



ISSN 0122-3429

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

VOLUMEN 7 No. 1

ENERO - ABRIL 2001

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

**AÑO**

2001 **VOLUMEN** Volumen 7 NO. 1

**ARCHIVO**

Portada  
1-Inicio  
2-Tabla de contenido  
3-Editorial  
  
4-Disfuncion tiroidea  
  
5-Terapia hormonal  
  
6-Terapias alternativas  
  
7-SERMS  
8-Disfunciones sexuales  
  
9-Actividades Asomenopausia  
9-Legislacion en salud  
10-Indicaciones a los autores

**TITULO**

Portada  
Inicio  
Tabla de contenido  
Editorial  
La Disfunción Tiroidea es frecuente en la mujer  
Pautas clínicas para el tratamiento de climaterio  
Concepto de ATE: Acción tejido específica  
Los SERM en el manejo actual de la menopausia  
Disfunciones sexuales femeninas  
Actividades de la Asociación Colombiana de Menopausia  
LEGISLACIÓN COLOMBIANA EN SALUD  
Indicaciones a los autores

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia

Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

**VOLUMEN 7 - No. 1 - Año 2001**

## DIRECTOR

Fabio Sánchez, MD

## EDITORES ADJUNTOS

Germán Barón C.

-

Bernardo Moreno E.

## COMITÉ CIENTÍFICO NACIONAL

Sergio A. Alvernia G.	Ginecoobstetra	Bucaramanga	Hernando Matiz C.	Cardiólogo	Bogotá
Rolf Alwers	Internista	Bogotá	Francisco L. Ochoa J.	Epidemiólogo	Medellín
Miguel Bueno	Ginecoobstetra	Cali	William Onatra H.	Ginecoendocrino	Bogotá
Domingo Caraballo G.	Fisiólogo	Medellín	Héctor Jaime Posso V.	Epidemiólogo	Bogotá
Israel Díaz R.	Ginecoobstetra	Barranquilla	José Félix Restrepo S.	Reumatólogo	Bogotá
Jorge León G.	Cardiólogo	Bogotá	Gabriel Tovar R.	Ginecoendocrino	Bogotá
Néstor Raúl Martínez P.	Ginecoobstetra	Cartagena	Adolfo Vera D.	Cardiólogo	Cali

## COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL

Juan Enrique Blummel M.  
Santiago Palacios G.  
Arturo Zárate T.

Internista  
Ginecólogo  
Internista-Endocrinólogo

Chile  
España  
México

## Asociación Colombiana de Menopausia

Carrera 13 No. 48-26 Oficina: 103

Teléfonos 57-1-2457093-2853173 Telefax 57-1-2459646

Bogotá, D.C-

E-mail: [asomenopausia@hotmail.com](mailto:asomenopausia@hotmail.com)

Página WEB: <http://www.encolombia.com/comite.htm>

E-mail del director: [fsanchez@medellin.cetcol.net.co](mailto:fsanchez@medellin.cetcol.net.co)

El contenido conceptual de los artículos incluidos en la revista,  
es responsabilidad exclusiva de los autores

**JUNTA DIRECTIVA**  
**Asociación Colombiana de Menopausia (2001-2003)**

Fabio Sánchez E, MD - Presidente  
Alvaro Monterrosa C, MD - Vicepresidente  
Germán Barón C, MD - Secretario

Alfredo Ruiz Rivadeneira, MD - Tesorero  
Gloria Stella Penagos V, MD - Vocal  
Carlos E. Gómez F, MD - Vocal

Javier Muñoz P, MD - Fiscal

**JUNTAS DIRECTIVAS DE CAPÍTULOS**

**ZONA NORTE 1**

**CAPÍTULO DEL ATLÁNTICO**

Israel Díaz R., MD - Presidente  
Eduardo De Nubila, MD - Secretario  
Martha de la Hoz, MD - Tesorera

**ZONA NORTE 2**

**CAPÍTULO DE BOLÍVAR**

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

**ZONA SUR 1**

**CAPÍTULO VALLE DEL CAUCA**

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

**ZONA SUR 2**

**CAPÍTULO DE NARIÑO**

Andrés Ricaurte, MD - Presidente  
Rigoberto Dávila, MD - Vicepresidente  
Lidia Miranda, Enf. - Secretaria  
Gabriel Paz, MD - Tesorero  
Mauricio Caicedo, MD - Fiscal  
Víctor Suárez, MD - Vocal

**CAPÍTULO EJE CAFETERO**

Martha I. Acevedo P., MD - Presidenta  
Luis H. García O., Vicepresidente  
Sonia Amparo Daza P., MD - Secretaria  
Juan D. Villegas E., MD - Tesorero

**ZONA ORIENTE 1**

**CAPÍTULO NORTE DE SANTANDER**

Carlos E. Gómez F., MD - Presidente  
Gerardo Ramírez ., MD - Vicepresidente  
Luz Marina Montoya, MD - Secretaria  
Saula Turbay M., Lic. - Tesorera  
Augusto Castro Z., MD - Vocal  
Jaime Machicado H., MD - Vocal

**ZONA ORIENTE 2**

**CAPÍTULO DE SANTANDER**

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

**ZONA OCCIDENTE**

**CAPÍTULO DE ANTIOQUIA Y CHOCÓ**

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

**CAPÍTULO BOGOTÁ**

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

# CONTENIDO

## **EDITORIAL**

Francisco Pardo Vargas

---

## **GINECOLOGÍA ENDOCRINA**

### **La Disfunción Tiroidea es frecuente en la mujer**

Arturo Zárate T., Lourdes Basurto

---

## **TERAPIA HORMONAL DE SUSTITUCIÓN**

### **Pautas clínicas para el tratamiento de climaterio**

Juan E. Blumel M.

---

## **TERAPIAS ALTERNATIVAS**

### **Concepto de ATE: Acción tejido específica**

Santiago Palacios G.

Los SERM en el manejo actual de la menopausia

Miguel Bueno M.

---

## **SEXUALIDAD EN EL CLIMATERIO**

### **Disfunciones sexuales femeninas**

Gloria Stella Penagos V.

---

## **LEGISLACIÓN COLOMBIANA EN SALUD**

### **Introducción**

Germán Barón C.

### **Ley 100 y menopausia**

David Vásquez A.

### **Menopausia: Paradigmas, presente y futuro.**

### **Ley 100 de 1993**

Roberto Jaramillo U.

---

## **ACTIVIDADES DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA**

---

## **INDICACIONES A LOS AUTORES**

## **EDITORIAL**

**H**ace algún tiempo yo expresaba en nota Editorial de la Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología lo siguiente: “El prestigio de una Sociedad Científica no se improvisa. Es el resultado de una labor paciente y continuada, que aunque cambie periódicamente de personas tiene como meta la excelente academia y el bienestar de sus asociados”.

*He recordado esta reflexión a raíz del bien sucedido en que se constituyó la realización del IV Congreso Nacional de Menopausia celebrado en Cartagena a principios del pasado mes de Abril. Contemplando allí la nutrida concurrencia -aproximadamente ochocientos especialistas-, la generosa colaboración de los patrocinadores, y la respuesta solidaria de los profesores invitados, ellos investigadores, y la respuesta solidaria de los profesores invitados, ellos investigadores de primera línea y de reconocido prestigio internacional -quienes desafiando las adversas condiciones del país no dudaron en acudir al llamado de la Asociación-, no pude menos que hacer memoria del proceso que ha tenido nuestra Asociación desde esa mañana del Diciembre de 1991, en la cual treinta médicos constituyeron el primer “Grupo para el estudio del Climaterio” iniciando un proceso que vimos cristalizar el 3 de Marzo de 1994 con la creación de la Asociación Colombiana de Menopausia y la conformación de Capítulos Regionales, que siguiendo el ejemplo del grupo del Atlántico que en 1992 organizó la “Asociación de Menopausia del Atlántico”, se fundaron durante 1994 en Bogotá, Medellín, Bucaramenaga y Cali, siguiendo luego con Cartagena, Cúcuta, Pasto y el eje cafetero. El trabajo de estos grupos ha permitido desarrollar múltiples actividades científicas, estimular investigaciones, organizar reuniones regionales y de consenso y realizar exitosamente cuatro Congresos Nacionales brindando así mismo a sus asociados los beneficios que tanto reclaman cuando se les recuerda sus obligaciones*

*Con el creciente interés que demuestra la sociedad en general por la problemática del Climaterio, se abren nuevos campos al trabajo de nuestra Asociación entre los cuales figura, en primer término, lo relacionado con los programas de Trabajo Comunitario y en especial con los aspectos informativos. Esta es un área de delicado manejo porque en ella influyen intereses sociales, investigativos y comerciales. Allí debe estar presente la Asociación a través de sus Capítulos, velando siempre porque se respeten los principios éticos y avalando solamente aquellas actividades que tengan como objetivo primordial el mejoramiento de la calidad de vida de dos millones y medio de mujeres colombianas que se encuentran atravesando por esta hermosa y productiva etapa. Aquí se pondrá a prueba el liderazgo de la Asociación y la capacidad de sus directivos para poder orientar, y colaborar en el desarrollo de una actividad que requiere de la participación mancomunada de todos los sectores interesados en el Climaterio. El desafío está al orden del día y la asociación debe tener la madurez suficiente para saberlo manejar en bien de la sociedad.*

**Francisco Pardo Vargas**  
Presidente Asomenopausia. Capítulo de Bogotá

## La disfunción tiroidea es frecuente en la mujer

---

\*Arturo Zárate T., Lourdes Basurto; Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF. México

### RESUMEN

Los trastornos tiroideos tienen una prevalencia elevada en la mujer y esta preponderancia se ha relacionado con mayor susceptibilidad a alteraciones de la autoinmunidad. Los trastornos tiroideos presentan como características su aparición insidiosa y manifestaciones proteiformes. Por ello, se recomienda sospechar patología tiroidea en caso de depresión posparto, alteraciones menstruales, síndrome de amenorrea con galactorrea, pubertad precoz o retardada, esterilidad inexplicable o aborto de repetición. La dificultad en el diagnóstico clínico es compensada por la accesibilidad y relativa facilidad del diagnóstico bioquímico mediante las pruebas de función tiroidea, principalmente la medición de TSH y FT4, por lo que es útil considerar a estas pruebas en el estudio de los trastornos ginecológicos.

Un diagnóstico precoz y oportuno resolverá en las mejores condiciones los trastornos ginecológicos originados por el mal funcionamiento de la glándula tiroides.

**Palabras clave:** Hipotiroidismo, hipertiroidismo, tiroides, autoinmunidad.

### SUMMARY

The prevalence of thyroid dysfunctions is high in women, this female preponderance has been related with a bigger susceptibility to autoimmune abnormalities. Clinical features of thyroid disease have poor specificity and insidious onset. It is recommended to suspect thyroid pathology in the event of postpartum depression, menstrual abnormalities, amenorrhea, galactorrhea, precocious or delayed sexual development, inexplicable sterility or habitual abortion. The difficulty in the clinical diagnosis is compensated by the accessibility and relative easiness of the biological diagnosis by means of the of thyroid function tests, mainly the measurements of TSH and FT4 levels; thus, gynecological evaluations should be completed by obtaining thyroid function tests. An opportune diagnosis of thyroid illness will solve under the best conditions the gynecological dysfunctions.

**Key words:** hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid disease, autoimmunity.

Se ignora por qué los trastornos tiroideos son más frecuentes en las mujeres que en los hombres, aunque se ha supuesto que es debido a la mayor susceptibilidad para desarrollar procesos de autoinmunidad y se sabe que estos tienen cierta preferencia en la glándula tiroidea. Otra observación es, que en etapas particulares en las que ocurren cambios hormonales como la pubertad, el embarazo, el puerperio y la menopausia, se presentan modificaciones fisiológicas de la función tiroidea; además el sistema inmunológico se modifica.

Desde hace mucho tiempo se sabe que las anomalías en la función tiroidea se acompañan frecuentemente de alteraciones del ciclo menstrual y de esterilidad, por lo cual era tradicional utilizar de manera empírica terapias tiroideas. El avance en los métodos diagnósticos y la disponibilidad de pruebas bioquímicas más precisas así como muy sensibles ha permitido un manejo más apropiado de los trastornos tiroideos en la mujer.

### Fisiología tiroidea

Para la síntesis de las hormonas tiroideas es necesario un aporte suficiente de yodo en la dieta, el que se absorbe en el intestino delgado y alcanza rápidamente la tiroides bajo el efecto de la tirotrópica (TSH). Dentro de la glándula tiroidea; de inmediato se oxida el yoduro para convertirse en yodo elemental y así se une a la tirosina. Las moléculas de monoiodotirosina y diiodotirosina se combinan para formar tiroxina (T4) y triiodotironina (T3), las cuales quedan almacenadas dentro de una molécula de tiroglobulina en el interior del folículo tiroideo (Fig. 1).

Fig. 1. La tiroglobulina es la precursora de las hormonas tiroideas, su yodación se efectúa en el lumen del folículo tiroideo; los residuos de tirosina yodados forman la monoiodotirosina (MIT) y la diiodotirosina (DIT); una DIT se acopla con otra DIT para formar la tiroxina y una MIT con una DIT para formar triiodotironina. Al reincorporarse la tiroglobulina al interior de la célula folicular, sufre proteólisis, permitiendo la liberación de las hormonas tiroideas a la circulación.

Bajo el efecto de la TSH se produce una proteólisis y al descomponerse la tiroglobulina las hormonas tiroideas salen a la circulación. La remoción de un átomo de yodo del anillo fenólico de la T4 da origen a T3, mientras que la remoción del yodo del anillo no fenólico origina la T3 reversa (rT3) (Fig. 2). Principalmente en el hígado y el riñón, una tercera parte de T4 se convierte en T3 y aproximadamente el 40% se convierte en rT3 la que es inactiva biológicamente; por lo tanto, cerca del 80% de T3 circulante proviene de la conversión periférica de T4, y por ser la T3 cinco veces más activa que la T4, se puede decir que la función de ésta es a través de T3. La T4 se puede considerar como una prehormona de T3 y la gran actividad de esta última, es debida a la enorme afinidad por el receptor nuclear. Cerca del 70% de las hormonas tiroideas circulantes se transportan unidas a la globulina transportadora de tiroxina (TBG) y el restante 30% se une a prealbúmina y

a la albúmina; la T4 tiene mayor afinidad por la TBG y así la T3 puede movilizarse más fácilmente. Los estrógenos incrementan la producción de TBG en el hígado y por ello, cambios en la concentración de estrógenos modifican la cantidad de hormonas tiroideas circulantes. En situaciones que cursan con una tasa metabólica reducida, se presenta una reducción de T3 con un incremento simultáneo de la rT3 como un mecanismo para conservar energía. A su vez la síntesis y secreción de TSH está regulada por el hipotálamo y la neurohormona que lleva su nombre del inglés (TRH) por "thyroid releasing hormone", tripéptido que estimula la producción de TSH; por otra parte, la somatostatina y la dopamina, también de origen hipotalámico, ejercen el efecto contrario. La T4 se convierte en T3 dentro de la adenohipófisis y de esta manera inhibe adicionalmente la síntesis y secreción de TSH (Fig. 3).

Los estrógenos tienen la capacidad de aumentar la síntesis de receptores de TRH en la hipófisis y de esta manera pueden incrementar la secreción de TSH como ocurre durante el embarazo y la terapia estrogénica. Durante la menopausia y senescencia disminuyen los receptores de TRH, coincidiendo con una menor conversión de T4 a T3 y como resultado se incrementa la concentración de TSH al removerse el freno que ejerce la T3-3.

### Pruebas de función tiroidea

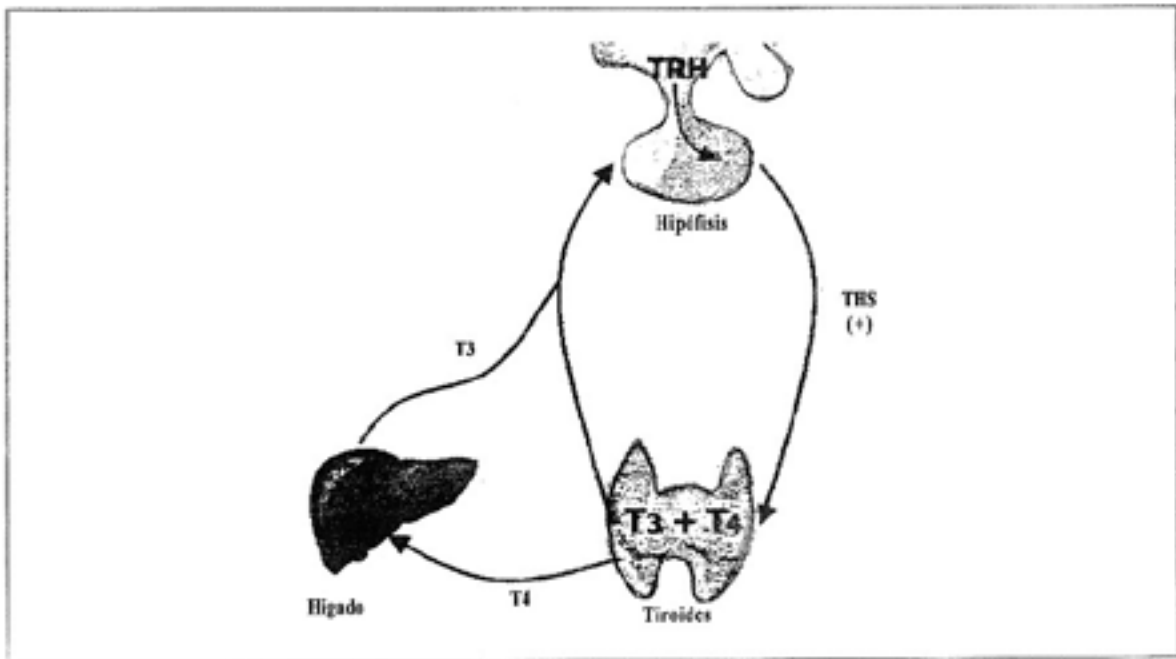
Existen varias pruebas que permiten evaluar con gran certeza el grado de funcionamiento de la tiroides, y éstas han mejorado la oportunidad y precisión en el diagnóstico de los trastornos tiroideos, aún en condiciones que cursan con variaciones en el nivel circulante de estrógenos. La tiroxina total (TT4) mide la T4 tanto libre como unida a TBG, teniendo cierta limitación diagnóstica; por lo que se prefiere medir la T4 libre (FT4). La cuantificación del índice de T4 libre se utilizó ampliamente, pero debido a que requiere la realización de dos técnicas analíticas, de reducida precisión, se utiliza poco. Esto mismo ocurre con los ensayos de T3 total y rT3, por lo tanto, se prefieren las determinaciones de FT4 y TSH. La técnica de TSH tiene gran sensibilidad, utilizando anticuerpos monoclonales contra sus dos cadenas polipeptídicas, por lo que se ha convertido en la prueba diagnóstica estelar. La medición de TSH también permite conocer en forma indirecta el efecto de la T4 sobre la hipófisis, por lo que cambios mínimos en la concentración de T4 se reflejan en el nivel de TSH. En suma, una concentración de TSH dentro de los límites normales permite excluir razonablemente la sospecha clínica tanto de hipo como de hipertiroidismo; por otra parte, una elevación de TSH, es sospechosa de hipotiroidismo, y éste se puede confirmar al demostrar un nivel bajo de FT4.

### Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es más frecuente en la mujer y aumenta con la edad, siendo en la mayor parte de los casos asintomático o subclínico, por lo que es conveniente realizar una determinación de TSH en toda mujer a partir de los 40 años y







**Fig. 3.** La TRH producida en el hipotálamo aumenta la secreción de TSH en el tirotropo hipofisario; es en este mismo nivel que la T3 proveniente de la conversión periférica de la T4 o directamente de la glándula tiroides, inhibe la secreción de la TSH.

después repetirla cada 5 años hasta los 60, y después de esta edad en forma bianual<sup>5</sup>. Anteriormente se creía que el hipotiroidismo se acompañaba de trastornos menstruales en la mitad de los casos, pero estadísticas recientes han mostrado una frecuencia aproximada del 30%. Muchas mujeres pueden presentar sólo síntomas de depresión, sensación de frío, letargia y pérdida de energía, debilidad o confusión mental. Por tal motivo en estos casos, se debe efectuar una prueba de detección con TSH. Se cree que en la mayoría de los casos, el hipotiroidismo es consecuencia de una tiroiditis de Hashimoto <sup>6</sup>. En la edad reproductiva aparecen irregularidades menstruales e infertilidad, pero es raro que el hipotiroidismo se asocie con aborto habitual (Tabla 1).

**Tabla 1.** Principales manifestaciones del hipotiroidismo

La presencia de niveles elevados de colesterol total, concomitante con obesidad orienta a la búsqueda de hipotiroidismo; asimismo una elevación de TSH superior a 10 mU/L, aún coincidiendo con niveles normales de FT4, amerita que se realicen pruebas periódicas de la función tiroidea. Ante la presencia de niveles muy elevados de TSH y un cuadro clínico confuso, pero sospechoso de hipotiroidismo, se debe iniciar la administración de la medicación tiroidea, porque de lo contrario se puede desarrollar un bocio. El tratamiento del hipotiroidismo es la medicación sustitutiva y aunque se ha insistido en la ventaja de recurrir a un fármaco que sólo contenga T4, la experiencia ha mostrado que en muchos casos, tiene mayor aceptación la combinación de T4/T3.

El control del tratamiento tiroideo, se realiza con la medición anual de TSH, y esto permite hacer ajustes en cuanto a la dosis. Si ocurre un embarazo, de inmediato se incrementa la dosis tiroidea y se hacen mediciones trimestrales tanto de TSH como de FT4 para control durante la gestación. Después del parto se repiten las pruebas al mes y se reduce la dosis de la medicación tiroidea.

### Hipertiroidismo

El hipertiroidismo es más frecuente en la mujer que en el hombre en una razón de 5 a 1, debido a que las enfermedades autoinmunes predominan en el sexo femenino y por existir cierta tendencia familiar por una probable herencia en la vulnerabilidad inmunológica. La variedad más frecuente de hipertiroidismo es la ocasionada por la enfermedad de Graves-Basedow que se manifiesta por tirotoxicosis, exoftalmos y bocio; el cuadro clínico característico es la pérdida de peso, taquicardia, sudoración excesiva, fatiga, disnea, temblor digital, piel fina e hipertérmica, edema pretibial y nerviosismo. En la mujer posmenopáusica, el hipertiroidismo se presenta en forma diferente y puede aparecer un cuadro subclínico en el que predomina la taquicardia y la arritmia cardiaca. (Tabla 2).

El hipertiroidismo durante el embarazo, se puede asociar con aborto, hiperemesis, preeclampsia, retraso del desarrollo fetal, óbito y peso bajo al nacimiento<sup>7</sup>. En la enfermedad de Graves-Basedow circulan anticuerpos con acción biológica semejante a la TSH y como atraviesan la barrera placentaria

**Tabla 1. Principales manifestaciones del hipotiroidismo**

• <b>Cardiovasculares:</b>	bradicardia, disminución del gasto cardiaco, precordialgia
• <b>Sistema nervioso:</b>	depresión, bradipsiquia, bradilalia, disminución de la memoria, parestesias
• <b>Muco-cutáneas:</b>	piel seca, palidez, macroglosia, infiltración de párpados, edema periférico, caída del cabello, disfonía
• <b>Digestivos:</b>	constipación
• <b>Ginecológicos:</b>	disminución de la libido, alteraciones menstruales, amenorrea, hiperprolactinemia, galactorrea e infertilidad.
• <b>Otros:</b>	astenia, sensación de frío, incremento ponderal.

originan hipertiroidismo fetal y neonatal. El hipertiroidismo tanto por un nódulo único como por el multinodular es menos frecuente, en estos casos no existen las manifestaciones autoinmunes como es el exoftalmos<sup>8</sup>.

El diagnóstico de hipertiroidismo se confirma al obtener una cifra mínima de TSH asociada a una elevación de FT<sub>4</sub>; la determinación de anticuerpos antitiroideos sólo es útil para el seguimiento de algunos casos, pero no conviene de rutina. La gamagrafía tiroidea sólo es de utilidad para descartar la posibilidad de tiroiditis; en este caso el cuadro de hipertiroidismo es transitorio y la captación de yodo por la glándula está disminuida o ausente.

En general el tratamiento de la enfermedad de Graves-Basedow se basa en drogas antitiroideas como el metimazol que suprime la síntesis de las hormonas tiroideas y la conversión de T<sub>4</sub> a T<sub>3</sub>; adicionalmente posee un efecto modulador de la inmunidad. La efectividad de este tratamiento alcanza entre 50 y 70%, pero requiere suministrarlo cuando menos durante un año; en caso de recurrencia de la enfermedad es recomendable la administración de una dosis terapéutica de yodo radiactivo (I<sup>131</sup>) para producir un hipotiroidismo iatrógeno. Hay quien prefiere el yodo radiactivo como una

manera inicial de tratamiento, a pesar del hipotiroidismo y la consecuente posibilidad de deterioro del exoftalmos. Existe discusión en cuanto a la utilidad de la asociación del metimazol con hormonas tiroideas para reducir el tamaño del bocio y el exoftalmos, siendo los resultados contradictorios. Hasta ahora, el exoftalmos se ha tratado con glucocorticoides y mediante cirugía oftalmológica para reducir el tejido retro-orbitario y corregir trastornos de los párpados. Durante la gestación sólo se usa el metimazol asociado o no con la medicación tiroidea. Los agentes b-bloqueadores se dan de rutina en el periodo inicial, dos a cuatro semanas, para aliviar las manifestaciones de hiperactividad del sistema adrenérgico. Los nódulos tiroideos hiperfuncionantes se tratan mediante cirugía o con la administración de yodo radiactivo<sup>9</sup>.

### **Nódulo tiroideo**

El nódulo tiroideo único es benigno en el 90 % de los casos; pero es necesario realizar el diagnóstico diferencial con el carcinoma que se inicia también como un nódulo único<sup>10</sup>. En la mujer existen datos clínicos que pueden indicar la malignidad, como son la aparición del nódulo en edad mayor a 60 años, la presencia de ganglios, y una tiroides de consistencia dura y fija a tejidos vecinos, así como datos compresivos que

**Tabla 2. Manifestaciones clínicas del hipertiroidismo**

• <b>Cardiovasculares:</b>	taquicardia, fibrilación auricular, hipertensión sistólica, disnea
• <b>Neuro-muscular:</b>	nerviosismo, ansiedad, taquipsiquia, taquilalia, temblor distal
• <b>Cutáneas:</b>	piel caliente y húmeda, caída del cabello
• <b>Digestivos:</b>	hiperfagia, diarrea
• <b>Metabólicos:</b>	adelgazamiento, fatiga, diaforesis, hipersensibilidad al calor.
• <b>Ginecológicos:</b>	incremento de la libido, alteraciones del ciclo menstrual, anovulación, amenorrea e infertilidad. En la etapa prepuberal puede originar pubertad retrasada.
• <b>Otros:</b>	bocio, exoftalmos, alteraciones del ritmo menstrual, ginecomastia.

incluyen disfonía y disfagia. En la gammagrafía se observa un área sin captación del isótopo radiactivo (“nódulo frío”). Se recomienda realizar la biopsia con “aguja fina” y su análisis citológico por citólogo con experiencia. El tipo y extensión de la cirugía para el cáncer de tiroides dependen de la variedad histológica; posteriormente se administra una dosis elevada de yodo radiactivo para destruir el resto de la glándula, seguido de la medicación tiroidea con el fin de suprimir la secreción de TSH. En los casos de nódulo benigno, aún se encuentra en discusión la conveniencia de dar tratamiento supresivo con hormonas tiroideas por un tiempo prolongado. Si un año después no se ha reducido el nódulo, está indicada su extirpación quirúrgica. El bocio multinodular de grandes proporciones es quirúrgico I I.

### Tiroiditis postparto

Durante el embarazo se suprimen los procesos inmunológicos maternos; por ello al término de la gestación puede aparecer de manera brusca una tiroiditis, la que puede haber estado silente durante la gestación. Se manifiesta clínicamente en el posparto con dolor en el cuello y datos de hipertiroidismo, pero más frecuentemente aparece un síndrome de depresión (conocido anteriormente como “tristeza postparto”). Se cree que la tiroiditis postparto es más frecuente de lo anticipado y por ello es conveniente realizar una determinación de TSH en las púerperas con depresión I 2. El diagnóstico diferencial con una tirototoxicosis de Graves-Basedow se realiza con un gammagrama de tiroides el que muestra ausencia de captación de yodo baja o nula en la tiroiditis.

### Embarazo

En la gestación ocurren cambios en la función tiroidea de la madre con el fin de ajustarse a los requerimientos fetales y a la misma función tiroidea del feto, la cual hasta cierto grado es independiente. Desde las primeras semanas de gestación en la madre se incrementa la depuración renal de yodo y esto hace que se requiera de un aporte mayor porque el feto necesita ese yodo para sintetizar sus propias hormonas tiroideas. Por esta razón se supone que un aporte insuficiente de yodo a las embarazadas puede determinar la aparición de bocio materno, pero el riesgo mayor es para el feto.

En la embarazada se produce una mayor cantidad de T4 la cual pasa a la circulación fetal para darle al feto los requerimientos iniciales, mientras el feto sintetiza importantes cantidades de TSH para estimular la formación de sus propias hormonas a partir de la semana 10. Con base en estas observaciones se justifica incrementar la dosis de medicación tiroidea en toda mujer hipotiroidea que apenas inicia su embarazo. El paso de hormonas tiroideas hacia el feto es importante, ya que de esta manera se explica el por qué los fetos con ausencia de tiroides tienen un desarrollo normal incluso a nivel neurológico. Por otra parte, el hipotiroidismo del recién nacido es asintomático y sólo se puede diagnosticar de manera bioquímica con cuantificación de TSH y T4 libre; cuando se

corrige precozmente se pueden evitar todos los problemas neurológicos que ocasionan retraso mental. Este trastorno mental es el único que se puede prevenir y es por ello que se ha propuesto implementar las pruebas de detección universal de hipotiroidismo en los recién nacidos; una vez confirmado el diagnóstico de hipotiroidismo neonatal se debe establecer la terapéutica correspondiente.

### Bocio en la adolescente

El bocio simple que aparece en la adolescente habitualmente cursa sin alteración de la función tiroidea y el tamaño es de poca magnitud. Se piensa que el bocio se presenta por la demanda adicional de hormonas tiroideas que se requieren durante la pubertad, y en consecuencia hay una mayor secreción de TSH que finalmente determina en forma compensatoria el crecimiento de la glándula tiroides. El tratamiento consiste en administrar hormonas tiroideas, con lo cual se logra la reducción del bocio y se alivia la molestia cosmética.

### Conclusión

La mujer es especialmente vulnerable a padecer trastornos tiroideos, por lo que es necesario su diagnóstico oportuno ya que frecuentemente pasan inadvertidos y se pueden confundir con otros problemas. En casos de esterilidad inexplicable, trastornos menstruales, aborto repetido, preeclampsia, taquicardia y arritmia cardíaca, exoftalmos, depresión, síndrome de amenorrea con galactorrea y pubertad precoz se debe realizar un estudio de la función tiroidea, iniciando mediciones de TSH y FT4, y de acuerdo con el resultado se procede en concordancia.

### Referencias

1. Gaches F, Delaire L, Nadalon S, Loustaud-Ratti V, Vidal E. Frequency of autoimmune diseases in 218 patients with autoimmune thyroid pathologies. *Rev Med Intern* 1998; 19: 173-79.
2. Rallison ML, Dobyns BM, Meikle AW, et al. Natural history of thyroid abnormalities: prevalence, incidence, and regression of thyroid diseases in adolescents and young adults. *Am J Med* 1991; 91: 363-9.
3. Samuels MH. Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 1998; 8: 803-13.
4. Madjlessi A, Pariel-Madjlessi S, Belmin J. Clinical usefulness of screening for dysthyroidism with an ultrasensitive thyroid-stimulating hormone (TSH) assay in patients hospitalized in geriatric units. *Press Med* 1999; 28: 1743-47.
5. Kudson TM, Meuleman E. Managing menopause. *Am Fam*

- Phys 2000; 61: 1391-440.
6. Davies TF. The thyroid immunology of the postpartum period. *Thyroid* 1999; 9: 675-84.
  7. Burrow GN, Fisher DA, Larson PR. Maternal and fetal thyroid function. *N Engl J Med* 1994; 331: 1072-78.
  8. Weetman P. Thyroid-associated eye disease pathophysiology. *Lancet* 1991; 338: 25-28.
  9. Kraimps JL, Bouin-Pineau MH, Marechaud R, Barbier J. Basedow's disease and thyroid nodules. A common association. *Ann Chir* 1998; 52: 449-51.
  10. Chao TC, Lin JD, Jeng LB, Chen MF. Thyroid cancer with concurrent hyperthyroidism. *Arch Surg* 1999; 134: 130-34.
  11. Sandrock D, Olbricht T, Emrich D, Benker G, Reinwein D. Long-term follow-up in patients with autonomous thyroid adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1993; 128: 51-55.
  12. Weetman P. Autoimmune thyroiditis: predisposition and pathogenesis. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 307-23.

