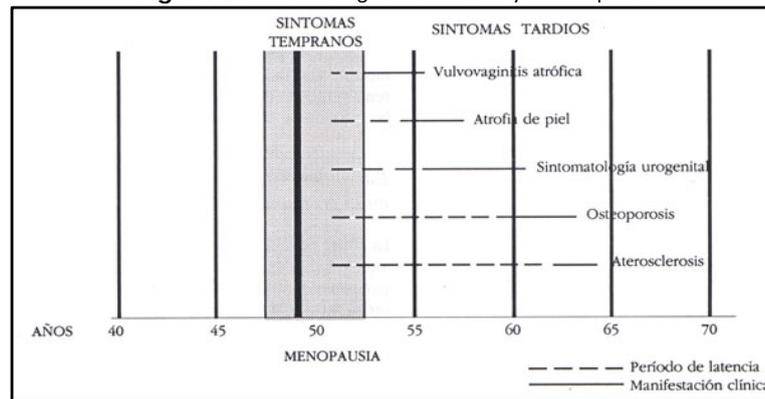
La sexualidad disminuye en la mayoría de mujeres durante el climaterio ⁽³⁶⁾. La disminución de estrógenos no modifica la libido, sino que los síntomas que acompañan al climaterio influyen negativamente sobre la libido. Más adelante, la sequedad y atrofia de la vulva y vagina pueden producir dispareunia y dificultar las relaciones sexuales. Los factores sociales y el comportamiento del esposo tienen influencia importante.

Menopausia prematura

También denominada falla ovárica prematura, se define como amenorrea hipergonadotrófica que ocurre antes de los 40 años de edad. Ocurre en cerca del 1 por ciento de mujeres. Puede ser debida a desórdenes autoinmunes (hasta 70 por ciento de casos), anormalidades cromosómicas, enfermedad viral (parotiditis), infección severa o irradiación pélvica, quimioterapia u ooforectomía prematura. En los casos que ocurren espontáneamente, se observa una tendencia genética hereditaria.



Figura 2. Sintomatología del climaterio y la menopausia



El diagnóstico de menopausia prematura se hace al encontrar niveles de gonadotrofinas en el rango de la postmenopausia, en mujeres con amenorrea y signos y síntomas de hipoestrogenismo. Se encuentra asociación con anticuerpos antitiroideos, anormalidades de las fracciones IgA, IgG, IgE y anticuerpos antiováricos⁽²¹⁾. Ocasionalmente se requiere hacer biopsia ovárica.

Existen casos aislados de embarazo luego de un diagnóstico de menopausia prematura y administración de glucocorticoides, lo que sugiere que podría ocurrir ovulación en folículos en reposo y no dañados que se vuelven otra vez sensibles a las gonadotrofinas (1, 14, 43, 44, 55, 68).

El síndrome climatérico

La sintomatología que acompaña a la menopausia deviene de tres componentes:

1. Disminución de la función ovárica.
2. Factores socioculturales y ambientales.
3. Factores psicológicos.

Por lo tanto, los síntomas pueden variar en su presentación de acuerdo a la propensión heredada o adquirida por la mujer para tolerar tanto el proceso de envejecimiento como sus relaciones interpersonales, principalmente con sus familiares⁽²⁰⁾.

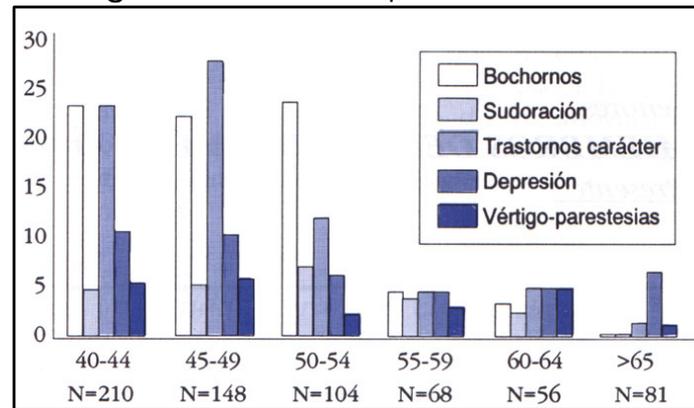
La sintomatología prevalente en el climaterio consiste en bochornos, sudoración y vaginitis atrófica. Sin embargo, los síntomas no aparecen universalmente, duran alrededor de 5 años y, en la mayoría, ocasionan sólo inconvenientes menores o pasan desapercibidos. Los bochornos mortificantes y que no mejoran, los trastornos del carácter y las alteraciones metabólicas tardías, del tipo cardiovascular u osteoporótica, exigen a la paciente a buscar ayuda del especialista^(30,34,35,42,53,57,53,63,73,75,77).

Otros síntomas son la irritabilidad, la fatiga, la depresión, los dolores de cabeza, el olvido de las cosas, el insomnio, la ganancia de peso, las palpitaciones, las crisis de llanto, el estreñimiento, la frecuencia urinaria y la disuria, la disminución de la libido. Un estudio de Lauritzen encontró que el 27% de mujeres sufrían de síndrome premenstrual⁽³⁴⁾. También el peso aumenta en la mitad de las mujeres, más de 2,5 kg en el 30% y más de 5 kg en el resto.

En la premenopausia, el predominio estrogénico y la deficiencia de progesterona antagónica resultan en sangrados uterinos irregulares, incremento del número de quistes foliculares, hiperplasia endometrial, así como en la hiperproliferación del tejido conectivo (fibrosis) y del epitelio del tejido mamario, lo que deviene en la adenosis mamaria⁽⁶⁹⁾. El riesgo de cáncer de mama se incrementa dos a cuatro veces en estas mujeres. Los cambios fibroquísticos regresionan en la postmenopausia. De lo anterior se desprende que es importante el descarte diagnóstico de neoplasia maligna por legrado uterino - en los casos de hemorragia uterina anormal- y por mamografía, ecografía y biopsia por aspiración, en los tumores de mama.



Figura 3. Síntomas tempranos del climaterio



I. Síntomas tempranos

A. Bochornos y sudoración

Los bochornos y la sudoración son síntomas vasomotores desencadenados por un desequilibrio en los centros vasomotores del hipotálamo y caracterizados por aumento de la temperatura de la piel, vasodilatación periférica y frecuencia cardíaca acelerada transitoriamente. La temperatura de la piel puede aumentar hasta 5° C durante las crisis que duran segundos o varios minutos, calor que la mujer siente se desplaza del tórax superior a la cara; las manos se calientan y aparece un sudor fino en la cara y cuello. A veces, puede haber mareo, náusea, cefalea, palpitaciones y sudores nocturnos. Los bochornos pueden ser desencadenados por estrés emocional, miedo, ansiedad. Ocurren en alrededor del 75% de mujeres; 80% los tendrán por más de un año y, una de cada cinco, por más de cinco años. En el estudio personal en 667 pacientes, 59% manifestó bochornos; en 12% eran frecuentes, persistentes y molestos; 20% tenía preferentemente sudoración⁽⁵⁰⁾. Un estudio indica que las mujeres histerectomizadas con conservación de los ovarios refieren síntomas menopáusicos más graves que las mujeres menopáusicas normales de edad similar⁽⁴⁷⁾.

El bochorno dura 30 segundos a 3 minutos y está asociado a la reducción de la temperatura corporal central, ocasionada por disminución súbita de los estrógenos circulantes, lo que trae por consecuencia mecanismos de regulación del termostato central consistentes en vasodilatación cutánea y sudoración. Un ejemplo demostrativo es el desencadenamiento de bochornos inmediatamente después de la ooforectomía bilateral en la mujer premenopáusica.

