



BOLETIN DE LA SOCIEDAD CHILENA DE CLIMATERIO

Fundada el 11 de Octubre de 1991 para la promoción del conocimiento en Menopausia y Envejecimiento

Vol. 3 N° 1 - marzo de 1998

Director

Dr. Oscar González Campos

Editores

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

Dr. Patricio Contreras Castro

Comité Editorial

Dr. Oscar González Campos

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

Dr. Marcelo Bianchi Poblete

Dr. Juan E. Blümel Méndez

Dr. Arturo Brandt Alvear

Dr. Patricio Contreras Castro

Dra. Sylvia Segovia Polla

Dra. Paulina Villaseca Délano

La Sociedad Chilena de Climaterio agradece el auspicio y colaboración permanente en la publicación de este boletín, a la Industria Farmacéutica representada por los laboratorios:

- Eli Lilly de Chile Ltda.
- Hormoquímica de Chile Ltda. (Organón)
- Novartis Chile S.A.
- Pharmacia-Upjohn Cía. Ltda.
- Schering de Chile S.A.
- Wyeth Ayerst Inc.

Edición de 6.000 ejemplares que se distribuyen a todo Chile.

Diseño y producción
Bywaters & Asociados

Editorial	1	Nuevo directorio de nuestra sociedad. Algunas ideas y reflexiones
Artículos	5	Resultados falsos positivos en programas de detención de cáncer mamario: Resultados a 10 años
El debate de hoy	8	Desafíos clínicos en el campo de la THR y el riesgo de cáncer de mama
La menopausia en Chile	10	¿Cuáles son los efectos conocidos de los esquemas combinados continuos?
Revisión bibliográfica	12	Análisis crítico de trabajos científicos
Actividades científicas	15	Futuros cursos y congresos
Libros	15	Chilenos y extranjeros

Palabras del Presidente

Nuevo directorio de nuestra sociedad. Algunas ideas y reflexiones

Nos corresponde, por voluntad de sus integrantes, el inmerecido honor de asumir la Presidencia de la Sociedad Chilena de Climaterio. Lo hacemos con la humildad que nos exigen nuestras limitaciones y el compromiso y espíritu de servicio que requiere este cargo. Más que un título a exhibir significa una responsabilidad de cumplimiento hacia nuestros miembros, hacia todos los que han creído en nosotros y que nos han ayudado y fundamentalmente, hacia aquella mujer que en esta etapa de su vida tiene el derecho a disfrutar de un merecido bienestar físico, psíquico y social.



Dr. Arturo Brandt Alvear
Presidente
Sociedad Chilena de Climaterio

Nuestra Sociedad, joven aún -seis años tan sólo- nació como una respuesta a una necesidad, no fue inventada, primero tímidamente, como Grupo Chileno para el Estudio de la Menopausia, en el cual nos juntamos unos pocos interesados e inquietos por esta novedad, el aumento de los años que vive una mujer después del cese de su vida fértil y sus consecuencias en distintos ámbitos biológicos, psicológicos y sociales.

Hemos formado una familia con sus virtudes y defectos, con discusiones y logros, todo ello superado gracias a esa gran y rara virtud de tener claro el horizonte. Todos y cada uno en ▶

(Continúa en página 2)

su medida, han entregado su aporte generoso, que esperamos y necesitamos que prosiga, para así seguir robusteciendo esta Sociedad. Hemos contado con el valioso apoyo de las casas farmacéuticas, esperamos continuar con él y aumentar su número para que esta Sociedad presente éticamente el variado arsenal con que el médico y las mujeres pueden contar.

Queremos destacar el meritorio trabajo de la directiva saliente, presidida por el doctor Oscar González, que junto a la labor de la anterior, han permitido colocar la Sociedad en el alto sitio en que se encuentra, llegando a constituir un referente obligado y reconocido en el ámbito nacional e internacional.

Nos proponemos seguir avanzando, agregar nuevas ideas y metas de trabajo.