# TERAPIA HORMONAL DE SUSTITUCIÓN

## Pautas clínicas para el tratamiento del climaterio

---

\* Juan E. Blümel M.; Director Facultad de Medicina.  
Universidad de Chile. Santiago de Chile

### Resumen

Para la mujer menopáusica la terapia de reemplazo hormonal (THR) implica, por una parte beneficios como mejor calidad de vida y/o menor riesgo de enfermedades crónicas; y por otra parte, probablemente mayor probabilidad de cáncer de mama. Por lo tanto, se debería indicar cuando los beneficios superen a los riesgos. En la mujer menor de sesenta años el esquema terapéutico incluye estrógeno continuo y progesterona secuencial; en la mujer mayor, son preferibles las terapias combinadas continuas. Para asegurar un buen cumplimiento del tratamiento es fundamental la educación de la paciente, además, hay que estimular a las pacientes a aumentar la actividad física, controlar el peso, ingerir leche y dejar el tabaco. Cuando la paciente no desea usar estrógenos o existan contraindicaciones podemos tratar los trastornos del ánimo con antidepresivos, la pérdida ósea con alendronato o las dislipidemias con estatinas. El efecto terapéutico de la THR debe evaluarse con instrumentos objetivos como la escala de síntomas climatéricos de Greene, la densitometría o el perfil lipídico. Si no hay una respuesta clínica satisfactoria a la terapia, debemos cambiar las hormonas o modificar las dosis de éstas. El tratamiento de la mujer climatérica implica una visión global de la calidad de vida y salud de la mujer.

**Palabras clave:** Terapia hormonal de reemplazo (THR), Clínica de climaterio, Escala de Greene.

### SUMMARY

For postmenopausal women, HRT implies, either important benefits, such as better quality of life and less risks for chronic diseases or increased risks for breast and endometrial cancer, as well. For these reasons, HRT should be offered just when properly indicated, that is to say, when benefits overcome risks. For women younger than 60, HRT should include continuous estrogen plus sequential progesterone. For older women, combined continuous therapies are better. In order to achieve good regime adhesion, education of patients is mandatory, as it is the recommendation for increased physical activity, weight control, dairy products consumption and quitting tobacco smoking. If the patient does not accept to take estrogens or has any contraindications for HRT, we can treat mood swings with antidepressants, bone loss with bisphosphonates and lipid dysfunctions with statins. The therapeutic effect of HRT should be evaluated by objective methods such as the Greene's Climateric Symptoms Scale, DMO or lipid profile. If there is no satisfactory response to therapy, we should then change HRT or modify its doses. Adequate treatment of climateric implies a global vision of women's quality of life and health.

**Key words:** Menopause, HRT climateric clinic, Greene's climateric symptoms scale.

La terapia de reemplazo hormonal es un tratamiento ampliamente indicado por los médicos a las mujeres en el período climatérico. Sus beneficios en cuanto a calidad de vida y prevención de enfermedades crónicas parecen indiscutibles. Sin embargo, toda la información disponible en la actualidad orienta hacia la posibilidad que la THR sea capaz de aumentar levemente el riesgo de cáncer de mama, especialmente después de cinco años de uso. Este riesgo nos obliga a ser cautelosos con la THR e indicarla sólo cuando los beneficios superen a los riesgos; en una mujer que no ha perdido calidad de vida durante la transición menopáusica ni tiene riesgo de enfermedades crónicas, al realizar el reemplazo hormonal podríamos estar aumentándole el riesgo de cáncer de mama, sin obtener beneficio alguno.

### Evaluación clínica

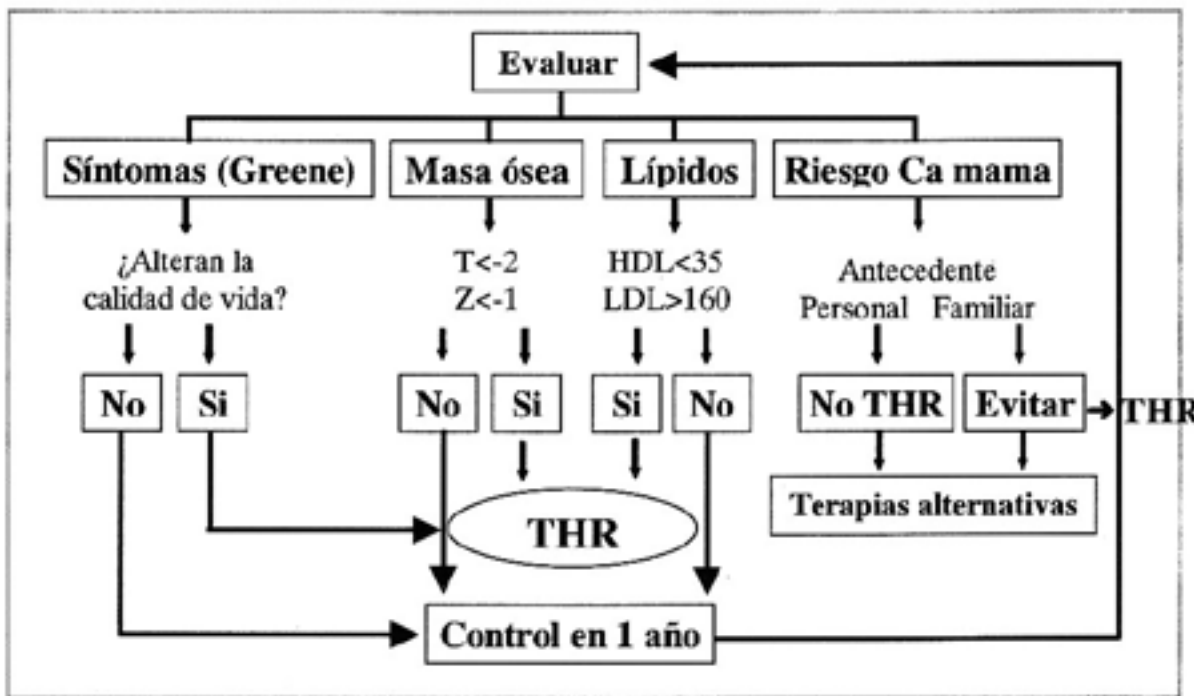
Para indicar la terapia se requiere evaluar clínicamente a la paciente. La Fig 1 muestra las evaluaciones a realizar y las conductas que surgen de éstas. La evaluación más sencilla y a la vez más necesaria es la de la sintomatología, pero la amplitud y variedad de las manifestaciones clínicas hace conveniente el uso de instrumentos estructurados y validados. El clásico test de Blatt-Kupperman carece de base científica y sólo mantiene un valor histórico<sup>2</sup>. Actualmente el test de Greene es probablemente el test más aceptado y debiera ser en los próximos años el referente para la investigación clínica<sup>3</sup>. La aplicación de este test permite al clínico apreciar objetivamente la sintomatología y discutir con la paciente la posibilidad de iniciar la terapia. La Tabla 1 muestra la escala de

Greene en inglés y castellano. No existe un puntaje final para esta escala; cada dominio o área se analiza independientemente. El área Ansiedad agrupa a las seis primeras preguntas, el de Depresión a las cinco siguientes, y así sucesivamente. Si después de contestar la paciente el test, apreciamos un compromiso significativo de la calidad de vida, podemos indicar el reemplazo hormonal.

Otra evaluación importante es la de la masa ósea. Si encontramos que esta se encuentra por debajo de dos desviaciones estándares con relación a una mujer menor de 30 años, valor que se denomina (T) o por debajo de una desviación estándar del promedio de masa ósea de una mujer de su misma edad (Z) indicamos la terapia de reemplazo hormonal. Una paciente que tenga densidad ósea equivalente a una desviación estándar por debajo del promedio ( $Z = -1$ ) tiene el doble de riesgo de fractura de cadera, tanto con la medición ultrasónica de calcáneo como con el DEXA de fémur<sup>4</sup>.

En relación con los lípidos, un estudio mostró que tener niveles de colesterol total mayor de 240 mg/dl aumenta el riesgo de patología cardiovascular entre dos a tres veces<sup>5</sup>. Los bajos niveles de HDL-colesterol parecen ser en las mujeres el más fuerte predictor de riesgo<sup>6</sup>, sobre todo cuando se asocia a triglicéridos elevados<sup>7</sup>. El uso de estrógenos orales en mujeres climatéricas disminuye los niveles plasmáticos de colesterol total y LDL-colesterol y aumenta los de HDL-colesterol por lo que puede ser una alternativa terapéutica en algunas dislipidémicas<sup>8</sup>. También, los estrógenos aumentan

Figura 1. Algoritmo para prescribir la THR



los niveles plasmáticos de triglicéridos, motivo por el cual no deberían ser usados en pacientes con hipertrigliceridemia, sin antes corregir este trastorno; otra alternativa para el tratamiento del climaterio en estas pacientes son los estrógenos transdérmicos<sup>9</sup> o la tibolona<sup>10</sup>, fármacos que no aumentan e incluso bajan los triglicéridos.

Otro aspecto que se debe evaluar antes de indicar terapia hormonal de reemplazo es el riesgo de cáncer de mama. Aunque no existan estudios que sugieran que los estrógenos deterioran el riesgo en mujeres portadoras de cáncer de mama tratado, es mejor no indicarlo hasta que tengamos investigaciones concluyentes. DiSaia en estudios con poco número de casos y cortos períodos de seguimiento no ha encontrado deterioro del riesgo en mujeres con cáncer de mama a las cuales les ha administrado estrógenos<sup>11-12</sup>. En las mujeres que tienen antecedentes de cáncer de mama, en algún familiar de primer grado, es conveniente evitar la terapia estrogénica por el mayor riesgo que tienen estas pacientes<sup>13</sup>.

La gran variabilidad de los niveles hormonales en las mujeres perimenopáusicas, aún con ciclos regulares, hacen que

las determinaciones de estradiol y FSH sean poco confiables para definir la situación ovárica y por lo tanto no las utilizamos<sup>14</sup>. Santoro en un grupo de mujeres en la transición menopáusica realizó mediciones hormonales diarias, observando hipergonadotropismo, disminución de la secreción de progesterona en la fase luteal y períodos de hiperestrogenismo<sup>15</sup>. Es por ello que las mediciones de los niveles plasmáticos de hormonas las utilizamos sólo para el diagnóstico de menopausia precoz.

En la primera evaluación es necesario también descartar una serie de condiciones Tabla 2, además del cáncer de mama, que contraindican la terapia de reemplazo<sup>16</sup>. La mayoría de estas contraindicaciones no tienen una sólida base científica, sino que están avaladas por ser complicaciones de la terapia estrogénica, en especial con los anticonceptivos orales por ejemplo, la información disponible actualmente es que la THR aumenta el riesgo de presentar enfermedad tromboembólica; no existen estudios que muestren que las pacientes con este tipo de enfermedad tengan mayor riesgo al recibir THR. (Hay mayores riesgos informados en el estudio HERS, ¿cuál es su opinión?)

**Tabla 1. Escala de Greene**

Greene JG. Maturitas 1998; 29(1): 25-31

Marque con un número ( 0=nada, 1=un poco, 2= bastante, 3=intensamente) la intensidad con la cual usted siente actualmente las siguientes molestias:	
Inglés	Español
1. Heart beating quickly or strongly	El corazón le palpita rápida o fuertemente
2. Feeling tense or nervous	Sentimientos de tensión o nerviosismo
3. Difficulty in sleeping	Dificultad para dormir
4. Excitable	Excitable
5. Attacks of panic	Ataques de pánico
6. Difficulty in concentrating	Dificultad para concentrarse
7. Feeling tired or lacking in energy	Sentirse cansada o carente de energía
8. Loss on interest in most things	Pérdida de interés en la mayoría de las cosas
9. Feeling unhappy or depressed	Sentimiento de infelicidad o depresión
10. Crying spells	Grita, llora
11. Irritability	Mal genio
12. Feeling dizzy or faint	Sensación de vertigos o desmayos
13. Pressure or tightness in head or body	Presión u opresión en la cabeza o cuerpo
14. Parts of body feel numb or tingling	Siente hormigueo o se le duermen diferentes partes del cuerpo
15. Headaches	Dolor de cabeza
16. Muscle and joints pains	Dolores musculares o articulares
17. Loss of feeling in hands or feet	Pérdida de sensibilidad en manos o pies
18. Breathing difficulties	Dificultad para respirar
19. Hot flushes	Bochornos
20. Sweating at night	Sudores nocturnos
21. Loss of interest in sex.	Pérdida de interés en el sexo.

1-6 =ansiedad; 7-11=depresión; 12-18=somático; 19-20=vasomotor; 21=sexualidad



**Tabla 2.** Contraindicaciones para la Terapia Hormonal de Reemplazo

Absolutas	Relativas
Cáncer de mama Cáncer de endometrio estadio II o superior Sangrados vaginales de causa no precisada Enfermedades hepáticas severas Trombosis vascular reciente Hipertrigliceridemia mayor de 400 mg/dL	Antecedente familiar de Ca de mama Endometriosis Tromboflebitis Epilepsia Migraña Enfermedad coronaria

Es fundamental discutir con la paciente sus hábitos de vida, ya que estos pueden afectar fuertemente nuestros objetivos terapéuticos. Se le indica que a lo menos ingiera dos tazas de leche diarias, para garantizar un mínimo de calcio, y que aumente su actividad física al menos en treinta minutos de caminata, cuatro días a la semana, para disminuir los factores de riesgo cardiovascular y mejorar la masa ósea<sup>17</sup>. Igualmente debemos aconsejar el abandono del hábito del tabaco, ya que éste incrementa el riesgo de enfermedades crónicas y además aumenta la depuración (clearance) plasmática de los estrógenos, lo que se refleja en que las fumadoras que usan THR tienen menores niveles plasmáticos de estrógenos que las no fumadoras<sup>18</sup>. Un último aspecto a considerar es la obesidad; en nuestra población es extremadamente prevalente; en un estudio que realizamos en mujeres trabajadoras de 45 a 49 años de edad encontramos que el sobrepeso y obesidad afectaban al 70.9% (Enviado a publicación a Menopause). El exceso de peso preocupa a la paciente principalmente por el aspecto estético, pero debemos sensibilizarla para que tome conciencia del efecto que tiene sobre la salud; Losonczy encontró que en las obesas aumenta en treinta por ciento la mortalidad<sup>19</sup>. Bajar 10% de peso en una obesa implica disminuir significativamente la hipertensión, la diabetes y la hipercolesterolemia, cambios que se reflejan en menor incidencia de enfermedad coronaria, enfermedades cerebrovasculares e incremento de la expectativa de vida<sup>20</sup>.

En la primera consulta hacemos la evaluación sintomática con la escala de Greene; si hay compromiso de calidad de vida o la paciente trae exámenes que nos indican que la terapia tendrá más beneficios que riesgos, sugerimos iniciar el tratamiento. La paciente debe entender los beneficios y riesgo, explicándole claramente las razones médicas que hacen conveniente la THR. La decisión final es de ella.

Si la paciente no requiere terapia la citaremos a control en un año, informándole de las molestias atribuibles al climaterio y advirtiéndole la posibilidad que pueden aparecer algunos de estos síntomas durante el período de observación. Al año controlamos su masa ósea con Ultrasonografía (densitometría) de falange, que por su bajo coeficiente de variación, permite seguimientos anuales<sup>21</sup>; si se utiliza la densitometría por DEXA el control debe ser aproximadamente a los dos

años. Si se comprueba una pérdida ósea superior al 2% anual deberíamos indicarle hormonas, alendronatos o ambos<sup>22</sup>.

En aquellos casos en que la mujer rechace la terapia estrogénica o exista una contraindicación, podremos tratar los trastornos de ánimo con fluoxetina, las dislipidemias con estatinas o la pérdida ósea con alendronato y calcio<sup>23</sup>. Siempre hay alternativas.

### La indicación de la terapia de reemplazo hormonal

En la Fig 2 mostramos las pautas terapéuticas, señalando las diferentes conductas según la respuesta que tenga la paciente al tratamiento. Iniciamos la terapia con 0.625 mg de estrógenos conjugados todos los días, agregando 5 mg de acetato de medroxiprogesterona durante 12 a 14 días. Preferimos utilizar estrógenos conjugados, en lugar de estradiol oral, por su largo tiempo de uso clínico, porque la mayoría de las investigaciones que señalan los efectos positivos de la THR están realizados con este tipo de estrógenos y porque tienen mejor tolerancia<sup>24</sup>.

Los progestágenos pueden inducir síntomas similares al síndrome premenstrual<sup>25</sup>, razón por la cual en pacientes severamente deprimidas, ocasionalmente preferimos indicarles, aunque exista útero, estrógenos solos en los dos o tres primeros meses. No existe base científica para el uso de progesterona en las pacientes histerectomizadas<sup>26</sup>. En aquellas, que no deseen tener sangrados vaginales podemos indicar la asociación continua de estrógeno y progesterona; esta alternativa no la aconsejamos en mujeres jóvenes porque presentan una alta incidencia de sangrados irregulares<sup>27</sup>.

En mujeres jóvenes, cercanas a los cuarenta años, que presenten bochornos y/o trastornos del ánimo, el uso de estrógenos transdérmicos durante seis meses puede ser adecuado, ya que atenúa las oscilaciones propias de la transición menopáusica; incluso en aquellas con ciclos irregulares el uso de estrógenos transdérmicos puede regularizarlos una vez suspendidos<sup>28</sup>. Si estas mujeres vuelven a presentar sintomatología una vez suspendida la terapia, es el momento de iniciar la terapia hormonal en forma definitiva.

Los andrógenos asociados a los estrógenos son una excelente alternativa para iniciar el tratamiento a pacientes con síntomas climatéricos severos, especialmente en aquellas que han sido ooforectomizadas<sup>29</sup>; les prescribimos durante uno a tres meses y luego cambiamos a las terapias convencionales.

Los anticonceptivos orales en esta etapa de la vida se indican poco por el temor, tanto de los médicos como de las usuarias, a que aumenten el riesgo de enfermedad cardiovascular; sin embargo, los anticonceptivos con bajo contenido de estrógenos han demostrado ser seguros y efectivos en mujeres mayores de 40 años, evitando no sólo los embarazos no deseados y su secuencia de riesgos materno-fetales, sino también los sangrados perimenopáusicos, la dismenorrea, la pérdida de masa ósea y el riesgo de cáncer endometrial y ovárico<sup>30</sup>.

Una situación especial es la mujer con alto riesgo de cáncer de mama. El Instrumento para la Evaluación del Riesgo de Cáncer de Mama desarrollado por el Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. (<http://bcra.nci.nih.gov/brc/>) nos permite detectar a aquellas mujeres con mayor riesgo.

Se considera expuesta la mujer que tenga más de 1.6% de probabilidad de desarrollar cáncer en los próximos cinco años. También debemos considerar la densidad mamográfica; un reciente estudio de Salminen que siguió a más de cuatro mil mujeres de 40 a 47 años durante ocho años, señaló que la densidad aumentada significaba un riesgo 11 veces mayor de desarrollar cáncer de mama en las usuarias de THR<sup>31</sup>. En ambos casos preferiremos usar terapias alternativas a los estrógenos; si no hay bochornos podremos indicar tamoxifeno en dosis de 20 mg/día, ya que se ha demostrado que su uso durante cinco años disminuye el riesgo en un 49% la probabilidad de desarrollar cáncer de mama en mujeres con alto riesgo<sup>32</sup>. La tibolona también parece tener algún rol protector en la mama; Gompel mostró en cultivo de células epiteliales mamarias humanas normales y cancerosas que la tibolona disminuye la proliferación y aumenta la diferenciación y la apoptosis, tres mecanismos responsables de la homeostasis celular de la mama<sup>33</sup>.

En relación con los exámenes diagnósticos, consideramos que una gran cantidad de exámenes implica un costo que no siempre los servicios de salud o la paciente estarán en condiciones de financiar; lo que puede implicar un costo importante e impedir que pueda seguir el tratamiento; en este contexto, pedimos escalonadamente los exámenes. En la primera consulta solicitamos mamografía y perfil lipídico. Además, recomendamos estilos de vida sanos y explicamos los riesgos y beneficios de la terapia en cada caso en particular.

## El control de la terapia

Una vez indicada la terapia, controlamos al mes y medio para evaluar la tolerancia al fármaco. La mastodinia es una de las principales quejas de las pacientes que reciben THR<sup>34</sup>,

por lo que es conveniente advertirles en la primera consulta que tendrán esta molestia de uno a tres meses y que luego desaparecerá. Con el fin de evitar el abandono de la terapia.

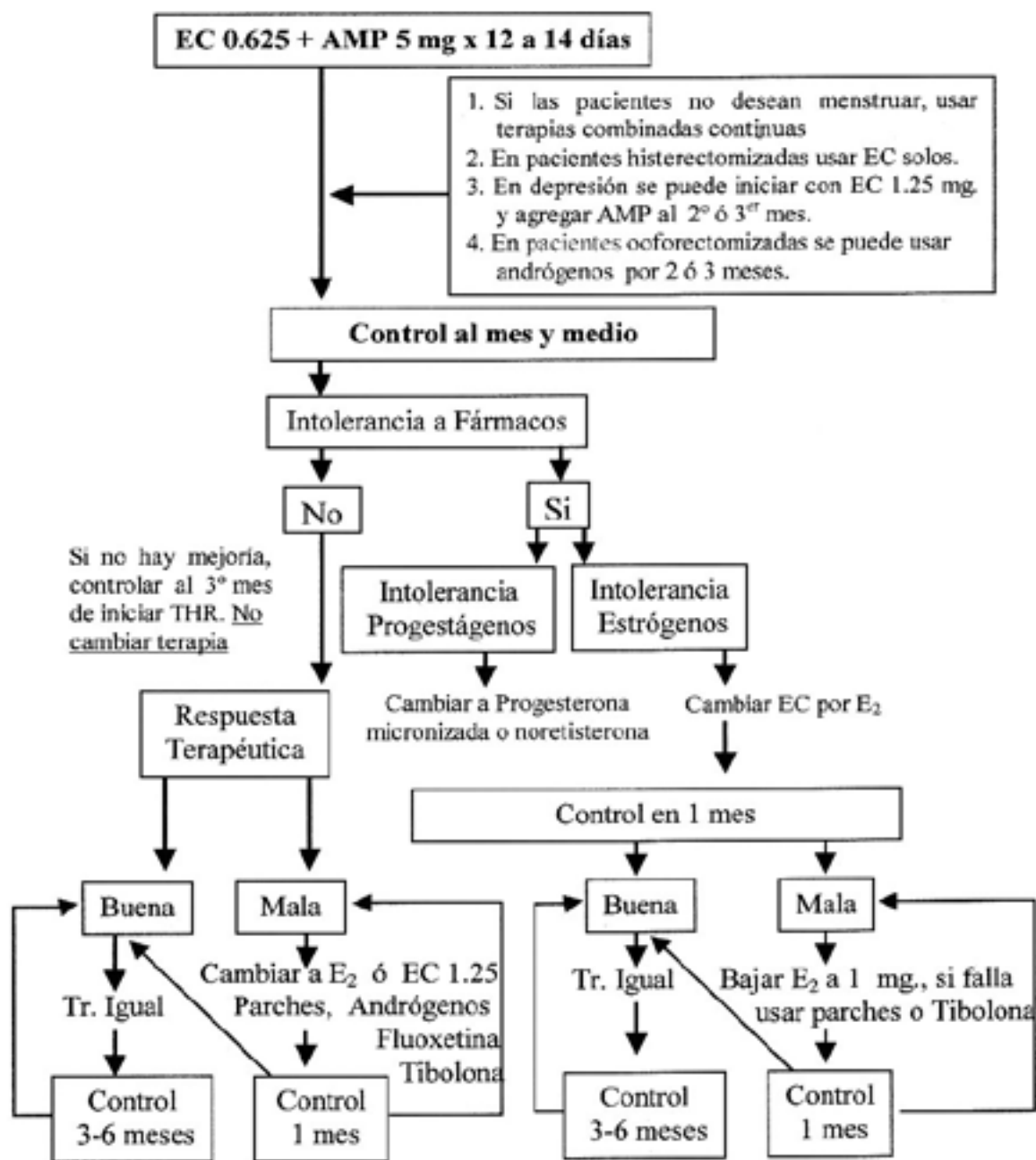
La THR, además de la mastodinia, origina síntomas secundarios no deseables. Este tema prácticamente no figura tratado específicamente en la literatura médica, aunque algunos estudios han estimado que entre el 23 al 36% de las mujeres con THR tienen síntomas y/o signos adversos, distintos a los sangrados, atribuibles a la terapia<sup>35</sup>. Esta alta prevalencia de efectos colaterales de corto plazo no debiera sorprendernos, ya que tanto la administración de estrógenos como la de progestágenos puede provocar síntomas en algunas pacientes.

Los niveles plasmáticos de estrógenos en la usuarias de THR que reciben un mismo tratamiento pueden variar entre 35 a 130%; esta gran variabilidad en la biodisponibilidad se observa con cualquier tipo de estrógeno, de formulación o de ruta de administración y es consecuencia de las diferencias individuales en la depuración metabólica (clearance) de los estrógenos<sup>36</sup>. Niveles plasmáticos de estradiol inferiores a 40 pg/ml se asocian a trastornos del ánimo, del sueño y fatigabilidad<sup>37</sup>; niveles superiores a 150 pg/ml, como los observados en la mitad de la fase luteal, se presentan con mastodinia, variaciones del ánimo e hinchazón<sup>38</sup>. Los niveles bajos explican la sintomatología climatérica que observamos en la menopausia y los niveles altos la intolerancia a los estrógenos que se aprecia con la THR.

En nuestra experiencia clínica hemos tenido que reducir, en algunas pacientes, la dosis a 12.5 ug de estrógenos transdérmicos para que los toleren y hemos visto casos en que son ellas mismas las que han subido la dosis a 200 ug para dominar los bochornos. Los síntomas que nosotros vemos como característicos de la sobredosis de estrógenos, pero que a la fecha nadie ha descrito científicamente, son: sensación de palpitación cardíaca, mareos, náuseas, crisis de pánico, sensación de muerte, dificultad respiratoria y curiosamente bochornos; este último síntoma nos llevó en varias ocasiones a subir las dosis de estrógenos sin lograr resultados positivos.

En algunas mujeres estas molestias pueden alcanzar gran intensidad y al suspender la terapia, muchas veces por ellas mismas, la sintomatología desaparece. Se ha estimado que entre 40 a 50% de las mujeres obtendrán beneficios con el uso de dosis distintas a las corrientes, las cuales se han establecido con base a resultados promedio<sup>36</sup>. El ajuste de la dosis se hace de acuerdo a la respuesta clínica de cada paciente; si hay síntomas de déficit, deberíamos subir las dosis; si la clínica sugiere sobredosis, bajarlas. La medición de los niveles plasmáticos de estrógenos es sólo efectiva en la terapia transdérmica; el objetivo en este caso es alcanzar una media de 100 pg/ml, no saliéndonos del rango de 40 a 150. Otra forma de enfrentar los síntomas adversos de los estrógenos es cambiar el tipo de estrógenos, frecuentemente basta esta modificación para que desaparezcan las molestias.

Figura 2. Pautas terapéuticas



Más conocida es la intolerancia a los progestágenos. Con cierta frecuencia se observan pacientes que cuando usan THR presentan síntomas adversos mientras toman los progestágenos; las molestias que se observan más frecuentemente son cefaleas y trastornos del ánimo, resultado de los efectos neuroquímicos de la progesterona en el sistema nervioso central; también se pueden presentar síntomas de retención de líquido como consecuencia de la retención de sodio que producen los progestágenos por sus efectos en el sistema renina-aldosterona<sup>39</sup>. No podemos bajar las dosis porque perdemos protección endometrial; dosis secuenciales de 2.5

mg de acetato de medroxiprogesterona no son efectivas<sup>40</sup>. Para evitar los efectos secundarios se debe cambiar el tipo de progestágeno o la vía de administración; una buena alternativa es la progesterona micronizada que produce menos síntomas adversos, tiene mejor acción a nivel de lípidos y puede usarse la misma cápsula por vía oral o vaginal<sup>41</sup>. Cuando hay hipertrigliceridemia y baja masa ósea podremos agregar a los estrógenos, progestágenos con acción androgénica como la noretisterona o usar tibolona, fármacos que por su leve acción androgénica bajan los triglicéridos y tienen mejor acción sobre el hueso que la medroxiprogesterona<sup>42-43</sup>.

**Tabla 3.** Acciones en cada consulta de climaterio

### **1. Primera consulta**

Evaluar síntomas climatéricos y calidad de vida (Tabla 1). Evaluación ginecológica

Indicar THR si es pertinente (Sólo se indica cuando se ha identificado algún beneficio. Fig 1).

Solicitar mamografía y perfil lipídico.

Recomendar actividad física ( caminar 30 minutos 4 veces por semana), ingesta de calcio (leche 2 tazas al día).

Educación

### **2. Consulta 1½ mes**

Evaluar respuesta clínica (Tab 1).

Si la mamografía muestra nódulos o es densa, pedir ecografía mamaria y/o magnificación;

Si LDL mayor de 130 mg/dl restringir grasas animales; si triglicéridos son mayores de 200 mg/dl, restringir hidratos de carbonos. Derivar a nutricionista.

Pedir densitometría. ECG

Si es necesario, modificar THR (Fig 2).

### **3. Consulta 3º mes**

Evaluar respuesta clínica (Tab 1). Si con una terapia secuencial no hay ciclos evaluar presencia de bochornos, depresión o sequedad vaginal, ya que podría ser necesario cambiar o subir dosis de estrógenos.

Si la densitometría está alterada (T bajo  $\geq 2$  ó Z bajo  $\geq 1$ ) agregar 500 mg de calcio en la noche Controlar con densitometría al año.

Controlar lípidos si en primera consulta estaban alterados. Pedir ecotomografía transvaginal postmenstrual inmediata y PAP.

### **4. Consulta 5º a 6 ºmes**

Evaluar respuesta clínica (Tab 1).

Si grosor de endometrio en la EcoTV es mayor de 15 mm, solicitar citología o biopsia endometrial. Si EcoTV está entre 10 y 15 mm, subir AMP a 10 mg/día; si en control a 6 meses endometrio no baja de 10 mm, solicitar citología o biopsia.

### **5. Consultas posteriores**

Cada dos meses si la respuesta clínica es pobre y/o la calidad de vida, según la paciente, no retorna al nivel que tenía a los 40 años de edad. En pacientes asintomáticas, control al cumplir el primer año y anuales. En las mujeres que no se indica terapia se hacen controles anuales.

Evaluar respuesta clínica (Tab 1).

Mamografía anual a todas.

Lípidos anuales.

EcoTV y PAP anual.

Densitometría ósea, el primer control anual, luego cada tres años en las pacientes normales y anual en las aquellas con resultados alterados.

Citamos a la paciente para una segunda consulta en mes y medio. En esta consulta evaluamos la tolerancia a la THR y la respuesta sintomática, que a esta altura puede ser escasa; no cambiamos la terapia si no se aprecia mejoría, ya que recién a los tres meses de THR la sintomatología sólo mejora en el 50% de los casos<sup>44</sup>. Si la mamografía es densa se complementa con ecotomografía mamaria. El ideal es que los niveles plasmáticos de LDL-colesterol estén por debajo de 160 mg/día o 130 mg/dl si hay dos o más factores de riesgo coronario asociado<sup>7</sup>; si el perfil lipídico tiene LDL superior a 160 mg/dl restringimos grasas de origen animal y lo controlamos en seis meses; normalmente con los estrógenos orales baja significativamente<sup>45</sup>; si a los seis meses de tratamiento no se logra bajar el LDL, es el momento cuando se indica un fármaco hipolipemiante, por ejemplo 10 mg/día de atorvastatina<sup>46</sup>. Si los triglicéridos se encuentran en niveles superiores a 200 mg/dl se restringen las calorías, especialmente los hidratos de carbonos, el tabaco, el consumo de alcohol y se indica aumentar la actividad física<sup>47</sup>; en general con estas simples medidas se normalizan los niveles plasmáticos; si fracasan, se toman otras alternativas para tratar la hipertriglicidemia tal como los estrógenos transdérmicos<sup>48</sup>, preparados con leve acción androgénica como la tibolona<sup>49</sup> o mezclas estrogénicas con noretisterona<sup>50</sup>; si no logramos normalizar los triglicéridos deberemos indicar fibratos. En esta segunda consulta pedimos densitometría. Si hay síntomas de intolerancia a estrógenos o a progestágenos modificamos la terapia.

