



ISSN 0122-3429

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

VOLUMEN 6 No. 2

MAYO - AGOSTO 2000

PUBLICACION OFICIAL DE LA ASOCIACION COLOMBIANA DE MENOPAUSIA
Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

AÑO

2000 VOLUMEN Volumen 6 NO. 2

ARCHIVO

Portada
1-Tabla de contenido
2-Inicio

3-Editorial

4-Consenso

5-Transicion hormonal

6-Dos receptores

7-Riesgos y beneficios

8-Tibolona
9-Caries

10-Perspectivas de la mujer
11-Flexibilizacion masculina
12-Casos clinicos

13-Actividades asomenopausia

14-Correspondencia
15-Indicaciones a los autores

TITULO

Portada
Tabla de contenido
Inicio
Editorial - La mujer en la música colombiana
Terapia hormonal de sustitución en la menopausia: Opinión de consenso de la Reunión de Expertos -Febrero 2000
Transición hormonal y metabólica en la menopausia y senescencia
Implicaciones funcionales de la localización de dos tipos de receptores de estrógenos en el cerebro
Terapia de sustitución hormonal: Riesgos y beneficios de la terapia hormonal de sustitución
Acción tejido específica de la tibolona: humor y libido
Caries radicular en el adulto maduro
Perspectivas de la mujer del nuevo siglo XXI
Flexibilización masculina
Casos clínicos
Actividades y novedades de la Asociación Colombiana de Menopausia, ACM, y sus diferentes capítulos
Correspondencia del director y editores con sus lectores
Indicaciones a los autores

CONTENIDO

EDITORIAL

La mujer en la música colombiana

Germán Barón Castañeda

OPINIONES DE CONSENSO SOBRE TERAPIA HORMONAL

Terapia hormonal de sustitución en la menopausia: Opinión de consenso de la Reunión de Expertos -Febrero 2000

GINECOLOGÍA ENDOCRINA

Transición hormonal y metabólica en la menopausia y senescencia

Arturo Zárate T, Samuel Hernández A, Lourdes Basurto

Implicaciones funcionales de la localización de dos tipos de receptores de estrógenos en el cerebro

Germán Barón Castañeda

REVISIÓN DE TEMAS

Terapia de sustitución hormonal:

Riesgos y beneficios de la terapia hormonal de sustitución

Gildardo Gallego Noreña

Acción tejido específica de la tibolona: humor y libido

Santiago Palacios A.

SALUD ORAL

Caries radicular en el adulto maduro

Eliana Sánchez, Camilo Machado

PLANTEAMIENTOS SOBRE GENERO

Perspectivas de la mujer del nuevo siglo XXI

Betty López Munárriz

Flexibilización masculina

John Wilson Osorio

CASOS CLÍNICOS

Terapia de reemplazo hormonal: controversias e inquietudes (parte 1)

ACTIVIDADES Y NOVEDADES DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA, ACM Y SUS DIFERENTES CAPÍTULOS

CORRESPONDENCIA DEL DIRECTOR Y EDITORES DE LA REVISTA CON SUS LECTORES

INDICACIONES A LOS AUTORES

REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia
Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

VOLUMEN 6 - No. 2 Año - 2000

DIRECTOR

Fabio Sánchez Escobar

EDITORES ADJUNTOS

Germán Barón Castañeda

Bernardo Moreno Escallón

COMITE CIENTIFICO NACIONAL

Sergio A. Alvernia González	Ginecoobstetra	Bucaramanga	Hernando Matiz Camacho	Cardiólogo	Bogotá
Rolf Alwers	Internista	Bogotá	Francisco L. Ochoa Jaramillo	Epidemiólogo	Medellín
Miguel Bueno Montaña	Ginecoobstetra	Cali	William Onatra Herrera	Ginecoendocrino	Bogotá
Domingo Caraballo Gracia	Fisiólogo	Medellín	Héctor Jaime Posso Valencia	Epidemiólogo	Bogotá
Israel Díaz Rodríguez	Ginecoobstetra	Barranquilla	José Félix Restrepo Suárez	Reumatólogo	Bogotá
Jorge León Galindo	Cardiólogo	Bogotá	Gabriel Tovar Rojas	Ginecoendocrino	Bogotá
Néstor Raúl Martínez Pizarro	Ginecoobstetra	Cartagena	Adolfo Vera Delgado	Cardiólogo	Cali

COMITE CIENTIFICO INTERNACIONAL

Juan Enrique Blümmel
Santiago Palacios Gil-Antuñano
Anturo Zárate Treviño

Internista
Ginecólogo
Internista-Endocrinólogo

Chile
España
Méxic

ASOCIACION COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Carrera 13 No. 48 - 26 Oficina: 103
Teléfonos 57-1-2457093 - 2853173 - Telefax 57-1-2459646
E-mail: asomenopausia@hotmail.com
Página WEB: <http://www.encolombia.com/comite.htm>
E-mail del director: fsanchez@medellin.cetcol.net.co
El contenido conceptual de los artículos incluidos en la revista,
es responsabilidad exclusiva de los autores.

JUNTA DIRECTIVA ASOCIACION COLOMBIANA DE MENOPAUSIA (1998-2001)

Gustavo Gómez Tabares, MD - Presidente
Israel Díaz Rodríguez, MD - Vicepresidente

Alfredo Ruiz Rivadeneira, MD - Tesorero

Alvaro Monterrosa Castro, MD - Fiscal
Francisco Pardo Vargas, MD - Secretario

JUNTAS DIRECTIVAS CAPITULOS

ZONA NORTE 1

CAPITULO DEL ATLANTICO

Betty López M., MD - Presidenta
Israel Díaz R., MD - Vicepresidente
Eduardo Nubbila, MD - Secretario
Martha de la Hoz, MD - Tesorera

ZONA NORTE 2

CAPITULO DE BOLIVAR

Jaime Barrios A., MD - Presidente
Julio Faciolince C., MD - Vicepresidente
Alvaro Monterrosa C., MD - Tesorero

ZONA SUR 1

CAPITULO VALLE DEL CAUCA

Alvaro Cuadros, MD - Presidente
Librado Bravo S., MD - Secretario
Hoover Canaval H., MD - Tesorero

ZONA SUR 2

CAPITULO DE NARIÑO

Javier Muñoz P., MD - Presidente
Eduardo Villacis C., MD - Vicepresidente
Héctor Guerrero M., MD - Secretario
Efraín de los Ríos, MD - Tesorero

ZONA ORIENTE 1 C

APITULO NORTE DE SANTANDER

Jaime Machicado H., MD - Presidente
Mario Galvis M., MD - Secretario
Sandra V. Tenjo, MD - Tesorera

ZONA ORIENTE 2

CAPITULO DE SANTANDER

Hermes Jaimes C., MD - Presidente
Elizabeth de Lizcano, ND - Secretaria
Luz A. Ledesma, MD - Tesorera

ZONA OCCIDENTE

CAPITULO DE ANTIOQUIA Y CHOCO

Gloria Stella Penagos V., MD - Presidenta
Luis Eduardo Cardona, MD - Vicepresidente
Gildardo Gallego, MD - Secretario
María Helena Osorio, MD - Tesorera

CAPITULO BOGOTA

Francisco Pardo V., MD - Presidente
Germán Uriza G., - Vicepresidente
Angela María Alviar F., MD - Secretaria
Gabriel Tovar R., MD - Tesorero
Francisco Pardo V., MD - Fiscal

La Mujer en la Música Colombiana

Como médico, me he embarcado en escribir sobre un tema no médico. Lo hago consciente que no es fácil abordarlo, pero pensando en que no hay duda respecto al carácter holístico de nuestra profesión. Y que mejor que poderme referir a aquellas personas a quienes dedicamos nuestro quehacer diario, por quienes luchamos y trabajamos: las mujeres.

Enmarcado en el concepto médico actual de buscar evidencia, encontré un artículo publicado recientemente en una revista de historia que plantea el interrogante de hasta qué punto nuestra música ha tenido un carácter nacionalista o universal. Todo depende del ángulo que miremos. Si bien es cierto que son innumerables los músicos que han cultivado los ritmos tradicionales, algunos de ellos han tratado de mostrarlos con un matiz clásico transportándolos a la esfera de la “música culta”; como ejemplos se pueden citar los maestros Guillermo Uribe Holguín, Luis A. Calvo, Adolfo Mejía y Blas Emilio Atehortúa, entre otros. Bajo esta óptica se podría decir que han hecho una perfecta conjunción entre lo nacional y lo universal. Por otro lado, si pensamos en aquellos compositores o intérpretes que han transmitido nuestra música más allá de las fronteras, pensaríamos en casos recientes como Carlos Vives y Shakira. Pero en la primera mitad del siglo XX, época de oro de la música colombiana, fueron muchos los artistas que triunfaron en el exterior: Pedro Morales Pino triunfó con la “Lira Colombiana” en Norte y Centro América, Pelón Santamarta grabó su bambuco “Antioqueña” en Nueva York, la interpretación de las obras para piano de Calvo aún son motivo de concurso en Alemania, los porros del inolvidable Lucho Bermúdez hicieron bailar a todo el continente. En este sentido nuestra música también ha tenido un carácter universal. Pero tal vez lo más universal que tiene la música es su lenguaje, que no requiere de palabras para poder transmitir los sentimientos más profundos arraigados en el alma del artista.

Es así como es común encontrar en los diversos géneros musicales motivos de inspiración similares. Y quién se atrevería a discutir que no se siente inspirado a escribir un poema al estar enfrente a la belleza de una mujer. Por eso, existe un gran vínculo entre la mujer y la música, por ser una de sus principales fuentes de inspiración. Por algo las musas son del género femenino.

Son muchas las mujeres que se han destacado en el campo artístico de la música colombiana, bien como compositoras (Graciela Arango de Tobón), intérpretes (Ruth Marulanda) o cantantes (Matilde Díaz, Beatriz Arellano). Pero no es a ellas propiamente a quien quiero referirme, sino a aquellas mujeres, muchas veces ocultas, desconocidas o tras bambalinas, que han sido la principal fuente de inspiración para los compositores y que gracias a ellas nuestra patria posee un extenso repertorio.

“...Y de la costilla aquella que había sacado de Adán formó el Señor Dios una mujer, la cual puso delante de Adán...” (Génesis 2 :22). Seguramente si el jardín del Edén hubiese estado ubicado en el altiplano cundiboyacense y Adán poseyera un tiple, habría surgido el primer bambuco haciendo referencia a la bella desnudez de Eva. Desde ese momento hombre y mujer están ligados en sentimientos y en nuestra música esos sentimientos han sido principal fuente de inspiración.

Desafortunadamente es muy poco lo que se conoce respecto al origen de la música del interior y, en gran parte, está basada en recuentos anecdóticos transmitidos de una generación a otra. Hay dos elementos que hacen conjunción; el bambuco y el tiple. El bambuco, ritmo endemoniado escrito en 6/8 caracterizado por sus síncopas y el tiple, instrumento típico colombiano, posiblemente derivado de la guitarra española del siglo XV. La unión de estos dos elementos quizá se presenta entre los siglos XVII y XVIII, ya que aparecen referencias de la presencia de tiples en Tópaga, Boyacá y acaso los primeros luthiers son miembros de la familia Norato en Chiquinquirá, quienes aún conservan la tradición de construcción de estos instrumentos.

El origen del bambuco es muy discutido pero se plantea como hipótesis la mezcla de la música indígena y española. Eran los campesinos quienes lo cultivaban en sus barracas después de largas jornadas de trabajo. Y precisamente del primer bambuco que hay referencia histórica es dedicado a una mujer. Esta obra, La Guaneña,

ha perdurado hasta nuestros días y habla sobre los sinsabores del amor (Ay que sí, ay que no, la guañeña me engañó...). Las guañeñas eran aquellas mujeres que acompañaban a las tropas y se encargaban de cocinar y lavar la ropa.

Por su origen campesino tanto el bambuco como el pasillo (ritmo en $\frac{3}{4}$ derivado del vals europeo) eran considerados incultos y estaban prácticamente proscritos en Santafé de Bogotá. Fueron artistas de la talla de Pedro Morales Pino, Fulgencio García y Emilio Murillo quienes lograron que la música autóctona poco a poco ingresara en los círculos sociales. Precisamente Morales Pino fue el primero en llevar a partitura el bambuco Cuatro Preguntas, que nuevamente hace referencia al desengaño amoroso (Niegas con él lo que hiciste y mis sospechas te asombran).

Del grupo que conforman estos artistas con otros músicos, filósofos y poetas, conocido como La Gruta Simbólica es cuando la música del interior adquiere las características de preponderancia que tuvo hasta la década de los setenta.

Miremos como gran parte de las composiciones han girado en torno a la mujer y el amor. Del maestro Morales Pino quedan obras instrumentales imponentes como Leonilde. Fulgencio García, insigne por la composición de La Gata Golosa, nos deja pasillos como Coqueteos. Emilio Murillo también es tocado por las musas, escribiendo obras como La Cabaña (...sin ti no hay sol, sin ti no hay luz...).

A comienzos del siglo XX otro ritmo es cultivado por gran cantidad de artistas, la danza, ritmo que tiene parecido con la habanera cubana. Uno de los principales exponentes de este género fue el maestro Luis A. Calvo, el pianista de los intermezzos. Dentro de las más de 160 composiciones que dejó como legado, aparecen varias

danzas, muchas de ellas dedicadas a mujeres de la alta sociedad bogotana. Se pueden citar Libia (dedicada a su madre), Gacela, Madeja de Luna. Otro de los grandes exponentes de este género es Diógenes Chaves Pinzón quien también deja obras dedicadas a mujeres, tales como L'ombra y Por El Senderito (Por el senderito de la serranía, te fuiste cantando coplitas de amores...). Incluso compositoras poco conocidas como Carmen Manrique dedican danzas a sus amigas, por ejemplo Preciosa (danza "dedicada a las señoritas Platas y Guarnizo" según versa en la partitura manuscrita).

A partir de 1910 los duetos adquieren gran auge a raíz de las grabaciones que hiciera Pelón Santamarta, compositor de Antioqueñita, en Nueva York. Los duetos difunden gran parte de la música vocal referente al amor. Uno de los principales fue el de Garzón y Collazos, encargado de transmitir gran parte de la obra del maestro José Alejandro Morales, con canciones dedicadas a su tierra natal y obviamente a las mujeres; sólo por citar algunos ejemplos, Campesina Santandereana, El Delantal de la China, Doña Rosario.

A partir de la década de los cincuenta y gracias a la participación de la radio, surgen una gran cantidad de compositores e intérpretes. Son inolvidables los programas realizados en vivo desde los estudios de la emisora Nueva Granada y de Radio Santafé. De ellos surgen músicos de la talla de Oriol Rangel, Jaime Llano González y los Hermanos Martínez. El maestro Rangel no sólo fue un gran pianista sino compositor al estilo de su padre, Gerardo. El nos deja obras como Fita Chiquita.

Basados en la estructura de las emisoras norteamericanas, las nuestras crean grandes orquestas, ejemplo de ellas la del maestro Francisco Cristancho Camargo, célebre por dedicar gran parte de su obra a las deidades indígenas. Es innegable que entre estos dioses es fundamental la presencia femenina, plasmada en magistrales bambucos como Guatavita y Chía. Es tal la influencia de estas orquestas que incluso compositores extranjeros, como el argentino Terig Tucci dedicó un hermoso pasillo a la mujer colombiana, Anita la Bogotana.

Esta tradición no se pierde sino que perdura hasta nuestros días. Ejemplo de ello es la monumental obra del paisa Héctor Ochoa quien logró resumir en un vals nuestro trasegar diario al lado de una mujer en El Camino de la Vida.

Son muchos los autores y obras que quedan por fuera de este breve recuento y seguramente cada uno de ustedes tendrá muchos ejemplos más para ilustrar la importancia que ha tenido la mujer en la inspiración musical. Ojalá pudiéramos rescatar esa bella costumbre española de enamorar a las mujeres con serenatas porque es muy posible que sin la presencia de las mujeres no existiera ni música ni poesía.

Germán Barón Castañeda, M.D.
Ginecólogo-Endocrinólogo

Terapia hormonal de sustitución en la menopausia: Opinión de Consenso de la reunión de Expertos- Febrero 2000

Los Expertos en Terapia Hormonal de Sustitución (THS) en la Post-menopausia desarrollaron esta Opinión de Consenso con los siguientes participantes, en una conferencia cerrada que se llevó a cabo en Santafé de Bogotá los días 25 y 26 de Febrero de 2000:

Jaime Urdinola M.D., Presidente Asociación Colombiana de Menopausia - Capítulo Bogotá, Profesor Asociado Universidad El Bosque, Bogotá D.C.

Germán Barón M.D., Profesor Asociado Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Bogotá D.C.: Redactores

María Cecilia Arturo M.D., Presidente Sociedad Colombiana de Ginecología y Obstetricia, Profesora Asociada Universidad Libre de Cali, Cali.

Hoover Canaval M.D., Profesor Asociado Universidad del Valle, Cali.

Luis Alfonso Chaves M.D., Gerente Unidad de Salud Femenina Laboratorios Wyeth Inc., Bogotá D.C..

Gustavo Gómez M.D., Presidente Nacional Asociación Colombiana de Menopausia, Profesor Titular Universidad del Valle, Cali.

Liliana Hernández Bact., Gerente de Producto Laboratorios Wyeth Inc., Bogotá D.C.

Hermes Jaimes M.D., Profesor Asociado Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga

Gilberto Martínez M.D., Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C.

Alvaro Monterrosa M.D., Profesor Asociado Universidad de Cartagena, Cartagena;

Bernardo Moreno M.D., Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C.

Ariel Iván Ruiz M.D., Profesor Asociado Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D.C.

Fabio Sánchez M.D., Director Revista Colombiana de Menopausia, Profesor Titular Universidad de Antioquia, Medellín.

David Vásquez M.D., Profesor Asociado Universidad Javeriana, Bogotá D.C.

Resumen

Objetivo: La reunión de expertos buscó desarrollar una opinión de consenso sobre el uso práctico de la Terapia Hormonal de Sustitución (THS) en la Post-menopausia relacionada con tópicos específicos.

El principal objetivo de la THS en la Post-Menopausia es el de optimizar la salud de la mujer durante este período de tiempo, para protegerla; sirve además para prevenir complicaciones que puedan aparecer posteriormente.

Diseño: Se llevó a cabo una reunión cerrada de expertos en el tema de la menopausia, quienes apoyados en referencias científicas y compartiendo sus experiencias clínicas, hicieron recomendaciones prácticas a los médicos y al personal en salud que maneja pacientes postmenopáusicas, con el fin de que puedan ayudar más y mejor a las mujeres durante esta etapa, para que puedan mantener y/o alcanzar una salud óptima que permita prevenir posteriores complicaciones.

Resultados: Con base en la agenda de la reunión, se establecieron recomendaciones concretas y prácticas en relación a la THS en la Post-Menopausia: (1) El examen anual es de mucho valor y debe incluir la valoración física, detectar los factores de riesgo así como solicitar los exámenes de laboratorio e imágenes diagnósticas. (2) Se puede realizar un manejo práctico de la THS, sólo con estrógenos o combinada con gestágeno, en forma cíclica secuencial o continua. La vía transdérmica es una opción importante en ciertas condiciones médicas o por elección de la paciente. Los SERMS son una alternativa en ciertos casos para

manejar o prevenir la osteoporosis, pero no reemplazan la THS. La paciente debe ser adecuadamente informada para que pueda tomar una decisión y otorgue su consentimiento para la THS. (3) Recomendaciones concretas con relación a la THS en ciertas situaciones especiales de manejo. (4) Normas para el seguimiento clínico, solicitud de exámenes de laboratorio e imágenes diagnósticas, y cómo manejar complicaciones tales como el problema de la hemorragia uterina secundaria a la THS, y efectos secundarios como migraña y mastodinia. Análisis y recomendaciones sobre la asociación entre THS y cáncer de seno.

(5) Indicaciones y contraindicaciones para la THS, la anticoncepción durante la perimenopausia y cómo asegurar la continuidad de la THS.

Conclusiones: Los expertos consideran que la THS es un elemento básico para el manejo de la mujer en la Post-Menopausia, y apoyan firmemente su utilización desde que no existan contraindicaciones, con base en recomendaciones muy prácticas que facilitan su aplicación.

Palabras claves: Menopausia - Terapia Hormonal de Sustitución (THS) - Opinión de Consenso

SUMMARY

Objective: The Experts Committee aimed to the development of a consensus opinion about the practical use of HRT at menopause, in relation to specific topics. The main objective of HRT during menopause is to improve women's health throughout that period, in order to protect her now and to prevent further complications.

Design: A closed meeting of experts on menopause was held to make practical recommendations to doctors and health personnel, on the basis of scientific knowledge, for the management of postmenopausal women. The final purpose was to make them more helpful for postmenopausal patients, so they can achieve an optimal health condition and to prevent further complications.

Results: Based on the meeting agenda, practical and concrete recommendations on HRT use, were established: 1- Annual check-ups are of great value and should include a good clinical history and physical examination and the necessary lab-work and X-ray studies to establish risk factors. 2- A practical management of HRT can be achieved by using either an estrogen-only regime or combined estrogen-progestagens, cyclic or continuous. Transdermal route is a good alternative for specific medical conditions or by patient's desire. SERM are also a good choice in special cases, for prevention and treatment of osteoporosis, but do not completely replace conventional HRT. Patients should be very well informed so they can make their own decision about HRT and give their written consent for it. 3- There exist concrete recommendations to use HRT in specific medical conditions. 4- There must exist precise norms for routine and special follow-up of patients, required lab-work and x-ray studies and for how to handle HRT possible clinical complications, like vaginal bleeding, migraine and breast-tenderness and for the analysis and recommendations about HRT and breast cancer. 5- Information must also exist on indications-contraindications of HRT, contraception during perimenopause and on how to achieve better adherence to HRT.

Conclusions: The Experts Committee considers HRT as a basic factor in management of menopause and firmly endorses its use as long as there are no contraindications or side-effects.

Key words: Menopause, hormonal replacement therapy (HRT), consensus opinion.

La Opinión de Consenso

Se llevó a cabo una conferencia cerrada en la ciudad de Santafé de Bogotá, con el fin de buscar una opinión de consenso con expertos en el tema sobre aspectos del manejo práctico de la THS. La discusión versó sobre 5 temas, cuyas conclusiones se presentan a continuación en este documento. Como los estándares en el manejo y las diferentes opciones disponibles de tratamiento varían mucho alrededor del mundo, los participantes se enfocaron en las alternativas disponibles en Colombia. 2'800.000 mujeres colombianas se encuentran dentro de este grupo de edad para el año 2000 I.

Se tuvieron en cuenta como antecedentes históricos: la Declaración de Consenso sobre Menopausia de la Asociación Colombiana de Menopausia en 1994 2 y la Conferencia de Consenso sobre Menopausia del

Ministerio de Salud de la República de Colombia en 19953.

Definición

La menopausia se define como el momento en que la menstruación cesa, y el cual se confirma cuando la mujer no ha presentado su período menstrual durante 12 meses consecutivos y en la ausencia de otras causas obvias biológicas o psicológicas. La menopausia natural hace parte del proceso de envejecimiento. La menopausia inducida puede ser el resultado de intervenciones médicas como la ooforectomía bilateral (con menopausia inmediata) o la falla ovárica producida por medidas médicas como la quimioterapia. La edad promedio varía generalmente entre los 48 a 52 años. Otros factores que pueden contribuir a su aparición precoz son la quimioterapia para el cáncer 4, el

hábito de fumar⁵ y el trauma quirúrgico sobre la circulación ovárica. Se ha sugerido también la existencia de un nexo entre factores hereditarios y la edad de aparición de la menopausia 6. Sin embargo, el papel específico de estos factores aún no ha sido determinado de manera conclusiva.

Niveles de complejidad

Hubo consenso unánime para atender a la paciente de acuerdo con los siguientes niveles de complejidad:

. **Nivel I** : Médico General

. **Nivel II**: Médico Especialista en Ginecología o Medicina Interna

. **Nivel III**: Especialista(s) en menopausia. Se incluye aquí la labor del especialista aislado o con la colaboración de uno o más especialistas como el ginecólogo, internista, endocrinólogo, reumatólogo, etc.

1. Evaluación práctica de la paciente menopáusica

. **Evaluación clínica**: El control anual de la mujer es el momento ideal para realizar una adecuada historia clínica _dentro de la cual se incluyan datos sociodemográficos recomendados como origen, procedencia, escolaridad, etc._ y en el que se destaque el motivo de consulta, el cual puede ser diferente a la menopausia o sus síntomas y/o problemas relacionados.

Es muy importante en este grupo de pacientes identificar los factores de riesgo, especialmente para enfermedad cardiovascular, osteoporosis, cáncer de mama y de endometrio, y los antecedentes personales o familiares de enfermedad tromboembólica.

Debe realizarse un adecuado examen de mamas, genitales y general, sin excluir palpar la glándula tiroidea, y consignar los datos de estatura, presión arterial peso, índice de masa corporal = IMC (peso en kg/talla² en m. Valor normal: 19.1 - 25), relación cintura/cadera =cm (Valor normal < 0.84)

. **Exámenes básicos de laboratorio**: En mujeres en menopausia y sin factores de riesgo: hemoglobina y hematocrito, uroanálisis, perfil de lípidos completo que incluya colesterol total así como las fracciones colesterol de alta densidad (HDL) y de baja densidad (LDL) y triglicéridos, glicemia pre y postprandial, TSH (hormona estimulante del tiroides) y sangre oculta en heces. Si los resultados son normales pueden volver a repetirse 3 a 5 años después (Todos los niveles). Si son anormales se repetirán a los 6 meses de haberse controlado el problema o de acuerdo con el criterio médico (Nivel II-III).

. **La citología cérvicovaginal** no es necesario realizarla en mujeres con histerectomía total previa por una causa benigna, pero sí se debe realizar en mujeres con el antecedente de una enfermedad premaligna o de cáncer de cervix o de endometrio, o con el esquema anual usual en las mujeres con útero (Todos los Niveles).

En mujeres con factores de riesgo se solicitarán los exámenes antes anotados y aquellos médicamente indicados de acuerdo con la patología en cuestión. Se repetirán según el criterio médico (Nivel II-III).

. **Mamografía**: Es uno de los principales exámenes que se debe realizar a toda mujer que se vaya a someter al tratamiento con THS, y existió consenso acerca de considerarla como indispensable dentro del cuidado básico de la mujer. Se debe contar con una mamografía de base desde los 40 años, repitiéndola cada 2 años hasta los 50 años de edad si no existe patología asociada, y anualmente después de los 50 años de edad (Todos los Niveles).

En la mujer con factores de riesgo la valoración basal se inicia a los 35 años ó 5 años antes de acaecido el incidente familiar, y se repetirá de acuerdo con el esquema anterior o de acuerdo con las indicaciones médicas. Una vez iniciada la THS el control deberá ser anual (Nivel II-III).

Se recomienda usar, en donde se cuente con el recurso para ello, la tomografía por emisión de positrones o resonancia nuclear magnética en el grupo de mujeres con antecedente de cáncer de mama (Nivel III).

. Densitometría ósea: Deberá realizarse con la técnica de absorciometría de doble fotón (DEXA), especialmente de columna vertebral lumbar y de cadera/fémur, desde los 50 años en forma basal si no existen factores de riesgo (todos los niveles). Si la mujer presenta factores de riesgo se hará desde cualquier edad - como la falla ovárica espontánea o inducida, o en los siguientes casos especiales: bajo tratamiento crónico con esteroides; con enfermedad renal crónica; con problemas de bajo peso, o en la enfermedad tiroidea (Nivel III).

Si existe el diagnóstico de osteopenia /osteoporosis el control se hará al año o a los 2 años (Nivel II). Las mujeres con un resultado normal podrán esperar hasta los 3 a 5 años para el control (Todos los Niveles).

Existen otros métodos de “screening” o tamizaje como el ultrasonido _más económico_ pero aún no existe suficiente evidencia sobre su sensibilidad y especificidad en comparación con el método DEXA, no recomendándose hasta este momento la realización rutinaria del examen mediante esta técnica.

. Ecografía o ultrasonido transvaginal: Para el “screening” o tamizaje del carcinoma de endometrio no se recomienda de rutina. Se solicitará en el caso que el examen físico ginecológico no sea posible o haya sido insatisfactorio (Todos los Niveles). Será de utilidad en la mujer premenopáusica con alteraciones en su ciclo menstrual (menstruaciones irregulares, polimenorreas, menometrorragias, oligomenorrea, etc.); en la postmenopáusica con un esquema continuo en la que aparece hemorragia uterina anormal después de 6 meses de uso de la THS (Nivel II-III). La relación costo-beneficio no justifica la utilización rutinaria de este método en la búsqueda del cáncer de ovario, ya que su incidencia es baja aún en Colombia. Y en el caso de realizarlo, debe hacerse cada 6 meses ya que su aparición es de muy corta evolución. Podría estar indicado en aquellas mujeres con el complejo de cáncer mama-ovario, grupo muy pequeño y seleccionado (Nivel III).

. Biopsia de endometrio: No se considera un examen de rutina en nuestro medio, o como requisito para poder iniciar la THS. Se realizará en la mujer con factores de riesgo (Tabla I). Si la mujer presenta hemorragia uterina anormal se realizará una ecografía o ultrasonido transvaginal, y si el endometrio es ≥ 5 mm o la morfología endometrial es anormal, se realizará el procedimiento.

Existen casos especiales con alteración en la morfología endometrial, en los que podría utilizarse la histeroscopia y/o histerosonografía dependiendo de la indicación médica, los recursos disponibles y la necesaria experiencia previa que serán juzgados y definidos de acuerdo con el criterio médico (Nivel II).

. Marcadores bioquímicos de recambio óseo: Existen diferentes tipos, de formación como la osteocalcina y de resorción como la hidroxiprolina urinaria - inespecífico y no disponible en Colombia - la deoxipiridinolina urinaria (Pyrilinks ®) y los C- o N-telopéptidos (Cross-links ®). No son exámenes indicados de rutina por su alto costo. Estarán indicados en el control de las perdedoras rápidas de calcio óseo, aquellas bajo tratamiento crónico con esteroides, las que tienen bajo peso (IMC < 19.1) y en las que padecen de hipotiroidismo. Los anotados y otros factores adicionales de riesgo definirán el grupo de mujeres para controlar con estos marcadores. Finalmente, debe anotarse que aún existe una gran variabilidad en cada método y de paciente a paciente lo que ha impedido con su alto costo la deseable universalización de este tipo de examen (Nivel III).

2. Manejo práctico de la THS

Se deben tener en cuenta las contraindicaciones existentes para la terapia con estrógenos / THS (Ver tabla 5).

2.1 Esquema de tratamiento sólo con Estrógenos: Son ideales para aquellas mujeres histerectomizadas sin contraindicaciones para su uso (Todos los Niveles)

En la mujer con útero, en principio existe contraindicación para usarlos sin oposición del gestágeno. En casos muy especiales y bajo estrecho seguimiento y control del endometrio (ante la posibilidad de aparición de hiperplasia o carcinoma endometrial) podría usarse por máximo 1 año (Nivel III).

2.2 Esquema de tratamiento combinado = ETC (estrógeno + gestágeno): Puede ser Cíclico o Continuo, y se recomienda para aquellas mujeres que aún conservan su útero (Todos los Niveles).

2.2.1 Esquema de tratamiento combinado cíclico secuencial (ETCCS): Se utiliza en mujeres jóvenes con falla ovárica prematura o en aquellas sometidas a quimioterapia u ooforectomía. También en las perimenopáusicas intentando equilibrar la administración exógena de THS con la producción ovárica endógena y evitar así la posible aparición de hemorragia uterina irregular.

2.2.2 Esquema de Tratamiento Combinado Continuo (ETCC): Se prescribe a mujeres de mayor edad, y sólo debe iniciarse 1 a 2 años después de la aparición de la menopausia. Su utilización inmediata después de la menopausia favorece la aparición de hemorragia uterina irregular debido a la producción ovárica endógena de hormonas, fenómeno hemorrágico que se desea evitar con el tratamiento continuo.

Tabla 1. Indicaciones para la Biopsia de Endometrio

. Antes del tratamiento	características asociadas con patología de Alto Riesgo Obesidad, anovulación, ciclos menstruales alterados, hemorragia uterina anormal, infertilidad, hirsutismo, alcoholismo, enfermedad hepática, problemas metabólicos como diabetes mellitus e hipotiroidismo Terapia previa con estrógenos sin oposición
. Durante el tratamiento	terapia con estrógenos sin oposición Grosor endometrial \geq 5mm por ecografía transvaginal Ansiedad del médico / la paciente

Tabla 2. Dosis diaria efectiva de estrógenos para la prevención de la pérdida ósea * 7-8

Compuesto	Dosis en mg.
Estrógenos equinos conjugados	0.625 +
Valerato de estradiol	+1.0
17 β -estradiol	1.0
. Estradiol transdérmico	0.050 +

- * = La potencia de los diferentes estrógenos varía, y los diferentes bioensayos para determinar la potencia biológica no proporcionan las mismas relaciones. Esto indica que adicionalmente a las diferencias en su potencia, los estrógenos poseen diferencias cualitativas [9]. Pero los estudios han indicado que los estrógenos naturales no sintéticos producen menos efectos metabólicos que los sintéticos [10].
- + = Recientemente, la FDA (Administración Federal de Drogas de USA) ha aprobado la dosis mínima efectiva que comprende 0.3 mg. de Estrógenos Conjugados y 0.037 mg. de estradiol transdérmico

. **Elección del gestágeno:** La dosis a utilizar del gestágeno debe ser la mínima posible, que asegure protección a nivel endometrial sin afectar los lípidos y consecuentemente el aparato cardiovascular, y que a la vez esté exenta en lo posible de efectos secundarios tales como mastalgia, sensación de edema abdominal y depresión.

En el ETCCS los días mínimos de administración del gestágeno deben ser 12, aunque muchos de los preparados son de 14 días 11,12,13,14,15. En caso de utilizar MPA, se recomienda iniciar con el preparado que contiene 5mg. durante los primeros 3 a 6 meses, para disminuir posteriormente la dosis a 2.5 mg. De esta forma se disminuirán las complicaciones hemorrágicas.

Sólo en casos especiales podría administrarse el gestágeno a la mujer histerectomizada: antecedente de endometriosis o de tumores endometrioides del ovario, histerectomía subtotal, mujeres con niveles plasmáticos elevados de triglicéridos.

. Los S E R M s: Los SERMs o Moduladores Selectivos de los Receptores Estrogénicos son una alternativa para aquellas mujeres que rechazan la THS o en algunos casos donde está contraindicada. Pero no se puede considerar a los SERMs como THS ni como un reemplazo de la misma. Son una alternativa _como el caso de los bifosfonatos_ para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, sobre todo en las mujeres de mayor edad Nivel II - III) 16-17.