En lo fundamental, esperamos concretar nuestra consolidación jurídica definitiva. La obtención de la personalidad jurídica se encuentra en su último trámite en el Ministerio de Justicia, es probable que al salir estas líneas seamos ya personas jurídicas con las ventajas y obligaciones que esto conlleva. Se hace necesario una estructura física (secretaría), para lo cual se necesita autonomía financiera formada por el aporte de sus socios, y generación de recursos a través de cursos, asesorías, publicaciones, etc.

Con el fin de facilitar las comunicaciones y difusión continuamos con nuestra casilla 106, correo 10, Santiago. Además, la Secretaría de nuestra Sociedad cuenta con un nuevo número de fax, el (56-2) 341-8403 y con una casilla de Correo Electrónico, pathomer@reuna.cl. Nuestro Secretario, Dr. Patricio Contreras se encuentra instalando la página Web de nuestra Sociedad en Internet, todo lo cual será confirmado en los siguientes números.

Nuestro Vicepresidente Dr. Eugenio Arteaga, llevó a feliz término los trámites que incorporan al Directorio como miembros individuales -y como Sociedad- a la International Menopause Society. Esto nos permite, entre otros beneficios, recibir la revista Climateric.

Una tarea urgente es la entrega de información relativa a la menopausia y a la THR a las usuarias potenciales de ésta, la población de mujeres climatéricas o a punto de serlo, de modo que se constituyan en demandantes de atención especializada. Hasta el momento hemos entregado información a los potenciales oferentes de tratamiento, pero esto es insuficiente si queremos aumentar significativamente la cobertura terapéutica de la mujer. La sociedad se encuentra preparando el material audiovisual necesario para entregar una visión pautada y de fácil comprensión que podrá ser difundido por médicos de nuestras Filiales a lo largo del país.

El financiamiento de las actividades de nuestra Sociedad requiere del aporte de sus socios. Hasta el momento no hemos cobrado cuotas societarias, pero esto se hace necesario, ya que nuestros ingresos por cursos no permiten financiar todas las actividades que deseamos emprender. Esperamos contar con la colaboración entusiasta de nuestros socios, que recibirán de vuelta beneficios mucho mayores que su aporte financiero.

Sin embargo, nuestras tareas son muchas más y, sin pretender jerarquizarlas o agotarlas, pasamos a mencionarlas: constituir frente a las autoridades públicas de Salud, Universidades, Colegio Médico, Industria Farmacéutica y comunidad en general, un apoyo y referente válido en aspectos relacionados con la disciplina; consolidación nacional e internacional del Boletín de la Sociedad; definición del rol de los distintos componentes del equipo de Salud en la atención de la mujer climatérica; entregar nuestra contribución en forma oficial en la propuesta sobre un plan de salud en climaterio; colaboración con otras Sociedades Científicas en temas interdisciplinarios; reforzar y estimular el trabajo de las filiales, recibiendo su aporte científico.

Debemos también, dar forma al trabajo, ya iniciado, de la Ficha Nacional Mínima Común, estimular la actividad de reuniones científicas, continuar con las Jornadas de Trabajo en Regiones. Debemos, también preparar, con la debida anticipación un nuevo Consenso.

Al interior de nuestra Sociedad se debe proceder a una discusión amplia e informada de nuestra relación y compromisos con la Industria Farmacéutica. Debemos también preparar nuestra participación en los Congresos Internacionales, FLACSYM y Mundial de Menopausia, en São Paulo y Yokohama.

Por último debemos mantener a toda la Sociedad informada en forma permanente y oportuna de las diversas actividades que realice y tener una recepción amplia de las inquietudes de los socios.

Todo esto son ideas, proyectos, seguramente existen y se propondrán otros más, para lo cual estamos abiertos. Por estatuto corresponde a la Directiva de la Sociedad ser quien presente estas inquietudes frente a las autoridades.

Todo lo mencionado no es una tarea de uno, ni siquiera de unos pocos, es de todos. Nadie sobra, nadie está exento de tareas, bienvenidas las sugerencias, las críticas, las quejas, los aportes y en general, todo lo que contribuya al engrandecimiento de nuestra Sociedad que es de todos.

