
ESTUDIO CONTROLADO DEL ESTRADIOL INTRAVAGINAL EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS CON INFECCIONES RECURRENTES DEL TRACTO URINARIO

Raúl Raz; Walter E. Stamm

Resumen

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

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

Resultados: La incidencia de infección del tracto urinario en el grupo que recibió estradiol se redujo de manera significativa al compararla con el grupo que recibió placebo (0.5 vs. 9 episodios por año, $P<0.001$).

El análisis de vigilancia mostró que un mayor número de mujeres en el grupo de estradiol que en el grupo placebo, permanecieron libres de infecciones del tracto urinario ($P<0.001$). No se aislaron lactobacilos en ninguno de los cultivos anteriores al tratamiento, y reaparecieron después de un mes en 22 de las 36 mujeres tratadas con estradiol (61 por ciento), pero en ninguna de las 24 receptoras del placebo ($P<0.001$). Con el estradiol, la media del pH vaginal se redujo de 5.5 a 3.8 ($P<0.001$), mientras que con el placebo, no se dieron cambios significativos. La incidencia de colonizaciones intravaginales por Enterobacterias disminuyó de 67 por ciento a 31 por ciento en las receptoras de estradiol, pero permaneció prácticamente sin cambios (de 67 a 63 por ciento) en las receptoras de placebo ($P<0.005$). Se presentaron efectos secundarios menores que fueron la causa de que 10 de las receptoras de estradiol (28 por ciento), y 4 de las receptoras de placebo (17 por ciento), suspendieran el tratamiento.

Conclusiones: La administración intravaginal de estradiol previene infecciones recurrentes del tracto urinario en mujeres postmenopáusicas, probablemente debido a que modifica la flora vaginal.

Comentario*: William Onatra M.D. Profesor Asociado Dpto. De Obstetricia y Ginecología. Universidad Nacional de Colombia. Clínica Climaterio. I.M.I. Santafé de Bogotá.

Al llegar al climaterio se producen cambios regresivos en el aparato genital femenino. La atrofia vaginal y uterina no es explicada solo por la disminución de los estrógenos sino por una refractariedad de los receptores en estos tejidos a los estrógenos. La vagina por lo tanto pierde el espesor del epitelio pavimentoso estratificado, disminución de la mucosa con baja en el glucógeno haciéndose el pH más alcalino favoreciendo la infección vaginal. La túnica muscular y la conjuntiva disminuye en parte por baja del tejido colágeno, menor irrigación con la consecuente alteración en pliegues, el tono y atrofia progresiva. Clínicamente se traduce en una sequedad vaginal, vaginitis, vestibulitis², dispareunia³, cistitis, infecciones urinarias a repetición y al examen ginecológico se aprecia ectropion de la mucosa uretral, atrofia vaginal, despulimiento de las paredes vaginal y en casos de infección por hongos o bacterias una vulvovaginitis severa⁴.

Para el manejo de esta entidad se han utilizado diferentes métodos desde lubricantes a base de aceites, estrógenos locales⁵, emolientes locales con pH neutro, acidificantes por vía oral. De todos estos métodos los estrógenos por vía

oral transdérmicos, percutáneos o locales han dado buenos resultados. Diferentes investigaciones inducen a pensar que el estímulo local durante la postmenopausia (coito) o el uso de geles tendría efectos benéficos para el mantenimiento de la lubricación y las paredes vaginales⁶⁻⁷.

En un estudio del mismo corte de la Dra. Nachtigall⁵ muestra una notable mejoría en la resequedad vaginal, flujo elasticidad y pH vaginal a partir de la 4a. Semana, utilizando estrógenos locales y un hidratante vaginal, con diferencias significativas comparados con la base. El presente estudio confirma que la mejoría en la resequedad vaginal con este gel hidratante vaginal es notoria a partir de los 7 días de su uso con una respuesta sostenida hasta los 3 meses de tratamiento con diferencias significativas cuando se comparan los dos grupos entre sí, la evaluación sintomática de la paciente fue muy satisfactoria.

La Dispareunia como parámetro importante muestra mejoría a partir de la semana (hidratante vaginal) mientras que la terapia hormonal lo hace a más largo plazo después del mes y en algunos casos a los dos meses de tratamiento. El estudio comparativo demuestra diferencias significativas cuando se compara con el inicio tanto con los estrógenos conjugados locales como con el gel vaginal. Es de anotar que el 80% de

las pacientes tenían algún grado de infección (Estreptococos, monili, gadnerella), que agrava el cuadro de la dispareunia y que hace necesario iniciar el tratamiento del agente causal paralelo al tratamiento local o por vía oral⁸⁻⁹.

