

# Efectos poco publicados de los estrógenos. Revisión.

*Drs. Nelson Velásquez y Marianela Fernández-Michelena.  
Ginecoobstétricas.*

*Universidad del Zulia y Hospital Chiquinquirá de Maracaibo*

## INTRODUCCIÓN

Clásicamente se ha descrito que el efecto beneficioso potencial de la terapia estrogénica está relacionado con los sistemas cardiovascular, nervioso y óseo (1) Es obvio que existe un riesgo elevado de eventos cardiovasculares en las pacientes en etapa posmenopáusica cuando se comparan con las premenopáusicas (2, 3) y muchos estudios indican que la ooforectomía bilateral en edades tempranas de la mujer también aumenta el riesgo de morir por enfermedades cardiovasculares (4). Por otro lado, se conoce que la administración de estrógenos solos o combinados con progestágenos ejercen modificaciones en los lípidos sanguíneos y en el sistema endotelial que se mostrarían beneficiosos sobre el árbol cardiovascular, por lo que se han utilizado para prevenir enfermedades vasculares del corazón o del sistema nervioso central (1,3, 5). Sin embargo, también producen elevación de los triglicéridos y de la proteína C reactiva, sobre todo con la administración oral de estrógenos conjugados equinos, lo cual resulta ser un efecto negativo para tales circunstancias (6,7) En la actualidad existe controversia en este sentido y estudios recientes no avalan su uso en pacientes posmenopáusicas para prevención primaria o secundaria de enfermedades cardiovasculares (8, 9). En diciembre de 2003, el estudio sueco HABITS (por sus siglas en inglés: Hormone Replacement Therapy After Breast Cancer- IS. It Safe) que incluía 434 mujeres con cáncer de mama fue paralizado por la Comisión de Iniciativas debido a la aparición de 27 nuevos casos de cáncer y 3 muertes en el grupo tratado y 7 casos nuevos con 2 muertes en los controles; inaceptables riesgos en los resultados (10) Parece existir bastante acuerdo sobre los efectos de protección de fracturas y osteoporosis, así como en aliviar los síntomas del sistema nervioso central, sobre todo los relacionados a oleadas de calor, insomnio y cambios en la conducta (6,9).

Existen receptores para estrógenos en órganos no relacionados directamente con el aparato genital como en

la piel, endotelio, ojo, y otros (Cuadro 1), con efectos conocidos en mayor o menor grado, que han sido poco publicados en las revistas especializadas (11), pero por su interés clínico es interesante conocer. A continuación se mencionan algunas alteraciones que se asocian con la deficiencia de los estrógenos (Cuadro 2).

Cuadro 1

### SITIOS EXTRAGENITALES DE RECEPTORES ESTROGÉNICOS

Piel	Cerebro
Endotelio	Corazón
Ojo	Hígado
Nariz	Riñón
Dientes	Vejiga Urinaria
Faringe	Tejido Adiposo

Cuadro 2

### ALTERACIONES ASOCIADAS AL DÉFICIT DE ESTRÓGENOS

Gastrointestinales	Gastritis, esofagitis, colecistitis, colelitiasis, hernia del hiato, hemorroides, fisuras anales, diverticulitis, poliposis, cáncer del colon.
Laringe	Cambios en la voz, ronquera, disfonía premenstrual
Salud Bucal	Gingivitis, sequedad bucal, mal sabor, pérdidas dentales.
Piel y Colágeno	Adelgazamiento y sequedad, arrugas, caída del cabello y uñas, aparición de "rollos", acné, disminución de la masa muscular
Urogenitales	Atrofia vaginal, prurito, dispareunia, distrofias vulvares, prolapso genital, disuria polaquiuria, urgencia miccional, incontinencia urinaria de esfuerzo.
Efectos Visuales	Deterioro de la agudeza visual, sequedad de los ojos, aparición de cataratas, degeneración de la mácula.

*Recibido: 07-06-04*

*Aceptado para publicación: 28-07-04*

## INTRODUCCIÓN

Clásicamente se ha descrito que el efecto beneficioso potencial de la terapia estrogénica está relacionado con los sistemas cardiovascular, nervioso y óseo (1) Es obvio que existe un riesgo elevado de eventos cardiovasculares en las pacientes en etapa posmenopáusica cuando se comparan con las premenopáusicas (2, 3) y muchos estudios indican que la ooforectomía bilateral en edades tempranas de la mujer también aumenta el riesgo de morir por enfermedades cardiovasculares (4). Por otro lado, se conoce que la administración de estrógenos solos o combinados con progestágenos ejercen modificaciones en los lípidos sanguíneos y en el sistema endotelial que se mostrarían beneficiosos sobre el árbol cardiovascular, por lo que se han utilizado para prevenir enfermedades vasculares del corazón o del sistema nervioso central (1,3, 5). Sin embargo, también producen elevación de los triglicéridos y de la proteína C reactiva, sobre todo con la administración oral de estrógenos conjugados equinos, lo cual resulta ser un efecto negativo para tales circunstancias (6,7) En la actualidad existe controversia en este sentido y estudios recientes no avalan su uso en pacientes posmenopáusicas para prevención primaria o secundaria de enfermedades cardiovasculares (8, 9). En diciembre de 2003, el estudio sueco HABITS (por sus siglas en inglés: Hormone Replacement Therapy After Breast Cancer- IS. It Safe) que incluía 434 mujeres con cáncer de mama fue paralizado por la Comisión de Iniciativas debido a la aparición de 27 nuevos casos de cáncer y 3 muertes en el grupo tratado y 7 casos nuevos con 2 muertes en los controles; inaceptables riesgos en los resultados (10) Parece existir bastante acuerdo sobre los efectos de protección de fracturas y osteoporosis, así como en aliviar los síntomas del sistema nervioso central, sobre todo los relacionados a oleadas de calor, insomnio y cambios en la conducta (6,9).

Existen receptores para estrógenos en órganos no relacionados directamente con el aparato genital como en la piel, endotelio, ojo, y otros (Cuadro 1), con efectos conocidos en mayor o menor grado, que han sido poco publicados en las revistas especializadas (11), pero por su interés clínico es interesante conocer. A continuación se mencionan algunas alteraciones que se asocian con la deficiencia de los estrógenos (Cuadro 2).

### ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

Es altamente conocido que existe una relación entre los cambios de la personalidad, emociones, ansiedad o depresión con alteraciones del sistema gastrointestinal y que estos síntomas son frecuentemente hallados en la mujer que envejece (12). También se sabe que las cole-

cistitis, colelitiasis, gastritis crónicas no erosivas y la que aparece como consecuencia de infección por *Helicobacter Pylori*, esofagitis, hernias hiatales, diverticulitis o diverticulosis del colon, las hemorroides, fisuras anales, poliposis y cáncer del colon o de estómago son más frecuentes en las etapas posmenopáusicas. Aunque no se ha evidenciado que la carencia de la función estrogénica esté relacionada con este tipo de enfermedades, la obesidad, hipertensión arterial o la diabetes son frecuentes a estas edades, algunas de ellas como la obesidad y la ingesta de alimentos ricos en grasas se han asociado a colelitiasis múltiples (12).

El uso de contraceptivos combinados estroprogestágenos o la terapia estrogénica de reemplazo pueden llevar a un incremento del doble de riesgo de cálculos en la vesícula biliar que parece aumentar con la dosis y duración y que persiste hasta 5 años después y es mayor con la administración oral de estos medicamentos; aunque algunos autores indican que este riesgo es nulo o de poco impacto (11). El efecto litogénico de los estrógenos administrados por vía oral, que parece ir en contra de la carcinogénesis colónica ha sido atribuido a la particularidad que tienen de reducir la concentración de ácidos biliares con aumento de la saturación del colesterol (13).

### LARINGE

Los cambios en la voz clásicamente han estado relacionados con los hormonales, en particular con los andrógenos que aumentan en la etapa puberal en ambos sexos, coincidiendo con la aparición y desarrollo del vello sexual: púbico y axilar, lo que se ha denominado “pubarquia” o “adrenarquia”. Una de las primeras observaciones está envuelta con el hecho de que entre los años 1727 y 1749, cuando la pubertad se manifestaba a la edad de 18 años, había coincidencia con la necesidad de cambiar a los niños del coro de Juan Sebastián Bach de Leipzig; pero para el año 1978 lo hacían a los 13,5 época cuando la pubertad aparecía.

La laringe humana es un órgano “blanco” de esteroides hormonales (14). Se producen cambios en la voz en condiciones fisiológicas de la mujer que coinciden con los endocrinos durante la menstruación, embarazo, menopausia y en patologías endocrinas como enfermedades del tiroides, suprarrenales, hipófisis u ovarios y se ha reportado correlación fuerte entre la disfonía premenstrual y la insuficiencia de la fase luteal (15).

Estudios poblacionales de mujeres en etapa posmenopáusica han reportado cambios en la gravedad del tono de su voz, hacia la ronquera (16) que no se observan en hombres de la misma edad. También se ha visto variabilidad en la calidad de la voz cuando se utiliza terapia

ardor, sequedad bucal y mal sabor; sin embargo en las mujeres que tienen encías saludables no aumenta el riesgo de enfermedad periodontal, la que puede ser prevenida con cepillado dental adecuado, uso del hilo dental y una dieta balanceada con pocos carbohidratos refinados (21).

Norderyd y col. (22), en un estudio de 234 mujeres de 50 a 64 años, en las que 57 de ellas recibieron estrógeno-terapia de reemplazo (ETR), logró disminuir la frecuencia de sangrado gingival, obtener placas dentales de menor tamaño y menor pérdida de la fijación del diente al hueso, cuando se comparó con las que no la usaron.

La pérdida de los dientes aumenta según la edad, pasando de un promedio de 3.5 en los adultos jóvenes a 16 en los de 65 años o más, (21) a esta edad el chance de perder todos los dientes es de 3:1; pero hay gran incremento a los 80, durante el cual es de 1: 2 (23). En Estados Unidos de Norteamérica (EE.UU) un tercio de las mujeres han perdido todos sus dientes naturales al final de la década de los sesenta años (24) y los costes por tratamiento de las pérdidas dentales alcanzaron 1,5 billones de dólares cada año (25).