B. Ansiedad, irritabilidad, cambios de humor

Las catecolaminas, principalmente los neuro- transmisores hipotalámicos dopamina y norepinefrina, parecen jugar un rol preponderante en modular el humor, el comportamiento, la actividad motora y la función hipotálamo-hipofisiaria. Con la edad, la actividad de la monoaminoxidasa (MAO) y de la catecol-o-metil transferasa (COMT) aumentan, mientras la captación neuronal de catecolaminas disminuye. Con la castración, la concentración de dopamina en el hipotálamo disminuye y la de noropinefrina aumenta; la actividad de la tirosina hidroxilasa y la movilización de norepinefrina también aumentan. Estos cambios son revertidos con tratamiento estrogénico. Por lo que se concluye que la edad y la disminución de estrógenos alteran el metabolismo dopamina- epinefrina en el cerebro, ocasionando inestabilidad del sistema nervioso autónomo. Así, en el estudio del autor, 11% de las pacientes manifestó trastornos del carácter, 7% síntomas depresivos, 2% vértigos y 1% parestesias.

La norepinefrina es el neurotransmisor predominante en los núcleos pontíneos superiores, los que controlan el sueño REM. La serotonina es el neurotransmisor predominante en los núcleos del pedúnculo cerebral que controlan el sueño profundo. Cuando norepinefrina y serotonina disminuyen, la mujer se deprime. Las mujeres menopáusicas duermen menos, posiblemente por el mismo fenómeno (23,75). Además, existe evidencia que la relación norepinefrina/serotonina en el cerebro está asociada a proporciones de sueño REM y no- REM; las relaciones más altas se asocian a mayor sueño REM.

Las prostaglandinas también parece juegan un rol, ya que existen en altas concentraciones en el hipotálamo. Los vasos cerebrales están inervados por neuronas noradrenogénicas que, estimuladas por norepinefrina o prostaglandinas, pueden resultar en vasoespasmo central, lo que conlleva a nerviosismo, ansiedad, irritabilidad, depresión y pérdida de la memoria.



Tabla 1. Efectos de los esteroides sexuales sobre las lipoproteínas			
Colesterol	HDL	LDL	VLDL
Estrógenos	Aumenta	Disminuye	Aumenta
Progesterona	Disminuye	Aumenta	Disminuye
Andrógenos	Disminuye	Aumenta	Disminuye

Los opiáceos disminuyen la reserva y la secreción de dopamina cerebral en la eminencia media y podrían modular la secreción de LH y prolactina. Sin embargo, su producción es muy baja en la postmenopausia y no parecen jugar un rol en el inicio de los bochornos.

La MAO - que inactiva norepinefrina, triptófano y serotonina- se eleva y el triptófano plasmático disminuye en la vejez, en los síndromes depresivos, en las amenorreas y en la menopausia. En la edad mayor también ocurre la disminución de las enzimas biosintéticas tirosina hidroxilasa y dopadecarboxilasa ⁽⁷⁵⁾. Los estrógenos tienen un efecto inhibitorio sobre MAO y aumentan el triptófano plasmático libre, efectos que han sido utilizados para tratar con estrógenos a mujeres con enfermedades psiquiátricas. Los niveles de triptofano plasmáticos aumentan, los estrógenos lo liberan de su proteína transportadora, queda biológicamente disponible y puede ser dirigido al cerebro como precursor para la biosíntesis de aminas biológicas. Es decir, la presencia de estrógenos incrementa los niveles de neurotransmisores del sistema nervioso que regulan el sueño y el humor.

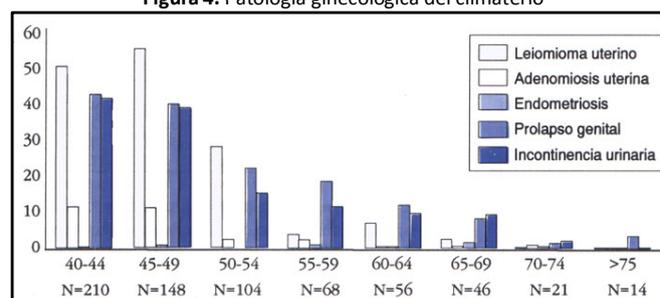
II. Síntomas tardíos

Los síntomas tardíos de la menopausia son la vulvovaginitis atrófica, la cistitis atrófica, los cambios en la piel, los trastornos cardiovasculares y la hipertensión, y la osteoporosis. En el estudio de pacientes privadas, destacaron la hipertensión arterial (22%) y la vulvovaginitis y la cistitis atróficas (29%). No se hizo un estudio específico para osteoporosis, pero, 5% tuvieron sintomatología ⁽⁵⁰⁾.

A. Vulvovaginitis y cistitis atrófica.

La vulvovaginitis atrófica y la cistitis atrófica son debidas a la deficiencia estrogénica sobre los epitelios estrógeno-dependientes. El epitelio estratificado vaginal se vuelve delgado y atrófico, lo que resulta en sensación de sequedad, dispareunia e incremento de infecciones bacterianas y candidiásicas vaginales. Así mismo, empeoran inicialmente las distopias genitales y la incontinencia urinaria. La uretritis y la cistitis atróficas pueden dar lugar a infecciones urinarias recurrentes ^(3,78). En el estudio de 667 pacientes, los prolapsos genitales y la incontinencia urinaria fueron sintomáticas entre los 44 y 49 años, para después disminuir progresivamente. La leiomiomatosis uterina y la adenomiosis regresionaron después de los 55 y 50 años de edad, respectivamente ⁽⁵⁰⁾.

Figura 4. Patología ginecológica del climaterio





B. Cambios en la piel

La piel, las mucosas y la conjuntiva también sufren cambios en la menopausia. La piel se vuelve frágil, delgada, seca y se moretea fácilmente. Durante la edad fértil de la mujer, el estradiol se concentra en las capas basales de la epidermis, habiéndose identificado receptores para estrógenos y andrógenos en los fibroblastos de la piel.

Los estrógenos aumentan la calidad higroscópica y reducen la adherencia de las fibras colágenas de los tejidos conectivos. En la dermis, aumentan la síntesis de ácido hialurónico dérmico. Mientras los estrógenos aumentan el contenido de líquido intracelular de los fibroblastos, la testosterona causa la proliferación fibroblástica. Con la edad, y por razones genéticas, las características químicas y la función del colágeno cambian, declinando alrededor de 2,1% por año en la postmenopausia, mucho menos en años posteriores.

La mejoría que ocurre con el empleo de estrógenos, principalmente del colágeno tipo III y la relación colágeno tipo II/ colágeno tipo I ^(61,75) parece limitada.

El significado clínico de estos cambios es el adelgazamiento del grosor de la piel en la menopausia, la que puede ser corregida temporal y limitadamente - de acuerdo al tiempo desde la menopausia- con el empleo de estrógenos ^(8,61). Es de interés la correlación encontrada entre los cambios del tejido conectivo y la matriz orgánica de la masa ósea en una mujer en particular, por lo que del estado de la piel se podría predecir el riesgo mayor que tendría una mujer en desarrollar osteoporosis y fracturas.

Por la pérdida de la acción antiandrogénica de los estrógenos, la voz pierde sus registros agudos y el timbre, lo que es perceptible por la mujer postmenopáusicas y tiene importancia en la cantante profesional, quien debe hacer esfuerzos para controlar el rango y el timbre de su voz. La tolerancia a los lentes de contacto puede disminuir después de la menopausia. La queratoconjuntivitis sicca se presenta preferentemente en la postmenopausia.

Es importante destacar los cambios atróficos en la mama, por hipotrofia del tejido glandular, del tejido conectivo y de la piel. La mastopatía aumenta durante el climaterio. La mamografía será útil para descartar neoplasias, preferentemente en la mujer con riesgo. Los equipos radiográficos actuales producen poca irradiación (dosis de 0,006 rads al tejido mamario) y son más rápidos, por lo que se puede realizar mamografías en forma periódica, aun anualmente.