En el tercer control, que realizamos aproximadamente a los tres meses, evaluamos la respuesta terapéutica y si es pobre cambiamos la terapia de acuerdo a las pautas esquematizadas en la Fig 2. Aunque no tenemos respaldo científico, cuando no se producen menstruaciones con la terapia secuencial y la respuesta terapéutica ha sido insuficiente, cambiamos el estrógeno conjugado a estradiol o subimos la dosis de estrógenos conjugados a 1,25 mg, porque hemos observado que las pacientes que no responden con sangrados tienen frecuentemente asociados signos de hipoestrogenismo como adinamia, sequedad vaginal, trastornos del sueño y bochornos. Si la densitometría ósea tiene una T por debajo de 2 DE ó Z debajo de 1 DE, agregamos además de dos tazas de leche, 500 mg de calcio en la noche. Un porcentaje de mujeres con terapia de reemplazo hormonal continúan con su pérdida ósea a pesar del tratamiento<sup>51</sup>, por lo tanto es necesario controlar el resultado terapéutico con otra densitometría, al año con ultrasonido de falange o las dos con DEXA. En cuanto a los exámenes de apoyo diagnóstico en este control solicitamos la ecotomografía transvaginal postmenstrual y PAP.

En la cuarta consulta, entre cinco a seis meses de iniciado el tratamiento, evaluamos la respuesta terapéutica y si a esta altura no hemos logrado hacer desaparecer la sintomatología climatérica u observamos que algunos síntomas reaparecen, lo que no es inusual, cambiamos la terapia. Un concepto central es que no hay que indicar terapia, hay que mejorar las condiciones de salud de la paciente; no porque una paciente

utilice THR está bien. Debemos lograr una mejoría. Si nosotros hemos descrito que la calidad de vida de la mujer entre 40 y 60 años depende fundamentalmente de la función ovárica<sup>52</sup>, el reemplazo hormonal debiera recuperar la calidad de vida que la mujer tenía en la premenopausia. En esta consulta la paciente vuelve con su ecotomografía transvaginal<sup>53</sup>; después de varios meses de terapia debería haberse normalizado el grosor endometrial si previamente existía un estado proliferativo. No existen puntos de corte exacto para determinar cuando un endometrio puede ser anormal; es así como Archer encontró en mujeres con THR y que tenían informe de biopsia endometrial normal, que el grosor endometrial iba de 1 a 25 mm y cuando tenían patologías endometriales, el grosor fluctuaba entre 2.8 y 23 mm<sup>54</sup>. Brooks mostró en usuarias de THR que un grosor endometrial superior a 8 mm asociado a sangrados anormales era compatible con mayor patología endometrial<sup>55</sup>. Con estos antecedentes, consideramos como normal a una mujer cuyo grosor endometrial es menor de 10 milímetros y que no tiene sangrados vaginales anormales. Si el grosor endometrial fluctúa entre 10 y 15 mm, aumentamos la dosis de medroxiprogesterona a 10 mg/día; si a los seis meses no ha alcanzado a su nivel normal, indicamos citología o biopsia endometrial; igual conducta seguimos cuando hay sangrados anormales repetidos.

En las consultas posteriores continuaremos evaluando la calidad de vida de la paciente hasta lograr los máximos beneficios con la terapia. Debemos continuar vigilando el riesgo de cáncer de mama, la respuesta ósea al tratamiento y el riesgo cardiovascular. Especial énfasis damos, una vez controlada la sintomatología climatérica, al control de la obesidad y de la hipertensión arterial. Para tratar la obesidad es necesario el adecuado manejo nutricional (1200 calorías/día), el incremento de la actividad física (caminar 30 a 45 minutos tres a cinco veces por semana) y el uso de anorexígenos como la sibutramina (10 a 15 mg/día); la FDA de Estados Unidos ha aprobado a la sibutramina para tratar la obesidad como medida adjunta a la dieta y actividad física para pacientes con índice de masa corporal (peso/talla[m]<sup>2</sup>) superior a 30 cuando no existen factores de riesgo cardiovascular y superior a 27 cuando se asocia a hipertensión, diabetes, dislipidemia o enfermedad coronaria<sup>56</sup>. Un segundo aspecto a considerar es la hipertensión, una condición muy prevalente en la mujer postmenopáusica; así, en un examen de salud de 1200 mujeres trabajadoras encontramos que el porcentaje de hipertensas se eleva desde 6.6% entre las mujeres de 40 años a 48% en las de 60 años<sup>57</sup>; además, la hipertensión arterial es el principal factor de riesgo cardiovascular, la primera causa de mortalidad en la mujer; por lo tanto tratarla es básico para la calidad de vida en la vejez; la terapia antihipertensiva tiene por objeto llevar la presión arterial a menos de 140/90 y consiste en restricción calórica, de sodio y el uso de fármacos como diuréticos y/o betabloqueadores o inhibidores de ACE<sup>58</sup>.

## Conclusión

La THR es un recurso terapéutico que debe utilizarse en

cada paciente en forma individual, en quien se deben evaluar los beneficios y riesgos que ella tiene en cada caso en que se prescribe. Su uso implica no sólo la indicación de una hormona, sino que también el ajuste de la terapia a la paciente y la evaluación global de la salud y el tratamiento de otras enfermedades que afectan la expectativa y calidad de vida. Implica una conducta holística, en que el tratamiento farmacológico debe ir asociado a cambios en el estilo de vida y en su educación. Sólo así garantizaremos el seguimiento de la terapia y los beneficios que de ella esperamos para nuestras pacientes.

## Referencias

1. 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 (9084): 1047-59
2. Alder E. The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique. *Maturitas* 1998; 29: 19-24.
3. Greene JG. Constructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998; 29: 25-31
4. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996; 348 (9026): 511-4
5. Stamler J, Daviglius ML, Garside DB, Dyer AR, Greenland P, Neaton JD. Relationship of baseline serum cholesterol levels in 3 large cohorts of younger men to long-term coronary, cardiovascular, and all-cause mortality and to longevity. *JAMA* 2000; 284(3): 311-8
6. Manolio TA, Pearson TA, Wenger NK, Barrett-Connor E, Payne GH, Harlan WR. Cholesterol and heart disease in older persons and women: review of an NHLBI workshop. *Ann Epidemiol* 1992; 2:161\_76
7. U.S. Department Of Health And Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. Second Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II) del National Cholesterol Education Program NIH Publication N°. 93-3096. 1993
8. Blumel JE, Brandt A, Garavagno A, Cubillos M y Lozano A. Mujeres postmenopáusicas: cambios de los lípidos plasmáticos con distintas terapias estrogénicas de reemplazo. *Rev Médica Chile* 1990; 118: 382-87
9. Tikkanen MJ. The menopause and hormone replacement therapy: lipids, lipoproteins, coagulation and fibrinolytic factors. *Maturitas* 1996; 23 (2): 209-16
10. Milner MH, Sinnott MM, Cooke TM, Kelly A, McGill T, Harrison RF. A 2-year study of lipid and lipoprotein changes in postmenopausal women with tibolone and estrogen-progestin. *Obstet Gynecol* 1996; 87 (4): 593-9
11. DiSaia PJ, Grosen EA, Kurosaki T, Gildea M, Cowan B, Anton-Culver H. Hormone replacement therapy in breast cancer survivors: a cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174 (5): 1494-8
12. Brewster WR, DiSaia PJ, Grosen EA, McGonigle KF, Kuykendall JL, Creasman WT. An experience with estrogen replacement therapy in breast cancer survivors. *International journal of fertility and women's medicine* 1999; 44 (4): 186-92
13. Sutcliffe S, Pharoah PD, Easton DF, Ponder BA. Ovarian and breast cancer risks to women in families with two or more cases of ovarian cancer. *International journal of cancer. Journal international du cancer* 2000; 87 (1): 110-7
14. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 69(1-6):31-5
15. Santoro N, Brown JR, Adel T, Skurnick JH. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81 (4): 1495-501
16. NAMS. A decision tree for the use of estrogen replacement therapy or hormone replacement therapy in postmenopausal women: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7 (2): 76-86
17. U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease, Prevention and Health Promotion; 1996
18. O'Connell MB. Pharmacokinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. *J Clin Pharmacol* 1995; 35 (9 Suppl): 18S-24S
19. Losonczy KG, Harris TB, Cornoni-Huntley J, Simonsick EM, Wallace RB, Cook NR, Ostfeld AM, Blazer DG. Does weight loss from middle age to old age explain the inverse

- weight mortality relation in old age?. *Am J Epidemiol* 1995; 141(4): 312-21
20. Oster G, Thompson D, Edelsberg J, Bird AP, Colditz GA. Lifetime health and economic benefits of weight loss among obese persons. *Am J Public Health* Oct 1999 89 (10) p1536-42
  21. Ventura V, Mauloni M, Mura M, Paltrinieri F, de Aloysio D. Ultrasound velocity changes at the proximal phalanges of the hand in pre-, peri- and postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1996; 6 (5): 368-75
  22. Cavalieri TA. Management of osteoporosis in the new millennium. *J Am Osteopathic Assoc* 2000; 100 (1 Suppl): S16-20
  23. Waldman TN. Menopause: when hormone replacement therapy is not an option. Part I. *J Womens Health* 1998; 7 (5): 559-65
  24. Blumel JE. *Climaterio: Manual de consulta rápida*. Ed. Abaco. Santiago de Chile 1998; 58
  25. Lauritzen C. HRT prescribing guidelines: dream or reality?. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 52 Suppl 1: S3-9
  26. Smith RN, Holland EF, Studd JW. The symptomatology of progestogen intolerance. *Maturitas* 1994; 18 (2): 87-91
  27. Blümel JE, Roncagiolo ME, Gramegna G, Vasquez R, Estartus A, Tacla F, Brandt A. Estudio doble ciego del efecto sobre la sintomatología menopáusica, el perfil lipídico y el grosor endometrial de una terapia continua de valerato de estradiol más acetato de medroxiprogesterona. *Rev Chilena Obstet Ginecol* 1994; 59(5): 354-360.
  28. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, De Palma P. Transdermal estrogen replacement therapy in normal perimenopausal women: effects on pituitary-ovarian function. *Gynecol Endocrinol* 1996; 10 (1): 49-53
  29. Sarrel PM. Psychosexual effects of menopause: role of androgens. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180 (3 Pt 2): 319-24
  30. Van Winter JT, Bernard ME. Oral contraceptive use during the perimenopausal years. *Am Fam Physician* 1998; 58 (6): 1373-7
  31. Salminen TM, Saarenmaa IE, Heikkilä MM, Hakama M. Is a dense mammographic parenchymal pattern a contraindication to hormonal replacement therapy?. *Acta Oncologica* 2000; 39 (8): 969-72
  32. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin Wmet al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90 (18): 1371-88
  33. Gompel A, Siromachkova M, Lombet A, Kloosterboer HJ, Rostene W. Tibolone actions on normal and breast cancer cells. *Eur J Cancer* 2000; 36 Suppl 4: S76-7
  34. Perrone G, Barillaro F, Bazzoffi R, Capri O, Critelli C, Galoppi P, et al. Hormone substitution therapy. Side-effects and compliance of various therapeutic regimens. *Minerva Ginecol* 1999; 51 (3): 53-8
  35. Rozenberg S, Ylikorkala O, Arrenbrecht S. Comparison of continuous and sequential transdermal progestogen with sequential oral progestogen in postmenopausal women using continuous transdermal estrogen: vasomotor symptoms, bleeding patterns, and serum lipids. *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42 Suppl 2: 376-87
  36. De Lignieres B. Hormone replacement therapy: clinical benefits and side-effects.. *Maturitas* 1996; 23 Suppl: S31-6
  37. Fourestie V, de Lignieres B, Roudot-Thoraval F, Fulli-Lemaire I, Cremniter D, Nahoul K, Fournier S, Lejonc JL. Suicide attempts in hypo-ostrogenic phases of the menstrual cycle. *Lancet* 1986; 8520: 1357-60
  38. Moos RH, Kopell BS, Melges FT, Yalom ID, Lunde DT, Clayton RB, Hamburg DA. Fluctuations in symptoms and moods during the menstrual cycle. *J Psychosom Res* 1969; 13(1): 37-44
  39. Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update* 1997; 3 (2): 159-71
  40. Castelo-Branco C, Casals E, Sanllehy C, Fortuny A, Vanrell JA, Gonzalez-Merlo J. Postmenopausal hormone replacement therapy with low-dose medroxyprogesterone acetate. Endometrium, plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins.. *J Reprod Med* 1995; 40 (4): 305-11
  41. Fitzpatrick LA, Good A. Micronized progesterone: clinical indications and comparison with current treatments. *Fertility and sterility* 1999; 72 (3): 389-97
  42. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, Sanjuan A, Martinez de Osaba MJ, Casals E, Pons F, Balasch J, Vanrell JA. Comparative effects of estrogens plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality in postmenopausal women. *Maturitas* 2000; 34 (2): 161-8

43. Hart DM, Farish E, Fletcher CD, Barnes JF, Hart H, Nolan D, Spowart K. Long-term effects of continuous combined HRT on bone turnover and lipid metabolism in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1998; 8 (4): 326-32
44. Blümel JE, Roncagliolo ME, Gramegna G, Vasquez R, Estartus A, Tacla F, Brandt A. Estudio doble ciego del efecto sobre la sintomatología menopáusica, el perfil lipídico y el grosor endometrial de una terapia continua de valerato de estradiol más acetato de medroxiprogesterona. *Rev Chilena Obstet Ginecol* 1994; 59(5): 354-60.
45. Blumel JE, Brandt A, Garavagno A, Cubillos M y Lozano A. Mujeres postmenopáusicas: Cambios de los lípidos plasmáticos con distintas terapias estrogénicas de reemplazo. *Rev Médica Chile*. 118: 382-87, 1990.
46. Yee HS, Fong NT. Atorvastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia and mixed dyslipidemias. *Ann Pharmacother* 1998; 32 (10): 1030-43
47. National Institutes of Health. Triglyceride, High Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease. NIH Consensus Statement 1992 Feb 26-28; 10 (2): 1-28.
48. Nieto JJ, Cogswell D, Jesinger D, Hardiman P. Lipid effects of hormone replacement therapy with sequential transdermal 17-beta-estradiol and oral dydrogesterone. *Obstet Gynecol* 2000; 95 (1): 111-4
49. Albertazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Tibolone: a review. *Maturitas* 1998; 30 (3): 295-305
50. Spencer C, Crook D, Ross D, Cooper A, Whitehead M, Stevenson J. A randomised comparison of the effects of oral versus transdermal 17beta-oestradiol, each combined with sequential oral norethisterone acetate, on serum lipoprotein levels. *British J obstet Gynaecol* 1999; 106 (9): 948-53
51. Greendale GA, Wells B, Marcus R, Barrett-Connor E. How many women lose bone mineral density while taking hormone replacement therapy? Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Arch Intern Med* 2000; 160(20): 3065-71
52. J.E. Blumel, C. Castelo-Branco, L. Binfa, G. Gramegna, X. Tacla, B. Aracena, M.A. Cumsille, A. Sanjuan. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas* 2000; 34 (1): 17-23
53. Prado J, López JL. Vigilancia endometrial y terapia de reemplazo hormonal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2000; 65(3): 215-220
54. Archer DF, Lobo RA, Land HF, Pickar JH. A comparative study of transvaginal uterine ultrasound and endometrial biopsy for evaluating the endometrium of postmenopausal women taking hormone replacement therapy. *Menopause* 1999; 6 (3): 201-8
55. Brooks SE, Yeatts-Peterson M, Baker SP, Reuter KL. Thickened endometrial stripe and/or endometrial fluid as a marker of pathology: fact or fancy? *Gynecol Oncol* 1996; 63 (1): 19-24
56. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in adults. NIH Publication. N° 98-4083. 1998.
57. Blumel JE, Roncagliolo ME, Brandt A, Tacla X, Gramegna G. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en mujeres. Cambios asociados con la edad, la menopausia y la terapia estrogénica. *Rev Soc Argentina Nutrición*.1994; 5(1):7-12.
58. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute. National High Blood Pressure Education Program. The Sixth Report of The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. NIH Publication. N°. 98-4080. 1997.



### Concepto de ATE: Acción tejido específica

---

\* Santiago Palacios G.; Director del Instituto Palacios, Madrid - España.

#### RESUMEN

El descubrimiento de la tibolona se debió a la búsqueda de una alternativa a la terapia hormonal substitutiva (THS) clásica, de una substancia 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. 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 progestágeno 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.

**Palabras clave:** Tibolona, HRT, Acción Tejido Específica, ATE.

#### Summary

Tibolone was discovered while looking for an alternative to classic HRT, as a compound that could offer postmenopausal women all the benefits of HRT without its clinical inconveniences and side effects. With that idea in mind Tibolone (Org OD-14) was created. It is an steroid compound, structurally related to 19-NET derivatives norethinodrel and norethisterone. Tibolone has triple hormonal activity, estrogenic, progestational and androgenic. Its hormonal actions depend on the target tissue, acting as an estrogen agonist in some tissues and androgenic or progestagenic on some others, with the corresponding hormonal effects. The acting profile of Tibolone will then be the resultant of the sum of the different hormonal effects on the various target tissues and organs on which it acts. That is why Tibolone is being said to be a "Specific Tissue Acting" molecule.

**Key Words:** Tibolone, HRT, Specific tissue acting molecule, STA.

## Especificidad tisular de la tibolona

### 1. Datos experimentales y clínicos

Los experimentos realizados en animales para evaluar la actividad hormonal de la tibolona indican que esta sustancia tiene in vivo una triple débil acción estrogénica, progestagénica y androgénica. Utilizando el test de Allen-Doisy, que determina la actividad estrogénica de una sustancia en el epitelio vaginal de la rata, se ha observado que Org OD 14 posee una débil acción estrogénica a este nivel, del orden de un 10% con respecto a la del etinilestradiol. Así mismo, y mediante el test de transformación del endometrio del conejo se ha observado que la tibolona tiene actividad progestagénica a este nivel, y que esta actividad es menor que la de la noretisterona, ya su potencia es de aproximadamente una octava parte de la de esta última. Adicionalmente y utilizando el test de Herschberger se ha observado que la tibolona en ratas machos castradas tiene actividad androgénica, y que esta actividad es unas veinte veces inferior a la de la metiltestosterona<sup>2</sup>.

En cuanto a los efectos hormonales de la tibolona a nivel óseo los experimentos realizados en ratas ovariectomizadas indican que inhibe la resorción ósea y mantiene la masa ósea dentro de límites normales de forma similar a como lo hace el etinilestradiol. Este efecto parece deberse a que exhibe en el hueso una actividad estrogénica, ya que puede ser bloqueada por antagonistas estrogénicos pero no por antagonistas antiprogestagénicos o antiandrogénicos. Además,

se ha observado que la tibolona mejora la calidad del hueso de forma similar a como lo hace el etinilestradiol, lo que de nuevo indica que su efecto en este tejido es similar al de los estrógenos<sup>3</sup>.

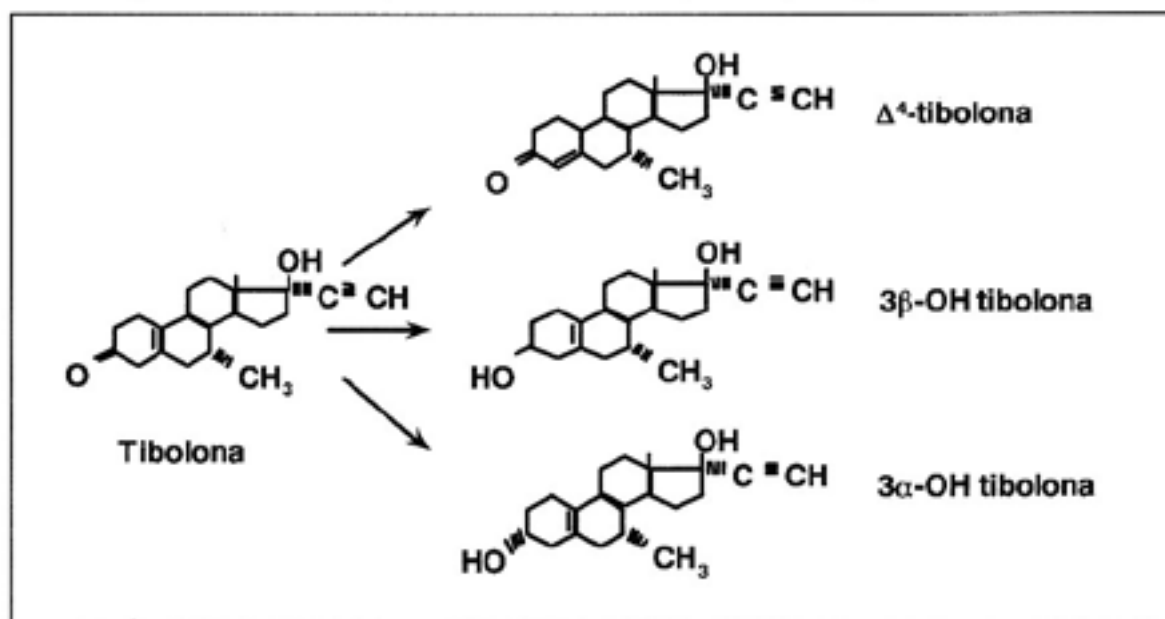
A nivel endometrial, por el contrario, la tibolona no parece tener una acción estrogénica, ya que diversos estudios realizados en animales<sup>1,4</sup> han demostrado que este esteroide, a diferencia del etinilestradiol, no estimula la proliferación del tejido endometrial. Así mismo, y aunque se ha observado una cierta actividad en el epitelio uterino de las ratas tratadas con Org OD 14, menor que la producida por el etinilestradiol, no se ha observado patología endometrial entre dichas ratas y sí entre las que se les daba etinilestradiol<sup>4</sup>.

Los datos clínicos indican que el perfil de actuación de la tibolona produce efectos que pueden ser de gran beneficio para la mujer postmenopáusica (Tabla 1):

\* Efectos sobre la sintomatología vasomotora. La tibolona se comporta como un estrógeno en cuanto a la sintomatología vasomotora de la mujer menopáusica, mejorándola y siendo, a dosis de 2.5 mg/día, tan efectiva como los estrógenos y más efectiva que el placebo en el tratamiento de dichos síntomas<sup>5</sup>.

\* Efectos sobre la sintomatología psicológica. Org OD 14 es capaz de estimular la producción de opiáceos endógenos, y específicamente la producción de

Figura 1. Estructura química de la tibolona y de sus principales metabolitos



b-endorfinas<sup>6-7</sup>. Este aumento de opioides endógenos producido por su acción central no sólo mejorará el humor, sino también el sueño y la ansiedad. Sin embargo, no está claro si éste es un efecto independiente de este esteroide, o si en realidad se debe a su efecto dominó, es decir a la sensación de bienestar que produce el alivio de la sintomatología vasomotora y que repercutirá positivamente en la percepción de los otros síntomas<sup>5,8</sup>.

**Tabla 1.** Efectos benéficos de la tibolona en la mujer postmenopáusica

- Mejoría de la sintomatología vasomotora
- Mejoría del humor, sueño, ansiedad y humor depresivo
- Mejoría de la libido
- Mejoría de la atrofia vaginal
- No estimula la proliferación endometrial.
- Baja frecuencia de sangrados vaginales
- Previene la pérdida de hueso
- Efectos beneficiosos sobre factores de riesgo cardiovascular
- Baja incidencia de mastalgia
- No aumenta la densidad radiológica del parénquima mamario

Efecto sobre la libido. La menopausia se acompaña en algunos casos de una disminución del deseo sexual, de la frecuencia de las relaciones sexuales, y de la capacidad de disfrutar con las mismas. En estos casos la tibolona producirá un efecto francamente positivo sobre la libido debido a su efecto androgénico<sup>9</sup>.

\* Efectos sobre la vagina. Org OD 14 parece tener un efecto estrogénico significativo sobre el trofismo vaginal y el moco cervical. Según los resultados de un ensayo clínico controlado con placebo la administración de 2.5 mg/día de tibolona durante 2 años produce una mejoría significativa del índice cariopictórico, y del índice de maduración vaginal. También se observó en ese estudio que en el grupo tratado con este compuesto se producía una mejoría subjetiva de la sensación de sequedad vaginal y de la dispareunia<sup>10</sup>.

\* Efectos sobre el hueso. También a nivel del hueso la tibolona parece tener un efecto estrogénico, ya que además de haberse observado en mujeres con menopausia reciente que la administración diaria de Org OD 14 a dosis de 1.5 y 2.5 mg durante 2 años

produce un aumento significativo de la densidad mineral ósea (DMO) del hueso trabecular y cortical<sup>11</sup>, y que este esteroide parece ser tan efectivo como la THS clásica en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica<sup>12,14</sup>, la tibolona a dosis de 2.5 mg/día parece aumentar gradualmente, y a diferencia del placebo, la DMO a nivel de la columna lumbar y de la cabeza femoral en mujeres con osteoporosis postmenopáusica<sup>15</sup>.

\* Efectos sobre el aparato cardiovascular. La tibolona no parece tener un efecto típicamente estrogénico sobre el perfil lipídico ya que se ha observado que disminuye los niveles plasmáticos de HDL-colesterol<sup>16,18</sup>, no modifica los niveles séricos de colesterol total, ni de LDL-colesterol<sup>17,18</sup>, y disminuye<sup>16</sup> o no modifica<sup>17</sup> los de los triglicéridos. Sin embargo, y respecto a la lipoproteína (a), sí que se comportaría como un estrógeno, ya que se han observado reducciones de sus niveles plasmáticos durante el tratamiento, entre un 26 y un 36%<sup>17,18</sup>, incluso mayores que con el estradiol oral. Datos similares se han obtenido en un ensayo clínico recientemente publicado<sup>19</sup>, según el cual la tibolona se diferenciaría de la THS en cuanto a su efecto sobre el perfil lipídico en que disminuye la concentración plasmática de HDL colesterol, de apolipoproteína AI y de los triglicéridos.

En cuanto a la seguridad del tratamiento con este esteroide desde el punto de vista cardiovascular hay que recordar que la tibolona no parece afectar al sistema de la coagulación, ni al tiempo de protombina, ni al de hemorragia, y parece aumentar los niveles de antitrombina III, y de plasminógeno, y la actividad fibrinolítica, y parece disminuir los niveles de fibrinógeno<sup>16,20</sup>. Por otro lado, no parece modificar la tensión arterial, ni la frecuencia cardiaca, y parece aumentar el gasto cardiaco y mejorar la relajación del ventrículo izquierdo, lo que ayudaría a prevenir o al menos a retrasar la insuficiencia cardíaca<sup>21</sup>.

\* Efecto sobre la mama. Una de las principales limitaciones de la THS clásica es el posible aumento del riesgo de cáncer de mama que parece asociarse al uso prolongado de estrógenos<sup>22,23</sup>. En este sentido, y aunque hay pocos estudios disponibles que hayan examinado directamente la relación entre el uso de tibolona y el cáncer de mama en la mujer postmenopáusica, este tratamiento no parece aumentar el riesgo de cáncer de mama en mujeres con/sin antecedentes de patología mamaria<sup>24</sup>.

Por otro lado, hay que recordar que la sintomatología mamaria es un efecto adverso frecuente de la THS que puede afectar al cumplimiento. Sin embargo, la tibolona parece producir una baja incidencia de síntomas mamarios, y por

tanto una baja tasa de abandonos por esta causa<sup>24,25</sup>. Así mismo, y al comparar los efectos de Org OD 14 con los de la THS clásica se ha observado una menor incidencia de síntomas mamarios entre las usuarias de la tibolona que entre las usuarias de la THS convencional<sup>26,27</sup>. Adicionalmente se ha observado que la tibolona, a diferencia de la THS clásica, no produce cambios en la densidad radiológica del parénquima mamario, lo cual respetaría la sensibilidad de la mamografía para detectar precozmente signos de cáncer mamario<sup>25,28</sup>. En conclusión, todos estos datos parecen indicar que la tibolona no estimula al tejido mamario.

\* Efecto sobre el tejido endometrial. La tibolona a nivel endometrial parece tener un efecto antiestrogénico, mediado por su actividad progestagénica, inhibiendo la proliferación endometrial. En los estudios realizados no se han observado cambios proliferativos en este tejido en el 90-96% de las mujeres que seguían este tratamiento<sup>29-31</sup>, lo cual se asemeja a los porcentajes de atrofia endometrial generalmente observados en las mujeres sin tratamiento. Incluso se han descrito regresiones de hiperplasia endometrial aparecidas durante el tratamiento con THS<sup>31</sup>. Por otro lado, los sangrados vaginales son menos frecuentes con este tratamiento, y en comparación con la THS<sup>32</sup>, lo que repercutiría favorablemente en el cumplimiento.

En resumen, la tibolona parece producir la actividad hormonal que se precisa en cada órgano diana para obtener el correcto tratamiento de la sintomatología climatérica y la prevención de los efectos a largo plazo de la menopausia, sin producir los problemas derivados de las acciones hormonales no deseadas y mostrando una buena seguridad a nivel endometrial, mamario y cardiovascular.

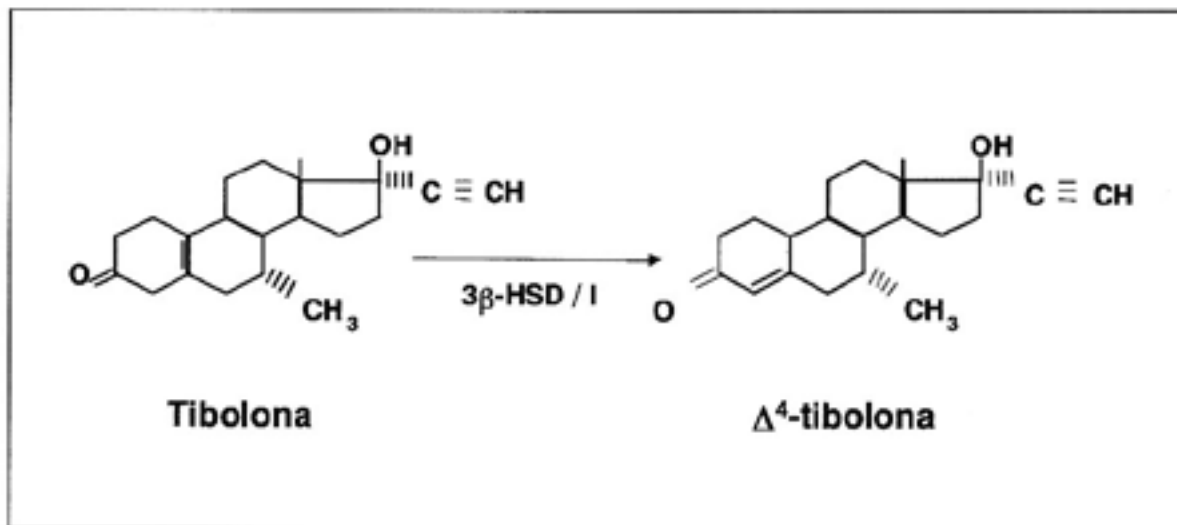
## 2. Mecanismos sugeridos para la actividad tisular específica de la tibolona

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, correpresores y los factores de transcripción específicos de cada tejido, y que también se deben en parte al metabolismo de dicha sustancia<sup>33</sup>.

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 (Figura 2). 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 estrogénico<sup>33</sup>.

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 L4 (Figura 1), 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

Figura 2. Conversión específica de la tibolona en  $\Delta^4$ -tibolona en el endometrio (34).



**Tabla 2.** Afinidad específica de unión de la tibolona y sus metabolitos por los receptores esteroideos (35).

	Receptor estrogénico	Receptor progesterona	Receptor androgénico
Tibolona	+	+	+
3 $\alpha$ /3 $\beta$ -OH-tibolona	+	-	-
Isómero- $\Delta^4$	-	+	+

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 el/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. A continuación vamos a describir lo que se sabe sobre los mecanismos de especificidad de acción tisular a nivel endometrial y a nivel del tejido mamario, que son los más estudiados hasta el momento.

En el tejido endometrial la respuesta tisular específica se producirá a través de la combinación de un metabolismo local específico de la tibolona junto a sus propiedades intrínsecas de unión al receptor esteroideo.