La osteoporosis, muy común en la mujer posmenopáusica afecta al hueso maxilar, correlacionándose con la pérdida ósea en la columna, cadera y radio (26,27). Se ha propuesto un modelo en el cual el déficit estrogénico puede intervenir en la aparición de severa enfermedad periodontal (28). Los estrógenos regulan la remodelación ósea modulando la producción de citoquinas y factores de crecimiento especialmente la interleuquina 1 Beta (IL-1 $\beta$ ), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el factor estimulante de la colonia de los granulocitos- macrófagos (GM-CSF) y el factor estimulante de la colonia de macrófagos (M-CSF) desde el osteocito (29). La IL-1B y el TNF- $\alpha$  estimulan la maduración de los osteoclastos, modulan la producción de células óseas e inducen reabsorción del hueso in vivo (30,31), esta mismas citoquinas junto con GM-CSF promueven el reclutamiento de osteoclastos y su diferenciación de los precursores de la médula ósea.

Los precursores de los osteoblastos responden a la pérdida estrogénica con la secreción de IL-6 el cual induce osteoclastogénesis (32) La IL-1 $\beta$ , el TNF- $\alpha$ , la IL-6, el GM-CSF y el M-CSF contribuirían a la destrucción del colágeno y a la resorción ósea para causar severa periodontitis (33). El tratamiento in vitro de monocitos humanos con estrógenos ha demostrado que regula la IL-1B y al TNF- $\alpha$  (34).

Hay evidencias experimentales y clínicas de que la suplementación de estrógenos en la menopausia parece tener un efecto protector sobre la severidad de enfermedad periodontal y el periodoncio y por lo tanto efecto beneficioso en la retención dental (35,36). Grossi (37) del Departamento de Biología Oral y el Centro de Investigación

de Enfermedad Periodontal de la Escuela de Odontología de la Universidad del Estado de Nueva York en Búfalo, demostró que la pérdida de fijación del diente al hueso fue 2 veces mayor en las que no recibieron ETR que en su contraparte medicada y, tres veces más que las premenopáusicas; mientras que los porcentajes de dientes flojos fueron 18,6% para las no usuarias de ETR, 11,6% para las usuarias y 6,3% para las premenopáusicas. Cuando se midió comparativamente la pérdida del hueso alveolar hubo el doble de pérdida de hueso en las no ETR y cuatro veces más que las premenopáusicas.

## PIEL Y COLÁGENO

La piel y el endotelio vascular son reconocidos como los órganos más extendidos del cuerpo; se conoce que cumplen funciones metabólicas muy definidas; por ejemplo se sabe del control de la pigmentación cutánea por la hormona estimulante de los melanocitos o de los efectos estimulantes de los andrógenos sobre las glándulas sebáceas y algunos folículos pilosos del llamado "vello sexual". La piel comprende una gran variedad de células: las del epitelio queratinizante, las fabricantes de grasa, las pigmentarias y las del tejido conectivo (fibroblastos, mastocitos e histiocitos) productoras de la base de sustentación. Además existen fibrillas elásticas y de colágeno y una sustancia amorfa intercelular de soporte que corresponde a glucosaminoglicanos, conocidos también como mucosacáridos o proteoglicanos, que son responsables de la turgencia de la piel, que permiten la rápida difusión del agua. Los componentes extracelulares son sintetizados por los fibroblastos que forman una red intrincada de sustancias semilíquidas mezcladas con densas fibras para constituir tejidos elásticos, resistentes a la compresión y son responsables de la tensión dérmica. En la epidermis se encuentran los queratinocitos, melanocitos y las células de Langerhan; en la dermis, además de estos elementos hay vasos linfáticos y sanguíneos que se proyectan hacia la epidermis y son los responsables del sonrojo durante los calorones. Tanto en el músculo liso como en la epidermis, y en los fibroblastos de la dermis hay receptores para estrógenos y andrógenos (38) especialmente en la piel de la cara, mamas y muslos y con el envejecimiento tiende a adelgazarse, perdiendo su elasticidad con tendencia a arrugarse (39).

También se conoce de los efectos que sobre la piel produce el exceso o defecto de algunas sustancias de acción endocrina; es clásica la descripción de los cambios cutáneos que ocurren como consecuencia de la enfermedad de Cushing o la de Addison.

Ahora se conocen los efectos que estas sustancias tienen sobre el adiposito, hoy considerado como una verdadera glándula o los del endotelio como productor de

sustancias con acción hormonal, o de las repercusiones que sobre él tienen diferentes hormonas: estrógenos y progesterona entre ellas.

Con relación a los estrógenos, desde hace mucho tiempo se sabe que cuando se encuentran en exceso pueden aparecer angiomas faciales sobre el tronco y extremidades superiores y aparecen eritemas palmares muy visibles durante el embarazo, enfermedades hepáticas o ingestión de estrógenos (40). Estudios bioquímicos han demostrado que la piel, en especial la epidermis, es capaz de metabolizar carbohidratos por vías similares a cualquier otro tejido, y que además existen procesos oxidativos y glicólisis anaeróbica. Utiliza piruvatos, acetatos, algunos aminoácidos y glucosa como sustrato para sintetizar lípidos y ácidos grasos (40).

Las hormonas sexuales juegan un papel importante en la aparición y desarrollo de los caracteres sexuales secundarios, actúan sobre la actividad de las glándulas sebáceas y el crecimiento del vello. La piel es capaz de activar e inactivar la acción de los esteroides sexuales. Las glándulas productoras de sebo (secreción de las glándulas sebáceas que proporciona lubricación natural a la piel) son muy sensibles a pequeñas cantidades de andrógenos, antes de la pubertad son pequeñas y producen poca secreción, pero en las fases iniciales de la pubertad se alargan y la producción sebácea se incrementa a un grado tal que es frecuente la aparición de acné a estas edades, en ambos sexos. En la ooforectomía bilateral o durante la menopausia hay una disminución de la secreción de sebo a pesar de la producción suprarrenal de dehidroepiandrosterona; lo mismo ocurre con la administración de estrógenos a hombres y mujeres a altas dosis, ya que disminuyen el tiempo de recambio de las células que lo producen. Aumento del sebo se producen en los cuadros clínicos que como el síndrome de ovarios poliquísticos cursan con hiperandrogenismo (40).

Los estrógenos y posiblemente la progesterona estimulan el crecimiento del vello, iniciando la fase de anagen que es aquella en la cual hay formación y crecimiento activo del folículo piloso. En el período posmenopáusico, coincidiendo con el descenso de los estrógenos plasmáticos, se produce disminución de la grasa subcutánea de la región vulvar que puede causar atrofia y kraurosis con prurito; con la disminución de la grasa subcutánea los labios mayores se aplanan y reducen su tamaño, el vello púbico se adelgaza y aparecen las distrofias vulvares (41). Ocurre además atrofia de la mucosa vaginal con pérdida de los pliegues o rugosidades y disminución de la cantidad de moco cervical que ocasiona dispareunia, la que responde a la administración local o sistémica de estrógenos (42). Durante la transición a la menopausia es común la aparición de canas y la pérdida del cabello, la distribución de la grasa corporal se afecta, las mamas se hacen flácidas, la

grasa abdominal se distribuye en forma de “pelotas o rollos” modelando un aspecto poco estético (43).

En ocasiones se presenta el llamado acné posmenopáusico que consiste en pápulas y pústulas de pequeño tamaño y algunos comedones cerrados de baja severidad; aparece con más frecuencia en las mujeres que lo presentaron durante la adolescencia y en la raza negra. Se ha utilizado la vitamina A ácida en forma de cremas con buenos resultados (44).

El daño de la piel durante el envejecimiento está programado y determinado en primer término por la genética, acelerado por la menopausia (45) y, en segundo lugar por factores externos entre los cuales los rayos solares son los esenciales y donde intervienen además la alimentación, cambios emocionales y hábito tabáquico. Estos eventos ocurren sobretodo en la dermis, que es el epitelio de sostén.

Como resultado de la acción estrogénica la síntesis de ácido hialurónico se incrementa, lo que permite aumento del contenido hídrico de la piel; durante el déficit estrogénico las mujeres se quejan de adelgazamiento, sequedad y descamación, lesiones con leves traumatismos; se presenta caída del cabello y las uñas se tornan muy frágiles, se adelgazan y se rompen con facilidad o pueden crecer exageradamente. Esto último lo hemos observado con mayor frecuencia en las uñas de los pies que adquieren un aspecto de “pico de loro”. Ocurre también intolerancia al frío. (41, 46,47).

En los primeros 5 años después de la menopausia se pierde aproximadamente el 30% del tejido colágeno de la piel (48). Esta disminución parece similar a la que ocurre en el tejido óseo ya que puede ser prevenido, mas no detenido con la terapia sustitutiva de estrógenos (49,50). Las arrugas son inevitables y así deben aceptarlo las mujeres que envejecen. El estrógeno oral, local o por inyecciones no tienen efecto sobre las arrugas que ya existen; no obstante los estrógenos inyectables o administrados por vía oral, pueden reducir la rapidez con que se desarrollan (51). Las queratosis seniles y actínicas representan cambios asociados al paso de los años y a daño solar.

Los cambios anatómicos del ovario que envejece están relacionados a engrosamiento de íntima de las arteriolas, con disminución o ausencia de los folículos de la corteza ovárica y un incremento de la porción estromal, que trae como consecuencia disminución de la producción de estrógenos y un relativo incremento de los andrógenos y no es raro observar la presencia de vello facial, cambios en la voz hacia el tono grave y en algunas mujeres un inusual aumento de la libido que puede traer como consecuencia promiscuidad o la búsqueda de relaciones sexuales extramatrimoniales, aunque por lo general con las pruebas con que se cuentan sugieren que la satisfacción sexual no disminuye en la

menopáusica con el paso del tiempo (52,53).

Las manifestaciones cutáneas del déficit estrogénico pueden ser prevenidas con la administración de estrógenos, aun cuando no puede ser considerada como la terapia ideal. Produce mejoría del brillo y del color del cabello, de la turgencia e hidratación del cutis, mayor actividad de los folículos pilosos y glándulas sebáceas y sudoríparas, crecimiento de las uñas, recuperación del color rosado en la cara. Se ha descrito desaparición parcial de las arrugas con estrógenos transdérmicos y hasta mejoría en la distribución de la grasa corporal en las mujeres bajo terapia hormonal (TH) (54,55).

