

MENOPAUSIA Y PIEL

*Dra. Ingrid S. Hernández**
*Dr. Jaime Piquero Martín***

Hernández IS, Piquero MJ. **Menopausia y Piel.** Derm Venez 1995; 33: 5-14.

RESUMEN

La presente revisión destaca la importancia dermatológica de la menopausia haciendo énfasis en las implicaciones clínicas sobre la piel y sus anexos.

Los síntomas más frecuentemente observados por el desbalance hormonal son los disturbios de los patrones menstruales, la inestabilidad vasomotora, los síntomas psicológicos, los cambios en la libido y dentro de las alteraciones cutáneas se destacan la disminución del colágeno y los cambios de las glándulas sebáceas.

Hay ciertas dermatosis que se han asociado al climaterio como queratodermia del climaterio, la poikilodermia de Civatte, el prurigo crónico del adulto, la rosácea, la dermatitis seborreica, el hirsutismo y la glosodinia.

Se revisa también el enfoque terapéutico (estrógeno y progesterona) y no hormonal (dieta balanceada, ejercicios adecuados, apoyo psicológico, etc) que se pueden ofrecer a estas pacientes.

Palabras claves: piel, menopausia, climaterio.

ABSTRACT

The present review outlines the main dermatological disorders associated with menopause, emphasizing the clinical of the skin and its appendages.

The most frequent symptoms observed by the hormone dysbalance are menstrual disorders, vasomotor instability, psychological manifestations, changes in the libido and regarding cutaneous alterations, the most common are a decrease in collagen levels and changes in sebaceous glands.

A few dermatosis have been associated to climacterium such as keratoderma climactericum, poikiloderma of Civatte, chronic prurigo of the adult, rosacea, seborrheic dermatitis, hirsutism and glossodynia.

Hormonal (estrogen and progesterone) and non hormonal (balanced diet, exercises, psychological support, etc) therapeutical schemes will also be discussed.

INTRODUCCION

La menopausia no es una enfermedad, es un evento único en la vida de la mujer, su último período menstrual. La menarquia marca el inicio de la vida reproductiva

y la menopausia señala la terminación de ésta. Este cambio en la vida es un tiempo de declinación endocrinológica marcada, con disminución progresiva de la producción hormonal por los ovarios, especialmente el estradiol. Los cambios fisiológicos comienzan antes de la menopausia y varían considerablemente en grado y extensión en cada mujer, afectando los diferentes órganos y entre ellos la piel. El médico debe entender la fisiología de la menopausia y reconocer los signos y síntomas para ofrecer una

ayuda adecuada a la mujer madura, sobretudo en nuestra cultura y en esta época cuando la demanda de salud y belleza van a la par.

CONCEPTO

Menopausia o menopausis: meno; forma preja del gr. men, menos, mes y pausia; del gr. pausis, cesación. Cesación natural de las reglas y período de la vida de 45 a 55 años, en que ocurre edad

* Residente de Postgrado de Dermatología. Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas Caracas - Venezuela

** Adjunto del Instituto de Biomedicina. Hospital Vargas. Caracas - Venezuela

crítica, climaterio.¹ La menopausia se refiere al día en que cesan las reglas, aunque el diagnóstico no pueda hacerse hasta cumplidos los doce meses.

Menopausia artificial: la producida por operación quirúrgica o irradiación.¹

Climaterio: del gr. Klimater, escalón. Conjunto de fenómenos que acompañan la cesación de la función reproductora en la mujer o la actividad testicular en el hombre, menopausia y andropausia.¹ El climaterio comprende el período de tiempo alrededor de la menopausia en el cual los niveles hormonales se encuentran por debajo de los estándares normales y coincide con una serie de síntomas característicos de esta deprivación.

EDAD DE LA MENOPAUSIA

El promedio de edad de la menopausia es de 51 años, con un rango entre 41 y 59 años.¹ Para otros autores, la cesación de la menstruación ocurre entre los 45 y 55 años en el 85 al 70% de las mujeres, antes de los 45 años aproximadamente el 25% y después de los 55 años en el 5 al 10%.³

No se conoce que la edad a la que ocurre la menopausia esté relacionada con la raza, la edad de la menarquía, el número de hijos, el tamaño del cuerpo o factores socioeconómicos.

La población de mujeres postmenopáusicas está aumentando. Actualmente, de acuerdo con estadísticas norteamericanas, la mujer a la edad de los 50 años tiene una expectativa de vida de otros 30 años más. Por eso, la mujer vive aproximadamente un tercio de su vida después de la falla ovárica. Tomando en cuenta este último hecho, la menopausia debiera marcar en la mujer el inicio de un período de vida nuevo, prometedor, relativamente libre de obligaciones previas, listas para escoger nuevas carreras, más educación y nuevas aventuras.³

Una buena práctica médica, dictará la pauta para ayudar a estas pacientes a tener una mirada positiva ante este período de la vida.

DIAGNOSTICO

La menopausia es un diagnóstico retrospectivo, porque no se puede determinar que algún período fue el último hasta que hayan pasado 12 meses sin menstruación.

Ocasionalmente ciclos irregulares ocurren por 2 a 3 años, haciéndose más difícil determinar cuál fue en realidad el último período menstrual o cuál es el sangramiento anormal. El médico debe estar alerta para detectar cualquier sangramiento anormal o postmenopáusicos y determinar si la paciente requiere una evaluación para excluir cáncer u otra patología.²

MENOPAUSIA PREMATURA

La menopausia prematura se debe a la falla ovárica prematura que ocurre antes de los 40 años; ésta ocurre en menos de 1 % de las mujeres.²

Para aquellas mujeres que presentan agotamiento folicular prematuro, la terapia de reemplazo hormonal debe instaurarse por razones sintomáticas y para prevenir los cambios de envejecimiento prematuro. Para aquellas mujeres que tienen contraindicaciones para recibir estrógenos, los progestágenos pueden mejorarlas sustancialmente.

IMPLICACIONES CLINICAS

Los síntomas más frecuentes vistos y relacionados con la pérdida hormonal en este período del climaterio son:

I. DISTURBIOS DE LOS PATRONES MENSTRUALES

La variación en los ciclos menstruales pueden ocurrir después de los 35 años de edad, cuando las fluctuaciones en la producción de estrógenos son más comunes, y puede durar de 2 a 8 años hasta la menopausia. Esto resulta de la atresia folicular y una cohorte reducida de folículos. El ovario produce menos

estrógeno, y menores niveles son observados en la fase folicular, a mitad de ciclo y en la fase luteal. En respuesta a esto, los niveles de hormona folículo estimulante (**FSH**) se elevan, pero los niveles de la hormona luteinizante (**LH**) permanecen generalmente normales. La mujer puede notar pocos síntomas premenstruales o dismenorrea. Mientras los niveles continúan disminuyendo, los ciclos se hacen más cortos y luego más distantes. Un período o dos pueden faltar, y síntomas vasomotores pueden ocurrir ya para este momento.