Figura 5. Patología ginecológica en el climaterio

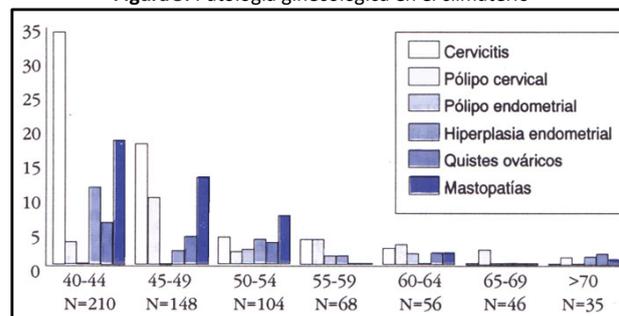
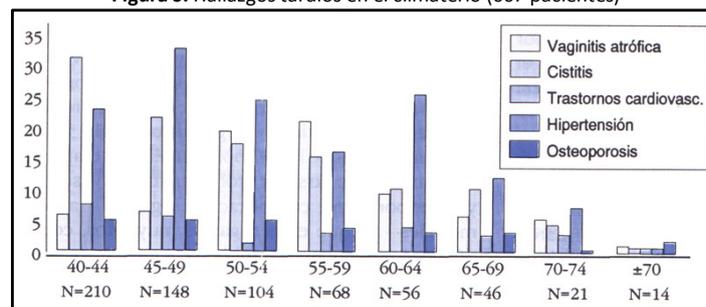


Figura 6. Hallazgos tardíos en el climaterio (667 pacientes)





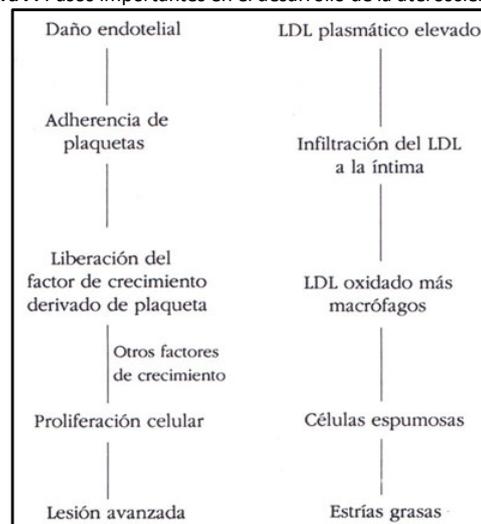
C. Los lípidos y el sistema cardiovascular

Después de la menopausia, los estrógenos disminuyen rápidamente, mientras el cortisol producido por las suprarrenales no sufre variación; por lo tanto, incrementa la liponeogénesis y la gluconeogénesis, mientras la síntesis de proteína disminuye.

Las mujeres son relativamente inmunes a la enfermedad coronaria, hasta la menopausia. Los lípidos, incluyendo al colesterol y a los triglicéridos, son transportados en la circulación combinados con proteína, por lo que se les llama lipoproteínas. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) transportan triglicéridos y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) transportan colesterol del hígado a la periferia para utilización o reserva. Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) también transportan colesterol, pero, al parecer, de los tejidos periféricos al hígado.

En las mujeres de edad avanzada, los niveles de ésteres de colesterol, triglicéridos y contenido proteico de las LDL están aumentados. Las proporciones disminuidas de ácido linoleico podrían afectar la movilidad lipídica en las lipoproteínas de dichas mujeres ⁽³⁷⁾.

Figura 7. Pasos importantes en el desarrollo de la aterosclerosis ⁽⁶⁷⁾



Los niveles séricos de colesterol LDL son menores en las mujeres que en los hombres hasta la edad de 50 años, para entonces aumentar progresivamente y luego ser mayores que en el hombre. Esta tendencia se revierte con el uso de estrógenos. El incremento del colesterol LDL está asociado a un mayor riesgo de enfermedad coronaria, mientras que lo opuesto ocurre con el colesterol HDL. Por lo que la relación HDL/ LDL podría predecir el riesgo de enfermedad coronaria. Esta relación HDL/LDL es siempre favorable a la mujer, a toda edad.

Las concentraciones de colesterol HDL son siempre mayores en la mujer que en el hombre. En la vida reproductiva esto resultaría por acción de los estrógenos ováricos. Las hormonas masculinas disminuyen los niveles de HDL; su persistencia hace que el HDL en la vejez se mantenga más bajo en el hombre que en la mujer. La acción de las hormonas es sobre la lipasa hepática que degrada al HDL, la que es estimulada por los andrógenos y suprimida por los estrógenos.

Los triglicéridos VLDL se elevan por acción de los estrógenos conjugados equinos, etinilestradiol y mestranol, mientras no son afectados por el valeraniato de estradiol.

En resumen, el déficit de estrógenos en la postmenopausia permite el incremento del colesterol LDL y una predisposición a la enfermedad coronaria, la cual puede ser disminuida con la administración de estrógenos ^(56, 60, 66, 82).

Por otro lado, el tromboxano - derivado del ácido araquidónico vía ciclo oxigenasa- , causa adherencia de las plaquetas al vaso sanguíneo, con posterior transformación en fibrina y liberación del factor proliferante del músculo liso, el cual estimula en el vaso la formación de numerosas miofibrillas. El VLDL y el LDL ingresan a la pared vascular de la sangre, se unen a los receptores correspondientes presentes en las membranas de las



miofibrillas. Finalmente, las lipoproteínas son incorporadas a los macrófagos y, cuando las membranas se rompen por sobrecarga de macrófagos, aparecen lípidos libres en la pared vascular ^(27,71). La formación de tromboxano es inhibida por los estrógenos, y el HDL impide la migración de VLDL y LDL a la pared vascular, por lo que se le considera vasoprotector. La fracción HDL2 es la que aumenta con el reemplazo con estrógenos, mientras la fracción HDL3 no varía. Este aumento es aparente, ya que en realidad los estrógenos reducen la actividad de la lipasa que degrada al HDL2.

Existen receptores de estrógenos y progesterona en las paredes vasculares de mujeres postmenopáusicas, sin variación de las mujeres en edad fértil, sugiriendo una sensibilidad básica en los vasos uterinos de mujeres de todas las edades independientemente de la producción de estrógenos en los ovarios. Así mismo, los receptores de progesterona se sintetizarían independientemente de la influencia estrogénica⁽⁷⁾. Los estrógenos son capaces de aumentar el flujo sanguíneo en lechos vasculares, habiéndose demostrado que el 17B-estradiol induce una relajación independiente del endotelio de la arteria coronaria aislada de conejo y en preparaciones aórticas. El 17B-estradiol posee propiedades calcioantagonistas en miocitos ventriculares aisladas, por lo que puede ser bloqueador de los canales de calcio y contribuir así al efecto protector frente al desarrollo y progresión de la aterosclerosis ⁽¹²⁾.

Hay evidencia que la insulina plasmática es un riesgo independiente para enfermedad cardiovascular. La menopausia se asocia con la reducción de la secreción pancreática de insulina, seguida de un aumento progresivo de resistencia a la insulina, resistencia que puede ser reducida con la administración de estradiol, no así al parecer con los estrógenos conjugados ⁽²²⁾. Con relación a la presión arterial, se ha encontrado que, ante un estrés emocional o intelectual, en la mujer hay aumento de la frecuencia de su pulso y de la respiración, así como de su tono muscular. En el hombre ocurre lo mismo; pero, además, tiene un aumento de su presión sistólica. En la postmenopausia, la mujer también eleva su presión sistólica por pérdida del efecto protector de los estrógenos ⁽⁷⁵⁾.