En hombres y mujeres que envejecen existe disminución de la fuerza y masa muscular (56) y según algunas publicaciones parece que se retrasa en las mujeres que son sometidas a terapia estrogénica, y contribuye con los efectos protectores de la pérdida ósea y de la apariencia física (57).

Mucho se habla en referencia al uso de la píldora anticonceptiva combinada con estrógenos para la salud y el cuidado de la piel; a este respecto el Dr. Kitsner (51) apunta: "Ningún efecto de la píldora ha recibido tanta publicidad como su presunta capacidad para crear un cutis hermoso. La píldora, particularmente su contenido de estrógeno, ha sido motivo de bombo respecto a que es capaz de prevenir y aún disipar arrugas y, por lo tanto, mantener la piel de la mujer "siempre femenina"... y luego sentencia: " Tanto la industria cosmética como algunos médicos ya sea por un concepto erróneo o por codicia, se han enriquecido, infortunadamente, engañando a mujeres haciéndolas creer que una píldora de estrógeno-progestina es un camino rápido e indicado hacia la juventud y la belleza".

## SUEÑO

Es una queja común de la edad avanzada la presencia de trastornos en el inicio y la finalización del sueño, del despertar y de la reducción del número de horas del mismo. Esta sintomatología coincide con los vaporones que ocurren más frecuentemente por las noches y ha sido sugerido como el causante de ello. Esta sintomatología vasomotora trae como consecuencia en las mujeres que trabajan durante el día, la pérdida de su habilidad para la eficiencia y efectividad en sus quehaceres. Poco se sabe de la causa de estas molestias que no pueden ser explicados por completo como consecuencia de las oleadas de calor.

Algunos autores señalan que los estrógenos y la progesterona poseen efectos sobre las catecolaminas del sistema nervioso central, actúan sobre receptores de estrógenos hipotalámicos, del área preóptica o del hipocampo que están involucrados en la fisiología de los vaporones. (58,59). Desde hace mucho tiempo se conoce de los efectos hipnóticos y "depresores" de la progesterona en el sistema

nervioso central y se ha reportado somnolencia o modorra durante su administración (60), de tal manera que algunos médicos han sugerido que los progestágenos contenidos en los anticonceptivos orales combinados pueden ser soporíferos o sea inductores del sueño (51). La progesterona, administrada en altas dosis a animales puede realmente inducir sueño hasta el punto de que han podido realizarse intervenciones quirúrgicas con su administración (51). No existe duda de que la ETR o TH liberan a la mujer en transición a la menopausia de los síntomas vasomotores que causan insomnio; pero muy poca atención se le ha dado a los efectos de esta terapia sobre la calidad del sueño. Polo- Kantola y col. (61) en una región de Finlandia, realizaron una investigación muy bien diseñada en un grupo de 62 mujeres posmenopáusica con trastornos del sueño, logrando analizar algunas de estas alteraciones y los efectos de la administración transcutánea de estrógenos. Estos autores utilizaron polisomnografía para la medición de las fases de sueño y del despertar, electroencefalogramas, electrooculogramas, electromiogramas mandibulares, electrocardiogramas y un pequeño dispositivo que corresponde a un sensor de movimientos, no invasivo, en el que no se utilizan electrodos corporales, y que es muy utilizado en los países escandinavos para estudios de la apnea del sueño, obstrucción parcial de vías aéreas superiores y movimientos de las caderas en la cama, y que evalúa los movimientos respiratorios y corporales, así como los latidos cardíacos (62).

La apnea del sueño es poco común en la mujer premenopáusica, pero se ha establecido un incremento en la menopáusica relacionado con las hormonas (63); sin embargo en el estudio realizado por Cistulli y col. (64) no pudo demostrarse efectos beneficiosos significantes con relación a la apnea obstructiva del sueño y el uso de TH.

## SÍNTOMAS UROGENITALES

Los mecanismos de continencia urinaria son bastante complejos; se necesita que exista integridad estructural y correlaciones anatómicas normales, sin embargo, el requisito esencial es que la presión uretral exceda la presión de la vejiga en todo momento, excepto durante la micción. Todos los elementos anatómicos que son válidos para que ocurra el cierre uretral están bajo la influencia de los estrógenos.

No hay duda de que los estrógenos influyen en la síntesis del colágeno tipo 1 del tejido conectivo del sistema urogenital bajo; el que rodea la vagina, la uretra y el cuello de la vejiga urinaria. También es cierto que la maduración del epitelio vaginal es como consecuencia del efecto estrogénico, de forma tal que los estrógenos intervienen en el "trofismo" vaginal, vesico-uretral y en menor grado

del epitelio vulvar; sin embargo durante el envejecimiento la vulva también pierde la mayor parte de su colágeno, adiposidad y capacidad para retener agua, por lo cual se aplana y se adelgaza. Durante el período reproductivo los estrógenos estimulan los receptores del músculo liso arteriolar produciendo vasodilatación y acciones sinérgicas con prostaciclina, catecolaminas, péptido intestinal e histamina que son vasoactivos (65). El trigono, la uretra y la vagina son derivados embriológicamente del seno urogenital y poseen las más altas concentraciones de receptores para los estrógenos. Los tejidos vaginales, incluyendo el músculo liso expresan principalmente receptores estrogénicos del tipo alfa -ER  $\alpha$ - (66). Por otro lado se ha señalado el efecto que tienen para suplementar óxido nítrico a la musculatura pélvico-vaginal y de esta manera favorecer el aporte sanguíneo al sistema urogenital (67). En las etapas que siguen a la menopausia se establece una disminución del flujo sanguíneo hacia el tracto urogenital bajo que explica los cambios hacia la atrofia y que trae como consecuencia una disminución en la cantidad de células superficiales e intermedias del estrato escamoso-estratificado e incremento de las células basales y parabasales, que lo adelgazan, disminuye la producción de bacilos de Doderlein, aumenta el pH vaginal, aumenta la sequedad por disminución de las secreciones de las glándulas accesorias a la vagina causando prurito, escozor, dispareunia. La vagina se acorta y adelgaza, las paredes se hacen menos elásticas y pálidas, desaparecen los pliegues y el meato uretral que estaba orientado a 180 ° desde la sínfisis púbica, cambia su abertura a un eje de 90 °, colocando el orificio uretral más cerca del introito. A menudo estos cambios se asocian a prolapsos del útero, cistocele o rectocele, mientras tanto, se van sucediendo cambios similares en la vejiga urinaria, dificultándose el cierre del orificio uretral a nivel del trigono, con hipertrofia y trabeculaciones del músculo detrusor y, al disminuir los glucosaminoglicanos del tejido de sostén, aumenta el riesgo de infecciones locales, se produce una disminución de la sensibilidad de la musculatura a la estimulación adrenérgica y pueden presentarse petequias, telangiectasias, equimosis, fisuras, ulceración, granulación, craurosis o liquenificación (47, 68)

Las cremas vaginales que contienen estrógenos han sido utilizadas para tratar la atrofia debida a déficit estrogénico ya que se consiguen altas concentraciones locales. Las hay de diferentes preparaciones y se utilizan hasta que hayan revertidos los síntomas atróficos lo que ocurre 3 ó 4 meses después; aconsejamos una crema de estrógenos conjugados vaginales de 1-2 g cada día por tres semanas con una de descanso. Se han utilizado anillos y óvulos vaginales liberadores de estrógenos (69,70).

Estos cambios propios del envejecimiento, junto con el déficit proteico, la multiparidad joven y la inadecuada

asistencia de los partos son los que clásicamente se han asociado a la pérdida del soporte pélvico y a la aparición de las relajaciones pélvicas, prolapsos genitales e incontinencia vesical a la orina.

Entre los cambios urológicos que se suceden como consecuencia del hipoestrogenismo se mencionan las infecciones recurrentes, disuria, polaquiuria, nicturia, urgencia miccional, incontinencia urinaria de esfuerzo, y el llamado síndrome uretral. Puede decirse que después de 5 a 8 años de menopausia, más de la mitad de las mujeres se quejarán de síntoma urogenitales.

La incontinencia urinaria ha sido definida por la Sociedad Internacional de Continencia Urinaria como una condición en la cual se pierde involuntariamente la orina cuando se está consciente y que provoca un problema higiénico y social (71). Se ha estimado que ocurre en el 30% de las mujeres menopáusicas, el 12% presentando incontinencia por estrés, 8% por urgencia y el 10% incontinencia mixta por urgencia y estrés (72). Samsioe y col. (73), en cambio encontraron 24% de incontinencia genuina, 49% por urgencia y 27% mixtas. Cuando se afectan los medios de sostén y fijación de los órganos pélvicos como consecuencia de la falta de estrógenos, se pierde el soporte del tejido conectivo vaginal y vesical con separación de la unión uretrovesical y su ángulo posterior, disminuye la resistencia y la presión uretral debido a la atrofia del urotelio y cualquier aumento brusco de la presión abdominal favorecería la salida involuntaria de la orina. Podemos inferir que la incontinencia genuina de orina en la mujer posmenopáusica es de carácter complejo: no siempre se evidencia que los cambios urinarios sean resultado de la deficiencia de estrógenos y hasta cuando se le pueden atribuir al envejecimiento y, en consecuencia, a veces es poco lo que se gana con el tratamiento estrogénico en las mujeres que aún conservan función ovárica o las que presentan anomalías anatómicas que sería mucho mejor la corrección quirúrgica. En la etiología de la incontinencia urinaria se han atribuido otros factores, incluyendo mala nutrición, inadecuada asistencia obstétrica, aumentos bruscos de la presión abdominal (tos, estornudos, correr o levantar objetos pesados) y la pérdida del trofismo urogenital como consecuencia del envejecimiento.

Es controversial si el uso de estrógenos en la menopausia puede mejorar o curar el “estrés de incontinencia urinaria” por efecto directo sobre la mucosa uretral; aunque se ha argumentado que no lo afecta, consideran que la mejoría del tono con estrógenos es sólo un mito (11,13). Samsioe y col. (73) reportaron mejoría de la incontinencia por urgencia y mixta con el uso de estriol; pero no encontraron diferencias con el placebo en la incontinencia por estrés. Se ha descrito mejoría con el uso de estrógenos y el agonista alfa-adrenérgico fenilpropanolamina tanto en los síntomas

de urgencia, frecuencia y nicturia como en la verdadera o genuina incontinencia urinaria (74,75, 76). En un meta-análisis reportado por Fantl y col. en 1992 (77), se encontró que el 64% de las pacientes con incontinencia urinaria de estrés, mejoraban con la terapia hormonal.