Finalmente, las menstruaciones cesan con una caída continua de los niveles estrogénicos y ambas, la **FSH** y la **LH**, aumentan gradualmente hasta niveles postmenopáusicos. El grado de niveles hormonales reducidos y resultantes sintomatologías son altamente variables. La ovulación puede seguir ocurriendo durante ciclos irregulares, y nadie puede predecir esto clínicamente por los patrones de sangrado. Debido a que el embarazo sigue siendo una posibilidad, se aconseja la contracepción. Los métodos de barrera son seguros en este grupo de pacientes.¹

Como fue dicho anteriormente, la menopausia es diagnosticada después de 12 meses de la última menstruación, cuando la **FSH** y la **LH** están elevadas y el estradiol está ausente. Los niveles de prolactina muestran una marcada declinación. El ovario continúa funcionando y puede aumentar su producción de andrógenos, testosterona y dehidroepiandrosterona. Los andrógenos ováricos y adrenales son convertidos a estrona en el tejido adiposo periférico, constituyéndose así en el estrógeno dominante. Ninguna relación ha sido documentada entre edad, altura, o años después de la menopausia y la producción de estrona periférica o extraglandular, pero es claro que está relacionada con la cantidad de tejido graso. La obesidad es un factor importante en la producción de estrona postmenopáusica y se convierte en un factor de riesgo para el cáncer debido al exceso de estrógenos. La mujer obesa puede presentar síntomas y signos de niveles reducidos de estrógeno, como "vaporones" atrofia vaginal³

11. INESTABILIDAD VASOMOTORA

Los calorones (o vapores) constituyen el síntoma más frecuente reportado por las mujeres en los años perimenopáusicos y es experimentado en diferentes grados, por al menos el 85% de las mujeres postmenopáusicas. El calorón es visible en el 50% de las mujeres. El término "calorones" describe un súbito enrojecimiento de la piel de la cabeza, cuello y pecho, acompañado de la sensación de un intenso calor corporal, concluyendo algunas veces con una perspiración profusa. La perspiración puede variar desde la sudoración de las palmas o la frente hasta el empapamiento de la ropa, algunas veces requiriéndose su cambio. Algunas veces pueden ser referido como sudoraciones nocturnas. Esta súbita sensación de calor causa incomodidad en las pacientes, sintiéndose como caminando en un cuarto muy caliente, precipitando la necesidad de ventilación, de remover algo de ropa o de buscar un ambiente más frío.²

Su duración varía desde unos pocos segundos a varios minutos, y raramente una hora. Con respecto a su frecuencia, raramente ocurre cada 10 a 30 minutos. Finalmente son más severos y más frecuentes en la noche (cuando la mujer se le interrumpe su sueño) o durante tiempos de stress. Aunque los calorones pueden ocurrir en la premenopausia, es un evento de la postmenopausia, acabando en la mayoría de las mujeres después de uno o dos años, aunque en algunas (entre el 25 y el 50%) pueden prolongarse hasta cinco años.³

Algunos síntomas comúnmente asociados son las palpitaciones cardíacas, dolor de cabeza, náuseas, ansiedad, irritabilidad, pulsaciones en cabeza y cuello, alteraciones en el sueño, fluctuaciones en la presión arterial, sensación de asfixia, prurito y escalofríos.

A pesar de que los "calorones" constituyen el problema más común en la postmenopausia, no representa un riesgo para la salud. El perfil fisiológico del calorón es una vasodilatación y un aumento en la conductancia de la piel.⁵ El calorón coincide con el aumento de la LH (no de la FSH) y está precedida por un

prodromo subjetivo que avisa el inicio del calorón, lo que es seguido por un aumento de calor (medible) sobre toda la superficie corporal, sin embargo, la temperatura central cae.³

Ha sido postulado que con la reducción de los niveles de estrógenos hay una reducción de los catecolestrógenos. Esto influencia la síntesis y el metabolismo de las catecolaminas, que cuando son reducidas alteran el nivel de las catecolaminas hipotalámicas. Esto podría llevar a una inestabilidad vasomotora a través de los centros termorreguladores centrales y neuronas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LH-RH), con la neuroepinefrina como transmisor. La correlación entre el establecimiento de los calorones y la reducción de estrógenos es clínicamente avalado por la efectividad de la terapia de reemplazo estrogénica y la ausencia de calorones en los estados de hipostrogenismo, como la disgenesia gonadal. Curiosamente, el control de este síntoma puede requerir dosis excesivas, mayores a los niveles fisiológicos de la premenopausia.²

Estos calorones impredecibles no están relacionados con la edad de la menopausia, la raza, la paridad o el status social.²

III. SINTOMAS PSICOLOGICOS

En 1925 se proclamaba que la menopausia era la última experiencia sexual traumática de la mujer y que constituía una herida narcisista incurable, hasta que Wilson popularizó el concepto biológico de que la menopausis era una enfermedad hormonal.²

Cada mujer recibe la menopausia dependiendo de su estado individual, familiar y sociocultural, y que no sólo la carencia hormonal genera una serie de síntomas particulares sino que la condición psicológica individual dará también caracterización a esta etapa en la vida de la mujer. La pérdida de la función reproductiva, la pérdida de la juventud y feminidad, el abandono de la casa por los hijos, la enfermedad y la muerte de parientes son vistos como razones legítimas para la depresión menopáusica. En aquellas

culturas en las cuales el status de la mujer postmenopáusica es mayor, hay un cambio positivo en el rol de la menopausia.²

IV. ALTERACIONES EN PIEL Y MUCOSA

RECUESTO HISTORICO:

Los efectos de la castración en la actividad mitótica fueron estudiados en modelos experimentales animales en 1929 por Loeb y Haven notando que la actividad proliferativa de la piel de cochinos de guinea disminuía. En 1937, Loeser encontró conexión entre la insuficiencia ovárica y los cambios en la piel femenina, Bullough y Van Oordt en 1950 encontraron disminución de la actividad mitótica en la epidermis de las ratas castradas. El mismo hallazgo fue confirmado por Allen (1956) y Epifanova (1966). Kalanteavskaja (1961) reportó cambios histológicos degenerativos en la piel de perros castrados, los cuales eran más evidentes a mayor tiempo de la castración. El mismo autor en 1963 observó desaceleración en la curación de heridas después de la castración en perros, conejos y cochinos tipo guinea.⁶