Solicito y agradezco, en nombre de todos los integrantes de esta Directiva ayuda y colaboración leal. ■

Resultados falsos positivos en programas de detención de cáncer mamario: Resultados a 10 años



*Dra. Isabel Valdivia Bernstein
Ginecóloga
Clínica CEGEP*

La pesquisa precoz del cáncer mamario ha demostrado proteger de la mortalidad por esta neoplasia en forma significativa. Así, en mujeres mayores de 50 años, un meta-análisis demostró que la pesquisa precoz mamográfica -con o sin examen clínico mamario- se tradujo en una reducción de la mortalidad por cáncer mamario de un 34% con 7 años de seguimiento (Elwood JM et al, Online J Curr Clin Trials, 1993). La sensibilidad (probabilidad de un resultado anormal en presencia de cáncer mamario) de la mamografía de pesquisa es muy alta (90%) en relación al examen clínico (50%), por lo que se ha constituido en la herramienta esencial de la pesquisa precoz. La especificidad de la mamografía (probabilidad de un resultado normal en ausencia de enfermedad) en cambio es aún insuficiente, ya que alrededor de un 10% de las mamografías practicadas en mujeres sin cáncer mamario (resultados falso positivos) sugieren su presencia, provocando ansiedad, exámenes complementarios y biopsias mamarias innecesarias. Joann Elmore et al, de las Universidades de Washington (Seattle) y de Harvard estudiaron el riesgo acumulativo a 10 años de resultados falso positivos de la mamografía y del examen clínico y publicaron recientemente sus resultados (NEJM 1998; 16:1089). Los resultados son perturbadores y deben provocar un cambio de actitud en los clínicos. A continuación se resumen los resultados del estudio y se procede a su discusión y análisis crítico.

Situación presente

El riesgo acumulativo de resultados falso positivos -a lo largo del tiempo- de los métodos de pesquisa de cáncer de mama es desconocido.

Método de estudio

Los autores realizaron un estudio retrospectivo de cohorte de 10 años de duración de detección y evaluación diagnóstica de cáncer mamario en 2.400 mujeres que tenían entre 40 y 69 años de edad al comienzo de la investigación. Fueron considerados como resultados falsos positivos

aquellas mamografías o exámenes mamarios interpretados como indeterminados, como sospechosos de cáncer o que sugirieron una evaluación adicional, en mujeres a las cuales no les fue diagnosticado un cáncer de mama dentro un año de seguimiento. El riesgo acumulativo en el tiempo de falsos positivos fue estimado usando un modelo matemático basado en el teorema de Bayes.

Resultados

Se realizaron un total de 9.762 mamografías y 10.905 exámenes clínicos mamarios con una mediana de 4 mamografías y 5 exámenes clínicos mamarios por mujer, en el período de 10 años.

Del total de las mujeres evaluadas, un 23% tuvo a lo menos un falso positivo mamográfico; un 13,4% tuvo a lo menos un examen clínico mamario falso positivo y un 31,7% tuvo a lo menos un resultado falso positivo para ambos métodos.

El riesgo acumulativo estimado de un resultado falso positivo fue de un 49,1% (95% LC: 40,3-64,1%) después de 10 mamografías y de 22,3% (95% LC: 19,2-27,5%) después de 10 exámenes clínicos mamarios. Las evaluaciones falso positivas indujeron a 870 consultas ambulatorias, 539 mamografías diagnósticas, 186 exámenes ultrasónicos, 188 biopsias y 1 hospitalización.

Los autores estimaron que un 18,6% de las mujeres que no tienen cáncer de mama (95% LC: 9,8-41,2%) van a ser sometidas a biopsias después de 10 mamografías de pesquisa y que un 6,2% (95% LC: 3,7-11,2%) lo serán después de 10 exámenes clínicos mamarios. Por cada US \$100 gastados en detección, se gastaron US \$33 en evaluar los resultados falsos positivos.

Conclusión

Después de 10 años de seguimiento, un tercio de las mujeres sometidas a detección presentaron pruebas anormales que obligaron a una evaluación adicional, aun cuando no

presentaban un cáncer de mama. Se concluye -por lo tanto- que se requiere de técnicas de pesquisa de cáncer mamario que disminuyan estos falsos positivos, manteniendo simultáneamente una alta sensibilidad.