Tang y colaboradores en un experimento realizado con células endometriales humanas<sup>34</sup> identificaron al enzima 3 $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa/isomerasa (3 $\beta$ -HSD/I) como la proteína que convierte local y específicamente la tibolona en el isómero L4 (Figura 2), metabolito que tiene una mayor potencia progestagénica y menor potencia estrogénica que Org OD 14. Este enzima, a través de la conversión local, tejido específica, de Org OD 14 sería en parte responsable de que los efectos estrogénicos de la tibolona y de sus hidroximetabolitos en el endometrio sean mínimos, ya que son contrarrestados por la actividad progestagénica del metabolito predominante en este tejido, el isómero L4.

Adicionalmente contamos con los resultados del estudio in vitro realizado por Markiewicz y Gurpide<sup>35</sup>, utilizando cultivos de células endometriales humanas, para conocer la actividad hormonal o potencia de la tibolona y sus metabolitos en comparación con los efectos del estradiol y de la progesterona. Según se observó en este experimento los metabolitos 3 $\alpha$ -OH y 3 $\beta$ -OH de la tibolona tienen un efecto similar al estradiol sobre las células endometriales secretoras, que están bajo la influencia de la progesterona, mientras que la tibolona y el isómero L4 antagonizan los efectos de los estró-

genos sobre dicho endometrio de una forma similar a como lo hace la progesterona. También en el caso de un endometrio proliferativo, y por tanto bajo la influencia del estímulo estrogénico, la tibolona y su isómero L4 mostrarán una actividad similar a la de la progesterona, mientras que los metabolitos 3 $\alpha$ -OH y 3 $\beta$ -OH no tienen ningún efecto.

Por otro lado estos mismos autores<sup>35</sup> observaron que la afinidad de la tibolona y de su isómero L4 por los receptores esteroideos del tejido endometrial no parecía concordar del todo con la actividad hormonal previamente observada, ya que la tibolona presentaba una débil afinidad de unión al receptor estrogénico, al progestagénico y al androgénico, mientras que el isómero L4 no tiene ninguna afinidad por el receptor estrogénico y su afinidad de unión por los receptores progestagénicos y androgénicos es mayor que la de la propia tibolona (Tabla 2).

**Tabla 2.** Afinidad específica de unión de la tibolona y sus metabolitos por los receptores esteroideos (35).

En cuanto al efecto de la tibolona sobre el tejido mamario, es lógico preguntarse cómo actúa en este tejido y si tiene alguna actividad estrogénica que pudiese aumentar el riesgo de cáncer de mama. Antes de intentar responder a estas preguntas es conveniente recordar los mecanismos que se han sugerido para explicar el posible papel de los estrógenos en el desarrollo del carcinoma mamario. Se ha propuesto que el estradiol estimularía la proliferación de las células mamarias al estimular la expresión de protooncogenes y factores de crecimiento<sup>36-38</sup>. Así mismo también se ha observado que el estradiol estimularía la expresión de protooncogenes como el c-myc tanto en células mamarias sanas<sup>39</sup> como en células mamarias cancerosas<sup>40-42</sup>, lo que sugiere que una estimulación "anormal" de la proliferación celular podría ser uno de los múltiples pasos a través de los cuales una célula normal se convierte en cancerosa. Otro posible mecanismo sería que el estradiol interferiría con la homeostasis celular, es decir con la diferenciación celular normal y con la apoptosis, actuando como promotor del cáncer de mama.

Ante estos resultados los autores sugirieron lo que posteriormente, y como se ha visto anteriormente, se confirmó<sup>34</sup>,

que las acciones estrogénicas y progestagénicas observadas de la tibolona y de sus metabolitos podrían estar influidas por el metabolismo intracelular del tejido endometrial. Es decir, que la tibolona y el isómero L4 presenten una actividad progestagénica similar pero una muy distinta afinidad relativa de unión por el receptor progestagénico a nivel endometrial podría deberse a que en el endometrio el isómero L4 fuese el mayoritario gracias a una transformación local de la tibolona en este metabolito.

Sin embargo, los resultados de los estudios de Gompel y colaboradores<sup>43,44</sup> con cultivos de células humanas sanas de epitelio mamario (HEM) y con líneas celulares de cáncer mamario hormonodependiente indican que tanto la tibolona como el isómero L4 disminuyen la tasa de proliferación y estimulan la diferenciación de las células sanas, y que por lo tanto se comportan en ese tejido como progestágenos. Adicionalmente los metabolitos 3a-OH y 3b-OH no parecen tener ninguna actividad estrogénica sobre las células mamarias sanas, y muestran al igual que la tibolona y el isómero L4 una actividad proapoptótica sobre estas células. Por otro lado y según los observado por Kloosterboer y colaboradores<sup>45,46</sup> en modelos tumorales in vivo e in vitro la tibolona no tiene o, si acaso, tiene una muy débil actividad estrogénica (menor de un 1% con respecto a la del estradiol) estimulando el crecimiento de líneas celulares de tumores mamarios hormonodependientes (T47D y MCF-7). Esos autores<sup>46</sup> también observaron que la tibolona no sólo tenía un efecto terapéutico, inhibiendo de forma dosis dependiente el crecimiento de tumores inducidos experimentalmente en ratas, sino que administrada a la vez que el inductor tumoral retrasaba y suprimía el desarrollo tumoral. Por lo tanto la tibolona y sus meta-

bolitos, y aunque pudiesen tener cierta actividad estrogénica sobre las líneas celulares tumorales, no parecen promover el crecimiento de los tumores preexistentes y parecen tener un efecto inhibitorio del desarrollo tumoral muy potente. Efectos que podrían explicarse por la actividad progestagénica y/o androgénica de la tibolona y el isómero L4.

Adicionalmente la tibolona y sus principales metabolitos parecen inhibir las enzimas implicadas en la síntesis de estradiol en las células mamarias humanas (Figura 3)<sup>47</sup>, sugiriendo un efecto protector del desarrollo de cáncer de mama. En este sentido Gompel y colaboradores<sup>43,44</sup> han observado que la tibolona aumenta la actividad de la 17 $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa en las células HEM, y que por lo tanto estimula la conversión de estradiol en estrona, un derivado mucho más débil. Además, la tibolona y sus metabolitos principales inhibirían la síntesis de estradiol en las células mamarias de los tumores hormonodependientes (MCF-7 y T47D), mediante la inhibición de la actividad de las enzimas sulfatasa y 17 $\beta$ -hidroxiesteroide dehidrogenasa en esas células<sup>48,49</sup>, lo que sugiere una actividad como progestágeno similar a la del acetato de nomegestrol 50.

En resumen la tibolona a nivel mamario parece actuar como un progestágeno. Esta actividad parece deberse también aquí a la presencia del isómero L4, el cual actuaría localmente mediante la interacción de al menos los siguientes mecanismos: interacción con el receptor progestagénico, por el que muestra una mayor afinidad que la propia tibolona<sup>35</sup>, estimulando la proliferación y diferenciación de las células mamarias sanas, y bloqueando la síntesis local de estradiol.

Figura 3. Transformación metabólica de los estrógenos en el tejido mamario (47).

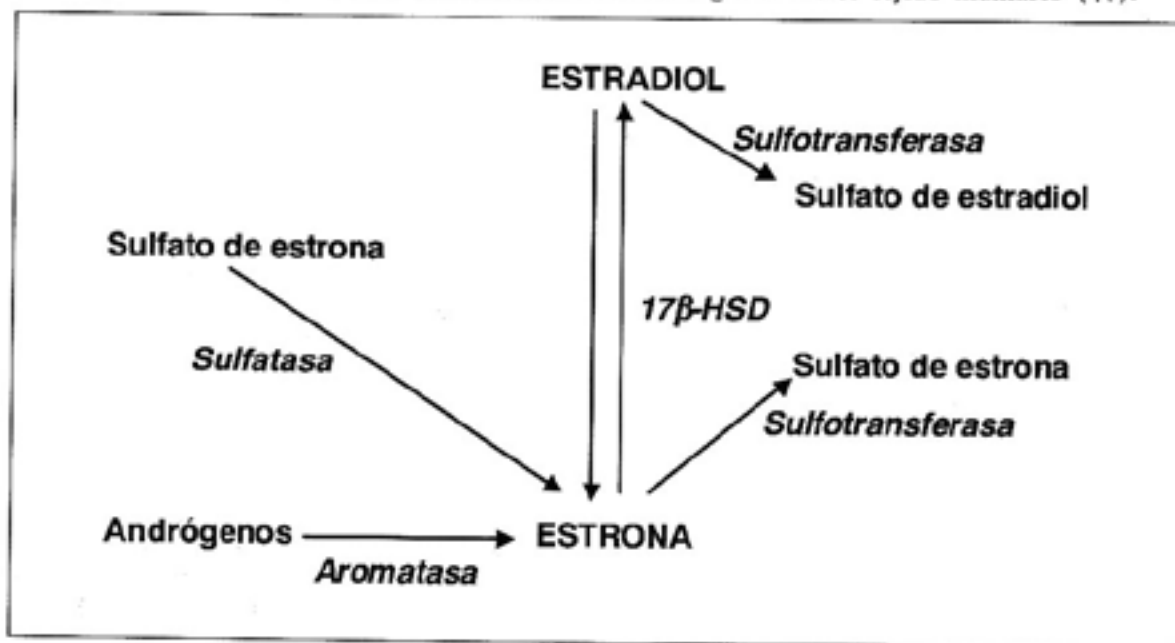
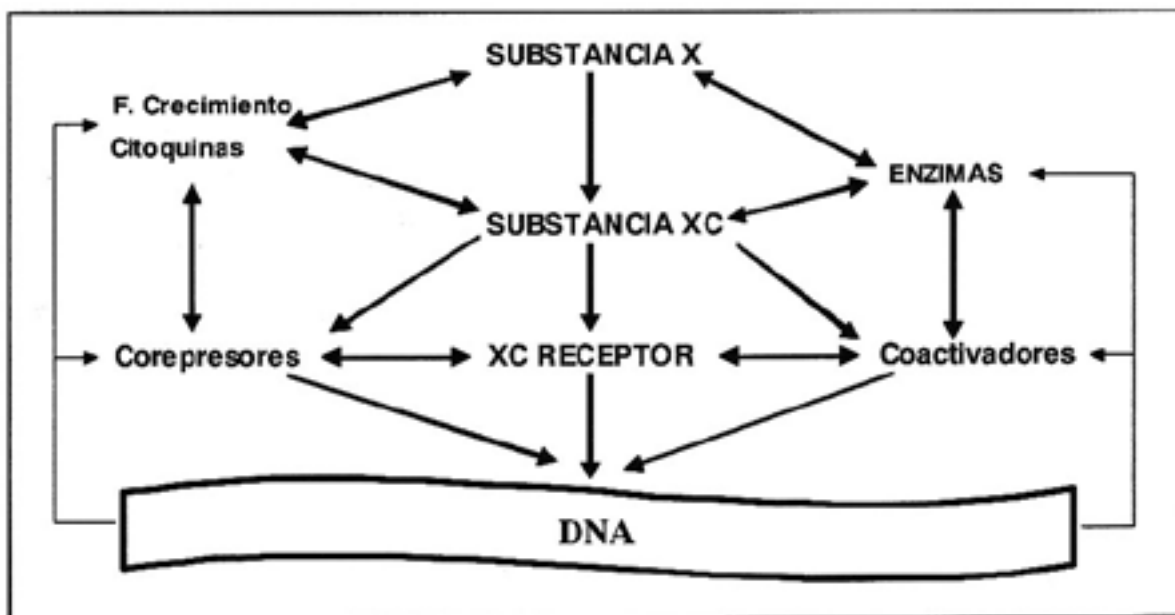


Figura 4. Mecanismos propuestos de acción tejido específica de la tibolona



## Conclusión

La tibolona tiene un perfil de efectos clínicos que la hace ser una buena alternativa a la THS clásica, ya que ejerce efectos similares a los estrógenos allí donde estos efectos son necesarios y carece de dichos efectos donde podrían resultar perjudiciales. Esta adecuación de efectos clínicos de la tibolona a las necesidades de la mujer postmenopáusica se debe a la especificidad de acción que tiene la tibolona y sus metabolitos principales en los distintos tejidos en los que actúa. Las actividades tejido específicas de la tibolona se explicarían por la interacción de una serie de mecanismos (Figuras 2 y 3), que variarán en tipo e importancia según el tejido, entre los que se encuentran la conversión en compuestos con distinta actividad biológica, un metabolismo local específico, la clásica interacción con los receptores esteroideos, la interferencia con el metabolismo local, y la estimulación de la diferenciación celular y de la apoptosis. Interacciones que como intenta mostrar la figura 4 son complejas, y hoy por hoy difíciles de entender en su totalidad.

## Bibliografía

1. Van Der Vies J. Pharmacological studies with (7 alpha,17 alpha) - 17-hydroxy - 7-methyl - 19-norpregn - 5(10) - en - 20-yn-3 -one(Org OD 14). *Maturitas* 1987; Suppl1: 15-24.
2. Herschberger LG, Shipley EG, Meryer RH. Myotrophic activity of 19-nortestosterone and other osteroids determined by the modified levator muscle method. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953; 83; 175-80.
3. 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.
4. Kloosterboer HJ. Tibolone and its metabolites: pharmacology, tissue specificity and effects in animal models of tumors. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11 (Suppl 1): 63-68.
5. Ross LA, Alder EM. Tibolone and climacteric symptoms. *Maturitas* 1995; 21(2): 127-136.
6. Genazzani AR, Facchinetti F, Ricci-Danero M, Parrini D, Petraglia F, La Rosa R, D'Antona N. b-lipoprotein and b-endorphin in physiological and surgical menopause. *J Endocrinol Invest* 1981; 4: 375-378.
7. Taskin O, Gokdeniz R, Yalcinoglu A, Buhur A, Burak F, Atmaca R, Ozekici U. Placebo controlled cross-over study of the effects of tibolone on premenstrual symptoms and peripheral beta-endorphin concentrations in premenstrual syndrome. *Hum Reprod* 1998; 13(9): 2402-2405.
8. Ross LA, Alder EM, Cawood EH, Brown J, Gebbie AE. Psychological effects of hormone replacement therapy: a comparison of tibolone and a sequential estrogen therapy. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1999; 20(2): 88-96.
9. Palacios S, Menéndez C, Jurado AR, Castaño R, Vargas JC. Changes in sex behaviour after menopause: effects of tibolone. *Maturitas* 1995; 22: 155-161.

10. Rymer J, Chapman MG, Fogelman I, Wilson POG. A study of the effect of tibolone on the vagina in postmenopausal women. *Maturitas* 1994; 18: 127-133.
11. Berning B, Kuyck C van, Kicovic P, Coelingh Bennink HJT, Fauser BCJM. Effects of withdrawal of HRT with tibolone on bone mineral density in early postmenopausal women. Data on Livial (tibolone). Presented at the 1996 World Congress on Osteoporosis, Asmterdam, The Netherlands.
12. Lippuner K, Hänggi W, Birhäuser MH, Jaegger Ph. Prevention of postmenopausal osteoporosis in a comparative study with tibolone, oral estradiol and transdermal estradiol. Data on Livial (tibolone). Presented at the 1996 World Congress on Osteoporosis, Asmterdam, The Netherlands.
13. Milner MH, Harrison RF. Bone mineral density changes during two years of treatment with Livial or Prempak-C, in postmenopausal women. Data on Livial (tibolone). Presented at the 1996 World Congress on Osteoporosis, Asmterdam, The Netherlands.
14. Beardsworth SA, Kearney CE, Purdie DW. Prevention of postmenopausal bone loss at lumbar spine and upper femur with tibolone: a two-year randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106(7): 678-683.
15. Paulov PW, Ginsburg T, Kicovic PM, van der Schaaf DB, Prelevic G, Bennink HJ. Double-blind, placebo-controlled study of the effects of tibolone on bone mineral density in postmenopausal osteoporotic women with and without fractures. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13(4): 230-237.
16. Kloosterboer HJ, Benedek-Jaszmán LJ, Kicovic PM. Long-term effects of Org OD 14 on lipid metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1990; 12(1): 37-42.
17. Haenggi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Birkhauser MH. Long-term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein(a): a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104(6): 708-717.
18. Bjarnason NH, Bjarnason K, Haarbo J, Bennink HJ, Chriatiansen C. Tibolone: influence on markers of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(6): 1752-1756.
19. Castelo-Branco C, Casals E, Figueras F, Sanjuan A, Vicente JJ, Balasch J, Vanrell JA. Two-year prospective and comparative study of the effects of tibolone on lipid pattern, behaviour of apolipoproteins AI and B. *Menopause* 1999; 6(2): 92-97.
20. Walker ID, Davidson JF, Richards A, Yates R, MacEwan HP. The effect of the synthetic steroid Org OD 14 on fibrinolysis and blood lipids in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1985; 53(3): 303-305.
21. , Prelevic GM, Beljic T, Ginsburg J. The effect of tibolone on cardiac flow in postmenopausal women with non-insulin dependent diabetes mellitus. *Maturitas* 1997; 27(1): 85-90.
22. , 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: 1047-1059.
23. Kenemans P, Stampfer M. Hormone replacement therapy and breast cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1996; 67: 1-4.
24. Ginsburg J, Prelevic G, Butler D, Okolo S. Clinical experience with tibolone (Livial<sup>®</sup>) over 8 years. *Maturitas* 1995; 21: 71-76.
25. Erel CT, Elter K, Akman C, Ersavasti G, Altug A, Seyisoglu H, Ertungealp E. Mammographic changes in women receiving tibolone therapy. *Fertil Steril* 1998; 69(5): 870-875.
26. Winkler UH, Helmond F, Coelingh Bennik H. Effects of Livial and Kliogest on climacteric symptoms and endocrinological parameters: a randomised double-blind study. *Acta Obstet et Gynaecol Scand* 1997; 76(Suppl 167: 5): 57 (Abstract P86.13).
27. Hammar M, Christau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105(8): 904-911.
28. Valdivia I, Ortega D. A one year evaluation on mammary radiographic density (MxDx) changes with different HRTs regimens in climacteric women. *Acta Obstet et Gynaecol Scand* 1997; 76 (Suppl 176: 2) (Abstract P48.8).
29. Genazzani AR, Benedek-Jaszmán LJ, Hart DM, Andolsek L, Kicovic PM, Tax L. Org OD 14 and the endometrium. *Maturitas* 1991; 13(3): 243-251.
30. Ginsburg J, Prelevic GM. Cause of vaginal bleeding in postmenopausal women taking tibolone. *Maturitas* 1996; 24(1-2): 107-110.



31. Meuwissen JH, Wiegerinck MA, Haverkorn MJ. Regression of endometrial thickness in combination with reduced withdrawal bleeding as a progestational effect of tibolone in postmenopausal women on oestrogen replacement therapy. *Maturitas* 1995; 21(2): 121-125.
32. Egarter C, Huber J, Leikermoser R, Haidbauer R, Pusch H, Fischl F, Putz M. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996; 23(1): 55-62.
33. Receptores esteroideos y mecanismo de acción hormonal. Dirigido por Santiago Palacios. Ediciones Mirpal, Madrid 1996.
34. Tang B, Matkiewicz L, Kloosterboer HJ, Gurbide E. Human endometrial 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase can locally reduce intrinsic estrogenic/progestagenic activity ratios of a steroidal drug (Org OD 14). *J Steroid Biochem Biol* 1993; 45(5): 345-351.
35. Markiewicz L, Gurbide E. In vitro evaluation of estrogenic, estrogen antagonist and progestagenic effects of a steroidal drug (Org OD-14) and its metabolites on human endometrium. *J Steroid Biochem* 1990; 35(5): 535-541.
36. Dubik D, Dembinski TC, Shiu RP. Stimulation of c-myc oncogene expression associated with estrogen-induced proliferation of human breast cancer cells. *Cancer Res* 1987; 47: 6517-6521.
37. Dickson RB, Lippman ME. Estrogenic regulation of growth and polypeptide growth factor secretion in human breast carcinoma. *Endocr Rev* 1987; 8(1): 29-43.
38. Weisz A, Bresciani F. Estrogen induces expression of c-fos and c-myc proto-oncogenes in rat uterus. *Molec Endocrinol* 1988; 2(9): 816-824.
39. Leygue E, Gol-Winkler R, Gompel A, Louis-Sylvestre C, Soquet L, Staub S, Kuttann F, Mauvais-Jarvis P. Estradiol stimulates c-myc proto-oncogene expression in normal human breast epithelial cells in culture. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 52(4): 299-305.
40. Santos GF, Scott GK, Lee WM, Liu E, Benz C. Estrogen-induced post-transcriptional modulation of c-myc proto-oncogene expression in human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1988; 263(20): 9565-9568.
41. Dubik D, Shiu RP. Transcriptional regulation of c-myc oncogene expression by estrogen in hormone-responsive human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1988; 263(25): 12705-12708.
42. van der Burg B, van Selm-Mitelinburg AJ, de Laat SW, van Zoelen EJ. Direct effects of estrogen on c-fos and c-myc proto-oncogene expression and cellular proliferation in human breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol* 1989; 64(21): 223-228.
43. Gompel A, Kandouz M, Siromachkova M, Lombet A, Thevenin D, Mimoun M, Poitout Ph. The effect of tibolone on proliferation, differentiation and apoptosis in normal breast cells. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(Suppl 1): 77-79.
44. Gompel A, Kandouz M, Siromachkova M, Thevenin D, Lombet A, Rostene W, Poitout Ph. Tibolone (Org OD14) actions on normal and breast cancer cells. In: 16th World Congress on Fertility and Sterility and the 54th Annual Meeting of the American Society for Reproductive Medicine. San Francisco, California, 1998. (Abstract P-191).
45. Kloosterboer HJ, Schoonen WG, Deckers GH, Klijn JG. Effects of progestagens and Org OD14 in in vitro and in vivo tumor models. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994; 49(4-6): 311-318.
46. Kloosterboer HJ, Deckers GH. Effects of Tibolone (Livial<sup>®</sup>) and its metabolites on the growth of DMBA induced tumors in rats. *Acta Obstet et Gynaecol Scand* 1997; 76(Suppl167: 5): 59 (Abstract P86.23).
47. Pasqualini JR, Chetrite G. Control of estrone sulfatase activity in human breast cancer cells: effect of tibolone and its metabolites. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(Suppl.1): 69-75.
48. Chetrite G, Kloosterboer HJ, Pasqualini JR. Effect of tibolone (Org OD14) and its metabolites on estrone sulphatase activity in MCF-7 and T-47D mammary cancer cells. *Anticancer Res* 1997; 17(1A): 135-140.
49. Pasqualini JR, Kloosterboer HJ. Estrone sulfatase and 17b-hydroxysteroid dehydrogenase activities in human breast cancer. Inhibitory effect by tibolone and its metabolites. *Acta Obstet et Gynaecol Scand* 1997; 76(Suppl 167: 3): 35 (Abstract FC613.6).
50. Chetrite G, Paris J, Botella J, Pasqualini JR. Effect of norgestrol acetate on estrone-sulfatase and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities in human breast cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 58(5-6): 525-531.

## TERAPIAS ALTERNATIVAS

# Los SERM en el manejo actual de la menopausia

---

\*MIGUEL BUENO M.; \* MD. Ginecólogo. Centro Médico Imbanaco, Cali.

### RESUMEN

Los efectos adversos de la THS han estimulado la búsqueda de nuevos compuestos para la prevención y tratamiento de los síntomas postmenopáusicos. Entre otros varios compuestos, los serm representan un grupo nuevo de drogas para el manejo de aspectos específicos de la menopausia. Hasta ahora, raloxifeno es el serm más ampliamente conocido y usado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Sus efectos benéficos sobre el sistema cardiovascular y sobre la función cerebral, aún se investigan. Los mecanismos íntimos de acción de los serm, aún se desconocen. Se cree que pueden actuar por diferentes vías, a nivel de la unión ligando-receptor o por activación de las secuencias promotoras de genes, diferente del elemento de respuesta estrogénica (ere). En todos los casos, para lograr los mayores beneficios del empleo de un medicamento, su uso debe hacerse acorde con su propio perfil farmacológico y con el perfil de riesgos de cada paciente. Con este propósito, los serm representan un elemento valioso para el manejo de la osteoporosis posmenopáusica y de otras patologías asociadas con la menopausia.

**Palabras clave:** climaterio, menopausia, terapia hormonal de reemplazo (THS), modulador selectivo de receptores estrogénicos (SERM), receptor estrogénico beta, (b) fitoestrógenos.

### Summary

Adverse reactions from HRT have stimulated the search for new compounds for prevention and treatment of menopausal symptoms. Among several other compounds, SERM's represent a new group of drugs for the management of specific aspects of menopause. So far, raloxifen is the most widely investigated and used SERM for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Its beneficial effects on cardiovascular disease and brain function are still under investigation. The intimate action mechanisms of SERM's are unknown. They may act through different pathways at the estrogen-receptor union or by activation of gene promoting sequences, different from the classic Estrogen Response Element (ERE). For a major beneficial effect, the selection of a drug must be in accordance with its own pharmacological profile and the clinical risks profile of each patient. On that respect, SERM's represent a very important element for the prevention and treatment of menopausal osteoporosis and some other clinical pathologies associated with menopause.

**Key words:** climateric, menopause, Hormonal Replacement Therapy (HRT) Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM's), estrogen - receptor beta (b) and fitoestrogens.

## 1. Introducción

El protocolo de manejo que propone que una vez establecida la menopausia, ya sea natural, quirúrgica o química, necesita alguna forma de reemplazo hormonal, tiene cada vez mayor aceptación.

El propósito es el de recuperar el estado estrogénico normal, para controlar los efectos clínicos del hipoestrogenismo expresados como oleadas de calor, cambios en la piel, vaginitis, síndrome uretral y disminución de la función cognoscitiva, entre otros. También se trata de prevenir sus mayores complicaciones a largo plazo como son la pérdida de masa ósea y las alteraciones de los lípidos séricos, que por su evolución subclínica, producen gran morbimortalidad, debida a fracturas y a enfermedades cardiovasculares.

La terapia hormonal de reemplazo (THS), realizada hasta hoy con valerato de estradiol (E2) o con estrógenos conjugados equinos (ECE), ha alcanzado, a pesar de sus evidentes y conocidos efectos benéficos, una muy limitada aceptación (20-30%)<sup>1</sup>. Las causas que explican esta baja aceptación se deben, principalmente, a que los estrógenos, en general, actúan como agonistas en todos los tejidos blancos, incluyendo la mama y el endometrio, lo cual produce un incremento en la incidencia de cáncer en todos los órganos y en el sangrado vaginal.

## 2. El concepto SERM Modulador Selectivo del receptor de estrógeno (a y b)

Todo comenzó con aquello que en ese entonces se denominó "La paradoja del tamoxifeno". En 1992, Love<sup>2-3</sup>, encontró que el tamoxifeno, sustancia diseñada en principio como un antagonista estrogénico sobre la mama, tenía efecto agonista o antagonista, dependiendo del tejido blanco. Por ello, las mujeres posmenopáusicas que tomaban tamoxifeno como tratamiento para el cáncer metastásico de mama, tenían colesterol sérico más bajo y una menor pérdida de la masa ósea

durante el tratamiento, comparadas con pacientes control, no tratadas. Es decir, que el tamoxifeno actúa y modula selectivamente, como agonista estrogénico sobre el hueso y el hígado y como antagonista estrogénico sobre la mama. Por ello, el tamoxifeno es considerado el primer SERM.

Como SERM de segunda generación se consideran el raloxifeno y sus derivados. Actualmente se adelantan estudios sobre una tercera generación de SERM. También se investiga el efecto SERM de los estrógenos obtenidos de plantas (fitoestrógenos).

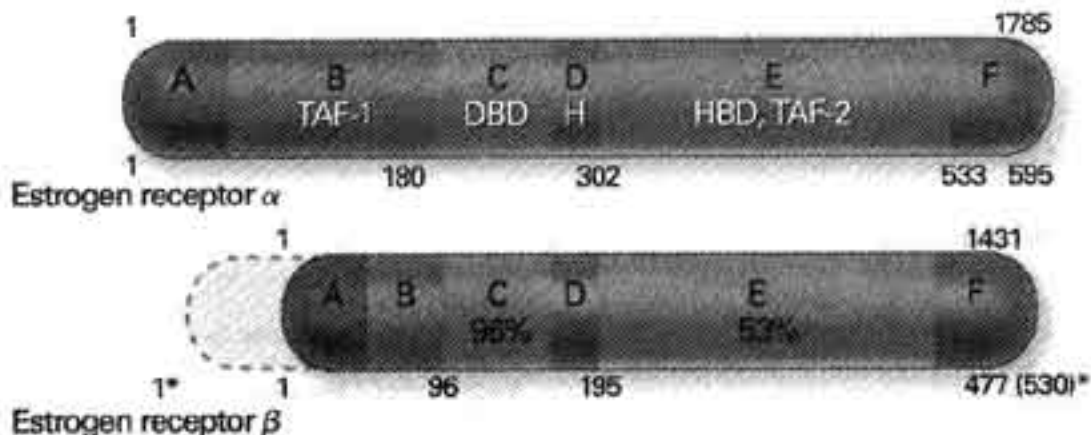
## 3. El receptor estrogénico (a y b)

Algunas investigaciones recientes han convertido el receptor estrogénico (RE) en el centro del proceso plurifuncional de la actividad de esta hormona.

En efecto, hasta hace poco se creía que los estrógenos ejercían su actividad biológica a través de un solo tipo de receptor, el receptor estrogénico  $\alpha$  (RE $\alpha$ ), ubicado dentro del núcleo de las células blanco. Según este modelo, su acción sería, simplemente, la de activar los receptores inactivos. A su vez, los antiestrógenos (por ej. el clomifeno), actuarían mediante su unión a tales receptores, bloqueando el acceso agonista a ellos. Se creyó consecuentemente, que todos los estrógenos, así como también los antiestrógenos, eran cualitativa y cuantitativamente iguales.

El interés por modificar y mejorar el perfil clínico de la THS se ha canalizado hacia diversas líneas de investigación. Una de ellas, ha sido la búsqueda de receptores estrogénicos específicos para cada tejido blanco. Estos RE serían expresados, selectivamente, en aquellos tejidos en los cuales se desee la estimulación del RE (por ejemplo, el hueso) y no expresado (o expresado a bajos niveles), en otros (por ejemplo, el endometrio). Se hacía necesario encontrar, entonces un activador específico de tales receptores.

Figura 1.



Tomado de: Receptores estrogénicos  $\alpha$  y  $\beta$ . N Engl J Med, 1999;340(23):1801-11

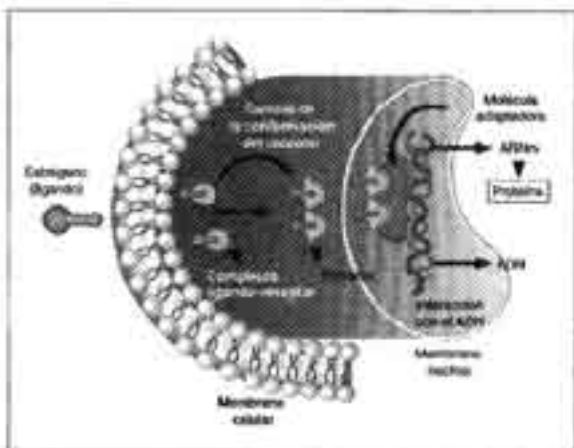
Tras varios años infructuosos, tratando de identificar un RE variante, en 1996 Kuiper y col.4 y Mosselman y col.5 identificaron y clonaron un nuevo receptor, el receptor estrogénico b (REb), tejido específico, el cual hallaron en el brazo, el timo, el ovario y el testículo, tanto en ratas como en humanos. Se tuvo así, la primera evidencia de que existen formas variantes, no mutadas, de RE, las cuales son capaces de activarse con el estradiol (Fig. 1)

El hallazgo del REb ha permitido definir, al menos por ahora, varios criterios importantes respecto a los estrógenos:

1. Los estrógenos manifiestan su actividad biológica, cuando menos, a través de dos receptores estrogénicos. (a y b).
2. La afinidad de unión del RE, no predice su comportamiento biológico.
3. Diferentes estrógenos, que actúan a través de un mismo receptor, se comportan, biológicamente, en forma diferente, en células diferentes.
4. Los dominios de unión de ligado de esos RE, tienen tan sólo un 60% de similaridad. Por lo tanto, diferentes estrógenos tienen el potencial para interactuar con esos receptores, en forma diferente. Algunos tienen REa, otros tienen REb y otros tienen REa y b.
5. Estrógenos diferentes llevan al receptor a adoptar formas diferentes.
6. Los SERM, por su parte, lo llevan a conformaciones que no son totalmente activas ni totalmente inactivas.

#### 4. Mecanismo de acción del receptor estrogénico (a y b)

Existen varios posibles mecanismos de acción de los receptores estrogénicos, uno de los cuales se describe en la figura 2.