D. Osteoporosis

En países desarrollados, la mujer tiene su menopausia alrededor de los 51 años y su supervivencia ha aumentado en las últimas décadas a alrededor de los 80 años. En el Perú, el promedio de vida es alrededor de 65 años ⁽²⁸⁾. Esto da un margen de unos 15 a 30 años de vida después de la menopausia. En esta etapa, ella tiene más riesgo de sufrir problemas cardiovasculares y osteoporóticos, complicaciones graves - a veces mortales- y que exigen gastos muy altos, convirtiéndose en un gran problema social y de salud pública.

Las diversas fracturas, especialmente las de cadera, han aumentado en la mujer en los países con un promedio de vida mayor. Después de los 50 años, las fracturas se duplican cada 8 años, más o menos. Lo mismo está ocurriendo en nuestro país y tenderá a ser, un problema más frecuente conforme la mujer viva más. Epidemiológicamente, el 10 a 15% de mujeres con fractura de cadera fallece dentro de los seis meses de ocurrida la fractura, generalmente por complicaciones secundarias. Una de cada 4 mujeres de 60 años sufre fractura compresiva de vértebras, lo que aumenta a 1 de cada 2 a los 75 años ^(6, 11, 16, 75,76).

La osteoporosis consiste en la reducción de la masa ósea por unidad de volumen, lo que conlleva a la posibilidad de fracturas de diversos huesos, principalmente de muñeca, columna y cadera. En la postmenopausia, la mujer pierde 35% de su cortical y 50% del hueso trabecular. Se pierde 0,3% a 0,5% por año entre las edades 40 y 50, pero se acelera a 2% a 3% en la década que sigue a la menopausia ⁽³¹⁾.

Al presente se considera dos tipos de osteoporosis:

* una compromete principalmente el hueso trabecular de la columna y la muñeca y es estrógeno- dependiente; afecta más a la mujer que al hombre, ocurre más temprano y se relaciona a la menopausia; la pérdida del hueso trabecular es 5 a 10 por ciento por año y puede ser prevenida por la administración de estrógenos.

* el segundo tipo está relacionado a la edad, ocurre después de los 70 años, afecta a mujeres y hombres por igual, compromete el hueso trabecular y el cortical, y es calciodependiente y se relaciona a fractura de cadera. Ocurre más gradualmente en el tiempo y responde a la suplementación de calcio y al ejercicio. Sin embargo, Riggs ⁽⁵⁹⁾ recientemente indica que los estrógenos también son factor importante en este tipo de osteoporosis y que la pérdida de hueso dependiente de estrógenos continúa en las mujeres postmenopáusicas por lo menos durante 20 años, pudiendo representar el 25% para el hueso trabecular y 15% para el cortical.



Tabla 2. Perfil de riesgo de la mujer a desarrollar osteoporosis
- Raza blanca u oriental
- Nulípara
- Delgada o menuda
- Piel delgada, elasticidad disminuida
- Vida sedentaria
- Historia familiar de osteoporosis
- Menopausia prematura
- Dieta rica en: carnes rojas café sal alcohol
- Dieta pobre en: calcio
- Fumadora
- Ingesta de corticoidesteroide
- Enfermedades que afectan el metabolismo mineral:
tirotoxicosis
hipertiroidismo
síndrome de Cushing
resección intestinal

Con fines preventivos, será preocupación del médico determinar la mujer con riesgo a osteoporosis y fracturas. Para esto, debe conocer que la osteoporosis tiene tendencia familiar, es mayor en la raza caucásica y en la oriental, se observa más en la mujer delgada y menuda, de vida sedentaria, nulípara, con ingesta alta de carnes rojas, que fuma y que toma mucho café, alcohol y sal, con dieta pobre en calcio, y con algunas enfermedades que afectan el metabolismo mineral (Tabla 2). Al revés, la mujer obesa estaría parcialmente protegida de la osteoporosis por la conversión periférica de andrógenos en estrógenos.

Estudios en mujeres de edad avanzada encuentran que son factores que influyen en la masa ósea la edad, el peso, la fuerza muscular y el uso de estrógenos⁽²⁾. Los estrógenos mantienen el balance de remodelación entre osteoblastos y osteoclastos, primariamente disminuyendo la resorción osteoclástica de hueso. La deficiencia estrogénica resulta en un imbalance en la remodelación, con incremento de la activación de unidades de remodelación de nuevo hueso y pérdida de elementos arquitecturales del hueso. La menopausia incrementa el cambio total de hueso y aumenta la resorción más que la formación, llevando a un balance de calcio negativo de alrededor de 100 mg/día⁽⁵⁹⁾.

La osteoporosis aparece más tempranamente en la mujer con menopausia prematura, - espontánea o quirúrgica-, debido a la disminución precoz de los estrógenos ováricos.

En la actualidad contamos con medios diagnósticos que determinan la densidad ósea y su correlación con la edad de la mujer. Aparte de la radiografía simple de muñeca, se utiliza la radiogarrimetría, la radiodensitometría, la absorciometría fotónica simple o dual, la tomografía axial computadorizada, la resonancia nuclear magnética, el análisis de la activación de neutrones, entre otros. Generalmente, lo que mide es la masa vertebral. Sin embargo, estos métodos aún no son muy precisos. Una razón es que la médula puede ser reemplazada por grasa que causa una falsa imagen de baja densidad por tomografía computadorizada. Los osteofitos, las calcificaciones vasculares y las compresiones vertebrales pueden elevar falsamente los hallazgos por absorciometría fotónica dual. Por lo tanto, y no siendo exactos los medios diagnósticos para pronosticar osteoporosis futura, el énfasis profiláctico se dirigirá a buscar la mujer con riesgo de osteoporosis, es decir, aquélla con menopausia prematura, con historia familiar, con perfil clínico (baja, delgada, sedentaria, malnutrición), con tirotoxicosis, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing o resección intestinal, la fumadora y la alcohólica.

En el manejo de la osteoporosis, la ingesta adecuada de calcio - 1,5 mg de calcio elemental diario- debe ser complementada principalmente con actividad física suficiente, deportes, caminatas largas, dietas bajas en carnes rojas, poca sal, evitar el café y el alcohol y no fumar.



E. Aumento de Peso

Estudios estadísticos por compañías aseguradoras indican que 49% de las mujeres aumenta su peso corporal después de la menopausia, en más de 2,5 kg en 20% y 5 kg ó más en otro 29%. Además de la relación de este aumento de peso con la disminución de estrógenos - como se ha demostrado experimentalmente- , hay factores psico- sociales que también influyen en esta edad, tales como la disminución de la actividad y la creencia de no ser necesario demostrarse atractiva, lo que cambia sus hábitos dietéticos.

Diagnóstico

El diagnóstico del climaterio y la menopausia se hace por la historia de alteraciones menstruales, amenorrea, bochornos o síntomas específicos, y por un examen clínico que demuestra hipoestrogenismo y atrofia genitourinaria. Los exámenes de laboratorio confirman la impresión diagnóstica, al demostrarse FSH elevado, estradiol disminuido, índice de maduración en colpocitología con células maduras superficiales menor de 5%. Los estudios de colesterol, colesterol HDL y LDL, triglicéridos, placas radiográficas o de densitometría o absorciometría para determinar problemas cardiovasculares, osteoporosis y otros, permitirán evaluar el riesgo o la existencia de las complicaciones más serias. La mamografía y la ecografía pélvica descartarán la existencia de patología orgánica. El estudio del endometrio postmenopáusico por ecografía transvaginal ha permitido establecer que un grosor de menos de 4 mm no se asocia a cáncer de endometrio ni hiperplasia, conocimiento que puede ser útil en el descarte inicial y el seguimiento de la terapia estrogénica ⁽⁴⁸⁾.