Los médicos deben, con antelación a la mamografía, informar a las mujeres respecto del significativo riesgo de resultados falsos positivos en las pruebas de pesquisa de cáncer de mama.

Análisis crítico

Sin lugar a dudas la mamografía y el examen clínico de las mamas constituyen los pilares fundamentales para el diagnóstico precoz de cáncer mamario.

Las ventajas de la mamografía de pesquisa de cáncer mamario han sido muy documentadas y su eficacia altamente probada, pero las consecuencias de un resultado falso positivo han sido menos evaluadas.

Según datos de la Sociedad Americana de Radiología se registra un 10% de falsos positivos en las mamografías de pesquisa. Según el artículo en discusión, en un período de 10 años de pesquisa (con mamografía y examen clínico), un tercio de las mujeres va a requerir evaluaciones adicionales como resultado de una evaluación falso positiva. El hallazgo de falsos positivos aumenta proporcionalmente con el número de pesquisas realizadas, de modo que después de 10 mamografías el riesgo acumulativo estimado de al menos un resultado falso positivo es cercano al 50%, mientras que el riesgo acumulativo estimado de un examen clínico falso positivo es cercano al 25%, después de 10 evaluaciones.

Si estas cifras se proyectan al universo de pacientes menopáusicas las evaluaciones complementarias necesarias son muy significativas. Por ejemplo, si a 32 millones de mujeres americanas se les somete a una mamografía anual por 10 años, casi 16 millones van a tener a los menos un resultado falso positivo, mientras que unos 7 millones tendrán un resultado falso positivo en el examen clínico.

El número de falsos positivos de la pesquisa mamaria va a depender de la experiencia del radiólogo en la interpretación de las imágenes -así como de la técnica y calidad del equipo usado- y de la experiencia y habilidad clínica del que realiza el examen mamario, de modo que las cifras anteriores no son extrapolables sin mayor análisis a una realidad en particular.

En el trabajo analizado la definición de mamografía falso positiva es muy amplia, ya que se incluyeron signos indirectos y mamografías indeterminadas que sugirieron una biopsia mamaria, así como también mamografías no concluyentes en que se solicitó una evaluación complementaria con otros exámenes, como la ultrasonografía.

Por lo tanto, si la definición de falsos positivos incluye sólo las casos en que se solicitó biopsia, el número de falsos positivos acumulados sería de un 19% después de 10 mamografías y de un 6% después de 10 exámenes clínicos.

En la definición de falso positivo se exige la ausencia de cáncer de mama un año después de la sospecha clínica y/o mamográfica. También habría diferencias en el total de falsos positivos si el corte se ampliara a dos años, con lo que el número de falsos positivos mamográficos podría disminuir de 631 a 624 y el número de falsos positivos en el examen clínico podría descender de 402 a 397.

Por otra parte, los informes mamográficos anormales o sospechosos son más comunes en U.S.A. que en otros países (en U.S.A. el 11% de las mamografías son informadas como anormales, comparado con un 2-5% en Suecia), mientras que la sensibilidad del método no varía entre países. En los países donde existe alta frecuencia de diagnóstico precoz, es obvio encontrar mayor número de mamografías falso positivas. Desafortunadamente la alta sensibilidad diagnóstica del examen mamográfico implica la aceptación de un porcentaje significativo de exámenes falso positivos. Lo que el clínico tiene que tomar en cuenta entonces, es que la probabilidad que una paciente presente una mamografía falso positiva para cáncer mamario se va incrementando a medida que acumula mamografías sucesivas. Lo sorprendente del estudio es que después de 10 mamografías casi la mitad de las mujeres estudiadas presentará un examen falso positivo para cáncer mamario.

Una alternativa obvia para reducir los resultados falsos positivos sería el contar con mamografistas idóneos en el mismo lugar del examen para obtener la inmediata evaluación final, en vez de continuar con controles y evaluaciones posteriores. La realidad -sin embargo- de distintas calidades de los equipos usados y de diferentes grados de experiencia y habilidad de los mamografistas debe ser clara en la mente del clínico, que debe interactuar cautamente con su paciente. Las mujeres sometidas a una mamografía deberían ser advertidas de antemano por su médico respecto de la probabilidad significativa de ocurrencia de resultados falso positivos. Quizás lo más preciso sería indicarles que claramente menos de un 5% de las mamografías con hallazgos sugerentes de cáncer mamario resultan ser acertadas (pobre valor predictivo positivo), mientras que una mamografía negativa para cáncer mamario es acertada casi en el 100% de los casos (altísimo valor predictivo negativo).