El flujo no tuvo modificaciones en el grupo que recibió tratamiento local del gel como era de esperarse, mientras que la terapia estrogénica si bien no la modificó, se mantiene una secreción mucosa útil en la lubricación. La comparación entre los dos grupos no mostró diferencias significativas mientras el estudio en referencia⁶, comparando la administración local del gel hidratante y estrógenos demuestra significancia al compararlo con la basal.

No se encuentran diferencias en los cambios de pH a pesar de que en otros estudios reportan que al inicio se encuentra pH de 6.0 después del tratamiento de pH regresa a niveles de 5.05. Estos cambios de pH son benéficos como preventivos de la infección vaginal evitando la sobreinfección de agentes oportunistas sino que mejora la funcionalidad de la vagina y mantiene la flora¹⁰.

Los cultivos por el mecanismo de acción del gel hidratante vaginal no reportan ninguna modificación durante el tratamiento sin embargo la literatura ha informado mejoría en la flora con los estrógenos por vía oral, cambio que no fue visto en este estudio en parte debido al corto tiempo (3 meses). Este proceso infeccioso favorece la vulvitis local, vaginitis y dispareunia¹¹. En este punto cabe destacar que a medida que aumenta la edad los mecanismos de depuración vaginal no son tan efectivos, la protección inmunológica disminuye favoreciendo la colonización de diferentes gérmenes como se evidencia en este estudio. Es conveniente por lo tanto, no sólo pensar que la resequedad vaginal obedece a un estado de hipoestrogenismo sino que lesiones sistémicas como hipotiroidismo, enfermedades infecciosas generales o locales, antibióticos, estados de stres, cambios de pH etc., pueden intervenir en las molestias vaginales haciendo necesario una evaluación general de las posibles causas para un manejo integral de esta entidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Roth GS, Adelman RC. Age related changes in hormone binding by target cells and tissues. *Exp Gerontol* 1975; 10: 1-11.
2. Marinof SC, Turner MLC. Vulvar vestibulitis Syndrome: An overview. *Am J obstet Gynecol* 1991; 165: 1228-1233.
3. Dewitt DE. Dyspareunia. *Postgraduate Med.* 1991; 1: 42-47.
4. Wagner G. Aspects of genital physiology and pathology. *Sem Neurol* 12, 2: 97-97.
5. Nachtigall LE. Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 1994; 61: 178-180.
6. Webster DC. Sex and interstitial cystitis explaining the pain and planning self-care. *Urol Nurs* 1993; 13: 4-11.
7. Bachamamn GA, Notelovitz M, Kelly SJ et all. Long-term non hormonal treatment of vaginal dryness. *Clin Pract Sexuality* 1992; 8: 12-7.
8. Parker JD. Herpetic ahesion causing dyspaurenia. *Ins J STD* 1992; 3: 58-59.
9. Sarazin SK, Seymour SF. Cause and treatment options for women with duspaurenia. *Nurs Practi* 1991; 16: 30-39.
10. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA* 1982; 248: 445-448.
11. Oates JK. Focal vulvitis and localised dyspareunia. *Genitourin Med* 1990; 66: 28-30.

RESUMENES BIBLIOGRAFICOS

Colaboración:

Bernardo Moreno Escallón, MD.

Coordinador Unidad de Endocrinología Ginecológica
e Infertilidad Fundación Santafé de Bogotá.

PSYCHOLOGICAL AND SEXUAL ASPECTS OF THE MENOPAUSE AND HRT Pearce MJ, Hawtor K. *Bailliers Clin Obstet Gynaecol* 1996; 10(3): 385-399. Littlemore Hospital, Oxon, UK.