3. THS en situaciones especiales

El manejo de estos casos especiales deberá realizarse por los especialistas (Nivel III) .

. Cuando existe riesgo cardiovascular: La THS continúa estando indicada en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular, alcanzándose una reducción del riesgo en cerca del 40 -60 % 19 (Todos los Niveles). Es hasta ahora el mayor beneficio que se puede alcanzar con la THS .

Tabla 3. Gestágenos disponibles en Colombia

Origen	Dosis comparable estimada Compuestos	Dosis mínima diaria * Protección endometrial	
		mg.	
Derivados de 21 carbonos	Acetato de medroxiprogesterona (MPA)	5.0	5.0-10.0 ETCCS 2.5 ETCC
	Acetato de ciproterona (CPA)	1.0	1.0 ETCCS
Derivados de 19 carbonos	-Noretindrona/norestisterona (NET)	0.7	0.25 ETCC
	-Acetato de noretisterona (NETA)	1.0	
	-Levonorgestrel	0.75	
	-Desogestrel	0,15	

* = La dosis más baja para la protección endometrial no se ha establecido. Mantener la dosis baja es importante desde el punto de vista cardiovascular y para evitar la aparición de efectos secundarios [15]
La Vía Transdérmica en la THS: Aquí se considera no sólo a los parches sino también a las presentaciones en forma de gel, no estando disponibles estas últimas en Colombia.
 Se debe preferir siempre la vía oral (Nivel I), e indicar la vía transdérmica en situaciones especiales como las que se anotan a continuación (Nivel II - III).

En relación a la prevención secundaria _teniendo en cuenta los resultados del estudio HERS que muestran mayor riesgo durante el primer año de uso de la THS 20_, los expertos coinciden en que no hay evidencia suficiente para contraindicar absolutamente la THS a todas las pacientes, renunciando de esta forma a los beneficios a largo plazo como se apreció en la misma investigación. Las pacientes deben ser evaluadas por el ginecólogo y el cardiólogo expertos en el tema para establecer adecuadamente el riesgo, la paciente debe tomar al respecto una decisión informada, y el tratamiento debe iniciarse únicamente cuando la paciente esté debidamente compensada y teniendo en cuenta sus necesidades (Nivel III).

. Dislipidemia: Los efectos más importantes de la THS sobre los lípidos _especialmente por parte de los estrógenos_ son la disminución del colesterol de baja densidad (LDL) así como el incremento del colesterol de alta densidad (HDL). Aunque éste no es el único mecanismo protector de los estrógenos sobre la enfermedad cardiovascular, el efecto sobre los lípidos continúa jugando un papel importante²¹. La dislipidemia en el caso de la hipercolesterolemia no es considerada actualmente por lo tanto como una contraindicación absoluta.

Si los niveles de triglicéridos son superiores a 300 mg/dl se recomienda utilizar la vía transdérmica. El manejo deberá realizarse conjuntamente con el Especialista en Medicina Interna (Nivel III).

. Diabetes mellitus: Si la mujer se encuentra compensada de este problema, la THS no está contraindicada. Por el contrario, ella puede beneficiarse del efecto cardioprotector de los estrógenos, los que también pueden mejorar los efectos metabólicos asociados con la diabetes mellitus, como la

resistencia a la insulina²². Aunque no existe evidencia de nivel adecuado a largo plazo que respalde su uso, se prefiere y recomienda utilizar la vía transdérmica por su menor impacto metabólico²³. En el caso del gestágeno, se recomienda en lo posible no utilizar un derivado de la 19-nortestosterona, ya que estos aumentan la resistencia a la insulina²⁴.

Osteoporosis: La THS - especialmente con estrógenos - es el tratamiento de primera elección, con el fin de prevenir o estabilizar el proceso de la osteoporosis²⁵, y su empleo es efectivo aún después de la menopausia.

No importa la edad en que se empiece la THS, el tratamiento deberá ser continuo, sin suspender la THS, ya que los beneficios en la prevención se presentan a los 5-10 años de tratamiento. Estos beneficios se pierden al suspender la THS, por lo cual el tratamiento debe extenderse el mayor tiempo posible.

El tratamiento combinado del estrógeno con el gestágeno es útil para el aumento de la densidad mineral ósea. Esto es válido para la combinación de estrógenos equinos conjugados con acetato de medroxiprogesterona como para la asociación de 17 β -estradiol con acetato de noretisterona^{27, 28}.

La suplementación del calcio debe ser suficiente y estar siempre presente. La dosis mínima en mujeres bajo THS es de 1.000 mg. diarios, y en aquellas que no la reciben deberá ser de por lo menos 1.500 mg. diarios. Esto es para tener en cuenta especialmente en aquellas mujeres con una dieta baja en calcio (< 400 mg./día)²⁵. En mujeres ancianas o después de los 65-70 años, en aquellas con problemas de malabsorción intestinal, en el grupo de las perdedoras rápidas de calcio o en quienes se encuentren recluidas o inmobilizadas, se deberá adicionar Vitamina D (800 UI / día) con el fin de reducir las fracturas de cadera o no vertebrales²⁶.

Tabla 4. Indicaciones para la vía transdérmica

- Hipertrigliceridemia	- Diabetes mellitus/resistencia a la insulina
- Antecedente de evento tromboembólico	- Migraña / Jaqueca (relativo)
- Mala absorción por vía oral	- Mujer fumadora (relativo)
- Hipertensión arterial	- Insuficiencia venosa (relativo)
- Mujer a quien se le administran numerosos medicamentos (Polifarmacia)	
- Elección de la paciente / mujer que no desea la THS por vía oral	
- Mujer quien olvida la toma de la THS por vía oral	

Los SERMs o Moduladores Selectivos del Receptor Estrogénico son una alternativa para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis, cuando la mujer rechaza la THS o en algunos casos en que ésta está contraindicada.

Existen otras opciones como es el caso de los bifosfonatos, con el alendronato como sustancia activa que tiene el mayor nivel de evidencia, y cuyo efecto parece ser aditivo con la THS^{29, 30}.

. La insuficiencia venosa o enfermedad varicosa: No es una contraindicación para la THS, así haya que tomar precauciones en los casos en que la insuficiencia venosa sea severa. No se dispone aún de evidencia sólida para afirmar que en estos casos la vía transdérmica sería la de elección.

. La enfermedad biliar: Aunque la evidencia fisiológica y epidemiológica indican que el uso de estrógenos puede aumentar la incidencia de litiasis biliar, el impacto real no es tan grande. Se recomienda en la mujer con antecedente de litiasis biliar no complicada, abstenerse de usar la vía oral y preferir la vía transdérmica.

4. Seguimiento de la paciente con THS

La paciente se cita generalmente un mes después de la primera consulta, sobre todo para ver los exámenes solicitados previamente. Se evalúa también en este momento la tolerancia a la THS y la adherencia al tratamiento, lo cual redundará en su continuidad.

. Seguimiento de la mujer sin efectos secundarios: en aquella quien es sana y no presenta efectos secundarios, el siguiente control se hará 3 meses después y posteriormente a los 6 meses. Después del primer año será vista cada 6 meses / cada año. Las que presentan efectos secundarios o complicaciones relacionadas con la THS o con alguna enfermedad serán vistas en un lapso determinado por la indicación médica o de acuerdo con la necesidad individual de cada mujer.

Durante cada visita se evaluarán los parámetros clínicos determinados inicialmente, así como los exámenes de laboratorio

o de imágenes diagnósticas previamente solicitados, estableciendo los siguientes requisitos mínimos para el seguimiento:

- Mamografía anual - Recomendación aún válida del Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras, a pesar de la reciente polémica al respecto³¹
- Lípidos - Si han sido normales inicialmente se repetirán cada 3-5 años. Si son anormales se repetirán a los 3-6 meses o de acuerdo al criterio médico
- Sangre oculta en heces - Anual
- Glicemia pre- y postprandial - Cada 3-5 años en ausencia de factores de riesgo, sino de acuerdo a la indicación médica
- Densitometría ósea- Si ha sido normal cada 3-5 años. Si hay osteopenia / osteoporosis, se repetirá al año o a los 2 años
- Otros exámenes y su frecuencia lo determinará la indicación médica respectiva

. Manejo de la hemorragia uterina anormal en la mujer a quien se le administra THS: Es muy importante explicar a las pacientes que bajo tratamiento con la THS - independientemente del esquema seleccionado - existe la posibilidad de presentar Hemorragia Uterina, la cual conlleva como segunda causa al abandono de la terapia .

Hay que explicar previamente que esto se puede presentar como un efecto secundario, que en algunos casos es conveniente y necesario evaluar.

Con el ETCCS es posible esperar que hasta un 80-90% de las mujeres presenten hemorragia por efecto de la supresión del gestágeno.

Se puede presentar sangrado en forma de manchado _ que no requiere de protección sanitaria_ sobre todo en los

primeros meses de tratamiento. Probablemente el manchado signifique deficiencia hormonal con relación a la dosis, y la paciente se debe observar. El plazo límite sería de 3 meses antes de proceder a estudios o medidas complementarias como las anotadas a continuación.

Se recomienda que si la hemorragia se convierte en menorragia _lo que estaría indicando un exceso hormonal probablemente_, se puede solicitar inmediatamente una ecografía o ultrasonido transvaginal en los casos indicados, no de rutina. Si esta es normal, podría ajustarse la dosis hormonal, ya sea aumentando la cantidad del gestágeno o en algunos casos disminuyendo la cantidad del estrógeno. Si la ecografía transvaginal es anormal - endometrio > 5mm o con irregularidades en su morfología, se procede a realizar la biopsia de endometrio.

Hay que otorgarle importancia también a aquellas mujeres que están presentando hemorragia fuera del período durante el cual se espera que sangren bajo este esquema.

Con el ETCC _que se diseñó precisamente para intentar evitar que la hemorragia uterina se presente_ el plazo límite de observación es de 6 meses antes de tomar medidas, aunque como en el caso anterior los casos agudos se evaluarán inmediatamente. La amenorrea se presentará hasta en 70% de las mujeres al año de este tratamiento.

También es necesario tener en cuenta la ansiedad que se presenta no sólo en la paciente sino en el médico, con el fin de manejarla adecuadamente y evitar los estudios y procedimientos innecesarios. Los hallazgos patológicos premalignos no superan el 1% en forma global, y otros hallazgos como los pólipos y miomas intracavitarios serán relativamente raros y muchas veces no pueden ser detectados a través de un curetaje o biopsia.

Se puede pasar o volver a un ETCCS en los casos donde no se encuentre una causa patológica evidente con los estudios, y como una alternativa para el manejo del problema.

El tratamiento combinado del estrógeno con la progesterona no evitará totalmente el cáncer de endometrio, por lo cual la vigilancia al respecto nunca debe ser abandonada.

. Efectos secundarios como migraña y mastodinia: El antecedente de migraña no se considera como una contraindicación absoluta para la THS. Se puede averiguar acerca del antecedente en relación a la época de aparición durante el ciclo menstrual. Y se debe anotar también que en la mayoría de los casos el resultado bajo THS es impredecible. La vía transdérmica _aunque no existe cuantiosa evidencia al respecto_ sería la de elección.

Si aparece como efecto secundario bajo la administración de THS, la conducta es suspenderla y esperar la evaluación del neurólogo. Si no se encuentra contraindicación, se puede

elegir en este caso también la vía transdérmica.

En relación a la mastodinia, lo primero que debe hacerse es confirmar el diagnóstico del síntoma como tal, descartando otra serie de problemas como el dolor causado por la osteocondritis o la neuritis intercostal, etc.

En segundo término _ya aclarado lo anterior_ determinar si la mastodinia es secundaria o no a la THS. Si la mastodinia no es incapacitante, se puede observar por un lapso de 3 meses, manejándola en forma sintomática simultáneamente.

Los siguientes pasos son: suspender el gestágeno. En caso de no mejorar, disminuir la cantidad del estrógeno administrado durante los siguientes 2 meses. Pasar a la vía transdérmica los 2 meses siguientes si con los pasos anteriores no se presenta el alivio. Si aunque se hayan realizado las medidas anteriores y el problema aún persiste, se suspenderá la THS como si esto fuera un tratamiento de prueba. La paciente puede continuar con la THS si ella lo desea y lo decide si el síntoma no es tan doloroso y / o incapacitante.

El adecuado examen físico inicial de las mamas y la mamografía pueden ser elementos de ayuda en un momento dado para tranquilizar a la paciente acerca de que su problema no constituye algo grave para la salud. La ansiedad generada por este motivo es considerable, y la información y tranquilización al respecto son piezas claves del manejo, así como la explicación _antes de iniciar la THS_ de que este puede ser un efecto secundario de la terapia.

. THS y cáncer de seno: El temor al cáncer de seno es la primera causa para no aceptar o para abandonar tempranamente la THS . Los factores de riesgo _como el hecho de poseer un familiar directo en primera línea de consanguinidad_ deben ser tenidos en cuenta al seleccionar la paciente candidata a la THS.

El riesgo real de padecer cáncer de seno es muy bajo, y en Colombia, teniendo en cuenta los datos disponibles, parece ser aún más bajo³². Si en Europa y Estados Unidos se presentan 45 casos por cada 1.000 mujeres, la cifra en el país es de 4 por cada 1.000 mujeres.

El problema del cáncer de seno es bastante complejo, teniendo en cuenta que este se desarrolla a partir de una célula que sufre una serie de mutaciones que causan daño a los genes comprometidos en el control de la división celular. El daño genético inactiva los genes represores o activa los protooncogenes que conllevan a una excesiva proliferación celular o a cambios estructurales. Los estrógenos y probablemente la progesterona aceleran la frecuencia de la división celular epitelial del seno, incrementando así la posibilidad dada de un cambio mutacional crítico. Posteriormente el estrógeno puede alterar la permeabilidad de las membranas basales, interfiriendo con las defensas inmunológicas y aumentando la angiogénesis dentro del nido tumoral. Es así como puede

entenderse el concepto de la hormona esteroidea como aceleradora, facilitadora o estimuladora del proceso neoplásico pero no como causante del mismo, dentro de un proceso como es el cáncer, con una base genética como lo señalan los genes del BRCA1 y BRCA2.

Pero los estrógenos no inducen cambios carcinogénicos en las células mamarias sanas. Y la relación entre la THS y el cáncer de seno aún no es clara.

Uno de los importantes factores de riesgo para desarrollar cáncer de seno es la exposición a lo largo de la vida de la mujer a las hormonas endógenas. Mientras más edad se tenga, mayor la probabilidad de presentar cáncer de seno independientemente de la THS. Factores como la menarquia temprana _antes de los 12 años de edad_ o la menopausia tardía _después de los 55 años de edad_ pueden contribuir a la exposición hormonal prolongada. Debido a esta asociación muchos investigadores piensan que si la mujer aumenta aún más su exposición a las hormonas al tomar la THS, puede presentarse un aumento en el riesgo para presentar cáncer de seno. En los últimos 25 años se han realizado fuera de Colombia más de 50 estudios examinando la posible relación entre el cáncer de seno y la THS. Estos estudios han variado ampliamente en su diseño, el tamaño de la población estudiada, las dosis, el momento y el tipo de hormonas utilizadas, y los resultados no han sido consistentes. Los estudios más recientes han observado la experiencia de las mujeres que han tomado estrógenos combinados con gestágeno, y algunos han demostrado un aumento en el riesgo, mientras que otros no lo han comprobado.

También existe preocupación acerca del riesgo para desarrollar cáncer de seno y el tiempo de utilización de la THS. El hecho de que el efecto protector contra la osteoporosis y contra la enfermedad cardiovascular disminuya rápidamente al suspender la THS es preocupante para el bienestar de la paciente, ya que ocurriría durante la edad de mayor riesgo para estos problemas. Algunos investigadores piensan que no existe riesgo o el aumento en este es muy pequeño si el uso es a corto plazo (10 años o menos), mientras que si el uso es a largo plazo podría existir un aumento del riesgo³³. Y alguna evidencia sugiere que el riesgo para cáncer de seno se aumenta en las usuarias actuales pero no en aquellas mujeres que han utilizado antes la THS^{34,35}. Otra investigación reciente sugiere que el cáncer de seno que se presenta en las mujeres bajo THS, es de mejor pronóstico³⁶.

Otra área de controversia es la utilización de la THS en aquellas mujeres que han padecido cáncer de seno, especialmente porque los tratamientos para el cáncer de seno llevan generalmente a una falla ovárica temprana en mujeres generalmente jóvenes. La preocupación existente es si la THS podría aumentar el riesgo de recurrencia. Muchos científicos cuestionan la validez de esta preocupación. Pero la conclusión importante de la Opinión de Consenso es que estos casos son para ser manejados únicamente en el Nivel III.

Otros factores de riesgo para ser tenidos en cuenta son por ejemplo: Si la mujer bebe más de 2 tragos de alcohol al día su riesgo para Cáncer de Seno aumenta en un 60%. La falta de ejercicio regular también lo aumenta en un 60%. En 2.8% por año se aumenta el riesgo por cada año en que la menopausia se pospone.

Utilizando la THS aumenta sólo 2.3% por año, para cada paciente en forma individual el riesgo absoluto de cáncer de seno es muy bajo, 0.13% por año en los Estados Unidos. Si la mujer utiliza la THS en un año, el riesgo aumenta como antes se anotó en 2.3%, o sea hasta 0.132%.

5. Consideraciones importantes

. Indicaciones y contraindicaciones de la THS: Se recomienda en forma inequívoca _por parte de los Expertos_ la THS en aquellas mujeres en las cuales no está contraindicada. La paciente será informada y participará libre y voluntariamente en la toma de decisión para recibir la THS.

. Anticoncepción durante la perimenopausia: Los métodos temporales deben continuarse hasta 1-2 años después de la menopausia. Los métodos definitivos son también válidos en esta etapa de la vida.

Tabla 5. Contraindicaciones para la terapia con estrógenos / THS

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">Ø Hepatopatía activaØ Proceso tromboembólico activoØ Neoplasia activa dependiente de estrógenosØ Enfermedades serias no controladas (hipertensión arterial, diabetes mellitus, etc.) |
|---|

Los métodos hormonales no están contraindicados en esta etapa de la vida. Si se utilizan anticonceptivos orales combinados se preferirán aquellos de microdosis. Los dispositivos intrauterinos que contienen gestágeno pueden ser de gran utilidad en aquellas mujeres que presentan irregulaciones menstruales.

Con el fin de determinar la falla ovárica y poder iniciar la THS se suspenderán los métodos hormonales 6 a 8 semanas antes y así poder precisar los niveles de FSH y E2.

. Continuidad de la THS: Los beneficios de la THS se obtienen con su uso prolongado. Por esta razón no se debe suspender en aquellas mujeres que la toleran en forma adecuada. Uno de los primeros y principales problemas con la THS _especialmente durante el primer año de tratamiento_ es conseguir su adherencia para garantizar su ulterior continuidad. Con este propósito se deben desarrollar programas de información y educación así como campañas masivas de difusión, dirigidos a las pacientes así como al personal que

trabaja en salud y a la comunidad en general. Se darán a conocer los beneficios y los riesgos de la THS, así como los efectos secundarios que se pueden presentar. Estos últimos llevan a la paciente a abandonar precoz e injustificadamente la THS sin informar al médico. El apoyo comprensivo del médico, el escuchar y la ayuda que siempre esté dispuesto a prestar a la paciente, son puntos claves en la continuidad.

· Reconocimiento y agradecimiento: La Reunión de Expertos para buscar la Opinión de Consenso sobre THS en la Post-Menopausia contó con el apoyo financiero y logístico de Laboratorios Wyeth Inc., lo que posibilitó su realización y este documento.

Referencias

1. Chiappe de Villa ML. Demografía actual: Proyecciones sobre la Menopausia y el Climaterio en Colombia. *Rev Col Menop* 1995; 1: 51-56.
2. Asociación Colombiana de Menopausia. Declaración de Consenso sobre Menopausia y Climaterio. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo durante el climaterio. *Rev Col Menop* 1995; 1: 8-15.
3. República de Colombia - Ministerio de Salud - Dirección de Recursos Humanos: Terapia de Suplencia Hormonal durante la Menopausia. Editorial Maldonado, Bogotá, 1995.
4. Richards MA, O'Reilly SM, Howell A, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with axillary node-positive breast cancer: an update of the Guy's / Manchester Trial. *J Clin Oncol* 1990; 8: 2032-9.
5. McKinlay SM, Bifano NL, McKinlay JB. Smoking and age at menopause in women. *Ann Intern Med* 1985; 103: 350-6.
6. Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 1031-9.
7. Christensen C, MS, Hagen C, Christiansen C, Transbøl I. Dose-response evaluation of cyclic estrogen/gestagen in postmenopausal women. Placebo-controlled trial of its gynecologic and metabolic actions. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 873-79.
8. Lindsay R, Hart CM, Clark DM. The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss. *Obstet Gynecol* 1984; 63: 759-63.
9. Mashchack CA, Lobo RA, Dozono-Takono R et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144: 511-18.
10. Hammond CB, Maxson WS. Estrogen replacement therapy. *Clin Obstet Gynecol* 1968; 29: 407-30.
11. Woodruff JD, Pickar JH. For the Menopause Study Group. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesteron acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1213.
12. Archer DF, Pickar JH, Bottiglioni F. For the Menopause Study Group. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Obstet Gynecol* 1994; 83: 686.
13. The Postmenopausal Estrogen / Progestin Intervention Trial. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. *JAMA* 1996; 275: 370-5.
14. Ettinger B, Li De-Kun, Klein R. Unexpected vaginal bleeding and associated gynecologic care in postmenopausal women using hormone replacement therapy: comparison of cyclic versus continuous combined schedules. *Fertil Steril* 1998; 69: 865-9.
15. King R, Whitehead M. Assessment of the potency of orally administered progestins in women. *Fertil Steril* 1986; 46: 1062.
16. Delmas PD, Bjanarson NH, Mitlak BH et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1997; 337: 1641.
17. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH. For the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) Investigators. Vertebral fracture reduction risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with Raloxifene. *JAMA* 1999; 282: 637-45.
18. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Bennink HJ, Christiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 6: 1752-56.
19. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson J E et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and risk of cardiovascular disease. *New Engl J Med* 1996; 335: 453.
20. Hulley S, Grady D, Bush T et al. For the Heart and Estrogen /

- Progestin Replacement Study (HERS) Research Group: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605.
21. Walsh BW, Schiff I, Rosner B et al. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *New Engl J Med* 1991; 325: 1196.
 22. Andersson B, Mattsson L, Hahn L et al. Estrogen replacement therapy decreases hyperandrogenicity and improves glucose homeostasis and plasma lipids in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82: 638.
 23. Crook D, Cust MP, Gangar KR et al. Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: Effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 166: 950-55.
 24. Gaspard UJ, Gottal JM, van den Brùle FA. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism: a review of their main aspects. *Maturitas* 1995; 21: 171-78.
 25. Consensus Development Conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.
 26. Dawson-Hughes B et al. A controlled trial of the effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1990; 323: 878-83.
 27. Chapuy MC et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *New Engl J Med* 1992; 327: 1637-42.
 28. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: Results from the Postmenopausal Estrogen / Progestin Intervention Trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-1396.
 29. Christiansen C, Riis BJ. 17b-estradiol and continuous norethisterone: A unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 71: 836-41.
 30. Liberman UA et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
 31. Black DM et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-41.
 32. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129-34.
 33. Doctor Hector Posso- Subdirector de Investigaciones y Epidemiología- Instituto Nacional de Cancerología - Santafé de Bogotá - Comunicación Personal a Jaime Urdinola M.D., Febrero 4, 1998.
 34. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF et al. Combined Estrogen and Progestin Hormone Replacement Therapy in relation to Risk of Breast Cancer in Middle-Aged Women. *JAMA* 1995; 274: 137-142.
 35. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al. The use of estrogens and progestogens and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
 36. Collaborative Group on Hormonal factors in Breast Cancer. Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
 37. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281: 2091-97.
 28. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: Results from the Postmenopausal Estrogen / Progestin Intervention Trial. *JAMA* 1996; 276: 1389-1396.
 29. Christiansen C, Riis BJ. 17b-estradiol and continuous norethisterone: A unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1990; 71: 836-41.
 30. Liberman UA et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 1995; 333: 1437-43.
 31. Black DM et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348:1535-41.
 32. Gotzsche PC, Olsen O. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 2000; 355: 129-34.
 33. Doctor Hector Posso- Subdirector de Investigaciones y Epidemiología- Instituto Nacional de Cancerología - Santafé de Bogotá - Comunicación Personal a Jaime Urdinola M.D., Febrero 4, 1998.

34. Stanford JL, Weiss NS, Voigt LF et al. Combined Estrogen and Progestin Hormone Replacement Therapy in relation to Risk of Breast Cancer in Middle-Aged Women. *JAMA* 1995; 274: 137-142.
35. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ et al. The use of estrogens and progestogens and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *New Engl J Med* 1995; 332: 1589-93.
36. Collaborative Group on Hormonal factors in Breast Cancer. Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
37. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281: 2091-97.

Transición hormonal y metabólica en la menopausia y senescencia

Arturo ZÁrate, Samuel Hernández Ayup, Lourdes Basurto*

RESUMEN

El aumento de la esperanza de vida en la mujer obliga a buscar medidas para que mejore también la calidad, por ello tiene gran interés estudiar los cambios hormonales que acompañan al envejecimiento. En la etapa postmenopáusica, no sólo se presenta una disminución progresiva de los estrógenos como consecuencia del agotamiento folicular ovárico, sino también ocurren cambios en otros ejes neuroendocrinos como son supresión del eje somatotrópico, de los esteroides sexuales adrenales y de la prolactina- por otra parte se presenta incremento de las concentraciones de insulina.

El hipostrogenismo en la postmenopausia está relacionado a las alteraciones del metabolismo del calcio, de la respuesta inmune y de la modulación y transmisión sináptica. Muchos de los eventos que ocurren durante esta etapa son difíciles de separar de los que ocurren como parte del proceso normal de la senescencia, sin embargo la terapia de reemplazo estrogénica brinda la oportunidad de restituir el equilibrio neuroendocrino.

Palabras claves: Terapia de reemplazo hormonal, eje neuroendocrino, esteroides adrenales, insulina, prolactina.

ABSTRACT

As life expectancy increases further in coming decades, the goal for the future should be an increase of quality of life after menopause; thus, postmenopausal hormonal changes have become a subject of major interest in the field of women's health. The menopausal women present a decline in circulating estrogen. Likewise, other neuroendocrine axis also decline, such as the somatotrophic axis,* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, CMN, Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F. e Instituto para el Estudio de la Concepción Humana, Monterrey, NL Correspondencia: Dr.A. Zárate, Hospital de México, Agrarismo 208-601, I 1800 México, D.F. e-mail: azarat.amediweb.com.mx

adrenal sex steroids and prolactin; by contrast circulating insulin increases. Some alterations in calcium metabolism, immune regulation and neurotransmission are also interlinked with reduction of circulating estrogen. Such changes may reflect either hypostrogenism or the natural aging process in itself. Nevertheless, hormonal replacement therapy (HRT), exerts some reversal action on these changes.

Key words: Hormonal Replacement Therapy (HRT), Neuroendocrine Axis, Adrenal Sex Steroids, Insulin, Prolactin.

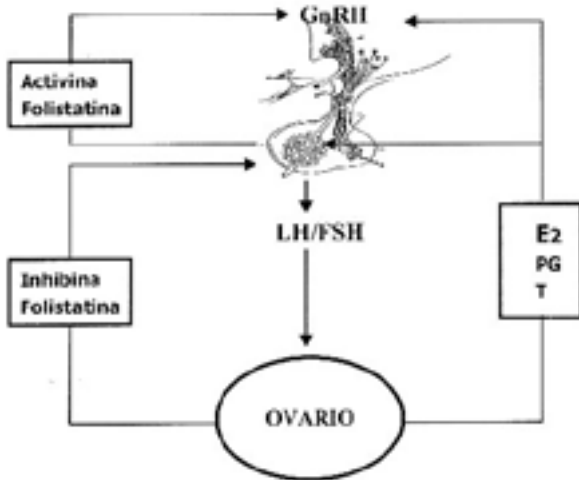
La mayor parte de la información endocrina que se ha reunido con relación a la mujer en la postmenopausia, se refiere al decremento de la producción hormonal, en particular de estrógenos de origen ovárico, y su repercusión sobre diversos aparatos y sistemas; sin embargo, a parte de la fisiología gonadal, otros segmentos endocrinos también se modifican funcionalmente con la edad. Gracias al incremento en la esperanza de la vida, las mujeres podrán vivir una tercera parte de su vida en la etapa postmenopáusica, por lo que los cambios funcionales que afectan al sistema endocrino de la mujer durante esta etapa constituyen actualmente un agregado indispensable.

Función ovárica

En la etapa reproductiva, se mantiene una conexión precisa y secuencial entre el cerebro, la adenohipófisis y el ovario mediante un sistema de señales interdependientes que aseguran finalmente la regularidad de la esteroidogénesis y la ovulación. Esto se consigue en una descripción muy general, porque el núcleo arcuato localizado en el hipotálamo actúa como un marcapaso que determina que la secreción de la neurohormona estimuladora de gonadotropinas (GnRH) se haga en una forma de pulsos de cierta magnitud y frecuencia, lo cual es indispensable para que los gonadotropos de la adenohipófisis sinteticen y liberen las dos gonadotropinas (FSH y LH) de manera pulsátil, rítmica y secuencial 1-2. De esta

manera el ovario trabaja correctamente y a su vez envía los mensajeros que actúan sobre el hipotálamo y la adenohipófisis y completan el círculo de autoregulación o "feed-back" (Fig.1). Por otra parte los neurotransmisores cerebrales modulan la acción de los esteroides ováricos sobre el núcleo arcuato para regular la secuencia y ritmo de la secreción de GnRH. En forma directa sobre el gonadotropo, el estradiol parece ser el principal factor que controla la liberación de LH ya que la FSH queda bajo el mando de la inhibina que es una proteína producida por el ovario. Un asincronismo entre todos estos mensajeros interrumpe la regularidad de la interconexión gonadal-cerebral³.

Figura 1.



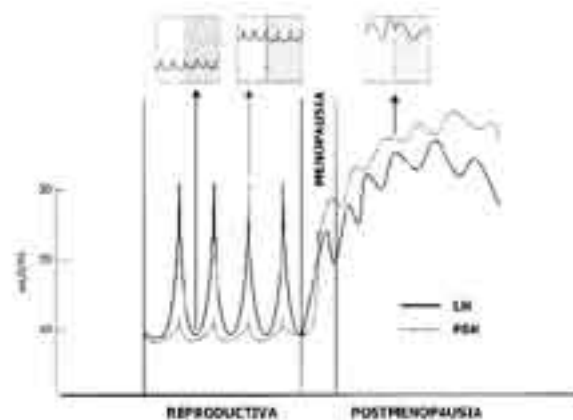
El núcleo arcuato en el hipotálamo libera de manera pulsátil GnRH con una frecuencia y amplitud determinadas. Esta neurohormona viaja a través de la circulación portal hasta alcanzar los gonadotropos y estimular la secreción de FSH y LH, las cuales también son secretadas en forma pulsátil y rítmica. En respuesta, el ovario produce esteroides, particularmente estradiol (E2). Los que a su vez modulan tanto la secreción de GnRH, LH y FSH. En forma adicional el ovario produce las proteínas inhibina y follistatina que controlan la secreción de gonadotropinas. Es probable que la hipófisis anterior secrete follistatina y activina para actuar sobre el hipotálamo.

Hasta recientemente se había aceptado que la menopausia era provocada por un agotamiento del aparato folicular ovárico que progresivamente llevaba a una deficiencia en la producción de hormonas, en particular de estrógenos, pero existe la sospecha de que el cerebro es el sitio en donde se presentan las primeras modificaciones del proceso ya que aparece una irregularidad en el tipo y calidad de secreción de GnRH, oscilaciones profundas en la secreción de FSH y LH con una subsecuente alteración en los productos gonadales (Fig. 2). La menopausia es precedida de un período de transición denominado premenopausia. En este período existe una disminución progresiva de la función ovárica que se caracte-

riza por alteraciones menstruales con ciclos disovulatorios. En el período premenopáusico se presenta una insensibilidad progresiva a las gonadotropinas, en la que pueden distinguirse 3 etapas. En la primera, la FSH comienza a elevarse y la fase folicular se acorta. En la segunda fase se hace más evidente la ineficiencia de la FSH para estimular la maduración folicular, observando una mayor concentración de FSH, la ovulación es irregular y el cuerpo lúteo de mala calidad, manifestándose con fases lúteas cortas, incremento de estradiol y disminución de progesterona. En la tercera fase la LH también comienza a aumentar y los ciclos son largos.

Desde el punto de vista clínico la perimenopausia se manifiesta por trastornos menstruales inesperados que se asocian o son precedidos por bochornos, modificaciones en el sueño y un variado conjunto de expresiones afectivo-emocionales⁴. Por lo anterior los niveles circulantes de estradiol, LH y FSH son variables y con escasa utilidad clínica hasta que se instala la deficiencia ovárica y entonces se elevan las concentraciones de las gonadotropinas y concurrentemente descienden los estrógenos. El perfil bioquímico de la etapa postmenopáusica que se conoce ampliamente es la elevación en los niveles de FSH y en menor cuantía los de LH, así como un decremento en el estradiol circulante. El hipoestrogenismo resultante tiene una repercusión importante sobre todo el organismo, tanto en tejidos como en funciones de algunos aparatos y en los procesos metabólicos, por lo cual resulta cada vez más difícil distinguir cuanto es debido al déficit hormonal y cuanto al envejecimiento por se.

Figura 2.



Se representa el patrón de secreción de la FSH y LH durante las etapas reproductiva y postmenopáusica. Se puede observar que en la etapa postmenopáusica predomina la secreción de FSH y se pierde la ciclicidad en cuanto a los picos de máxima secreción de ambas gonadotropinas. En la parte superior del diagrama se representa la pulsatilidad de LH, así como el ritmo circadiano (panel claro día y panel sombreado noche).