Edward y colaboradores (1949) notaron espectrofotométricamente disminución en la circulación de la piel de mujeres castradas. En contraste, cuando los estrógenos eran administrados, la circulación aumentaba. Una observación similar fue hecha por Edward y colaboradores (1941) en hombres al administrárseles andrógenos. Punnonen (1971) demostró con la incorporación de timidinatriada la disminución de la circulación en mujeres castradas. De acuerdo con Ryan (1966) y Ryan y Kurban (1970), la atrofia epidérmica en la vejez era secundaria a la alteración de la nutrición causada por disminución de la vascularización.⁶

Punnonen y Rauramo (1969, 1971 y 1972), demuestran que la atrofia de la epidermis puede ser prevenida y eliminada gracias a la proliferación epidérmica causada por la administración oral de estrógenos.⁶

El colágeno constituye aproximadamente un tercio de la masa total del cuerpo. En la dermis se encuentra principalmente

TABLA 1

CLASIFICACION DEL COLAGENO DE ACUERDO A SU ESTRUCTURA Y GENETICA.⁷

Tipo	Fórmula molecular	Distribución en tejidos
I	[a 1 (1) ₂ a 2 (I)]	Hueso, piel, tendón, ligamento, fascia, arterias, útero y dentina. Constituye el 90% del colágeno del cuerpo
II	[aI (11) ₃]	Hialina, cartílago
III	[a 1 (111) ₃]	Piel, útero y arterias
IV	[a 1 (1V) ₃]	Membranas basales
V	[a 1 (V) ₂ a 2 (V)]	Membranas basales y otros tejidos (similar al Tipo IV)

colágeno tipo I, aunque también se ha encontrado tipo 111 (Tabla 1). Se ha demostrado que el colágeno y el grosor de la piel disminuyen proporcionalmente en el tiempo después de la menopausia, y que esta disminución es prevenida con la terapia de hormonas sexuales. Esto sugiere que la disminución de colágeno después de la menopausia es debida a la deficiencia estrogénica y que su disminución puede ser revertida por la terapia estrogénica, lo cual fue demostrado por Brincat y colaboradores en 1987.⁸ El mismo autor demuestra que en las mujeres con muchos años de postmenopausia con niveles bajos de colágeno en piel, el estrógeno es terapéutico y profiláctico y en aquellas mujeres en sus primeros años de menopausia (con un nivel mayor de colágeno en piel) los estrógenos tienen solamente un valor profiláctico.^{9,10}

El hueso consiste de un tejido conectivo parecido al de la dermis, con la diferencia importante que la matriz en el hueso está calcificada para una mayor resistencia. Brincat y colaboradores demuestra una disminución del colágeno por el hipoestrogenismo de la menopausia en piel y hueso paralelamente; y el mejoramiento de piel (grosor) y hueso (densidad) dependiente de colágeno con la administración de estrógenos.^{8,10,11}

Los trabajos de medición del espesor de la piel como señal de la disminución del colágeno y por ende del efecto de la disminución estrogénica en la menopausia comienzan con Meema en 1964 (Radiology 1964; 82: 411), cuando la estudia por métodos radiográficos (Br. J. Dermatol. 1969; 81: 661. Eur. J. Clin. Invest. 1970; 1: 127) quien demuestra que la disminución del grosor de la piel se debe a una disminución del contenido de colágeno.

En 1972, Alexander y Meller (J. Invest. Dermatol. 1979; 72: 17) y luego Tan (Br. J. Dermatol. 1982; 106:657-67) utilizan la ultrasonografía para medir el grosor de la piel*; encontrando que el grosor de ésta en hombres es de 2,77 ± 0,13 mm, mientras que en las mujeres premenopáusicas es de 2,62 ± 0,11 mm y en mujeres postmenopáusicas no tratadas es de 2,43 ± 0,06 mm. Este método es más preciso y menos riesgoso que el antiguo método de la radiografía, es también más preciso que el método de la biopsia en donde un corte no perpendicular puede alterar toda la medición. Lo importante de esta valoración es la evaluación del estado de deterioro del órgano piel e indirectamente de la masa ósea.

El beneficio de la terapia hormonal de reemplazo sobre la masa ósea redundante

en un beneficio sobre la piel. Un aumento del 30% del grosor de la dermis y un 11,15% de toda la piel fue observado en el trabajo de Maheux luego de 12 meses de administración de 0,025 mg de estrógeno conjugado en contraposición a ninguna mejoría obtenida con un placebo.¹²

INFLUENCIA DEL HIPOPROGESTERÓNISMO SOBRE LA PIEL

La progesterona ejerce una influencia importante sobre el metabolismo de los andrógenos a través de la piel. Los andrógenos que circulan en el plasma sanguíneo, testosterona, androsterona y dihidroepiandrosterona, no son directamente activos sobre sus blancos cutáneos, en particular sobre la glándula sebácea, el vello y el cabello. La metabolización local por la 5 alfa-reductasa es necesaria para lograr la síntesis de la dihidroepiandrosterona, andrógeno realmente activo, capaz de fijarse sobre los receptores celulares cutáneos. La progesterona es el único inhibidor competitivo de las 5 alfa-reducción de los andrógenos. Ella utiliza la misma enzima para llegar a la dehidroprogesterona y su afinidad para la enzima es al menos igual a aquella de los diferentes sustratos androgénicos.¹³

A partir de la premenopausia, la desaparición, primero intermitente y luego constante de la progesterona va entonces a provocar un aumento relativo del impacto de los andrógenos sobre la piel, igualmente si la producción endógena de andrógenos tiene tendencia a bajar más que a aumentar.¹³

Las glándulas sebáceas van a tener una tendencia a hipertrofiarse, el crecimiento de los vellos a acentuarse, mientras que el crecimiento del cabello será menos constante, desacelerándose. Estas tendencias evolutivas muestran variaciones individuales, según la programación genética de las actividades enzimáticas cutáneas.¹¹

La progesterona se comporta igualmente como un anti-inflamatorio, donde el efecto es experimentalmente próximo a aquel

de un corticoide. Su desaparición va a las reacciones cutáneas inflamatorias, particularmente vasculares, cualquiera que sea su origen.