A pesar de la impresión clínica existente sobre los beneficios psicológicos de la Terapia Hormonal de Suplencia (THS), solamente hay clara evidencia de mejoría de los síntomas psicológicos (incluyendo mejoría de la función cognoscitiva) en mujeres con menopausia quirúrgica. De otra forma, en la menopausia natural está por aclararse, si los síntomas psicológicos no-sexuales responden directamente a los estrógenos o es debido a una respuesta secundaria a la disminución de los síntomas físicos. En general se puede decir que existe poco soporte científico para el tratamiento hormonal de los problemas psicológicos que giran alrededor de la menopausia natural. En la mayoría de los casos, una terapia psicológica o una buena consejería será más apropiada que una THS. SE debe recordar que la prevalencia de síntomas psicológicos en la menopausia y clínica ginecológica es tan elevada como en cualquier ámbito hospitalario. La tarea es identificar cual mujer: 1. Tiene una sintomatología psicológica predominante y que podría tener desórdenes psiquiátricos. Ellos pueden haberse presentado en la clínica porque también pueden presentarse como síntomas menopáusicos, pero podría mas bien ser un desorden psiquiátrico que tiene una etiología bastante independiente. Ellas se beneficiarían con tratamiento específico para este desorden. 2. Tener, una queja sobre bajo estado de ánimo u otros síntomas psicológicos no específicos y haberse presentado a la clínica por ser menopáusicas. Ellas podrían beneficiarse en forma práctica, con ayuda de soporte. 3. Presentarse quejas menopáusicas apropiadas y al interrogatorio revelar sus problemas psicológicos. En particular, desórdenes tales como la enfermedad depresiva, estados de ansiedad y abuso de alcohol pueden presentarse con síntomas físicos, incluyendo aquellos que mimetizan los síntomas vasomotores. Este grupo muy probablemente no responde a la THS. Mujeres requiriendo consideración especial, podrían ser aquellas

con otros problemas de salud (particularmente los de tipo crónico que podrían continuar en la vejez) y quienes están posiblemente en mas riesgo de desarrollar depresión en la medida que entran en la menopausia. Hay evidencia mas clara que THS tiene un efecto benéfico sobre la función sexual. Cuando los síntomas sexuales están presentes, vale la pena aclarar las características exactas que contribuyen a esta queja. Es un problema de interés sexual, o en la frecuencia sexual, o es un problema de resequedad vaginal, dispaurenia o es una mezcla de todas estas quejas? Reducción del interés sexual y reducción de la actividad sexual con el compañero y posiblemente del orgasmo, pueden acompañar la menopausia. Los estrógenos han mostrado tener algún efecto beneficioso sobre el deseo sexual, cuando el estrógeno solo es inefectivo, la testosterona es usualmente benéfica. El efecto de este tratamiento es particularmente claro en la menopausia quirúrgica. Aspectos no menopáusicos de la relación sexual deben ser considerados también. Esos aspectos incluyen la calidad de la relación, el desempeño sexual del compañero (ya que el deseo sexual disminuye en ambos sexos con la edad) y los cambios de autoimagen relacionados con la edad. Esos elementos pueden necesitar ser canalizados como un simple nivel de educación sexual o con una consejería específica. Aunque la motivación sexual de la mujer o el deseo puede cambiar como el resultado de la THS, por sí misma, ésta no influenciará la frecuencia de la relación sexual o la respuesta durante el coito al menos que el compañero lo permita. La situación es más sencilla cuando los problemas son la resequedad vaginal y la dispaurenia. Los estrógenos han mostrado ser altamente efectivos en tales circunstancias. Se debe anotar también que una actividad sexual regular y continuada ha demostrado que protege contra la resequedad vaginal.

HORMONAS Y DEPRESION: ¿CUALES SON LOS HECHOS ACERCA DEL SINDROME PREMENSTRUAL, MENOPAUSIA Y TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO? Pearlstein TB. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 73(2): 646-653. Department of Psychiatry and Human Behavior, Brown University School of Medicine/Butler Hospital, Providence, RI 02906, USA.

El diagnóstico, epidemiología, etiología y tratamiento del síndrome premenstrual son revisados. Se ha sugerido una relación entre depresión y el síndrome premenstrual, debido a un aumento en la prevalencia de los episodios depresivos en mujeres con síndrome pre-menstrual y por el hecho de encontrar neurotransmisores comunes y anormalidades cronobiológicas en ambos desórdenes y los resultados exitosos de

tratamiento del síndrome pre-menstrual con los regímenes utilizados para la depresión. La relación entre menopausia y depresión no está aún claramente definida, pero los años perimenopáusicos pueden ser propensos para las mujeres en riesgo de recurrencias depresivas. El papel de la Terapia Hormonal de Suplencia en el mejoramiento de la depresión en la mujer menopáusica está aún sujeto, a estudios en el futuro.