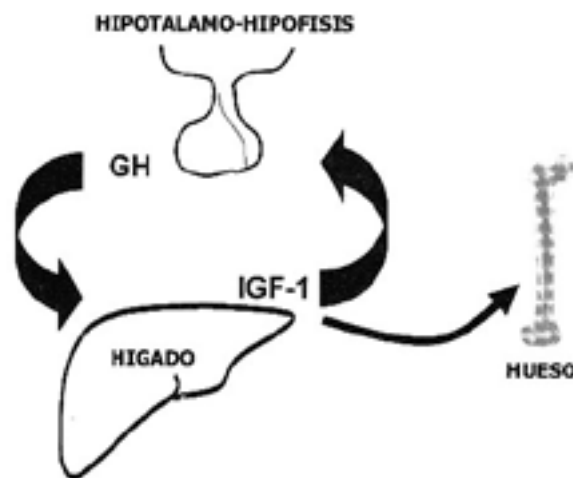
Prolactina (PRL)

La secreción de PRL se regula por la acción inhibitoria de dopamina (DA), aunque otros neurotransmisores y los esteroides sexuales pueden modificar bajo ciertas condiciones la liberación de PRL. El principal efecto biológico de PRL es sobre la glándula mamaria para la producción de leche, pero también se han podido demostrar algunas acciones sobre la respuesta inmunológica y la secreción y acción de insulina. Los niveles de PRL se mantienen prácticamente constantes después de la pubertad, excepto la gran elevación que se presenta si ocurre un embarazo y lactancia; después de la menopausia se observa un decremento progresivo en las concentraciones de PRL, parecida a la que se observa con su hormona gemela que es la GH. En postmenopáusicas que reciben sustitución con estrógenos, se puede notar una elevación en los niveles de PRL hasta alcanzar cifras parecidas a las observadas en mujeres jóvenes.

Eje somatotrópico (somatopausia)

La síntesis y secreción de hormona de crecimiento (GH) en el lóbulo anterior de la hipófisis se regula por dos hormonas hipotálamicas con acción contraria, una estimuladora (GHRH) y una supresora (somatostatina), y a este mecanismo se suman otros factores secundarios como son los neurotransmisores, la ingestión de alimentos, el estrés y el sueño⁵⁻⁶. La GH se produce en mayor cantidad durante el período de sueño y se secreta en forma de pulsos de amplitud y frecuencia regulares; en el hígado se estimula la producción de una proteína con actividad parecida a la de la insulina y por eso se le conoce como "factor insulinoide I" (IGF-I), que se encarga de transmitir el efecto biológico de la GH sobre los tejidos, en donde se encuentran los receptores celulares. Un segmento del receptor se fractura y al pasar a la circulación sirve como una molécula transportadora de la GH, que además simultáneamente controla el metabolismo de la GH (Fig. 3). También se ha considerado que la GH y su relevo biológico, IGF I, poseen una acción directa sobre el foliculo ovárico, actuando prácticamente como otras gonadotropinas, ya que son capaces de intervenir en la esteroidogénesis y la ovulación⁷. La GH alcanza su máxima concentración durante la etapa de la pubertad coincidiendo con el crecimiento estatural; posteriormente la concentración disminuye y así se mantiene hasta la quinta década de la vida que es el momento en que los niveles descienden progresivamente. La GH, a través de la IGF I produce una acción metabólica, esencialmente anabólica en grasa y masa muscular. El descenso en la actividad del eje somatotrópico que acompaña a la senectud se ha considerado como una forma de somatopausia que podía explicar la aparición de una disminución tanto de la masa como de la fuerza muscular, osteoporosis, aumento de la grasa corporal, debilidad generalizada y fragilidad inmunológica. Ha resultado interesante que mujeres menopáusicas que reciben reemplazo hormonal sustitutivo con estrógeno muestran una recuperación en los niveles circulantes de las hormonas del eje somatotrópico y ello se podría interpretar como un efecto indirecto de los estrógenos⁶.

Figura 3.



Los péptidos GHRH y somatostatina controlan la secreción de la hormona de crecimiento (GH). Los sitios de acción de esta hormona son múltiples incluyendo el adipocito, el músculo y el hígado que es el órgano en donde se produce la somatomedina IGF-1, ambas, GH e IGF ejercen la retroalimentación a nivel hipotálamo-hipofisiario.

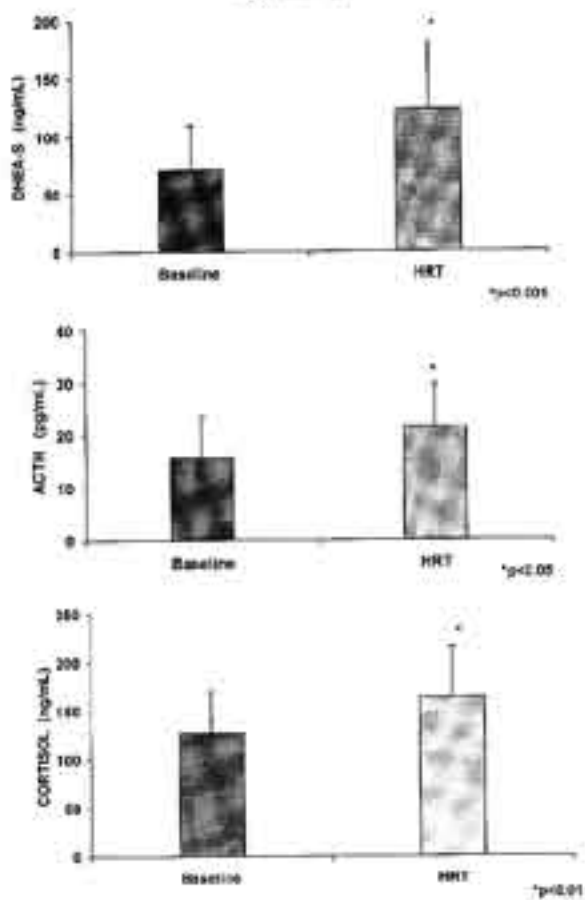
Insulina y metabolismo de lípidos

Se sabe que en la senescencia se presenta cierto grado de intolerancia a los carbohidratos lo cual se ha tratado de explicar por una respuesta disminuida por parte de las células p del páncreas asociada a una resistencia periférica a la acción de la insulina sobre las células receptoras⁸. Esto puede explicar la frecuencia alta de intolerancia a los carbohidratos y la mayor incidencia de diabetes mellitus en la vejez (Fig. 4). En la postmenopausia se ha observado un discreto predominio en la resistencia insulínica y de manera experimental se ha podido demostrar que el tratamiento sustitutivo con estrógenos produce un decremento en los niveles circulantes de insulina y desaparece el estado de resistencia periférico; asimismo se ha observado que diabéticas pueden mejorar su control metabólico con la sustitución hormonal de estrógenos⁶.

Es bien conocido que la menopausia se acompaña de modificación en el riesgo cardiovascular. Durante la etapa reproductiva, la enfermedad coronaria tiene una incidencia menor en el sexo femenino, pero esta diferencia entre el hombre y la mujer disminuye y prácticamente desaparece en la etapa senil. La disminución de la morbi-mortalidad cardiovascular se encuentra explicada en parte por los efectos hormonales sobre los lípidos. El estradiol estimula el catabolismo de las LDL por aumento de la síntesis del receptor de la apolipoproteína B-E. Las HDL, particularmente HDL2, se incrementan por aumento de la síntesis hepática de la apolipoproteína A-I y por disminución de la actividad de la lipasa hepática. Los estrógenos conjugados por vía oral producen un incremento

del HDL-colesterol y una disminución del LDL-colesterol con un menor efecto sobre el colesterol total, sin embargo los efectos pueden variar en función de la vía de administración y de la dosis. Por otra parte, los hormonales progestacionales aumentan el catabolismo de las VLDL y la concentración de las HDL. Sin embargo, el efecto favorable del tratamiento hormonal sustitutivo sobre el riesgo cardiovascular no puede explicarse exclusivamente por las modificaciones en las concentraciones de lípidos, HDL y LDL, existen también otros mecanismos menos conocidos como es el de la acción estrogénica en el endotelio vascular.

Figura 4.



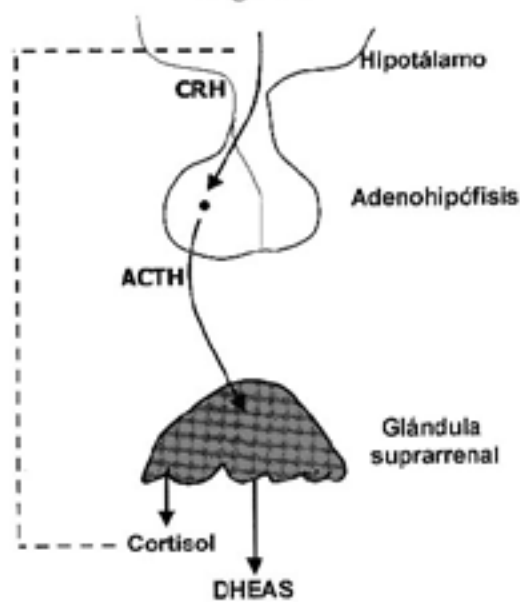
La concentración circulante de ACTH, cortisol, dehidroepiandrosterona sulfatada (DHEAS) decrece con la edad (datos de los autores).

Adrenopausia

Las dos capas de la corteza suprarrenal que trabajan bajo el control de la ACTH son las que sintetizan cortisol y la familia de esteroides que de manera confusa se conoce como "sexuales". El cortisol constituye el factor fisiológico esencial de la regulación de la secreción de ACTH, y de manera secundaria varios neurotransmisores pueden afectar la

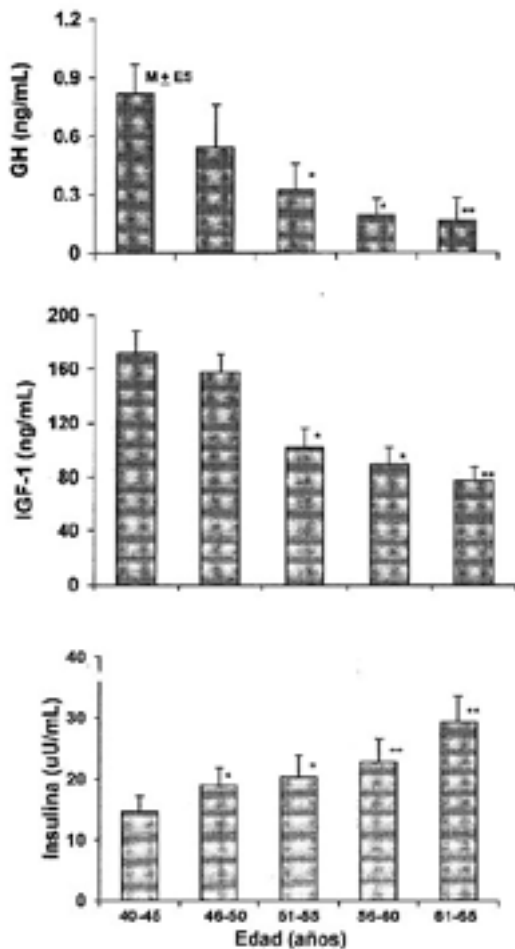
secreción del regulador neurohormonal (CRH) de la ACTH (Fig.5). Aunque existen estudios, realizados en mujeres menopáusicas, con resultados contradictorios, parece que la mayoría demuestra una constancia en los niveles circulantes de ACTH y de cortisol, pero cuando se mide dehidroepiandrosterona (DHEA), que es el esteroide más abundante que se produce en la corteza, se encuentra notablemente disminuido cuando se compara con los niveles observados en mujeres jóvenes (Fig. 6). La suprarrenal produce tanto la DHEA como la forma sulfatada (DHEAS); en la circulación y en particular en el hígado se lleva a cabo una interconversión permanente de las dos formas. A partir de estas formas de DHEA se producen androstendiona y testosterona, y a partir de esta última se producen estrógenos. Los niveles bajos de DHEA que son característicos en la menopausia pueden ser revertidos hasta cifras8 normales con la terapia estrogénica por una acción directa sobre las glándulas suprarrenales ya que no se afectan las concentraciones de ACTH ni cortisol9. La administración por vía oral de DHEA se acompaña de una sensación de bienestar, mejoría en la actividad sexual y aumento en la masa muscular10.

Figura 5.



La CRH es el péptido hipotalámico que controla la secreción de la ACTH que ejerce su acción a nivel suprarrenal para la producción de la DHEAS

Figura 6.



Los niveles de hormona de crecimiento (GH) y somatomedina (IGF-1) descienden con la edad; en cambio las concentraciones de insulina se incrementan. Los datos representan la media \pm el error standard. (tomado de: Fonseca et al., Menopause 1999; 6: 56-60).

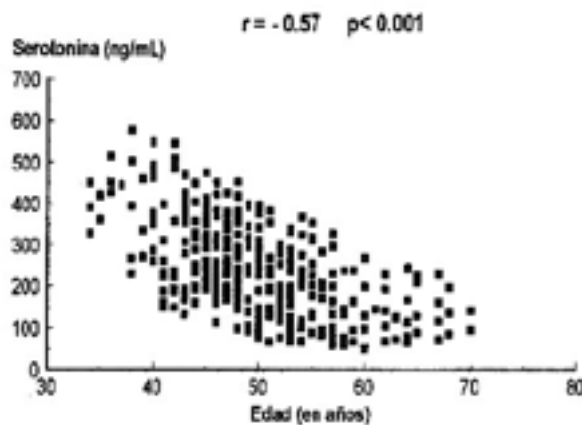
Función tiroidea

Se ha estimado que cerca del 10% de las mujeres postmenopáusicas tienen hipotiroidismo subclínico por lo cual se ha recomendado incluir una determinación bioquímica para detectar la deficiencia tiroidea. El hipotiroidismo puede ser consecuencia de la mayor prevalencia de enfermedad autoinmune en las mujeres o por un decremento en la producción hipofisaria de TSH; asimismo disminuye la conversión periférica de tiroxina a triyodotironina. La elevación moderada de TSH podría sugerir un estado de hipotiroidismo, pero la controversia es cuando se debe administrar terapia sustitutiva, en ausencia de síntomas claros. Lo trascendente es tener en cuenta que con la edad las mujeres pueden presentar hipotiroidismo subclínico.

Neurotransmisores

Las manifestaciones emotivas de atención, sentimentales, cognitivas y alteraciones en la memoria provocó la investigación de la función de los neurotransmisores con relación al decremento en los estrógenos circulantes, ya que con base en experimentos previos se había demostrado que los esteroides sexuales modificaban la función neuronal¹³. Los estudios han revelado que el hipoestrogenismo en la menopausia condiciona un decremento importante en las concentraciones de serotonina y endorfinas, así como disminución menor en los niveles de acetilcolina, ácido gama-amino butírico (Fig. 7). Aún no se encuentran resultados uniformes en cuanto a los cambios en dopamina, epinefrina y norepinefrina. Los estrógenos intervienen en la síntesis de neurotransmisores, recaptura de los mismos y la actividad enzimática que los elimina; asimismo los estrógenos y varios de sus precursores, como son testosterona, DHEA y alopregnenolona, tienen un efecto directo sobre la actividad neuronal y la plasticidad de la glia. Incluso en el área de farmacoterapia se están ensayando compuestos esteroideos relacionados con DHEA y alopregnenolona para el tratamiento de trastornos en la actividad sexual, sensación de bienestar y modificaciones de la memoria. La acción preventiva de estrógenos para el desarrollo del síndrome de Alzheimer se ha ido apoyando cada vez más con estudios clínicos¹⁴⁻¹⁵.

Figura 7.



Los niveles en sangre de serotonina muestran un decremento importante con la edad. (datos de los autores).

Metabolismo del calcio

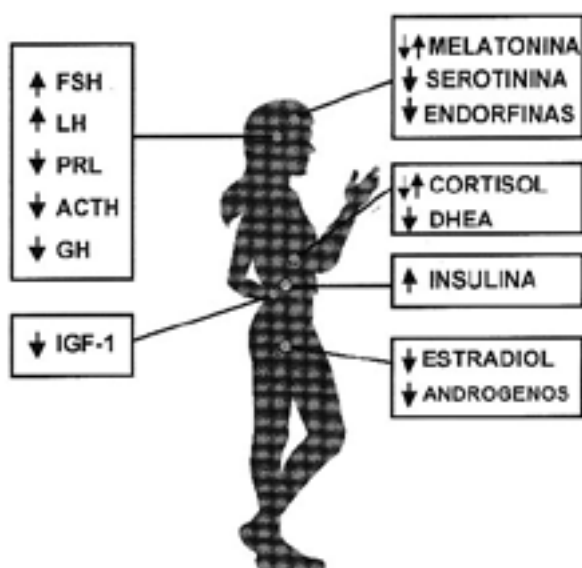
El déficit hormonal de la menopausia se suma a la pérdida ósea producida por el envejecimiento. En la etapa menopáusica se observa un aumento de la remodelación ósea con predominio de la actividad de resorción sobre la formación. Inicialmente se observan todos los marcadores de remodelado óseo aumentados, pero después sólo los marcadores de resorción como las y piridinolinas persisten elevadas. Los estrógenos tienen una potente acción antiresortiva, aunque ya

se han identificado receptores de estradiol en los osteoblastos, aún no se han aclarado completamente los mecanismos de acción estrogénica en el hueso. Durante la menopausia se encuentra una disminución de la absorción intestinal de calcio en paralelo con decremento en la formación de vitamina D; también se puede encontrar, debido al hipoestrogenismo, un decremento en los valores de 1,25 dihidroxivitamina D. En consecuencia, se presenta en compensación una mayor secreción de PTH y mayor resorción ósea de calcio con la consecuente osteoporosis. La estrogénoterapia impide la resorción ósea y la hipersecreción de PTH. Se recomienda que en la valoración clínica de una mujer en menopausia, se determinen los niveles de calcio en sangre, ya que no es infrecuente que se encuentre un estado de hiperparatiroidismo que podría causar debilidad, mialgias y calambres; en caso de hipercalcemia se procede a determinar el nivel de paratohormona (PTH) y si ésta se encuentra normal se puede descartar un trastorno primario de las glándulas paratiroides.

Conclusiones

En la senescencia corren paralelos los procesos de envejecimiento y los cambios en el sistema endocrino; al llegar a cierta edad cada individuo llega con una reserva hormonal diferente y por ello las manifestaciones son variables. Además una deficiencia de cierto territorio hormonal puede afectar a otra área y así agravar la bajareserva que previamente existe (Fig. 8). De acuerdo con este principio la fragilidad y friabilidad de una persona está condicionada por el estado de su reserva hormonal y el impacto que ésta tiene sobre el resto del sistema. La corrección hormonal podría mejorar las condiciones generales y ayudar a una mejor calidad de vida sin que el objetivo sea esencialmente la prolongación de la vida.

Figura 8.



Los cambios en la mujer postmenopáusica ocurren a nivel cerebral por alteración en la producción de neurotransmisores y a nivel hormonal central (hipotálamo-hipofisado) y periférico (glándulas electoras).

Agradecimientos

Apoyado parcialmente por un donativo de la Coordinación de Investigación Médica para programas de postgrado del IMSS. Se agradece la labor editorial de la Srta. Patricia Hernández.

Referencias

1. Jaffe RV. Menopause and aging in Yen SSC, Jaffe RV, Barbieri RL, editors, Reproductive Endocrinology. W.B. Saunders Co, Philadelphia 1999; 301-19
2. Zárate A. Longevidad y menopausia en Zárate A, MacGregor C. Menopausia y Cerebro, Editorial Trillas, México, 1998; 13-18.
3. Marshanil IC, Kerich RP. Gonadotropin-releasing hormone: role of pulsatile secretion in the regulation of reproduction. N Engl J. Med, 1986; 315: 1459-68.
4. Wise P, Kranjnak KM, Kashoon ML. Menopause. the aging of multiple pacemakers. Science 1996; 273: 67-70.
5. Corpas E, Harman S, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. Endocrin Rev 1993; 14:20-39.
6. Fonseca E, Ochoa R, Galván R, Hernández M, Mercado M, Zárate A. Increased serum levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 associated with simultaneous decrease of circulating insulin in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. Menopause 1999; 6: 56-60.
7. Nasu M, Toshitsugu S, Chihara M, Hiraumi M, Kurimoto F, Chihara K. Effect of natural menopause on serum levels of IGF-1 and IGFbinding proteins: relationship with bone mineral density and lipid metabolism in perimenopausal women. Eur J Endocrinol 1997; 136: 608-616.
8. Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, Bush TL. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations PEPI investigators. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions. Diabetes Care 1998; 21: 1589-95.
9. Slayden SM, Brabbe L, Bae S, Potter HD, Azziz R, Parker CR. The effect of 17β-estradiol on adrenocortical sensitivity

- responsiveness and steroidogenesis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 519-24.
10. Mortola F, Yen SC 1990. The effects of oral dehydroepiandrosterone on endocrine metabolic parameters in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 696-704.
11. Mor G, Naftolin F. Estrogen, Menopause and the immune system. *Menopause* 1998; Supl. 1: 4-8.
12. Zárate A, MacGregor G, Basurto L. Fundamento del manejo de la osteoporosis postmenopáusica para evitar el consumismo diagnóstico y terapéutico. *Gac Med Mex*, 1999; 135: 1-5.
13. Ferrari E, Magri F, Migliorati G, Dori D, Molla G, Nescis T, Floravanti M, Soferte SB. Neuroendocrine correlates of the aging brain in humans. *Neuroendocrinology* 1995; 61: 464-70.
14. Petraglia F, Peñalva A, Locateli V, Cocchi D, Paneral AE, Genazzani AR, Müller EE. Effect of gonadectomy and gonadal steroid replacement on pituitary and plasma B-endorphin levels in the rat. *Endocrinology* 1982; 111: 1224-29.
15. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease. *Arch Inter Med* 1996; 156: 2213-17.

Implicaciones funcionales de la localización de dos tipos de receptores de estrógenos en el cerebro

Germán Barón Castañeda, M.D.*

Resumen

Gracias a la amplia difusión que la terapia hormonal de suplencia ha tenido en los últimos años, gran parte de las investigaciones se han dirigido a entender la forma cómo los estrógenos actúan sobre diversos sistemas. Recientemente fue descrito un nuevo tipo de receptor para los estrógenos, denominado el receptor beta. De manera paralela han aparecido una serie de reportes epidemiológicos que sugieren que la terapia de reemplazo estrogénico previene la aparición de enfermedad de Alzheimer. Diversos estudios se han conducido para mostrar los efectos de los estrógenos sobre el sistema nervioso central. Basados en experimentos animales se ha demostrado que los dos tipos de receptores estrogénicos se encuentran localizados en múltiples áreas del cerebro. Inicialmente este hallazgo fue interpretado como que el receptor alfa estaba implicado en funciones reproductivas, mientras que el receptor beta era responsable de las acciones no reproductivas de los estrógenos. El conocimiento actual muestra que ambos receptores están implicados en diversas acciones. Se ha demostrado que a través de ellos los estrógenos ejercen múltiples funciones tales como disminuir la incidencia de depresión, mejorar la memoria, el aprendizaje y evitar el daño ocasionado por radicales libres. Otras acciones no son comprendidas en su totalidad. Estos hallazgos abren las puertas para futuras investigaciones para poder sintetizar el compuesto "ideal" que ejerza el mayor efecto benéfico sobre los diversos sistemas.

Palabras claves: Estrógenos, Receptores de estrógenos, Sistema nervioso central.

Abstract

In past years hormone replacement therapy has been extensively used and its use has conducted a great amount of research focused on trying to understand the way estrogens act over diverse systems. Recently a novel type of estrogen receptor was described, called receptor beta. Likewise, several epidemiological

studies have suggested that estrogen replacement therapy (ERT) prevents Alzheimer's disease. Various studies have addressed the issue of estrogen effects over the central nervous system. Based on animal experiments, it has been described that both types of estrogen receptors are localized in multiple areas of the brain. According to these findings it was suggested that receptor alpha was related to reproductive functions, while receptor beta was responsible for non-reproductive functions of estrogen. Recent knowledge shows that both receptors are involved in different actions. It has been shown that acting on receptors estrogen may decrease the incidence of depression, increase memory and learning tasks and prevent injury due to free radicals. Other effects are not yet completely understood. These data may bring about further research to find the ideal compound which could exert full beneficial effects over different systems.

Key words: Estrogens, Estrogen Receptors, Central Nervous System.

Clásicamente se había considerado que los estrógenos eran hormonas con acciones específicas dirigidas a la reproducción. Gracias a los avances realizados en los últimos veinte años en el campo de la terapia hormonal de suplencia se ha establecido que son diversos los órganos que poseen receptores para estrógenos y por ende múltiples las funciones que esta hormona ejerce en el organismo.

Si bien es cierto que en la década de los setenta se había establecido el mecanismo por el cual se creía actuaban

los estrógenos, en los últimos años los experimentos realizados con moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM's) sugieren que hay pasos intermedios, aún no comprendidos en su totalidad y, que posiblemente el mecanismo de acción de los estrógenos fuera diferente.

Un hallazgo ocasional realizado por el grupo de Kuiper en el instituto Carolinska empieza a cambiar el conocimiento sobre los estrógenos y su receptor. Ellos encuentran en la próstata de ratón un tipo de receptor diferente sobre el cual

también actúan los estrógenos; fue denominado el receptor b. Su trabajo inicial no sólo muestra la diferencia entre los dos tipos de receptores sino también su distribución en diferentes tejidos.1-2

De forma paralela aparecen en la literatura una serie de trabajos epidemiológicos y clínicos que sugieren que la incidencia de enfermedad de Alzheimer es menor en aquellas mujeres usuarias de terapia hormonal de suplencia.3-12 Ya los estudios del grupo de Barbara Sherwin habían mostrado cómo hay una pérdida progresiva de la memoria verbal en la post-menopausia, directamente relacionada con los niveles séricos de estradiol y cómo la suplencia estrogénica es útil para prevenir dicha pérdida.13-18

Estos hallazgos sugieren que los estrógenos pueden jugar un papel fundamental en algunas funciones nerviosas y en este punto radican la importancia y las implicaciones funcionales de la localización de los dos tipos de receptores estrogénicos en el cerebro.

Aunque el receptor alfa y el receptor beta guardan homología en su dominio de unión al DNA, tienen diferencias importantes en el sitio de unión a la hormona. Esto hace que posean afinidad de unión diferente por los diversos compuestos esteroideos, por ejemplo, el receptor a tiene mayor afinidad por el dietilestilbestrol que por el 17 b estradiol y a su vez por el tamoxifeno. El receptor b es más afín por la genisteína que por el tamoxifeno. Esto implica que de acuerdo a la distribución de los receptores en los tejidos, su acción será diferente.

Es reconocido que los estrógenos ejercen su acción a través de la unión con receptores localizados en el interior del núcleo. El efecto final de la unión de la hormona con el receptor es la transcripción de RNA mensajero y por lo tanto, la síntesis proteica. Hoy se sabe que entre estos dos extremos hay una serie de pasos intermedios que explican por qué un compuesto esteroideo puede tener diferentes acciones en diversos tejidos. Al unirse la hormona a su receptor se produce un cambio importante en la conformación espacial del mismo. A su vez, para que se logre la acción, deberá formar-

se un dímero de complejos hormona _ receptor. Este dímero se une a un péptido llamado proteína adaptadora y todo este complejo se fijará al DNA para iniciar la transcripción. Si el esteroide que se ha unido al receptor es diferente, la conformación espacial que adquiera el complejo hormona _ receptor será distinta y, por lo tanto, se unirá a otra proteína adaptadora; el resultado es que se fijará de manera diferente al DNA y por ende la acción biológica resultante no será la misma.19

Algunos de los efectos que ejercen los estrógenos sobre el aparato cardiovascular y sobre la activación del sistema nervioso son muy rápidos y no pueden ser explicados por

su acción a través de receptores. Se ha postulado que existe otra vía por la cual pueden actuar los estrógenos, la "no genómica"; en este caso la presencia de canales de calcio en la superficie celular media el efecto de los estrógenos.20-21

En los últimos años se ha descrito otro tipo de receptores, denominados "receptores relacionados con el receptor de estrógenos", de los cuales se han localizado dos isoformas en el cerebro de rata; han sido identificados como los receptores (g). Hacen parte de la superfamilia de receptores nucleares y se expresan especialmente durante el desarrollo prenatal. La expresión de estos receptores podría estar relacionada con las diferencias que se observan en el desarrollo de áreas específicas del sistema nervioso central en los dos sexos.22

Gran parte de la investigación realizada en los últimos años se ha enfocado a localizar los dos tipos de receptores para estrógenos en el sistema nervioso central. La expresión de ambos es bastante extensa en diversas áreas del cerebro y en las astas dorsales (Tabla 1). Las mismas células no necesariamente expresan los dos tipos de receptores, por lo cual se postula que seguramente tienen acciones diferentes.19

Si bien es cierto que no es fácil demostrar in vivo en humanos la presencia de receptores estrogénicos en el sistema nervioso central, diversos estudios en animales han corrobora-

Tabla 1. Localización de los receptores de estrógenos en el sistema nervioso

Receptor α	Receptor β
Región telencefálica	Núcleo geniculado
Rafé medio	Hipófisis anterior
Hipotálamo	Área preóptica
Región caudal del tallo	Estría terminal
Núcleo arcuado	Amígdala
Regiones CA-1 y CA-3	Lactotrofos
Neuronas GnRH	Hipocampo
Astas dorsales	Astas dorsales

rado su localización en áreas similares. Formas parecidas de expresión se han encontrado en invertebrados y mamíferos por lo cual se puede inferir que seguramente en los humanos sucede algo similar.²³⁻⁴⁷

Luego de describir los dos tipos de receptores estrogénicos y de identificar algunas de sus localizaciones, tanto en el cerebro como fuera de él, se ha tratado de ver qué implicaciones funcionales tienen. Se postuló inicialmente que su actividad era diferente: los receptores a relacionados con funciones reproductivas y los receptores b en aquellas funciones no relacionadas con la reproducción.

Al analizar qué sucede con las funciones reproductivas, se ha observado que los dos tipos de receptores estrogénicos están relacionados con ellas. Nuevamente es necesario remontarse al campo experimental y es así como aparecen trabajos que demuestran que en ausencia de receptor a se altera el comportamiento sexual masculino y femenino conduciendo a la esterilidad, mientras que en ausencia del receptor b sólo se producirá infertilidad.⁴⁸⁻⁴⁹

No hay duda que el receptor a se encuentra localizado en diversos sitios del sistema nervioso central relacionados con la reproducción. Es el tipo de receptor predominante en neuronas productoras de GnRH.²⁵ Se expresa de forma simultánea con neuronas noradrenérgicas en la región más caudal del tallo.²⁷ Este receptor se encuentra presente en la hipófisis, "glándula maestra" en el proceso reproductivo, desde el mismo desarrollo embrionario; inicialmente se localiza en lóbulo intermedio y luego en el anterior.³⁵ En la hipófisis se encuentran expresados los dos tipos de receptores, predominando el a, excepto en la mujer prepúber; esta diferencia aún no tiene explicación.⁵⁰

Los receptores b también se encuentran localizados en sitios relacionados con el sistema reproductivo. Por ejemplo, están presentes en el núcleo geniculado, sitio importante de unión entre los estímulos luminosos y el hipotálamo. Se ha demostrado que el receptor b es responsable de la expresión de genes de prolactina inducidos por estrógenos.⁵⁰

Estos hechos conducen a una primera conclusión. A diferencia de lo que inicialmente se pensó, hoy se cree que los dos tipos de receptores para estrógenos están implicados en las funciones reproductivas.

Como se había mencionado anteriormente, hoy en día se cree que las funciones no reproductivas de los estrógenos sobre el sistema nervioso central son trascendentales. En ellas, al igual que en las funciones reproductivas, están implicados los dos tipos de receptores estrogénicos.

Es conocida la mayor incidencia de depresión en la mujer post-menopáusica, así como el efecto que la suplencia estrogénica tiene al disminuir su aparición. Esta acción es observada gracias al efecto neuromodulador de los estrógenos

sobre la serotonina, neurotransmisor implicado en este trastorno.⁵¹ Se ha demostrado que el receptor a está localizado en el ráfe medio y en las neuronas serotonérgicas. No sólo actúa a este nivel sino que puede afectar la actividad eléctrica del hipotálamo a través de estructuras subcorticales.⁵² En otro sitio donde están expresados los dos tipos de receptores y posiblemente se relacionan también con los efectos de los estrógenos sobre el ánimo y la depresión, es en las zonas CA2 y CA3 del hipocampo, donde se localizan simultáneamente con receptores para la 5-hidroxitriptamina.⁵³

Un punto que ha suscitado gran interés en los últimos años es la relación que existe entre los estrógenos y las funciones de memoria y aprendizaje. Los trabajos realizados por Roberta Díaz Brinton con neuronas de embriones de ratas han mostrado el efecto de esta hormona sobre el crecimiento de axones y dendritas.⁵⁴⁻⁶⁰

Esta es la razón por la cual se cree que es fundamental la localización de receptores en la zona de la amígdala, sitio en el cual residen las neuronas encargadas de estas funciones nerviosas. Se ha identificado la presencia de receptores a en la amígdala de primates. ⁴¹ Aún más, se ha demostrado en ratas como en ausencia de receptores a se compromete el aprendizaje y la manera cómo la suplencia estrogénica mejora la memoria en ratas de mayor edad.⁴⁸

Otro aspecto en el cual posiblemente actúan los estrógenos para proteger el sistema nervioso central es en el daño oxidativo inducido por radicales libres. Al respecto hay que tener en cuenta, en primer lugar, el efecto anti-inflamatorio que poseen los estrógenos. Pero es más importante su acción directa sobre el daño oxidativo. En diseños experimentales se ha demostrado que el receptor b no sólo se encuentra presente en las astas dorsales de la médula, sino que actúa a través de citoquinas como la Bcl-x y la proteína bcl-2, y disminuye el daño ocasionado por lesiones isquémicas.⁶¹ Se ha demostrado cómo también a través de la vía genómica, interactuando con receptores, los estrógenos protegen a las neuronas de la toxicidad inducida por glutamato.⁶²⁻⁶³

El hecho de haber demostrado la presencia de receptores para estrógenos en el cerebro ha abierto la posibilidad de gran cantidad de líneas de investigación. Esto ha conducido a una serie de descubrimientos respecto a posibles acciones de los estrógenos, algunas de las cuales aún no son comprendidas en su totalidad.

Se ha demostrado la presencia de receptores b en el núcleo paraventricular, localizados simultáneamente con oxitocina y vasopresina, por lo cual se postula que los estrógenos podrían tener algún efecto regulador sobre la secreción de estos dos péptidos.⁶⁴ El receptor b también se ha encontrado en la microglia y se cree que, a través de la secreción de citoquinas, puede contribuir a la regulación del sistema inmune del cerebro.⁶⁵ Se ha estudiado también la expresión de receptores en tumores, llegando a la conclusión que en el caso

de los meningiomas el receptor b está presente en el 44%, mientras que el receptor a se encuentra en el 68%. No se sabe si esta expresión diferente podría tener alguna relación con el pronóstico.⁶⁶ Los anteriores datos permiten afirmar que los dos tipos de receptores estrogénicos están implicados en funciones no relacionadas con la reproducción.