INFLUENCIAS DEL HIPOESTROGENISMO SOBRE LA PIEL

La producción de estradiol por el ovario, disminuye inevitablemente poco después de los cincuenta años, con una diferencia individual entre los 45 y 60 años. La tasa plasmática de estradiol se convierte así en idéntica o inferior a aquella de un hombre de la misma edad. La síntesis extraovárica de estradiol que puede ser particularmente intensa en el tejido adiposo, tiende a aumentar con la edad, en coincidencia por un lado con un aumento cuantitativo de ese tejido adiposo y por el otro, con un cambio cualitativo de actividad enzimática.¹³

La actividad aromatásica que metaboliza la androstenediona en estrógeno, aumenta espontáneamente con la edad en la mayor parte de las mujeres. Todo esto particularmente en la fracción membranosa de los adipocitos y de las células estromales del tejido adiposo, pudiendo crear intensos loco-regionales hiperestrogénicos indetectables con un estudio sanguíneo, como por ejemplo, a nivel de la glándula mamaria y probablemente de la piel. La androstenediona puede a la inversa ser utilizada localmente como un andrógeno si la 5-alfa-reductasa y más aún si la inhibición competitiva de la progesterona ha desaparecido, pero también si la actividad aromatásica es más débil a causa de un tejido adiposo cualitativo y cuantitativamente insuficiente.¹³

Después de lo cincuenta años la piel va a escapar del control hormonal centralizado, predominantemente realizado por vía sanguínea, para depender de los cambios enzimáticos locales descentralizados que se producen principalmente en los adipocitos y en las células estromales del tejido adiposo.¹³

La declinación y eventual cesación de la producción de estrógeno por el ovario en

la menopausia se reflejan fisiológicamente en los tejidos con receptores estrogénicos. La tasa de declinación hormonal varía y está relacionada casi siempre con los síntomas experimentales.¹³

Receptores de estrógeno y testosterona fueron identificados en los fibroblastos de la piel por Blacket al. 1970. Los receptores estrogénicos fueron caracterizados en piel humana, mamas y muslos.¹⁴ Se ha utilizado un anticuerpo monoclonal específico que reconoce a la fosfoproteína 29 Kd (asociada con receptores estrogénicos humanos del miometrio), para estudiar la expresión de esta proteína en piel normal y en cultivos de queratinocitos humanos, demostrándose que este anticuerpo sólo reacciona fuertemente con la banda del polipéptido 29 Kd sin ninguna reactividad cruzada. Esto sugiere que los queratinocitos podrían ser estrógeno sensitivos, como otras células en las cuales la 29 Kd ha sido ya localizada. El rol de esta proteína en el proceso de diferenciación del queratinocito y su relación con receptores estrogénicos permanece sin dilucidarse.¹⁵

Estudios con anticuerpos monoclonales contra receptores estrogénicos fueron usados para localizar receptores estrogénicos nucleares con la técnica peroxidasa-antiperoxidasa, demostrando receptores estrogénicos en varios, pero no en todos los núcleos de células epiteliales y suprabasales diferenciadas de la vagina. Los receptores estrogénicos fueron vistos en fibroblastos, músculo liso, pero no en el endotelio vascular del estroma subyacente. Se demostraron en queratinocitos, fibroblastos dérmicos de la vulva, perineo, vello púbico y áreas circundantes no pilosas, aunque en menor frecuencia que en la vagina. No se detectó tinción específica para receptores estrogénicos en la mayoría de las muestras de piel extra genital.¹⁶

Bologna en 1989 demuestra que los signos y síntomas dermatológicos de la menopausia están correlacionados con los niveles de estrógeno y uno de los cambios más significativos es la degeneración de la fibra elástica.¹⁷

Los principales efectos de la privación estrogénica sobre la piel son la disminu-

ción de la actividad mitótica de la capa basal de la epidermis, de la vascularización y de la retención hídrica. La hipoestrogenemia también es capaz de alterar la estructura de las fibras elásticas, independientemente de la edad cronológica, e inducir una disminución del colágeno.¹³

La cantidad de colágeno en adultos es bastante estable, y la fracción de colágeno en todos los tejidos es continuamente degradada y reemplazada. Estos cambios en el metabolismo del colágeno pueden seguirse burdamente por la excreción de péptidos unidos de hidroxiprolina o hidroxilicina en orina, ya que la excreción de estas sustancias es causada por la degradación de colágeno. Con la edad hay una disminución de la biosíntesis de colágeno. Recientemente se ha detectado la excreción de un anticógeno (aminopéptido) tipo 3 que está aumentado en las mujeres post menopáusicas (Brincat M.P., 1982).

Los estrógenos pueden aumentar la tasa de producción de colágeno alterando la polimerización de mucopolisacáridos. Los estrógenos aumentan las cualidades hidrosópicas y reducen la adhesión de las fibras colágenas en el tejido conectivo (Danforth et al. 1974). La dermis es uno de estos sitios donde los estrógenos trabajan en esta forma, aumentando la síntesis del ácido hialurónico (componente importante de la substancia fundamental metacromática) y por tanto el contenido de agua dérmico.¹⁸

Los cambios cutáneos visibles en las pacientes en período de hipoestrogenemia cutánea reciente con la inestabilidad vascular, con los fenómenos de oleadas de calor, una sensación de sequedad y prurito en las zonas expuestas al sol, menor tolerancia a los traumatismos. Por otro lado, hay una tendencia a la acentuación de la pilosidad en la cara y a la atenuación de éstos en otros territorios, adelgazamiento y ruptura de las uñas o crecimiento exagerado de las mismas, intolerancia al frío, fenómeno de Raynaud.¹⁷

Los cambios vulvares son progresivos, así como el descenso de los niveles hormonales. Hay regresión de la grasa

subcutánea, aplanamiento y reducción en el tamaño de los labios mayores. El vello púbico se adelgaza y la piel es fácilmente traumatizable por la disminución del grosor del epitelio.¹⁹ El prurito es común, especialmente en las mujeres de piel blanca.²⁰ La inspección es indispensable para detectar anomalías. La distrofia puede ser atrófica, hipertrófica o mixta.²

Los cambios de envejecimiento de la vulva responden pobremente (excepto el prurito) a los estrógenos administrados, ya sea local o sistémicamente. Freidrich reportó que la piel vulvar responde a la testosterona, la cual mantiene el grosor del epitelio. Muchos pacientes presentan mejoría de la sequedad y el prurito con la aplicación local de testosterona.²

DERMATOSIS MAS FRECUENTES EN LA MENOPAUSIA

Se ha hecho intentos para relacionar muchas lesiones de piel que son más frecuentes después de los 40 años con los cambios endocrinos del climaterio.¹⁸

A pesar de estos intentos, no hay ninguna evidencia aceptable que algunas de estas condiciones estén específicamente determinadas por los cambios endocrinos de la menopausia.