En resumen, debe establecerse el diagnóstico correcto mediante el examen médico y las pruebas urodinámicas, ya que el tratamiento específico dependerá de la causa. Se puede establecer que la terapia estrogénica puede aumentar la resistencia uretral, mejorar el umbral sensorial de la vejiga, aumentar la sensibilidad de los receptores  $\alpha$  del músculo liso uretral y a través de estos mecanismos mejorar los síntomas de urgencia, incontinencia por urgencia, frecuencia, nicturia o disuria, pero que por sí sola no soluciona la incontinencia por estrés.

## EFECTOS VISUALES

El inicio de la menopausia puede estar asociada con un número de síntomas oculares: deterioro de la agudeza visual y sequedad son los más prevalentes. Otros, como la aparición de cataratas, degeneración de la mácula, aumento de la presión intraocular y glaucoma, oclusión de las venas retinianas y la presencia de orificios o agujeros maculares también se han asociado al déficit estrogénico; estos síntomas oculares aparecen aproximadamente en el 35% de las mujeres (78). En el estudio de Metka y col. (78) que incluyó a 1287 mujeres menopáusicas, 430 presentaron problemas con sus ojos y aparecieron 19 tipos diferentes de síntomas oculares. Noventa y ocho de las pacientes que fueron a evaluación oftalmológica recibieron TH cíclica por 3 meses y al final del período la mayoría se encontró libre de síntomas, aumentó el contenido de lágrimas y hubo mejoría de la agudeza visual, la convergencia ocular y la fusión de las imágenes también mejoraron.

Como se comentó, la sequedad de los ojos es una de las quejas más comunes por lo cual la mujer climatérica acude al especialista: la queratoconjuntivitis seca –“ojo seco”– (Queratoconjuntivitis Sicca) se presenta en el 35% de ellas (44). Se trata de una afección que está relacionada con la disminución en la cantidad de las lágrimas producidas; aunque en muchas oportunidades las pacientes presentan lagrimeo abundante presumiéndose que es la calidad de la lágrima y no la cantidad la que interviene en el padecimiento. Recientemente se han identificado 2 mediadores inflamatorios que podrían estar relacionados a la etiología: la enzima degradadora de la matriz (MMP-9) y la citoquina proinflamatoria IL-1, con aumento en la actividad de la primera en la película lagrimal de los ojos secos (79). Los síntomas son muy molestos y se presentan más que todo en la mañana al despertar, en la que el ojo “se pega al párpado”, se hace difícil y muy dolorosos abrirlos, con sensación de cuerpo

extraño tipo arenilla y enrojecimiento de los ojos.

Aunque hasta 1995 no se había demostrado receptores de estrógenos o de progesterona en la conjuntiva humana, existen algunas evidencias que sugieren que las glándulas lagrimales y los tejidos superficiales del ojo son sensibles a los cambios en el nivel de estrógenos circulante. La ooforectomía en conejas produce cambios histológicos en los tejidos glandulares y en las conjuntivas oculares; se encontraron variaciones cíclicas en la maduración del epitelio conjuntival paralelamente a los del ciclo menstrual en premenopáusicas (80) la terapia reconstitutiva estrogénica mejora la producción de lágrimas en la hipuestrogénica (78).

A medida que se aproxima la vejez es común la aparición de opacidades del cristalino (cataratas) y es más frecuente en mujeres que en hombres de la misma edad; estos datos se confirmaron en el estudio de ojos “Beaver Dam Study Eyes” en el cual se analizaron 4926 mujeres de 43 a 84 años. Las que tuvieron menarca más temprana tenían menos esclerosis nuclear y las que llegaron a la menopausia más tardíamente tuvieron menos opacidades corticales. Los hallazgos de este estudio sugieren un efecto protector de la ETR para las cataratas y una disminución de la severidad de la afección: a mayor duración de la terapia, menos severidad: 20 años de uso, 65% menos de riesgo (81). Otro estudio en el que se trató de conocer si había relación entre el uso de estrógenos y la aparición de cataratas corticales, nucleares o subcapsulares posteriores fue el de la Montaña Azul de Australia (82); allí hubo resultados variables; no se encontró relación entre estrógenos y cataratas; pero en las usuarias actuales de 65 años y más, la razón de probabilidades fue 0,4 y las que tenían menopausia no quirúrgica que estaban bajo TH tuvieron probabilidad de cataratas subcapsulares posteriores, de 2,1.

La autofluorescencia de la córnea y el cristalino: un fenómeno que reduce la transmisión de la luz a la retina y que se produce por acumulación de sustancias fluorescentes fuertemente asociado a la cataratogénesis y envejecimiento del cristalino, fue medida en 19 mujeres posmenopáusicas quienes usaron TH por más de 4 años y en 20 que no la usaron. La autofluorescencia del cristalino fue significativamente más baja y la transmisión más alta en las medicadas, lo cual sugiere un efecto protector de los estrógenos en la transmisión luminosa del cristalino (83) La aparición de glaucoma se ha relacionado a aumento de la presión intraocular, pero aparece en 16,6% de personas con presión normal (84). Aproximadamente de un 0,4 % a un 1,6% de las mujeres de más de 40 años tienen alguna afección visual relacionada al glaucoma (44) Un estudio de 284 casos de glaucoma de ángulo agudo mostró un riesgo de 2,47 en las usuarias de estrógenos exógenos cuando se comparó a 625 controles (85); aunque se ha establecido disminución de la presión intraocular con ETR/TH (86). El glutamato se ha

incriminado recientemente como factor de la génesis de glaucoma, este neurotransmisor estimula la muerte celular de neuronas cuando se produce en exceso. Los estrógenos parecen tener un efecto protector sobre la toxicidad del glutamato (87,88). Una de las causas principales de pérdida de la visión en la edad madura es la oclusión de la vena central de la retina (OVCR). La diabetes, la hipertensión arterial y el glaucoma se asocian con frecuencia a esta afección. Hay estudios contradictorios en su aparición. Dodson y col. (89), después de analizar los factores predisponentes encontraron que de 99 enfermas de OVCR, 4 eran usuarias de anticonceptivos y 3 bajo ETR, mientras que no hubo en 40 pacientes controles. Sin embargo el Grupo de Estudio Multicéntrico de Casos-Controles de Enfermedades de los Ojos que analizó 258 pacientes con OVCR y 1142 controles, mostró una disminución estadísticamente significativa en las usuarias de ETR, actuales o pasadas (90). Otro estudio, el de Kirwan y col. (91), no aportó datos estadísticamente significativos.

Otro aspecto relacionado con los estrógenos en el ámbito de los órganos de la visión es lo que se conoce como "orificios o agujeros idiopáticos de la mácula", una condición más frecuente en mujeres que en hombres, asociada a hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares, y que algunos lo relacionan al uso de estrógenos (92,93), otro no (94) y hay quienes reportan disminución significativa de su aparición en posmenopáusicas que han usado TH (95). Otra afección que causa más del 60% de ceguera legal en los Estados Unidos de Norteamérica es la degeneración de la mácula relacionada con la edad, que aparece en el 35% de la población de 75 años o más y también es más frecuente en mujeres de raza blanca que en hombres de la misma edad. En un estudio realizado en Rotterdam, en las mujeres que presentaron más tempranamente su menopausia, el riesgo de su aparición fue de 90%, muy alto comparado con las que presentaron la menopausia tardíamente (96). Las fases tardías u oxidativas de la degeneración macular son las que conducen con mayor frecuencia a la ceguera (97). Su causa es desconocida, no hay tratamiento médico y el quirúrgico es a menudo inefectivo.

Algunos estudios sugieren que la administración de estrógenos puede reducir el riesgo de aparición de la degeneración de la mácula relacionada con la edad (98), otros encontraron una reducción poco significativa en etapas tempranas y tardías de la enfermedad (99)

Durante la época de los años 50 se inició la era de desarrollo de los compuestos con actividad antiestrogénica con el uso del MER 25 (100), que es un derivado estructural del triparanol (MER 29) utilizado para disminuir los niveles plasmáticos de colesterol. Esta droga se utilizó hasta el año 1962 porque produce acumulación de desmosterol, que causa cataratas (101). La mayoría de esos compuestos

incluyendo clomifeno, trioxifeno, toremifeno, idoxifeno, raloxifeno y tamoxifeno se han utilizado en ginecología como inductores de la ovulación, antitumorales mamarios o para la prevención de osteoporosis. El uso prolongado de estos compuestos puede ocasionar opacidad del cristalino en mayor o menor grado (102,103,104), que pudiera estar relacionado además a su efecto antiestrogénico y, si tal relación es cierta, puede inferirse que también existe una correspondencia entre las concentraciones plasmáticas de estrógenos y la función visual. El tamoxifeno, de amplio y prolongado uso para tratamiento del cáncer avanzado de mama y/o para su prevención, a dosis habituales de 10-20 mg/día (o aún más bajas), puede producir cambios corneales, cataratas y retinopatía (105,106). Esta droga ha sido asociada a otros trastornos oculares como disminución de la agudeza visual, edema de la mácula bilateral, aparición de puntos blanco-amarillentos en la fovea y el área paramacular, y opacidades corneales, por lo tanto debe realizarse el seguimiento continuo de las pacientes a fin de evitar daños irreparables en la visión (107). Existen ciertas afecciones que se asocian con el uso de los estrógenos (Cuadro 3) y que se describen a continuación:

### ARTRITIS REUMATOIDEA, ARTROSIS Y ESPONDILITIS ANQUILOSANTE

El rápido desarrollo de la inmunología molecular ha permitido la identificación de acciones pleiotrópicas de las citoquinas que tienen un papel activo en la reproducción al punto de la aparición de una gran ciencia: la neuroinmunoendocrinología de la reproducción (108). La castración de conejos machos trae como consecuencia un aumento en el tamaño del timo y, en el humano, la pubertad desencadena apoptosis de los timocitos e involución del órgano, y aparición

Cuadro 3

#### AFECCIONES ASOCIADAS AL USO DE ESTRÓGENOS

<i>Artritis reumatoidea</i>
<i>Artrosis</i>
<i>Espondilitis anquilosante</i>
<i>Lupus eritematoso diseminado</i>
<i>Otosclerosis</i>
<i>Cáncer de mama y endometrio</i>
<i>Cáncer de cuello uterino</i>
<i>Cáncer de ovario</i>
<i>Cáncer colorectal</i>
<i>Melanoma maligno</i>
<i>Porfiria</i>
<i>Asma bronquial</i>

de dimorfismo sexual en la respuesta inmune. A medida que se llega a la menopausia disminuye la maduración de las células T, es menor la respuesta a estímulos extraños y más aún a los autoantígenos. Los valores de citoquinas inflamatorias del tipo IL-1, aumentan con la menopausia de tal forma que, algunas enfermedades incluyendo la artritis, pueden estar influidas por tales cambios. El uso de estrógenos puede reducir la producción aumentada de IL-1 y aumentar ligeramente la concentración de cortisol, esto último puede causar inmunosupresión de las células T y de esta manera mejorar sustancialmente a una enferma con artritis reumatoidea (13,109); por otro lado, la insuficiencia ovárica prematura se ha asociado a artritis reumatoidea (110).