En Chile no existen datos confiables de pesquisa mamográfica a nivel poblacional. En una experiencia nacional demostramos que los falsos positivos disminuían en relación a la edad y aumentaban en relación a la densidad mamográfica, o sea mamas con mayor densidad y con imágenes inespecíficas, eran candidatas con mayor frecuencia a estudios complementarios. Esta es una de las razones que determinan el complejo debate relativo al valor de la mamografía de pesquisa en mujeres entre los 40 y 49 años de edad, donde la incidencia de resultados falso positivos es más alto. En cambio, en las mamas de tipo involutivo, propias de la mujer post-menopáusica sin THR, la mamografía y el examen clínico logran su mayor especificidad y sensibilidad. De hecho, no hay discusión sobre la utilidad de la mamografía de pesquisa en mujeres entre los 50 y 69 años de edad. Después de esa edad el valor del examen es debatable. ■

a llegado el momento en que la controversia visceral respecto de THR y cáncer mamario dé paso a una reflexión tranquila de la información científica acumulada, que -como pretendemos mostrar en estas líneas- es tranquilizadora. Es desafortunado que -sin mayor información científica- algunos médicos agiten los temores al cáncer, aconsejando a las mujeres menopáusicas a no iniciar THR o, peor aún, a suspender la THR indicada por un médico calificado. Infundir temor es muy fácil. Una vecina de la paciente puede lograrlo, de modo que cualquier médico va a ser muy exitoso en infundir temor. Pero sólo un buen médico es capaz de llevar tranquilidad y serenidad de análisis a la paciente que debe tomar la decisión de tratarse o no, ya que dispone de información de óptima calidad que puede entregarle en forma sencilla. En este número del Boletín hay una serie de artículos relativos a cáncer mamario que contienen información relevante de mucha actualidad, que le permitirá a nuestros lectores formarse una idea cabal del estado actual del problema.

La THR aumentaría levemente el RR de cáncer mamario

Recientemente el meta-análisis definitivo de la epidemiología observacional (Lancet 1997:350:1047-59) ha concluido que la THR, en lo que a estrógenos se refiere, incrementa el RR de cáncer mamario de las usuarias en un 2,3% por año de uso. Como se discutió en un análisis anterior (Boletín Soc Chil

falso-positivos que reducen su especificidad (probabilidad de un resultado normal en ausencia de enfermedad : resultados verdaderos negativos/total de no afectados).

Como ejemplo, veremos lo que sucede en 5.000 mamografías practicadas en USA a mujeres entre 50 y 54 años:

CANCER MAMARIO		
	Presente 9 (Verdadero Positivos)	Ausente 500 (Falso Positivos)
Positiva		
MAMOGRAFIA		
Negativa	1 (Falso Negativos)	4.490 (Verdadero Negativos)
Sensibilidad : VP / VP + FN		9/9 + 1=90%
Especificidad: VN / VN + FP		4.490/4.490 + 500= 89,97%
Valor Predictivo Positivo: VP / VP + FP		9/9+500= 1,77%
Valor Predictivo Negativo: VN / VN + FN		4.490/4.490 + 1= 99,97%
Exactitud Diagnóstica: VP + VN/VP + VN + FP + FN		9+4.490/9+4.490+500+1= 89,98%

Lo más impresionante del ejercicio anterior es que un 10 % de falsos positivos se traduce en un muy bajo valor predictivo (1,77%) de un resultado mamográfico positivo; en cambio el valor predictivo de una mamografía negativa es casi de un 100%.