Tomado de: La nueva ciencia de los estrógenos, 1999:1(Nov):10 Laboratorios Wyeth

El ligando atraviesa la membrana celular y se une a un receptor. El complejo ligando-receptor experimenta una serie de cambios en su estructura tridimensional, se dimeriza y termina uniéndose a unas secuencias específicas del ADN, situadas en el promotor de diferentes genes (en el caso de los estrógenos, el denominado ERE o Estrogen Response Element), dando lugar a la transcripción de los mismos.

Además del descubrimiento del REb en 1996, en 1995 se había descubierto ya el Mecanismo Adaptador5, según el cual, diferentes estados conformacionales de los receptores, son reconocidos por células diferentes. En la actualidad se conocen cuando menos 30 proteínas adaptadoras, cuyos niveles de expresión varían de célula a célula. Estrógenos diferentes entran en las células y modulan el receptor de diferentes formas, dos de las cuales se unen para formar un regulador (Dímero). Estos reguladores buscan su adaptador favorito, el cual puede estar latente en el útero, en el cerebro o en el hueso. Si en una célula particular, el regulador del receptor activado encuentra una proteína adaptadora compatible, es capaz de interactuar con la maquinaria de transcripción en forma agonista, lo cual lleva a alteraciones de la expresión de genes blanco. Pero, si ellos no logran encontrar un adaptador, funcionan básicamente como un antagonista.

El conocimiento actual de la farmacología del RE, se resume así:

\* El mecanismo por el cual el complejo RE-Ligando regula la transcripción del blanco, difiere de célula a célula.

\* Aún no se conoce con exactitud el mecanismo molecular por el cual se explica el efecto SERM sobre el hueso y sobre los tejidos.

En consecuencia, las investigaciones actuales se dirigen hacia el hallazgo de fármacos con el efecto agonista pluritissular deseado en los estrógenos y la acción antagonista limitada a aquellos tejidos con efectos adversos debido a la acción estrogénica. Estos compuestos son los SERM. (Moduladores Selectivos del Receptor estrogénico).

#### 5. Perfil clínico de los SERM (a y b)

El comportamiento agonista/antagonista del complejo ligando/RE determina, finalmente, el perfil clínico-farmacológico de un medicamento.

En el caso de los SERM, sus dos representantes más estudiados, hasta ahora, son el tamoxifeno y el raloxifeno, cuyo perfil clínico será analizado a continuación. Para efectos del presente trabajo se analizará el efecto SERM de los fitoestrógenos, dada la importancia que tales compuestos han logrado en investigaciones recientes.

## 6. Efecto serm sobre el sistema cardiovascular (a y b)

El trabajo de Walsh y cols.,<sup>6</sup> realizado en ocho centros en los Estados Unidos, es un estudio doble-ciego, aleatorizado, paralelo, sobre el efecto de raloxifeno en 390 mujeres posmenopáusicas saludables, asignadas al azar a uno de cuatro esquemas de tratamiento: raloxifeno 60 mg/día, raloxifeno, 120 mg/día; THS (estrógenos conjugados equinos, 0.625 mg/día y acetato de medroxiprogesterona, 2.5 mg/día) o placebo. El objetivo era medir los cambios, en porcentajes, a partir de la línea media, en los niveles de lípidos y parámetros de coagulación, después de 3 y 6 meses de tratamiento. Al final de los 6 meses de tratamiento, se observó lo siguiente (Figura 3).

Utilizando datos de este mismo trabajo y de otros de varios autores<sup>7-9</sup> Walsh analiza en forma comparativa con tamoxifeno y con THS los efectos de raloxifeno descritos previamente. (Tabla 1)

Se observa un efecto supresor similar de los tres compuestos sobre LDL y un mayor aumento de HDL y HDL2 por THS en comparación con tamoxifeno y raloxifeno. La THS aumentó significativamente los triglicéridos y produjo sobre

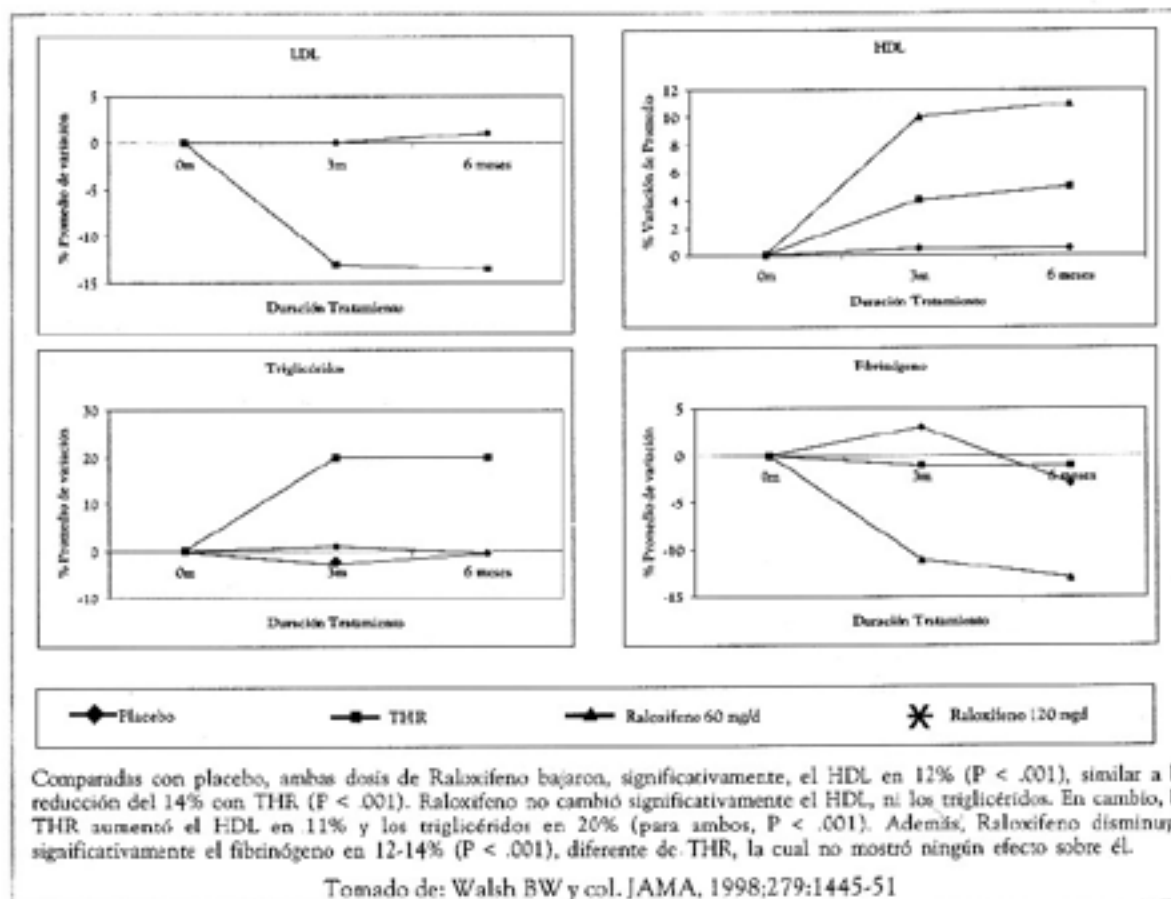
el fibrinógeno un efecto supresor significativamente inferior al del tamoxifeno y raloxifeno.

En cuanto a efectos colaterales adversos, los más frecuentes en el estudio de Walsh y col., fueron: sangrado vaginal, congestión mamaria y oleadas de calor (Tabla 2).

Las oleadas de calor fueron el efecto adverso más frecuente en el grupo con raloxifeno (22% en el grupo con 120 mg/día). La incidencia de sangrado vaginal en el grupo con THS, fue de 45%, significativamente mayor que en el grupo con raloxifeno y que en el grupo con placebo. Las interrupciones del tratamiento por el sangrado vaginal fueron de 9%. El abandono por las oleadas de calor por raloxifeno fue mínimo.

Del estudio de Walsh y col. se concluye que el SERM raloxifeno, modifica favorablemente varios lípidos séricos y factores de coagulación, marcadores de riesgo cardiovascular, en mujeres posmenopáusicas sanas. En su gran mayoría, la respuesta reprodujo la observada con THS, aunque no ne-

**Figura 3. Porcentaje promedio de variación de parámetros del perfil lipídico y fibrinógeno, en mujeres postmenopáusicas sanas, bajo tratamiento con raloxifeno, THS o placebo.**



**Tabla 1.** Comparación de los efectos del raloxifeno, tamoxifeno y THS sobre marcadores de riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas sanas.

Marcador de riesgo C-V	Tamoxifeno 20 mg/día	Raloxifeno 60 mg/día	THR
LDL	- 16 (a,b)	- 12 (a)	-14(a)
HDL	+ 2 (b)	0	+10(a)
HDL <sub>2</sub>	+ 2 (b)	+ 15(a)	+33(a)
Triglicéridos	0 (b)	- 4	+20(a)
Fibrinógeno	-24(a,b)	- 10 (a)	-1

a: cambios estadísticos significativos

b: datos del estudio de Grey y col. (post 6 meses de tratamiento)

**Tabla 2.** Incidencia de sangrado vaginal, congestión mamaria, oleadas de calor y de interrupciones del tratamiento por estas causas (en porcentaje)

Efecto colateral	Placebo	Raloxifeno 60 mg/día	Raloxifeno 120 mg/día	THR	Valor de p
<u>Sangrado Vaginal,</u>					
Incidencia	5	5	3	45	<.001
Interrupciones	0	0	0	9	<.001
<u>Congestión mamaria,</u>					
Incidencia	6	4	2	38	<.001
Interrupciones	0	0	0	2	....!!
<u>Oleadas de Calor,</u>					
Incidencias	10	16	22	3	.001
Interrupciones	1	0	0	0	...

THR: 0.625 mg/día de estrógenos conjugados equinos + 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona.

....!!: datos no aplicables

cesariamente de la misma magnitud. El patrón de respuesta con raloxifeno se asimiló más al del tamoxifeno que al de THR, excepto por el agonismo endometrial de tamoxifeno. Se plantea, también, la posibilidad de que el raloxifeno, a dosis de 60 a 120 mg/día, reduzca sustancialmente el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas. Una respuesta concluyente necesitará, muy seguramente de estudios clínicos con eventos cardiovasculares específicos como objetivo final.

El estudio de Davies y cols.<sup>10</sup> analiza, igualmente, diferentes efectos colaterales en pacientes quienes recibían THS, raloxifeno o placebo. Los resultados son similares a los escritos en el trabajo de Walsh y cols., antes mencionado. (Figura 4)

## 7. El estudio RUTH

Con el propósito de evaluar aspectos cardiovasculares específicos del raloxifeno, la compañía Eli Lilly ha lanzado el estudio RUTH (Raloxifene Use for The Heart).

Los objetivos primarios del estudio RUTH, el cual tendrá una Fase 3 larga, son el infarto cardiaco y la muerte por enfermedad coronaria. Entre los objetivos secundarios están: la mortalidad por todas las causas y por causas cardiovasculares, la morbilidad de origen miocárdico y las hospitalizaciones por angina inestable, cáncer mamario y accidentes cerebrovasculares o por fracturas. Los resultados del estudio RUTH tardarán varios años para conocerse.

## 8. La controversia continúa: El estudio HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study.)

Los efectos cardiovasculares benéficos de la THS convencional con estrógenos y progestágenos y también con el uso de los SERM, han logrado amplia aceptación [1-13].

No obstante mientras los médicos debaten la THS, persiste una importante inquietud: cuándo y bajo qué circunstancias prescribir la THS en mujeres perimenopáusicas. La controversia ha sido recientemente reactivada de acuerdo con los resultados del estudio HERS, un estudio clínico prospectivo, el cual duró cuatro años y no demostró ningún efecto cardiovascular benéfico en la prevención secundaria por los estrógenos. De hecho, el estudio llamó la atención sobre posibles efectos cardiovasculares negativos tempranos y benéficos tardíos de los estrógenos/progestágenos.

En contra de lo esperado, la combinación estrógenos conjugados equinos y progesterona aumentó la incidencia de enfermedad coronaria durante el primer año, entretanto, en los años 2-5, el grupo placebo aumentó la incidencia de la citada enfermedad, lo cual llevó a los investigadores a suponer la existencia de un efecto

de los estrógenos inmediato protrombótico, pro arritmico o proisquémico, el cual es superado por los efectos benéficos para la prevención, a más largo plazo, del progreso de la arteriosclerosis subyacente, quizás como resultante del perfil lipídico mejorado.

La terapia estrógenos/progestágenos aumentó la tasa de litiasis biliar y los eventos tromboembólicos y pulmonares ocurrieron tres veces más frecuentemente.

Los resultados contradictorios del estudio HERS plantean la necesidad de la evaluación cautelosa necesaria en los estudios observacionales y la importancia de los ensayos clínicos controlados.

## 9. Efecto serm sobre el hueso

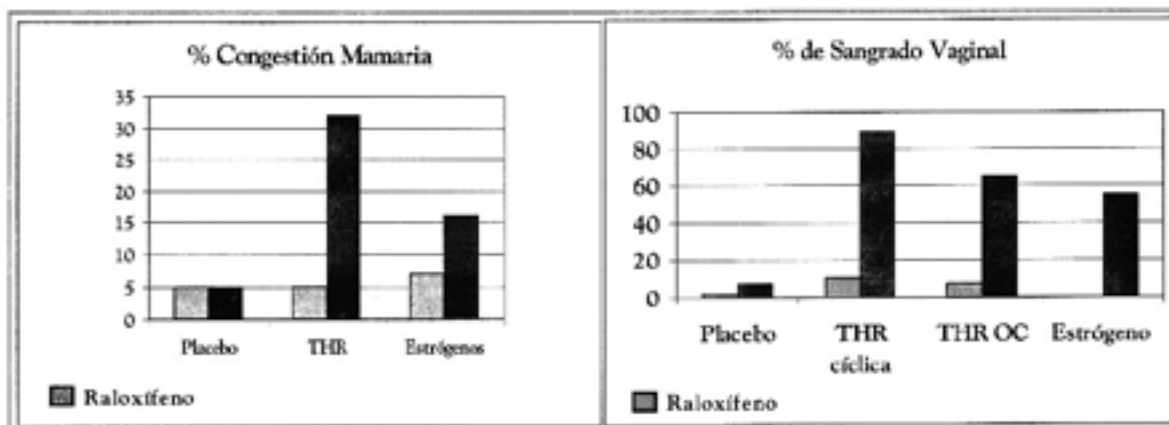
Tamoxifeno (a y b): El tamoxifeno ha sido usado desde 1972 para el tratamiento de cáncer avanzado de mama [4] y más recientemente fue aprobado para la profilaxis de este tumor en pacientes de alto riesgo para la enfermedad.

Durante la última década se ha conocido el efecto benéfico del tamoxifeno sobre el hueso, tanto en pacientes con cáncer de mama [5], como en mujeres voluntarias sanas [6]. El efecto benéfico sobre la columna lumbar fue observado a los 6 meses de terapia, alcanzó el máximo nivel al año y permaneció estable durante 5 años de seguimiento.

Este efecto óseo agonista del tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas, contrasta con el efecto antagonista sobre la DMO en el radio, la columna y la cadera en mujeres premenopáusicas [7]. Se confirma, así, el efecto modulador selectivo del tamoxifeno: agonista en presencia de niveles bajos de estrógenos y antagonista cuando los niveles de estrógeno son altos.

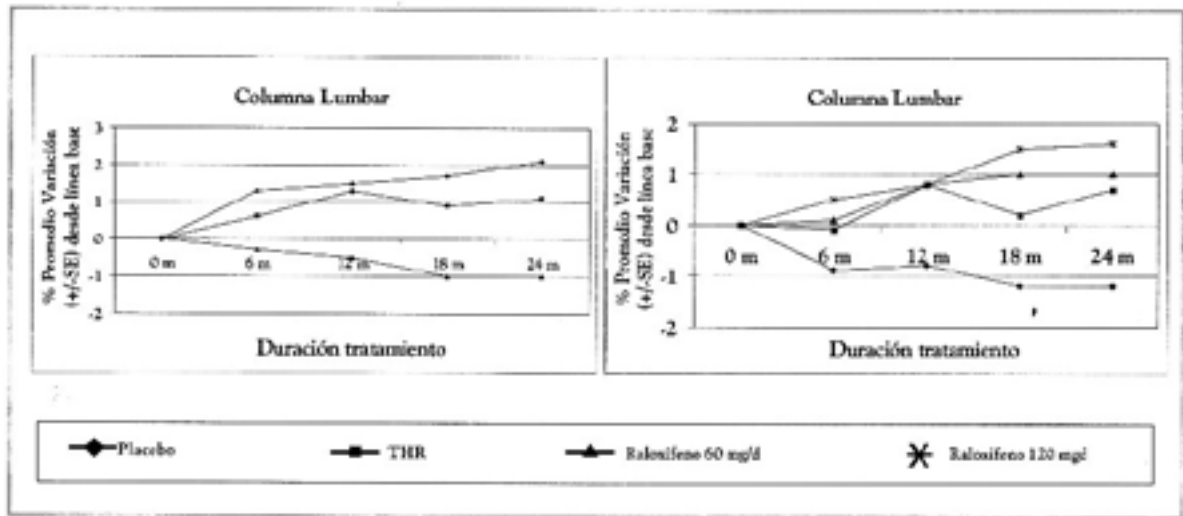
Raloxifeno: A su vez, el estudio multicéntrico de Pierre Delmas y col. [8], realizado en 601 mujeres posmenopáusicas sanas quienes recibieron raloxifeno en dosis diarias de 30, 60 y 150 mg/día durante 24 meses, encontró aumento de la DMO, disminución del recambio óseo y disminución del colesterol sérico total y LDL, sin estímulo sobre el crecimiento endometrial. (Fig. 5)

**Figura 4.** Incidencia de congestión mamaria y sangrado vaginal en pacientes tratadas con raloxifeno, estrógenos, THR y placebo o con THR cíclica, THR combinada continua, estrógenos, raloxifeno y placebo, respectivamente.



Tomado de: Davies GC. Obstet Gynec. 1999;93:558-65

**Figura 5.** Promedio de variación porcentual en la DMO en columna lumbar y cuello femoral, en mujeres posmenopáusicas tratadas con raloxifeno durante dos años. Delmas PD y cols. N Engl J Med. 1997; 337: 1641-7



El estudio MORE es un ensayo clínico doble-ciego, placebo-controlado, diseñado para evaluar el efecto de raloxifeno en dosis de 60 y 120 mg/día y de placebo, sobre las fracturas vertebrales. Incluye más de 7000 mujeres con osteoporosis posmenopáusicas.

En el estudio MORE se encontró que el riesgo relativo de fracturas vertebrales para las usuarias de raloxifeno, comparado con el del grupo con placebo, fue de 0.48. Se observó una reducción similar (0.38) para las mujeres quienes habían sufrido fracturas vertebrales múltiples. Después de 24 meses, la DMO en la columna lumbar, aumentó en 2 a 3% y en 1 a 2% en el cuello femoral, en las usuarias de raloxifeno, comparadas con quienes recibían placebo. Los investigadores concluyen que, en mujeres con osteoporosis, el raloxifeno redujo el riesgo de fracturas vertebrales radiológicas en cerca del 50%. El estudio MORE aún está en desarrollo y evaluará, finalmente, el efecto del raloxifeno después de 36 meses de terapia.

## 10. Efecto serm raloxifeno sobre la mama y el endometrio

### Raloxifeno

La actividad estrógeno-antagonista del raloxifeno sobre la mama y el endometrio, representa una importante fortaleza para su aplicación clínica. En efecto, la inhibición de la actividad celular en ambos tejidos, disminuye el riesgo de cáncer del endometrio y de la masa y minimiza el sangrado vaginal, causas muy importantes para el abandono de la THS.

El efecto antagonista total del raloxifeno sobre el endometrio ha sido descrito en ratas, por Fuchs-Young y col.19 y en humanos por Delmas y col, en el estudio previamente citado.18 (Fig. 6)

En el estudio MORE, una dosis de 60 mg/día de raloxifeno, no produjo estimulación ni engrosamiento del endometrio. Igualmente, el estudio MORE mostró una disminución significativa (70%) de los casos nuevos de cáncer de mama en usuarias de raloxifeno, razón por la cual el Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos, está evaluando actualmente la efectividad comparativa del raloxifeno y del tamoxifeno para disminuir tal patología. Estudio STAR. (Study of Tamoxifen and Raloxifen).

### Tamoxifeno

En un estudio clínico realizado en 1996, Fisher<sup>20</sup> demostró que el tamoxifeno es eficaz para prevenir el cáncer de mama. En ese trabajo, la disminución de cáncer de mama fue, en total, del 45% y aún mayor en las usuarias de más de 60 años. El aumento de la incidencia en el grupo placebo, fue del 100%. El tamoxifeno fue eficaz sólo en mujeres portadoras de tumores RE-positivos. En contraste con estos efectos benéficos sobre la mama, el riesgo de cáncer de endometrio fue dos veces mayor.

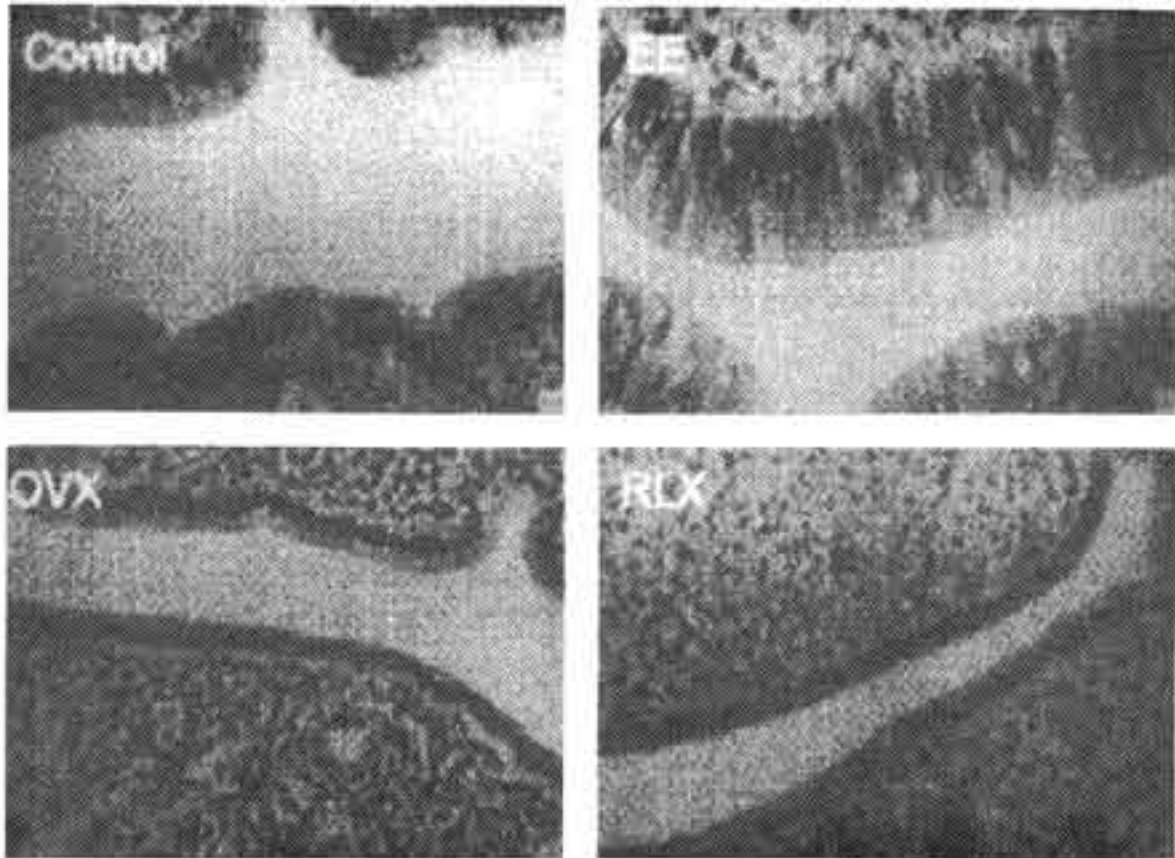
El estímulo endometrial por tamoxifeno fue descrito en la segunda mitad de la década de los 80 en diversos trabajos. Neven y col.21, siguieron 16 pacientes durante 36 meses con histeroscopia. Sólo 8 conservaron el endometrio atrófico. Hubo una incidencia de carcinoma de 6% y 25% de formación de pólipos. Gal y col.22, encontraron 18% de hiperplasia en 38 pacientes quienes tomaron tamoxifeno durante 12 meses. Más recientemente, Schwartz y col.23, encontraron una incidencia de 30% de pólipos, 4% de carcinoma y 13% de proliferación o hiperplasia.

Actualmente se realizan ensayos clínicos para contrarres-



**Figura 6.** Aspecto del endometrio en ratas ovariectomizadas (OVX) bajo tratamiento con estradiol (EE) o raloxifeno (RLX), comparado con el grupo control.

Tomados de: Fuchs-Young R y cols. *Acad Sci*, 1995;761:355-60



tar el efecto estimulante del tamoxifeno sobre el endometrio mediante el empleo simultáneo de progestágenos.<sup>24</sup>

## 11. Efecto serm sobre el sistema nervioso central

Estudios recientes demuestran el efecto protector cerebral de la terapia de reemplazo hormonal y la posibilidad de que los estrógenos actúen favorablemente sobre la función cognoscitiva y prevengan la enfermedad de Alzheimer, hasta en el 69% de los casos<sup>25- 27</sup>.

La enfermedad de Alzheimer afecta células nerviosas en diversas regiones del cerebro: A, la corteza cerebral, involucrada en el pensamiento consciente y en el lenguaje. B, el cerebro basal anterior, en donde existen numerosas neuronas con acetilcolina, importante para la memoria y el aprendizaje. C, el hipocampo, esencial para el almacenamiento de la memoria. Los síntomas más tempranos de enfermedad de Alzheimer se encuentran en la corteza entorrinal (Rinoencéfalo).

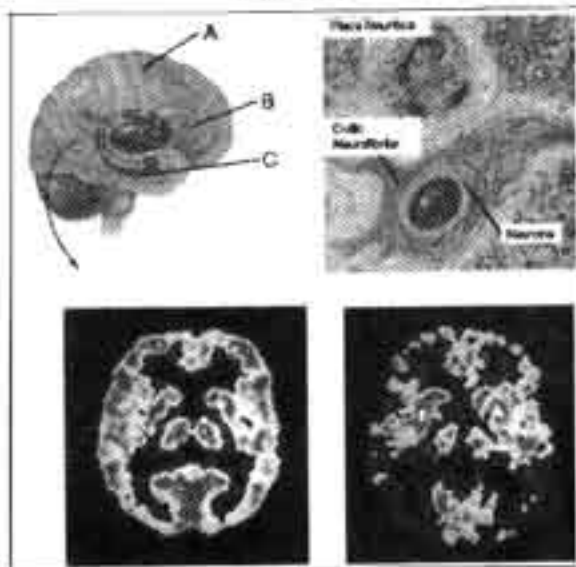
Hallazgos típicos en la enfermedad de Alzheimer incluyen placas neuríticas (fuera de las neuronas) y ovillos neurofibrila-

La tomografía de emisión de protones (PET) muestra la actividad cerebral normal (izquierda) y en la enfermedad de Alzheimer (derecha) Las zonas azules y negras son inactivas.

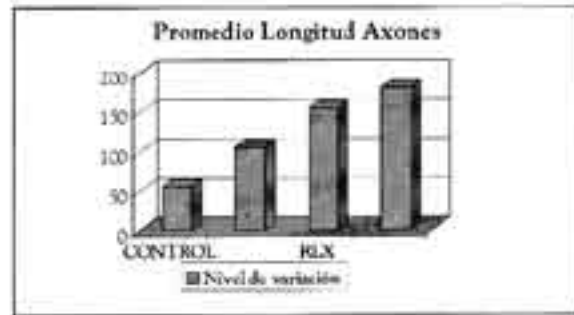
La aparición de oleadas de calor en mujeres usuarias de tres de los más conocidos SERM (tamoxifeno, raloxifeno y toremifeno), sugieren una acción SERM antagonista sobre el sistema nervioso central. Como contraste, entre los efectos benéficos más citados de los estrógenos, están el aumento en el crecimiento de las neuritas (axones)<sup>28</sup>, el aumento del consumo de glucosa por el cerebro, la prevención de la formación de placas amiloides y el efecto antioxidante sobre el tejido nervioso.

Estudios más recientes, han demostrado la capacidad de raloxifeno para promover, también, el crecimiento de las neuritas en medios de cultivo<sup>29</sup>, en forma similar a como lo hacen los estrógenos. (Fig. 8 y 9). Aún quedan por demostrarse efectos similares en humanos. El mecanismo de acción de raloxifeno sobre el SNC aún no está claro, pero estos hallazgos plantean la posibilidad de emplear raloxifeno para la prevención de la enfermedad de Alzheimer y del ACV en el futuro.

Figura 7.

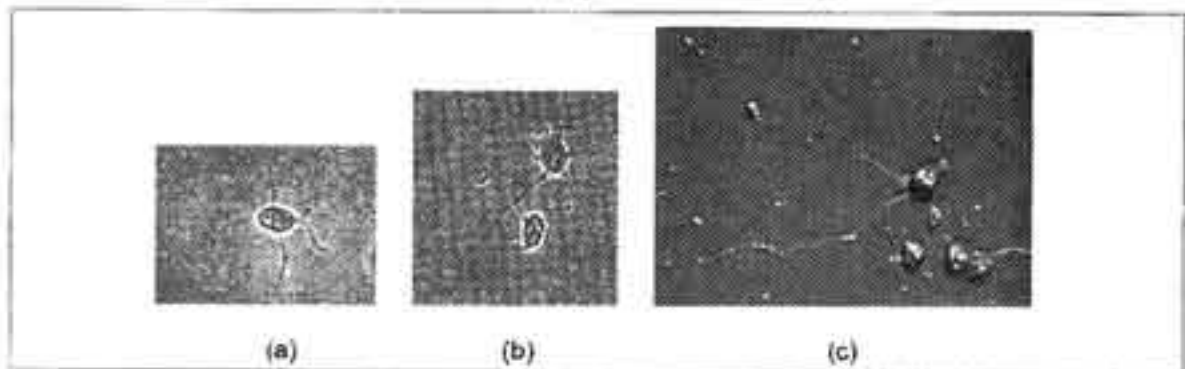


Tomado de: Cambios cerebrales en la enfermedad de Alzheimer.



Tomado de: Nilsen J y cols. Menopause, 1998;5:211-6

Figura 9. Crecimiento de axones de células PC 12 en medios de cultivo sin esteroides (a), con estradiol (b) y con raloxifeno (c).



Tomado de: Nilsen J. y cols. Menopause, 1998;5:211-6

## 12. Efecto SERM de los fitoestrógenos

De especial interés se consideran actualmente los fitoestrógenos, compuestos no esteroideos, derivados de plantas y con capacidad de efecto SERM.

Según Kuiper, descubridor del REb, "mientras que la potencia estrogénica de los derivados de químicos industriales, p. ej., el[3H]17b-estradiol, es muy limitada, la potencia estrogénica de los fitoestrógenos, p.ej., la genisteína, es muy significativa, especialmente para REb y pueden desencadenar muchas de las respuestas biológicas características de los estrógenos fisiológicos"<sup>30</sup>.

Otros fitoestrógenos, como el coumesterol, pueden, también, ser modificados para desarrollar efectos tipo SERM<sup>31</sup>.

- \* El reciente descubrimiento del RE b ha facilitado el desarrollo de nuevos SERM.
- \* El mecanismo íntimo de la actividad ligando-receptor estrogénico, es aún desconocido.
- \* A diferencia de los estrógenos, los SERM se comportan como agonistas o antagonistas estrogénicos, según el tipo de célula blanco.
- \* Los SERM más estudiados hasta ahora, tamoxifeno, raloxifeno y toremifeno, tienen acción selectiva agonista/antagonista diferente sobre diversos tejidos.
- \* Hasta ahora, el efecto estrogénico agonista de la THS sobre la mama, el sistema nervioso central, el sistema óseo, el endometrio, el sistema mucocutáneo y los lípidos séricos,

La tabla 3 resume el efecto agonista/antagonista de diversos compuestos con efecto SERM potencial, sobre diferentes tejidos.