DIETA, EJERCICIO Y ESTILO DE VIDA COMO PREPARACION PARA LA MENOPAUSIA Ravnika VA. Obstet Gynecol Clin North Am 1993; 20(2): 365-378. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Massachusetts Medical Center, Worcester, Massachusetts.

Este artículo revisa algunas medidas conservativas relacionadas con la osteoporosis y la prevención de la enfermedad cardiovascular. Es difícil extraer una evidencia científica para cada intervención singular, por que hay muchos parámetros confusos. Sin embargo una mejoría en la nutrición y la dieta tiene uno de los mayores impactos en la mujer premenopáusica. No es necesario decir que un enfoque sobre la salud total es aún benéfico: ejercicio, una dieta baja en grasas y normocalcémica y un uso adecuado de la Terapia Hormonal

de Suplencia. Estos aspectos deben ser competencia tanto para la mujer pre-menopáusica como para la post-menopáusica. Los ginecólogos como proveedores de la salud primaria necesitan incorporar a este conocimiento dentro de su práctica. Ellos deben entender claramente los beneficios y desventajas de un enfoque nutricional y ejercicio en la osteoporosis y en la profilaxis de la enfermedad cardiovascular. Utilizando sus conocimientos en la mujer pre-menopáusica, ellos pueden prepararla mejor para la menopausia.

DIFERENCIAS EN APOLIPROTEINAS Y SUB-FRACCIONES DE LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD EN MUJERES POST-MENOPAUSICAS CON Y SIN TERAPIA ESTROGENICA: RESULTADOS DEL ESTUDIO Campos H, Wilson PW, Jimenes D. Mc Namara JR, Ordovas J., Schaefer EJ. Metabolismo 1990; 39(10): 1033-1038. US. Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, Tufts University, Boston, MA 02111. Framingham.

El uso de estrógenos en mujeres post-menopáusicas ha sido asociado con reducción de enfermedad coronaria (CAD) en algunos estudios, posiblemente debido a los efectos favorables de los estrógenos sobre las lipoproteínas del plasma. Con el objeto de examinar tales efectos, nosotros decidimos estudiar 180 mujeres post-menopáusicas del Estudio Framingham y se seleccionaron de acuerdo al tipo de menopausia (natural o quirúrgica) y uso de estrógenos. Nosotros determinamos en ayunas, valores de colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (HDL) y apolipoproteína (apo) A-I y B, como también subfracciones de la LDL (LDL I a LDL 6).

Los niveles de Apo A-I fueron significativamente ($p < .005$) más altos, y la presión diastólica y los niveles de glucosa fue-

ron significativamente ($p < 0.5$) más bajos en mujeres post-menopáusicas usuarias de estrógenos sin importar el tipo de menopausia. Los niveles de HDL fueron también más altos en mujeres usuarias de estrógenos orales, pero las diferencias fueron solamente significativas para el grupo de menopausia quirúrgica ($p < .02$). Los niveles de colesterol total y VLDL Y LDL, fueron significativamente más bajos ($p < .01$) en mujeres con menopausia natural usuarias de estrógenos orales que en las mujeres no usuarias. No se encontraron diferencias significativas entre usuarias y no usuarias de estrógenos con respecto a los niveles de triglicéridos o las sub-fracciones de LDL ni entre el grupo de menopausia natural comparado con el de menopáusica quirúrgica. Los resultados de este estudio indican que el uso de estrógenos en mujeres post-menopáusicas está asociado en forma significativa con niveles elevados de apo A-I y disminución de las concentraciones de LDL.

DENSIDAD OSEA RADIAL Y VERTEBRAL EN LA MUJER BLANCA Y EN LA MUJER NEGRA: EVIDENCIA SOBRE DIFERENCIAS RACIALES EN LA HOMEOSTASIS OSEA Luckey MM, Meier DE, Mandeli JP, Dacosta MC, Hubbard ML, Goldsmith SJ. J. Clin Endocrinol Metab 199; 69 (4): 762-770. Department of Obstetrics, Mount Sinai Center, New York, New York 10029.