Mamografías sucesivas en el tiempo llevan a una notable acumulación de riesgo de resultados falsos positivos. Así, un estudio reciente (NEJM 1998; 338 (16): 1089-96) calculó que el riesgo acumulativo de un resultado falso-positivo de 10 mamografías en una misma paciente fue de 49,1%, contra un 22,3% para 10 exámenes clínicos. Los autores estimaron que entre aquellas mujeres que no tienen cáncer mamario 10 mamografías llevarán a un 18,6% de biopsias innecesarias, contra un 6,2% de biopsias provocadas por 10 exámenes clínicos. El estrés emocional y los gastos secundarios a una pesquisa falso-positiva son considerables. Se requiere urgentemente reducir el porcentaje de falsos positivos de la mamografía.

El 75-80% de los cánceres mamarios son post-menopáusicos y la mamografía anual es más probable que dé resultados falso-positivos antes de los 50 años, de modo que -en general- se recomienda la mamografía anual a partir de los 50 años, hasta que la mujer tenga una expectativa de vida de unos 10 años. La mamografía anual entre los 40 y 50 años es discutible, por la alta incidencia de resultados falso-positivos. En mujeres de alto riesgo puede hacerse cada 2 años. Un dato que el clínico debe conocer es que casi la mitad de los cánceres mamarios diagnosticados mamográficamente corresponden meramente a carcinoma ductal in situ (CDIS), lesión incapaz de metastatizar que tiene alto riesgo de evolucionar a un cáncer mamario. Además, el patólogo tiene severos problemas para diagnosticar esta lesión, con escaso acuerdo entre varios especialistas que observan la misma placa histológica: en 10 placas vistas por 6 patólogos expertos en las que por lo menos uno de ellos diagnosticó CDIS se produjo acuerdo completo en sólo 2 casos.

Estrategias preventivas de cáncer mamario

Están en su infancia y se derivan del conocimiento de los factores de riesgo de cáncer mamario. Es importante recordar que hasta la mitad de los cánceres mamarios no tienen factores de riesgo conocidos. Recientemente el capítulo 23 del libro *Menopausia y Patologías Asociadas* (1998, González, Arteaga y Contreras, editores) fue dedicado al tema. En resumen, se puede pensar que serían útiles la reducción de la ingesta de grasa, la mantención de un peso ideal, la preferencia por la terapia estrogénica oral, la reducción de la exposición a progestinas y de la ingestión de alcohol (a menos de 5 g diarios), así como el posible uso profiláctico de melatonina.

En el Meeting de mayo de 1998 de la American Society of Clinical Oncology se presentaron los resultados preliminares del NSABP Breast Cancer Prevention Trial, un estudio de intervención de doble-ciego en mujeres de alto riesgo de cáncer mamario -de acuerdo al modelo de Gail- en el que un total de más de 18.000 mujeres con un RR promedio 5 de cáncer mamario recibieron placebo o tamoxifeno. En el grupo placebo aparecieron -con un seguimiento promedio de 3,6 años- 154 cánceres mamarios invasivos, contra 85 en el grupo tamoxifeno. Una reducción similar se observó con los cánceres no invasivos : 59 en el grupo placebo vs. 31 en el grupo tamoxifeno. Al parecer el tamoxifeno impidió la aparición solamente de aquellos tumores positivos para receptor estrogénico. De las mujeres incluídas en el ensayo 70 % tenían por lo menos una parienta de primer grado con el antecedente de cáncer mamario, 6 % tenían una historia personal de carcinoma lobular in situ (CLIS, lesión encontrada en una biopsia por azar ya que nunca es palpable y que tienen un riesgo de 1 % anual de desarrollar un cáncer mamario invasivo, generalmente infiltrativo ductal) y 9 % tenían el antecedente de hiperplasia ductal atípica.