QUERATODERMIA DEL CLIMATERIO

Son placas discretamente circunscritas, redondeadas u ovals de queratodermia, que aumentan lentamente en grosor y extensión, y que pueden hacerse confluentes. Las palmas y/o las plantas pueden estar afectadas. En las manos se observa una banda irregular rodeando la parte central de la palma. En el pie, la queratodermia rodea los márgenes del talón y se extiende en islas irregulares a través de la placa detrás de la línea de las cabezas de los metatarsianos.⁴

El grado y la extensión de la queratodermia varía considerablemente. El resto de la piel de palmas y plantas se encuentran reseca, pero mucho menos engrosada.⁴

POIUULODERMIA DE CIVATTE

Constituye aquella pigmentación reticulada marrón-rojiza con telangiectasias y atrofia que se desarrolla en parches de forma irregular y poco simétricos en las mejillas y a los lados del cuello, pero respetando la barbilla.⁴

PRURIGO CRONICO DEL ADULTO

Prurigo crónico del adulto, o síndrome de urticaria papular crónica, es una entidad pobremente definida. La frecuencia con que ese diagnóstico es hecho por diferentes clínicos refleja una preferencia nomenclatura) más que una diferencia en la incidencia.

La erupción consiste en pápulas pequeñas y pruriginosas, usualmente más numerosas en la parte extensora de los miembros, tronco y caderas, pero de distribución variable. El curso puede ser continuo por meses o años, o puede haber una remisión parcial o completa.⁴

ROSACEA

Es una afección crónica de la cara en personas de edad media y ancianas, caracterizadas por un componente vascular (eritema y telangiectasias) y con un componente acnéiforme o sin él (pápulas, pústulas, nódulos). Es más común entre los 30 y 50 años de edad.⁴

Con respecto a la etiopatogenia no existe una explicación adecuada para la dilatación vascular. La piel responde a quimiomediadores (epinefrina, norepinefrina, acetilcolina e histamina) en forma normal, y no hay evidencia de inestabilidad vascular después del enfriamiento local de la piel. Se ha implicado el ácaro *Demodex folliculorum* en el proceso patológico. También podrían contribuir las infecciones locales, las diferencias vitamínicas y, en lo que correspondería a la edad menopáusica, las alteraciones endocrinas y stress psicogénico.¹⁸

Clínicamente se produce dilatación vascular transitoria con eritema variable, con compromiso primario de mejillas y nariz, luego se ruborizan mentón y por

ción central de frente, con telangiectasias. Las áreas de eritema blanquean a la diascopia. Las lesiones predominantes son pápulas y pústulas, y pocas veces nódulos; puede ocurrir fusión de lesiones individuales.¹⁸

DERMATITIS SEBORREICA

Es una entidad que suele reconocerse con facilidad. Con frecuencia se asocia a elevada producción de sebo (seborrea) en el cuero cabelludo y en las zonas ricas en folículos sebáceos de cara y tronco, y es muy probable que las especies de levaduras lipofílicas *Pityrosporum* jueguen un rol importante en la etiopatogenia.¹⁸

La piel afectada es rosada, edematosa y está cubierta por escamas de color pardo amarillento y costras. La enfermedad tiene un amplio rango, desde leve hasta grave, incluyendo eritrodermia y configuraciones psoriasiformes. En la mujer menopáusica debe diferenciarse de la rosácea y dermatitis de contacto.¹⁸

HIRSUTISMO

Se define como el crecimiento de pelo terminal en la cara o el cuerpo de una mujer en un patrón más semejante al observado en hombres.

En la menopausia la salida de este pelo terminal está directamente influenciada por la testosterona, la hiperandrogenemia relativa.¹³

GLOSODINIA Y GLOSOPIROSIS

Este síndrome ocurre casi exclusivamente en la mujer de mediana edad en adelante. Está usualmente aceptado como de origen psicológico, pues el paciente se presenta con excesiva perturbación emocional por su estado local y refiere nerviosidad, depresión, desesperanza, insomnio, o con una exagerada cancerofobia,¹¹ sin embargo, la posibilidad de una lesión neurológica no se ha excluido.¹

La paciente se queja de dolores quemantes, más intensos cuando está cansada, pero que no interfieren casi nunca con la

alimentación; sin embargo, comidas muy calientes o picantes causan molestias. Algunas pacientes también se quejan de un sabor desagradable y otras insisten en la sensación de asimetría, o de verse o sentirse una tumoración.⁴

Diversos factores locales y sistémicos pueden producir glosodinia o glosopirosis y, en ocasiones, pueden asociarse a cambios linguales visibles. Entre los factores más importantes se incluyen: candidiasis, lengua geográfica, liquen plano, síndrome de Sjogren, anemia (por deficiencia de hierro, folato, vitamina B12), alergia, reacción a drogas, menopausia, diabetes, traumatismo, etc. Algunos estudios han revelado anomalías inmunológicas en el 60% de los casos)¹⁸

Muchas de estas condiciones patológicas están influenciadas por el proceso de envejecimiento, y/o por la herencia, etc. Es muy posible que disturbios en la función endocrina relacionadas con la menopausia influyan profundamente en el curso de muchas dermatosis.

MENOPAUSIA Y ENVEJECIMIENTO

"La piel dice su edad tan claramente como una partida de registro civil"²¹ Los principales determinantes del envejecimiento son la herencia, el sol y la menopausia.

Con respecto a la herencia, no todo el mundo envejece de la misma manera; el factor tiempo no utiliza las mismas unidades para todo el mundo. El desarreglo hormonal de la menopausia provoca una aceleración considerable del envejecimiento cutáneo, y el sol es a la piel lo que el alcohol es al hígado. La piel tiene memoria, ella contabiliza las cantidades de UVA y UVB recibidas durante la vida y pasa la cuenta 20 a 30 años más tarde.^{21,22}

V. CAMBIOS EN LA LIBIDO

Aunque la etiología de los calorones y las sudoraciones nocturnas no se comprende completamente, está bien establecido que ambas pueden ser eliminadas o significativamente reducidas por latera-

pia con estrógenos o la combinación de estrógenos y progesterona. Los calorones y las sudoraciones nocturnas son agentes potentes causantes de disturbios en el sueño y pueden estar asociadas con los cambios en el ánimo. Es fácil de entender como estos efectos combinados con la falta de lubricación vaginal y adelgazamiento de las paredes de la vagina pueden inducir a una disminución en el deseo y la actividad sexual²

TRATAMIENTO

No existe el tratamiento específico de la menopausia. Cada una de las modalidades terapéuticas permite atenuar las consecuencias de ese estado fisiológico.