Finalmente se puede decir que tanto los receptores a como los b tienen amplia distribución en todo el organismo. Su presencia en el sistema nervioso central se relaciona con múltiples funciones, algunas reproductivas y otras no. Los avances recientes en este campo abren las puertas para futuras investigaciones, de manera que se logre sintetizar el modulador selectivo del receptor de estrógenos ideal para lograr el máximo efecto benéfico en cada sistema.

Referencias

1. Kuiper GG, Shughrue PJ, Merchenthaler I, et al. The estrogen receptor beta subtype: a novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol*, 1998; 19(4): 253-286.
2. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*, 1997; 138(3): 863-870.
3. Barrett-Connor E, Kritiz-Silverstein D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA*. 1993; 269: 2637-2641.
4. Morrison A, Resnick S, Corrada, M, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*. 1996; 46(Suppl 2): 435-436.
5. Kawas C, Resnick S, Morrison A, et al. A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology*. 1997; 48: 1517-1521.
6. Henderson VW. The epidemiology of estrogen replacement therapy and Alzheimer's disease *Neurology*. 1997; 48 (Suppl 7): 27-35.
7. Brenner DE, Kukull WA, Stergachis A, et al. Post-menopausal estrogen replacement therapy and the risk of Alzheimer's disease: a population base case-control study. *Am J Epidemiol*. 1994; 140: 262-267.
8. Henderson VW, Paganini-Hill A, Emanuel CK, et al. Estrogen replacement therapy in older women: comparisons between Alzheimer's disease cases and nondemented control subjects. *Arch Neurol*. 1994; 51: 896-900.
9. Paganini-Hill A, Henderson VW. Estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer's disease. *Arch Intern Med*. 1996; 156: 2213-2217.
10. Mortel KF, Meyer JS. Lack of post-menopausal estrogen replacement therapy and the risk of dementia. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1995; 7: 334-337.
11. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset Alzheimer's disease. *Lancet*. 1996; 348: 429-432.
12. Fillit H, Weinreb H, Cholst I, et al. Observations in preliminary open trial of estradiol therapy for senile dementia (Alzheimer's type). *Psychoneuroendocrinology*. 1986; 11: 337-345.
13. Sherwin BB. Estrogen effects on cognition in menopausal women. *Neurol*. 1997; 48(Suppl 7): 21-26.
14. Vanhulle R, Demol R. A double-blind study into the influence of estriol on a number of psychological test in post-menopausal women. In : Van Keep PA, Greenblatt RB, Albeaux-Fernet M, eds. *Consensus on Menopausal Research*. London: MTP Press. 1976; 94-99.
15. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinol*. 1988; 13: 345-357.
16. Sherwin BB, Philips S. Estrogen and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Ann NY Acad Sci*. 1990; 592: 474-475.
17. Sherwin BB. Affective changes with estrogen and androgen therapy in surgically menopausal women. *J Affect Disord*. 1988; 14: 177-187.
18. Sherwin BB. Estrogen and memory in healthy elderly women and women with Alzheimer's disease. *Menopause Rev*, 1998; 3(Special Issue 2): 20-26.
19. MacDonell D. Mechanism of action of estrogens. En Wyeth-Ayerst International Inc. *The New Science of HRT Meeting*. 1998; 6-9.
20. Moss RL, Gu Q. Estrogen: mechanisms for a rapid action in CA1 hippocampal neurons. *Steroids*, 1999; 64(1-2): 14-21.
21. Gu Q, Korach KS, Moss RL. Rapid action of 17beta estradiol on kainate-induced currents in hippocampal neurons lacking intracellular estrogen receptors. *Endocrinology*, 1999; 140(2): 660-666.

22. Süsens U, Hermans-Borgmeyer I, Borgmeyer U. Alternative splicing and expression of the mouse estrogen receptor-related receptor gamma. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000; 267(2): 532-535.
23. Jacobs EC, Arnold AP, Campagnoni AT. Developmental regulation of the distribution of aromatase and estrogen receptor mRNA-expressing cells in the Zebra Finch brain. *DevNeurosci*, 2000; 21(6): 453-472.
24. Raab H, Karolczak M, Reisert I, et al. Ontogenetic expression and splicing of estrogen receptor-alpha and beta mRNA in the rat midbrain. *Neurosci Lett*, 1999; 275(1): 21-24.
25. Skynner MJ, Sim JA, Herbison AE. Detection of estrogen receptor alpha and beta messenger ribonucleic acids in adult gonadotropin-releasing hormone neurons. *Endocrinology*, 1999; 140(11): 5195-5201.
26. Horvath TL, Diano S, Sakamoto H, et al. Estrogen receptor beta and progesterone receptor mRNA in the intergeniculate leaflet of the female rat. *Brain Res*, 1999; 844(1-2): 196-200.
27. Scott CJ, Rauson JA, Pereira AM, et al. Oestrogen receptors in the brainstem of the female sheep: relationship to noradrenergic cells and cells projecting to the medial preoptic area. *J Neuroendocrinol*, 1999; 11(10): 745-755.
28. Ball GF, Bernard DJ, Foidart A, et al. Steroid sensitive sites in the avian brain: does the distribution of the estrogen receptor alpha and beta types provide insight into their function? *Brain Behav Evol*, 1999; 54(1): 28-40.
29. Bernard DJ, Bentley GE, Balthazar J, et al. Androgen receptor, estrogen receptor alpha, and estrogen receptor beta show distinct patterns of expression in forebrain song control nuclei of European starlings. *Endocrinology*, 1999; 11(7): 481-490.
30. De la Iglesia HO, Blaustein JD, Bittman EL. Oestrogen receptor alpha-immunoreactivity neurons project to the suprachiasmatic nucleus of the female Syrian hamster. *J Neuroendocrinol*, 1999; 11(7): 481-490.
31. Foidart A, Lakaye B, Grisar T, et al. Estrogen receptor-beta in quail: cloning, tissue expression and neuroanatomical distribution. *J Neurobiol*, 1999; 40(3): 327-342.
32. Simonian SX, Spratt DP, Herbison AE. Identification and characterization of estrogen receptor alpha-containing neurons projecting to the vicinity of the gonadotropin-releasing hormone perikarya in the rostral preoptic area of the rat. *J Comp Neurol*, 1999; 411(2): 346-358.
33. Boers J, Gerrits PO, Mijer E, et al. Estrogen receptor-alpha-immunoreactivity neurons in the mesencephalon, pons and medulla oblongata of the female golden hamster. *Neurosci Lett*, 1999; 267(1): 17-20.
34. Haywood SA, Simonian SX, van der Beek EM, et al. Fluctuating estrogen and progesterone receptor in brainstem norepinephrine neurons through the rat estrous cycle. *Endocrinology*, 1999; 140(7): 3255-3263.
35. Pasqualini C, Guivarch D, Boxberg YV, et al. Stage- and region-specific expression of estrogen receptor alpha isoforms during ontogeny of the pituitary gland. *Endocrinology*, 1999; 140(6): 2781-2789.
36. Shughrue P, Lane MV, Merchenthaler I. Biologically active estrogen receptor-beta: evidence from in vivo autoradiographic studies with estrogen receptor alpha-knockout mice. *Endocrinology*, 1999; 140(6): 2613-2620.
37. Azcoitia I, Sierra A, Garcia-Segura LM. Localization of estrogen receptor beta immunoreactivity in astrocytes of the adult rat brain. *Glia*, 1999; 26(3): 260-267.
38. Hileman SM, Handa RJ, Jackson GL. Distribution of estrogen receptor-beta messenger ribonucleic acid in the male sheep hypothalamus. *Biol Reprod*, 1999; 60(6): 1279-1284.
39. Butler JA, Sjöberg M, Coen CW. Evidence for estrogen receptor alpha immunoreactivity in gonadotropin-releasing hormone-expressing neurons. *J Neuroendocrinol*, 1999; 11(5): 331-335.
40. Butler JA, Kailo I, Sjöberg M, et al. Evidence for extensive distribution of oestrogen receptor alpha-immunoreactivity in the cerebral cortex of adult rats. *J Neuroendocrinol*, 1999; 11(5): 325-329.
41. Blurton-Jones MM, Roberts JA, Tuszynski MH. Estrogen receptor immunoreactivity in the adult primate brain: neuronal distribution and association with p75, trkA, and choline acetyltransferase. *J Comp Neurol*, 1999; 405(4): 529-542.
42. Shughrue PJ, Scrimo PJ, Merchenthaler I. Evidence for the colocalization of estrogen receptor-beta mRNA and estrogen receptor-alpha immunoreactivity in neurons of the rat forebrain. *Endocrinology*, 1998; 139(12): 5267-5270.
43. Lakaye B, Foidart A, Grisar T, et al. Partial cloning and

- distribution of estrogen receptor beta in the avian bird. *Neuroreport*, 1998; 9(12): 2743-2748.
44. Tchoudakova A, Pathak S, Callard GV. Molecular cloning of an estrogen receptor beta subtype from the goldfish, *Carassius auratus*. *Gen Comp Endocrinol*, 1999; 113(3): 388-400.
 45. Pau CY, Pau KY, Spies HG. Putative estrogen receptor beta and alpha mRNA expression in male and female rhesus macaques. *Mol Cell Endocrinol*, 1998; 146(1-2): 59-68.
 46. Laflamme N, Nappi RE, Drolet G, et al. Expression and neuropeptidergic characterization of estrogen receptors (ER alpha and ER beta) throughout the rat brain: anatomical evidence of distinct roles of each subtype. *J Neurobiol*, 1998; 36(3): 357-378.
 47. Register TC, Shively CA, Lewis CA. Expression of estrogen receptor alpha and beta transcripts in female monkey hippocampus and hypothalamus. *Neuroreport*, 1998; 9(5): 933-936.
 48. Warner M, Nilsson S, Gustafsson JA. The estrogen receptor family. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1999; 11(3): 249-254.
 49. Rissman EF, Wesinger SR, Fugger HN. Sex with knockout models: behavioral studies of estrogen receptor alpha. *Brain Res*, 1999; 835(1): 80-90.
 50. Mitchner NA, Garlick C, Steinmetz RW, et al. Differential regulation and action of estrogen receptors alpha and beta in GH3 cells. *Endocrinology*, 1999; 140(6): 2651-2658.
 51. Halbreich U. Role of estrogen in post-menopausal depression. *Neurology*, 1997; 48(Suppl 7): 516-520.
 52. Lernath C, Shanabrough M, Horvath TL. Estrogen receptor-alpha in the raphe serotonergic and supramammillary area calretinin-containing neurons of the female rat. *Exp Brain Res*, 1999; 128(3): 417-420.
 53. Osterlund MK, Overstreet DH, Hurd YL. The flinders sensitive line rats, a genetic model of depression, show abnormal serotonin receptor mRNA expression in the brain that is reversed by 17beta-estradiol. *Brain Res Mol Brain Res*, 1999; 74(1-2): 158-166.
 54. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, et al. Ovarian steroids and the brain : implications for cognition and aging. *Neurol*. 1997; 48 (Suppl 7): 8-15.
 55. Brinton RD. Effects of conjugated estrogens on the brain. En Wyeth-Ayerst International Inc. *The New Science of HRT Meeting*. 1998; 26-37.
 56. Brinton RD. 17b-estradiol induction of filipodial growth in cultured hippocampal neurons between minutes of exposure. *Mol Cell Neurosci*. 1993; 28: 383-395.
 57. Brinton RD. The effect of estrogen on neuronal growth and survival. *Medical Assoc Comun*. 1997: 5-8.
 58. Woodlley C, McEwen BS. Estradiol regulates hippocampal dendritic spine density via an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism. *J Neurosci*. 1994; 14: 7680-7687.
 59. Weiland NG. Estradiol selectively regulates agonist binding sites on the N-methyl-D-aspartate receptor complex in the CA1 region of the hippocampus. *Endocrinol*. 1992; 131: 662-668.
 60. Gazzaley AH, Weiland NG, McEwen BS, et al. Differential regulation of NMDAR1 mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus. *J Neurosci*. 1996; 16: 6830-6838.
 61. Ddubal DB, Shughrue PJ, Wilson ME, et al. Estradiol modulates bcl-2 in cerebral ischemia: a potential role for estrogen receptors. *J Neurosci*, 1999; 19(15): 6385-6393.
 62. Singer CA, Rogers KL, Strickland TM, et al. Estrogen protects primary cortical neurons from glutamate toxicity. *Neurosci Lett*, 1996; 212(1): 13-16.
 63. Singer CA, Figueroa-Masot XA, Batcheo RH, et al. The mitogen-activated protein-kinase pathway mediates estrogen neuroprotection after glutamate toxicity in primary cortical neurons. *J Neurosci*, 1999; 19(7): 2455-2463.
 64. Patisaul HB, Whitten PL, Young LJ. Regulation of estrogen receptor beta mRNA in the brain: opposite effects of 17beta-estradiol and the phytoestrogen, coumestrol. *Brain Res Mol Brain Res*, 1999; 67(1): 165-171.
 65. Mor G, Nilsen J, Horvath T, et al. Estrogen and microglia: a regulatory system that affects the brain. *J Neurobiol*, 1999; 40(4): 484-496.
 66. Hilbig A, Barbosa-Coutinho LM. Meningiomas an hormonal receptors. *Immunohistochemical study in typical and non-typical tumors*. *Arq Neuropsiquiatr*, 1998; 56(2): 193-199.

Riesgos y beneficios de la terapia hormonal de sustitución*

Gildardo Gallego Noreña**

Resumen

Se presenta una visión de cómo la concepción de la menopausia ha cambiado de acuerdo con el avance de los conocimientos. En épocas pasadas la menopausia no tenía importancia y en el momento actual, siglo XXI, se considera un fenómeno fisiológico con repercusiones patológicas. Se hace un recuento pormenorizado de las ventajas de la terapia hormonal sobre la mejoría de síntomas vasomotores u oleadas de calor, atrofia urogenital, sexualidad, osteoporosis y riesgo de fracturas, enfermedad coronaria y cardiovascular. Las principales desventajas del uso de la terapia hormonal son el riesgo del cáncer endometrial el cual ha sido superado por la adición del progestágeno en los esquemas cíclico y continuo. Además el cáncer de mama el cual se presenta en la mayoría de usuarias con riesgo relativo de 1.4 a 1.7 después de 10 a 15 años de uso continuo, dicho riesgo es casi igual al riesgo de cáncer de la población general, por lo cual se piensa que son mayores los beneficios que los riesgos.

Palabras claves: Menopausia, Terapia de reemplazo hormonal, Cáncer de endometrio.

Summary

An overview of how menopause concepts have changed thanks to scientific knowledge is presented. During past decades, menopause had no importance at all. Nowadays, it is considered a physiological phenomenon with pathological implications. A detailed review of positive effects of Hormonal Replacement Therapy (HRT) on the improvement of vasomotor symptoms, urogenital atrophy, sexuality, osteoporosis and fractures risk, coronary heart disease and cerebrovascular disease, is discussed. Main drawbacks for HRT use are endometrial carcinoma with the estrogens-only regime, (now almost completely overcome by the addition of gestagens) and breast cancer. For this disease, RR is 1.4-1.7 after 10-15 years of HRT use, risk similar to the one observed in the population not taking HRT. For these reasons, it is generally though HRT benefits outweigh its risks.

Key words: Menopause, Hormone replacement therapy.

Introducción

La menopausia es un período de la vida que está rodeado de controversias. Muchos paradigmas se han construido sobre esa época los cuales lentamente se han reemplazado por paradigmas nuevos.

¿Es la menopausia un proceso normal o una enfermedad? El concepto más relevante en medicina es de que se trata de una enfermedad por deficiencia de estrógenos, hasta el concepto actual de considerarla como una endocrinopatía.

Un concepto más acorde con los conocimientos actuales modernos, es considerar la menopausia como un acontecimiento en la vida de la mujer con repercusiones patológicas.

Este evento fisiológico tiene cambios regresivos que condicionan la aparición de síntomas por agotamiento de la función estrogénica. I

La terapia de reemplazo hormonal (THS) busca restable-

cer el equilibrio hormonal que ha disminuido o se ha perdido, con el fin de aminorar o disminuir las consecuencias inmediatas, mediatas y tardías propias del climaterio. Los beneficios del tratamiento estrogénico han sido ampliamente reconocidos.

Se deben considerar minuciosamente los riesgos y los beneficios para tratar de tener un conocimiento real y tomar una decisión correcta.

Según la doctora An Voda I la menopausia es un proceso natural, ella cuestiona que los criterios usados para evaluar riesgos- beneficios en mujeres enfermas, se usan también para mujeres con procesos normales. En una persona enferma el beneficio de tomar medicamentos supera el riesgo de los efectos colaterales (tóxicos y teratogénicos) de la medicación. En casos de cáncer los beneficios de la terapia o sea la posibilidad de sobrevivir superan los riesgos (efectos tóxicos). En el caso de la menopausia la situación no es tan clara cuando se considera el riesgo- beneficio porque se trata de pacientes sanas.

Se dice que mujeres sanas que usan hormonas tienen estándares más altos de salud, pero no consideran que tales mujeres tienen un riesgo cada vez mayor de adquirir una enfermedad crónica (cáncer de mama, cáncer de endometrio) cuando usan hormonas.

Decidir usar o no hormonas en el período menopáusico es un punto difícil de abordar a la luz de estos conceptos. Se necesita tener un convencimiento adecuado de la utilidad de medicamentos hormonales.

La población en menopausia aumenta progresivamente, en 1990 el 33% de las mujeres de EEUU eran mayores de 50 años, para este año 2000 se calcula en el mundo 719 millones de mujeres mayores de 45 años. Si aceptamos los riesgos de la terapia hormonal suponiendo que solo el 10% la usaran, tendríamos un gran problema de salud pública.

El concepto general actual es que la menopausia es una endocrinopatía y según esto la mayoría de las mujeres son candidatas para la reposición estrogénica. En la década de 1970 la terapia de reposición estrogénica se identificó como una medida para la osteoporosis y en el período de 1980, se demostró

por su uso una disminución de la morbimortalidad cardiovascular. Muchas de las contraindicaciones absolutas para uso de estrógenos hoy son relativas.

Los estrógenos son inseguros e intolerables en un 10% de las mujeres y algunos efectos colaterales como hemorragia, goteo intermenstrual, cefaleas crecientes, hipersensibilidad mamaria etc., no superan los beneficios de la terapia.

Beneficios o ventajas de la terapia de sustitución

Múltiples estudios demuestran el impacto negativo del hipoestrogenismo sobre distintos órganos y tejidos y a su vez demuestran el efecto beneficioso del reemplazo hormonal.

Los beneficios de la terapia de reemplazo hormonal son bien documentados y pueden considerarse a corto, mediano y largo plazo. A corto plazo la acción de la terapia de reemplazo se hace notoria en la disminución de los síntomas vasomotores (bochornos) y en el control de los trastornos de la menstruación, mejoras a nivel urogenital y en la función sexual.

A mediano plazo se encuentra disminución de la pérdida de la masa ósea y mejoría de la relación del colesterol HDL_LDL lo cual se traduce a largo plazo en disminución del riesgo de fracturas y enfermedad cardiovascular.

También se ha documentado su utilidad como preventivo de la enfermedad de Alzheimer y el cáncer de colon.

Varios estudios prospectivos han demostrado que la THS

aumenta la esperanza de vida, se ha estudiado que el riesgo de la mortalidad por diversas causas en usuarias de terapia de reemplazo se reduce en un 20 a 50% en comparación con aquellas que no la reciben.

La terapia hormonal persigue los siguientes objetivos:

- 1- Tratar los síntomas vasomotores.
- 2- Evitar o revertir la atrofia urogenital y de piel.
- 3- Tratar y prevenir los síntomas de la esfera síquica atribuibles al hipoestrogenismo.
- 4- Mejorar la disfunción sexual .
- 5- Prevenir la pérdida acelerada de masa ósea, reducir el riesgo de fracturas y osteoporosis.
- 6- Disminuir la morbimortalidad cardiovascular (prevención primaria y secundaria).

Al cumplir estos objetivos se estaría interviniendo en conseguir mejor calidad de vida. La THS representa de verdad la primera intervención humana exitosa que modifica favorablemente el proceso fisiológico del envejecimiento.

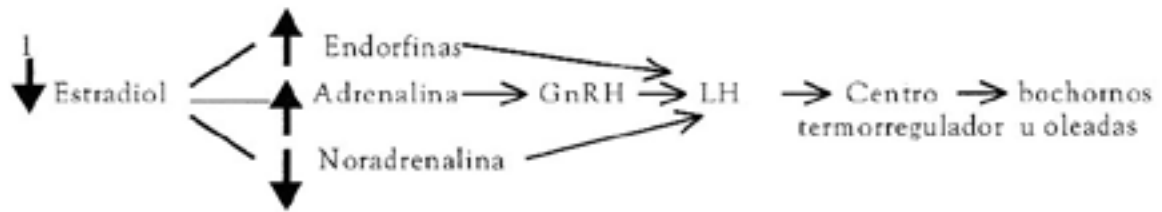
I. Síntomas vasomotores

También se les conoce con el nombre de bochornos, fogajes, sofocaciones u oleadas de calor; constituyen el síntoma más común del climaterio y es la causa por la cual consultan la mayoría de las pacientes. Generalmente, se asocian con sudoración nocturna, parestesias, palpitaciones, taquicardia y mareos. Los síntomas vasomotores se presentan entre un 75 y 85% de las pacientes, se originan por inestabilidad del centro termorregulador del hipotálamo condicionado por menor concentración de estrógenos circulantes. Se relacionan también con los picos elevados de LH, en respuesta a disminución de estrógenos pero aún cuando LH cae se siguen presentando los bochornos.

Al parecer el centro productor de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) tiene relación con el centro termorregulador del hipotálamo modulado por la regulación dopaminérgica, adrenérgica y opioide. La disminución del estrógeno causa aumento de liberación de endorfinas, aumento de adrenalina y disminución de noradrenalina que interactúan con la producción de GnRH y el centro termorregulador y se produce el bochorno. La disminución en la concentración de estrógeno condiciona el bochorno pero el mecanismo de la respuesta no se conoce exactamente.

Una representación esquemática de los conceptos expresados arriba, según el Dr. Carranza2 sería así:

Figura 1



El bochorno se asocia con ansiedad, irritabilidad, presión en la cabeza, hormigueo y cefalea. Se puede aumentar la frecuencia cardíaca y el pulso. Hay sensación de calor interno aunque la temperatura no se aumenta, puede también presentarse sudoración en la parte superior del cuerpo. La frecuencia de estos fenómenos pueden ser 2 a 3 veces por día, hasta varias veces por hora, lo cual ocasiona irritabilidad, ansiedad, insomnio y fatiga.

Los estrógenos bloquean la secuencia de eventos que causan el bochorno, porque basta unos pocos días de reposición estrogénica para observar mejoría.

2. Atrofia urogenital

Muchos trabajos documentan el soporte del estrógeno para el tratamiento, mejoría y desaparición de los síntomas urogenitales de

la menopausia, se mejora la cornificación del epitelio vaginal, también mejora la dispareunia, el sangrado post coito y el síndrome uretral.

Los estrógenos alivian la frecuencia de infecciones vaginales que se presentan por la disminución del pH y colonización por otros microorganismos. Los estrógenos son eficaces en revertir estos trastornos, independiente de la vía de administración y la potencia del preparado. En la mujer con contraindicación para ellos, puede intentarse cremas lubricantes no hormonales o tamoxifeno.

3. Síntomas síquicos

Ampliamente se ha documentado la existencia de síntomas síquicos en la menopausia tales como: irritabilidad, insomnio, disminución de la capacidad de concentración, ansiedad, nerviosismo y depresión. Existe controversia de si éstos síntomas mejoran con el tratamiento estrogénico, porque existen otras causas no biológicas como el estado socioeconómico bajo que produce trastornos ansiosos y síquicos en las mujeres. Ciertos fenómenos culturales como actitudes negativas hacia la menopausia, escaso apoyo social, mala relación de pareja etc, podrían influir para tener cambios psicológicos y depresivos en esta época. Varios autores han comunicado la mejoría de la depresión con estrógenos, se sabe que estos

influyen en la actividad de los neurotransmisores cerebrales de forma muy parecida a los antidepresivos.

Tanto estrógenos como andrógenos tienen receptores específicos en áreas particulares dentro del cerebro donde tienen efecto favorecedor o regulador de la sinapsis. La disminución de estrógenos causa aumento de la MAO (monoaminoxidasa) la cual ocasiona disminución de los neurotransmisores y se asocian con depresión. El diagrama contiguo puede ilustrar más claramente el concepto de la depresión en la menopausia². El tratamiento estrogénico bloquea la producción de la MAO y en cambio los progestágenos aumentan su actividad, razón por la cual dosis elevadas de progesterona aumentan los estados depresivos. Además este último argumento apoya el uso de mínima dosis de progestágeno en pacientes con útero y no se debe dar en pacientes histerectomizadas. (Figura 2)

Conclusión

1. Los estrógenos tienen influencia en la síntesis y acción de neurotransmisores cerebrales en forma semejante al mecanismo de acción de drogas antidepresivas.
2. La disminución de los estrógenos se asocia con aumento de los síntomas psicológicos especialmente en pacientes que tienen otras condiciones climatéricas y culturales agravantes.
3. El tratamiento con estrógenos en mujeres sin depresión, tiene efecto positivo en el estado de ánimo y en algunas funciones cognitivas tales como memoria reciente y razonamiento abstracto.
4. Dosis elevadas de estrógenos pueden disminuir estados depresivos graves
- 5- Las progestinas tienen efectos opuestos a los estrógenos y pueden asociarse al deterioro del estado anímico.³⁻⁴

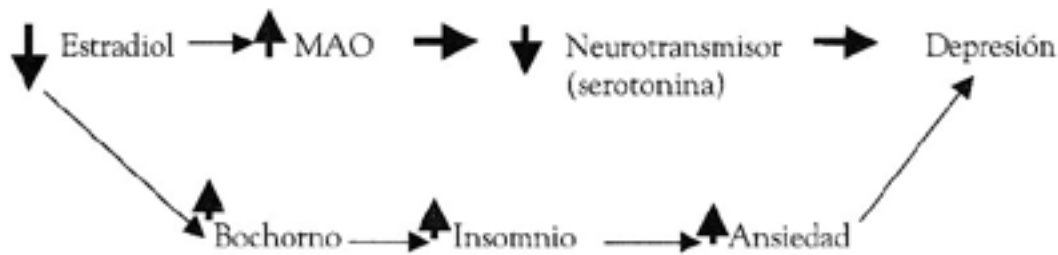
Enfermedad de Alzheimer

Patología degenerativa del cerebro que afecta la memoria, el pensamiento y la conducta, e interfiere con las acti-

vidades diarias habituales. Las pacientes recuerdan sucesos del pasado distante pero no recuerdan lo acontecido minutos antes. Los síntomas ocurren después de los 65 años. Se presentan enredos neurofibrilares en los cuerpos neuronales de la corteza cerebral y el hipocampo. Existe un factor de riesgo muy reconocido como el antecedente familiar. En esta entidad existe deficiencia de acetil colina en el cerebro. Los estrógenos inducen la producción de colina acetil transferasa que es la enzima necesaria para sintetizar acetil colina. El

estrógeno regula las proteínas del crecimiento relacionados con alargamiento del cilindroeje, promueve la formación de sinapsis, tiene acciones antioxidantes y antiinflamatorias. Aumenta los niveles antioxidantes de apolipoproteína E y aumenta el metabolismo y la captación de glucosa cerebral. Las hormonas sexuales juegan un papel importante en el sistema nervioso central del adulto, especialmente en el proceso de formación y remodelación de circuitos neuronales y actividad de neurotransmisores

Figura 2



Por lo tanto los estrógenos previenen la enfermedad de Alzheimer y mejoran las funciones cognitivas en las pacientes que ya la han desarrollado. En 1124 pacientes ancianas dementes se identificaron 167 con enfermedad de Alzheimer y entre las usuarias de estrógenos se redujo el riesgo de la enfermedad en un 60%.^{3,4}

La mayoría de pacientes con enfermedad de Alzheimer son mujeres, los datos epidemiológicos sugieren que existe una disminución del riesgo de enfermedad de Alzheimer cerca del 50% en usuarias de estrógenos

4. Sexualidad en el climaterio

La incidencia de problemas sexuales en la población general es alta y aumenta con la edad. Un estudio de Brandt A (Chile) demostró que el 74% de las mujeres entre los 40 y 44 son sexualmente activas y disminuyen al 40% a la edad de 50 a 60 años. Además la frecuencia de coitos disminuye de 6 a 2.7 mensuales en estos dos grupos.²

La paciente casi nunca aborda el tema de la sexualidad con el médico.

En el comportamiento sexual humano existen dos componentes básicos 1: la libido que tiene que ver con el deseo, fantasía y placer sexual y 2: la potencia que tiene que ver con la congestión pelviana y contracciones orgásmicas. En la posmenopausia debido al hipoestrogenismo se presenta vaginitis atrófica, disminución de la lubricación vaginal y del deseo sexual, existe dolor o dispareunia y luego temor secundario a la relación, razones por las cuales se convierte en un círculo vicioso. Si hay menor irrigación vaginal, no hay congestión durante el coito y por lo tanto se disminuyen las contracciones orgásmicas, hay relajación del piso pélvico, disminución del

tono de músculos perineales y menor respuesta sexual. Además puede haber incontinencia urinaria de esfuerzo.

Los estrógenos mejoran esta situación y rompen el círculo vicioso. Recientemente, se ha demostrado que una combinación de estrógenos con andrógenos tiene mejor respuesta.

Existen pocos estudios que se refieran a la esfera sexual, pues hasta hace algunas décadas la sociedad había condenado a los viejos a la asexualidad y era mal visto cualquier manifestación sexual entre una pareja anciana.

La depresión acompaña fenómenos de la privación hormonal, aunque la pérdida de la libido puede ser manifestación secundaria de la depresión. El estrógeno recomendado debe ser diario. Cuando se asocian andrógenos se aplican 75 mgs intramusculares cada 4 a 5 semanas.^{2,24} Se debe evaluar la calidad afectiva de la relación, porque en parejas en las cuales predominan las hostilidades y resentimientos y es difícil mantener una relación sexual satisfactoria.

En resumen

1. La sexualidad con sus dos componentes libido y potencia se afectan.
2. El número de parejas sexuales activas disminuye con la edad.
3. El hipoestrogenismo es el responsable del deterioro de la potencia sexual (atrofia, falta de lubricación y disminución de irrigación vaginal).
4. La terapia de reemplazo hormonal mejora todos estos trastornos.

5. Casos refractarios a respuesta, se recomienda dar estrógenos y andrógenos.

6. Se debe evaluar el comportamiento y actitudes de la pareja.

5. Osteoporosis y riesgo de fracturas

Epidemiología: La osteoporosis afecta más de 25 millones de mujeres postmenopáusicas y mayores de 45 años en EEUU. Se presentan en este país unas 250.000 fracturas de cadera en dichas mujeres. Se piensa que 33% de las mujeres de raza blanca están en riesgo de fractura de cadera y 25% sufren fracturas vertebrales. Se deduce de estas demandas que el costo es elevadísimo.

La osteoporosis se caracteriza por disminución de masa ósea, alteraciones de la microestructura del hueso lo que le da más fragilidad y riesgo de fracturas. La pérdida de masa ósea es un proceso inherente al envejecimiento en el período postmenopáusico. El hipoestrogenismo de esta época constituye una condición en que la pérdida se acentúa y es mayor que la observada en el varón de la misma edad. Se presenta un balance negativo del calcio.

La pérdida de masa ósea en la postmenopausia es acelerada en un período de 8 a 10 años, se pierde entre 10 y 15% de la cortical y 15 a 20% de la trabecular del hueso, luego de estos años, la velocidad de la pérdida es menor. En los primeros años de la menopausia se afecta el hueso esponjoso a una velocidad promedio de disminución de masa ósea de 2 a 5% por año, el hueso compacto muestra una velocidad de pérdida menor. Las fracturas y sus complicaciones son manifestaciones clínicas de la osteoporosis. Las áreas más típicas son cadera, columna y muñeca, constituyen un impacto negativo en la calidad de vida y en el caso de fracturas de cadera un aumento de la mortalidad.

Se divide la osteoporosis en tipo I o postmenopáusica que ocurre en los primeros 10 a 20 años de postmenopausia, se caracteriza por fractura de huesos esponjosos en cuerpos vertebrales, y fractura de muñecas. Osteoporosis tipo II: caracterizada por fractura de cadera (generalmente después de los 70 años), además pérdida de estatura y xifosis.

Existen un gran número de estados que pueden ser causantes de la osteoporosis o que se constituyen en factores de riesgo, estos son: historia familiar de osteoporosis, sexo femenino, hipoestrogenismo, edad avanzada, raza blanca o amarilla, consumo bajo de calcio durante el crecimiento y desarrollo, inactividad física, consumo excesivo de tabaco, alcohol y cafeína. También ciertas patologías médicas asociadas como: hipertiroidismo, síndrome de mala absorción, Cushing etc.

El tratamiento con estrógenos puede prevenir la pérdida de masa ósea en todas las áreas del esqueleto, siempre que se inicie dentro de un corto espacio de tiempo del comienzo

de la menopausia, antes de que la fase acelerada de pérdida de masa ósea haya sustraído una cantidad apreciable de masa del hueso.

Para que el estrógeno realice una función preventiva se requiere un tratamiento prolongado ya que si éste se interrumpe la pérdida de masa ósea comienza de nuevo, lo cual quiere decir que el efecto persiste mientras dura el tratamiento. Se afirma que la terapia con estrógenos debe ser por lo menos por 10 años para que sea beneficiosa. La terapia estrogénica disminuye la pérdida de masa ósea y el riesgo de fracturas en un 50%. Existen receptores específicos en osteoclastos y osteoblastos. Los estrógenos no logran recuperar la pérdida de masa acumulada, por lo tanto se recomienda iniciar el tratamiento lo más pronto posible con relación con la menopausia.

El tratamiento se debe iniciar cuando se ha diagnosticado clínica o bioquímicamente el déficit estrogénico. Los beneficios de la terapia sobrepasan significativamente los riesgos en mujeres susceptibles de desarrollar osteoporosis.

La evaluación de pacientes con osteoporosis se puede determinar con marcadores bioquímicos, tanto para la enfermedad tipo I como para la tipo II.

Los marcadores relacionados con la función del osteoblasto o formación ósea son: 1- fosfatasa alcalina y su isoenzima: complejo enzimático presente en la membrana del osteoblasto. Dichas enzimas promueven la mineralización del tejido osteoide. 2- Osteocalcina sérica: también conocida como GLA _ proteína ósea, es una proteína no colágena, sintetizada por el osteoblasto e incorporada a la matriz ósea durante el proceso formativo. Después del colágeno constituye la proteína más importante del hueso. 3- Propéptido carboxiterminal del procolágeno I: corresponde a la extensión C terminal de la molécula precursora del colágeno la cual es sintetizada por el osteoblasto. Sus niveles reflejan producción del colágeno joven y por ende función osteoblástica.