Prevención de las complicaciones tardías

La investigación desarrollada en el campo del climaterio y la menopausia nos ponen al tanto de las consecuencias a largo plazo que ocurren en los múltiples órganos sobre los cuales los estrógenos tienen influencia, tales como el aparato cardiovascular, los huesos, la piel y mucosas. Hemos visto que la mujer de hoy tiene la posibilidad de vivir un mayor número de años, debido a que goza de mejor salud y mejor nutrición. Por lo mismo, gradualmente aparece un número mayor de mujeres con problemas serios de órganos y sistemas en los que ha cesado la influencia estrogénica, lo que les causa gran sufrimiento y se acompaña de un costo social muy elevado.

La prevención de las complicaciones más serias, tales como las cardiovasculares y osteoporosis, consiste en:

- determinar la mujer con riesgo de problemas cardiovasculares y osteoporosis por medio de perfiles, tal como el de osteoporosis presentado líneas arriba.
- evitar la extirpación de los ovarios prematuramente, antes de la menopausia, en el embarazo ectópico, la pelviperitonitis, histerectomías, salvo riesgo definido de cáncer de ovario (historia familiar de cáncer de ovario y, además, nulípara, con poliquistosis ovárica, diabética, obesa y/o con hipertensión arterial). La ligadura de trompas realizada por un cirujano que no conoce la anatomía apropiadamente, puede alterar definitivamente la irrigación de un ovario.
- tratar la mujer que sufre de menopausia precoz con estrógenos exógenos.

Estrogenoterapia en el climaterio

Un tercio de los estrógenos administrados por vía oral son convertidos en el hígado a glucorónido 3-E1, lo que no ocurre con la administración intramuscular de estrógenos. Aumentan la globulina ligadora de hormona sexual, la globulina ligadora de cortisol y el sustrato renina, y disminuyen la actividad de la antitrombina III. El estradiol aumenta el colesterol HDL (no así los estrógenos inyectables) y la proliferación de las células endometriales.

Los estrógenos tienen indicaciones preventivas y terapéuticas en el climaterio y menopausia ^(51,74). La evaluación inicial determinará si la mujer tiene riesgo para el empleo de estrogenoterapia, es decir, sufre de cáncer estrógeno dependiente, tromboflebitis, hiperlipidemia familiar, migraña, enfermedad convulsiva, endometriosis, siendo ahora usado con vigilancia en adenosis mamaria⁽⁷⁹⁾, varicosidades e hipertensión arterial. Se indicará mamografía, ecografía pélvica u otros métodos auxiliares y radiográficos, de ser necesario.



Decidido el empleo de estrógenos, se usará la menor dosis terapéutica, individualizando cada caso⁽⁹⁾. En el caso de estrógenos conjugados, se les administrará cíclicamente y, salvo que el útero esté ausente, se complementa con gestágenos durante 10-14 días al final del ciclo, de manera de evitar el riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer. También se puede administrar en forma continua 0,625 mg de estrógenos conjugados y 2,5 mg de medroxiprogesterona. En casos de ausencia quirúrgica del útero, se administra los estrógenos en forma permanente, sin añadir progestágenos. Los efectos del estriol oral son útiles, pero más leves, encontrándose mejor efecto con los parches de estradiol 50 mg aplicados dos veces por semana^(10,80) y de pellets de 50 mg cada 6 meses en mujeres con más de 10 años de amenorrea y en la menopausia precoz⁽⁵³⁾. Para que exista beneficio en la terapia hormonal, se requiere que disminuya el colesterol LDL, y los triglicéridos, lo que se consigue mejor con el estradiol transdérmico que con los estrógenos vía oral⁽⁶⁰⁾.

Tabla 3. Mujer con riesgo para la estrogenoterapia	
-	Cáncer estrógeno dependiente
-	Historia de tromboflebitis
-	Hiperlipidemia familiar
-	Migraña
-	Enfermedad convulsiva
-	Endometriosis
-	Discutible: Adenosis mamaria Varicosidades Hipertensión Arterial

Tabla 4. Climaterio y menopausia: Tratamiento hormonal Medicamentos disponibles en el país	
- ESTROGENOS:	
Oral	
- Estrógenos conjugados (Premarin)	0,625 - 1,25 mg/día
- Estriol (Sinapause 2mg, Ovestin 0,25 mg)	3 veces/día
Parenteral	
- Enantato progesterona	200 mg
+ valerianato de estradiol	4 mg (Gynodian depot)
- Benzoato de estradiol	1 mg
+ fenilpropionato de estradiol	4 mg
+ propionato de testosterona	20 mg
+ fenilpropionato testosterona	40 mg
+ isocaproato de testosterona	40 mg (Estandron)
Parches	
- Estradiol 25-50 ug (Ginedisc, Estraderm TTS)	
Cremas estrogénicas	
- Estrógenos conjugados (Premarin)	
- Dietilideneetileno (Dienestrol)	
- Estriol (Ovestin 1 mg)	
- PROSTAGENOS	
- Medroxiprogesterona (Provera) 5 mg 10-14 días finales o combinada continua 2,5 mg diarios	
- TIBOLONA	2,5 mg diarios



Otros especialistas prefieren el uso de estrógenos parenterales combinados con progestágenos y/o andrógenos, cuyo pico estrogénico es inmediato, para luego caer rápidamente; además, los efectos androgénicos pueden ser molestos. Y, en casos de vulvovaginitis y cistitis, se utiliza las cremas estrogénicas de aplicación local.

Mientras cada día hay más adeptos a la administración de estrógenos para siempre, hay consenso en administrar los estrógenos a toda paciente con sintomatología del climaterio o con riesgos de trastornos cardiovasculares^(26,69,82) u osteoporóticos^(18,26,27,33,34) de acuerdo a perfiles clínicos de riesgo, o en la menopausia precoz. El tratamiento de reemplazo hormonal (TRH) se mantendrá mientras haya sintomatología o riesgo, lo cual puede ser por tiempo indefinido. Cuando la paciente desee discontinuar el tratamiento, se conversará con ella ampliamente sobre los riesgos y beneficios del TRH. El ginecólogo deberá tener presente que, si bien hay evidencia de los beneficios del THR^(24,47) también es cierto que la prevalencia del uso de estrógenos en Estados Unidos de América y Australia del Sur no es mayor de 18 meses⁽³⁹⁾ y la expectativa de vida con THR sólo se elevaría en menos de un año⁽¹⁷⁾. En la tabla 4, se resume las hormonas que pueden ser utilizadas en el manejo del climaterio y menopausia.

Un nuevo esteroide utilizado para los síntomas del climaterio es la tibolona, la que tiene propiedades progestogénicas, estrogénicas y androgénicas combinadas, por lo que alivia los bochornos y la sudoración, mejora la libido, eleva el humor y tiene una baja incidencia de efectos secundarios. No causa proliferación del endometrio ni hemorragia por supresión y aumentaría la masa ósea en más del 6% en dos años^(5,31).

Estrógenos y cáncer

Desde tiempo atrás existió temor en el empleo de estrógenos exógenos por la probabilidad de cáncer. Efectivamente, se encontró una mayor frecuencia de cáncer cuando se empleó dosis altas de estrógenos y sin la contraparte de los progestágenos. La asociación que más se ha estudiado es aquella con adenocarcinoma de endometrio. El autor realizó un estudio de mujeres con sangrado postmenopáusico que había o no recibido estrógenos exógenos. El grupo de 93 pacientes que había recibido estrógenos no incrementó su posibilidad de cáncer de endometrio en comparación con 308 pacientes que no recibieron estrógenos, a pesar que en el primer grupo hubo un mayor número de casos de endometrio proliferativo y de hiperplasia endometrial (Tabla 5). Sin embargo, la controversia aún persiste, pues diversos autores encuentran un incremento del riesgo a 2 ó 3. Es interesante observar que la mayoría de los cánceres reportados estaban en estadio inicial y eran bien diferenciados^(17, 25, 53).