Desde la década del 50 con trabajos de Kupperman se ha demostrado que la terapia con estrógenos mejora los síntomas menopáusicos²³⁻²⁵ y en los últimos tiempos, cuando se ha añadido a éstos síntomas clásicos otra serie de alteraciones que tienen que ver con la declinación hormonal, se corrobora que tanto unos como los otros son prevenidos y/o mejorados al iniciar la terapia de reemplazo hormonal.²⁶⁻³¹

La sustitución estrogénica reduce significativamente el número y la intensidad de los calorones o los elimina por completo.²

El deterioro patológico de la piel (la disminución del grosor de la epidermis, y el número de mitosis) puede ser significativamente prevenido con la terapia estrogénica. Los estrógenos por lo menos en algunas pacientes, afectan favorablemente la elasticidad y el color del cabello. La influencia benéfica de los estrógenos en la piel puede ser encontrada aún después de tres años de tratamiento. Se ha encontrado resultados alentadores de la terapia con estrógenos sobre la piel, observando un aumento de la síntesis de proteína y de la retención de agua extracelular, estimulación de la hialuronidasa, mejoramiento de la circulación de la piel, mayor actividad de los folículos, de la producción sudorípara y sebácea, prevención de la disminución del colágeno en piel y prevención del aumento de la

grasa corporal observada después de la menopausia.³²

Bur y colaboradores demuestran que el tegumento de las pacientes experimentan cambios: desaparición de la sequedad, mayor crecimiento ungueal, recuperación del tinte rosado en la cara y el lecho ungueal, y turgencia con borramiento parcial de las arrugas.³³

El reemplazo estrogénico trae ciertos riesgos potenciales como el cáncer endometrial, mastodinia y tensión mamaria, colelitiasis e hipertensión arterial por el aumento de la actividad de la renina plasmática, el sustrato de renina y la tasa de secreción de aldosterona. No son trombogénicos per se, pero pueden contribuir a ello por el estado hipercoagulante. Pueden reducir la tolerancia glucosada y algunas veces presentarse náuseas, migrañas, cloasma y erupción cutánea que ceden o disminuyen al bajar la dosis.^{34,35}

Los estrógenos están contraindicados cuando hay sensibilidad conocida a la droga, cáncer de endometrio, neoplasias estrógeno dependientes, cáncer de mama, sangrado vaginal anormal no diagnosticado, tromboflebitis activa, trastornos tromboembólicos, cardiopatía hipertensiva descompensada e insuficiencia hepática. Los efectos protectores de la progesterona, respecto al cáncer endometrial, se deben a la reducción del número de receptores de estrógeno, al aumento de la actividad de la enzima estradiol deshidrogenasa (que oxida el estradiol a estrona, un estrógeno menos potente) y a la disminución de la síntesis de ácido desoxiribonucleico (DNA) y ácido ribonucleico (RNA) de las células normales y cancerosas del endometrio.^{35,36}

Un mínimo de 10 días con 10 miligramos, vía oral de acetato de medroxiprogesterona debe añadirse a los últimos días de la terapia estrogénica cada mes. Se sabe que 12 a 14 días de tratamiento conferirán un margen extra de seguridad. Thom y colaboradores no observaron ningún caso de hiperplasia al añadir progesterona durante 13 días.^{36,37} La "Novel Pharmaceuticals" ha desarrollado la progesterona transdérmica y la com-

binación estrógeno-progesterona transdérmica.

La progesterona también mejora la tensión y las molestias mamarias y el agravamiento de la enfermedad fibroquística producida por los estrógenos.³⁶

La administración de progesterona puede producir edema, "tensión premenstrual" y cefalea que pueden ser manejados cambiando a otra progesterona o administrando diuréticos suaves. También pueden producirse cólicos abdominales suaves.² Están contraindicados cuando hay sensibilidad conocida a la droga, sangramiento vaginal no diagnosticado y afecciones de mama no diagnosticadas.^{35,36}

Antes de iniciar la hormonoterapia es importante que la paciente esté motivada, realizar un examen físico completo, realizar una citología cérvicovaginal, un laboratorio de rutina y endrocrinológico (T3, T4, TSH, estradiol y FSH), una mamografía y una densitometría ósea.

El estradiol administrado oralmente pasa rápidamente a través de la circulación enterohepática donde la mayoría es metabolizado a estrona y/o conjugado. Los conjugados son excretados principalmente en la orina y en las heces. El metabolismo y la conjugación resultan en concentraciones terapéuticas de estradiol, pero produce proporciones no fisiológicas de estradiol a estrona, encontrándose niveles excesivamente altos de sulfato de estrona circulante. Niveles plasmáticos similares de estradiol, estrona y sus conjugados han sido descritos para el estradiol o valerato de estradiol administrados oralmente.²⁶

Las vías sublingual, percutánea e intramuscular son poco utilizadas en nuestro medio. La vía vaginal presenta excelente absorción y se utiliza generalmente en incontinencia urinaria, prolapso genital y resequedad.²⁸

El sistema terapéutico del estradiol transdérmico tiene el potencial para mantener concentraciones plasmáticas de estradiol y estrona en un rango fisiológico durante todo el intervalo de dosificación, evitando así concentraciones

pico o variaciones de biodisponibilidad. Estos sistemas administran el estradiol en forma continua y a bajos niveles que están en un rango de 25-100 microgramos/día dependiendo de las necesidades individuales del paciente y produce concentraciones de estradiol y estrona que pueden caer dentro del rango de secreción ovárica en la fase folicular temprana de un ciclo normal.²⁸

Cuando se usa estradiol transdérmico se observa menor proliferación del endometrio y no se produce un patrón regular de sangramiento y al asociarle la progesterona no se observa desarrollo de hiperplasia endometrial, constituyendo un patrón más aceptable de tratamiento. Los parches de estradiol son de fácil aplicación, liberan una cantidad constante de estradiol, la cual es suficiente para controlar calorones, insomnio, irritabilidad, alteraciones en la concentración, así como la rarefacción ósea postmenopáusicas. Sin embargo, hay reportes de respuestas subóptimas en cortos períodos de tratamiento. No se produce un aumento de niveles de antitrobina III, ni de sustrato de renina, por lo que no se presenta el riesgo potencial de trombosis e hipertensión que se observa en aquellas pacientes predispuestas que utilizan terapia oral. El uso de estradiol transdérmico tampoco produce cambios en las lipoproteínas.³⁸⁻⁴¹

El parche puede tener el inconveniente de su pérdida, desprendimiento prematuro, o traslocación. Pueden observarse enrojecimiento local en el lugar del parche, irritación, prurito, erupción vesicular y pigmentación residual cuando son utilizados en climas tropicales. McCarthy y colaboradores identificaron al vehículo alcohólico como causantes de las reacciones locales observadas en piel, especialmente en climas tropicales. También la hidroxiprolil celulosa componente del Estraderm se ha implicado en las dermatitis de contacto alérgicas.^{40,45}

Existe una gran variedad de esquemas terapéuticos y la escogencia de alguno de ellos estará en manos de especialistas, e individualizándose en cada paciente. Aunque no corresponde al campo del dermatólogo, es importante conocer que uno de los esquemas más utilizados ac-

tualmente por nuestros ginecólogos expertos es aquel que combina estrógenos continuos y progesterona (por 12 a 14 días), ambos administrados por vía oral, o estrógenos transdérmicos con progesterona oral.