Tejido	THR		Raloxifeno		Tamoxifeno		Fitoestrógenos			
	Agon	Antag	Agon	Antag	Agon	Antag	Agon	Antag		
Hueso	+	-	+	-	+	-	+	-		
Cerebro		+	-	?	-	?	-	+	?	
Mama	+	-	-	+	-	+	-	+		
Lipoproteínas		+	-	+	-	+	-	+	-	
Art. Coronarias			+	-	+	-	+/-	-/+	+	-
Endometrio		+	-	-	+	+	-	-	+	
T. Genitourinario			+	-	-	+	-	+	-	-

Agon = agonista Antag = antagonista  
 \* Aislados de la soya (isoflavones) Adaptada de Kuiper GG. Endocrinol 1997; 138:863-70

## 13. El perfil de la mujer en postmenopausia

Finalmente, es muy importante destacar la necesidad de establecer criterios claros para lograr la individualización de la terapia preventiva y supresiva de los efectos del hipoes-trogenismo en la mujer postmenopáusica, de acuerdo con su propio perfil clínico.

En un trabajo reciente, Col y col[32] encontraron que THS, el alendronato raloxifeno tienen la misma eficacia predictiva en la prevención de fracturas de cadera (RR estimado: 0.57, 0.54 y 0.58, respectivamente). A su vez, la THS puede ser hasta 10 veces más eficaz que raloxifeno para la prevención de la enfermedad coronaria, pero el raloxifeno probablemente no induce el cáncer de mama. Según los autores, las mujeres con riesgo bajo de fractura de cadera, enfermedad coronaria y cáncer de mama, no se benefician significativamente con ninguna de tales terapias.

Entre las mujeres con riesgo promedio, se prefirió la THS, a menos que se pretendiera una reducción del 66% en cáncer

de mama con raloxifeno, comparada con un aumento de 47% con THS. Mujeres con riesgo alto para enfermedad coronaria, se benefician más con THS y las mujeres con riesgo alto para cáncer de mama y/o endometrio, pero bajo para enfermedad coronaria, se benefician más con raloxifeno, pero sólo si se reduce el riesgo de cáncer de mama y de endometrio.

Las diferencias significantes en las respuestas de los principales compuestos empleados, deben tenerse en cuenta para la elección del tratamiento, con base en el riesgo individual de cada mujer para fractura de cadera, enfermedad coronaria y cáncer de mama.

## 14. Resumen y conclusiones

- \* Los SERM constituyen un grupo de compuestos nuevos, cuya principal característica común es la de comportarse como ligandos específicos de alta afinidad por los receptores estrogénicos conocidos (REa y b).

es mayor que el de los SERM.

- \* Los SERM tamoxifeno y raloxifeno, tienen marcado efecto antagonista sobre la mama.
- \* A diferencia de tamoxifeno y THR el raloxifeno tiene marcado efecto antagonista sobre el endometrio.
- \* Aún se requieren estudios clínicos controlados para establecer el efecto de los SERM sobre el sistema nervioso central, el tracto genitourinario y el sistema mucocutáneo, entre otros.
- \* El perfil de riesgo para enfermedades como el cáncer de mama y de endometrio, la osteoporosis, la enfermedad cardiovascular y la enfermedad de Alzheimer, debe ser definido en cada paciente, con el fin de prescribir la mejor terapia de suplencia durante la posmenopausia, según las alternativas disponibles.

Se deben seguir con interés los importantes avances en el campo de los fitoestrógenos y su efecto SERM.

Los SERM representan, actualmente, muy buena alternativa para el tratamiento de aspectos específicos del cuadro climaterio-menopausia y una muy prometedora perspectiva para su manejo en el inmediato futuro.

## Referencias

1. Brett KM, Madans JH: Use of postmenopausal hormone replacement therapy: Estimates from a nationally representative cohort study. *Am J Epidemiol* 1997; 145: 536-545
2. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al: Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 852-856
3. Love RR, Newcomb PA, Wieve DA, et al: Effects of tamoxifen therapy on lipid and lipoprotein levels in postmenopausal patients with node-negative breast cancer. *J Nat Cancer Inst* 1990; 822: 1327-1332.
4. Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson G. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996; 93: 5925-5930
5. Mosselman S, Polman J, Dijkema R: Erb identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392: 49-53
6. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA et al. Effects of Raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy

- postmenopausal women. *JAMA*, 279(18): 1445-14517
7. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC. The effect of the anti-estrogen Tamoxifen on cardiovascular risk factors in normal postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3191-3195
8. Shewmon DA, Stock JL, Rosen CJ, et al. Tamoxifen and estrogen lower circulating lipoprotein(a) concentrations in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb.* 1994; 14: 1586-1593
9. Mannucci PM, Bettega D. Chantarangkul V, et al. Effects of Tamoxifen on measurements of hemostasis in healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 1806-1810
10. Davies GC, Huster WJ, Lu Y et al. Adverse Events Reported by Postmenopausal Women in Controlled Trials with Raloxifene. *Obstet Gynecol*; 1999; 93: 558-65
11. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin intervention (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208
12. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in a post-menopausal woman. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037
13. Draper MW, et al: A controlled trial of Raloxifene (LY139481) HCl: impact on bone turnover and serum lipid profile in healthy postmenopausal women, *J Bone Miner Res* 1996; 11: 835-842
14. Cole MP, Jones CT, Todd ID: A new anti-estrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474. *Br J Cancer* 1971; 25: 270-275
15. Kristensen B, Ejkersen B, Dalgaard P et al: Tamoxifen and bone metabolism in postmenopausal low-risk breast cancer patients; a randomized study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 992
16. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC et al: The effect of the antiestrogen Tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 99: 636-641
17. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA et al: Effect of Tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Oncol* 1996; 14: 78-84
18. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH et al. Effects of Raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol

- concentrations and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337: 1641-1647 Dec 4
19. Fuchs. Young R, Glasebrook AL, Draper MW et al. Raloxifene is a tissue-selective agonist/antagonist that functions through the estrogen receptor. *Ann N Y Acad Sci* 1995; 761: 355-60
  20. Fisher B, Dignam J, Bryant J et al. Five versus more than five years of Tamoxifen therapy for breast cancer patients with negative lymph nodes and estrogen-receptor positive tumors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1529-1542
  21. Neven P, Muylder X, Van Belle Y et al. Hysteroscopy Follow-up during Tamoxifen treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990; 35: 235-8
  22. Gal D, Kopel S, Bashevkin M et al. Oncogenic potential of Tamoxifen on endometria of postmenopausal women with breast cancer-preliminary report. *Gynecol Oncol* 1991; 42: 120-3
  23. Schwartz LB, Snyder J, Goldstein SR et al. The use of transvaginal ultrasound and saline infusion sonohysterography for the evaluation of asymptomatic postmenopausal breast cancer on tamoxifen. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 1-6
  24. Cohen I, Altaras MM, Beyth Y et al. Estrogen and progesterone receptors in the endometrium of postmenopausal breast cancer patients treated with Tamoxifen and progestins. *Gynecol Oncol* 1997 April; 65(1): 83-8
  25. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 17-22
  26. Paganini-Hill A, Henderson WW. Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's Disease in women. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 256-61
  27. Tang MX, Jacobs D, Stern Y et al. Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's Disease. *Lancet* 1996; 348: 429-32
  28. Díaz H, Lorenzo A, Carrer HF et al. Time lapse study of neurite growth in hypothalamic dissociated neurons in culture: sex differences and estrogen effects. *J Neurosci Res* 1992; 33: 266-81
  29. Nilsen J, More G, Naftolin F. Raloxifene induces neurite outgrowth in estrogen receptor positive PC cells. *Menopause* 1998; 5: 211-16
  30. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlson B et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinol* 1998, Oct, 139; 10: 4252-63
  31. Grese TA, Cole HW, Magee DE et al. Conversion of the phytoestrogen into a Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) by attachment of an amine-containing side chain. *Bioorg Med Chem Lett* 1996; 6: 2683-6
  32. Col, NF, Pauker SG, Goldberg RJ et al. Individualizing therapy to prevent long term consequences of estrogen deficiency in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1999, Jul 12; 159(13): 1458-66

## **TERAPIAS ALTERNATIVAS**

# **Disfunciones Sexuales Femeninas**

### **RESUMEN**

Uno de los problemas de salud más frecuentes en los seres humanos, es la disfunción sexual; sin embargo, no se le ha dado la importancia que requiere, ya que no genera rubros adicionales para la inversión en salud, por desconocimiento de las implicaciones en la calidad de vida de las personas. Probablemente por la misma razón no existen estudios de disfunciones sexuales en grandes poblaciones sino, muestras representativas de algunos países, calificando la situación como un problema grave de la calidad de vida en las mujeres.

**Palabras clave:** Disfunciones Sexuales Femeninas. Calidad de Vida

### **SUMMARY**

Sexual dysfunctions are one of the most frequent health problems of human beings. However, because they do not provide additional gains for health investments, no special attention has been given to them, neglecting the very important implications on women's quality of life. Maybe for the same reason, there are no large population studies on sexual dysfunctions, but scarce representative studies of some countries, like the one by Lauman in USA, published in 1992, on 1410 men and 1749 women, 18-59 years old, in which, sexual dysfunctions were found in 38% of men and in 43% of the women studied. Berman and Goldstein, from the University Medical Center in Boston, based on the National Health and Social Life Survey, in 1999, found that 43% of 1749 women had some type of sexual dysfunction and that, according to the population census, 9.7 million women 50-74 years of age, have different dysfunctions, defining the situation as being an enormous problem, in terms of women's quality of life.

**Key words:** Sexual Dysfunctions, Quality of Life.

## Estado actual de las disfunciones sexuales femeninas:

Uno de los problemas de salud más frecuente en los seres humanos, es la disfunción sexual, sin embargo no se le ha dado la importancia que requiere, ya que no genera rubros adicionales para la inversión en salud, por desconocimiento de las implicaciones en la calidad de vida de las personas. Probablemente por la misma razón no existen estudios de disfunciones sexuales en grandes poblaciones sino, muestras representativas de algunos países, entre ellos el realizado por Laumann y colaboradores en Estados Unidos en 1992, en 1410 hombres y 1749 mujeres de 18 a 59 años<sup>1</sup> el cual reportó una frecuencia de disfunciones en 43% de las mujeres y en 38% de los hombres de igual edad. Berman y Goldstein, del Centro Médico Universitario de Boston, en Massachusetts, basados en la Encuesta Nacional de salud y vida social, en 1999, encontraron que entre 1749 mujeres, el 43% tenía algún tipo de disfunción sexual, y que según el censo de población, 9.7 millones de mujeres entre los 50 y 74 años de edad, presentan varias disfunciones, calificando la situación como un problema grave de la calidad de vida en las mujeres<sup>2</sup>.

En la Universidad de Boston, Irwin Goldstein, profesor de Urología, y padre de la Viagra, junto con otros profesionales, buscan conseguir la mejor de las metodologías científicas y farmacológicas que exploren los problemas sexuales y ayuden a buscar soluciones para ellos; en el mismo grupo, Jennifer Berman<sup>2</sup>, investiga en voluntarias sanas, los cambios fisiológicos que provoca la excitación sexual.

Goldstein lideró en Boston en 1999, una actividad con asistencia de 450 especialistas, entre sexólogos, psicólogos urólogos, ginecólogos, médicos de familia, psiquiatras, neurólogos y sociólogos, para discutir y conocer los trabajos e interrogantes alrededor de las disfunciones sexuales en las mujeres<sup>3</sup>. Feministas de prestigio en EEUU, publicaron en los Angeles Times y en el Boston Globe, artículos muy duros denunciando que lo que Goldstein y los laboratorios que lo apoyan quieren hacer, es “medicalizar la sexualidad de las mujeres”, ya que cualquier medicamento que trate adecuadamente las disfunciones, será un hito para la industria farmacéutica; además anotaron que en su grupo de trabajo, faltan la antropología médica, la historia de la medicina y los estudios étnicos, que apoyen a los médicos. En el mismo evento, John Bancroft, director del Instituto Kinsey para la investigación del sexo y la reproducción, en la Universidad de Indiana, llamó la atención sobre la necesidad de entender las formas de vivir hombres y mujeres su sexualidad, como un elemento básico de todas las investigaciones.

Entre nosotros, sabemos que las características aprendidas por un buen número de mujeres, las ha llevado a tolerar o aceptar determinadas condiciones, que limitan su gratificación personal, bien sea por dificultades propias, por las de su compañero sexual, por la relación misma de pareja, o por su

propia naturaleza, pues las dificultades sexuales de las mujeres, no están centradas, como pasa en los varones, en la fisiología y, consecuentemente, en los problemas del tejido eréctil o del orgasmo; las mujeres pretenden disfrutar del sexo de una manera diferente y buscan mejorar aspectos subjetivos de la relación sexual y no sólo la fisiología de la misma. Es por eso que muchas mujeres que se quejan de falta de respuesta genital de sus compañeros, lo hacen además de la ausencia de pasión, de amor, de romance y en general, de placer sensual y ninguna de estas condiciones, se obtiene con medicamentos.

En el laboratorio, que dirige la doctora Jennifer Berman<sup>4</sup>, se trabaja con casos de realidad virtual y un video de gran calidad que induce un estímulo sexual y sus reacciones, entre las cuales, se miden las de la vagina y el clítoris de las participantes, con una especie de pene que contiene un ecodoppler, para detectar los cambios vasculares en el clítoris, comprobando hasta dónde la excitación sexual eleva el flujo de este órgano tan sensible de las mujeres. Un cuestionario adicional, permite reducir la subjetividad de la valoración clínica. Su estudio en 60 mujeres que se quejaban de alteración de la función sexual, mostró incrementos significativos en la respuesta a la excitación en todas las mujeres, y en especial una respuesta en menor grado en las mayores de 55 años, que no recibían terapia de reemplazo hormonal, entre las investigadas, 67% tenía pobre respuesta excitatoria, 92% trastornos del orgasmo y 67% dolor con la actividad sexual. Por lo que concluyen que aún faltan herramientas diagnósticas adecuadas y objetivas para la medición de las disfunciones en las mujeres.

## Respuesta sexual femenina

Para hablar de disfunciones, es necesario conocer la biología de la respuesta sexual femenina, y poder así ubicar el momento en el cual se presentan alteraciones.

Múltiples estudios sobre el comportamiento sexual de hombres y mujeres entre 50 y 100 años de edad, han demostrado que las personas sanas a los 70 años, en el 70% de los casos, están sexualmente activas y tienen relaciones sexuales en forma regular una ó más veces por semana, como lo mostraron en sus trabajos, Kinsey en 1948, Master y Johnson entre 1966 y 1991, Duke entre 1953 y 1991, y Starr-Weiner en 1981<sup>5-6</sup>.

## Variaciones en los cambios orgánicos ocurridos durante la menopausia en la respuesta sexual en las mujeres

De la misma manera que la excitación sexual en los varones conduce a la erección, en las mujeres, el deseo y la estimulación llevan a cambios en su fisiología genital, como lo demostraron Master y Johnson<sup>5</sup> y lo explicó Roy Levin, del Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de

Sheffield, del Reino Unido, en el evento de Goldstein<sup>3</sup>: los labios mayores, los menores, el clítoris, la uretra, el punto G, quizás el cuello del útero, y el músculo pubococcígeo son algunos de los muchos puntos erógenos que tiene una mujer.

El solo deseo, la atracción y, por supuesto, la estimulación de algunos de estos puntos activan las abundantes terminaciones nerviosas que hay en esos niveles y el cerebro se inunda de señales sexuales. Como respuesta a estos estímulos excitatorios, el sistema nervioso induce respuestas en los órganos sexuales aumentando su sensibilidad y preparando los genitales para una penetración fácil que culmine al final en reacciones muy placenteras o en orgasmo.

El corazón aumenta sus latidos hasta 140, la tensión arterial, se eleva hasta 160/100 milímetros de mercurio y la sangre congestiona la vagina, el útero y el clítoris, dando la sensación de que toda la pelvis se llena, por la congestión cuando se dilatan las arterias, que probablemente constriñen las venas y provoca un trasudado que aumenta la lubricación de la vagina y facilita el desplazamiento del pene en su interior. El proceso arterioesclerótico asociado a la edad, disminuye este trasudado, y el tiempo requerido para la lubricación, que en la mujer joven se produce 10 a 30 segundos pos estímulo efectivo, en mujeres las mayores de 60 años, se demora 1 a 3 minutos.

Además el pH de la vagina en la postmenopausia pasa de 3,5 a 4,5, a 5,0 a 7,0, lo que favorece las infecciones urinarias, y la cistitis, sobre todo en los casos de trastornos de la lubricación.

Durante el coito, suceden cambios vaginales y uterinos para facilitar la acomodación del pene o un objeto introducido, tal como: el alargamiento de la longitud vaginal y el aumento de espacio en el fondo de saco vaginal. Durante la menopausia, el alargamiento de la longitud vaginal, cambia, al pasar de 14 cm en la edad adulta a 7 a 8 cm, y la amplitud, pasa 5 a 6 de ancho a 1 a 1.5 cm; el levantamiento en tienda de campaña del útero y cérvix, que además facilita el ascenso de los espermatozoides hacia el interior del útero, por un mecanismo de succión cervical, también desaparece a los 5 años postmenopausia<sup>5</sup>.

Usualmente, cuanto mayor es la estimulación física y mental, mayor es la vasocongestión genital y más aumenta el deseo de su resolución a través del orgasmo; sin embargo, algunos de estos cambios disminuyen en intensidad al llegar a la menopausia, pero en buena medida, mejoran en mujeres que reciben terapias de sustitución con estrógenos. El orgasmo como tal no cambia en ninguna de las etapas vitales, aunque su intensidad y duración son menores y algunas mujeres refieren dolor tipo calambre durante él, en el período menopáusic<sup>8</sup>.

## **Mediadores neurogénicos en la respuesta sexual femenina.**

Los mecanismos neurogénicos que modulan el tono y la relajación del músculo liso vaginal y clitoridiano, permanecen indeterminados. Estudios preliminares sugieren que el péptido intestinal vasoactivo, (VIP), y el óxido nítrico, (NO), están involucrados en la modulación de la relajación vaginal y en su proceso secretorio. El óxido nítrico se ha encontrado en el músculo liso del cuerpo cavernoso del clítoris, y más recientemente, se identificó allí mismo, la fosfodiesterasa tipo V, enzima responsable de la degradación de la guanosina monofosfato cíclica, (GMPc), que es inhibida por el sildenafil. Estos hallazgos sugieren un papel potencial del óxido nítrico como mediador de la relajación del músculo liso de la pared vaginal y del cuerpo cavernoso del clítoris; sin embargo la identificación exacta de los neurotransmisores no adrenérgicos - no colinérgicos, (NANC), aún no está clara. El VIP es un neurotransmisor NANC que juega un papel similar al NO, en el aumento del flujo vaginal, en su lubricación y secreción<sup>9</sup>.

## **Papel de las hormonas en la respuesta sexual femenina.**

Las hormonas juegan un papel muy importante en la función sexual femenina. Experimentos en animales muestran como al suministrarles estradiol se produce una expansión de la acción de los receptores táctiles a todo lo largo de la distribución del nervio pudiendo, sugiriendo que los estrógenos afectan el umbral sensorial<sup>10</sup>. También los estrógenos tienen efecto vasoprotector y vasodilatador; con aumento en el flujo arterial vaginal, clitoridiano y uretral, lo cual resulta en mantenimiento de la respuesta sexual y en prevención del compromiso arterioesclerótico de las arterias y arteriolas pélvicas.<sup>10,11</sup>

Los estrógenos regulan la óxido nítrico sintetasa, enzima responsable de la producción del NO, la cual disminuye en los años siguientes, en la postmenopausia, cuando ya los niveles de estrógenos son muy bajos, y proceden exclusivamente de las glándulas suprarrenales, o de transformación en la grasa periférica<sup>11</sup>. Igualmente, en las mujeres sometidas a ooforectomía bilateral, o a irradiaciones pélvicas que dañan la función ovárica, sufren cambios que en la vagina se reflejan no sólo en fibrosis, sino en muerte de las células<sup>11</sup>.

Los niveles de estradiol por debajo de 50 pg/ml, especialmente de 35 pg/ml o menos, se relacionan con varias quejas sexuales, las cuales mejoran notablemente con la terapia de reemplazo hormonal, THS<sup>12</sup> La disminución de la testosterona, se asocia a disminución del deseo, excitación y secundariamente de orgasmos<sup>13</sup>, lo cual se mejora con tratamientos con dosis de 100 mg, aunque todavía hay trabajos controversiales.

Para enfrentar las posibilidades terapéuticas de las disfunciones femeninas, es necesario clasificarlas, e identificar los diferentes factores que contribuyen en mayor o menor medida a su presentación. Hoy se reconoce que la sexualidad femenina tiene mucho más que ver con el contexto socio-



cultural que la sexualidad masculina y buscar determinantes causales sin conocer a fondo los problemas interpersonales, puede conducir a interpretaciones erróneas. Veamos la clasi-

ficación actual de las disfunciones, basada en la clasificación americana de enfermedades mentales, DSM IV (Tabla 1).<sup>14</sup>

**Tabla 1.** Clasificación y definición de las disfunciones sexuales en las mujeres

1. Trastornos del deseo	1.1 Deseo sexual hipoactivo
2. Trastornos de la excitación	2.1 Aversión sexual 2.2 Deseo sexual inhibido 2.3 Trastornos de la lubricación
3. Trastornos del orgasmo	
4. Disfunción sexual por dolor	4.1 Dispareunia 4.2 Vaginismo

### 1. Trastornos del deseo

1.1 Deseo sexual hipoactivo: es la deficiencia persistente o recurrente, o la ausencia de fantasías sexuales o del deseo de actividad sexual, que causa distress personal. Su etiología, radica en factores psicológicos o problemas fisiológicos tales como la deficiencia hormonal dada por la menopausia natural o quirúrgica, por terapias médicas, o por trastornos endocrinos.

Durante la menopausia o la perimenopausia, un tercio de la población femenina experimenta disminución del deseo sexual, según un estudio de la Dra. Barbrach Lonnie<sup>15</sup>. Sin embargo, uno de los puntos difíciles de esta problemática, es la disparidad entre los niveles de interés sexual de la pareja, y su frecuencia de deseo, que los hombres interpretan como ausencia de deseo, y las mujeres como falta de amor.

### 2. Trastornos de la excitación

2.1 Aversión sexual: es la fobia persistente o recurrente que conlleva a evitar todo contacto sexual con un compañero o compañera. Es una inhibición de la excitación en general que suele presentarse con falta de sentimientos eróticos. La relación sexual, se siente como una tarea obligatoria, o como castigo; provoca insatisfacción, repugnancia y/o tristeza, formulando constantemente excusas para evitar un coito con su pareja. Su etiología casi siempre es de origen psicológico o por problemas emocionales de múltiples orígenes como abuso sexual, abuso físico o traumas en la infancia.

La disfunción excitatoria, es la incapacidad permanente o recurrente para conseguir o mantener la excitación. El dato que mejor define este trastorno es la incapacidad de lubricación de la vagina y la dificultad que esta carencia añade a la penetración, pero también comprende la disminución de las sensaciones en los labios, en el clítoris, y la relajación de los músculos vaginales.

### Etiología:

- \* Factores psicológicos
- \* Factores fisiológicos: dolor pélvico, cirugías
- \* Medicaciones como los inhibidores de la recaptación de serotonina.
- \*

Lesiones de la medula espinal o enfermedades del sistema nervioso central o periférico, incluyendo la diabetes, que producen una disfunción neurogénica.

\* Causas vasculogénicas tales como: hipertensión arterial, los altos niveles de colesterol, la diabetes, el consumo excesivo de cigarrillos, y las enfermedades cardíacas, inducen trastornos tanto en los hombres como en las mujeres. La insuficiencia vascular severa que compromete las arterias ilíacas, pudenda interna o hipogástrica; o la arterioesclerosis severa, disminuyen la circulación en el área pélvica: clítoris y vagina, y llevan a fibrosis muscular, depósitos de colágeno, placas arterioescleróticas y finalmente disminución de la sensibilidad.

\* Traumas pélvicos y fracturas que lesionan las arterias pudendas; quemaduras profundas; daños por cirugías o presión perineal crónica en las ciclistas, disminuyen el flujo sanguíneo y secundariamente la sensibilidad (Tabla 2).

2.2 Deseo sexual inhibido: se relaciona con circunstancias en las cuales la relación provoca dolor físico o emocional, y la inhibición del deseo propio, se toma como la alternativa para no exponerse a la repetición de la condición; sin embargo, cuando las circunstancias de dicha relación cambian o se tiene otra pareja, el deseo se reactiva espontáneamente.

2.3 Trastornos de la lubricación: la lubricación es una respuesta de los genitales a la excitación sexual, en la que están comprometidas las glándulas de Bartholino y las de Skeene, las cuales producen aumento en su secreción con el objetivo de lubricar el introito y el tercio inferior vaginal, para facilitar la penetración no traumática, también el trasudado de la mucosa vaginal producido por el aumento en la vasocongestión pélvica durante la excitación, cumple función similar. Cuando hay alteraciones en el deseo sexual, como en los casos de violación, relaciones forzadas, o cuando se utilizan antihistamínicos u otros medicamentos que alteran las secreciones, no se produce o es mínima la secreción, produciendo roce traumático entre el introito, la mucosa vaginal y el pene, lo cual da fisuras e irritación. Cuando la condición es repetitiva, la información recibida por el cerebro como molestia por el trauma, disminuye secundariamente el deseo, y se multiplican las disfunciones. Durante la menopausia, es un proceso fisiológico la disminución de dichas secreciones, sin embargo el uso de los estrógenos locales y la ayuda con lubricantes corrige fácilmente esta circunstancia.

### 3. Trastornos del orgasmo

Es la dificultad persistente o recurrente para obtener el orgasmo, a pesar de que se haya alcanzado un nivel elevado de excitación sexual, condición que lleva a distress personal.

La disfunción orgásmica puede ser primaria, cuando nunca se ha alcanzado, y a su vez, se debe a traumas sexuales como el abuso. Es secundaria, cuando se han tenido orgasmos previos y luego se presenta anorgasmia, por varias causas entre ellas las cirugías traumáticas, cirugías en cuya decisión no participó la mujer, y que las percibe como mutilantes, condiciones en las que el factor psicológico es el primer factor. La disfunción orgásmica puede también ser permanente o situacional.

Si el trastorno sigue a un período de funcionamiento sexual normal, debe considerarse la naturaleza de la relación actual, ya que la causa suele ser un conflicto marital, ausencia de armonía, o factores relacionados como la depresión y las situaciones estresantes. Se estima que más del 90% de las mujeres que buscan solución a este problema la encuentran.

### 4. Disfunción sexual por dolor

**4.1 Dispareunia:** Es el dolor genital recurrente o persistente, provocado por la penetración (Tabla 4).

#### Etiología de la dispareunia

El dolor de la dispareunia generalmente se siente a nivel del introito, pero también puede aparecer antes, durante o después de la relación genital. La causa puede ser un factor psicológico o traumatismos locales.

**Tabla 4.** Disfunción sexual por dolor

4.1 Dispareunia	1. Etiología local	Laceraciones locales Lubricación inadecuada Vulvovaginitis Reacciones alérgicas vulvares Enfermedades dermatológicas vulvares Inadecuada técnica coital.
	2. Adquirida	Involución menopáusica Reacciones por reparaciones vaginales Retroflexión uterina marcada Radioterapia intravaginal Enfermedad pélvica inflamatoria
	3. Etiología psicológica	Vaginismo Inhibiciones psicológicas por dolor
4.2 Vaginismo		Dispareunia Temor al embarazo Temor a la pérdida del autocontrol Mitos sexuales Violencia

#### 4.1.1 Causas locales

\* Laceración del himen, lesiones del meato uretral, después de los cuales aparecen ulceraciones superficiales dolorosas.

\* Lubricación inadecuada, generalmente secundaria a juegos preliminares inapropiados o insuficientes, o atrofia vaginal.

\* Presión vigorosa sobre una uretra sensible durante el coito; penetración inapropiada;

\* Lesiones del introito debido a alteraciones inflamatorias como la vestibulitis; infecciones como los abscesos de las glándulas de Bartolino.

\* Irritación secundaria al uso de preservativos de mala calidad o con lubricación inadecuada.

\* Reacciones alérgicas al contenido de espumas o geles anticonceptivos y al látex de los condones.

\* Anomalías del tracto genital femenino, tales como: tabique vaginal congénito ó himen rígido.

\* Enfermedades dermatológicas como el liquen escleroso que se acompaña de rigidez.

#### 4.1.2 Dispareunia adquirida

No se relaciona con el primer coito y con frecuencia se desarrolla años después del mismo. Sus causas incluyen:

\* Involución menopáusica con sequedad y adelgazamiento de la mucosa vaginal.

\* Engrosamiento del introito secundario a perineorrafias, o reparación plástica de la vagina.

\* Retroflexión uterina marcada con prolapso ovárico en el fondo de saco.

\* Endometriosis, divertículo suburetral.

\* Vaginitis y enfermedad inflamatoria pélvica.

\* Radioterapia intravaginal para el tratamiento de neoplasias malignas, que produce acortamiento, atrofia y sequedad vaginal.

#### 4.1.3 Causa psicológica

La más frecuente es el vaginismo, y los factores relacionados son similares a los implicados en el trastorno orgásmico femenino:

\* La estimulación sexual inadecuada o su inhibición psicológica que dan lugar a una lubricación vaginal

inapropiada y a dolor coital.

### Diagnóstico de la dispareunia

\* La historia clínica de dolor durante el coito, o después de él, es el síntoma fundamental. Su localización y el hecho de presentarse con la penetración profunda, puede ser indicativa de una lesión uterina, del ligamento ancho o de la posición del ovario.

\* En la exploración física y pélvica, se deben buscar lesiones en el introito y la vagina, evaluar la posición del útero y sus anexos u otras patologías pélvicas.

**4.2 Vaginismo:** Es el espasmo involuntario de la musculatura del tercio externo de la vagina que interfiere con la penetración, como resultado de un deseo inconsciente de la mujer de evitar la penetración.

El dolor del vaginismo puede impedir la penetración, resultando a menudo en la no consumación del matrimonio, pero no impide la obtención del placer por el estímulo clitoridiano.

#### Etiología del vaginismo

\* El vaginismo es una respuesta aprendida, con frecuencia debida a la dispareunia, que causa dolor al intentar el coito; incluso tras eliminar la causa de la dispareunia, el recuerdo del dolor puede perpetuar el vaginismo.

\* Miedo al embarazo.

\* Temor a ser controlada por un hombre o a perder el control.

\* Ideas erróneas de que la relación sexual es necesariamente violenta.

#### Diagnóstico del vaginismo

\* La historia clínica y la exploración física pueden orientar hacia las causas físicas o psicológicas.

\* La observación de un espasmo vaginal involuntario durante la exploración pélvica confirma el diagnóstico, pero debe tenerse en cuenta que a menudo la sola aproximación del examinador a la paciente ya evidencia una reacción de evitación por su parte. La presencia del compañero, u otra persona de confianza durante el examen y el uso de anestésico local para evitar el espasmo, facilitan la exploración pélvica más detallada.

**Tabla 5. Etiología de las disfunciones del deseo**

<b>A. Entrevista individual</b>	
1. Factores personales	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Información- educación</li> <li>2. Tiempo evolución del problema</li> <li>3. Enfermedades y/o medicamentos</li> <li>4. Pérdida deseo por compañero actual</li> <li>5. Fantasías sexuales</li> </ol>
2. Problemas personales de fondo	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Conocimiento de su cuerpo</li> <li>2. Vivencia sensual y grado de gratificación</li> <li>3. Dificultad para permitirse ser acariciada</li> </ol>
3. Uso de medicamentos con efectos en la sexualidad	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Neurolépticos Fenotiazinas Clorpromazina</li> <li>2. Antidepresivos</li> <li>3. Elevadores de la prolactina</li> <li>4. Inhibidores de MAO</li> <li>5. Hipotensores</li> <li>6. Anticolinérgicos</li> <li>7. Antihistamínicos</li> <li>8. Andrógenos</li> </ol>
4. Uso de drogas que modifican la respuesta sexual	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alcohol</li> <li>2. Marihuana</li> <li>3. Heroína - Metadona</li> <li>4. Cocaína</li> </ol>
<b>B. Entrevista a la pareja</b>	
1. Factores psicológicos asociados	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Disminución de la autoestima</li> <li>2. Angustia por el envejecimiento</li> <li>3. Temor al rechazo de la pareja</li> <li>4. Temor a la intimidad</li> </ol>
2. Factores de la pareja	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Habilidades amorosas</li> <li>2. Estilos de vida</li> <li>3. Calidad de la relación de pareja</li> </ol>
3. Situaciones sociales especiales	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Violencia social</li> <li>2. Desplazamientos</li> <li>3. Terremotos</li> <li>4. Violencia sexual: violaciones - abuso</li> </ol>
4. Condiciones propias de los compañeros sexuales	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alteraciones de la edad y la salud</li> <li>2. Disfunciones sexuales masculinas</li> </ol>

### **Tratamiento del vaginismo**

1. Corregir las causas físicas que producen dolor
2. Cuando persiste, son eficaces las técnicas de relajación muscular como la dilatación gradual:

\* La exploración genital antes de comenzar la dilatación gradual, se hace en el consultorio, en presencia de la pareja.