El efecto que los estrógenos puedan tener sobre la artritis reumatoidea permanece controversial; los estudios europeos muestran protección, mientras que los norteamericanos no y algunos sostienen que pueden modificar el curso de la enfermedad al inhibir la progresión a formas severas; pero no hay evidencias de que la estrogénoterapia agrave la enfermedad (63). La osteoartritis se presenta más en mujeres que en hombres y se incrementa dramáticamente durante la menopausia, se reportan casos de osteoartritis de la mano posmenopáusicas (111) y las que toman TH tienen menor prevalencia de esta enfermedad que las que no toman estrógenos (112). Existen datos indicativos de que la disminución de los niveles de estrógenos endógenos juegan un papel en el desarrollo de osteoartritis en las mujeres de mediana edad y en las que padecen de espondilitis anquilosante activa; y se ha demostrado que la TH ha sido muy efectiva en esta última, mejora la artritis periférica y todas las variables clínicas de la espondilitis anquilosante (44); aunque se han encontrado niveles elevados de estradiol en líquido sinovial asociado a artritis de la rodilla. El estudio Framingham sobre la osteoartritis en 1990 (114) mostró efecto protector de la TH; pero estudios epidemiológicos posteriores no lo corroboraron (115).

### **LUPUS ERITEMATOSO DISEMINADO (LED)**

Speroff y col. (63) consideran que el uso de anticonceptivos orales que contienen estrógenos están contraindicados en pacientes con LED que presenten enfermedad vascular, porque pueden exacerbar las manifestaciones clínicas, y sugiere el uso de píldoras que sólo contengan agentes progestacionales; sin embargo, Petri y col., citados por el mismo autor (63), consideran la posibilidad de utilizar los anticonceptivos de bajo contenido estrogénico en las que tienen enfermedad inactiva o estable, sin daño renal o altas concentraciones de anticuerpos antifosfolípidos. En conclusión, aunque el uso de estrógenos puede beneficiar a pacientes con artritis reumatoidea, las portadoras de lupus pueden empeorar (13,69,116,117).

### **OTOSCLEROSIS**

Se ha descrito que con el envejecimiento ocurre desmineralización de la cápsula coclear coincidiendo con la osteoporosis (63) y quienes tienen menos masa ósea en el cuello del fémur corren más riesgo de pérdida de la audición (118). Los estrógenos al prevenir la osteoporosis pudiese también prevenir las sorderas relacionadas a la edad, actuando sobre la cápsula coclear. Independientemente de esto, se sabe que el embarazo hace progresar rápidamente la fijación de la base del estribo causando otosclerosis en las mujeres predispuestas.

La otosclerosis es una enfermedad del hueso de la cápsula ótica y la causa más importante de sordera progresiva del adulto con membrana timpánica normal; relacionada al consumo de anticonceptivos orales que contienen estrógenos, de manera análoga a lo que sucede durante la gestación, presumiéndose que ocurra progresión de los focos escleróticos, produciéndose hueso neoformado e inmaduro, que se dispone de forma irregular, entremezclado con numerosos canales vasculares agrandados, causando anquilosis de la base del estribo (119).

### **RIESGOS DE CÁNCER**

Tradicionalmente se ha dicho que los estrógenos ejercen efectos proliferativos sobre casi todos los tejidos, particularmente los del sistema urogenital; tal asociación se ha querido establecer por que los hidrocarburos halogenados como los que se usan en las industrias de anilina y fábrica de pinturas que tienen efectos cancerígenos poseen dentro de sus fórmulas el núcleo del ciclopentanoperhidrofenantreno que es común para compuestos como los estrógenos naturales que pertenecen al grupo de los esteroides y derivan del hidrocarburo estrano (120), asociación similar que se le atribuye a algunos compuestos del humo del cigarrillo. La aparición de publicaciones en revistas no médicas de los beneficios del uso de estrógenos para evitar el envejecimiento en los años 70 y que trajo como consecuencia un indiscriminado uso de estas hormonas con el incremento paralelo de la aparición de cáncer de mamas y de endometrio ha permitido la realización de estudios para evaluar tales riesgos, tanto del uso de estrógenos solo o en combinaciones farmacológicas. Por ello, existe abundante bibliografía médica en relación al uso de estrógenos y el riesgo de cáncer de mama y de endometrio, proliferación endometrial hacia la hiperplasia y aparición de pólipos uterinos.

Pocas drogas han sido estudiadas con tanta vehemencia tratando de encontrar una asociación o potencialidad de aumentar o producir riesgo para cánceres como lo han sido los anticonceptivos orales combinados estroprogestágenos y han llamado la atención de los investigadores por

juzgar que estos fármacos no son considerados “medicamentos” por que se utilizan en mujeres “sanas”.

La asociación del uso de estrógenos con carcinomas cervicales no ha sido extensamente estudiada y existe poca posibilidad de que la terapia de restitución durante la menopausia y como anticoncepción hormonal, empeore la condición (63). Algunas publicaciones consideran que su uso por más de un año incrementa el riesgo de cáncer in situ, lo mismo suele acontecer con los tumores del cuello uterino en etapas invasores cuando su uso se prolonga por más de 5 años (121).

El cáncer endocervical uterino está incrementando su aparición si se compara con el escamoso cervical, y en los países desarrollados alcanza la frecuencia de un 10% del total de los invasores, probablemente por el tratamiento precoz y preventivo de las lesiones preinvasoras del exocérvix. Lo que poco se ha dicho es que parece existir aumento de riesgo de 1.6 del adenocarcinoma cervical con el uso de píldoras contraceptivas que contienen estrógenos. Un estudio de casos- control realizado en la ciudad de Los Ángeles en California en 1994 llamó la atención sobre el particular y fue corroborado en un análisis publicado en la Revista Americana de Epidemiología en 1996 y que abarcó a 10 hospitales de 12 países (122) y elementos contradictorios en las publicaciones científicas cuando han tratado de relacionar la aparición de cáncer de ovarios con el uso de estrógenos durante la menopausia; algunos metaanálisis y estudios de cohortes prospectivos han dado como resultado que existe aumento de riesgo de morir con el uso prolongado de estrógenos (123,124); otros no han encontrado tal alianza (125,126); otros han encontrado riesgo reducido (127,128,129); pero como no hay uniformidad en los hallazgos, no es posible sostener tal asociación (63,122).

Vale la pena comentar sobre la llamada “teoría de la ovulación incesante” (127,130) que ha tratado de explicar el mecanismo de carcinogénesis ovárica argumentando que la ruptura folicular en repetidos ciclos ovulatorios, sin periodos de descanso que proporciona los embarazos induce traumatismo y reparación inadecuada del sitio de la ovulación, los cuales sucesivos ataques de apoptosis y regeneración del epitelio superficial del ovario incitan a inestabilidad genética que predispone a la formación de tumores. En las vacas se ha comprobado que en el sitio de la ovulación se produce daño oxidativo del DNA, expresión de p53 y apoptosis en las células superficiales de sus ovarios. Al mismo tiempo existe “sobreexpresión” de sistemas antiapoptóticos como el Bcl-2 y de la enzima polimerasa-beta en las márgenes del folículo roto (131).

Después de la exfoliación de las células en la zona más elevada del folículo ovulatorio se inicia la replicación celular en las márgenes y la migración al sitio de la

cicatrización (132). La sobrevivencia y posterior expansión de clonación de células del epitelio superficial con daño genómico no reparador y exaltación de la sobrevivencia puede representar un factor de riesgo para carcinogénesis ovárica. Además en cada ciclo ovulatorio se aumenta el número de células alteradas genéticamente que se acumulan en el sitio de ruptura folicular. Estudios en ovejas y en humanos han mostrado potencial tumorogénico en efusiones recogidas de células de la superficie ovárica que poseen expresión anormal de p53 que como se sabe juega un papel en la regulación del DNA induciendo daño y apoptosis (133).

Esta teoría pudiese ser sostenida por sucesos biológicos como el de las gallinas ponedoras que mueren frecuentemente de cáncer ovárico, el efecto protector de la supresión ovulatoria durante los embarazos y períodos de lactancia, pero está en contra el hecho de que el carcinoma de ovario aparece con frecuencia en la perimenopausia y se ha asociado a la menopausia tardía. Existen evidencias epidemiológicas de incremento cuando se utilizan drogas inductoras de la ovulación y en aquellas mujeres con embarazos múltiples obtenido con estas drogas (4,135).

Los estudios realizados en Estados Unidos de Norteamérica y el Reino Unido sugieren que en las usuarias de anticonceptivos orales los cánceres de endometrio y epitelial ovárico se producen con la mitad de la frecuencia que entre otras mujeres (136). El estudio sobre cáncer y hormonas esteroideas de los Centros para el Control de las Enfermedades de EEUU (CASH) reveló que la reducción del cáncer de endometrio persiste por bastante tiempo después de dejar de tomarlos y que la protección duraba por lo menos 15 años. (137).