Marcadores de resorción ósea: Función osteoclástica:

1. Hidroxiprolina urinaria.
2. Fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR).
3. D-piridinolina y
- 4- Telepéptidos N y C terminales del colágeno. I

El ciclo de remodelamiento óseo se inicia con la actividad del osteoclasto que orada una superficie ósea, la cual posteriormente será rellenada por la acción del osteoblasto. el cual produce tejido osteoide que luego se mineralizará. El acoplamiento de estos dos procesos permite en condiciones normales mantener estable la masa ósea. Las afecciones que causan pérdida del contenido mineral óseo lo hacen por un desbalance del ciclo de remodelamiento óseo bien por un incremento de la fase resorptiva o por disminución de la fase formativa o por combinación de ambos procesos.2, 5-7

El estrógeno es el único tratamiento con el que se ha demostrado disminución del riesgo de fracturas, el riesgo de fracturas de cadera con esta terapia es menor del 1%. Varios estudios, más o menos 46, demostraron prevención de pérdida ósea con la terapia estrogénica.

El beneficio óptimo se obtiene cuando se inicia de inmediato en el período menopáusico. Un estudio cruzado de estrógenos y placebo demostró que las que recibían estrógeno conservaron estable la masa ósea, en cambio las de placebo a los 24 meses perdieron hueso. Por el contrario las que iniciaron con placebo perdieron hueso, pero luego cambiaron a estrógeno, la densidad ósea se estabilizó.

conclusiones

1. Después de la menopausia todas las mujeres inician un período de aceleración de pérdida de masa ósea.
2. Un 25% de las mujeres son perdedoras rápidas de hueso en esta etapa, lo que implica un mayor riesgo de osteoporosis.
3. La THS es la terapia de elección en la prevención de la osteoporosis post menopáusica y logra disminuir el riesgo de fracturas en un 50%.
4. Otras medidas complementarias son el suplemento de calcio, los programas de ejercicio físico, la modificación de los hábitos o conductas que incrementan la pérdida ósea o riesgo de fracturas. 6-7,24

6. Enfermedad cardiovascular

Muchos cambios cardiovasculares en la menopausia se pueden atribuir al proceso del envejecimiento normal y otros se pueden atribuir a la pérdida de la función ovárica y falta de hormonas sexuales. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de la mujer. En EEUU representa el 46% de muertes. Existen factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, estos son: dislipidemias, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus, sedentarismo, antecedentes familiares, obesidad, menopausia, historia familiar de enfermedad cardiovascular, historia previa de dolor torácico, uso crónico de esteroides y ooforectomía bilateral premenopáusica.

Después de 1970 se asoció la menopausia con el aumento de enfermedad cardiovascular, así el infarto del miocardio es la primera causa de mortalidad entre las personas mayores de 50 años en EEUU, seguida de enfermedad cerebrovascular. El cáncer ocupa el tercer lugar en orden de importancia, de otra parte el diagnóstico del cáncer tiende a aumentar con el aumento de esperanza de vida de la población. Según el CDCs (centro para el control de enfermedades) de Atlanta la

probabilidad de morir por evento cardiovascular o cerebrovascular aumenta después de los 55 años, lo que no ocurre con el cáncer por lo que resulta paradójico que exista más preocupación de morir por cáncer que por enfermedad vascular.

En los últimos 20 años se ha observado que las mujeres con terapia de reemplazo hormonal presentan un promedio de reducción del 50% en su riesgo de enfermedad coronaria. La disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular por THS se calcula en 50 %, siendo más notorio el impacto en mujeres con factores de riesgo cardiovascular conocidos, en comparación con los que no lo tienen. Esta protección es el principal factor que explica la disminución en un 40% de la mortalidad global en las mujeres que siguen el tratamiento por 15 años. La enfermedad cardiovascular en la mujer antes de la menopausia es menos frecuente que en el hombre en relación 3/9 y posteriormente al avanzar de edad tienden a igualarse, lo que se consigue a la edad de 70 años.

Varios estudios sobre angiografía coronaria muestran efecto cardioprotector del estrógeno, en ellos se determinó que el riesgo relativo global de la enfermedad coronaria para usuarias frente a no usuarias de estrógenos era de 0,41. También se ha demostrado efecto protector en el accidente vascular cerebral, a pesar de estos estudios significativos aún prevalecen interrogantes sobre efectos cardiovasculares de la terapia estrogénica.⁷

El aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular es el colesterol, sobre éste actúan los estrógenos para producir efecto cardioprotector modificando las lipoproteínas así: bajan el colesterol LDL y aumentan el HDL.⁷

El descenso del colesterol total y del LDL disminuyen el riesgo de la enfermedad cardiovascular. Se discute si el HDL y triglicéridos ejercen efecto beneficioso. Los estrógenos son potentes vasodilatadores arteriales, incluidas las arterias carótidas y coronarias donde actúan como antagonistas de los canales del calcio. Tienen efecto vasodilatador al restablecer la función del endotelio dañado por placas ateromatosas y permitir que se secrete óxido nítrico.

Recientemente, se ha dicho que el estrógeno tiene acción antioxidante de lípidos, lo que podría disminuir los depósitos de LDL en el endotelio vascular y disminuir la resistencia insulínica.

En el estudio de las enfermeras⁸ el empleo de estrógenos redujo la incidencia de enfermedad arterial coronaria y el riesgo relativo fue 0.5 con intervalo de confianza de 95%, en cambio en el estudio de Framingham mostró aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, discrepancia atribuible a edad.

Sournader I, Rajala T⁹ estudian 7.944 mujeres nacidas entre 1923 y 1930 las cuales participan en un programa de detección de cáncer de mama entre 1987 y 1995. A todas se les realizó encuestas y las dividió en usuarias anteriores 757,

usuarias actuales 988 y el resto no usuarias. El seguimiento 8.2 años de duración con terapia estrogénica.

Las usuarias de terapia estrogénica experimentaron reducción de la mortalidad total, mortalidad por accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria. La muerte súbita por enfermedad cardíaca disminuyó. No observó aumento del riesgo de cáncer mamario y observó un discreto aumento de cáncer endometrial. Las nunca usuarias de estrógenos demostraron una mortalidad mayor por enfermedad cerebrovascular y enfermedad coronaria.⁹

En resumen el efecto protector de la terapia estrogénica controla la enfermedad ateromatosa coronaria, provoca cambios favorables en el metabolismo de los lípidos y lipoproteínas, tiene acciones directas sobre la pared arterial: reducción de vasoconstricción, disminuye el depósito de lípidos en la íntima, protege el endotelio, libera sustancias vasoactivas como el óxido nítrico. Estos efectos se pueden agrupar así:

1. Efectos metabólicos: incremento del HDL y disminución del LDL y colesterol total.
2. Mecanismo celular antiaterogénico.
3. Inhibición directa del tono vascular.
4. Modificación del tono simpático.

Desventajas y riesgos

Los efectos desfavorables de los estrógenos son relativamente pocos, se pueden agrupar así:

I. Efectos sobre la coagulación : aumento de factores VII y X, aumento del fibrinógeno, disminución de la antitrombina III, y aumento de agregación plaquetaria, dichos fenómenos traerían un mayor aumento de la enfermedad tromboembólica. Las pacientes con antecedentes de enfermedad tromboembólica tendrían una contraindicación para uso de estrógenos, aunque existen estudios contradictorios al respecto.

2. Efecto sobre el sistema renina angiotensina, los cuales causarían un discreto aumento de la hipertensión.

3. Efecto mineralocorticoide asociado con retención hídrica y aumento de peso. Al normalizarse el equilibrio hidrosalino se normaliza el peso ganado. Los estrógenos vuelven la mujer más activa y rápidamente el peso vuelve a lo normal.

4. Efecto oncogénico (riesgo de cáncer endometrial y cáncer de mama) que describiré en detalle más adelante.

Existen otras desventajas menos frecuentes que reajustando la dosis y controlando otros factores pueden volverse insignificantes:

1. Hemorragias uterinas: es la más frecuente, aparece habitualmente en el período de descamación del tratamiento cíclico y más raramente durante el curso del mismo. La intensidad de la hemorragia disminuye al avanzar la edad y disminuye con el uso de la terapia continua. Puede originar inquietud a la paciente y constituirse en causa de abandono del tratamiento. La hemorragia que se presenta en el período de descamación no es preocupante en cambio si ocurre en el curso del tratamiento obliga a estudio del endometrio con ecografía y biopsia endometrial.

2. Aumento en la frecuencia de la histerectomía: se ha calculado una frecuencia mayor de histerectomía en mujeres con terapia frente a mujeres postmenopáusicas sin terapia.

3. Colelitiasis: Estudios recientes no han demostrado aumento en incidencia de colelitiasis. Se ha dicho que los estrógenos se eliminan por la bilis, lo que unido a cierto grado de colestasis puede predisponer a litiasis.

Contraindicaciones absolutas de estrógenos

1. Neoplasia estrógeno dependiente.
2. Sangrado uterino de causa desconocida.
3. Trombosis vascular reciente con o sin embolia.
4. Insuficiencia hepática aguda.
5. Enfermedad vascular cerebral hemorrágica o trombótica posterior al uso de estrógenos.

Contraindicaciones relativas

1. Antecedente de neoplasia estrógeno dependiente
2. Hepatopatía crónica
3. Leiomiomas de grandes elementos
4. Endometriosis
5. Antecedente de tromboflebitis o tromboembolia
6. Evento vascular cerebral
7. Infarto agudo del miocardio reciente
8. Enfermedad pancreática
9. Enfermedad vascular
10. Mastopatía quística
11. Hiperlipidemia familiar.

Riesgo oncológico

Los riesgos oncológicos principales de la terapia hormonal de sustitución son riesgo de cáncer endometrial y cáncer de mama.

Cáncer endometrial

Un estímulo estrogénico sostenido y no opuesto por progestágenos desempeña un papel importante en el origen de un adenocarcinoma de endometrio o de sus precursores como la hiperplasia simple y la hiperplasia atípica adenomatosa.

El carcinoma de endometrio es considerado como una hiperplasia hormonodependiente. Existen dos tipos de carcinoma de endometrio: Uno hormonodependiente altamente asociado a concentraciones altas de estrógenos o en aquellas pacientes con rasgos predisponentes como obesidad, diabetes, hipertensión y uso de estrógenos sin oposición de progesterona. En el carcinoma endometrial secundario a uso de estrógenos la paciente tiene caracteres fenotípicos diferentes a los clásicos, puede ser delgada, no hipertensa y no presentar diabetes. Además histológicamente se caracteriza por ser bien diferenciado, limitado al endometrio, superficialmente invasor y tiene buen pronóstico.

El otro tipo de carcinoma no es hormonodependiente, se origina en un endometrio atrófico sin la influencia hormonal directa. Se relaciona con edad avanzada, deficiencias en la inmunidad y es muy indiferenciado.

El riesgo de producción de carcinoma endometrial por uso de estrógenos depende de la dosis empleada y la duración del tratamiento. El riesgo varía entre 1.7 y 15.

El riesgo relativo de cáncer disminuye con el agregado de progesterona, alcanzando cifras similares o inferiores que las de las mujeres que nunca han recibido hormonoterapia. Las progesteronas disminuyen la mitosis e inducen transformación secretora y descamación endometrial. Para evitar la hiperplasia la adición de progesterona debe ser entre 12 y 14 días.

Una modalidad terapéutica que busca disminuir la hiperplasia y lograr inducir la amenorrea es dar medicación con estrógenos y progesterona continuos sin descanso, aunque a veces se presenta sangrados en pintas inter-menstruales o spotting.

El riesgo de cáncer endometrial aumenta con la obesidad un sobrepeso de 10 a 12 kilogramos, el riesgo es 3 veces mayor y se puede incrementar hasta 10 veces más cuando el sobrepeso es mayor que el antes citado.

El estrógeno estimula la división celular endometrial, la proliferación celular porque el estrógeno sérico está incrementado, debido a la conversión periférica de andrógenos suprarrenales a estrógenos, asociado a disminución de globulina transportadora de estrógenos, lo que condiciona una mayor cantidad de estrógenos biodisponible. Existe aumento de factor de crecimiento epidérmico el cual estimula la proliferación del estroma endometrial.¹⁰

Terapia de reemplazo hormonal en pacientes tratadas por cáncer endometrial

No existen datos específicos que permitan recomendar terapia estrogénica en pacientes tratadas por cáncer endometrial.

El Colegio Americano de ginecólogos y obstetras dice que las pacientes con historia de cáncer endometrial pueden recibir estrógenos, con las mismas indicaciones habituales de su uso y siempre que la paciente asuma sus riesgos.

Si la paciente no tiene evidencia de enfermedad la terapia estrogénica no debe inducir una recidiva. Si la paciente posee células tumorales estrógeno dependientes puede evidenciar una recidiva más precoz.

Los factores pronósticos del cáncer endometrial conocidos como invasión miometrial, grado diferenciación y subtipo histológico ayudan a determinar el riesgo de persistencia tumoral y ayudan a tomar la decisión de dar terapia hormonal. Generalmente una paciente intervenida por cáncer endometrial en etapa I no tendría inconveniente para recibir estrógenos. Una neoplasia bien diferenciada endometriode y con invasión superficial el riesgo de recidiva será del 5 %. Si la invasión miometrial es del 50% el riesgo se aumenta a 15%, pero si es del tipo papilar seroso el riesgo aumenta hasta 50%. Se desconoce la necesidad o beneficio de agregar agentes progestacionales a la estrogénoterapia para pacientes histerectomizadas por cáncer endometrial.¹¹

El riesgo de cáncer endometrial se reduce si:

1. El estrógeno se asocia a progestágeno
2. Si la progesterona se usa por 12 a 14 días cada mes.

Cáncer de mama

La acción de los estrógenos sobre el tejido mamario es el estímulo de la proliferación del sistema ductal. Hoy en día hay un gran dilema en cuanto al cáncer de mama y el uso de estrógenos. El médico se puede ver limitado al prescribirlos y la paciente a tomarlos.

Se ha demostrado una relación positiva entre el uso de estrógenos y el riesgo de cáncer mamario. Varios estudios han demostrado esta asociación, lo mismo que varios meta-análisis. El riesgo ha sido valorado entre 1.5 y 2.5. Otros meta-análisis igualmente numerosos muestran lo contrario o sea una disminución en la probabilidad de cáncer mamario, ello indica que no hay relación consistente entre la suplencia estrogénica y el cáncer de mama. Otros estudios no han encontrado que los estrógenos aumenten el riesgo de cáncer mamario. Se necesitan otros estudios prospectivos cuidadosamente elaborados para obtener mayor información.¹²⁻¹⁵

Se sabe que el estrógeno estimula la actividad proliferativa del epitelio ductal. Dicha actividad tiene un efecto significativo en el riesgo de cáncer mamario y es considerada de importancia crítica para la carcinogénesis. Sin embargo, existe poco conocimiento sobre el mecanismo de control de proliferación del epitelio ductal y el efecto de estrógenos y progesterona sobre la mama. Altas dosis de progestágenos

bloquean la acción del estrógeno. En contraste con el cáncer endometrial la adición de un progestágeno a la terapia estrogénica no reduce el riesgo de cáncer mamario. Hay evidencias de que el uso de progestágeno como parte de la terapia hormonal de reemplazo está relacionado con un incremento y no una disminución en el riesgo de desarrollar cáncer mamario.

La doctora Trudy Bush de la universidad de Mariland de EEUU hace una revisión de la relación de estrógenos y cáncer de mama comenta que la mayoría de estudios epidemiológicos demuestran hasta la saciedad que la primera causa de muerte es la enfermedad cardiovascular y luego el cáncer de mama, dice que desde 1987 mueren más mujeres por cáncer de pulmón que por cáncer de mama.

Según estudios de Dupont y Page (1991) y un estudio de Henrich¹⁷, se ha observado que mujeres sanas y sin historia familiar de cáncer de mama o antecedente de riesgo para cáncer de mama, la estrogenoterapia de corto plazo (hasta 7 años) y usando dosis bajas por vía oral (0.625 mgs de estrógenos) no aumentaría en forma significativa el riesgo de cáncer mamario. Se requiere hacer algunas consideraciones sobre los componentes hormonales que se dan en la terapia hormonal y los constituyentes de los anticonceptivos hormonales combinados; ambos componentes estrógenos y progesterona tienen un potencial carcinogénico. ^{16,17} Varios estudios sobre anticonceptivos no demuestran relación entre ellos y cáncer mamario, antes por el contrario protegen de lesiones benignas y cáncer de mama, pero en 1996 el grupo colaborativo sobre factor hormonal en cáncer de mama informa un riesgo relativo en usuarias de anticonceptivos que disminuye al suspender el uso.¹⁸

Un análisis de estos estudios demuestran algunas contradicciones por lo sesgado de la muestra, el número de pacientes, los años de uso y el tipo de componente hormonal administrado. Algunos meta-análisis informan de los riesgos de la terapia estrogénica. Los principales son:

1. Meta-análisis de Dupont y Page Publicado en 1991¹⁶: Ellos no encontraron evidencia de riesgo de cáncer mamario después de uso estrogénico, inclusive después de largo plazo de usar THS en un grupo de pacientes con enfermedad benigna. Concluyen que esta condición no debe ser contraindicación para uso prolongado de estrogenoterapia sustitutiva.

2. Meta-análisis de Amstrong , publicado en el Journal of Medicine 1988, estudia 23.000 mujeres usuarias de THS , concluye que el uso de estrógenos no aumenta el riesgo de cáncer mamario.¹⁹

3. Meta-análisis de Steimberg, publicado en JAMA en 1991, concluye que el riesgo no parece aumentar en el grupo de mujeres que usan estrógenos hasta por 7 años, de ahí en adelante el riesgo aumenta

hasta tener significación estadística después de 10 a 15 años. Este riesgo va de 1.5 a 3.4 cuando existe historia familiar. Cuestiona si este riesgo es realmente significativo o no será el mismo riesgo de la población general.²⁰

4. Estudio de Colditz o de las enfermeras, reciente y de gran difusión, iniciado en 1976 y publicado en New England Journal of Medicine 1995, demuestra que existe elevación del riesgo de cáncer mamario en mujeres postmenopáusicas sometidas a THS cuando la terapia se prolonga por más de 5 años, alcanzando riesgos de 1.7 mujeres mayores de 55 años, ellos siguieron más de 32.000 mujeres.

Este estudio concluye los hallazgos dividiéndolos en dos categorías :1- Malas noticias y 2- Buenas noticias.

Malas noticias: El riesgo vinculado a la THS combinado no es más malo que el encontrado por la terapia de reemplazo solo. El aumento del riesgo se ha observado tanto en relación con la morbilidad como en la mortalidad del cáncer mamario.

Buenas noticias: 1-El riesgo no aumentó significativamente en los primeros 5 años. 2- No hay mayor aumento con el uso prolongado 3- Después de suspender la THS, incluso después de uso prolongado, el riesgo de cáncer regresa a su nivel normal en un plazo de 2 años.⁸

5. Meta-análisis de Valery Berryl de EEUU, demuestra que la suplencia hormonal estrogénica se relaciona con un aumento del 30% del riesgo de desarrollar cáncer mamario cuando se usa por más de 5 años.

El estudio de Person I, Thurfjell, publicado en Internal Journal of Cancer 1997. Confirma un significativo aumento del riesgo, cuando la ingesta fue por más de 10 años: 2.6 e hipotéticamente el riesgo se aumentaría cuando se adiciona progesterona.²¹

Ya se ha dicho que la progesterona puede tener efecto sinérgico con el estrógeno sobre la mama y que no sólo reduce el riesgo sino que lo aumenta.

Lo que si se sabe es que el cáncer mamario descubierto en usuarias de THS son tumores menos invasores, más pequeños y el diagnóstico es precoz ya que estas pacientes están más sometidas a supervisión clínica y mamográfica, lo cual ocasiona algún tipo de sesgo en estos estudios al sacar sus conclusiones.

La mayoría de estudios muestran un incremento de leve a moderado del riesgo de cáncer mamario por THS. El médico en conjunto con la paciente debe discutir la propuesta de iniciar terapia de reemplazo hormonal a la luz de conoci-

mientos actuales y la propia paciente debe conocer riesgos y beneficios, así podrá elegir.

THS en pacientes tratadas por cáncer de mama

Algunas publicaciones postulan el empleo de THS en pacientes tratadas por cáncer de mama con resultados favorables y que no muestran aumento del riesgo de recidiva o de metástasis y la sobrevida no se afecta. Muchos médicos tienden a asumir conductas conservadoras o no dar terapia de suplencia estrogénica cuando se trata de pacientes con antecedentes de hiperplasia ductal atípica y cáncer mamario, pues se desconoce si dicha historia modifica la relación riesgo-beneficio.

Una encuesta en EEUU en 1992 mostró que 27% de mujeres con antecedente de cáncer mamario tenían alguna razón de peso para iniciar THS, de éstas el 8% decidió iniciar terapia pese a recomendaciones contrarias. De suerte que hoy en día muchas mujeres son concientes de que el riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis es tan temible como el cáncer de mama. De otra parte muchos autores recomiendan esperar un poco más los informes de estudios bien controlados con el fin de aconsejar a las pacientes el uso de terapia hormonal de reemplazo.^{22,23}

Conclusión

Se sabe que hay algunas desventajas conocidas, sospechadas y temidas de la terapia estrogénica, además faltan más estudios que documenten el beneficio cardioprotector. La prescripción de la terapia aún no tiene una aceptación universal. Se estima que del 20% de mujeres a quienes se prescribe la THS en Estados Unidos menos del 40% continúa con el tratamiento durante más de un año.

El estudio de las enfermeras al demostrar un aumento del riesgo tuvo un efecto adverso sobre los índices de prescripción y cumplimiento de la terapia estrogénica en el futuro.

Falta mucho por encontrar el perfil del estrógeno ideal para terapia crónica de mujeres menopáusicas con la cual los beneficios sean superiores a los riesgos.

Referencias

1. Voda, A. Menopausia un punto de vista normal, *Clinic Obstet Ginecol* 1992; 4: 877-86.
2. Carranza L.S. Atención integral del Climaterio, McGraw Hill, Interamericana, México, 1998; 65: 311.
3. Paganini, A. Enfermedad de Alzheimer en las mujeres, *Mundo Médico*, 1998; 14(10): 21-30
4. Enfermedad de Alzheimer y Estrógenos. Controversias en *Ginecología y Obstetricia*, 1988; 2(13): 43-46.
5. Ravnikar, V. Tratamiento hormonal de la osteoporosis, *Clinic Obstet Ginecol*, 1992; 4: 867-875.
6. Barón G. Menopausia conceptos básicos, *Controversias en Ginecología y Obstetricia*, 1999; 4(20): 24-43.
7. Palacios, S. Climaterio y Menopausia, Editorial MP Mirpal, Madrid, Fascículo 4, 1993; 241-262
8. Golditz G.A, Hankinson S.E, Hunter David J, Willett Walter C, Manson Joann E, Stamper Meir J, Hennekens Charles, Rosner Bernard and Speizer F. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N England J Med* 1995; 332: 1589-1593.
9. Sournarder I, Rajala T, Raiha I. Morbimortalidad y mortalidad cardiovascular y por cáncer y muerte súbita cardíaca en mujeres postmenopáusicas en terapia de reemplazo estrogénica. *Lancet* 1979; 298: 352.
10. Thom MH, White PJ, Williams RM, Sturdee DW, Paterson MEL, Wade-Evans T, Studd JWW. Prevention and Treatment of endometrial disease in climateric women receiving oestrogen therapy. *Lancet* 1979; Sbre 1: 455-557.
11. Creasmen WT, Henderson D, Hinshaw W, Clarke Pearson DL. Estrogens replacement therapy in the patient treated for endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 1986; 67: 326.
12. Bergkvist L, Adami HO. The risk of breast cancer after estrogen and progestine replacement. *N England Med.* 1989; 321: 293-297.
13. Barret Oconor, E. Hormone replacement and Cancer. *Brit Med Bull* 1992; 48: 345-355.
14. Cifuentes I., Menendez C., Von Helde S. Terapia de reemplazo hormonal y mortalidad, *Rev Iberoamericana de Revisiones en Menopausia* 1998; 0: 18-23.
15. Bonnier P, Romain S, Giacolone L, Laffargue F. Clinical and biologic prognostic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. *Obstet. Gynecol.* 1995; 85(1): 11-17.
16. Dupont W, Page DL. Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. *Arch Int Med* 1991; 151: 67.
17. Henrich JB. The postmenopausal estrogen breast cancer controversy *JAMA* 1992; 268: 1900.
18. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer, breast cancer and hormonal contraceptives. *Lancet* 1996; 347: 1713-1727.
19. Armstrong BK. Oestrogen therapy after the menopause boon or

- bane Med J Aust 1988; 148: 213-4.
20. Steinberg KK., Thacker SB. A Meta-analysis of effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. JAMA. 1991; 265: 1985-1990.
21. Persons I., Thurfjell E., Bergstrom R., Holmberg L. Int J Cancer. 1997; 72: 758-61.
22. Wile AG., Opfell RW. Hormone replacement in previously treated breast cancer patients. Am J Surgery 1993; 165: 372-375.
23. Marchant D. Estrogen replacement therapy after breast cancer, risk versus benefit. Cancer 1993; 71(Suppl 6): 2169-2176.
24. Blumel MJ. Manual de consulta rápida. Editado Fundación Prosam. Santiago de Chile. Junio 1998.

Acción tejido específica de la tibolona: humor y libido

Santiago Palacios*

RESUMEN

El descubrimiento de la tibolona se debió a la búsqueda de una alternativa a la terapia de reemplazo hormonal (TRH) clásica, de una sustancia que ofreciendo a la mujer postmenopáusica los beneficios de esta terapia no produjese los riesgos y principales efectos colaterales que pueden asociarse a dicho tratamiento. La tibolona u Org OD 14, un esteroide estructuralmente relacionado con derivados de la 19-nortestosterona como el noretinodrel y la noretisterona que tiene una triple actividad hormonal estrogénica, androgénica y progestagénica. El efecto hormonal que produce depende del tejido en el que actúe, es decir en unos tejidos actuará como un estrógeno y producirá efectos agonistas estrogénicos, y en otros actuará como un gestágeno o como un andrógeno y producirá los correspondientes efectos hormonales. Su perfil de actuación resultará pues de la suma de sus distintos efectos hormonales en los diferentes órganos y tejidos en los que actúa. Es por esto por lo que se dice que la tibolona es una molécula de Acción Tejido Específica (ATE).

Sin lugar a dudas, el humor y la sexualidad representan dos de los motivos más frecuentes de consulta de las mujeres clímatéricas. El poder disponer de un fármaco eficaz para estos problemas nos da la posibilidad de poder mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes.

Palabras claves: Tibolona, Acción Tejido Específica; Humor, Alteraciones de la libido, Calidad de vida, Menopausia, Terapia hormonal de sustitución.

SUMMARY

Discovery of Tibolone emerged from research for an alternative to traditional hormone replacement therapy (HRT). Looking for a substance which could offer postmenopausal women all the benefits of HRT while being free of its risks and side effects. For that purpose, Tibolone (ORG-00-14), was created. Tibolone is

an steroid chemically related to 19-noretisterone compounds, such as noretinodrel and noretisterone. It has a triple hormonal activity (estrogen, androgen and progesterone). Its hormonal effect depends on the target tissues, being estrogen-agonistic sometimes and androgenic or progestational in other tissues, with corresponding hormonal effects. The action profile of Tibolone will depend on the sum of the different hormonal effects exerted at the different organs and tissues it acts upon. For that reason, Tibolone is said to be a "Tissue Specific Action" molecule. Humor and libido disturbances are truly frequent complaints during menopause. It is then very rewarding to know we can count on Tibolone for the improvement of postmenopausal health.

Key words: Tibolone, Tissue Specific Action, Humor, Libido disturbances, Postmenopausal health, Menopause, Hormonal Replacement Therapy (HRT).

1. Introducción

El descubrimiento de la tibolona se debió a la búsqueda de una alternativa a la terapia de reemplazo hormonal (TRH) clásica, de una sustancia que ofreciendo a la mujer posmenopáusica los beneficios de esta terapia no produjese los riesgos y principales efectos colaterales que pueden asociarse a dicho tratamiento. Con este espíritu se diseñó la tibolona u Org OD 14, un esteroide estructuralmente relacionado con

derivados de la 19-nortestosterona, como el noretinodrel y la noretisterona, que tiene una triple actividad hormonal estrogénica, androgénica y progestagénica. El efecto hormonal que produce este esteroide depende del tejido en el que actúe, es decir en unos tejidos actuará como un estrógeno y producirá efectos agonistas estrogénicos, y en otros actuará como un gestágeno o como un andrógeno y producirá los correspondientes efectos hormonales. Su perfil de actuación resultará pues de la suma de sus distintos efectos hormonales

en los diferentes órganos y tejidos en los que actúa. Es por esto por lo que se dice que la tibolona es una molécula de Acción Tejido Específica (ATE).

Sin lugar a dudas, el humor y la sexualidad representan dos de los motivos más frecuentes de consulta de las mujeres climatéricas. El poder disponer de un fármaco eficaz para estos problemas nos da la posibilidad de poder mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes.

2. Mecanismos sugeridos para la actividad tisular específica de la Tibolona

Al intentar entender cómo la tibolona ejerce una actividad tisular específica hay que recordar en primer lugar que la acción tisular de las hormonas esteroideas se debe no sólo a su unión al receptor esteroideo y a las propiedades intrínsecas de la sustancia en cuestión para actuar de una forma u otra, sino también a la intervención de otros factores que van a regular la respuesta celular como son la afinidad de la sustancia por el receptor, la distribución y concentración de los distintos receptores esteroideos en los distintos tejidos, los cofactores, codepresores y los factores de transcripción específicos de cada tejido, y que también se debe en parte al metabolismo de dicha sustancia¹.

Puede decirse por tanto que la especificidad tisular de Org OD 14 va a depender fundamentalmente de la interacción de dos mecanismos fisiológicos principales, uno bioquímico, el metabolismo de la tibolona, y el otro genético, a través de su unión con el receptor esteroideo. Sin embargo, es posible que en cada tejido predomine un mecanismo. Por ejemplo el metabolismo parece jugar un papel de gran importancia en la especificidad de acción de la tibolona en el endometrio, mientras que en otros tejidos como en el hueso, en el que ejerce una acción fundamentalmente estrogénica, lo haría casi exclusivamente a través de la activación del receptor estrogénico².

La tibolona tras su administración oral se metaboliza en el organismo en tres moléculas esteroideas diferentes, los metabolitos 3a-OH y 3b-OH, y el isómero D4, que presentarán, al menos en teoría, una distinta especificidad y afinidad de unión al receptor esteroideo. Por lo tanto la acción de Org OD 14 dependerá no sólo de la interacción de la propia molécula de tibolona con el receptor, y de los otros factores anteriormente mencionados, sino también de la interacción de cada uno de estos metabolitos con los receptores a los que se unen. Y lo que es más importante, ya que la tibolona puede ser también metabolizada a nivel del órgano diana, su acción en cada tejido dependerá en gran parte del metabolismo local y/o del metabolito predominante en ese tejido. Es decir, a nivel tisular se producirá un metabolismo específico que dará lugar a una respuesta tisular específica que determinará a su vez una respuesta clínica específica.

3. Humor

En la aparición y severidad de la sintomatología climatérica se han implicado tres tipos de factores: el déficit y desequilibrio hormonal que causa la mayoría de los síntomas agudos y que dependiendo de su forma de aparición, gradual o brusca como en la doble anexectomía, pueden llegar a ser muy molestos e incluso interferir con el ritmo de vida de la mujer que las sufre. Por otro lado, los factores socioculturales, que pueden determinar al menos en parte cómo vive la mujer esta sintomatología. Y por último los factores psicológicos que van a influir en cómo la mujer contempla y acepta esta etapa de transición y los síntomas y signos asociados al déficit hormonal³.

Según los datos aportados por el estudio epidemiológico español⁴ casi el 60% de las españolas entrevistadas (n=2.289) tenían más de 5 sofocos al día y casi el 64% tenían sudoraciones nocturnas. Las causas más frecuentes por las que estas mujeres acudieron a la consulta fueron: obtener una mejoría de los sofocos (66%), prevenir la osteoporosis (60%) y mejorar el estado de ánimo o humor (38%). Por lo tanto más de la tercera parte de las pacientes acuden a consulta quejándose de alteraciones en el humor.

3.1. Menopausia y cambios de humor

La interrelación entre síntomas vasomotores y síntomas psicológicos asociados a la menopausia permanece sin ser aclarado. No existen evidencias que demuestren que la menopausia causa depresión. Sin embargo, los cambios que acontecen alrededor de la menopausia así como los síntomas existentes afectan a los factores psicológicos⁵.

Aproximadamente un 20% de las mujeres perimenopáusicas tienen depresión y se ha sugerido que alteraciones del humor pueden estar relacionadas con los cambios biológicos que suceden en la menopausia. Un humor depresivo está unido a niveles bajos de estrógenos y el papel central que juegan los estrógenos en el cerebro, sobretudo en áreas con muchos receptores, como es la zona límbica de las emociones, hace pensar en el hipoestronismo como causa etiológica⁵.

Algunos estudios han mostrado que los estrógenos pueden mejorar el humor a mujeres menopáusicas. La duda se encuentra en saber si es un efecto directo o secundario a la mejoría de los síntomas vasomotores. Un reciente meta-análisis ha investigado el efecto de varios tratamientos hormonales sobre el humor depresivo en la menopausia. Los autores concluyen que la TRH es efectiva en reducir el humor depresivo, siendo los andrógenos el tratamiento más efectivo⁶.

3.2. Tibolona y humor

La Tibolona tiene un efecto beneficioso sobre el humor en mujeres con síntomas climatéricos tanto durante como

después de la menopausia. Un estudio doble ciego y cruzado en 256 mujeres postmenopáusicas que recibieron Tibolona (2,5 mg/día) o placebo, encontró una mejoría significativa en el humor en las mujeres del grupo Tibolona comparadas con el grupo placebo⁷. Además, un estudio abierto y cruzado en 82 mujeres que tomaban Tibolona también demostró una mejoría en el humor y en la sensación de bienestar⁸.

Posiblemente una de las explicaciones de esta mejoría viene dada por el efecto tejido específico que tiene la Tibolona sobre el cerebro y en concreto sobre el aumento de endorfinas. Se ha demostrado que los niveles de b endorfinas disminuyen significativamente después de la menopausia⁹. Este descenso puede ser evitado tras el tratamiento con Tibolona. Un estudio en 30 mujeres postmenopáusicas que fueron tratadas con Tibolona durante 6 meses mostró cómo los niveles de b endorfinas volvían a niveles premenopáusicos aproximadamente a las 8 semanas de tratamiento, a diferencia del grupo placebo que no variaba¹⁰.