Las razones para una diferencia en la incidencia de fracturas osteoporóticas entre la mujer blanca y negra son desconocidas. Previas comparaciones raciales de la masa ósea han estado limitadas por diferencias raciales en el peso corporal, condiciones socioeconómicas, salud y status nutricional. Este estudio transversal examinó la densidad ósea en 105 mujeres negras y 114 mujeres blancas, saludables y no obesas, entre los 24 y 65 años de edad, utilizando absorbiometría por fotón dual de la columna lumbar y absorbiometría por fotón simple del radio distal. La densidad ósea en ambos sitios fue más alta en las mujeres negras que en las mujeres blancas incluyendo todas las edades. Cuando se hicieron ajustes por edad e índice

de masa corporal, el promedio de la densidad ósea fue 6.5% más alto en las mujeres negras tanto en la columna como en el radio ($p < 0.0001$). La tasa transversal de disminución de la densidad ósea fue similar en ambas razas; sin embargo la densidad radial aumentó un 3.8% / década ($p = 0.03$) en mujeres negras pre-menopáusicas por debajo de los 46 años de edad, mientras que disminuyó un 3.2%/década ($p = 0.09$) en mujeres blancas pre-menopáusicas. La diferencia racial en los declives de sus curvas en esas mujeres pre-menopáusicas es significativa ($p = 0.002$). Estos hallazgos sugieren, que lograr un pico de masa ósea más alto y una demora en la iniciación de la pérdida ósea contribuyen a una incidencia más baja de fracturas osteoporóticas en las mujeres negras.

DENSIDAD OSEA EN MUJERES PRE-MENOPAUSICAS: EFECTOS DE LA EDAD, INGESTA NUTRICIONAL, ACTIVIDAD FISICA, HABITO DE FUMAR Y PILDORAS CONTRACEPTIVAS. Mazess RB, Barden HS. Am J Clin Nutr 53 (1): 132-142 (142). Department of Medical Physics, University of Wisconsin, Madison.

Los efectos de la edad, ingesta de calcio, hábito de fumar y actividad física sobre la densidad mineral ósea (BMD) apendicular y axial, fue evaluado en un estudio a 2 años de 200 a 300 mujeres jóvenes, saludables entre los 20 y 39 años de edad. No hubo cambio transversal de la BMD con la edad o un cambio longitudinal con la pérdida ósea. No se observó un efecto de la BMD con respecto a la píldora contraceptiva. Tampoco hubo asociación de la ingesta de calcio con respecto a la BMD o cambios de la misma. La ingesta corriente de

calcio no tuvo una influencia significativa sobre la BMD en este grupo de edad. La actividad diaria no tuvo efecto sobre la BMD y tampoco hubo una interacción aditiva de la actividad y la ingesta de calcio sobre la BMD. Las fumadoras tuvieron una BMD más baja en la columna y una tendencia a una BMD más baja en otros sitios. El peso corporal fue el mejor predictor de BMD que cualquier otro factor. No hubo asociación de BMD o cambios en la BMD factor. No hubo asociación de BMD o cambios en la BMD con el calcio urinario y la hidroxiprolina normalizada/creatinina.

EJERCICIO EN LA MUJER MENOPAUSICA. Shangold MM. Obstet Gynecol 1990; 75 (4 SuSpl): 53S-58S. Department of Obstetrics and Gynecology, Hahneman. University, Philadelphia, Pennsylvania.

Un programa de ejercicio para la mujer menopáusica que incluya un entrenamiento aeróbico de resistencia puede prevenir o liberar problemas tales como la enfermedad cardiovascular, obesidad, debilidad muscular, osteoporosis y depresión. El riesgo de enfermedad cardiovascular aumenta en la mujer después de la menopausia. Tanto en hombres como en mujeres, el ejercicio aeróbico regular puede mejorar la resistencia cardiorespiratoria e inducir el riesgo de enfermedad cardiovascular. El ejercicio aeróbico también puede prevenir algunos de los incrementos de la grasa corporal relacionados con la edad y la elevación de la tasa metabólica en reposo, la cual se correlaciona directamente con la masa corporal magra. La inactividad y no el cambio hormonal es la causa más frecuente de obesidad. Un entrenamiento de resis-

cia puede mejorar la fortaleza muscular y la densidad ósea. Aumentos en el contenido mineral óseo se han encontrado en la columna lumbar y en el radio distal de mujeres que participan en programas de ejercicio. Un programa de ejercicio bien compensado en conjunción con terapia estrogénica de reemplazo y una suplementación adecuada de calcio, ayuda a prevenir la osteoporosis. Muchas mujeres experimentan cambios de humor en la menopausia. Algunos de estos síntomas son causados por privación crónica de sueño debida a las oleadas de calor nocturnas, las cuales responden muy bien a la terapia estrogénica; otros síntomas están relacionados a cambios en los niveles químicos de ciertas sustancias en el cerebro y responden favorablemente al ejercicio