Tabla 5. Histología endometrial en pacientes con y sin estrogenoterapia antes de presentar sangrado postmenopáusico. Pacheco y Kempers, Clínica Mayo, 1968 (49)				
	Estrogenoterapia pre legado uterino			
	No		Sí	
	Casos	%	Casos	%
Adenocarcinoma	54	18	9	10
Endometrio atrófico	175	57	33	36
Endometrio proliferativo	29	9	30	32
Endometrio hiperplásico	0	--	2	2
Endometrio insuficiente	50	16	19	20
Total	308	100	93	100
- Se excluye polipos, cervicitis, vaginitis senil.				



Tabla 6. Menopausia: Terapia no estrogénica
Sedantes: reducen los bochornos fenobarbital + belladona
Tranquilizantes: ansiedad, insomnio, irritabilidad diazepínicos, etc. Ojo con hábito vitamina B6 (piridoxina)
Antidepresivos: sólo en la depresión psiquiátrica fenotiazina, inhibidores de la MAO, imipramina manejo por el psiquiatra
Bochornos : progestágenos contraceptivos orales clonidina, naloxona
Osteoporosis: calcitonina calcio 1 - 1,5 g flúor vitamina D 400-800 UI/día.

No existe un incremento significativo de la incidencia del cáncer de ovario con el uso de estrógenos y, más bien, se observa una reducción con el empleo de los anticonceptivos orales que contienen estrógenos. Tampoco se encuentra aumento del cáncer de mama con los estrógenos y, sin embargo, algunos reportes indican que los progestágenos pudieran incrementar dicha posibilidad. Esto ocurriría por acción sinérgica con los estrógenos, estimulando su acción biológica ^(19, 24, 40, 64,65).

Para todo efecto, se hará un seguimiento cuidadoso de la mujer en HTR, al inicio, a los dos meses y, luego, cada 6 meses, determinándose si hay efectos secundarios, tales como menorragia, metrorragia, mastodínea. Ante una hemorragia atípica, se practicará una biopsia por escobillado o aspiración o un legrado uterino diagnóstico.

Medicamentos no estrogénicos

Se indicará los medicamentos no estrogénicos⁽⁷¹⁾ en los siguientes casos:

- Si los esteroides sexuales están contraindicados.
- Si la paciente no responde a la terapia hormonal.
- Si la paciente rehusa el tratamiento con hormonas.
- Si existe intolerancia al tratamiento hormonal, tal como náuseas, retención de líquidos, hemorragias ^(55,83).

La Tabla 6 resume la terapia no estrogénica más utilizada. Con respecto a los bochornos, se emplea los progestágenos y los contraceptivos orales, así como esteroides androgénicos, los que pueden tener efectos virilizantes. Aunque los resultados no son consistentes, la clonidina a dosis bajas (0,025-0,05 mg bid) parece atenuar la reactividad anormal a los estímulos vasodilatadores y vasoconstrictores, teniendo un papel en la migraña y en los bochornos postmenopáusicos. Inhibiría la función del sistema nervioso simpático, interactuando con el receptor alfa adrenérgico central, sin variar los niveles de estradiol, LH, FSH y prolactina.

En la menopausia existe imbalance entre la formación y la resorción ósea. La ingesta sola de calcio no inhibe la resorción.

Existen receptores de estradiol en las células osteoblásticas y de calcitonina en los osteoclastos, por lo que la administración de estrógenos y calcitonina impedirían la resorción ósea. Sin embargo, las dosis de estrógenos necesarias para una ganancia neta de masa ósea son mayor que la usada para el control de otros síntomas perimenopáusicos, por lo que existe riesgo de efectos adversos. La calcitonina inhibe la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea. La dosis baja 50-200 UT intranasal previene la pérdida de hueso, sin efectos secundarios como el sangrado uterino. No tiene acción protectora sobre el sistema cardiovascular. Citando se administra con calcio 500 mg diarios, la densidad ósea aumenta al sexto mes ⁽⁵¹⁾. De preferencia se administra durante dos semanas cada mes, descansando las otras dos semanas. Se considera que la administración combinada con estrógenos es muy efectiva en recuperar masa ósea.



Tabla 7. Climaterio y menopausia: Alimentación
- Alimentación balanceada 1800 kcal/día
- Alto contenido de nutrientes
- Buena ingesta de proteínas: pescado, pollo sin piel, carnes rojas poca cantidad
Azúcares complejos + fibra
Cítricos - Frutas
Tomates - Verduras verdes y amarillas
Cereales de grano entero
- Disminuir grasas
- Calcio: 1 vaso de leche/día o yogurt decremado o queso o calcio elemental 1 g.
- Vitamina D 400 - 800 UI si no hay exposición al sol
- No exceder sal, café, alcohol.
- Prohibir cigarrillo

Alimentación

El médico que atiende a la mujer climaterica debe considerar un esquema de manejo global que incluya alimentación adecuada, ejercicios, distracción, además de estrógenos, progestinas u otros esteroides.

La alimentación debe ser balanceada, sin mayor variación de la que recibe la mujer en edad reproductiva que no gesta o da lactancia. La producción energética total disminuye con la edad por la disminución de la masa muscular, calculándose los requerimientos energéticos en alrededor de 1800 Kcal/día. La mujer aumenta de peso después de la menopausia, en más de 2,5 kg en 20% y 5 kg ó más en otro 29%⁽⁸¹⁾, en parte también debido a la disminución de su actividad. Por lo tanto, será necesario indicar dietas con menos calorías, pero con alto contenido de nutrientes.

La mujer menopáusica necesita una buena ingesta de proteínas, pero evitando las carnes rojas. Son de elección la carne magra, pescado y pollo, quitando la grasa visible de la carne y la piel del pollo. Como el organismo disminuye su habilidad para metabolizar los hidratos de carbono, se deberá indicar alimentos con azúcares complejos y fibra. Se recomendará cítricos, frutas, tomate, verduras verdes y amarillas, cereales de grano entero. Se disminuirá las grasas por la tendencia a la obesidad. El deterioro del balance de calcio debido a disminución de su ingesta y absorción intestinal e hipercalciuria, hace recomendable que se consuma un vaso de leche al día o yogurt decremado o queso o administrar 1,5 g de calcio elemental diario para prevenir la osteoporosis, así como indicar vitamina D 400 a 800 UI por día si no hay suficiente exposición al sol. Por los mismos estudios sobre osteoporosis y sobre trastornos cardiovasculares e hipertensión, se evitará los excesos de sal, café y alcohol, así como se prohibirá el cigarrillo.

Son pertinentes las recomendaciones del Comité en Dieta, Nutrición y Cáncer de la Academia Nacional de Ciencias Americana en un intento de prevención del cáncer por métodos nutricionales, y que son las siguientes ⁽¹³⁾:

- Reducir el consumo tanto de grasas saturadas como de no saturadas.
- Incluir en la dieta diaria frutas (sobre todo cítricos y frutos ricos en carotenos), verduras en general (especialmente de la familia de la col) y productos a base de cereales integrales.
- Reducir al máximo el consumo de alimentos curados, conservados en vinagre o ahumados.
- Ingerir alcohol en dosis moderadas.