\* El médico identifica las partes anatómicas, mientras la paciente se autoexamina utilizando un espejo. Como estrategia para disminuir la ansiedad en ambos miembros, se debe facilitar la comunicación acerca de temas sexuales y mostrar y enseñarle el uso de los dilatadores, para ser aplicados en su casa por ella misma o por su pareja.

\* Se introducen en la vagina dilatadores lubricados de goma o plástico de pequeño calibre, cuyo tamaño

se va incrementando a medida que se progresa en el ejercicio; se mantienen durante 10 minutos y se retiran.

\* La dilatación gradual debe realizarse al menos 3 veces a la semana, y un procedimiento similar con sus dedos, una a dos veces por día.

\* Realizar ejercicios de Kegel mientras se tiene colocado el dilatador, tomando conciencia de la sensación de contracción- relajación, ayuda a la paciente a desarrollar un control de su musculatura vaginal.

\* Se le pide a la paciente que coloque una mano en la cara interna del muslo y contraiga y relaje los músculos, ayuda a concentrarse en los músculos y no en el objeto intravaginal.

\* Sólo cuando la paciente tolera la inserción de los dilatadores mayores sin molestias, se intenta la relación sexual.

3. Otras ayudas importantes son: la combinación de psicoterapia con experiencias sexuales prescritas, con el apoyo de un equipo médico-psicológico de profesionales adiestrados: entre ellas contamos:

\* Ejercicios de comunicación, sexuales y no sexuales, verbales o corporales, que deben llevarse a cabo en el hogar y cuyo objetivo básico es bajar el nivel de ansiedad, conocer más sobre el propio cuerpo de la compañera/o, modificar actitudes negativas con respecto a la sexualidad, y lo más importante, la no obligatoriedad del éxito en estas primeras experiencias.

4. Realizar sesiones de información sexual que se complementan con videos, diapositivas, libros, en las cuales se replantean técnicas sexuales efectivas, mitos y creencias sexuales.

## **5. diagnostico etiologico de las disfunciones del deseo sexual**

El diagnóstico de todas las posibles causas relacionadas con la disminución del deseo sexual es importante, ya que las estrategias terapéuticas varían, según sean las causas de la alteración<sup>3</sup>. Cuando se altera el deseo, secundariamente se pueden alterar la excitación y el orgasmo, por ello lo analizamos con mayor detenimiento. (Tabla 5).

**5.1.2 Otras causas: se debe identificar si existen otros problemas de fondo** que incidan directamente en su comportamiento sexual, tales como:

- \* Conocimiento de su cuerpo, sus partes erógenas
- \* De qué manera vive su sensualidad, y si se siente feliz consigo misma.
- \* Dificultad para dejarse acariciar o hacerlo ella sola

### **5.1.3 Uso de medicamentos que modifican la respuesta sexual:**

Son varias los medicamentos que tienen efectos adversos sobre la función sexual, bien sea afectando el deseo o la erección en los hombres, o la excitación y el orgasmo en las mujeres<sup>16</sup>, por mecanismos de acción central, como la alfa-metildopa, la clonidina y los sedantes y tranquilizantes; por acción en las terminaciones nerviosas como los alcaloides de la rauwolfia y la reserpina; por bloqueo del receptor adrenérgico como el propanolol. Vasodilatadores no adrenérgicos como: minoxidil, prazosin, e hidralazina; además de otras acciones específicas.

\* Algunos neurolépticos se han asociado con la disminución del deseo sexual.

\* Las fenotiazinas, utilizadas en trastornos sicóticos, producen un efecto sedante de las emociones y la actividad motora. La Clorpromazina, prototipo de este grupo, en dosis altas, eleva la prolactina, y deprime la secreción de gonadotropinas. Junto con la tioridazina, disminuyen la lubricación vaginal, e inhiben la eyaculación.

\* Agentes que bloquean la síntesis o la utilización de testosterona como los opioides.

\* Drogas, que aumentan los niveles de prolactina y reducen la testosterona, ejercen una influencia negativa sobre la libido: el acetato de ciproterona, un antiandrógeno, disminuye el deseo, la excitación y aún el orgasmo, al tomarse como un equivalente erróneo de la testosterona. La medroxiprogesterona: utilizada por tiempo prolongado, reduce el deseo y la excitación, tanto que se utiliza para la reducción de fantasías sexuales en los estados delictivos.

\* Los inhibidores de la MAO, aumentan los niveles de dopamina y noradrenalina cerebrales, mejorando la depresión, pero inducen retraso o pérdida de la capacidad eyaculatoria hasta un 30%.

\* Los antidepresivos entre ellos los inhibidores de la recaptación de serotonina, que están entre los fármacos de prescripción más frecuente, inhiben tanto la excitación como el orgasmo femenino, a sabiendas que el cuadro depresivo en sí mismo, también reduce el interés sexual<sup>17</sup>.

\* Antihipertensivos como la alfa-metildopa que según la dosis, producen depleción de las catecolaminas

en el sistema nervioso central y producen un falso neurotransmisor que tiene acción directa sobre los nervios periféricos que controlan la erección en los hombres y la vasodilatación vaginal en las mujeres; no se ha comprobado que alteren los niveles de Testosterona. En dosis menores de un gramo, la alfametildopa, disminuye la libido y produce impotencia en el 10-15% de los usuarios; cuando la dosis es de 1,5 gramos, al 25%, y cuando se sube a 2 gramos, el 50% de los hombres usuarios experimentan: impotencia o eyaculación retardada, y las mujeres: ausencia de deseo y anorgasmia. Estos cambios, desaparecen a las dos semanas de suspender la medicación. También la alfametildopa, aumenta los niveles de prolactina, con galactorrea y ginecomastia secundarias, además de somnolencia.

\* La espirolactona, antagonista competitivo de la aldosterona, es un antihipertensivo que conserva el potasio y mejora los edemas, pero produce inhibición de la libido, impotencia y ginecomastia en los hombres, (que no siempre revierte con la suspensión de la droga); trastornos menstruales y sensibilidad mamaria en las mujeres, por un posible efecto antiandrogénico en los tejidos receptores, y una importante actividad progestacional.

\* Los anticolinérgicos utilizados en los trastornos gastrointestinales, no sólo inhiben la acetilcolina, sino también el sistema parasimpático, alterando la vasodilatación refleja del pene y la lubricación vaginal en las mujeres.

\* El clofibrato, utilizado para disminuir el colesterol y los triglicéridos, disminuye la libido.

\* Los antihistamínicos como la cimetidina, producen efectos sedantes, alteran el eje Hipotálamo-hipófisis gonadal, producen ginecomastia e impotencia en el hombre, y alteración de la lubricación en las mujeres.

\* Los andrógenos, en hombres con hipogonadismo, mejoran su función sexual; pero si los niveles de testosterona, son normales, no sólo, no tienen efectos de interés en la potencia o en el deseo sexual, en hombres y mujeres, sino que cuando se utilizan en dosis altas y prolongadas, se produce atrofia testicular, depresión de la espermatogénesis, hipertrofia prostática, y exacerbación del cáncer de próstata, además de ginecomastia masculina por su conversión en estrógenos. En las mujeres con niveles bajos, se aumenta la libido, pero se debe sopesar su beneficio con los efectos secundarios de hirsutismo, acné, hipertrofia del clítoris, disminución del tono de la voz, además de retención de sodio con edemas secundarios.

#### **5.1.4 Uso de drogas que modifican la respuesta sexual:**

El alcohol, desencadena en quien lo utiliza, sensaciones de bienestar, relajación física y mental. No está claro su efecto sobre la libido, pero en dosis bajas, tiene un efecto que libera de las inhibiciones morales así como de los prejuicios sociales, que con frecuencia reprimen las expresiones sexuales. En dosis altas, el alcohol deprime el sistema nervioso central, e interfiere los mecanismos de transmisión refleja de la excitación sexual.<sup>17</sup>

La marihuana, aumenta las sensaciones y experiencias sexuales, pero su uso continuado, con una frecuencia de tres a cinco veces por semana, por más de cinco semanas, produce descenso en los niveles de testosterona que lleva a impotencia, e inhibición de la espermatogénesis, pero se recuperan después de un mes de su suspensión completa.

La heroína y la metadona en menor proporción, producen según algunos trabajos, y no demostrados por todos los investigadores, disminución de los niveles de gonadotropinas hipofisarias, disminución de la libido, retardo e incapacidad de la eyaculación, además de impotencia.

La cocaína, estimula el deseo, el orgasmo, da mayor firmeza a la erección y puede producir priapismo. No hay estudios concluyentes sobre los efectos negativos.

#### **5.2. Entrevista en pareja**

Se revisan las condiciones y estilos de cada pareja para identificar aquellas que puedan estar contribuyendo a alterar su relación.

##### **5.2.1 Factores psicológicos asociados:**

\* Temor a la intimidad: puede causar pérdida de deseo sexual: El alejamiento, se utiliza como estrategia contra el vínculo demasiado cercano, cuando se teme la reiteración de heridas antiguas no resueltas.

\* Disminución de la autoestima.

\* Angustia por el envejecimiento asociada especialmente a esta etapa de la vida.

\* Temor a ser rechazada por la pareja o desplazada de las relaciones sociales.

##### **5.2.2. Factores de la pareja:**

5.2.2.1 Habilidades y ejercicios amorosos específicos: las técnicas inadecuadas que no llevan a la satisfacción, se reflejan finalmente en pérdida del interés sexual.

### 5.2.2.2 Estilos de vida y su incidencia en la sexualidad:

\* Algunas formas de convivencia, como el hacinamiento obligado, o el compartir el dormitorio con los hijos por sobreprotección, alteran la vida sexual de la pareja y su privacidad, ya que los hijos que no solo ocupan el espacio físico, sino también el psíquico de uno o de ambos miembros de la pareja.

\* Las actividades laborales excesivas, en algunos casos, no permiten el encuentro sexual, por cansancio o por falta de tiempo.

\* Presiones familiares o sociales que ocupan el lugar de la sexualidad, como las familias de origen de uno a ambos miembros.

\* Presiones económicas o de ascenso social que impiden a la pareja tomar conciencia de la importancia que tiene, darle un lugar a su sexualidad.

### 5.2.2.3 Calidad de la relación de pareja:

\* Cuando se tienen vínculos prolongados y las relaciones sexuales han sido insatisfactorias, es posible que la mujer utilice la menopausia para legitimar su deseo de finalización de las relaciones coitales, atribuyéndolo a los cambios propios de la edad.

\* Cuando los hijos se independizan y el tiempo para la pareja es mayor, los problemas conyugales de larga data, tienden a agudizarse en esta etapa, al igual que los problemas de comunicación, la falta de interés, la evidencia de la no-necesidad del otro, o al contrario, aparece la libertad para disfrutarse, ya que los compromisos filiales previos los limitaban.

\* En esta etapa las mujeres suelen centrarse en sus logros y anhelos personales, sin subordinarse a los de sus compañeros, lo cual modifica las condiciones de sus relaciones, viviéndose de manera positiva o controversial con la pareja.

\* Mientras que una buena relación sexual profundiza el sentimiento de intimidad, la ausencia de contacto puede mantener una sensación de inseguridad emocional.

### 5.2.3 Situaciones sociales especiales:

\* Situaciones sociales conflictivas extremas, que comprometen a los miembros de una sociedad, tales como desplazamientos por violencia o terremotos, que modifican la privacidad y probablemente los deseos de la pareja.

### 5.2.4 Condiciones propias de los compañeros sexuales:

\* Alteraciones en la salud general

\* Variaciones en la respuesta sexual asociadas con la edad: las personas mayores de 40 años, tienen menor frecuencia y rapidez de la erección o mayor necesidad de una estimulación directa para obtenerla, lo cual puede llevar a que el varón evite el coito, y disminuya la frecuencia<sup>18</sup>. Algunas mujeres, por desconocimiento, se asumen como culpables de las modificaciones en sus compañeros, creyéndose que están menos atractivas o deseables, y que esa es la razón del cambio en su compañero, lo cual les baja la autoestima, y les produce una ansiedad, que a su vez, reduce aún más su deseo.

\* Disfunciones sexuales masculinas como la eyaculación precoz permanente, a la que el hombre responde finalizando la relación una vez que ha eyaculado, no sólo crean insatisfacción crónica en sus compañeras, sino que llevan a inhibición de su interés sexual.

### 3. La siguiente etapa, comprende:

3.1 Examen médico completo incluyendo el examen pélvico: este examen permite reconocer si existen causas locales perineales o vaginales que interfieran la respuesta sexual, con el fin de recomendar el tratamiento médico pertinente o la intervención requerida, condición que es poco frecuente. Si la historia clínica sugiere disfunción masculina, el examen urológico también debe recomendarse.

3.2 Exámenes de laboratorio complementarios, se solicitan en los casos que lo ameriten, tales como:

\* Perfil hormonal: hormona folículoestimulante, (FSH); hormona luteinizante, (LH); estradiol, testosterona libre, la cual se disminuye con la edad y se altera la relación testosterona/ estrógenos, y aumento de FSH Y LH<sup>18</sup>; perfil tiroideo: TSH, T3 Y T4; glicemia: se altera con los años porque el paso de glucosa al sistema nervioso central, depende de los estrógenos e igualmente se disminuye la hormona del crecimiento, (HGH), que actúa semejante a la insulina, a los 65 años el 40% de las personas son diabéticas y a los 70, se aumenta hasta en el 50% ; Ph vaginal; mediciones del flujo sanguíneo vaginal, por medio del duplex con ultrasonido doppler, velocidad pre y postestimulación desde el pico sistólico al final de la diástole.

\* Mediciones del grado de sensibilidad y grado de presión vaginal que indirectamente evalúan la capacidad de contracción de los músculos del periné, por medio de balones o penes colocados en la vagina.

## Alternativas terapéuticas para las disfunciones sexuales

### Tratamiento médico:

1. Cuando la disfunción se relaciona con la utilización de alguna medicación, se debe evaluar la posibilidad de reemplazarla por otra igualmente efectiva en el control de la patología, y que no produzca los efectos sexuales indeseables.

2. La insuficiencia de estrógenos o de testosterona, causa la pérdida del deseo sexual; deben suministrarse bajo supervisión médica.

3. Terapias como el sildenafil para las mujeres, todavía están muy controvertidas pues los resultados de las investigaciones no han sido similares a los encontrados en los animales. El sildenafil funciona como un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo V, que disminuye el catabolismo de GMPc, segundo mensajero, en la relajación mediada por el óxido nítrico, en los músculos lisos de la vagina y el clítoris y por lo tanto puede servir en los trastornos de la excitación.

El grupo de Goldstein en Boston, dice tener datos prometedores, sin embargo, son estudios abiertos, de muy pocas pacientes y utilizando parámetros subjetivos poco reproducibles. Raymond Rosen, otro de los expertos mundiales en el tema, habló en la reunión mencionada en Boston, sobre fármacos vasoactivos y disfunción sexual en ensayos controlados con Viagra y mujeres, afirmando que los resultados, no son alentadores.

En tanto Chai y colaboradores<sup>19</sup> realizaron un estudio de cohortes en mujeres con disfunciones sexuales, encontrando diferencias significativas entre el grupo tratado con sildenafil y un grupo tratado con placebo, refiriendo mejoría en el orgasmo, la lubricación vaginal, y la experiencia sexual. Este trabajo, requiere replicarse en grupos más representativos y con rigurosos criterios clínicos para mayor confiabilidad.

4. Crema de prostaglandina E<sub>1</sub> (Alprostadil al 2%): Becher y colaboradores<sup>20</sup> realizaron una investigación aplicando localmente sobre el clítoris, crema de prostaglandina

E<sub>1</sub> (Alprostadil al 2%), y encontraron que su efecto vasodilatador al aumentar el flujo sanguíneo, es semejante a la respuesta inducida por la excitación sexual y sería una ayuda para las mujeres con disfunciones excitatorias. Trece de 18 mujeres con edades tan dispares como 18 a 62 años, en las cuales habría que analizar otras variables como las circulatorias, reportaron una agradable sensación clitoridiana, mientras que el resto lo refirieron de quemadura; sin embargo, es un grupo muy pequeño, sin significancia estadística para que sus resultados puedan ser aplicados a la población general.

Se está experimentando con la crema intrauretral que se utiliza en los hombres, para aplicación intravaginal, con el fin

de evaluar su efecto excitatorio en los tejidos.

5. Minoxidil al 2% y Nicorandil al 5%: trabajos realizados por el grupo del doctor Kim<sup>21</sup> con 38 mujeres de 35 a 58 años con aerosol de Minoxidil al 2% y Nicorandil al 5%, demuestran mediante el uso del doppler, que se produce aumento del flujo sanguíneo clitoridiano.

6. Las tabletas de fentolamina (Regitin ó Vasomax), un bloqueador alfa-adrenérgico no específico, que causa relajación del músculo liso vascular y aumenta el flujo sanguíneo en hombres con disfunción eréctil, está en estudio en mujeres con disfunciones sexuales, sin reportar aún sus resultados.

7. La Apomorfina, un agente antiparkinsoniano, agonista de la dopamina, de uso sublingual, que facilita la respuesta eréctil tanto en hombres orgánicamente sanos pero con disfunción eréctil de origen sicógeno, como en aquellos con disfunción orgánica, no se ha probado en las mujeres, pero los datos de los estudios masculinos afirman que la dopamina pudiera estar comprometida en el deseo y la excitación sexual<sup>22</sup>.

8. Aún se controvierte el papel de la testosterona o de la DHEA para aumentar la libido, cuyas concentraciones sanguíneas, bajan significativamente a partir de los 65 años de edad. Lo que se sabe es que esa hormona, típicamente masculina, la testosterona, puede tener un papel importante en la sexualidad de las mujeres y se necesitarán más estudios para definir su uso o no en el futuro<sup>23</sup>.

De momento, lo que sí está claro en las disfunciones sexuales de las mujeres menopáusicas es la terapia hormonal de sustitución. Sin el concurso de los estrógenos y la progesterona no hay forma de mejorar los trastornos de la excitación sexual que puedan presentarse.

9. No podemos negar el efecto placebo que para muchas generaciones han tenido los afrodisíacos:

Los afrodisíacos, son ciertas drogas o sustancias, generalmente comestibles, que se supone, aumentan el deseo o la potencia sexual, conocidos hace miles de años en el antiguo Egipto, Grecia, Roma, Persia, India; los hombres acudían ya a estas sustancias, con la esperanza de que les permitieran mantener o aumentar su virilidad, y las cortesanas de todas las culturas y épocas las han utilizado para conquistar a sus clientes.

Se atribuyen efectos afrodisíacos a múltiples sustancias: alimentos: trufas francesas, ostras, espárragos, caviar, chocolates, apio, ajos, habas, chile; a sustancias extraídas de animales, como la cantárida, polvo obtenido del escarabajo seco más conocido como mosca española; al cuerno del rinoceronte, al pene del león en polvo, los huesos de rana, los testículos del toro, y entre los modernos, los atribuidos a los aceites erotizantes y los "green M&Ms". A pesar del legendario uso,



lo cierto es que no se ha descubierto en los afrodisíacos, una sustancia ideal que active la química cerebral con el fin de mejorar el impulso sexual.

10. Terapéuticas paralelas como la psicoterapia, hay que potenciarlas, ya que han demostrado su valor en los trastornos orgásmicos y excitatorios. Las modalidades de las psicoterapias pueden ser:

10.1 Psicoterapia de pareja: es el método más eficaz cuando hay problemas vinculares, dificultades en la comunicación, o cualquier otra alteración de la intimidad. No obstante, una vez solucionadas estas condiciones, puede ser necesario implementar un tratamiento dirigido concretamente a restablecer el contacto sexual.

10.2 La psicoterapia individual: es el recurso indicado para las pacientes con antecedentes de traumas sexuales, trastornos relacionados con la imagen corporal o el temor a la intimidad o al envejecimiento.

Finalmente concluimos que, no es posible aún plantear terapias únicas para las disfunciones sexuales, ya que no se puede limitar la solución de un problema disfuncional, a la reacción local genital, de vasodilatación y aumento de tamaño del clítoris, o de lubricación vaginal, cuando la respuesta sexual no solamente compromete múltiples estructuras orgánicas, sino que depende de las vivencias personales, la autoestima, los sentimientos, la interacción entre las parejas y sus propias problemáticas, además del medio ambiente físico y psicológico. Lo mejor para el manejo de las disfunciones sexuales es la combinación multidisciplinaria rigurosa de lo físicoquímico, lo psicológico y lo relacional<sup>2</sup>.

## Bibliografía

1. Laumann, EO. Paik, A. Rosen, R.C. Sexual dysfunction in United States. Prevalence and predictors. *JAMA*, 1999; 281: 537-544.
2. Berman JR; Berman L. Goldstein I. Female sexual dysfunction: incidence, pathophysiology, evaluation and treatment options. *Urology* 1999; 54:385-391.
3. *Psicolnet*. Newsletter Año II, 1999; 58
4. Berman, Jr; Goldstein; I. Gender differences in sexual arousal responses: implications for qualitative variations in genital engorgement: Program and abstracts from de American Urological Association 95th Annual Meeting; April 29-May 4, 2000; Atlanta Georgia, Abstract 1067
5. Masters W, Johnson V. La sexualidad humana. El ciclo de la respuesta sexual. Traducción Boston Little Brown and Company 1966, Editorial Grijalbo 1996. 1: 90-106
6. Kaplan H S. La Nueva Terapia Sexual. Alianza Editorial.

Madrid, 1986. V 2 p 466-502

7. Natoon B, Maclusy NJ and Leranthe CZ. The cellular effect of estrogens on neuroendocrine tissues. *J Steroid Biochem* 1988. 30: 195-207.
8. Kolodny R. C. Tratado de Medicina Sexual. Salvat Editores. Barcelona 1985.
9. Ottensen B, Ulrichsen H, Frahenkrug J, et al. Vasoactive intestinal polypeptide and the female genital tract: relationship to reproductive phase and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 43: 414-420.
10. Sarrel PM. Ovarian hormones and vaginal blood flow using laser doppler velocimetry to measure effects in a clinical trial of post-menopausal women. *Int J Impot Res* 1998; 10: 591-593.
11. Berman J, McCarthy M, Kyprianou N. Effect of estrogen in the rat vagin. *Urology* 1998; 44: 650-656.
12. Mc Coy, N.L. Davidson, J.R. A longitudinal study of effects of menopause on sexuality. *Maturitas* 1985; 17: 203 - 210.
13. Burger HC, Hailes J, Menclaus M, et al. The management of persistent menopausal symptoms, with estradiol-testosterone implants. *Maturitas* 1984. 6: 35-38.
14. Noveno Manual de clasificación de las enfermedades mentales, DSM IV, versión 1995.
15. Lonnie B. Menopause Management. Edit Planeta Vida. Agosto 1 de 2000.
16. Kolodny R. C. Fármacos, drogas y sexualidad. Tratado de Medicina Sexual. Salvat Editores. Barcelona 1985; 241-260.
17. Rosen RC, Lane RM, Menza M. Effects of SSRIs on sexual function: a critical review. *J Clin Psychopharmacol*. 1999; 19: 67-85.
18. Osuna JA, Teran J, Teppa A. Alteraciones metabólicas durante el climaterio y la menopausia. Cap. 4 45-60 p en *Medicina del Climaterio y la Menopausia*. Ed J. Terán y F. Febres. Editorial Ateproca Feb. 1999.
19. Chai TC, Wong J, Berman JR. Pilot study on effectiveness of viagra for treatment of female sexual dysfunctions: physiologic predictor for succes. Program and abstracts from de American Urological Association 95th Annual Meeting; April 29 \_May 4, 2000. Atlanta, Georgia. Abstract 340.
- 20.

- Becher EF, Bechara A, Casabe A. Topical Alprostadil, produces significant clitoral hemodynamic changes. Program and abstracts from de American Urological Association 95th Annual Meeting; April 29 \_May 4, 2000. Atlanta, Georgia. Abstract 652.
21. Kim JJ, Yu JW, Lee JG, Moon DG. Effects of topical KATP channel opener solution on clitoral blood flow. Program and abstracts from de American Urological Association 95th Annual Meeting; April 29 \_May 4, 2000. Atlanta, Georgia. Abstract 1068.
22. Espinel FJ. Disfunción sexual femenina. El papel del ginecólogo. Rev Controversias en Ginecología y Obstetricia. 2000; 5, 30: 34-40.
23. Steel N. DHEA, Dehydro-epiandrosterone and ageing. Age and ageing. 1999; 28: 89-91.

# ACTIVIDADES DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPASIA

La ACM durante estos primeros meses del años organizó el IV Congreso Colombiano de Menopausia, que se celebró en la ciudad de Cartagena durante los días 4, 5 y 6 de Abril, bajo la orientación del Dr. Gustavo Gómez Tabares - Presidente de la ACM y el Dr. Jaime Barrios Amaya - Presidente del Congreso.

Fue numerosa la asistencia al Congreso de médicos generales, especialistas y de diferentes disciplinas afines.

Se calcula que unas 1000 personas asistieron a 60 conferencias las cuales fueron distribuidas en 18 simposios patrocinados y apoyados por los laboratorios farmacéuticos, con la participación de 8 conferencistas extranjeros: 3 europeos, 1 norteamericano, 5 latinoamericanos y 34 Colombianos, quienes durante los tres días nos informaron sobre los adelantos que han ocurrido en el climaterio tanto del hombre como de la mujer. Dos actos sociales enmarcaron este IV Congreso, que finalizó con una gran fiesta de gala.

Se iniciaron dos actividades que por primera vez se presentaron en un congreso nacional, la presentación de Casos Clínicos donde participaron varios de los conferencistas invitados y los Deberes que se iniciaron por primera vez en Cali y que fue de gran acogida por los asistentes.

Se recibieron 15 trabajos de investigación y fueron premiados.

Primer Lugar: "Utilidad de la osteocalcina los N-telepépticos para la evaluación del recambio óseo en mujeres postmenopáusicas con y sin THR". M. P. Hormanza, J. Delgado, I. Martínez, D. Acosta, M. Agudelo, A. Verdugo. UPB: Medellín.

Segundo lugar: "Deterioro de la calidad de vida con el climaterio". N. Ortiz, C. Marino, B. Méndez, N. Olarte, J. Blumel. Bogotá.

Mención de Honor: "Sensibilidad y especificidad de la ultrasonografía de falange para la evaluación de masa ósea en pacientes postmenopáusicas". F. Ochoa, F. Sánchez, R. O. Alvarez, A. Castañeda, J. F. Molina y J. Molina. Unidad de Osteoporosis y Climaterio. Medellín.

Se nombraron como Pioneros de la Menopausia en Colombia a los Drs. Edgar Meza Díaz-Granados y al Dr. Israel Díaz Rodríguez.

Los videos ganadores:

**Primer Lugar: La terapia de suplencia hormonal y los beneficios.**

- a. Monterrosa, S. Villadiego, S. Méndez, C. Oliveros, J. Sarmiento,
- b. Montoya, R. Vives. Cartagena.

**Segundo Lugar: Educación para la salud de la mujer.**

J. Faciolince. Cartagena.

Durante la celebración de este Congreso se llevó a cabo la Asamblea General de la ACM en donde se dieron informes muy optimistas sobre su desarrollo como también de la Revista Colombiana de Menopausia.

Durante esta reunión se nombró nueva Mesa Directiva, la cual quedó conformada:

Presidente	Dr. Fabio Sánchez E.	Medellín
Vicepresidente	Dr. Alvaro Monterrosa C.	Cartagena
Secretario	Dr. Germán Barón C.	Bogotá
Tesorero	Dr. Alfredo Ruiz Rivadeneira	Bogotá
Fiscal	Dr. Javier Muñoz P.	Pasto
Vocales	Dra. Gloria Stella Penagos V.	
Dr. Carlos Eduardo Gómez F.	Medellín	
Cucutá		

Además se eligió por unanimidad la ciudad de Bogotá como sede del V Congreso Colombiano de Menopausia a realizarse en el año 2003 y al Dr. Francisco Pardo Vargas como su presidente.

# LEGISLACIÓN COLOMBIANA EN SALUD

## Introducción

Con este número de la Revista Colombiana de Menopausia damos comienzo no sólo a un año más de publicación, sino es la apertura a un nuevo milenio. Sin duda alguna este comienzo debe hacernos reflexionar sobre el papel que como médicos jugamos en la sociedad actual.

En este nuevo siglo el enfoque de la medicina deberá cambiar. Día a día debemos pensar más en prevención que en tratamiento. Creo que es innegable que el campo de la menopausia es uno de los principales en el área de la prevención. Ya no pensamos en mejorar síntomas; estamos más enfocados en prevenir osteoporosis, enfermedad cardiovascular, enfermedad de Alzheimer y muchas otras. En fin, nuestros esfuerzos van encaminados a mejorar la calidad de vida de nuestra población.

Para lograr este objetivo necesitamos unir esfuerzos. No podemos estar “divorciados” de los entes que rigen las políticas de salud en el país. Qué interesante que en este número de nuestra Revista ya aparezcan dos artículos que analizan el papel que la Ley 100 de 1993 juega en el ámbito de la menopausia! Esta ya es una voz de alerta, un llamado a la reflexión.

Creo que es el momento para hacer un alto en el camino. Los médicos debemos recuperar el liderazgo perdido años atrás. Quién mejor que nosotros para trazar las políticas en salud. Nadie más puede entender mejor la problemática de nuestros pacientes. Que triste es ver como en pocos años se han desintegrado nuestros hospitales. Es doloroso ver como se nos obliga a violar el Juramento Hipocrático, ya que se han interpuesto antes que anteponen los intereses económicos a las necesidades del “usuario”; cuantas veces se han rechazado pacientes en las diversas entidades por carecer de una empresa que responda por sus gastos.

La filosofía plasmada con la Ley 100 es hermosa. No busca otra cosa que brindar servicios equitativos al total de la población. Pero algo falla y el resultado final ha sido catastrófico: el colapso del sistema de salud. Si bien existen recursos millonarios para la atención en salud, un gran porcentaje de estos dineros no está llegando a los hospitales. Los invito a que unamos esfuerzos y que como médicos asumamos el liderazgo para corregir las falencias de la Ley 100. Debemos luchar por nuestras instituciones, a través de un vía democrática que permita modificar esta legislación.

Los invito a que nos unamos a la convocatoria que ha hecho el Hospital de la Samaritana. Busquemos la forma de modificar la Ley 100 a través de un referéndum. De la supervivencia de nuestros hospitales depende nuestro futuro.

**Germán Barón**  
Editor adjunto

# LEGISLACIÓN COLOMBIANA EN SALUD

## Ley 100 y menopausia

\*David Vásquez A.; -

### RESUMEN:

En vista de que se iba a reformar la seguridad social, se pensó en reformar también la salud y pasar de un esquema que subsidiaba la oferta a uno que subsidiaba la demanda. Se aprobó la Ley 100, la cual cambió radicalmente el sistema de salud y trajo múltiples consecuencias (buenas y malas), algunas de ellas apenas aflorando, y modificó para siempre las reglas del juego vigentes entre los pacientes (ahora llamados usuarios) y los médicos (llamados prestadores del servicio).

**Palabras clave:** Ley 100, Reforma de Seguridad Social, Sistema Nacional de Salud.

### SUMMARY:

The Law-100 (Ley 100) pretended, on one side, the reform of the social security in Colombia, specially in issues related to retirement, since, at that moment- as it is nowadays, such situation was like a time-bomb menacing to destroy the country's economy, dragging along, in his fall, the economic forthcoming of pensioners. Considering that the idea was to Reform Social Security (yes, in capital letters, as it should be), they thought of also reforming health, going from a supply financing system to a demand financing system. That is how, in a hurried way (keep in mind it was December, close to the end of the law-making period), the Law-100 was passed, radically changing the Health System, bringing up multiple consequences (good and bad ones), some just cropping up and modified forever the prevailing rules established between patients (now called users) and their doctors (now called health-care providers).