En resumen, se han producido avances significativos en el tema tratado. En primer lugar la epidemiología observacional apoya la posibilidad que la THR incremente el RR de cáncer mamario, en una proporción más que aceptable, dados sus beneficios. En segundo lugar, se ha avanzado en el reconocimiento a priori de la mujer de alto riesgo de cáncer mamario, relevante tanto si recibe o no THR, habiéndose desarrollado modelos matemáticos para el efecto, como el de Gail. En tercer lugar, la mamografía, si bien reduce la mortalidad por esta neoplasia, dada su buena sensibilidad (90 %), exhibe una especificidad insuficiente (90 %), lo que da lugar a que exámenes sucesivos incrementen fuertemente el riesgo acumulativo de falsos positivos, provocando estrés y biopsias y gastos innecesarios. Finalmente, de las estrategias preventivas de cáncer mamario, destaca el uso de tamoxifeno en mujeres de alto riesgo, que reduce fuertemente la aparición de cánceres mamarios con receptores de estrógeno positivo, a la vez que reduce la incidencia de fracturas en un 35 %, aunque aumenta a más del doble la incidencia de cáncer de endometrio. Por esta última razón, la NSABP está diseñando un estudio de intervención llamado STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) que comparará la eficacia quimiopreventiva de tamoxifeno con la del raloxifeno sobre el desarrollo del cáncer de mama. La quimiopreención con raloxifeno en el estudio MORE demuestra hasta el momento que el uso de la droga reduce el RR de cáncer mamario en un 74% comparado con placebo, sin diferencias en la aparición de cáncer endometrial. ■

¿Cuáles son los efectos conocidos de los esquemas combinados continuos?



*Dra. Paulina Villaseca Délano
Ginecóloga,
Departamento de Endocrinología
Pontificia Universidad Católica de Chile*

Introducción

En 1942 aparecieron los estrógenos conjugados obtenidos de la orina de yeguas preñadas y se comenzó a indicar estrógenos en mujeres postmenopáusicas para aliviar la sintomatología climatérica, sin asociarlos a una progestina. Luego de varios años de uso, en la década de los 70 se publicaron varios reportes en que se concluía que con esta terapia aumentaba la incidencia de cáncer de endometrio y de hiperplasia endometrial. Sin embargo, a muy corto andar aparecieron estudios que demostraron que el agregar una progestina a la sustitución estrogénica disminuye la incidencia de cáncer de endometrio y de hiperplasia endometrial (HE) por debajo de la incidencia espontánea de estas patologías. Es así que nacieron los esquemas combinados de estrógenos con progestinas. Los esquemas estrógeno-progestina que se administraban inicialmente eran secuenciales (discontinuos o continuos), de manera que la mujer generalmente presenta sangrado uterino por privación de progestina. Además, las dosis del progestágeno necesarias para proteger al endometrio suelen ser causa de sintomatología "premenstrual": depresión, irritabilidad, cefalea, edema, meteorismo, etc. Debido a estos efectos colaterales que disminuyen la adherencia a tratamiento, hace 15 años se comenzó a probar la posibilidad de administrar los estrógenos asociados a una progestina en forma combinada continua. La intención es, por un lado, evitar el flujo rojo por privación y, por otro lado, atenuar los síntomas derivados de la progestina ya que, con su administración diaria, se puede reducir la dosis a la mitad.

Objetivos de los esquemas combinados continuos

En los esquemas combinados continuos (CC) de terapia hormonal de reemplazo (THR) de la mujer climatérica, se administra un estrógeno en la dosis diaria adecuada para lograr los beneficios de éste (alivio de la sintomatología climatérica, prevención de osteoporosis y de enfermedad coronaria), y una progestina diaria en la dosis suficiente para proteger endometrio. Con esta forma de tratamiento es importante evaluar entonces si se logra:

- prevenir el cáncer de endometrio,
- evitar la sintomatología climatérica,

- evitar la sintomatología progestativa,
- mantener la protección del riesgo cardiovascular que otorgan los estrógenos,
- mantener la protección ósea que otorgan los estrógenos,
- modificar el riesgo de cáncer de mama.

Es interesante analizar algunos trabajos realizados por diferentes grupos de investigación en que se consideran algunos de estos aspectos.