En un estudio comparativo sobre 129 mujeres postmenopáusicas que tomaban Tibolona (2,5 mg/día) o ECE (0,625 mg/día más 10 mg de AMP 12 días / mes), la Tibolona demostró tener un efecto similar sobre el humor que el régimen de TRH de estrógenos más progestágenos¹¹.

4. Líbido

Un estudio reciente, estadísticamente importante, sobre la población norteamericana muestra una prevalencia global de dificultades sexuales en el 43% de las mujeres, frente al 31% de los hombres, de 18 a 59 años¹². Estas cifras concuerdan en buena medida con estimaciones realizadas en otros países occidentales.

La Tabla 1 muestra la frecuencia registrada de las principales dificultades en el funcionamiento sexual. Se puede observar notables diferencias entre mujeres y hombres en cuanto a la distribución de los tipos de problemas sexuales que presentan. En el varón los más importantes son la eyaculación precoz y la dificultad para la erección (particularmente en la edad avanzada: la prevalencia observada en el grupo de 18-29 años es del 7%, elevándose al 18% en los sujetos de 50-59 años) y la ansiedad sobre el desempeño que ambos trastornos conllevan.

En la mujer se destacan la falta de deseo, la dificultad para lograr el orgasmo y el dolor coital. El estudio también ratificó que la disfunción sexual suele coincidir en hombres y mujeres, con experiencias personales y relaciones insatisfactorias. El deseo escaso o el insuficiente desempeño sexual se asociaban significativamente con una baja satisfacción física o emocional y poca felicidad general¹².

4.1. Cambios de la libido en la menopausia

Una serie de factores dependientes de los estrógenos relacionados con la libido pueden verse afectados por la deficiencia estrogénica y por lo tanto mejorar con la TRH. Además, modificaciones en las relaciones y afectos pueden claramente influir en la libido. Los problemas de la libido aumentan mucho durante el interrogatorio en la consulta de la mujer climatérica. Unas veces está relacionado con el problema clínico de la paciente, como el síndrome climatérico, y otras con el estado psicológico de la misma¹³.

Uno de los problemas relacionados con el hipoestronismo es la involución del epitelio olfatorio. El olor representa un aspecto importante de la atracción sexual, tanto para el hombre como para la mujer. También para la mujer la bajada de estrógenos de la menopausia reduce la producción de feromonas (sustancias químicas de atracción producidas por el sudor y las glándulas sebáceas). Todo lo anterior puede implicar una disminución de la percepción y del deseo sexual, además de disminuir el atractivo para la pareja.

Por otra parte, los niveles de andrógenos han mostrado tener un impacto importante sobre la libido, así niveles endógenos elevados de testosterona se correlacionan con un aumento de la libido. Estudios observacio-

nales en mujeres postmenopáusicas han mostrado también esta relación. Por otra parte en general existe una disminución progresiva del interés sexual y la actividad coital a lo largo de los años postmenopáusicos estando correlacionado con una disminución de los niveles de testosterona en suero¹⁴.

La disminución de la testosterona después de la menopausia puede disminuir el deseo y las fantasías sexuales, la sensibilidad al estímulo sexual, así como la capacidad de orgasmo. Además la bajada de testosterona produce una reducción de energía y de sensación de sentirse bien así como pérdida del tono muscular. En términos terapéuticos hay que tener en cuenta que la sensibilidad de la testosterona depende de su unión con los receptores. Pudiendo existir niveles bajos de testosterona pero con buena sensibilidad y viceversa¹⁵.

4.2. Efecto de la Tibolona sobre la libido

La Tibolona ha demostrado tener un efecto positivo sobre la libido. Un estudio realizado en 28 mujeres postmenopáusicas que recibieron Tibolona (2,5 mg/día) o placebo por un año mostró que en todos los parámetros de un cuestionario sobre el deseo sexual existía una clara y significativa mejoría en el grupo Tibolona. La mejoría con Tibolona comenzó a observarse ya a los 3 meses y se mantuvo durante todo el año de tratamiento¹⁶.

Un estudio doble ciego, multicéntrico comparando Tibolona (2,5 mg/día) con 17 b estradiol (2 mg/día) + acetato de

Tabla 1. Prevalencia de dificultades sexuales en la población estadounidense.

Problemas:	MUJERES (n=1749)	Porcentaje
Falta de interés por el sexo		32
Dificultades de lubricación		21
Dolor durante el coito		16
Incapacidad para lograr el orgasmo		26
Ansiedad sobre el desempeño		12
Sexo no placentero		23

Problemas:	HOMBRES (n=1410)	Porcentaje
Falta de interés por el sexo		15
Dificultades para lograr o mantener la erección		10
Incapacidad de lograr el orgasmo		8
Eyacuación precoz		31
Ansiedad sobre el desempeño		18
Sexo no placentero		8

Laumann et al. JAMA 1999; 281:537-544.

noretisterona (NETA) (1 mg/día) en 437 mujeres postmenopáusicas durante 48 semanas, mostró que la Tibolona producía una mayor mejoría sobre la libido que el régimen TRH17.

Todos estos beneficios de la Tibolona sobre la libido pueden atribuirse a sus efectos androgénico Tejido Específico.

Referencias

1. Receptores esteroideos y mecanismo de acción hormonal. Dirigido por Santiago Palacios. Madrid Ediciones Mirpal, 1996.
2. Ederveen AG, Kloosterboer HJ. Tibolone, a steroid with a tissue-specific hormonal profile, completely prevents ovariectomy-induced bone loss in sexually mature rats. *J Bone Miner Res* 1999; 14(11): 1963-1970.
3. Palacios S. Síndrome Climatérico. *Rev Iberoam Menop*, 1999; 1(1): 2.
4. Palacios S, Menendez C, Cifuentes I. La mujer española y la THS. Expectativas y cumplimiento. *Prog Obstet Ginecol* 1998; 41: 207.
5. Collins A. Depression and the menopausal transition. In: Studd J, ed. *Management of the Menopause-Annual Review*. Carnforth, UK: Parthenon Publishing, 1998; 13-18.
6. Zweifel JE, O'Brien WH. A meta-analysis of the effect of hormone replacement therapy upon depressed mood. *Psychoneuroendocrinology*, 1997; 22: 189-212.
7. Tax L, Goorissen EM, Kicovic PM. Clinical profile of Org OD 14. *Maturitas*, 1987; suppl 1: 3-13.
8. Kicovic PM, Cortes-Prieto J, Luisi M, Milogevic S, Franchi F. Placebo-controlled cross-over study of effects of Org OD 14 in menopausal women. *Reproduction*, 1982; 6: 81-91.
9. Genazzani AR, Facchinetti F, Ricci-Dasnero MG, Parrini D, Petraglia F, La Rosa R, D'Antona N. Beta-lipoprotein and beta-endorphin in physiological and surgical menopause. *J Endocrinol Invest*, 1981; 4: 375-8.
10. Genazzani AR, Petraglia F, Facchinetti F, et al. Effects of Org OD 14 on pituitary and periphasal b-endorphin in castrated rats and post-menopausal women. *Maturitas*, 1987; suppl 1: 35-48.
11. Egarter Ch, Huber J, Leikermoses R et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climateric complaints. *Maturitas*, 1996; 23: 55-62.
12. Laumann EO, Park A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States. Prevalence and Medictors. *JAMA*, 1999; 281: 537-544.
13. Graziottin A. Hormones and libido. In: Wren BG ed. *Progress in the management of the menopause*. Carnforth, UK.

Parthenon Publishing, 1996: 343-400.

14. Plouffe L, Simon JA. Androgen effects on the central nervous system in the postmenopausal women. *Semin Reprod Endocrinol*, 1998; 16: 135-143.
15. Rako S. Testosterone deficiency and supplementation for women: what do we need to know? *Menopause Management*, 1996; 5: 10-15.
16. Palacios S, Menendez C, Jurado AR, Castaño R, Vargas JC. Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. *Maturitas*, 1995; 22: 155-61.
17. Nathorst-Böös J, Hammer M. Effect on sexual life- a comparison between tibolone and a continuous estradiol-norethisterone acetate regimen. *Maturitas*, 1997; 26: 15-20.

Caries radicular en el adulto maduro

Eliana SÁnchez*,
Camilo Machado**

RESUMEN

Debido al envejecimiento general de la población, la incidencia de caries radicular está en aumento. Las superficies radiculares expuestas al ambiente oral son colonizadas por una microflora compleja, esta colonización ocurre en las superficies de esmalte, aun cuando las superficies radiculares parecen ser colonizadas más fuertemente. Hay varios grupos de microorganismos involucrados en la formación de las caries radiculares.

Se ha sugerido que las superficies radiculares son más vulnerables al ataque ácido que las superficies de esmalte y que la placa bacteriana puede producir un efecto desmineralizante.

El tratamiento de los síntomas y de las causas de la enfermedad deben separarse. Para controlar el desarrollo y la recurrencia de una enfermedad, deben tomarse medidas preventivas. La carie dental tradicionalmente ha sido tratada sintomáticamente. Las lesiones cariosas detectadas en los dientes por un examen de rutina o debidas a una disconformidad deben ser tratadas. El material carioso es removido, y la pérdida de substancia dental es reemplazada por una obturación o una corona. En los últimos años, sin embargo, más y más interés se le ha dado al tratamiento de la causa. El tratamiento correcto de la carie dental demanda un adecuado diagnóstico. Parece que hay necesidad de registrar no solamente el número de cavidades sino también su localización y apariencia.

También deben ser tenidos en cuenta los factores y condiciones que pueden influenciar la actividad de la enfermedad, y el subsecuente tratamiento y prevención.

ABSTRACT

As general population ages, the incidence of root caries increases... Root surfaces exposed to oral environment are colonized by a complex microflora resembling the one colonizing enamel surfaces, although root surfaces seem to be more heavily colonized. Different organisms have been predominantly studied for their possible association with root-surface caries.

Likewise, root surfaces have been suggested to be more vulnerable than enamel to acid attacks. According to that, one would expect that any exposed dental root surface covered by dental plaque, would demineralize.

Traditionally, dental caries have been symptomatically treated. Carious lesions detected by routine teeth examination or because of discomfort, are treated by the removal of the carious material and replacing the lost tooth substance by a filling or by a crown... In the last few years, however, more interest has been focused on prevention and early treatment of their causes.

Correct treatment of dental caries demands an adequate diagnosis. That means, there is a need to register not only de number of cavities but their location and appearance, as well. Factors and conditions which may increase de disease activity and the subsequent prevention and early treatment of the disease, have also to be taken into account.

Definición de caries radicular

Las caries dentales se definen como la destrucción localizada de los dientes. La destrucción de tejido en el esmalte, el cual contiene 95% de material inorgánico (hidroxiapatita), el daño es causado principalmente por ácidos orgánicos como el ácido láctico. Los ácidos son producidos por microorganismos que sobre la superficie dentaria fermentan carbohidratos, particularmente azúcares.²⁴

Las raíces de los dientes de los humanos están compuestas de dentina cubierta por una capa delgada de cemento. El 20% de ambos, dentina y cemento, están compuestos por matriz orgánica principalmente (>90%) de colágeno tipo I, pero también contiene alto porcentaje de fosfoproteínas fosforiladas y proteoglicanos (Birkedal-Hansen et al. 1977; Lindhe 1984)²⁶.

Etiología de la caries radicular

La superficie oclusal del diente, generalmente es atacada primero. Allí la destrucción comienza en las fisuras, donde los microorganismos a menudo quedan atrapados. Los microorganismos que colonizan la superficie lisa del diente tienen propiedades específicas que no les permiten ser removidos de la superficie durante la acción de limpieza por la saliva o en la masticación. Sólo unas pocas especies de todas las encontradas en la cavidad oral tienen la habilidad de adherirse a los dientes, y este grupo limitado es cariogénico.²⁴

Cuando las superficies radiculares están expuestas al ambiente oral como resultado de la retracción de la encía marginal, las áreas de retención de placa pueden aumentar en extensión, particularmente en las grandes áreas interproximales y a lo largo de la unión cemento_ esmalte. Las caries radiculares son lesiones progresivas que cubren la superficie radicular envuelta por la invasión de placa y microflora, puede distinguirse de la abrasión, erosión y reabsorción idiopática, que pueden también afectar la superficie radicular.²⁵

Patogénesis de la caries radicular

Las caries radiculares normalmente son vistas como una sombra (menos de 2 mm de profundidad) no definida, blanda, a menudo como una mancha y caracterizada por la destrucción del cemento con penetración bajo la dentina. A medida que progresa se extiende más circunferencialmente en extensión que en profundidad.²⁵

En los estados iniciales de la carie radicular, las bacterias median en la desmineralización que ocurre en el cemento y en la dentina. Esto es seguido por el rompimiento de fibras colágenas dentinales. Este rompimiento del colágeno está mediado por enzimas bacterianas y/o por la colagenasa mamalian producida por el huésped. A menudo los odontoclastos están ausentes en la dentina, en tanto es más común que la colagenasa esté en los odontoblastos. Estas proteínas neutra-

les son secretadas como zymógenos inactivos y son activados comúnmente por enzimas bacterianas, incluyendo proteasas como la tripsina presentes en la placa dental. (Vitto y Raeste 1978; Hurum et al. 1982, Dayan et al. 1983; Dumas et al. 1985; Tjäderhance et al. 1996). Dung et al. (1995) reportaron aumento de la degradación de colágeno de la dentina después de la desmineralización con ácido láctico. El ácido láctico es un producto de la fermentación bacteriana durante la cariogénesis; la reducción en el pH puede también servir para activar el zymógeno procolagenasa (Dung et al. 1999)²⁶.

Las superficies radiculares se han encontrado más vulnerables al ataque ácido que el esmalte (Hoppenbrouwers et al, 1986). El valor crítico del pH para las superficies radiculares se estima que puede ser tan alto como 6.7 vs 5.4 para las superficies de esmalte. Esta presunción, parece misteriosa, sin embargo el valor del pH, al menos en superficies coronales, fluctúa alrededor de pH 6.0 a 6.8.²⁷

Cuando el rango de secreción salival está reducido, las lesiones cariosas a menudo aparecen en la unión cemento- esmalte. En general, tales lesiones cariosas pueden ser distinguidas fácilmente por la erosión o reabsorción idiopática, estas lesiones, como norma tienen una base dura.

Sobre las superficies radiculares expuestas, las lesiones cariosas a menudo se expanden primero a lo ancho y no muestran límite definido. Cuando se prepara la cavidad, es difícil obtener una forma definida de cajuela.²⁴⁻²⁵

La incidencia de caries radicular aumenta a medida que la población envejece y el edentulismo es menos prevalente debido al aumento en la conciencia del cuidado dental, y a que las exposiciones radiculares por recesión gingival o pérdida del nivel de inserción, han aumentado con el envejecimiento.²⁶

Microorganismos específicos

Algunos microorganismos son más importantes que otros en la patogénesis de la caries dental, son los denominados Streptococo mutans, lactobacilo y algunas especies de Actinomyces. El S. mutans está generalmente asociado con el desarrollo inicial de la caries, los lactobacilos fomentan el desarrollo de la lesión y los Actinomyces se asocian con la caries radicular.^{24, 27} También se han realizado observaciones con los géneros gramnegativos Cytophaga y Capnocytophaga. Las especies de Cytophaga son especialmente capaces de colonizar las superficies radiculares y la capacidad de movimiento de Capnocytophaga sp hace a este organismo capaz de invadir extensamente los túbulos de la dentina.

El lactobacilo y el S. mutans tienen la capacidad de crecer y producir cantidad suficiente de ácido hasta un pH bajo cercano a 5.0.

Este nivel de pH puede presentarse en la placa dental después de la fermentación de azúcar a ácido orgánico o por

la ingesta de frutas y vegetales ácidos. Los valores bajos de pH favorecen la colonización del *S. mutans* sobre la superficie radicular. La habilidad de crecimiento y producción de ácido en un pH bajo es de importancia definitiva en el rol de un microorganismo para el desarrollo de caries. Lo que ha sido demostrado en muchos estudios.²⁴

En los últimos años algunas especies de la bacteria *Actinomyces*, especialmente el *actinomyces viscosus*, ha sido asociado con el desarrollo de la caries radicular. Los *actinomyces* son relativamente poco productores de ácido. Esto significa que rara vez inducen la caries de esmalte en animales de experimentación y que el desarrollo de las lesiones de las superficies radiculares es un proceso comparativamente lento cuando estos microorganismos son el factor causante.²⁴

Factores de riesgo asociados con el desarrollo de caries radicular

Hay ciertos dientes y superficies que son más susceptibles al desarrollo de caries radicular. Los molares son los más susceptibles, seguidos por los premolares, caninos e incisivos. También se ha encontrado que los molares mandibulares son los que más forman caries radiculares y los incisivos mandibulares los que menos.³⁰

La caries radicular es generalmente más prevalente y severa entre hombres que entre mujeres. También parece ser un problema entre personas mayores de bajo estrato socioeconómico, quienes han perdido algunos dientes, no mantienen una buena higiene oral y no visitan regularmente al odontólogo.³⁰

Estudios clínicos sugieren que únicamente aquellas superficies radiculares donde la cresta del margen gingival es apical a la unión cemento esmalte son considerados como un riesgo para caries radicular. Al igual que la caries coronal, la caries radicular es una enfermedad asociada con placa microbiana. Mientras otros factores tienen un efecto, la placa parece tener la mayor influencia sobre la susceptibilidad de los dientes a la caries radicular. La placa microbiana debe colonizar la superficie radicular para que se desarrolle la caries. Hay estudios que han reportado un incremento asociado con la edad en los niveles salivares de *Streptococo mutans* y *Lactobacilo*. Los niveles salivares de *Streptococo mutans*, *lactobacilo* y hongos son significativamente más elevados en usuarios de prótesis total, así se exacerban los niveles de bacterias formadoras de ácidos en la boca.³⁰

Estudios recientes muestran que un alto número de especies de *Actinomyces*, tanto en superficies radiculares sanas como enfermas. La caries radicular parece ser más prevalente en dientes que ya han sido afectados por caries coronal.

En un estudio en adultos finlandeses las caries radiculares fueron relacionadas con mala higiene oral. La frecuencia de

caries de la raíz entre sujetos con caries coronal, fue tres veces mayor que en personas sanas. Otro factor de riesgo para caries de superficie radicular en el viejo es la xerostomía. El rango de flujo salivar disminuido por medicamentos puede incrementar el riesgo de caries radicular.³⁰ (Tabla 1).

Tabla 1. Factores de riesgo para inducir caries radiculares

- Mala higiene oral
- Placa microbiana
- Enfermedad periodontal
- Sexo masculino
- Caries coronal
- Hábitos nutricionales
- Xerostomía
- Bajo estrato socioeconómico
- Visitas infrecuentes al odontólogo.

Estrategias de prevención

El comportamiento de la higiene oral debe ser considerado un determinante mayor de la enfermedad denominada caries radicular. La relación entre caries e higiene oral puede ser más directa en caries de superficie radicular que en caries coronal. Un estudio de Keltjens y cols. demostró la importancia de la higiene oral como una medida preventiva para caries de superficie radicular en pacientes de tercera edad.³⁰

El impacto de los programas de fluorización en la prevención y tratamiento de caries radicular es también materia de interés. Un estudio de Stamm y cols. comparó la prevalencia de caries radicular en una comunidad fluorizada naturalmente (1,6 ppm), comparada con una de sólo (0,2 ppm), se encontraron menos caries radiculares entre adultos en la comunidad con mayor fluorización.³⁰

Una buena higiene oral y mayor frecuencia de visitas al odontólogo, combinadas con la aplicación de fluoruros, pueden convertir las lesiones activas de caries radicular en inactivas.³⁰

El personal odontológico debe identificar a sus pacientes de tercera edad sobre el riesgo de desarrollar lesiones radiculares cariosas y dar un mayor énfasis a su prevención y tratamiento.

Aspectos epidemiológicos

Se hace revisión de la literatura sobre las características determinantes de caries radicular Tabla 2. Se revisan 23 estudios clínicos efectuados, 7 en Estados Unidos, 15 en Canadá y 15 en Europa, en pacientes con un promedio de edad de 71,3 años y se evalúan de acuerdo con:

Tabla 2. Descripción de las diferentes investigaciones que se han efectuado sobre caries dental

PUBLICACIÓN	LUGAR Y AUTORES	CARACTERÍSTICA DE MEDICIÓN	No. PACIENTES	EDAD PROMEDIO	HALLAZGOS Y CONCLUSIONES
(1) Am J Clin Nutr. 1995;61 (suppl): 415-9	Tulsa-Bevas USA Fajus A.	composición microbiana en caries radicular y coronal	141 H: 54% M: 46%	65	etiología caries coronal 42% S mutans 2.8% S plac 5.6% S accésion gingival.
(2) Caries Res. 1998;32:95-99	Göteborg Lundgren M.	modelos bacterianos (amplicones sobrina) y caries radicular	95 H: 40 M: 52	88	incidencia de caries radicular (CR) S. Sobrina + S. mutans = > ICR S. Sobrina + lactobacillo = > ICR. incidencia de caries radicular
(3) Acta Odontol Scand. 1996;54:251-256	Umeå Rust-Kejserin P.	Condicón sistémica, No. de medicaciones, edad y género vs caries radicular	120 H: 28% M: 72%	83	nivel de placa lleva a caries radicular referencia sistémica no conduce a caries radicular
(4) J Dent Res. 1996;75:642-611	Bethesda MD Winn D.M.	Población blanca, negra vs caries			caries radicular en 22.55 negros > # dientes curados, # C.R. # # C en no hispanos, seguidos de hispanos # C blancos mex-amer # C blancos hispanos
(5) Caries Res. 1996;30: 168-179	Chapel Hill N.C USA Lawrence H.	incidencia de caries radicular. En blancos y negros	700	65	39% negro 52% blanco
(6) Special Care in Dentistry. 1993; 13(2)	Connecticut USA Alamo J.V.	edad, sexo y tiempo de permanencia en una institución hospitalaria vs caries radicular en caso actual de resaca radicular.	89 H: 32% M: 68%	81	no hay correlación directa entre edad, sexo o tiempo de permanencia en V. 27% incidencia de caries radicular
(7) Caries Res. 1996;30: 1-7	Malmö Svedia Ronn B.	diagnóstico (uniformidad de los operadores) de caries radicular y coronal.	37 H: 65% M: 35%	55	hay uniformidad con base en las curvas observadas a intervalos de 2-6 semanas.
(8) Acta Odontol Scand. 1996;54: 113-9	Göteborg Suecia Lundgren M.	prevalencia de caries vs conducto salival y microbiana	92 H: 42 M: 52	68	85% caries experimento de caries radicular # caries salivar en hombres # placa en hombres pH: H:M= 7.5 +4 lactobacillo y S. mutans
(9) Acta Odontol Scand. 1998;56: 36-84	Umeå Suecia Nordinman G.	problemas orales y estado periodontal y dental en pacientes geriátricos		80	la educación no tuvo que ver. El 95% a los 7 años presentó caries radicular visita anual < problemas visita regular > problemas
(10) JADA. 1996; 127: 888-81	Florida USA Ringsberg M.L.	experiencia de caries radicular, percepciones de estado oral e imagen oral, arbaco- oral.	671 H: 44 M: 56	65	hombres afro-americanos de áreas rurales pobres, > tratamiento de caries radicular 28% caries radicular 96% tra. ver y 4% no-ataque 10% defectos en caries en > 71 años fumar > incidencia caries radicular Diabetes no. incidencia caries radicular
(11) Community Dent Oral Epidemiology. 1998; 26:403-402	Quebec Canada Loche D.	incidencia de caries radicular en 7 años. comunidad rural	996	57	menor incidencia caries radicular 21.4% en 7 años > en hombres que en mujeres > con la edad
(12) Caries Res. 1998; 30: 103-111	Florida USA Gilbert G.H.	caries coronal, resaca radicular y frecuencia de contaminación y cepillado en adulto	873 H: 44% M: 56%	66	> riesgo en negro pobres y mal ambaños. manejamiento, flocam socialde e cuidado dental malo o ningún

Continuación Tabla 2.

PUBLICACIÓN	LUGAR Y AUTORES	CARACTERÍSTICA DE MEDICIÓN	Nº PACIENTES	EDAD PROMEDIO	HALLAZGOS Y CONCLUSIONES	
(13)	Community Dent Oral Epidemiol 1997; 25:137-42	Göteborg Suecia Fure S.	Incidencia de pérdida de dientes y caries dental.	178 H: 53% M: 47%	60 70 80	la > tasa para exodoncia = caries 61% nuevas caries radicular luego de 5 años < dientes > edad > de pérdida dentaria en maxilar superior. = Incidencia de caries coronal y caries radicular.
(14)	Caries Res 1997;31: 249-258	Göteborg Suecia Fure S.	Incidencia de caries vs edad Ve. oclusal dental Ve. obturaciones Ve. restauraciones Ve. caries recurrentes	178 H: 53% M: 47%	60 70 80	> incidencia > caries radicular Cuidado dental > obturaciones, restauraciones y caries recurrentes
(15)	Caries Res 1998; 32: 166-174	Göteborg Suecia Fure S.	5 años de incidencia de caries, conducto microbiano y salival en pacientes de 60, 70, 80 años	178 H: 53% M: 47%	60 70 80	> incidencia con edad < secreción salival con edad S. mutans Lactob 60 35% 23% 70 39% 31% 80 39% 43%
(16)	Acta Odontol Scand 1997; 55: 282-291	Göteborg Suecia Lundgren M.	Caries en pacientes de 8 y 92 años, condiciones salivales y bacterianas y uso de drogas terapéuticas	454	90	
(17)	Adv Dent Res 2011 1993; 7: 4-14	Audubon Dinamarca Petrovic O.	Prevalencia de caries por caries radicular	(86) 2,111 Din (87) 5,028 Fin (88) 730 Sue	60	70-40% aumento de recesión gingival no aumentó riesgo de incidencia de caries radicular. Incidencia de caries radicular aumenta con la edad
(18)	Community Dent Oral Epidemiol 1994; 22: 126-9	Turku Finlandia Schuim A.	Modelo multifactorial. S. mutans, lactobacilos, Candida. Rango de secreción, buffer, acidez salival y cantidad de placa visible.	100	60	se identificó aumento de riesgo carioso ahora contraindicado un problema para prevención y trt.
(19)	Special Care in Dentistry 1996; 30(3): 306-311	Helsinki Finlandia Mäkitien K.	Péptidos (bacteriol y xilitol) en el diente y saliva como estimulantes de producción de saliva. Higiene bucal (cepillo, enjuague y pastas).	108 H: 90% M: 10%	50	disminución de riesgo carioso 19% en grupos de saliva con respecto a xilitol. Aunque péptidos reducen significativamente el índice gingival y mejoran el índice de placa y reducen la producción de saliva.
(20)	Community Dent and Oral Epidemiol 1995; 24: 322-331	Nash Carolina USA Larsson H.	Se desarrolló una fórmula para estimar prevalencia de caries	369	72	la fórmula mejora el diagnóstico en prevalencia de caries radicular.
(21)	Caries Res 1996; 28: 301-306	Helsinki Finlandia Vehilainen M.	Asociación entre caries radicular y estado periodontal (Inflamación gingival, bolsa, cálculo subgingival, subgingivitis)	8,000	60	periodonto sano 4% Inflamación gingival 18% Bolsas profundas 17% > en H que en M.
(22)	Caries Res 1998;31: 5-9	Nijmegen Holanda Nardi T. O.	Caries radicular con relación a flujo salival y count microbiano y medicación dental.	196	79	aplica subgingival caries radicular. H: 42% M: 35% Correlación directa con
(23)	Int J Periodont 1995; 6: 564-73	Ginebra Suiza Mejan P.	Relación entre estado de P.P.P. o P.P.R., caries en Periodontal en pts. Ancianos hospitalizados.	122 H: 23% M: 77%	81	no hay correlación entre C.R. y flujo, si hay correlación entre bacterias y C.R. el buen estado de P.P.P. no afecta estado de caries y estado periodontal solo afecta la inflamación. carieses son etapas si afectan el grado de caries, aumento de bolsas profundas y grados recurrentes gingivales. El remplazo de dientes con P.P.R. aumenta la recesión gingival y aumenta placa. Errores en P.P.R. aumentan la prevalencia de C.R., recesión gingival y movilidad.

• **Composición nutricional de los pacientes estudiados:**

2 estudios midieron esta característica: composición nutricional en 249 pacientes estudiados y la relacionaron con la formación de caries radicular. Los hallazgos arrojaron que la etiología de la caries radicular era igual a la de caries coronal. En el 4.2% (6 pacientes) la caries radicular era debida a la ingesta de sucrosa y en el 2.8% (4 pacientes) era por recesión gingival.

En otro estudio, se dio también un alto valor de riesgo carioso a la sucrosa y se planteó el riesgo carioso de la caries radicular con polioles (sorbitol y xilitol) de chicles y dulces; y se demostró como, con una dieta idéntica se disminuyó el riesgo carioso con el consumo de xilitol en 195 pacientes con respecto al sorbitol. Los polioles (sorbitos y xilitol) son estimulantes de producción salival, 19

• **Niveles y tipos bacterianos**

Al efectuar 4 estudios en 528 pacientes se observó que la asociación bacteriana streptococo sobrinus + streptococo mutans producía mayor índice de caries radicular que la asociación entre Streptococo sobrinus + Lactobacilo en uno de los estudios con 92 pacientes². En otro estudio con 92 pacientes se encontró que el 85% tenían experiencia de caries radicular. Los hombres presentaban mayor secreción salival y mayor índice de placa dento-bacteriana, pero el pH en hombres y mujeres era similar. El mayor componente bacteriano está entre lactobacilo y streptococo mutans.^{8, 15}

En 148 pacientes y luego de 5 años de seguimiento observaron que la secreción salival disminuía y el número de bacterias cariogénicas para caries radicular aumentaba con la edad¹⁵.

En 196 pacientes se observó una correlación directa entre caries radicular y microorganismos, aun cuando no hubo correlación entre caries radicular y flujo salival.²²

Por enfermedad sistémica y tratados con medicamentos

En 4 estudios para un total de 855 pacientes, y 2 estudios con 650 pacientes encontraron correlación directa entre enfermedad sistémica y caries radicular por disminución en el estado dental (tratados con drogas psicóticas y cardiovasculares).^{16, 22}. 2 estudios con 205 pacientes no encontraron correlación directa entre enfermedad sistémica y caries radicular.^{3, 6}

• **Por raza**

En 4 estudios con 1.575 pacientes, 2 de ellos con 702 pacientes concluyeron que los pacientes con mayor índice de caries radicular fueron los negros no hispanos, seguido de hispanos; luego blancos México-americanos y por último

blancos e hispanos. Hubo mayor porcentaje de dientes tratados por caries radicular en blancos 52% y negros 39%⁴⁻⁵.

Dos estudios con 873 pacientes encontraron mayor riesgo carioso de caries radicular en pacientes negros por mayor pobreza y mala atención y también se encontró que hombres afro-americanos de áreas rurales y pobres tenían mayor incidencia de caries radicular^{12, 10}

• **Por edad y sexo**

En siete estudios, para un total de 8.697 pacientes se pudo concluir que con la mayor edad se aumentan los niveles de placa, el número de bacterias y de caries radicular nuevas, en 5 años aumentó 615, disminuyó la secreción salival y en general aumentó el índice de caries radicular (ICR)^{3, 11, 13-17}.

Con respecto al sexo, en 2 estudios con 8.000 pacientes se encontró mayor ICR en pacientes hombres 35%, que en mujeres.²²

Hubo un estudio con 85 pacientes que no lograron correlacionar directamente el sexo, la edad y el ICR (Tabla 3).

Tabla 3. Características etiológicas determinantes de caries radicular

• Composición nutricional	
• Niveles y tipos bacterianos	
• Condición sistémica	
• Raza	
• Edad, sexo	
• Uniformidad diagnóstica	
• Condición salival	
• Imagen oral	
• Tipo poblacional:	* Urbano
	* Rural
• Cuidado dental	
• Nivel educativo	
• Recesión gingival	
• Estado periodontal	
• Tipo de prótesis	

Conclusiones

Basados en la revisión de la literatura, se puede concluir que la enfermedad de la caries radicular, es una entidad de etiología multifactorial. Se hace énfasis en la patogenia de la enfermedad, los grupos bacterianos involucrados en su apa-

rición, un análisis de algunos estudios representativos de la epidemiología de esta enfermedad, resaltando hallazgos dependientes de variables como edad, sexo, raza, enfermedad sistémica, etc; y queda abierta la propuesta de hacer este tipo de estudios en nuestro medio, conformando un grupo multidisciplinario con médicos, bacteriólogos, nutricionistas, epidemiólogos y odontólogos con los que se pueda definir para Colombia, los alcances reales de esta patología en nuestros pacientes adultos y ancianos, y se puedan establecer programas tanto preventivos como curativos.