Estudios iniciales señalaron que los ACO pueden proteger de cáncer epitelial del ovario (138,139), y el mismo estudio CASH (137) reportó que las usuarias de 11 píldoras de ACO reducían su riesgo a un 40% y disminuía más cuando el uso se prolongaba y aún si lo discontinuaban (138, 122).

Esto también parece ser válido para aquellas mujeres que presentan mutaciones de los genes BRCA 1 y 2, tal como reportaron Narod SA y colaboradores en 1998 (140), quienes analizaron un grupo de 161 pacientes con positividad para estos genes, que como se sabe son de riesgo para cáncer de mama, y de ovarios, ellos lograron obtener disminución significativa del riesgo de cáncer de ovarios comparándolos con los grupos controles que no utilizaron anticonceptivos orales; aunque se le ha cuestionado la metodología del estudio. El riesgo de este tipo de cáncer de ovarios familiar persiste, hasta 2 a 3 veces más, aunque la mujer haya sido sometida a ooforectomía bilateral (141).

El cáncer colorectal ocupa la tercera posición entre las afecciones malignas de las mujeres en los Estados Unidos de Norteamérica. El estudio de salud de las

enfermeras reportó una reducción del riesgo de este tipo de cáncer en las pacientes que ingieren estrógenos (63). El efecto protector parece que se prolonga con su uso. Lo mismo pudiese acontecer para la aparición de grandes pólipos colorectales. Se ha especulado que este efecto protector estaría dado porque los estrógenos disminuyen los ácidos biliares con aumento en la saturación de colesterol, que favorece la producción de cálculos y reduce la de cáncer colónico e inclusive producen un efecto supresor sobre el crecimiento de las células de la mucosa y de las secreciones (8,63), otra posible explicación por lo cual los estrógenos pueden proteger del cáncer de colon es porque se ha demostrado que el receptor estrogénico en la mucosa colónica es del subtipo beta - ER b-, los cuales están en menor proporción en los tumores colónicos de la mujer (142).

Algunos estudios observacionales han tratado de establecer que existe aumento de riesgo de aparición de afecciones malignas de la piel en particular del melanoma maligno con la utilización de estrógenos y de anticonceptivos hormonales. Aunque la mayoría de las publicaciones encuentran esta asociación, no todas lo han hallado, tampoco lo revelan los estudios suecos (63), ni el gran estudio colaborativo de que sobre Neoplasias y Contraceptivos Hormonales realizó la Organización Mundial de la Salud en 1989 (143).

### INTERACCIÓN CON OTRAS DROGAS

Hay reportes anecdóticos de que la ingesta de algunos antibióticos reducen la efectividad de los anticonceptivos orales combinados con estrógenos y se atribuye a que algunos como la griseofulvina y la rifampicina inducen enzimas hepáticas y otras disminuyen la circulación enterohepática del etinilestradiol como las penicilinas y sus derivados, las tetraciclinas, sulfonamidas, nitrofurantoína y metronidazol (122). Otras sustancias que inducen la producción enzimática hepática pueden disminuir la efectividad de los ACO, tales como las hidantoínas, barbitúricos, primidona, carbamazepina. Algunos medicamentos pueden ser potenciados en sus efectos como el diazepam (Valium), el clordiazepóxido (Librium), antidepresores tricíclicos y las teofilinas.

Un análisis extensivo de datos publicados en 1988 no logró revelar disminución de la efectividad de los ACO de bajas concentraciones estrogénicas ni interacción con la mayoría de las drogas utilizadas (144).

La ingestión de antioxidantes, como los flavonoides, que contienen naringenin y quercetina que aparecen en altas concentraciones en las frutas cítricas, inhiben el metabolismo de los estrógenos, aumentando su biodisponibilidad al inhibir la hidroxilación y al citocromo P450

que es el sistema que cataliza la hidroxilación de los estrógenos, permitiendo un exceso relativo de ellos en la circulación; de tal suerte que sería conveniente en las usuarias de TRH que hacen dietas ricas en estos elementos, la utilización de los estrógenos en horas nocturnas, antes de dormir (145,146).

También se ha reportado con el uso de HTR ataques agudos de porfiria, corea reversible en pacientes con historia de corea de Sydenhan, así como incrementos de los ataques de asma bronquial (143).

### REFERENCIAS

1. Van Keep PA, Utian WH, Vermeulen A. The controversial climateric. Lancaster: MTP Press Limited, 1982
2. Furman RH. Coronary hearth disease and the menopause. En Ryan KJ, Gibson DC, editores. Publicación N° 73-319. United States Department of Health, Education and Welfare, 1971.p.39.
3. Ryan KJ. Estrogen and atherosclerosis. Clin Obstet Gynecol 1976: 19-805.
4. Rosenberg L, Armstrong B, Phil D, Jick H. Myocardial infarctation and estrogen therapy use in postmenopausal women. N Engl J Med 1976; 294: 1256-
5. Collins P, Beale CM. The cardioprotective role of HTR: a clinical update. New York. The Parthenon Publishing Group, 1996.
6. Walsh BW, Paul S, Wild RA. Effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 214-218.
7. Speroff L. The clinical significance of C-Reactive Protein. Ob/Gyn Clin Alert 2001; 17(10) 79-80.
8. Hulley S, Grady D, Bush T, Forberg C, Herrinton D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605-613.
9. Molina R. Terapia de reemplazo hormonal para las posmenopáusicas después del ensayo WHI. Rev Obstet Ginecol Venez 2002; 62(4): 229-233.
10. Swedish HABITS is cancelled. Holmberg L, Anderson H. Lancet 2004; 363: 453-455.
11. Speroff L. Unpublicized effects of postmenopausal hormone therapy. Ob/Gyn Clin Alert 1996; 13(1): 6-8
12. Farcheg I. Alteraciones gastrointestinales durante el climaterio y la menopausia. En Terán Dávila J, Febres Ballestrini F, editores. Medicina del climaterio y la menopausia. Caracas. Editorial Ateproca, 1999: 101-121.
13. Molina R, Velásquez N, Fernández G. Diagnóstico y seguimiento clínico durante el climaterio y la menopausia. En Terán Dávila J y Febres Ballestrini F, editores. Medicina del climaterio y la menopausia. Caracas. Editorial Ateproca, 1999: 15-34.
14. Caruso S, Roccasalva L, Sapienza G, Zappalá M, Nuciforo G, Biondi S. Laringueal cytological aspects in women with surgically induced menopause who were treated with transdermal estrogen replacement therapy. Fertil Steril 2000; 74: 1073-79.
15. Abitbol J, de Brux J, Millot G, Masson MF, Mimoun OL, Pau H. Does a hormonal vocal cord cycle exist in women? Study of vocal

- premenstrual syndrome in voice performers by videostroboscopy-glottography- and cytology on 38 women. *J Voice* 1989; 2: 157-162.
16. Hagstad A, Janson PO. The epidemiology of climateric symptoms. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986; 134: 59-65.
  17. Marin FG. Drugs and vocal function. *J Voice* 1988; 2: 338-344.
  18. Harris TM. The pharmacological treatment of voice disorders. *Folia Phoniatr* 44; 1992: 143.
  19. Ferguson BJ, Hudson WR, McCarty KS. Sex steroid receptor distribution in the human larynx and laryngeal carcinoma. *Arch Otolaringol Head Neck Surg* 1987; 113: 1311-1315.
  20. Weinberg MA. Women and oral health. U.S. Pharmacist posted 10/07/02.
  21. Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE. Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *J Periodontol* 1993; 64: 957-962.
  22. Gershen JA: Geriatric dentistry and prevention: research and public policy. *Adv Den Res* 1991; 5: 69-73.
  23. Department of Health and Human Services: Oral Health United State Adults: The National Survey of Oral Health in U.S employed Adults and seniors: 1985-1986: National Findings. Bethesda, MD: Department of Health and Human Services in. 1987. NHI publication 87:-2868.
  24. NIDR. Oral health of U. S. adults, the national survey of oral health in U.S. employed adults and seniors: 1985-1986. NHI publication no. 87-2868, 1987.
  25. McGowan J., Redford M: Workshop introduction. *J Bone Miner Res.* 1993; 8 (suppl S449).
  26. Kribbs PJ: Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthe Dent* 1990; 63: 218-222.
  27. Klemetti E, Vainio P, Lassila V. Cortical bone mineral density in the mandible and osteoporosis status in postmenopausal women. *Scand J Dent Res* 1993; 101: 219-223.
  28. Genco RJ, Grossi SG. Is estrogen deficiency a risk factor for periodontal disease?. *Compendium of continuing education dentistry* 1998; (suppl 22): S 23-29.
  29. Pacifici R. Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1043-1051.
  30. Pacifici R. Is there a causal role for IL-1 in postmenopausal bone loss?. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 295-299.
  31. Tatakis DN: Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *J Periodontal* 1993; 64: 416-431.
  32. Girasole G, Jilka LR, Passeri G. 17 $\beta$ -Estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cell and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogen. *J Clin Invest* 1992; 89: 883-891.
  33. Steinberg BJ. The impact of estrogen deficiency and therapy on woman's oral health. *Compendium of continuing education in dentistry.* Alabama. Dental Learning Systems, Co., Inc., 1998.
  34. Cohen-Solal ME, Graulet AM, Denne MA. Peripheral monocyte culture supernatants of menopausal women can induce bone resorption: involvement of cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1648-1653.
  35. Paganini-Hill A: The benefits of estrogen replacement therapy on oral health. The Leisure World Cohort. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2325-2329.
  36. Krall EA, Dawson-Hudges B, Hannan MT. Postmenopausal estrogen replacement and tooth retention. *Am J Med*, 1997: 102: 536-542.
  37. Grossi SR Effect of estrogen supplementation on periodontal disease. *Compendium of continuing education dentistry* 1998; (suppl 22): S 30-36.
  38. Hasselquist MB, Goldberg N, Schroster A, Sperisberg TC. Isolation and characterization of the estrogen receptor in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 76-82.
  39. Benson RC, Pernoll ML. *Handbook of Obstetrics and Gynecology.* New York. McGraw- Hill, Inc., 1994.
  40. Parker F. Skin and hormones. En: Williams RH, editor. *Textbook of endocrinology.* Filadelfia: WB Saunders Co., 1981: 1080-1098.
  41. Bologna JL, Braverman ME, Rosseau ME, Sarrel PM- Skin changes in menopause. *Maturitas* 1989; 11: 295-304.
  42. Gregerman RI and Bierman En: Aging and hormones. En: Williams RH, editor. *Textbook of endocrinology.* Filadelfia: WB Saunders Co., 1981: 1192-1212.
  43. Guzmán A. *Tratado de obstetricia y ginecología psicósomática.* Caracas. Disinlimed C.A, 1987).
  44. Palacios S. *Protocolos terapéuticos en menopausia.* Tomo II. Madrid: Mirpal, 1995.
  45. Piquero-Martin J. Menopausia, envejecimiento y fotoenvejecimiento. *Derm Venez* 1990; 28(2): 52-56.
  46. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolf, Frredberg IN, Austen KF. *Dermatology in general medicine.* 4ta. edición. New York: McGraw. Inc, 1993.
  47. Piquero-Martin J. Alteraciones dermatológica durante el climaterio y la menopausia. En: Teran-Dávila J, Febres-Ballestrin F, editores. *Medicina del climaterio y la menopausia.* Caracas: Editorial Ateproca; 1999: 61-71.
  48. Brincant M, Versi E, Moniz CF, Magos A, DeTrafford J, Studd JWW. Skin collagen changes in post-menopausal women receiving different regimens of oestrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 840-845.
  49. Hall D. Gerontology: Colagen disease. *Clin Endocrinol Metab* 1981; 10: 23-55.
  50. Brincat M, Moniz CJ, Studd J. Long-term effects of the menopause and sex hormones on skin thickness. *Br J Obstet Gynecol.* 1985; 92: 256-259.
  51. Kistner RW. *La Píldora.* México: Editorial Diana S.A, 1971.
  52. Mata Ballenilla J. Aspectos psicológicos durante el climaterio y la menopausia. En Terán Dávila J y Febres-Ballestrin F, editores. *Medicina del climaterio y la menopausia.* Caracas. Editorial Ateproca 1999,187-191.
  53. Bachmann GA. Correlates of sexual desire in postmenopausal women. *Maturitas* 1985; 7: 211-216.
  54. Pederson OD, Jersen HK. Long-term treatment with transcutaneous estradiol and oral medroxyprogesterone acetate. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 593-598.
  55. Creidi P, Faivre B, Agache P, Richard E, Haudiquet V, Sauvanet JP. Effect of a conjugated oestrogen (Premarin) cream on age in facial skin. A comparative study with a placebo cream. *Maturitas* 1994; 19: 211-223.
  56. Cauley JA, Pettrini AM, LaPorte RE, Sandler RB, Bayles CM, Robertson RJ, et al. The decline of grip strenght in the menopause: relationship to physical activity, estrogen use and anthropometric factors. *J Chron Dis* 1987: 115.
  57. Phillips SK, Rook KM, Siddle NC, Bruce SA, Woldege RC. Muscle weakness in women occurs at an earlier age than in men but strenght is preserved by hormone replacement therapy. *Clin Sci* 1993; 84: 95.
  58. Donoso AI, Stefano IJE, Biscardi AM, Cukier J. Effects of castration on hypothalamic Catecholamines. *Am J Physiol* 212:727,1267.