Ejercicio

Se ha observado que el ejercicio disminuye la pérdida de masa ósea en la mujer menopáusica. Así, se ha reportado que las mujeres atléticas de 55 a 75 años tenían valores de densidad ósea en radio y columna vertebral iguales a los de mujeres atléticas menores de 50 años y sin la disminución que ocurrió en las mujeres mayores de 50 años no atléticas ⁽²⁹⁾. La mujer "atlética" realizaba ejercicios al menos tres veces por semana, ocho o más meses durante el año y durante un mínimo de tres años. Estudios similares sugieren la importancia del ejercicio



físico para evitar la pérdida de masa ósea, recomendándose que éste se inicie años antes de la menopausia. La actividad debe combinar ejercicios aeróbicos con ejercicios de flexibilidad, fortalecimiento muscular y relajación 20 a 30 minutos por sesión, tres veces a la semana, incluyendo caminatas, montar bicicleta, correr, levantamiento de pesas, ejercicios isométricos e isotónicos ⁽⁵²⁾. Los ejercicios en ingravidez, tal como la natación, no serían satisfactorios, recordando que los astronautas pierden masa ósea durante sus viajes espaciales ⁽⁵⁴⁾.

Referencias bibliográficas

1. Alper MM, Jolly EE and Gamer PB: Pregnancies after premature ovarian failure. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67: 598.
2. Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, et al. Factors associated to bone mass in advanced age women limbs. *Ann. Intern. Med.* 1993; 118: 657-665.
3. Bear RJ. Genital organs in the menopause. En: van Keep PA et al. "Consensus on Menopause Research". University Park Press, Baltimore, 1976.
4. Ben- David M and L Hermie M: Prolactin and menopause. En: van Keep PA, et al. "Consensus on Menopause Research". University Park Press, Baltimore, 1976.
5. Benedek- Jaszman LJ. Long term placebo-controlled efficacy and safety study of Org 14 in climacteric women. *Maturitas* 1987; supl. 1: 25-33.
6. Bergh T. The pathophysiological relation between prolactin and bone mass. En: Christiansen C. "New Horizons in Osteoporosis". The Parthenon Publishing Group Ltd., Camforth, 1988.
7. Bergqvist A, Bergqvist D and Ferno M. Estrogen and progesterone receptors in vascular wall; biochemical and immunochemical assays. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1993; 72 (1): 10-16.
8. Brincat M. Skin and the menopause. En: Greenblatt RB "A Modern Approach to the Perimenopausal Years". Walter de Gruyter, Berlin New York, 1986.
9. Burch JC, Byrd BF and Vaughn WK: Results of estrogen treatment in one thousand hysterectomized women for 14318 years. En van Keep PA et al "Consensus on Menopause Research". University Park Press, Baltimore, 1976.
10. Chetkowski RJ, Meldrum DR, Steingold KA, Randle, et al. Biologic effects of transdermal estradiol. *Obstet. Gynecol. Survey* 1986; 41: 710.
11. Christiansen C. *New Horizons in Osteoporosis*. The Parthenon Publishing Group Ltd., Camforth, 1988.
12. Collins P, Rosano GMC, Jiang C et al. Estrogen cardiovascular protection; a calcium antagonist effect. *Lancet* 1993; 341, 1264-1265.
13. Committee on Diet, Nutrition and Cancer, Assembly of Life Science; Diet, Nutrition and Cancer. National Academic Press, Washington DC, 1982.
14. Coulam CB, Adamson SC and Annegers JF. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet. Gynecol. Survey* 1987; 42: 182.
15. Coyotupa J, González S, Zorrilla R, González G y Guerra García R. Menarquía y menopausia en la altura. *Obstet. Ginec. (Perú)* 1991; 37: 43.
16. Cummings SR and Black D. Should perimenopausal women be screened for osteoporosis *Obstet. Gynecol. Survey* 1987; 42: 43.
17. Cummings SR: Benefits and risks of long- term postmenopausal hormone therapy. En: Samsioe G "Cardiovascular Disease and HRT, New perspectives". The Parthenon Publishing Group, Camforth, New Jersey, 1991.
18. Dequerer J. and Ferin J. Effect of long- term estrogen therapy on bone remodelling in women with a natural menopause: cross sectional and longitudinal study: en van Keep PA et al "Consensus on Menopause Research". University Park Press, Baltimore, 1976.



19. Dupont WD and Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer (see comments) Comment in: Arch. Intern. Med. 1991; 151 (1): 17-8. Arch. Intern. Med. 1991; 151: 67-72.
20. Flint M. Cross-cultural factors that affect age of menopause. En: van Keep PA -Consensus on Menopause Research. University Park Press, Baltimore, 1976.
21. Gobert B, Barbarino- Monnier P, Guillet-May F, Bette MC and Faure GC. Antiovary antibodies after attempts at human in vitro fertilization induced by follicular puncture rather than hormonal stimulation. J. Reprod. Fertil. 1992; 96 (1): 213-8.
22. Godsland IF, Walton C and Stevenson JC: Carbohydrate metabolism as a cardiovascular disease risk factor- Its relation to menopause and hormone replacement therapy. En Sarnsioe G "Cardiovascular Disease and HRT. New perspectives". The Parthemon Publishing Group, Camforth, New Jersey, 1991.
- 23 Gonzales GF, and Carrillo C. Serotonine blood levels in postmenopausal women; effect of age an serum levels of estradiol. Maturitas 1993; 17, 23-29.
24. Gonzales - Merlo J. Ventajas e inconvenientes del tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia., En: Palacios S. Climaterio y Menopausia. MIRPAL, Madrid, 1993.
25. Greenblatt RB and Gambrell RD. Estrogens and endometrial cancer. En: van Kepp PA, et al. "Consensus on Menopausal Research". University Park Press, Baltimore, 1976.
26. Haarbo J, Hassager C, Jensen SB, Riis BJ, and Christiansen C. Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins during postmenopausal estrogen replacement therapy combined with either 19- nortestosterone derivatives or 17-hydroxyprogesterone derivatives. Am. J. Med. 1991; 90: 584-9.
27. Husmann F: Longterm metabolic effects of estrogen therapy. En: Greenblatt RB. "A Modern Approach to the Perimenopausal Years". Walter de Gruyter, Berlin-New York, 1986.
28. Instituto Nacional de Estadística e Informática: Perú, Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 1991/1992. INEI, 1992.
29. Jacobson PC, Beavez W, Arubb SA, et al. Bone density in women; college athletes and older athletic women. J. Orthop. Res. 1984; 2: 328.
30. Judd HL. Menopause & postmenopause. En: Pernoll ML & Benson RC. "Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. Appleton & Lange", Norwalk/Los Altos, 1987.
31. Kikovic PM, Cortes-Prieto J, Luisi M, Millojevic S, and Franchi F. Placebo controlled cross-over study of effects of Org. OD 14 in menopausal women. Reproduction 1982; 6; 81-91.
32. Kobayashi, Nakano R, and Shima K. Immuno- histochemical localization of pituitary gonadotrophins and estrogens in human postmenopausal ovaries. Acta Obstet. Gynecol. Scan. 1993; 72, 77-80.
33. Larsson- Cohn U, Wallentin L. Sex seroids and lipoproteins. En: Greenblatt RB A Modern Approach to the Perimenopausal Years. Walter de Gruyter, Berlin- New York, 1986.
34. Lauritzen Ch. The estrogen deficiency syndrome and the management of the patient. En: van Keep PA, et al. "Consensus on Menopause Research". University Park Press, Baltimore, 1976.
35. Lauritzen C. El Climaterio de la Mujer. Gráficas Carman, Colombia, 1983.
36. Lindgren R, Berg G, Hammmar M, et al. Hormonal replacement therapy and sexuality in Swedish posmenopausal women. Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1993; 72; 292-297.
37. Lecerf J. et al. Variations in lipoproteins lipid type fatty acid composition in women of advanced age. Atherosclerosis 1993; 98: 241-249.
38. Lindsay R. Osteoporosis: Ocurrence and diagnosis. En Greenblatt RB "A Modern Approach to the Perimenopausal Years". Walter de Gruyter, Berlin - New York. 1986.
39. MacLennan AH, MacLennan A., Wilson D, et al. Prevalence of estrogen replacement therapy in South Australia. MATURITAS 1993; 16: 175-183.