Tratamiento no hormonal

El apoyo psicológico puede ser dado por el médico tratante o por un especialista, dependiendo del tipo y grado de afectación de las pacientes, sobretodo ayudándola a recibir la menopausia como un estado no traumatizante, poniendo en claro que para aquellas afectaciones o molestias mayores hay tratamiento un poco más específico.

Es importante realizar ejercicios adecuados y mantener una alimentación balanceada. La nutrición, en particular los micro nutrientes, juegan un rol importante en este período, y su insuficiencia está dada por modificaciones en la absorción, las alteraciones del gusto y el apetito, y los cambios en los hábitos alimentarios. La utilización de alimentos ricos en fibras, para luchar contra la constipación o, por razones dietéticas, pueden traer consecuencias nefastas sobre la absorción de metales. Los azúcares simples conllevan a una caída en la absorción del cobre por el aumento de la eliminación fecal. La absorción de zinc es inversamente proporcional a la edad y disminuye aún más en hombres que en mujeres.⁴⁶

El cobre conlleva a una mejor fijación de estrógenos sobre los receptores uterinos; el zinc y la vitamina B6 (piridoxina) son necesarios para la acción de los estrógenos, probablemente permitiendo su internalización o el reciclaje de receptores a través de la membrana celular; el magnesio regula el pasaje de estrógenos del citoplasma al núcleo. El silicio, el zinc, el cobre, las vitaminas B2 (riboflavina), B5 (ácido pantoténico) y B6 (piridoxina), son cofactores de numerosas enzimas que son necesarias para la síntesis y maduración del colágeno. Numerosas vitaminas son necesarias para la incorporación del zinc en el cabello.⁴⁶

El zinc está implicado en inmunidad mediada por células, él interviene en la

ciclización de la timulina, hormona responsable de la diferenciación de los timocitos a linfocitos T. En las personas de edad, ciertas disfunciones inmunológicas son debidas a una carencia ligera de zinc.⁴⁶

La vitamina A tiene un efecto protector sobre la aparición de cáncer de seno. En modelos celulares y animales se demostró que el déficit de selenio y zinc son factores favorecedores a la aparición de ciertos cánceres (en particular digestivos).⁴⁶

La piel facial está expuesta directamente al humo del cigarrillo que puede causar sequedad o irritación y proveer así la aparición de arrugas. Muchos componentes tóxicos del cigarrillo son absorbidos sistemáticamente y pueden causar cambios vasculares o daños en el tejido conectivo de la piel. Se ha demostrado que el fumar cigarrillo puede causar disminución aguda de la circulación sanguínea capilar arteriolar, sugiriendo que la isquemia crónica de la dermis puede jugar un rol importante.^{47,48}

El grupo de Freedman y colaboradores realizaron un estudio para desarrollar un tratamiento de conducta efectivo contra los calores menopáusicos, basado en entrenamientos de respiración pausada, relajación muscular, encontrando una reducción de los calores.⁴⁹

REFERENCIAS

- Menopausia. Diccionario terminológico de ciencias médicas. 11ava. ed. España: Salvat, 1974: 615
- Barbo D.M: The postmenopausal women. *Med. Clin. N. Am.* 1987; 71: 111-47.
- Speroff L, Glass R, Kase N: *Clinical gynecologic endocrinology and infertility.* 4th ed. William and Wilkins, 1991.
- Rook A, Wilkinson DS, Ebling FJ: *Textbook of Dermatology*, 1st ed. Oxford: Blackwell I-Scientific. 1968.
- Swartzman LC, Edelberg R, Kemmann E: The menopausal hot flush: symptom report and concomitant physiological changes. *J. Behav. Med.* 1990; 13: 15-30
- Punnonen R: On the affect of castration and perioral estrogen therapy on the skin. *Acta. Obstet. Gyne. Scan.* 1971; 50: 3248
- Holland EFN., Formosa M, Brincat MP, Studd WW: The hormone responsiveness of collagen in skin and bone in postmenopausal women. RH Studd, JWW, editors. *Annual progress in reproductive medicine.* Carnforth. The parthenon publishing group, 1993: 273-282.
- Brincat M, Wong, Ten-Yuen A, Studd JW, Montgomery J, Magos AL, Sauvas M: Response of skin thickness and metacarpal index to estradiol therapy in *Annual Progress in reproductive medicine.* In: Asch postmenopausal women. *Obstet Gynecol.* 1987; 70: 538-41.
- Brincat M, Moniz C, Kaban S, Versi E, O'Dowd T, Magos AL et al: Decline in skin collagen content and metacarpal index after the menopause and its prevention with sex hormone replacement. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 1987; 94: 126-29.
- Brincat M, Versi E, Moniz CF, Magos A, de Trafford J, Studd JWW: Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet. Gynecol.* 1987; 70: 123-27.
- Brincat M, Kaban S, Studd W, Moniz CF, de Trafford J, Montgomery J: A study of the decrease of skin collagen content, skin thickness, and bone mass in the postmenopausal women. *Obstet. Gynecol.* 1987; 70: 840-45.
- Maheux R, Naud F, Rioux M, Grenier R, Lemay A, Guy J, et al: A randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of conjugated estrogens on skin thickness. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984; 170: 642-649.
- Lignières B: Hormones ovariennes et vieillissement Cutané. *Rev. Fr. Gynéc. Obstét.* 1991; 86: 451-454.
- Hasselquist MB, Goldberg, N, Schroster A, Sperisberg TC: Isolation and characterization of the estrogen receptor in human skin. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* 1980; 50: 76-82.
- Viac J, Su H, Reano A, Kanitakis J, Chardonnet Y, Thivolet J: Distribution of an estrogen receptor-related protein (P29) in normal skin and in human keratinocytes. *J. Dermatol.* 1989; 16: 98102.
- Macleay AB, Nico LA, Hodgins MB: Immunohistochemical localization of estrogen receptors in the vulva and vagina. *J. Reprod. Med.* 1990; 35: 1015-1016.
- Bologna JL, Braverman ME, Rousseau ME, Sarrel PM: Skin changes in menopause. *Maturitas.* 1989; 11: 295-304.
- Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IN, Austen KF: *Dermatology* in general medicine. 4th ed. New York: McGraw-Hill, Inc. 1993.
- Wolf AS: Hormonelle alternsveränderungen aus der sicht des gynakologen *Fortschr. Med.* 1991; 109: 374-8.
- Bianco V, Penna A, Rebora P: Correlazione tra trofismo dei genitali estemi e livelli ormonali in eta perimenopausale. *Ann. Ostet. Ginecol. Med. Perinat.* 1991; 112: 41-53.
- Fabre, P: *Dermatologie et ménopause.* Soins. Gyns. Obs, Puér. Pdd. 1989; 97/98: 33-39.
- Kurban RS, Kurban AK: Common skin disorders of aging: Diagnosis and treatment. *Geriatrics.* 1993; 48: 30-42.
- Catelo-Branco C, Duran M, Gonzalez-Merlo J: Skin Collagen related to age and hormone replacement therapy. *Maturitas.* 1992; 15: 113-9.
- Kupperman HS, Blatt MH, Wiesbade H, Filler W: Comparative clinical evaluation of estrogenic preparations by the menopausal and amenorrheal indices. *J. Clin. Endoc.* 1953; 13: 688-703.
- Kupperman HS, Wetchler BB, Blatt MH: Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *JAMA* 1959; 171:1627-37.
- Keller PJ, Hotz E, Imthum B: Atransdermal regimen for continuous combined hormone replacement therapy in the menopause. *Maturitas.* 1992; 15: 195-8.
- Pedersen OD, Jersen HK: Long-term treatment with transcutaneous estradiol and oral medroxyprogesterone acetate. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 1992; 71: 593-8.
- Barlow DH: Hormone replacement therapy and other menopause associated conditions. *Br. Med. Bull.* 1992; 48: 356-67.
- Luchtman R: Perimenopausal hormone replacement therapy. Review of the literature. *J. Nurse. Midwifery.* 1991; 36:30-48.
- Booher DL: Estrogen supplements in menopause. *Cleve. Clin. J. Med.* 1990; 57: 154-60.
- Rattimay MH, Bodor N, Simpkins JW: Effects of a brain-enhanced estrogen delivery system on tail-skin temperature of the rat: implications for menopausal hotflash. *Maturitas.* 1991; 13: 51-63.
- Hassager C, Christiansen C: Estrogen/gestagen therapy changes soft tissue body composition in postmenopausal women. *Metabolism.* 1989; 38: 662-5.
- Bur GE, Gruber G, Bacchiaz de Williams B, Loncharich E: Efectos metabólicos de succinato de estradiol sobre genitales, piel, huesos y medio interno en mujeres menopáusicas. *Obstetricia y Ginecología Latino-Americanas* 1977; 35: 3-4.