## EFECTOS POCO PUBLICADOS

59. Fuxe K, Hockfelt, Nilsson O. Castration, sex hormones and tubero-infundibular dopamine neurons. *Neuroendocrinology* 5:107,1969
60. Williams CL and Stancel GM. Estrogens and progestins. En: Hardman JG, Limbird LE, Editores Jefes. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9a. Edición. New York. McGraw-Hill, 1996; 1411-1440.
61. Polo-Kantola P, Erkkola R, Irjala K, Pullinen S, Virtanen I, Polo O. Effects of short-term transdermal estrogen replacement therapy on sleep: A randomized, double-blind crossover trial in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1999; 71:873-883.
62. Polo O. Partial upper airway obstruction during sep. Studies with the static-charger-sensitive bed (SCSB). *Acta Physiol Scand* 1992; 145: 1-118.
63. Speroff L, Glass RH, Kase N. Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 6ª. Edición, Baltimore. Lippincott Williams & Wilkins, 1999.
64. Cistulli PA, Barnes DJ, Grunstein RR, Sullivan CE. Effect of short term hormone replacement in the treatment of obstructive sleep apnea in postmenopausal women. *Thorax* 1994; 46: 699.
65. Palacios Gil-Antuñano S, Menéndez Ceño C. Alteraciones del tracto genito-urinario bajo y menopausia. En: Palacios Gil-Antuñano, editor. *Climaterio y Menopausia. Fascículo II*. Madrid: Mirpal, 1993: 105-112.
66. Iosif CS, Batra S, Ek A, Astedt B. Estrogen receptor in the human female lower urinary tract. *Am J Obstet Gynecol* 1981;141: 817-820.
67. Berman JR, McCarty MM, Kypriuanou N. Effect of estrogen withdrawal on nitric oxide synthase expression and apoptosis in the rat vagina. *Urology* 1998; 51: 650-656.
68. Fariñas FA, Terán-Dávila J, Teppa-Garran AD. Cambios urogenitales durante el climaterio y la menopausia. En Terán Dávila J y Febres Ballestrini F, editores. *Medicina del climaterio y la menopausia*. Caracas. Editorial Ateproca 1999, 73-83.
69. Rigg LA; Hermann H, Yen SS. Absorption of estrogens from vaginal creams. *New Engl J Med* 1978; 298(4); 195-197.
70. Bachman GA. Vulvovaginal complaints. En: Lobo RA, editor. *Treatment of Postmenopausal Women: Basic and Clinical Aspects*. New York: Raven Press, 1994, p.140.
71. Fantl JA, Bump RC, Robinson D, McKlish DK, Gimán &. The Continence Program for Women Research Group. Efficacy of estrogen supplementation in the treatment of urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1996; 88: 745-749.
72. Losif CS, Bekassy Z. Prevalence of genito-urinary symptoms in the late menopause. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 257-260.
73. Samsioe G, Jansson I, Melstrom D, Svandborg A. The occurrence, nature and treatment of urinary incontinence in a 70- years-old female population. *Maturitas* 1985; 7: 335-342.
74. Hilton P, Tweddel AL, Mayne C. Oral and intravaginal estrogens alone and in combination with alpha adrenergic stimulation in genuine stress incontinence. *Int Urogynecol J* 1990; 12: 60-86.
75. Karram MM, Partoll L, Rahe J. Efficacy of nonsurgical therapy for urinary incontinence. *J Reprod Med*. 1996; 41: 215-219.
76. Elia G, Bergman A. Estrogen effects on the urethra : beneficial effects in women with genuine stress incontinence. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48: 509-517.
77. Fantl JA, Cardozo L, McKlish DK, Hormones and Urogenital Therapy Committee. Estrogen therapy in the management of urinary incontinence in postmenopausal women: a meta-analysis. First report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 12-18.
78. Metka M, Enzelberger H, Knogler W, Schurz B, Alchmar H. Ophthalmic complaints as a climateric symptom. *Maturitas* 1991; 14: 3-8.
79. Pflugfelder SC. Relación entre ojo seco y enfermedad de la superficie ocular. *Highlights of Ophthalmology (Edición para Hispanoamérica)* 2002; 30: 7-9
80. Kramer P, Lubkin V, Potter W, Jacobs M, Labia G, and Silverman P. Cyclic changes in conjunctival smear from menstruating females. *Ophthalmology* 1990; 97: 303-307.
81. Klein BEK, Klein R, Ritter LL. Is there evidence of an estrogen effect on age-related lens opacities? *Arch Ophthalmol*. 1994; 112: 85-91.
82. Cumming RG, Mitchell P. Hormone replacement therapy, reproductive factors, and cataract. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 242-249.
83. Benitez del Castillo JM, del Rio T, García-Sánchez J. Effects of estrogen use on lens transmittance in post-menopausal women. *Ophthalmology* 1997; 104: 970-973.
84. Dreyer EB, Lipton SA. New perspectives on glaucoma. *JAMA*. 1999; 281: 306-308.
85. Steinmann WA. A case-control study of the risk factors for primary open-angle glaucoma. *Am J Epidemiol*.1982; 116: 576. Abstract.
86. Kass MA, Sears ML. Hormonal regulation of intraocular pressure. *Surv Ophthalmol* 1997; 22: 153-176.
87. Sator MO, Akramian J, Joura EA, et al. Reduction of intraocular pressure in a glaucoma patient undergoing hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1998; 29: 93-95.
88. Goodman Y, Bruce AJ, Cheng B, Mattson MP. Estrogens attenuate and corticosterone exacerbates excitotoxicity, oxidative injury, and amyloid beta-peptide toxicity in hippocampal neurons. *J Neurochem*. 1996; 66: 1836-1844.
89. Dodson PM, Galton DJ, Hamilton AM, Blach RK. Retinal vein occlusion and prevalence of lipoprotein abnormalities. *Br J Ophthalmol*. 1982; 66: 161-164.
90. The Eye Disease Case-control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 1996; 114: 545-554.
91. Kirwan JF, Tsaloumas MD, Vinal H, Prior P, Kritzinger EE, Donson PM. Sex hormone preparations and retinal vein occlusion. *Eye*. 1997; 11: 53-56)
92. James M, Feman SS. Macular holes. *Arch Klin Exp Ophthalmology* 1980; 215: 59-63.
93. McDonnell P, Fine SL, Hillis AJ, Clinical features of idiopathic macular cysts and holes. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 777-786.
94. Morgan CM, Schatz H. Idiopathic macular holes. *Am J Ophthalmol* 1985; 99: 437-444)
95. The Eyes Disease Case-Control Study Group. Risk factors for Idiopathic Macular Holes. *Am J Ophthalmol*. 1994; 118: 754-761).
96. Vingerling JR, Dielemans I, Witteman CM, Hofman A, Grobbee DE, de Jong TVM. Macular degeneration and early menopause: a case-control study. *Br Med J*. 1995; 310: 1570-1571.
97. Klein R, Klein BE, Linton KR. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 933-943.
98. The Eye-Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1701-1708.
99. Klein BE, Klein R, Jensen SC, Ritter LL. Are sex hormones associated with age-related maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92: 289-295)
100. Jensen EV. History of the estrogen receptor concept and its relation