40. Mauvais- Jarvis P, Kuterm F and Gompel A. Antiestrogen action of progesterone in breast tissue. *Breast Cancer Res. Treat.* 1986; 8: 179.
41. Mishell DR, Connell E, Haney A, Hodgen G, and Speroff L. Oral contraception for women in their 40s. *J. Reprod. Med.* 1990; 35; 447.
42. Neyhart B. Menopause. En: Havens C, Sullivan ND and Tilton "Manual of Outpatient Gynecology", Little, Brown & Co., Boston/Toronto, 1986.
43. Nieer J, and Augustin W. Prostaglandin E and F profiles in human fallopian tubes using different phases of the menstrual cycle. *Gynecol. Obstet. Invest.* 1986; 21: 202.
44. Nocke W. Some aspects of oogenesis, follicular growth, and endocrine involution. En: Greenblatt RB "A Modern Approach to the Perimenopausal Years". Walter de Gruyter, Berlin- New York 1986.
45. Odell WD and L'Hermite M. Releasing factors in the menopause. En van Keep PA et al. "Consensus on Menopause Research". University Park Press, Baltimore, 1976.
46. Oldenhave A, Jaszman LJB, Haspels AA, et al. Impact of menopause on well being: a survey based on 5213 women aged 39 to 60 years old. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 168, 722-780.
47. Oldenhave A, Jaszman LJB, et al. Hysterectomized women with ovaries conservation refer more severe menopausal symptoms than normal menopausal women of similar age. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 168: 765-771.
48. Osmers R, Völksen M and Khun W. Postmenopausal endometrium evaluation by vaginal ultrasound examination. *Gynecol. Obstet.* 1992; 87 (6): 309-315.
49. Pacheco JC, and Kempers RD. Etiology of postmenstrual bleeding. *Obstet. Gynecol.* 1968; 32: 40.
50. Pacheco J. Contribución al estudio de la menopausia, climaterio y patología ginecológica en la mujer peruana. *Acta Médica Peruana* 1984; 11: 29.
51. Pacheco J. Manejo actual del climaterio y la menopausia. *Medicina al Día* 1993; 2: 25-31.
52. Palacios N. Alimentación y nutrición en la mujer postmenopáusica. En Palacios S: *Climaterio y Menopausia*. Mirpal, Madrid, 1993.
53. Palacios S. *Climaterio y Menopausia*. Mirpal, Madrid, 1993.
54. Palacios S. *Comunicación personal*.
55. Penzias AS, Thompson IE, Alper MM, Oskowitz SP and Berger MJ. Successful use of gametes intrafallopian transfer does not reverse the decline in fertility in women over 40 years of age. *Obstet. Gynecol.* 1991; 77: 37.
56. Persson I, Falkeboom M, Lithell H and Adami HO. Hormone replacement therapy and cardiovascular diseases -with special emphasis on combined therapy. En: Samsioe G. "Cardiovascular disease and HRT. New perspectives". The Parthenon Publishing Group, Camforth, New Jersey, 1991.
57. Rakoff AE. Female climateric: premenopause, menopause, postmenopause. En: Gold JJ. "Gynecologic Endocrinology", "Harper & Row, Publisher, Hagersdtown, Maryland, 1975.
58. Reginster JY, Denis D, Albert A, Deroisy R, Lecart MP, Fontaine MA and Franchimont P: Intranasal calcitonin: a new horizon en prevention of early postmenopausal bone loss. En: Christiansen C. "NewHorizons in Osteoporosis". The Parthenon PublishingGroup Ltd., Camforth, 1988.
59. Riggs BL, and Spelberg TO Estrogen and bone. A report of a Mini Symposium held at the Fourth International Symposium on Osteoporosis, Hong Kong, 27-31 March, 1993.
60. Samsioe G. Effects of hormone replacement therapy on lipid metabolism and incidence of cardiovascular disease. En: Samsioe G. "Cardiovascular disease and HRT. New Perspectives". The Parthenon Publishing Group, Camforth, New Jersey, 1991.
61. Savvas M, Bishop J, Larent G, et al. Skin type III collagen content in postmenopausal women with estradiol and testosterone implants. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1993; 100: 154-156.



62. Salas RF. Factores relacionados con la edad de la menopausia, Arequipa 198990. Tesis de Bachiller en Medicina. Universidad Nacional San Agustín de Arequipa, 1990.
63. Schneider HPG. The climacteric syndrome. En: Greenblatt RB "A Modern Approach to the Perimenopausal Years" Walter de Gruyter. Berlin- New York, 1986.
64. Siiteri PI: Extraglandular oestrogen formation and serum binding of oestradiol: Relationship to cancer. J. Endocrinol 1981; 62: 1121.
65. Spicer D, Pike MC, and Henderson BE. The question of estrogen replacement therapy in patients with a prior diagnosis of breast cancer. Oncology Williston Park 4: 49-54, 59; discussion 1990; 59,62.
66. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten year follow-up from the Nurses Health Study. N. Engl. J. Med. 1991; 325: 756-762.
67. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE et A Beyond cholesterol. Modifications of low density lipoproteins that increase its atherogenicity. N. Engl. J. Med. 1989; 320: 915-920,
68. Stovall DW, Toma SK, Hammond MG, and Talbert LM. The effect of age on female fecundity. Obstet. Gynecol. 1991; 77: 33.
69. Tikkanen MJ, Nikkilj EA, Kuusi T. Lipids, hormonal status and the cardiovascular system. En: Greenblatt RB "A Modern Approach to the Perimenopausal Years"- Walter de Gruyter, Berlin- New York, 1986.
70. Utian WH and Serr D. The climacteric syndrome. en van Keep PA, Greenblat RB and Albeaux Femet M "Consensus on Menopause Research". University Park Press, Baltimore, 1976.
71. Utian WH Nonhormonal medication. En: Greenblatt RB. "A Modern Approach to the Perimenopausal Years" Walterde Gruyter, Berlin- New York, 1986.
72. Vanhoutte PM. Endothelium derived vasoactive factors, platelets and coronary disease. Schering Lecture. Berlin, 1992.
73. Van Keep PA y Lauritzen. Fronteras de la Investigación Hormonal. Envejecimiento y estrógenos. S. Karger, Basilea, 1973.
74. van Keep PA y Lauritzen C. Los estrógenos en la Postmenopausia. S. Karger, Basilea, 1975.
75. van Keep PA, Greenblatt RB, and Albeaux-Femet M. Consensus on Menopause Research. University Park Press, Baltimore, 1976.
76. van Keep PA, and Haspels AA. Oestrogen Therapy During the Climacteric and Afterwards. Excerpta Medica Amsterdam. 1977.
77. van Keep PA, Utian WH and Venneulen A. The Controversial Climacteric. MTP Press Ltd., Lancaster- Boston- The Hague, 1982.
78. Versi E. The bladder in the menopausal women. En: Greenblatt RB "A Modern Approach to the Menopausal Years". Walter de Gruyter, Berlin- New York, 1986.
79. Vorherr H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management. Am. J. Obstet. Gynecol. 1986; 154: 161.
80. Whitehead MI and Schenkel L. Transdermal Hormone Replacement. Long- term Effects. The Parthenon Publishing Group, Varnforth/ New Jersey, 1990.
81. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn En: Plantiga PL. Weight gain at the time of menopause. Arch. Intern. Med. 1991; 151: 97-102.
82. Wolf PH, Madans JH, Finucane FF, Higgins M, and Kleinman JC. Reduction of cardiovascular disease related mortality among postmenopausal women who use hormones: evidence from a national cohort. Am. J. Obstet. Gynecol. 1991; 164: 489-94.
83. Young RL, Kumar NS and Godzieher JW. Management of menopause when estrogen cannot be used. Drugs 1990; 40: 220-30.