34. Iversen GE, Eid AB, Johannesen KH: Transdermal oestrogenbehandling en placebokontrollert studie. Tidsskr. Nor Laegeforen. 1991; 11:2544-6.
35. Spilva de, Lehr A: Guía de las especialidades farmacéuticas en Venezuela. XXII ed. Caracas: Editorial Texto, 1994: 87-88.
36. Gambrell RD, Bagnell CA. Greenblatt RB: Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer. Review. Am. J. Obstet. Gynecol. 1983;146:696.
37. Kaplan RP: The aging skin. Comprehensive therapy. 1991; 17: 59-67.
38. Whitehead MI, Padwick ML, Endacott J, Pryse-Davis, J: Endometrial responses to transdermal estradiol in postmenopausal Women. Am. J. Obstet. Gynecol. 1985; 152: 1079-84.
39. Chetkowski RJ, Meldnun DR, Steingold KA: Biologic effects of transdermal estradiol. N. Engl. J. Med. 1986; 314: 1615-20.
40. Padwick ML, Endacott J, Whitehead MI: Efficacy, acceptability and metabolic effects of transdermal estradiol in the management of postmenopausal Women. Am. J. Obstet. Gynecol. 1985; 152: 1085-91.
41. Laufer LH, De Fazio JL, Lu JKH: Estrogen replacement therapy by transdermal administration. Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 146: 553-40.
42. Bellantoni MF, Harman, SM, Cullins VE, Engelhardt SM, Blackman MR: Transdermal estradiol with oral progestin: biological and clinical effects in younger and older postmenopausal women. J. Gerontol. 1991; 46: 216-22.
43. Sentrakul P: Chompootawee S, Sintupak S. Tasanapradit P, Tunsaringkam K, Dusitsin N: Adverse skin reactions to transdermal oestradiol in tropical climate. Maturitas. 1991; 13: 151-4.
44. McCarthy T, Dramusic V. Ratnam S: Use of two types of estradiol-releasing skin patches for menopausal patients in a tropical climate. Am. J. Obstet. Gynecol. 1992; 166: 2005-10.
45. Schwartz BK, Cledenning WE: Allergic contact dermatitis from hydroxypropyl cellulose in a transdermal estradiol patch. Dermatitis. 1988; 18: 106-107.
46. Choay P, Lafond JL, Favier A: Intérêt d'une supplémentation en micronutriments pour la prevention ou la correction des troubles accompagnant la ménopause. Rev. Fr. Gynécol. Obstét. 1990; 85: 702-705.
47. Bercovici B, Davis E: Effects of smoking and menopause on the small blood vessels. Microcirc. Endothelium. Lymphatics. 1991; 7: 51-6.
48. Grady D, Emster V: Does cigarette smoking make you ugly and old? Am. J. Epidemiol. 1992; 135: 839-42.
49. Freeman RR, Woodward S: Behavioral treatment of menopausal hot flushes: evaluation by ambulatory monitoring. Am. J. Obstet Gynecol. 1992; 167: 436-9.

CALENDARIO DE EVENTOS CIENTIFICOS 1995 (PRELIMINAR)

FECHA EVENTO	FECHA EVENTO
25 de Marzo Coordinadora: Reunión Mensual Dra. Glenda Cortez de Castro Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo	10 de Junio Coordinadores: Dermatología Práctica para Médicos Generales Dra. Dilia Márquez. Dra. Luz Salazar Dr. Alfredo Lander. Dr. Antonio José Rondón L. Clarines
19 de Abril Coordinadores: Reunión Mensual Curso Educación Médica Continua Dr. Jorge Alvarado Romero Dr. Helio Estrada Maracay	01 de Julio Coordinadoras: Simposio Patologías de Miembros Inferiores Dra. Lizbeth Pérez Morales Dra. Glenda Cortez de Castro Electricidad de Caracas
20 de Mayo Coordinadores: Curso Educación Médica Continua Dermatología 2.000 Dra. Gisela López de Murguey Dr. Sixto Villarroel – Dra. Elda Giansante Porlamar	28 de Julio Coordinadora: Curso Educación Médica Continua Dra. Josefina Sierra Valencia
27 de Mayo Coordinadora: Reunión Mensual Dra. Esther Wakszol de Schmidmajer Hospital de Niños "J.M. De Los Ríos"	29 de Julio Coordinador: Reunión Mensual Dr. Raúl Fachin Viso Valencia
03 de Junio Coordinadores: Curso Educación Médica Continua Dermatología 2.000 Dr. Antonio Román Dr. Oscar Reyes Jaimes Valera	

Continúa en la página 187