- to antiestrogens. En: Estrogens and antiestrogens. Basic and clinical aspect. Lindsay R, Dempster DW, and Craig-Jordan V, editores. Philadelphia. Lippincott-Raven Publ.1997, pp3-8
101. Laughlin RC, Carey TF. Cataracts in patients treated with triparanol. *JAMA* 1962; 181: 339-340.
  102. Craig-Jordan V. The origin of antiestrogens. En: Estrogens and antiestrogens. Basic and clinical aspect. Lindsay R, Dempster DW, Craig-Jordan V, editores. Filadelfia. Lippincott-Raven Publishers. 1997: 9-20.
  103. von Sallman L, Grimes P, Collins E. Triparanol-induced cataracts in rats. *Arch Ophthalmol* 1963; 70: 1128-1136.
  104. Estrogens and antiestrogens. Basic and clinical aspect. En: Lindsay R, Dempster DW, Craig-Jordan V, editores. Philadelphia. Lippincott-Raven Publ.1997.
  105. Kaiser-Kupfer MI, Lippman ME. Tamoxifen retinopathy. *Cancer Group* 1978; 62: 315-320.
  106. Pavlidis NA, Petris C, Briassoulis E. Clear evidence that long-term low-dosis tamoxifen treatment can induce ocular toxicity. *Cancer*. 1992: 2961-2964.
  107. Mihm LM. Tamoxifen-induced ocular toxicity. *Ann Pharmacother*. 1994; 28: 740-742.
  108. Andino N, Machado AJ. Inmunorregulación de la función ovárica. En: Rodríguez Armas O, Acosta, Silva H, editores. Avances en medicina reproductiva. Caracas: Edic Galénicas CA; 1993, p98-115.
  109. VanVollenhoven RF, McGuire JL. Estrogen, progesterone and testosterone: can they be used to treat autoimmune disease? *Clev Clin J Med* 1994; 61: 276-284.
  110. Terán Dávila J, Teppa Garran AD, Molina Vilchez R, Febres Ballestrini F. Insuficiencia ovárica prematura ("Menopausia precoz") En: Terán Dávila J, Febres Ballestrini F, editores. Medicina del Climaterio y la Menopausia. Caracas: Editorial Ateproca 1999, 193-207
  111. Felson DT, Nevitt CC. The effects of estrogen on osteoarthritis. *Curr Opin Rheumatol* 1998; 10(3): 269-272.
  112. Spector TD, Sandra D, Hart DJ, Doyle DV. Estrogen and osteoarthritis in women. *Ann Rheum Dis* 1997; 56(7): 432-434.
  113. Tsai CL, Liu TK, Chen TJ. Estrogen and osteoarthritis: A study of sinovial estradiol and estradiol receptor binding in human osteoarthritic knees. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 183: 1287-1291.
  114. Hannan MT, Nelson DT, Anderson JJ, Naimark A, Kannel WB. Estrogen use and radiographic osteoarthritis of the knee in women: The Framingham Osteoarthritis Study. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 525-532.
  115. Oliveira SA, Nelson DT, Klein RA, Reed JI, Walter AM. Estrogen replacement therapy and development of osteoarthritis. *Epidemiology* 1996; 7: 415-419.
  116. Sánchez Guerrero J, Liang MH, Karlson EU, Hunter DJ, Colditz GA. Postmenopausal estrogen therapy and risk for developing systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1995; 122: 430-433.
  117. Johnson SR. Menopause and hormone replacement therapy. *Med Clin North Am* 1998;82(2): 297-320.
  118. Clark K, Sowers MR, Wallace RB, Jannausch MI, Lemke J and Anderson CV. Age-related hearing loss and bone mass in a population of rural women aged 60 to 85 years. *Ann Epidemiol* 1995; 5: 8-14.
  119. Berkow R, Talbott J. El Manual Merck. Sexta edición. Rahway, NJ: Merck y Co., Inc., 1978.
  120. Litter M. Compendio de farmacología clínica. 9º reimpresión. Buenos Aires. Librería "El Ateneo". 1976. pp447-462.
  121. Adashi E, Rock J, Rosenwaks Z. Reproductive endocrinology, surgery, and tecnología. Volumen 2. Lipincott-Raven Publishers. Filadelfia, 1996.
  122. Graves WK. Contraception. En: Curtis M, Hopkins M, editores. Glass's office gynecology. Baltimore: Williams y Wilkins, 1999: 61-94.
  123. Gambacciani M, Monteleone P, Sacco A, Gennazini AR. Hormone therapy replacement and endometrial, ovarian and colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 139-147.
  124. Brekelmans CT: Risk factors and risk reduction of breast and ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003; 15: 63-68.
  125. Hildreth NG, Kelsey JL, LiVolsi VA, Fisher DV, Holford TR, Mostow ED, et al. An epidemiologic study of epithelial carcinoma of the ovary. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 398-405.
  126. Wu ML, Wittemore AS, Paffenbarger Jr RS, Sarles DL, Kampert JB, Grosser S, et al. Personal and environmental characteristic related to epithelial ovarian cancer. I. Reproductive and menstrual events and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1216-1227.
  127. Risch HA. Hormonal etiology of epithelial ovarian cancer, with a hypothesis concerning the role of androgens and progesterone. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1774-1786.
  128. Hartage P, Hoover R, McGowan L, Leshner L, Norris HJ. Menopause and ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 127: 990-998.
  129. Sneider HP, Birkhauser M. Does HTR modify risk of gynecological cancers? *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995; 40 ( Suppl 1) 40-53).
  130. Cramer DW, Hutchinson GB, Welch WR, Scully RE, Ryan KJ. Determinants of ovarian cancer risk. I. Reproductive experiences and family history. *J Natl Cancer Inst* 1983; 71: 711-716.
  131. Murdoch WJ, Townsend RS, McDonnell AC. Ovulation-induced DNA damage in the ovarian surface epithelial cells of the ewes: prospective regulatory mechanisms of repair/survival and apoptosis. *Biol Reprod* 2001;65:743-750.
  132. Murdoch WJ, McDonnell AC. Roles of the ovarian surface epithelium in ovulation and carcinogenesis. *Reproduction* 2002; 123:743-750.
  133. Verschraegen CF, Hu W, Du Y, Mendoza J, Early J, Deavers M, et al. Establishment and characterization of cancer cell cultures and xenografts derived from primary or metastatic Mullerian cancers. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 845-852.
  134. Complications and controversias in ovulation induction. En: Filicori M, Flamigni C, editores. Treatment of infertility: New frontiers. Princeton Junction, New Jersey. Communications Media for Education, Inc.,1998 pp 159-162.
  135. Dardik R, Duska L, Bristol R. En: Bankowski BJ, Hearne AE, Lambrou N, Fox HE, Wallach EE, editores. Ovarian cancer. The Johns Hopkins manual of gynecology and obstetrics. 2º Edición. Filadelfia. Lipincott Williams y Wilkins. 2002, pp 481-499,
  136. Population Reports. Las píldoras de dosis reducidas. Noviembre 1988, Serie A N° 7 pp 1-32 (pag 14-15)
  137. Cancer and steroid hormone study. Combination oral contraceptive use and risk of endometrial cancer. *JAMA* 1987; 257(6):796-800.
  138. Annegers JR, Strom H, Decker DG, Dockerty MB, O'Fallon WM. *Cancer* 1979; 43: 723-729.
  139. Cancer and steroid hormone study of the centers for disease control and the National Institute of Child Health and Human Development. The reduction of risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. *N Engl J Med* 1987; 316: 650-655)

## EFFECTOS POCO PUBLICADOS

140. Narod SA. Oral contraceptives and the risk of hereditary ovarian cancer. *N Engl J Med* 1998; 339-428.
141. Noller K. Comentarios al artículo anterior. *Ob/Gyn Clin Alert*. 1998; 15(6): 45-47)
142. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. *Fertil Steril* 2004, 81:231-241.
143. Speroff L. Hormonal Contraception. En: Adashi E, Rock J, Rosenwaks Z, editores. *Reproductive endocrinology, surgery, and technology*. Volumen 2. Lipincott-Raven Publishers. Filadelfia, 1996: p.1683-1708).
144. Szoka PR, Edgren RA. Dugs interaction with oral contraceptives: compilation and análisis of an adverse experience report database. *Fertil Steril* 1988; 49( Suppl): 31 S.)
145. Schubert W, Culberg G, Edgar B and Hedner T. Inhibition of 17 Beta-estradiol metabolism by grapefruit juice in ovariectomized women. *Maturitas* 1995; 20: 155-163.
146. Speroff L. Postmenopausal hormone replacement therapy: some common and uncommon questions. En: *The prescriber's guide to Hormone replacement therapy*. Whitehead M, editor. New York. The Parthenon Publishing Group 1998, 41-53.

---

### EDITORIAL MÉDICA PANAMERICANA

La SOGV informa que la siguiente obra se encuentra disponible en nuestra biblioteca a la orden para su consulta:

## **TRATADO DE GINECOLOGÍA, OBSTETRICIA Y MEDICINA DE LA REPRODUCCIÓN**

Autor: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Director: Luis Cabero Roura

Edición: Año 2003

### SOBRE LA OBRA

La Ginecología y la Obstetricia han sufrido en los últimos años importantes cambios tanto doctrinales como técnicos, y han incorporado un gran número de aspectos nuevos. Algunas de las novedades destacadas son: la consideración del feto como un verdadero paciente, la atención especial a la mujer postmenopáusica, el cáncer ginecológico como un importante campo de estudio y terapia efectiva.

Colaboran en ella más de 250 especialistas, casi la totalidad de catedráticos, jefes de servicio y líderes de opinión españoles. Se han invitado también a profesionales latinoamericanos de reconocido prestigio.

Consta de 223 capítulos y un CD-ROM incluyendo 5 anexos (protocolos asistenciales, documentos de consenso, consentimientos informados, cartera de servicios e indicadores de calidad) que no sólo interesan y satisfacen las necesidades de los profesionales ya formados, sino que resultan un potente instrumento de referencia para los médicos residente y estudiantes de medicina.