Bibliografía

1. Papas A, Joshi A, Palmer C, Giunta JL, Dweyer JT. Relationship of diet to root caries. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61(suppl): 423s-9s.
2. Lundgren M, Emilson CG., Osterberg Root. Caries and some Related Factors in 88 year-old carriers and non-carriers of *Strptococcus sobrinus* in Saliva. *Caries Res* 1998; 32: 93-99.
3. Budtz-Korgensen E, Mojon P, Rentsch A, Roehrich N. et. al. Caries prevalence and associated predisposing conditions in recently hospitalized elderly persons. *Acta Odontol Scand* 1996; 54: 251-256.
4. Winn DM., Brunelle JA., Selwitz RH., Kaste LM., Oldajowski RJ. et. al. coronal and Root Caries in the Dentition o Adults in the United States, 1988-1991. *J. Dent. Res.* 1996; 75 (Spec Iss): 642-651.
5. Lawrence H., Hunt RJ., Beck JD. et. al. Five-year Incidence Rates and Intraoral Distribution of Root Caries among Community-Dwelling Older Adults. *Caries Res* 1996; 30: 169-179.
6. Altieri JV., Vogler JC., Goldblatt R. et. al. The dental status of dentate institutionalized older adults: consideration of retained roots. *Special Care in Dentistry*, 1993; 13(2): 66-70.
7. Rosen B., Birkhed D., Nilsson K. et. al. Reproducibility of Clinical Caries Diagnoses on -coronal and root Surfaces. *Caries Res* 1996; 30: 1-7.
8. Lundgren M., Emilson C., Österbert T. Caries prevalence and salivary and microbial conditions in 88 year-old Swedish dentate people. *Acta Odontol. Scand.* 1996; 54: 193-199.
9. Nordström G., Bergman B, Borg K et. al. A 9 year longitudinal study of reported oral problems and dental and periodontal status in 70 and 79 year-old city cohorts in northern Sweden. *Acta Odontol Scand* 1998; 56: 76-84.
10. Ringelberg ML, Gilbert GH., Antonson DE. et. al. Root Caries and root Defects in Urban and Rural Adults: The Florida Dental Care Study. *JADA*, 1996; 127: 885-91.
11. Locker D. Incidence of root caries in an older Canadian population. *Community Dent Oral Epidemiol* 1996; 24: 403-7.
12. Gilbert G.H., Antonson DE., Mjör IA. et. al. Coronal caries, Root fragments, and Restoration and Cusp Fractures in US adults. *Caries Res* 1996; 30: 101-111.
13. Fure S, Zickert I. Incidence of tooth loss and dental caries in 60-,70-, and 80-year old Swedish individuals. *Community Dent Oral Epidemiol* 1997; 25: 137-42.
14. Fure S. Five year incidence of coronal and root caries in 60- 70- and 80- year old Swedish individuals. *Caries Res* 1997; 31: 249-258.
15. Fure S. Five year incidence of caries, salivary and microbial conditions in 60-, 70-, and 80-, year old Swedish individuals. *Caries Res* 1998; 32: 166-174.
16. Lundgren M, Emilson Claes-Göran, Österberg Tor et. al. Dental caries and related factors in 88 and 92 year old. Cross sectional and longitudinal comparisons. *Acta Odontol Scand* 1997; 55: 282-291.
17. Fejerskov O. Baelum V., Ostergaard E.S. Root caries in Scandinavia in the 1980's and future trends to be expected in dental caries experience in adults. *Adv Dent Res* 1993; 7(1): 4-14.
18. Scheinin A., Plenihäkkinen, Tiekso Jaakko, et. al. Multifactorial modeling for root caries prediction: 3 year follow up results. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994; 22: 126-9.
19. Mäkinen KK., Pemberton D, Mäkinen Pirkko-Liisa, et. al. Polyol-combinant saline stimulants and oral health in Veterans Affairs patients An exploratory study. *SCD Special Care in Dentistry*, 1996; 16(3): 104-115.
20. Lawrence HP., Beck JD., Hunt RJ., Koch GG. Adjustment of the M-component of the DMFS index for prevalence studies of older adults. *Community Dent oral Epidemiol* 1996; 24: 322-31.
21. Vehkalahti M., Paunio I. Association between root caries occurrence and periodontal state. *Caries Res* 1994; 28: 301-306.
22. Närhi T.O., Vehkalahti MM., Siukosaari AA. Salivary findings, daily medication and root caries in the old elderly. *Caries Res* 1998; 32: 5-9.

23. Mojon P. et. al. Relationship between prosthodontic status, caries and periodontal disease in a geriatric prpulation. *The International Journal of Prosthodontics* 1995; 8(6): 564-71.
24. Krasse B. *Caries risk: A practical guide for assessment and control.* Quintessence Publishing Co. Inc. 1985; 11-32.
25. Newbrun E. *Cariology.* Third Edition. Quintessence books. 1989; 67-70.
26. Ramamurthy NS., Schroeder Kl., McNamara TF. et al. Root-surface caries in rats and humans: Inhibition by a non-antimicrobial property of tetracyclines. *Adv. Dent. Res.* 1998; 12: 43-50.
27. Aamdal-Scheie A., Luan WM. Plaque pH and Microflora of Dental Plaque on sound and carious root surfaces. *J. Dent. Res* 1996; 75(11): 1901-1908.
28. Rosen H. Aging and medically compromised periodontal prosthodontic patients- salvaging abutment teeth undermined by root surface caries. *Int. J. Periodont. Rest. Dent.* 1996; 16: 493-503.
29. Mäkinen K.K., Pemberton D. Cole J., Makinen P.L., Saliva stimulants and the oral health of geriatric patients. *Adv. Dent. Res* 1995; 9(2): 125-126.
30. Youngs G. Risk factor for and the prevention of root caries in older adults. *Special Care in Dentistry.* 1994; 14(8): 68-70.

Perspectivas de la mujer del nuevo siglo XXI

Te doy gracias, mujer, ¡por el hecho mismo de ser mujer! Con la intuición propia de tu feminidad enriqueces la comprensión del mundo y contribuyes a la plena verdad de las relaciones humanas.

Betty LÓpez MunArriz*

RESUMEN

La mujer del Nuevo Siglo se enfrenta a retos cada vez mayores, toda vez que es más exigente su presencia en el proceso de empoderamiento que se ha ganado a través de la historia.

La mujer ha jugado un rol histórico todavía no medido, pero decenio a decenio ha logrado trastornar el orden social tradicional. Esto hace que su personalidad, haya tenido cambios en su forma física y su género; hoy en día las mujeres presentan circunstancias médicas similares a las de su compañero.

Todos estos cambios socioculturales, conllevan a las alteraciones que sus conquistas han desatado sobre su personalidad femenina.

Palabras claves: Mujer, género, cambios socioculturales, personalidad femenina.

SUMMARY

During the new century women will be facing new and major challenges as their presence in the empowering process, gained throughout history, has become more demanding. In fact, women have played a not yet valued historical role, but decade by decade they have been able to disturb the traditional social order. That has produced personality changes on their physical shape and gender. Women today present medical situations similar to the ones of their male counterpart. All such sociocultural changes are responsible for the modifications that their conquests have break out over their feminine personality.

Key words: New century women, sociocultural changes, feminine personality.

La mujer del Nuevo Siglo se enfrenta a retos cada vez mayores, toda vez que es más exigente su presencia en el proceso de empoderamiento que se ha ganado a través de la historia.

La mujer ha jugado un rol histórico todavía no medido, pero decenio a decenio ha logrado trastornar el orden social tradicional. Esto hace que su personalidad, haya tenido cambios en su forma física y actitudes; hoy en día las mujeres presentan circunstancias médicas similares a las de su compañero.

Todos estos cambios socioculturales, conllevan a las alteraciones que sus conquistas han desatado sobre su personalidad femenina.

Desde el comienzo de lo que conocemos como humanos, el género masculino se identificó por ser el proveedor de la familia, mientras que la mujer cuidaba de él y de la cría de ambos. La religión jugó papel importante en el occidente donde los principios son patriarcalistas.

En el libro de Moisés (Génesis) vemos como se crea un hombre cabeza de la economía, del poder, de la defensa, y de la representación social en la posición de padre y esposo y contrapone el papel de la mujer centrada en la familia, como elemento subordinado y que satisface las necesidades del hombre.

En América, tenemos el resultado de la relación de los géneros en Grecia, Roma y Germanas, culturas árabes, africanas, españolas, que se amalgamaron con nuestras propias culturas indígenas dando como resultado un complejo cultural con

esta gama de matices que obedecen al enlace entre hombres y mujeres, en el proceso de colonización de América.

En las últimas décadas los hombres han experimentado muchos cambios. Durante los años cincuenta era "aceptable" que fueran insensibles, que no tuvieran contacto con sus sentimientos; y si bien se agobiaban por la presión de mantener un hogar, no permitían que sus esposas también tuviesen trabajo; por lo tanto en esta época empezó a aumentar el madresolterismo, las viudas pobres; esto hace que en forma silenciosa la mujer fuera penetrando los diferentes campos para su subsistencia y la de su prole; empieza a educarse, a emigrar del campo a la ciudad, avanza lentamente pero con paso certero hasta obtener reconocimiento y equipararse al hombre en derecho y obligaciones.

Al final de los años 60's y comienzos de los 70's muchas de las mujeres experimentaban un creciente descontento con las restricciones de los estereotipos genéricos y rígidos; situación que cuestionó la distinción tradicional del: hombre para Cultura y mujer para Natura, ya que se rompe con esto los cabos de amarre y se sitúan en los mismos parámetros en una sociedad para dar albergue a los dos; con el mismo estatus en el ejercicio de las funciones ya no discriminadas por género.

De aquí parte que el hombre de hoy día (mujer y hombre) se desempeñen como individuos de la ciencia, el arte, la técnica, el placer, la vida misma en configuraciones distintas del ayer.

La ciencia moderna entonces clasifica cuatro aspectos fundamentales: el perfil psicoantropológico de la mujer, los aspectos médicos especiales, aspectos de salud mental, y temas de actualidad.

Podemos pensar desde el campo de la cultura, que las presiones laborales son causantes parciales de muchos desajustes, entre los cuales puede agregarse el intento femenino de asumir una imagen similar a la de su compañero, para desempeñarse en la sociedad y ser reconocida igualmente con él.

Dos temas más abren alternativas acerca de las diferencias marcadas en el proceso de sociabilización y crianzas con distinciones por género. Recibe la mujer un déficit de atención con relación al género masculino en las zonas rurales y en las capas medias patriarcales. Finalmente, la respuesta sexual femenina abre horizontes a la salida libre de la mujer a la sexualidad plena.

Ha sido un proceso difícil de superación que la mujer ha tenido que afrontar en contra de las antiguas normas sociales para poder vivir a plenitud con su pareja, para dar estabilidad a su familia sin contrapuestos sentimientos ancestrales.

Veamos a la mujer en su fisiología: menarquia _ embarazo _ parto _ puerperio _ lactancia y menopausia. Todas estas

etapas evolutivas fisiológicas han sido en su momento cuestionadas por el género masculino. Dismenorrea por faltas en el trabajo, puerperio y lactancia (90 días de incapacidad) y la menopausia, (porque veían al género femenino como incapaz de desenvolverse en el trabajo dadas las manifestaciones físicas, emocionales, con el entorno, con la familia, con la sociedad que percibe la pérdida hormonal como un estado de subvaloración, en esta etapa de su ciclo vital; claro está que todo esto corresponde a traumas del pasado, ya que hoy en día mediante una moderna y oportuna consulta y medicación se evita el calvario que vivió toda mujer madura de las generaciones precedentes y pasa a redimirla del influjo de apreciaciones culturales actuales.

Se enfatiza aquí que un tercio de nuestras vidas estamos en menopausia, época en que la mujer ha alcanzado la suficiente madurez, que le permite moverse activa e independientemente en el campo que labora, con propiedad, entendimiento y capacidad porque tiene menos tensión, ya que ha cesado en la gran mayoría la época de la crianza de sus hijos, es justamente la época en que viene

el disfrute verdadero con su pareja y el real bienestar de la familia.

La mujer es un ser especial, así lo manifiestan poetas, filósofos, enamorados, esposos, padres e hijos. En la mujer se conjugan los sentimientos, los valores y una visión especial del mundo. En ella interactúan los ciclos hormonales, la diferenciación cerebral, el temperamento y las influencias culturales para poder emplear las alas que le permiten volar hacia el infinito del deseo y la imaginación.

El competir por el rol con el hombre trae consecuencias funestas para su salud, hemos visto cómo entre 1935 y 1965 la mujer ha incrementado el consumo de alcohol y cigarrillo, del 18% al 34% respectivamente, y con él ha aumentado la incidencia del cáncer bronco-pulmonar, así mismo se ha aumentado la incidencia de accidentes cerebro- vasculares e infarto de miocardio.

En Colombia el DANE (Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas) fue creado en 1951. Tiene el registro de la esperanza de vida desde 1953 a 1983, siendo en hombres de 48.98 años y en mujeres 52.34. Desde 1983 a 1995 la esperanza de vida en hombres era de 64.30 años y en mujeres de 63.34. En el último estudio prospectivo del 2000 al 2005 encontramos en el hombre 70.95 años, en las mujeres 77.10 años; para un promedio de vida hombre- mujer de 73.95 años. Esta es nuestra esperanza de vida al nacer en años en la última publicación del DANE.

Como nos podemos dar cuenta, el promedio de la esperanza de vida ha mejorado para ambos géneros y es equiparable desde un comienzo. Esto se debe al gran aporte de los científicos, investigadores, industrias que trabajan arduamente día a día para conseguir para el ser humano una mejor calidad de vida.

El Estudio de Hohmann en 1989, puso de manifiesto que las mujeres consultan al médico por sus síntomas depresivos de carencias más que el hombre; por lo tanto la prescripción de antidepresivos y psicotrópicos es mayor para la mujer que para el hombre.

Si la mujer es singular en su existir y en su misión, también lo es en el consultorio médico. Sus quejas somáticas y sus emociones están bajo el influjo de su forma especial de ser que requieren de un médico dispuesto a valorarlas en su verdadera dimensión, dejando a un lado las concepciones simplistas de machismo o feminismo.

Como todos sabemos, el desarrollo del género humano es un proceso complejo, que se inicia durante la fertilización, seguido por la diferenciación gonadal y finalmente la manifestación durante la pubertad del fenotipo masculino o femenino definitivo. Todo esto es basado en el mecanismo de acción de las hormonas, diferentes para cada género.

El precursor básico para la síntesis de los esteroides sexuales es el colesterol y todas las hormonas esteroideas tienen una estructura básica similar; la molécula del ciclopentanoperhidrofenantreno que se divide en tres grupos.

1. Serie de los 21 carbonos
progestágenos _____ núcleo Pregnano
2. Serie de los 19 carbonos
andrógenos _____ núcleo Androstano
3. Serie de los 18 carbonos
estrógenos _____ núcleo - estrano

El ovario tiene capacidad para producir estrógenos, andrógenos y progestágenos, en tanto el testículo tiene capacidad para producir andrógenos que pueden actuar en tres formas diferentes:

- a) por la conversión de la testosterona a DHT
- b) por acción de la testosterona misma
- c) por aromatización a estradiol

Todas y cada una de las etapas por las que pasa la mujer en su período de desarrollo y maduración de su eje hipofiso _ gonadal, marca etapas fundamentales en su vida y de acuerdo como se desenvuelva en su entorno psico afectivo - social - cultural, así será la superación de estos eventos en su futuro.

Así es que de manera eficaz tenemos que lograr en estos momentos, con el esfuerzo de todos y para el próximo siglo que se avecina, que realmente exista un buen momento para

todas las mujeres, cuando le llegue la menopausia, etapa que ocurre en el ciclo vital de la mujer y que Erikson llamó la adultez madura.

La creación de esta nueva clínica de Menopausia ha abierto un horizonte espléndido para la vida de la mujer, ya que como nueva disciplina es cada vez más excitante la labor de parte de la ciencia para abarcar todos los órganos del género femenino; motivo por el cual están involucradas todas las disciplinas Ginecología, Radiología, Psiquiatría, Ortopedia, Reumatología, Endocrinología, Neurología, Urología, Psicología, Oncología, Anestesia, Patología. Tantas disciplinas juntas cuyo único y fundamental objetivo es brindar lo mejor para cada una de las mujeres del universo entero.

Estamos seguros que la revolución de estudios científicos y de la producción de la industria farmacéutica estará cada día más acorde para las próximas generaciones.

font face="Arial" size="2">Es mi deseo, finalizar mi escrito con las palabras de Ruth Ross.

“Esta es una nueva era _ la era de la mujer que prospera. Cada día rompemos más barreras de roles y nos permitimos pensar inde

pendientemente acerca de quiénes somos y qué significa para nosotras el éxito... Prosperidad significa experimentar el equilibrio en la vida, lograr lo que deseamos a nivel mental, físico, emocional, espiritual y financiero. La Prosperidad es el resultado natural de abrir la mente a nuestras imaginaciones creativas y estar dispuestas a actuar con base en nuestras ideas”.

Mis votos porque el nuevo Siglo traiga Salud, Bienestar y que podamos ser capaces de descifrar realmente lo que conjuga la palabra Amor.

Referencias

1. Téllez J, Gaviria S, Burgos de TC. Afrodita y Esculapio, Editorial Nuevo Milenio 1ª Ed. 1999.
2. Barón G. Fundamentos de Endocrinología Ginecológica, Editorial Contacto Gráfico LTDA. 1998.
3. Aguirre W, Jervis R. Menopausia y Osteoporosis, V&O Gráficas. 1999.
4. La Russo C. Un Tesoro de Sabiduría Femenina, Editorial Norma. 1998.

Flexibilización masculina*

John Wilson Osorio**

RESUMEN

En los países desarrollados la expectativa de vida de los varones es de ocho años menos que la del sexo femenino y, en general, las estadísticas epidemiológicas dicen que el índice de suicidio masculino es el triple que el de las mujeres. Son también los varones los que ocupan, con mayor frecuencia, puestos en las cárceles, los hospitales, el ejército, los manicomios, los cementerios y los puestos de trabajo. A la silla eléctrica van en mayor cantidad, sufren mayor número de accidentes, chocan más veces los carros, padecen condenas judiciales más largas, son los que asisten, casi exclusivamente, a las guerras y sufren más episodios de todo tipo de violencia como víctimas o como protagonistas agresores. Adicionalmente, son los hombres los que padecen más dislexia y otros impedimentos en el aprendizaje verbal y son los niños varones los que aprenden a hablar más tarde.

Palabras claves: Expectativa de vida masculino.

SUMMARY

Life-expectancy for males in developed countries is eight years shorter than for females. In general, epidemiological studies show that male suicide rates triple the ones for women. Males are also the ones who more frequently take a place in jails, hospitals, madhouses, cemeteries, jobs and in the army. Likewise, more men go to the electric chair, suffer more accidents, clash their cars more often, are liable to suffer longer judicial confinements, almost exclusively go to wars and suffer more violence episodes either as victims or as aggressors. Furthermore, men suffer dyslexia and other impediments in oral learning more frequently and male children learn later to talk.

Key words: Male Flexibilization men.

En los países desarrollados la expectativa de vida de los varones es de ocho años menos que la del sexo femenino y, en general, las estadísticas epidemiológicas dicen que el índice de suicidio masculino es el triple que el de las mujeres. Son también los varones los que ocupan, con mayor frecuencia, puestos en las cárceles, los hospitales, el ejército, los manicomios, los cementerios y los puestos de trabajo. A la silla eléctrica van en mayor cantidad, sufren mayor número de accidentes, chocan más veces los carros, padecen condenas judiciales más largas, son los que asisten, casi exclusivamente, a las guerras y sufren más episodios de todo tipo de violencia como víctimas o como protagonistas agresores. Adicionalmente, son los hombres los que padecen más dislexia y otros impedimentos en el aprendizaje verbal y son los niños varones los que aprenden a hablar más tarde.

En números redondos, y aunque se argumente a veces lo contrario, el mayor número de infectados con SIDA son varones. La edad de jubilación siempre ha sido más alta para los hombres. Para los varones hay menor cantidad de programas asistenciales, hay menor insistencia en campañas de educación para la salud y el autocuidado. Hay menor consideración,

afecto, solidaridad y ternura. Y le sobran las exigencias por doquier.

El rol de héroes y de machos potentes que todo lo pueden, el guión agresivo e intrépido con el cual se asocia siempre el comportamiento masculino, los imperativos culturales que pesan sobre lo que debe ser la actuación del varón, han hecho que categorías epidemiológicas recientes conceptúen que pertenecer a este género es estar, de por sí, en un grupo constante de riesgo. La categoría varón pasa a ser vista entonces como productora de malestar.

Fue la década de los noventa la que vio nacer un movimiento internacional, con

desarrollos desiguales por países, alrededor de la revisión de los estereotipos y roles asignados y desempeñados por los varones. En los Estados Unidos los men's studies se dieron a la tarea de revisar el concepto de masculinidad y todas las implicaciones negativas que el comportamiento del macho típico acarrea en la vida cotidiana.

Empujados por la segunda generación del movimiento feminista (que indujo también a los hombres a interrogarse, por

su parte, en el movimiento tendiente a luchar por la equidad de género), varios grupos de intelectuales empezaron a teorizar y a convocar a grupos de varones para iniciar una tarea de revisión de lo que se engloba y se quiere decir cuando se habla de los roles del varón y el comportamiento masculino. En algunos sectores del feminismo esta actitud no ha sido del todo bien comprendida y hay quienes han llegado hasta sugerir que el movimiento de hombres es una contra-respuesta a sus avances y logros.

No se trata de esto, ha sido el mismo movimiento de mujeres el que ha visibilizado también la opresión masculina, la contraparte de dolor y sufrimiento que acarrea el patriarcado. Porque muy poco nos habíamos dado cuenta los hombres que también éramos y somos víctimas del cerrado y ciego sistema cultural de asignación de roles rígidos para cada género.

El movimiento conocido entonces como masculinidades o nueva masculinidad, intenta reflexionar críticamente sobre esos roles asignados al varón, con la perspectiva, no de retaliar los logros de los movimientos de mujeres, sino de contribuir a una verdadera equidad de géneros. Pues cultural y políticamente hablando, las diferenciaciones y la distribución exitosa de tareas de los homínidos, y las de los humanos anteriores a la revolución agrícola, no tendrían después de esas épocas, y menos ahora, una suficiente razón de ser.

Indudablemente, el movimiento de las nuevas masculinidades hay que inscribirlo teóricamente dentro de los principios más rancios de la posmodernidad: levedad, relatividad, subjetividad, flexibilidad, complejidad, integralidad, azar, caos e incertidumbre. Y políticamente responde también a las proclamas y derroteros de las últimas cumbres de población mundial _El Cairo, Beijing_, y a sus sugerencias y recomendaciones en materia de salud sexual y reproductiva. Tema en el cual organismos multilaterales, gobiernos, ONGs y grupos de mujeres han insistido enfáticamente para involucrar a los varones como protagonistas.

Algunos de los principios de la liberación masculina, y por los cuales se trabaja en la agenda de los grupos de reflexión de varones que se empiezan a organizar en algunas ciudades, son estos particularmente:

- Hay que aprender a liberarse del peso del poder.
- Decir “no sé” o “no soy capaz” es un acto liberador.
- No tenemos que hacernos cargo de todo en la calle y en la casa.
- No tenemos que dar protección y seguridad todas las veces.
- Hay que defender el derecho a ser inútiles, débiles y cobardes.
- La ternura y el cariño no riñen con la hombría.
- Hay que aprender otras formas de ser padre, hijo, esposo, compañero y amante.
- Hay que descargarse del rol total de proveedor.

- Hay que aprender a admitir los miedos.
- No tenemos porqué convivir con el síndrome de héroes.
- Hay que incorporarle a nuestros comportamientos cierta dosis de las características que se han estereotipado como “femeninas”.
- Se puede pasar mucho tiempo en la casa y realizando asuntos propios de lo que se considera trabajo doméstico.
- Es posible tocarse más el cuerpo entre hombres y luchar contra el fantasma de la homofobia.
- No hay porqué estar dando pruebas de hombría constantemente.
- El “siempre listos” de los Scouts no tiene porque ser la divisa rotunda de los encuentros y escarceos con las mujeres.
- En las emergencias y desastres también se deben socorrer a los hombres junto con las mujeres, los ancianos y los niños.

Por supuesto que se trata de programas, metas y alcances mucho más amplios y de largo aliento, con un tratamiento de estas temáticas que se abordan siempre desde los estudios de género. No se trata en absoluto de cofradías, ni de grupúsculos encerrados para conspirar contra los grupos de mujeres, como tal vez podría pensarse con una mirada ligera. De lo que se trata es de repensar, y tal vez de construir, una cultura patriarcal que haga sufrir también a los “machos”.

Conferencia presentada en el Club de revistas transdisciplinario, del Grupo Biogénesis, enero del año 2000.

Referencias

- Agacinski, S. Política de sexos. Madrid. Taurus. 1998; 171 págs.
- Badinter, E. XY, la identidad masculina. Santa Fe de Bogotá. Norma. 1993; 346 págs.
- Bly, R. Hombres de hierro. El libro de la nueva masculinidad. Buenos Aires. Planeta. 1992; 361 págs.
- Clay, J. El hombre más allá de los 40: sus esperanzas, sus emociones, sus ilusiones, sus proyectos. Buenos Aires. 1993; 243 págs.
- Giddens, A. La transformación de la intimidad. Sexualidad, amor y erotismo en las sociedades modernas. Madrid. Cátedra. 1992; 289 págs.
- Gindin, L. La nueva sexualidad del varón. Buenos Aires. Paidós. 1987; 279 págs.
- Gindin, L. El rugido: potencia masculina, mitos, realidades, problemas y soluciones. Buenos Aires. Paidós. 1985; 213 págs.
- Hite, S. El informe Hite sobre la sexualidad masculina. Barcelona.

- Plaza y Janés. 1981; 1050 págs.
- Hutchison, M. Anatomía del sexo y el poder. Una demostración de la relación entre sexo y poder. Barcelona. Ediciones B. 1992; 420 págs.
 - Jelin, E. Pan y afectos. La transformación de las familias. Buenos Aires. Fondo de Cultura Económica. 1998; 140 págs.
 - Kipnis, AR. Los príncipes que no son azules... o los caballeros sin armadura. Buenos Aires. Vergara. 1993; 413 págs.
 - Kreimer, JC. El varón sagrado. El surgimiento de la nueva masculinidad. Buenos Aires. Planeta. 1993; 253 págs.
 - Kreimer, JC. Rehacerse hombres. Cómo dar nuevos sentidos a la masculinidad. Buenos Aires. Planeta. 1994; 344 págs.
 - Riso, W. Intimidades masculinas. Santa Fe de Bogotá. Norma. 1998; 180 págs.
 - Sinay, S. Hombres en la dulce espera. Hacia una paternidad creativa. Buenos Aires. Planeta. 1995; 182 págs.
 - Sinay, S. Esta noche no, querida. Buenos Aires. Beas. 1992; 161 págs.
 - Sunshine, L. A la conquista del supermacho. Montevideo. Ediciones de La Urraca. 1994; 162 págs.
 - Valdés, T y Olavarría J. (Editores). Masculinidad/es. Santiago de Chile. Ediciones de las mujeres. 1997; 171 págs.
- . Williams, W. De Ud. depende. (Sólo para hombres). Buenos Aires. Lidiun. 1987; 172 págs.
 - Kipnis, AR. Los príncipes que no son azules... o los caballeros sin armadura. Buenos Aires. Vergara. 1993; 413 págs.
 - Kreimer, JC. El varón sagrado. El surgimiento de la nueva masculinidad. Buenos Aires. Planeta. 1993; 253 págs.
 - Kreimer, JC. Rehacerse hombres. Cómo dar nuevos sentidos a la masculinidad. Buenos Aires. Planeta. 1994; 344 págs.
 - Riso, W. Intimidades masculinas. Santa Fe de Bogotá. Norma. 1998; 180 págs.
 - Sinay, S. Hombres en la dulce espera. Hacia una paternidad creativa. Buenos Aires. Planeta. 1995; 182 págs.
 - Sinay, S. Esta noche no, querida. Buenos Aires. Beas. 1992; 161 págs.
 - Sunshine, L. A la conquista del supermacho. Montevideo. Ediciones de La Urraca. 1994; 162 págs.
 - Valdés, T y Olavarría J. (Editores). Masculinidad/es. Santiago de Chile. Ediciones de las mujeres. 1997; 171 págs.
- . Williams, W. De Ud. depende. (Sólo para hombres). Buenos Aires. Lidiun. 1987; 172 págs.

Terapia de reemplazo hormonal: controversias e inquietudes (parte 1)

Agradecemos a los Laboratorios Wyeth su colaboración al autorizar la publicación de esta información científica, de importancia para la educación médica continuada.

Preguntas

Lea las siguientes Preguntas e indique la respuesta o respuestas que seleccione para cada una. La clave para las respuestas y los comentarios comienzan en la página 201

Pregunta 1

Una mujer de 49 años de edad se presenta para considerar la terapia de reemplazo hormonal. Su último período fue hace 6 meses y presenta bochornos severos. Su historial es significativo por la presencia de migrañas menstruales mensuales, aunque no ha presentado ninguna desde que su menstruación se detuvo. ¿Cuál de los siguientes describe la relación entre la terapia de reemplazo hormonal y las migrañas?

- a. Probablemente no recurran los dolores de cabeza.
- b. Probablemente los dolores de cabeza se vuelvan más intensos.
- c. El efecto es imprevisible.
- d. La terapia hormonal está contraindicada.

Pregunta 2

Después de 8 meses de tomar diariamente la combinación de estradiol y noretisterona

cíclica, una mujer de 56 años se queja de tensión mamaria y retención de líquidos persistentes. ¿Cuál de los siguientes tipos de medicamento podría aliviar sus síntomas y permitirle continuar con la terapia de reemplazo hormonal (THR)?

- a. Diurético
- b. Benzodiazepina
- c. Analgésico narcótico
- d. Salicilato
- e. Antiinflamatorio no esteroide

Pregunta 3

Una mujer de 52 años, cuyo último período menstrual ocurrió hace 8 meses, está interesada en la terapia de reemplazo hormonal. Todavía tiene el útero y se le recomienda terapia combinada de estrógeno y progestina. ¿Cuál de los siguientes es el efecto adverso inicial más probable de un régimen diario combinado de, por ejemplo, 1 mg de estradiol micronizado y 0,35 mg de noretindrona?

- a. Tensión mamaria
- b. Náuseas
- c. Migrañas
- d. Hiperplasia endometrial
- e. Hemorragia vaginal

Pregunta 4

Una mujer de 48 años, que hace 2 años fue sometida a histerectomía abdominal total con salpingo-ooforectomía bilateral debido a menometrorragia, está tomando actualmente 0,625 mg diarios de estrógenos equinos conjugados y 10 mg de acetato de medroxiprogesterona durante 12 días de cada mes. Quiere que se le explique el efecto de la progestina. Al aconsejar a esta paciente, ¿cuál de las siguientes declaraciones acerca de los efectos del acetato de medroxiprogesterona se aplica a su tratamiento?

- a. Puede afectar adversamente el perfil de las lipoproteínas.
- b. Compromete el beneficio osteoprotector de la terapia estrogénica.
- c. Reduce su riesgo futuro de cáncer de mama.
- d. Reduce la incidencia de depresión.

Pregunta 5

Una mujer posmenopáusica sana, de 50 años, desea iniciar la terapia de reemplazo hormonal (TRH) pero se preocupa sobre el riesgo de cáncer y pide consejos.

¿Cuál de las siguientes declaraciones describe la relación entre la TRH y el riesgo de hiperplasia endometrial?

- a. No está relacionada con la posología de estrógeno.
- b. No está relacionada con la duración de la terapia con estrógeno.
- c. Similar para la TRH continua y cíclica.
- d. Con dosis bajas de estrógeno, el riesgo es suficientemente bajo para permitir la terapia con estrógeno solamente.

Pregunta 6

La adición de progestina a un régimen de reemplazo hormonal confiere protección contra todos los siguientes, EXCEPTO:

- a. Cáncer endometrial
- b. Hiperplasia endometrial
- c. Cáncer de mama
- d. Osteoporosis

Respuestas

Pregunta 1 (migrañas y reemplazo hormonal)

Una mujer de 49 años de edad se presenta para considerar la terapia de reemplazo hormonal. Su último período fue hace 6 meses y presenta bochornos severos. Su historial es significativo por la presencia de migrañas menstruales mensuales, aunque no ha pre-

sentado ninguna desde que su menstruación se detuvo. ¿Cuál de los siguientes describe la relación entre la terapia de reemplazo hormonal y las migrañas?

- a. Probablemente no recurran los dolores de cabeza.
- b. Probablemente los dolores de cabeza se vuelvan más intensos.
- *c. El efecto es imprevisible.
- d. La terapia hormonal está contraindicada.

Comentarios

Se han identificado dos tipos de migraña mensual en mujeres durante sus años reproductivos: la migraña menstrual, que comienza de 24 a 48 horas antes de iniciarse la menstruación, y la migraña premenstrual, que puede iniciarse de 4 a 5 días antes de la menstruación. Algunos estudios han sugerido que la reducción en las concentraciones de estrógeno hacia el final del ciclo menstrual sería el factor precipitante en la migraña menstrual. Los expertos han especulado que la migraña premenstrual podría tener una causa similar, o podría ser el resultado de la influencia de la progesterona.

Si el estrógeno desempeña un papel importante en la migraña menstrual podría esperarse que la menopausia desencadenara un empeoramiento de la migraña. Este no es el caso, sin embargo, de acuerdo con un estudio reciente llevado a cabo en Italia. En una muestra de 556 mujeres posmenopáusicas menores de 65 años, que frecuentaban una clínica para exámenes ginecológicos de rutina, casi el 14% (76) sufrían de migraña o dolor de cabeza por tensión. En dos tercios de las que presentaban inicio premenopáusico de la migraña, los dolores de cabeza mejoraron después de la menopausia. En las mujeres a quienes se habían extirpado quirúrgicamente los ovarios, sin embargo, las migrañas tendieron a empeorar. Los autores sugieren que la migraña puede relacionarse con

las actividades neurotransmisoras moduladas por estrógenos más bien que con las concentraciones de estrógenos en sí. El estudio también halló que en mujeres con dolor de cabeza por tensión, los dolores de cabeza no mejoraron o empeoraron en el 70% de los casos.

El efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre la migraña en mujeres que presentaban el tipo menstrual o premenstrual durante sus años reproductivos es imprevisible. Un curso de prueba de la terapia es la única manera de determinar si el reemplazo hormonal tendría un efecto positivo o negativo para una persona en particular. Es aconsejable iniciar un tratamiento diario, continuo, con una combinación de estrógeno y progestina para evitar los cambios cíclicos en las concentraciones hormonales que podrían precipitar los dolores de cabeza.

Algunas mujeres que nunca presentaban migrañas durante sus años reproductivos sufren de ellas durante la menopausia y en los primeros años posteriores a ésta. Tales pacientes generalmente se benefician de la terapia de reemplazo hormonal.

Se especula que esta mejoría se relacionaría con el efecto del estrógeno sobre el tono de la pared arterial, aunque el mecanismo de acción se desconoce.

Referencias

- Neri I, Granella F, Nappi R y colab., Characteristics of headache at menopause: a clinico-epidemiologic study. *Maturitas* 1993; 17: 31-37.
- Speroff L, Glass RH, Case NG. *Clinical Gynecologic Endocrinology & Infertility*, 5ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins 1994 pág. 630.
- Whitehead M, Godfree V, *Hormone Replacement Therapy: Your Questions Answered*. Londres: Churchill Livingstone, 1992 pág. 193.

Pregunta 2 (manejo de la tensión mamaria y la retención de líquidos)

Después de 8 meses de tomar diariamente la combinación de estradiol y noretisterona cíclica, una mujer de 56 años se queja de tensión mamaria y retención de líquidos persistentes. ¿Cuál de los siguientes tipos de medicamento podría aliviar sus síntomas y permitirle continuar con la terapia de reemplazo hormonal (TRH)?

- *a. Diurético
- b. Benzodiazepina
- c. Analgésico narcótico
- d. Salicilato
- e. Antiinflamatorio no esteroide

Comentarios

La tensión mamaria y la retención de líquidos son efectos secundarios comunes de la terapia estrogénica, pudiendo asociarse también con la terapia con progestina. Si la progestina se administra cíclicamente y es la causa de los síntomas, éstos probablemente sean también cíclicos. Esta combinación de síntomas normalmente mejora con el tiempo. Una opción, dependiendo de la posología de la TRH que se administre, es tratar de reducir la dosis de estrógeno. Sin embargo, una dosis menor puede no controlar en forma adecuada los síntomas vasomotores de la paciente o aliviar su atrofia vaginal. Además, las dosis menores a las equivalentes a 0,625 mg diarios de estrógenos conjugados, pueden no proteger de forma adecuada contra la pérdida de hueso o la coronariopatía. Si una paciente ya está tomando la menor dosis posible de TRH, sus síntomas pueden manejarse agregando un diurético.