**Key words:** Ley 100, Social Security Reform, National Health System .

Existe un tren llamado ley 100. Inició su recorrido en diciembre de 1993 bajo el nombre de "Reforma de la Salud y la Seguridad Social". Sus conductores iniciales fueron el presidente de la República, César Gaviria Trujillo, y su ministro de Trabajo y Seguridad Social, Luis Fernando Ramírez. Esta ley pretendió, por un lado reformar la Seguridad Social, en especial lo que tiene que ver con el tema pensional, ya que, en ese momento - al igual que hoy - tal situación era una bomba de tiempo que amenazaba con arrasar las finanzas del país y, llevarse en su caída, el futuro económico de los pensionados. En vista de que se iba a Reformar la Seguridad Social (sí, así, en mayúsculas como debe ser), se pensó en reformar también la Salud y pasar de un esquema que subsidiaba la oferta a un esquema que subsidiara la demanda. Es así como de una forma veloz (téngase en cuenta que era Diciembre, vísperas de terminar el período legislativo) se aprobó la Ley 100, la cual cambió radicalmente el Sistema de Salud y trajo múltiples consecuencias (buenas y malas), algunas de ellas apenas aflorando, y modificó para siempre las reglas de juego vigentes entre los pacientes (ahora llamados usuarios) y los médicos (ahora llamados prestadores del servicio).

Total, que existe un tren llamado Ley 100. Y usted, distinguido colega, tiene 3 caminos a escoger:

1. Pararse en la vía férrea , por delante del tren, gritar y agitar los brazos y sólo conseguirá ser arrollado.
2. Pararse al lado de la vía férrea, ver pasar el tren, levantar la mano y decirle adiós.
3. Subirse al tren, viajar en él, sacar el máximo provecho para usted, para su institución y para sus pacientes. De paso, usted, montado en el tren, puede intentar mejorar su rumbo.

Con base en la ley 100 del 93 y, por medio del decreto 1292 del 94, el Consejo Nacional de Seguridad Social (CNSS) dió origen al Plan Obligatorio de Salud (POS), en sus dos modalidades, Contributivo y Subsidiado. Por otra parte, el Ministerio de Salud por medio de la Resolución 5261 de agosto 5 del 94 expidió el Manual de Actividades, Intervenciones y Procedimientos del POS (MAPIPOS), el cual regula todas las actividades médicas y paramédicas. El CNSS, con las facultades emanadas del artículo 72, numeral 5 de la ley 100 del 93 expidió el Manual de Medicamentos Esenciales, que entró a regular los fármacos que, a juicio de dicho Consejo, son suficientes e idóneos para el tratamiento de los pacientes y sus dolencias.

Vale la pena recordar dos artículos del MAPIPOS, con el ánimo de iniciar una reflexión sobre el tema que nos ocu-

pa. El artículo 6 reza :“Minsalud orientará la adopción de las guías de atención integral para las principales enfermedades en razón del perfil de morbi-mortalidad y del costo efectividad de sus tratamientos, los cuales deberán contener sin excepción actividades de promoción y fomento de la salud”. El artículo 18, a su vez, (Exclusiones y limitaciones del POS) habla de la “Universalidad, Equidad y Eficiencia enunciados en la ley 100 del 93”. Igualmente, este artículo “excluye cirugía estética, infertilidad, tratamientos experimentales médicos o sustitutos que no se encuentren expresamente autorizados en el MAPIPOS”.

Ahora busquemos en dónde aparece la menopausia en el MAPIPOS. El artículo 102 menciona las actividades propias del primer nivel de atención. Aquí aparece la planificación familiar, el control prenatal, las enfermedades de transmisión sexual, etc. No aparece la menopausia. El artículo 109 habla de las actividades propias del segundo nivel, y el 114 y 115 de las de tercer nivel. La menopausia tampoco es mencionada en estos dos artículos. El artículo 117 se refiere al cuarto nivel de atención y los eventos catastróficos (SIDA, cáncer, trasplantes, etc.) Tampoco en este artículo se hace referencia a la menopausia. Es decir, el MAPIPOS no menciona siquiera a la menopausia.

Vemos entonces que la menopausia como tal es totalmente ignorada en el MAPIPOS. Sin embargo, eso no quiere decir que no haya nada que hacer. Por el contrario, se puede hacer mucho, trabajando de forma aislada con lo que el MAPIPOS y el Manual de Medicamentos Esenciales incluyen.

Me voy a permitir confrontar lo que, a criterio de tres reuniones de expertos, debe hacerse en la menopausia, con la aceptación que dichos esquemas tienen en el MAPIPOS y el Manual de Medicamentos Esenciales. Las tres reuniones de expertos consultadas son:

1. Declaración de Consenso sobre Menopausia, Asociación Colombiana de Menopausia, Bogotá. 1994
2. Consenso sobre Menopausia, Minsalud, Medellín. 1995
3. Reunión de Consenso Expertos en Menopausia, Bogotá, Febrero de 2000

### Estudios Previos

1. Laboratorio clínico. Es posible realizar los siguientes estudios - entre paréntesis está el código asignado a tal estudio - :

1. Hemograma completo - tipo V - (19303)
2. Glicemia pre y postprandial (19490)
3. Uroanálisis (19966)
4. Triglicéridos (19940)
5. Colesterol total (19241)
6. TSH (19915)
7. Sangre oculta en heces (19868)

Además, es posible, en caso de necesidad, solicitar otros exámenes a saber:

1. Calcitonina (19181)
2. Calcio (19177)
3. Estradiol (19380)
4. FSH (19447)
5. LH (19694)
6. PTH (19774)
7. Progesterona (19798)
8. Testosterona (19905)

2. Citología vaginal: Puede realizarse:

1. Citología vaginal tumoral (20301)
2. Citología vaginal funcional (20302)

### 3. Mamografía bilateral (212210)

4. Ecografía endovaginal: En el consenso no se considera examen de rutina sino solo por indicación. Sin embargo, puede solicitarse por el POS con el código 311104.

5. Densitometría ósea: En el consenso no se considera examen de rutina sino sólo por indicación y/o seguimiento. Sin embargo, puede solicitarse por el POS con el código 212114.

### Tratamiento

#### 1. Terapia hormonal de reemplazo

1. Estrógenos: Sólo está autorizado el uso de “estrógenos conjugados” en tabletas de 0,625 mg y 1,25 mg. Coloco las comillas porque no se especifica si son naturales, sintéticos, de origen equino, etc. También están autorizados los estrógenos conjugados en ampollas de 25 mg y en crema vaginal. No figura la vía transdérmica para estrógenos solos o combinados, ni tampoco la vía percutánea (gel). Este aspecto es muy importante ya que existen situaciones (v.g. antecedente de enfermedad tromboembólica, hipertrigliceridemia) en las cuales la vía oral está contraindicada.

2. Progestágenos: Está autorizado el acetato de medroxiprogesterona en ampollas de 50 mg y en tabletas de 5 mg.

#### 2. Otros medicamentos

No figuran los alendronatos, la calcitonina, el veralipride, ni la tibolona, fármacos que tienen hoy en día un extenso campo en el manejo de la mujer en menopausia. El único SERM que figura es el tamoxifeno, pero sabemos que no es éste el indicado para los trastornos menopáusicos. El calcitriol sí

figura en sus presentaciones de 0,25 y 0,5 mcg. El calcio figura en presentación de carbonato por 600 mg. Es aceptado que el carbonato de calcio no es la mejor manera de administrar este mineral; se preferiría el fosfato o el citrato.

### 3. Anticonceptivos

El único anticonceptivo oral aceptado es el compuesto por levonorgestrel 150 mcg + etinilestradiol 30 y 50 mcg. Anovulatorios con otro gestágeno o con dosis menores de estrógeno no están autorizados por el POS y son los que están indicados en la pre y perimenopausia.

La resolución 412 del 2000 expedida por el Ministerio de Salud da vida a los Programas de Promoción, Educación y Prevención (PEP) apoyando a las diferentes EPS para que los adelanten. Entre estos programas figuran las alteraciones del embarazo, la planificación familiar y las alteraciones del adulto mayor de 45 años. Aquí tampoco se tuvo en cuenta la menopausia. Esta omisión es difícil de aceptar ya que la Menopausia es uno de los puntos en donde precisamente los programas de promoción, educación y prevención tienen más justificación en razón de su globalidad (en cuanto a que afecta a todas las mujeres en edad madura) e integralidad (en cuanto a que afecta todos los sistemas del organismo femenino).

Después de expuesto este desolador panorama, viene la pregunta: "Bueno, y entonces ¿qué hacemos?". Aquí me permito enunciar una frase que todos hemos escuchado o leído alguna vez en la vida: "Más vale encender una vela que maldecir en la oscuridad". Podemos hacer mucho. Estas son algunas recomendaciones que sugeriría:

1. Usar lo autorizado, que de por sí abarca un buen número de pacientes.
2. En situaciones que lo ameriten, usar los formularios que el POS contempla para que sean autorizados fármacos que no están en el Manual de Medicamentos Esenciales. Es cierto que hay que llenar un formulario dispendioso y que debe justificarse por qué no sirve el medicamento autorizado por el POS o por qué es mejor el que el médico recomienda. Pero debemos tener paciencia y ser laboriosos en este aspecto ya que la salud de la paciente es el objetivo primario de nuestro quehacer.
3. Enfatizar ante las diferentes EPS y ante el CNSS la importancia que en términos costo/efectividad tiene el manejo integral de la paciente climatérica (osteoporosis, enfermedad cardiovascular, etc.).

Por último, lo más importante es adelantar un esfuerzo conjunto entre sociedades científicas, clínicas de climaterio, médicos y para médicos, asociaciones de usuarias, ONGs, laboratorios farmacéuticos, etc. para persuadir al CNSS de dar a la menopausia la importancia que en salud pública se merece.

Existe un tren llamado Ley 100. No nos paremos al frente porque atropellados sobre la vía férrea no podremos hacer nada. No nos contentemos con verlo pasar al lado y decirle adiós. Mi invitación final, apreciado colega, es que nos subamos al tren, viajemos en él, tratemos de llegar hasta la locomotora y, así, cambiaremos el rumbo. Hagámoslo por nosotros, por nuestra institución y, lo más hermoso, por esas mujeres que diariamente llegan a nuestro consultorio y en su mano cálida, su sonrisa generosa y su corazón abierto, nos recuerdan a nuestras abuelas, nuestras madres, nuestras esposas y, cuando hayamos completado el viaje, a nuestras hijas y nietas. Sería la forma más sublime y más auténtica de ayudar a construir la paz.

### Bibliografía

1. Ley 100 de 1993, en especial el artículo 72, numeral 5: Manual de medicamentos esenciales.
2. Decreto 1292 de 1994: Origen del plan obligatorio de salud (POS).
3. Resolución 5261 de Minsalud (agosto 5 de 1994): Mapipos (Manual de actividades, procedimientos e intervenciones del POS).
4. Resolución 412 de Minsalud (año 2000): Programas de promoción, educación y prevención (PEP).
5. Declaración de consenso sobre menopausia, Asociación Colombiana de Menopausia, 1994.
6. Conferencia de consenso sobre terapia de suplencia hormonal en la menopausia. Dirección de Recursos Humanos. Ministerio de Salud. República de Colombia. Conclusiones y Recomendaciones. Rev Col de Menopausia. 1996; 2: 46-49.
7. Reunión de consenso de expertos en menopausia, Bogotá, febrero de 2000.



### Menopausia: paradigmas, presente y futuro. Ley 100 de 1993

---

\*Roberto Jaramillo U.; Presentado en el I Simposio Regional de Menopausia. Asociación Colombiana de Menopausia, Capítulo del Valle del Cauca. Cali, oct 27-28 de 2000.

#### RESUMEN

La Ley 100 con todo su desarrollo está rompiendo el más grande de los paradigmas: el Paradigma Hipocrático. Ya la relación médico - paciente no es lo que importa. Ya el tiempo para dedicarle a los pacientes no es posible en esta mercantilización y sentido economicista que se le está dando al ejercicio profesional. El paciente, ya no lo es tal; ahora es un cliente o usuario y hay que atenderlo; pero hay que atenderlo produciendo una gran extensión y una mínima profundidad en sus problemas. Esta es una de las cosas preocupantes y uno de los aspectos que tendremos que ver en el futuro. Se está anteponiendo la productividad a la calidad de la atención médica e interesa más el rendimiento desde el punto de vista económico.

**Palabras clave:** Ley 100, Paradigma hipocrático.

#### SUMMARY

The Colombian "Ley 100" ( Law 100) of 1993, throughout its huge development, is throwing down the greatest medical paradigm, the Hippocratic Paradigm. Nowadays, the physician-patient relationship is not what matters and there is no time to devote to the patient in this mercantilist era and economicist trend being given to the practice of medicine. The patient is not the "patient" anymore. Now, he is the "client" or "user", whose problem has to be assisted by the doctor, with great superficiality and minimal deepness. This is a very worrying matter, one which we will have to take very good care of in the near future. Productivity has been prefixed to quality in medical care and economic yields are given greatest importance.

Key words: Law 100, Hippocratic Paradigm.

Los principios en que se fundamenta la Ley 100 de diciembre 23 de 1993 son buenos porque corresponden a una concepción moderna de justicia y seguridad social. Se basan en un modelo de cobertura universal y de competitividad derivada de la libre escogencia por un usuario consciente de la calidad y de los costos. El modelo se orienta a promover calidad y economía en un sistema de administración eficiente. Es la hipótesis de la competencia regulada. Sus principios son objetivos e inobjetables.

En el capítulo primero, artículo segundo, la ley dice que los principios son:

1. Eficiencia: La mejor utilización social y económica de los recursos administrativos, técnicos y financieros disponibles para que los beneficios a los cuales da derecho la Seguridad Social, sean prestados en forma adecuada y suficiente.

2. Universalidad: Es la garantía de la protección para todas las personas sin ninguna discriminación, en todas las etapas de la vida.

3. Solidaridad: Es la práctica de la mutua ayuda para las personas, las generaciones, los sectores económicos, las regiones y las comunidades, bajo el principio del más fuerte hacia el más débil. Es deber del Estado garantizar la solidaridad en el sistema de seguridad social mediante su participación, control y dirección. Los recursos provenientes del erario público en el sistema de seguridad se aplicarán siempre a los grupos de población más vulnerables.

4. Integralidad: Es la cobertura de todas las contingencias que afectan la salud, la capacidad económica y en general, las condiciones de vida de toda la población. Para este efecto, cada cual contribuirá según su capacidad y recibirá lo necesario para atender su contingencia, amparado por la ley.

5. Unidad: Es la articulación de políticas, Instituciones, regímenes, procedimientos y prestaciones, para alcanzar los fines de la seguridad social.

6. Participación: Es la intervención de la comunidad a través de los beneficiarios de la seguridad social en la organización, control, gestión y fiscalización de las instituciones del sistema, en su conjunto.

Más adelante, en el libro segundo del sistema de seguridad social en salud en el título primero “Disposiciones Generales”, Art. 153, se dice que son reglas del Servicio Público de Salud, rectoras del sistema general de seguridad social en salud, las siguientes:

1. Equidad: En la cual, el sistema general de seguridad social en salud proveerá gradualmente servicios de salud de igual calidad a todos los

habitantes en Colombia, independientemente de su capacidad para el pago.

2. Obligatoriedad: La afiliación al sistema, es obligatoria para todos los habitantes de Colombia.

3. Protección Integral: El sistema general de seguridad social en salud brindará atención en salud integral a la población en sus fases de educación, información y fomento de la salud y la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación en cantidad, oportunidad, calidad y eficiencia de conformidad con lo previsto en el artículo 162, con respecto al plan obligatorio de salud.

4. Libre escogencia: El sistema general de seguridad social en salud permitirá la participación de diferentes entidades que ofrezcan la administración de los servicios de salud, bajo la regulación y vigilancia del Estado y asegurará a los usuarios libertad en la escogencia entre las entidades promotoras de salud y las instituciones prestadoras de servicio de salud, cuando ello sea posible, según las condiciones de oferta de servicios. Quienes atenten contra este mandato, se harán merecedores de las sanciones previstas en el art. 230 de ésta ley.

5. Autonomía de las Instituciones: Las Instituciones prestadoras de Servicios de Salud tendrán, a partir del tamaño y complejidad que reglamente el gobierno, personería jurídica, autonomía administrativa y patrimonio independiente, salvo los casos previstos en la presente ley.

6. Descentralización administrativa: La organización del sistema general de salud será descentralizada y en ella harán parte las divisiones seccionales, distritales y locales de salud. La ley estimula la participación de los usuarios en la organización y control de las Instituciones del sistema general de seguridad social en salud y del sistema en su conjunto. Igualmente, el sistema propiciará la concertación de los diversos agentes en todos los niveles y establecerá mecanismos de control a los servicios para garantizar a los usuarios calidad en la atención oportuna, personalizada, humanizada, integral, continua y de acuerdo con estándares aceptados en los procedimientos y en la práctica profesional.

En el capítulo tercero, el régimen de beneficios en el art. 162, Plan Obligatorio de Salud, se lee: El Sistema general de seguridad social en salud crea las condiciones de acceso a un plan obligatorio de salud para todos los habitantes del territorio nacional antes del año 2001. Este plan permitirá la protección integral de las familias, de la maternidad y de la enfermedad en general, en las fases de promoción y fomento

de la salud y la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación para todas las patologías según la intensidad de uso y los niveles de atención y complejidad que se definan.

Por todos estos enunciados, se considera que la Ley 100 concebida como tal es buena, pero evidentemente lo que ha pasado es que su implementación exhibe grandes fallas y ha conducido a una crisis de enormes proporciones, tal vez sin antecedentes en la historia del país.

La ejecución de la reforma, ha desplazado el imperativo Hipocrático basado en el arte, concebido como humanismo, la ciencia, entendida como avance y ordenamiento del conocimiento, la tecnología, percibida como instrumentación y el profesionalismo, comprendido como autonomía intelectual y capacidad de autorregulación en un marco ético, por una argumentación económica que somete el acto médico a la infraestructura de la industria y al poder del mercadeo y que convierte al médico en un operario medianamente calificado para el cumplimiento de una jornada laboral. Es la conversión de la medicina, como disciplina intelectual, en un oficio que al disminuir costos resulte en mayores márgenes de utilidad para las entidades intermediarias.

El principio de todo esto, es el deterioro de la calidad de la atención, en momentos en que ésta debería ser óptima en pleno auge de la sociedad del conocimiento y cuando las instituciones del sector habían hecho enormes esfuerzos para modernizar su tecnología y adecuar sus estructuras para mayor beneficio comunitario. La ley 100 convierte al paciente en usuario concebido como un cliente y consumidor de una industria que es la de la salud.

La reforma de la seguridad social en salud cambia el modelo tradicional de atención médica basada en la relación directa médico paciente, conocida como el Paradigma Hipocrático, a un sistema de atención gerencial de la salud y que corresponde a una concepción corporativa de la atención médica. El ejercicio médico, tradicionalmente, ha obedecido a la intensidad moral y al rigor deontológico que establece la ética hipocrática, cuyo objetivo primordial es el paciente para quien se debe hacer lo mejor, lo óptimo, para preservar su salud y bienestar. La ética de una corporación como lo son las entidades intermediarias E.P.S, A.R.S y A.R.P, se enmarcan en el rendimiento, el lucro y el costo- beneficio, pero éste, únicamente considerado en términos económicos. Su preocupación es la contención de costos en la prestación de los servicios, así ello signifique disminución de la calidad.

Hay discriminación en la prestación de los servicios, por lo cual rechazan a las personas con preexistencias o a aquellas con incapacidades o de edad avanzada, pues son un elevado riesgo económico; establece, pues, la discriminación sobre bases puramente financieras, muy ajenas al concepto de equidad y solidaridad social.

Ahora bien, en relación con la menopausia y la Ley 100,

tenemos que decir que ésta ha sido reglamentada en el Decreto 1292 de 1994, creando el Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud y por Acuerdo 008 de 1994, el Plan Obligatorio de Salud. Igualmente, han publicado el llamado MAPIPOS que es el Manual de Actividades, Procedimientos e Intervenciones del POS, por resolución del Ministerio de Salud 5261 de agosto 05 de 1994. Igualmente han elaborado y aprobado, por parte del Ministerio de Salud, el Ministerio de Hacienda y el Consejo Nacional de Seguridad Social en Salud, una serie de acuerdos, el último de los cuales sale el 23 de diciembre de 1993, constituyendo el Manual de Medicamentos Esenciales.

Estudiando los diversos aspectos de la ley, podemos ver que la menopausia no aparece mencionada en ninguno de los artículos. MAPIPOS, en el artículo 6, trata de la orientación a la atención integral de las principales enfermedades, el 18, de las exclusiones y limitaciones del POS, el 102, 109, 114 y 115, sobre los niveles de atención primero, segundo, tercero y cuarto; en ninguna parte aparece mencionada la menopausia.

A los legisladores se les olvidó el problema de la menopausia; en sí no tiene tanta importancia como sí la tiene la evolución de las patologías asociadas en diferentes campos. En el campo de la osteoporosis, la cual constituye un verdadero problema de salud pública y considerada por muchos como la "epidemia silenciosa", no se encuentra en ninguna parte la autorización para usar la osteodensitometría como método de tamizaje. En relación con las enfermedades cardiovasculares, todos sabemos que es la principal causa de muerte, incluyendo el cáncer y otras enfermedades degenerativas; tampoco aparece mencionada.

Es bueno decir que dentro de las prácticas de laboratorio permitidas en el POS, sí hay una serie de exámenes que consideramos de rutina para el control de la menopausia, tales como la mamografía, la ecografía endovaginal y la citología tumoral y funcional; pero, repito, en ninguna parte aparece el estudio de la densitometría ósea.

En cuanto al Manual de Medicamentos Esenciales, reglamentado, como se dijo atrás, el 23 de diciembre de 1993, aparecen como medicamentos autorizados los estrógenos conjugados equinos, la medroxiprogesterona acetato, el carbonato de calcio y el calcitriol y los anticonceptivos hormonales, pero no aquellos con más bajas dosis de estrógenos. No aparecen los de vía transdérmica, tampoco los SERM, excepto el tamoxifeno, el cual como ustedes bien saben, no se usa en el control y tratamiento de la mujer menopáusica y lo que es más complicado, es que parte fundamental de la Ley se basa en la promoción y prevención de las enfermedades; en ninguna parte existe un postulado relacionado con el motivo de esta reunión.

La Ley 100 con todo su desarrollo está rompiendo el más grande de los paradigmas, el paradigma hipocrático. Ya la relación médico \_ paciente no es lo que importa. Ya el tiempo para dedicarle a las pacientes no es posible en esta mercantili-

zación y sentido economicista que se le está dando al ejercicio profesional. El paciente, ya no es paciente sino cliente o usuario y hay que atenderlo; pero hay que atenderlo produciendo una gran extensión y una mínima profundidad en sus problemas. Esta es una de las cosas preocupantes y uno de los aspectos que tendremos que ver en el futuro. Se está anteponiendo la productividad a la calidad de la atención médica e interesa más el rendimiento desde el punto de vista económico.

## Paradigmas

Según el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, "Paradigma, se deriva del Latín y del Griego y significa mostrar, manifestar, es algo de ejemplo o ejemplar". Y, según el pequeño Larousse Ilustrado, "paradigma es el modelo sinónimo de ejemplo, lo que puede servir de modelo".

De acuerdo a esto, hay muchas creencias y muchas condiciones, las cuales se han venido estableciendo a través del tiempo y se han constituido en paradigmas, algunos de los cuales, día a día, se observan como no ciertos.

En los años 60, cuando la síntesis de los progestágenos aportó ese gran armamentario cual son los compuestos combinados hormonales para buscar la anticoncepción, se presentaron una serie de complicaciones menores, las cuales se fueron constituyendo en paradigmas. Así, vimos cómo las pacientes subían de peso y las pacientes cambiaban de carácter, la irritabilidad era el común denominador y la pigmentación, especialmente en la cara, era lo usual. Con el transcurso del tiempo, estos paradigmas han desaparecido y gracias al perfeccionamiento de los productos farmacéuticos y a las dosis cada vez más bajas, se han derrumbado todas estas creencias. Así, con el uso de los medicamentos hormonales a dosis cada vez menores, se han ido derrumbando paulatinamente estos paradigmas y ni qué decir de la creencia de la relación del cáncer con el uso de los estrógenos - progestágenos!

Este último paradigma, el cual ha persistido por largo tiempo, fue aquel derivado de la creencia de que los estrógenos producían cáncer. En efecto, en los años 70 comenzaron a aparecer una serie de problemas relacionados con la administración de los estrógenos de variado origen, naturales y sintéticos, los cuales trajeron como consecuencia el aumento exagerado del riesgo relativo del cáncer de endometrio; multitud de estudios han probado que el factor estimulante del crecimiento celular, los estrógenos, se ha venido neutralizando hasta el punto de que al usar los estrógenos con la oposición de la progesterona, ya sea en forma cíclica o en forma continua, este riesgo relativo disminuye hasta tal punto que deja de ser siquiera semejante al de las mujeres testigo, quienes no reciben ninguna clase de tratamiento.

Otro tanto ha sucedido con la relación de los estrógenos y el cáncer de mama y ya hoy, podemos decir que no hay verdaderos estudios conclusivos de que éste fenómeno

sea evidente; es lógico que sirve de estímulo al crecimiento celular y que si existe el tumor en etapas tempranas, pues lógicamente, se estimula más su crecimiento y florece a la clínica, especialmente los hormono-dependientes. Actualmente, a ese problema relacionado con el cáncer de mama se le está dando una importancia muy grande en cuanto al papel de la progesterona y es así como mientras el efecto de los estrógenos sobre el endometrio se ve perfectamente controlado por la progesterona, no sucede esto con el tejido mamario. En este se ha observado como la progesterona puede ser estimulante del crecimiento celular. Tenemos que acordarnos cómo actúan los estrógenos y la progesterona en éstas glándulas en los acinos y en los canales, para entender, perfectamente, cuál es la acción de los estrógenos y progesterona en el tejido mamario, según como se ha dicho, pero no hay estudios conclusivos que nos hagan ver si, evidentemente, existe una relación causa efecto con el cáncer mamario.

Cuánto tiempo ha pasado desde que Brown-Sequard (1889) reportó los efectos en el rejuvenecimiento, cuando se inyectaban extractos pasteurizados de testículo y Murray, en 1891, previno efectivamente el mixedema del hipotiroidismo mediante una administración oral de glándula tiroidea!!

Por este mismo tiempo hay ya suficientes evidencias de que la pérdida de la función ovárica es la responsable de la mayoría de los síntomas de la menopausia; por eso en 1893 Regas inyectando extractos ováricos por vía subcutánea, en una paciente con psicosis menopáusica, logró curarla. Luego en 1899 Glass demostró que la administración de los extractos ováricos en una paciente previamente ovariectomizada restableció la menstruación, los deseos sexuales y la autoestima. Ya en 1950 el grupo de R.P. Greenblatt publicó en un Journal of Clinical Endocrinology los resultados de un estudio doble ciego usando estrógenos, estrógenos y andrógenos combinados, andrógenos solos y placebo y encontró que el 97% de las pacientes mejoraba de los calores y sudores nocturnos con los estrógenos, pero también encontró que el 16% de las pacientes con placebo se mejoraba. Es bien conocido que el placebo pudo provocar la secreción de endorfinas y que sus propiedades sedantes actúan en esa dirección.

Desde entonces hasta esta parte, los progresos en la terapéutica hormonal han sido evidentes y cada día se producen más preparados purificados, cada día tenemos un armamentario mejor para el tratamiento de todas estas afecciones relacionadas con la menopausia.

¿Qué nos deparará el futuro? ¿Drogas específicas, mejores ejecutorias para hacer más efectiva la prevención primaria o nuevos conceptos en la terapéutica, como por ejemplo, el uso de los fitoestrógenos? El tiempo lo dirá. Pero, lo que sí es evidente, es que el porvenir está en el estudio genético de las pacientes; con la comprensión más amplia del genoma humano y gracias a la Ingeniería Genética, podremos prolongar la vida de los ovarios, el prolongar la producción de estrógenos y por consiguiente prolongar la vida en las mejores condicio-

nes; ¿hasta dónde llegaremos?

Los nuevos medicamentos como los fitoestrógenos, como los SERM, nos están abriendo un amplio horizonte y seguramente, en el futuro será esto cada vez más patente y mejor; pero en lo que vamos a tener que progresar y mirar hacia el futuro es en la prevención primaria, en la promoción de la salud. En el campo de la educación, tendremos que hacer mayor énfasis, en primer lugar, en la enseñanza de los médicos, en la enseñanza de estas nuevas promociones de profesionales que tienen que prepararse para enfrentar junto con las mujeres, toda una serie de patologías relacionadas con la madurez y la vejez; la esperanza de vida es cada día mayor y la mujer está pasando por lo menos un tercio de su vida en estado de insuficiencia estrogénica, lo cual nos ha enfrentado y nos enfrentará a unas nuevas patologías, las cuales, definitivamente, debemos prevenir para lograr que la mujer tenga una mejor vida y tenga un bienestar y no que viva muchos años en malas condiciones. Por esto recordemos que no debemos tener una vida larga sino una vida plena.

Ha sido tan grande el avance en los conocimientos de la Biología molecular, de la Biología celular y de la Genética, que allí estoy seguro que se están abriendo nuevos horizontes y allí vamos a encontrar seguramente la respuesta a todas las incógnitas.

Hablando de la terapia hormonal de reemplazo, uno de los beneficios que se pensaron podrían traer la terapéutica transdérmica con estrógenos era que en esa forma no era necesario tomar los progestágenos como oposición. Esto no es cierto y evidentemente, se ha podido demostrar que es necesario la oposición del tratamiento estrogénico con la progesterona en aquellas mujeres que tienen útero para mejorar ese pronóstico y bajar el riesgo relativo del cáncer. Otro paradigma que cae.

Otro tabú estaba relacionado con la dieta del calcio y la vitamina D; se dijo, en principio, que siempre que se daba el calcio había que complementarlo con la vitamina D; es bien sabido que entre nosotros en el trópico, el sólo hecho de la exposición a los rayos ultravioletas hace que la síntesis de la vitamina D a través de la piel sea suficiente para garantizar la buena absorción y el metabolismo del calcio. Sólo en algunas circunstancias cuando hay mala nutrición o cuando los pacientes están recluidos en una cama, es lógico que la terapia de sustitución hormonal y el calcio se deben complementar con la administración de la vitamina D.

Escribe el profesor Botella Llusíá “El por qué en estos últimos años han aparecido tantas obras sobre la menopausia y el climaterio, es algo que nos debe hacer meditar; no cabe duda de que a partir de 1980 se ha desarrollado un enorme interés por esta fase de la vida y eso se debe fundamentalmente a tres razones:

1. Al aumentar la esperanza de vida, hay cada vez más mujeres en fase postmenopáusica

2. Las mujeres maduras, antiguamente, se consideraban como terminadas en su femineidad y no se preocupaban ya más de sus problemas sexuales; hoy día y con toda razón, las climatéricas y aún las que ya han dejado atrás los años críticos se sienten mujeres y se preocupan por sus trastornos genitales tanto más en cuánto les decimos ampliamente que tienen remedio.

3. El progreso de los conocimientos biológicos y médicos han sido tan grandes que conocemos la etiología y el tratamiento de la mayoría de los fenómenos climatéricos y en vez de despachar a estas mujeres con recetas anodinas, nos ocupamos de ellas y éstas a su vez, al sentirse atendidas acuden más a nosotros y nos confían una serie de síntomas que antes ocultaban, en parte por vergüenza y en parte también por que ellas mismas no los valoraban.

Así que hemos descubierto nuevos horizontes sobre los cuáles investigar.

Estimados Colegas: Todos los que hemos vivido por largos años en el trajín médico, los que hemos visto el progreso de nuestra especialidad, cómo algunos paradigmas persisten, pero otros caen; los que podemos otear el horizonte y mirar hacia el futuro, seguimos vivos y recibimos con esperanza todos estos progresos, podemos repetir las palabras que escribe Goya al pie de uno de sus últimos dibujos hechos en Burdeos: “Aún Aprendo”.

## Bibliografía

1. Patiño JF. ed. Ley 100 de 1993: Reforma y Crisis de la Salud; impacto de la reforma de la seguridad social en salud sobre la medicina como profesión y como ciencia. Santafé de Bogotá: Academia Nacional de Medicina, 1999. 120p. El doctor Roberto Jaramillo Uricoechea como Coordinador de la Comisión de Salud de la Academia Nacional de Medicina.
2. Mendoza VJ. ed. Ley 100 de 1993. El Sistema General de Seguridad Social en Salud: El ejercicio profesional, los medicamentos y la tecnología. Santafé de Bogotá: ASCOFAME, 1994, p (II Foro Nacional ASCOFAME).
3. Vásquez AD. La Ley 100 y Menopausia; POS- Manual de Medicamentos esenciales: Bogotá 2000. (Segundo encuentro anual septiembre 29 de 2000).
4. Colombia. Leyes, Decretos, etc. Ley 100 de 1993. Libro 2º Sistema General de Seguridad Social en Salud. Santafé de Bogotá: 1993. p.

## REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA INDICACIONES A LOS AUTORES

En el texto se escriben a doble espacio.

1. Revista Colombiana de Menopausia, como órgano oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia, publica 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

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 arábica 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".