Aún no se comprende bien el papel que desempeñaría el estrógeno para mediar el aumento de la retención de sal y agua. El estrógeno aumenta el substrato renínico, contribuyendo a un aumento del sistema de renina-angiotensina-aldosterona.

El estrógeno puede tener un efecto directo sobre el transporte renal de sodio y aumenta también la capacidad vascular, dando lugar a vasodilatación en los tejidos que responden a los estrógenos. Las fuerzas Starling alteradas causan edema local y reducción del volumen sanguíneo eficaz, que causa la retención secundaria de sal y agua por parte de los riñones.

Los diuréticos funcionan aumentando la excreción renal de sal y agua. Antes de prescribir un diurético, es importante descartar otras causas posibles de retención de agua, como causas cardíacas, renales o hepáticas. La paciente debe ser interrogada acerca de las preparaciones de venta libre o a base de hierbas que puede estar usando para tratar el edema por su propia cuenta.

Los diuréticos deben usarse con cautela debido a su potencial de causar efectos secundarios. Una buena elección sería un diurético suave, que no afectara al potasio, por ejemplo la espironolactona, que causa una natriuresis máxima no mayor del 2 al 3% del sodio filtrado. Es menos probable que la espironolactona esté asociada con edema cíclico idiopático que la clase tiazídica de diuréticos. Este edema cíclico se caracteriza por un ciclo de aumento de peso y formación de edema durante el día. Cuando las pacientes con edema idiopático se encuentran en posición vertical, presentan retención de sal y agua en exceso de 1,4 Kg; cuando se acuestan, ocurre la diuresis. Los aumentos diarios de líquidos pueden llegar a 4 o 5 Kg, pero la presión arterial generalmente es normal.

Una posología razonable de espironolactona es de 25 a 100 mg por día.

Los analgésicos narcóticos, fármacos antiinflamatorios no esteroides o salicilatos pueden ayudar a aliviar la tensión mamaria pero es improbable que mejoren la retención de líquidos. Las benzodiazepinas son depresores del sistema nervioso central y no están indicadas para aliviar el dolor en las mamas ni la retención de líquidos.

Referencias

- Friedlander MA. Fluid retention: evaluation and use of diuretics. Clin Obstet Gynecol 1987; 30(2): 431-442.
- USPDI _ Drug Information for the Health Care Professional. Rockville. Maryland: The United States Pharmacopeial Convention, Inc., pág. 1247.

Pregunta 3 (efectos adversos iniciales de la terapia)

Una mujer de 52 años, cuyo último período menstrual ocurrió hace 8 meses, está interesada en la terapia de reemplazo hormonal. Todavía tiene el útero y se le recomienda terapia combinada de estrógeno y progestina. ¿Cuál de los siguientes es el efecto adverso inicial más probable de un régimen diario combinado de, por ejemplo, 1 mg de estradiol micronizado y 0,35 mg de noretindrona?

- a. Tensión mamaria
- b. Náuseas
- c. Migrañas
- d. Hiperplasia endometrial
- *e. Hemorragia vaginal

Comentarios

La terapia continua combinada con estrógeno y progestina, en la que las pacientes toman ambas hormonas los 365 días del año, se está usando ampliamente en la práctica general. No hay evidencia de que los regímenes cíclicos, en los que las progestinas se toman por sólo parte de cada mes, presenten ventajas para la salud sobre los regímenes continuos, mientras que se asocian con tasas mayores de hemorragia.

Hasta el 90% de las mujeres bajo terapia combinada cíclica presentan hemorragias mensualmente. En comparación, la terapia continua combinada con estrógeno y progestina causa hemorragia en aproximadamente del 35 al 60% de las pacientes durante los seis primeros meses de tratamiento y el número baja al 20% después de un año. La diferencia primaria es que la hemorragia con tratamiento cíclico ocurre a intervalos regulares mensualmente, mientras que el patrón de sangrado con la terapia continua es imprevisible.

La hemorragia imprevisible con la terapia continua combinada causa problemas con el cumplimiento. Algunas mujeres consideran que la hemorragia es molesta o se preocupan

de que pueda ser un signo de cáncer. Se debe aconsejar bien a las pacientes antes de iniciar la terapia continua y tranquilizarlas a menudo de modo que entiendan que la hemorragia es un efecto secundario previsto. En un estudio de 79 mujeres posmenopáusicas bajo terapia continua durante 78 semanas, Hillard y colaboradores hallaron que el problema más común que se comunicó era la hemorragia irregular crónica. La mayoría de los episodios de sangrado eran manchas o hemorragia ligera, pero en algunas mujeres el efecto fue muy prolongado. Otros efectos secundarios fueron tensión mamaria, retención de líquidos y cambios en el estado de ánimo. La hemorragia crónica fue al causa de que 11 mujeres abandonaran el estudio durante las primeras 25 semanas y que otras 8 lo abandonaran entre las semanas 26 y 78. Para asegurar el cumplimiento, las mujeres deben recibir asesoría intensa.

Hillard y colaboradores no hallaron hiperplasia ni carcinoma en ninguna de sus pacientes. Se hicieron biopsias en 51 de las 57 pacientes que completaron las primeras 25 semanas y en 17 de las 28 que completaron la semana 78. Debido a que la hemorragia imprevisible con frecuencia ocurre al comienzo de la terapia combinada continua, puede ser útil obtener una biopsia endometrial para descartar la hiperplasia antes de iniciar la terapia. Las dosis bajas de progestina agregadas a dosis bajas de estrógeno generalmente impiden la proliferación endometrial, pero pueden no ser adecuadas para tratar la hiperplasia de existencia previa.

Las náuseas son un efecto secundario de la terapia oral con estrógenos en un pequeño porcentaje de mujeres. Para ayudar a evitar las náuseas, la tableta puede tomarse con los alimentos o a la hora de acostarse. Los dolores de cabeza pueden ser un efecto secundario de la terapia con progestina, pero son menos comunes en la terapia continua con estrógeno y progestina, ya que se evitan los cambios cíclicos en las concentraciones hormonales.

Referencias

- Hillard TC, Siddle NC, Whitehead MI y colab., Continuous combined conjugated equine estrogen-progesterone therapy: effects of medroxyprogesterone acetate and norethindrone acetate on bleeding patterns and endometrial histologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167(1): 1-7.
- Jones KP. Estrogens and progestins: what to use and how to use it. *Clin Obstet Gynecol* 1992; 35(4): 871-883.
- Staland B. Continuous treatment with natural oestrogens and progestogens: a method to avoid endometrial stimulation. *Maturitas* 1981; 3: 145-156.
- Speroff L, Glass RH. Case NG, *Clinical Gynecologic Endocrinology*

& Infertility, 5ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; pág. 621.

Weinstein L, Bewtra C, Gallagher JC. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(6): 1534-1542.

Whitehead M, Godfree V. Hormone Replacement Therapy: Your Questions

Answered. Londres: Churchill Livingstone. 1992; págs. 125-132.

El grupo de escritores para la Prueba PEPI. Effects of estrogen or estrogen/progesterone regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273(3): 199-208.

Pregunta 4 (efectos de la progestina)

Una mujer de 48 años, que hace 2 años fue sometida a histerectomía abdominal total con salpingo-ooforectomía bilateral debido a menometrorragia, está tomando actualmente 0,625 mg diarios de estrógenos equinos conjugados y 10 mg de acetato de medroxiprogesterona durante 12 días de cada mes. Quiere que se le explique el efecto de la progestina. Al aconsejar a esta paciente, ¿cuál de las siguientes declaraciones acerca de los efectos del acetato de medroxiprogesterona se aplica a su tratamiento?

- *a. Puede afectar adversamente el perfil de las lipoproteínas.
- b. Compromete el beneficio osteoprotector de la terapia estrogénica.
- c. Reduce su riesgo futuro de cáncer de mama.
- d. Reduce la incidencia de depresión.

Comentarios

No existe indicación clínica para agregar progestinas a la terapia de reemplazo de estrógeno en las mujeres que han sido sometidas a histerectomía. La terapia combinada se usa mayormente para contrarrestar el riesgo de cáncer endometrial asociado con el uso de estrógeno sin oposición. Sin embargo, las progestinas han demostrado abatir, hasta cierto punto, los efectos beneficiosos del estrógeno sobre el perfil de los lípidos. Se ha comunicado que el estrógeno, usado por sí solo, reduce el colesterol total en un 4 a 18%

y reduce el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en un 12 a 19%, mientras que aumenta las concentraciones de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en un 10 a un 15% y las de apolipoproteína A-I en un 9 a 18% en comparación con los valores basales. La adición de las progestinas acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona o d,l-norgestrel, a dosis conocidas como protectoras contra la hiperplasia endometrial, da lugar a cierta reversión de algunos de los efectos beneficiosos del estrógeno. Sin em-

bargo, Miller y colaboradores comunicaron que se mantuvo una reducción modesta en el colesterol LDL después de tres meses de terapia combinada con estrógeno y progestina.

Los resultados de estudios que examinan la relación del uso de progestina con el riesgo de cáncer de mama no han sido uniformes; ningún estudio ha demostrado definitivamente una reducción en el riesgo de cáncer de mama relacionado con las progestinas, y unos pocos han demostrado un riesgo mayor. Grady y colaboradores, analizando la literatura publicada entre 1972 y 1992, calcularon que la terapia combinada a largo plazo aumenta la probabilidad de que una paciente desarrolle cáncer de mama en algún momento de su vida en alrededor del 6% en comparación con el tratamiento con estrógeno solo.

La progestina no compromete el efecto osteoprotector de la terapia con estrógeno. Lufkin y colaboradores comunicaron un aumento significativo en el recambio óseo en mujeres con osteoporosis establecida que fueron tratadas con terapia combinada secuencial durante un año. El estrógeno evita que continúe la pérdida de hueso así como las fracturas, se agreguen o no progestinas al régimen.

Cualquier efecto de la progestina sobre el estado emocional de las pacientes generalmente se comunicó como negativo. Los efectos secundarios relacionados con la dosis, incluso la retención de líquidos, tensión mamaria, irritabilidad y depresión, similares al síndrome premenstrual asociado con la fase lútea en mujeres premenopáusicas, puede ser el resultado de la terapia con progestina.

Referencias

- Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994; 330: 1062-1071.
- Grady D, Rubin SM, Petitti DB y colab., Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
- Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM y colab., Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1-9.
- Miller VT, Muesing RA, La Rosa JC y colab. Effects of conjugated equine estrogen with and without three different progestogens on lipoproteins, high-density lipoprotein subfractions, and apolipoprotein A-I. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 235-240.

Pregunta 5 (riesgo de hiperplasia endometrial)

Una mujer posmenopáusica sana, de 50 años, desea iniciar la terapia de reemplazo hormonal (TRH) pero se pre-

ocupa sobre el riesgo de cáncer y pide consejos. ¿Cuál de las siguientes declaraciones describe la relación entre la TRH y el riesgo de hiperplasia endometrial?

- a. No está relacionada con la posología de estrógeno.
- b. No está relacionada con la duración de la terapia con estrógeno.
- * c. Similar para la TRH continua y cíclica.
- d. Con dosis bajas de estrógenos, el riesgo es suficientemente bajo para permitir la terapia con estrógeno solamente.

Comentarios

Existe una asociación sólida y bien establecida entre la terapia de reemplazo de estrógeno sin oposición y la hiperplasia endometrial. El riesgo de cáncer endometrial aumenta al aumentar las dosis y la duración de la terapia estrogénica y persiste hasta por 15 años después de suspender su administración. Las mujeres que usan estrógeno durante 2 años o más desarrollan cáncer del endometrio con una frecuencia hasta 30 veces mayor en comparación con las que no lo usan.

Al cabo de 10 años de terapia estrogénica, la incidencia anual de cáncer endometrial recientemente diagnosticado en las mujeres posmenopáusicas que reciben estrógeno es del 1% (10 de cada 1000 mujeres) en comparación con el 0,1% (1 de cada 1000) en las no tratadas.

En este sentido, la terapia cíclica no ha demostrado ofrecer ventajas sobre la continua. Schiff y colaboradores, al comunicar los resultados de la terapia estrogénica continua o cíclica (0,625 mg de estrógenos equinos conjugados) al cabo de 6 y 12 meses, no descubrieron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la incidencia de hiperplasia endometrial. Por consiguiente, la dosis y duración mínimas de estrógeno necesarias para conferir beneficios sobre los sistemas esquelético y cardiovascular inducen aun riesgo de hiperplasia endometrial.

La adición de progestinas al régimen con estrógeno reduce significativamente el riesgo de hiperplasia endometrial (Figura 1).

Gambrell postuló la patogénesis de la hiperplasia endometrial con estrógenos sin oposición, así como el mecanismo para el efecto protector de las progestinas. Sin embargo, la dosis y duración de la progestina deben ser adecuadas para asegurar el efecto protector. La adición de una progestina durante 12 días o más de cada mes ha demostrado reducir el riesgo mayor de cáncer endometrial inducido por el estrógeno. Cuando se administra en un régimen continuo, la progestina también tiende a reducir la incidencia de hemorragia vaginal imprevista.

Referencias

Gambrell RD Jr. The menopause: Benefits replacement therapy. *Fertil Steril* 1982; 37: 457-474.

Gambrell RD. Prevention of endometrial cancer with progestogens. *Maturitas* 1986; 8: 159-168.

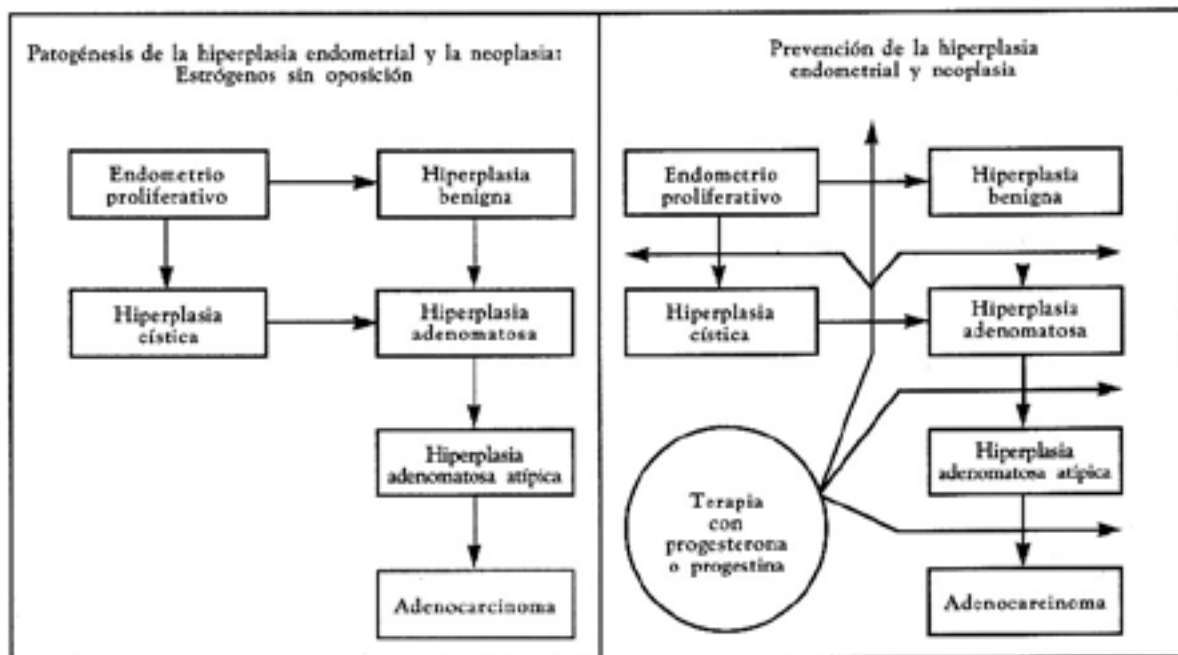
de lignieres B, Moyer DL. Influence of sex hormones on hiperplasia/carcinoma risks, en Lobo RA (ed), *Treatment of*

the Postmenopausal Woman: BAasic and Clinical Aspects, Nueva York: Raven Press 1994; Págs. 373-383.

Schiff I, Sela HK, Cramer D. y colab., Endometrial Hyperplasia in Women on cyclic or continuous estrogen regimen. *Fertil Steril* 1982; 37: 79-82.

Voigt LF, Weiss NS, Chu J y colab., Progestogen supplementatin of exogenous oestrogens and risk of esndometrial cancer. *Lancet* 1991; 338: 274-277.

Figura 1. Hiperplasia endometrial y cáncer: efectos del estrógeno sin oposición y de estrógeno-progestina



La representación esquemática de la izquierda muestra el papel desafiado por la terapia con estrógenos sin oposición en el desarrollo de la hiperplasia endometrial y el cáncer. La representación de la derecha muestra la manera en que la acción de progestina a un régimen de estrógeno protege contra estos cambios patológicos. [Adaptado de: Gambrell RD Jr, The menopause: Benefits and risks of estrogen-progestogen replacement therapy. *Fertil Steril* 1982; 37: 457-474]

Pregunta 6 (efectos protectores de la progestina)

La adición de progestina a un régimen de reemplazo hormonal confiere protección contra todos los siguientes, excepto:

- Cáncer endometrial
- Hiperplasia endometrial
- * Cáncer de mama
- Osteoporosis

Comentarios

A mediados de la década de 1970 comenzaron a aparecer informes acerca de un riesgo mayor de cáncer del endometrio entre las mujeres posmenopáusicas que tomaban estrógeno exógeno.

Aunque varía de acuerdo con la posología y la duración del tratamiento, se calcula que la magnitud de aumento de riesgo sea entre cuatro u ocho veces mayor.

Para reducir la proliferación endometrial, se agregó progestina al régimen de reemplazo hormonal. Su secreción durante el ciclo reproductivo como progesterona, la forma endógena, marca una transición en el útero de la etapa proliferativa a la etapa secretoria. Cuando se administra exógenamente en posologías cíclicas o continuas, la progestina se asemeja al ciclo reproductivo natural y protege contra el crecimiento excesivo del endometrio al inhibir la reposición de los receptores de estrógeno. Esta terapia combinada usando estrógeno y progestina comenzó a administrarse a principios de la década de 1980 y desde entonces se ha adoptado ampliamente como el régimen estándar para las mujeres con un útero intacto.

Al agregarse progestina, los temores sobre la hiperplasia endometrial mayormente se resuelven.

La progestina realmente protege contra el cáncer endometrial.

Las progestinas también pueden agregar utilidad al estrógeno solo para la prevención de la osteoporosis; sin embargo, este efecto protector aditivo sigue siendo especulativo.

Los posibles mecanismos de acción incluyen un efecto sinérgico con el estrógeno para aumentar la masa ósea o bien, la adición de progestina puede ayudar a evitar la reabsorción mineral ósea.

Los datos son contradictorios e inclusivos con el respecto al efecto de la progestina sobre el riesgo de cáncer de mama. Un estudio importante sugiere que hay un riesgo mayor con el uso a largo plazo de la terapia combinada. Otros hallazgos sugieren que la progestina puede de hecho proteger contra el cáncer de mama. Durante la fase lútea del ciclo menstrual, aumenta la actividad mitótica en el tejido mamario, lo que ha causado especulación de que la progesterona, conjuntamente con el estrógeno, tal vez sirva como un carcinógeno. Por consiguiente, aunque la progestina puede presentar beneficios que se extienden más allá del endometrio, la mayoría de los facultativos la usan con cautela y generalmente reservan su uso para mujeres con un útero intacto.

Referencias

Colegio Norteamericano de médicos. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1038-1041.

Bergkvist L, Adami HO, Persson I, Hoover R y colab., The risk

of breast cancer after estrogen and estrogen progestin replacement. *N Engl J Med* 1989; 321: 293-297.

Christiansen C, Christiansen MS, Transbol I, Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of estrogen/progestogen replacement therapy. *Lancet* 1981; 1: 459-461.

Gambrell RD Jr, Massey FM, Castañeda TA, Ugenas AJ y colab., The use of the progestogen challenge test to reduce the risk of endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 1980; 55: 732-738.

Henderson BE, Ross RK, Paganini Hill A. Estrogen use and cardiovascular disease. *J Reprod Med* 1985; 30 (Supl 10): 814-820.

Jaffe RB. The menopause and perimenopausal period, en Yesn SSC, Jaffe RB (ed), *Reproductive Endocrinology: Physiology, Pathophysiology and Clinical Management*, 3 ed. Filadelfia: W.B. Saunders 1991; págs. 389-408.

Lindsay R, Hart DM, Purdie D y colab., Comparative effects of estrogens and progestogen on bone loss in postmenopausal women. *Clin Sci* 1978; 193-195.

Lufkin EG, Carpenter PC, Ory SJ y colab., Estrogen replacement therapy: current recommendations. *Mayo Clin Pro* 1988; 63: 453-460.

Nachtigall LE, Nachtigall RH, Nachtigall RD y colab., Estrogen replacement therapy II: A prospective study in the relationship of carcinoma and cardiovascular and metabolic problems. *Obstet Gynecol* 1979; 54: 74-79.

Notelovitz M. Estrogen replacement therapy: Indications, contraindications, and agent selection. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1832-1841.

Actividades y novedades de la Asociación Colombiana de Menopausia, ACM, y sus diferentes capítulos

Es placentero para los editores de la revista abrir el espacio para comunicar todas las actividades desplegadas por la ACM a nivel nacional y los diferentes capítulos a nivel regional.

La ACM ha programado el Cuarto Congreso Nacional de Menopausia en la ciudad de Cartagena durante los días 4., 5 y 6 de abril del año 2001 y cuyo presidente es el Dr. Jaime Barrios Amaya. Esperamos que los capítulos apoyen a la ACM en la organización del congreso y se preparen para la presentación de investigaciones y trabajos libres, que irán en beneficio de la especialidad

Durante el presente año los capítulos de la ACM han programado las siguientes actividades para el 2do semestre.

Capítulo de Antioquia y Chocó

Presidido por la Dra. Gloria Stella Penagos, se han realizado 3 reuniones académicas durante el primer trimestre y se ha programado el simposio sobre Género y envejecimiento para los días 17 y 18 de noviembre de 2000, siendo los temas principales:

* La condición femenina en diferentes culturas a través del tiempo.

*El género femenino como factor de riesgo

* Envejecimiento femenino

*Disfunciones sexuales en la mujer

*Terapias hormonales en el climaterio femenino.

*Modificación de la dinámica familiar en el envejecimiento.

*Masculinidad

* Género masculino como factor de riesgo.

*Impacto del envejecimiento masculino.

*Endocrinología del envejecimiento masculino y femenino.

* Terapias hormonales en el climaterio masculino.

* Disfunción eréctil

Capítulo de Santafé de Bogotá

Estuvo presidida por el Dr. Jaime Urdinola quien renunció al ser nombrado director científico de los laboratorios Wyeth para Colombia, motivo por el cual queremos expresarle nuestras felicitaciones y los mejores deseos de éxitos en su nuevo cargo. Fue nombrado como presidente el Dr. Francisco Pardo, a quien le deseamos muchos éxitos.

Se ha programado el Segundo Encuentro Anual, para el 29 de septiembre del 2000, siendo los principales temas:

* Osteoporosis basada en la evidencia;

* Bifosfonatos y SERMs;

* Tibolona, calcitriol y osteoporosis;

* Andropausia y osteoporosis;

* Adherencia a la TRH;

* Manejo de la posmenopáusica mayor de 65 años;

* THS y sistema nervioso central;

*THS y enfermedad coronaria;

* Alternativas en el manejo de la menopausia.

Temas que serán presentados por conferencistas nacionales y extranjeros.

Capítulo del Valle

Capítulo presidido por el Dr. Álvaro Cuadros, ha organizado el 1er simposio Regional de Menopausia para los días 27 y 28 de octubre del presente año, con 24 conferencias y 12 horas de duración, siendo los principales temas:

* Menopausia, paradigmas, presente y futuro;

* Cartílago-hueso: metabolismo y dinámica;

* Osteoporosis posmenopáusica, diagnóstico y manejo;

*Menopausia, alternativas terapéuticas;

*Climaterio masculino;

* Sexualidad y menopausia;

- * Trastornos urológicos en el climaterio;
- * Nutrición y menopausia;
- * Climaterio masculino, indicaciones y contraindicaciones de agentes farmacológicos;
- * Anticoncepción en la peri menopausia;
- * Terapia hormonal en la menopausia, relación costo-beneficio;
- * Terapia Hormonal de reemplazo, practica basada en la evidencia;
- * Progestágenos;
- * Hormonas y cáncer ginecológico;
- * Hiperprolactinemia y osteoporosis;
- * Piel y mucosas en el climaterio;
- * Fisiología del sueño y alteración en la menopausia;

- * Salud mental y menopausia;
- * Menopausia precoz;
- * Menopausia y TRH, riesgo uniforme, prescripción universal;
- * Estudios PEPI, HERS, SWAN; WHI;
- * Disfunción endotelial y enfermedad vascular; Indicaciones y contraindicaciones de agentes farmacológicos en la menopausia.

Capítulo Norte de Santander

Segundo curso de actualización en Menopausia. Noviembre de 2000 y reuniones mensuales.

Dr. Jaime Machicado, Presidente

Invitamos a todos los demás capítulos para que nos envíen información de las actividades que viene programando para los próximos meses y poderlas publicar en la revista

Los Editores

Correspondencia del director y editores con sus lectores

Es placentero para el director y los editores publicar éste nuevo volumen, correspondiente al segundo número de la Revista Colombiana de Menopausia del año 2000 y compartir con Ustedes la aparición de nuevos capítulos, continuación de otros, y el aporte de nuevos colaboradores internacionales.

Capítulos como:

* Ginecología endocrina, disciplina que ha sido la base y el soporte académico para el desarrollo científico de la gineco-obstetricia y especialmente en el campo de la adolescencia, la reproducción y la menopausia.

* Se abren espacios para artículos sobre género con el fin de estimular el análisis y la reflexión tanto sobre la mujer como del hombre, establecer diferencias y puntos de encuentro, basados en una adecuada comunicación.

Nuevos colaboradores:

Es para nosotros muy satisfactoria contar con colaboradores extranjeros como los Drs. Arturo Zárate de México y Juan Enrique Blumel de Chile; el primero pionero de la Ginecología-endocrina latinoamericana y especialmente de nuestro país, pues son muchos los alumnos que han recibido sus conocimientos es ésta disciplina; y el segundo, médico internista quien es uno de los más destacados investigadores de la menopausia en Latinoamérica: reciban nuestros agradecimientos por su colaboración y apoyo.

En el presente número han colaborado dos investigadores de prestigio internacional como son los Drs. Arturo Zárate de México y Santiago Palacios de España, quienes junto con colaboradores nacionales han enriquecido éste número.

Continuamos con nuestra página de internet y estamos a la espera de nuevos colaboradores, aportes de nuestros lectores, como también comentarios sobre esta sección y sobre los diversos artículos que hemos venido publicando en los diferentes números.

Revista Colombiana de Menopausia Indicaciones a los Autores

1. Revista Colombiana de Menopausia, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, pública artículos de la especialidad o relacionados con ella, previa aprobación del Comité Editorial.

2. Los trabajos deben ser inéditos y suministrados exclusivamente a la revista. Su reproducción total o parcial debe contar con la aprobación del editor y dar crédito a la publicación original.

Al someter un trabajo para publicación, el autor debe siempre informar al editor sobre las remisiones e informes previos que puedan considerarse publicaciones previas. Para facilitar el trabajo del editor debe remitirse copia de todo el material mencionado anexo al original. En algunos casos, y sólo por acuerdo con el editor, podrá aceptarse la difusión pública previa de los datos contenidos en el artículo, por ejemplo, para alertar sobre riesgos de salud pública. La publicación posterior o reproducción total o parcial de un artículo aparecido en Revista Colombiana de Menopausia, por parte del mismo autor o de otras personas interesadas, requerirá de la autorización del editor.

3. Los trabajos deben ser remitidos a Revista Colombiana de Menopausia, Apartado Aéreo 76827. Santa Fe de Bogotá-2, en original y una copia, escritos a máquina en papel blanco tamaño carta empleando una sola cara del papel, con tinta negra y doble espacio, guardando un margen izquierdo de 4 cm.

Si se utiliza reproducción de computador, ésta debe llenar los requisitos de puntuación y ortografía de las composiciones usuales y, preferiblemente, enviar el diskette, indicando el programa o procesador utilizado.

El trabajo debe venir acompañado de una carta firmada por todos los autores, en donde se exprese claramente que ha sido leído y aprobado por todos. Igualmente, debe informar si se ha sometido parcial o totalmente a estudio por parte de otra revista.

El autor debe guardar copia de todo el material enviado.

4. Se debe seguir las siguientes secuencias: página del título, resumen, texto, resumen en inglés, agradecimientos, referencias, tablas (cada tabla en página separada con su título y notas) y leyendas para las figuras.

5. En la primera página se incluye el título, corto y que refleje el contenido del artículo, el nombre del autor y sus colaboradores con los respectivos títulos académicos y el nombre de la institución a la cual pertenecen.

Se señalan los nombres y direcciones del autor responsable de la correspondencia relacionada con el trabajo y de aquel a quien deben solicitarse las separatas. Se especifican las fuentes de ayuda para la realización del trabajo en forma de subvenciones, equipos y drogas.

6. El resumen, de no más de 250 palabras, debe enunciar los propósitos del estudio de la investigación, los procedimientos básicos, los hallazgos principales y las conclusiones, de acuerdo con los siguientes títulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones.

7. El texto debe incluir introducción, material y métodos, resultados y discusión, las abreviaturas deben explicarse y su uso limitarse.

8. Las referencias se numeran de acuerdo con el orden de aparición de las citas en el texto y se escriben a doble espacio.

a) En caso de revistas: apellidos e iniciales del nombre del autor y sus colaboradores (si son más de seis pueden escribirse, después de los seis primeros, "et al."); título completo del artículo; nombre de la revista abreviado según estilo del Index medicus; año de publicación: volumen: paginación; volumen; páginas inicial y final.

Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Jones HR, Siekert RG, Geraci JE. Neurologic manifestations of bacterial endocarditis. Ann Intern Med 1969; 71: 21-28.

b) En caso de libros: apellidos e iniciales de todos los autores; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final.

Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Fenichel O. Teoría psicoanalítica de las neurosis. 3a. ed. Buenos Aires; Editorial Paidós; 1966: 56.

c) En caso de capítulos de libros: apellidos e iniciales de los autores del capítulo; título del capítulo; autores o editores del libro; título del libro; edición; ciudad; casa editora; año; páginas inicial y final. Para el uso de mayúsculas y puntuación, sígase el ejemplo: Drayer BP, Poser CM. Enfermedad e inclusión citomegálica del SNC. En: Toro G, Vergara I, Saravia J. Poser CM, eds. Infecciones del sistema nervioso central. Bogotá: Fondo Educativo Interamericano S.A.; 172-175.

9. Las tablas y cuadros se denominarán tablas, y deben llevar numeración arábiga de acuerdo con el orden de aparición. El título correspondiente debe estar en la parte superior de la hoja y las notas en la parte inferior. Los símbolos para unidades deben aparecer en el encabezamiento de las columnas.

Las fotografías, gráficas, dibujos y esquemas se denominan figuras, se enumeran según el orden de aparición y sus leyendas se escriben en hojas separadas. Al final de las leyendas de las microfotografías se deben indicar la técnica de colaboración y el aumento utilizados.

No se publicarán fotografías en color; los originales en blanco y negro deben enviarse en papel y tener nitidez y contraste suficientes para lograr una buena reproducción.

Si son gráficas o dibujos deben ser elaborados en cartulina blanca o papel vegetal con tinta china e identificarse con su número de orden en la parte inferior.

Si una figura o tabla ha sido previamente publicada se requiere el permiso escrito del editor y debe darse crédito a la publicación original. Si se utilizan fotografías de personas, éstas no deben ser identificables; en caso contrario, debe obtenerse el permiso escrito para emplearlas.

El Comité Editorial se reserva el derecho de limitar el número de figuras y tablas.

10. Los editoriales y las actualizaciones se publicarán exclusivamente por solicitud del Comité Editorial.
11. Se consideran actualizaciones aquellos trabajos que contienen una completa revisión de los adelantos recientes ocurridos en un campo específico de la medicina interna.
12. Comunicaciones y conceptos son aquellos que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina o para la práctica médica. Puede incluir una revisión del tema.
13. Comunicaciones breves son aquellas que presentan la opinión o experiencia del autor sobre un tema que se considera de interés para la medicina y puede acompañarse de una breve revisión. Su extensión no debe sobrepasar 12 páginas y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
14. Notas técnicas son aquellas comunicaciones que describen de manera completa y detallada una técnica original o la modificación de un procedimiento, que tengan aplicación definitiva en alguna disciplina médica, sin incluir experiencias clínicas. Se debe presentar las referencias bibliográficas del caso, así como las correspondientes a los aspectos técnicos descritos, tales como equipos, reactivos, instrumentos y otros. Su extensión no debe ser mayor de 10 páginas a doble espacio y se aceptan hasta cinco ilustraciones.
15. Los apuntes de la literatura biomédica son de la competencia de uno o varios colaboradores permanentes de Revista Colombiana de Menopausia. Se trata de cubrir los temas más interesantes y actualizados de la medicina interna a partir de artículos de importantes revistas y autores reconocidos, de forma que los lectores de la Revista puedan hacer una revisión rápida pero ilustrativa de un tópico específico.
16. Presentación de casos son los trabajos destinados a describir uno o más casos que el autor considere de interés especial; debe constar de resumen, descripción detallada del caso y discusión. Su extensión no debe ser mayor de ocho páginas a doble espacio y se acepta un máximo de cinco ilustraciones. No se admitirá revisión de la literatura.
17. Las cartas al editor son comentarios cortos sobre algún material previamente publicado por Revista Colombiana de Menopausia.
18. El título resumido de los artículos publicados aparece en la carátula y en las páginas impares interiores, por lo cual el autor debe sugerir este título si el de su trabajo contiene más de cinco palabras.
19. Revista Colombiana de Menopausia no asume ninguna responsabilidad por las ideas expuestas por los autores.
20. Para citas de referencias la abreviatura de Revista Colombiana de Menopausia es: Rev Col de Menop.
21. Revista Colombiana de Menopausia hace parte de las revistas que suscribieron el acuerdo "Requisitos Uniformes para Trabajos Presentados a Revistas Biomédicas".