Los resultados

Woodruff y Pickar, del Grupo de Estudios de la Menopausia de Estados Unidos, evaluaron a 1.724 mujeres postmenopáusicas sanas y con útero presente, en un estudio de doble ciego, aleatorio y prospectivo. Las separaron en cinco grupos: todas las mujeres fueron tratadas con estrógenos conjugados equinos 0,625 mg/día; dos grupos recibieron acetato de medroxiprogesterona (AMP) en esquema combinado continuo en dosis de 2,5 y 5,0 mg/día cada uno; dos grupos recibieron AMP 5 y 10 mg cada uno, durante 14 días, en esquema secuencial; y un grupo no recibió progestina alguna. Al año de tratamiento se observó que el 20% de las mujeres en el grupo con estrógenos puros desarrolló HE (incluyendo 2 casos de hiperplasia adenomatosa) y hubo un caso de cáncer de endometrio. En los grupos con progestina hubo cinco casos de HE, tres con esquema secuencial (1%) y dos con esquema CC (<1%), todas ellas simples y en los grupos con dosis más baja de AMP. En las mujeres tratadas con AMP hubo un caso de cáncer de endometrio, pero aparentemente no hormonosensible debido a que el endometrio alrededor de la lesión era de tipo inactivo.

Este estudio concluyó que la dosis de 2,5 mg de AMP asociada a estrógenos conjugados equinos 0,625 mg sería la mínima dosis requerida para contrarrestar el efecto proliferativo endometrial de la estrógeno-progestinoterapia combinada continua (Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 1213). Otra publicación del mismo grupo de investigadores analiza el patrón de sangrado en las mismas mujeres del estudio descrito arriba. Observaron que en las usuarias de esquemas CC tanto con 2,5 como con 5,0 mg/día de AMP, al cabo del segundo mes de tratamiento la mitad de las mujeres estaba

en amenorrea, aumentando el porcentaje de mujeres amenorreicas durante el curso del tratamiento. Como se puede observar en la tabla, la amenorrea siempre fue algo mayor en el esquema con más dosis progestativa y, al cabo de un año, se logró la ausencia de sangrado en más del 75% de las mujeres tratadas (Obstet Gynecol 1994; 83: 666).

ESQUEMAS COMBINADOS CONTINUOS-AMENORREA

Duración de tratamiento	Estróg. conj. equinos 0,625 + AMP 2,5 mg/día	Estróg. conj. equinos 0,625 + AMP 5,0 mg/día
Porcentaje de amenorrea (%)		
2° mes	52,1	50,5
5° mes	62,8	72,3
11° mes	75,1	86,6

Cabe destacar que cualquier sangrado activo persistente, o la reaparición de sangrado activo cuando ya había amenorrea obliga a estudiar el endometrio en busca de patología orgánica.

El estudio PEPI

El estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions) es un gran estudio epidemiológico liderado por Trudy Bush, que tiene la finalidad de evaluar específicamente la forma en que interfiere o influye la asociación de la estrogenoterapia con una progestina en relación al impacto sobre diversos efectores de esta terapia. Se trata de un seguimiento de 3 años de 875 mujeres postmenopáusicas agrupadas en forma aleatoria en varios brazos de tratamiento que son: placebo; estrógenos conjugados equinos 0,625 (sin progestina); dos grupos con esquemas combinados secuenciales (ECE 0,625 + 12 días de progestina): uno con AMP 10 mg/día y otro con progesterona micronizada 200 mg/día; y, un grupo con un esquema combinado continuo: ECE 0,625 + AMP 2,5 mg/día.

En cuanto a histología endometrial el PEPI concluye que todos los esquemas con progestina asociada tienen la misma incidencia de hiperplasia endometrial que el grupo placebo, la que es marcadamente menor que en el grupo que recibió estrógenos puros (JAMA, 1996; 275: 370).

Diversos autores han demostrado que los esquemas combinados continuos producen atrofia endometrial.

En cuanto a riesgo cardiovascular se han publicado estudios epidemiológicos que demuestran que el agregar una progestina a la sustitución estrogénica mantiene la protección observada con estrógenos solos en cuanto a incidencia de infarto del miocardio, o de muerte por enfermedad coronaria. Uno de los puntos a evaluar en este aspecto son las modificaciones en el metabolismo lipoproteico.

Udoff publica en 1995 una revisión (Obstet Gynecol 1995; 86: 306) en que analiza 42 publicaciones referentes a esquemas CC en la terapia del climaterio femenino, y realiza un meta-análisis en relación a los cambios del perfil lipídico observados. Esto último con los datos obtenidos en seis trabajos prospectivos, controlados por placebo, y comparativos de los esquemas combinados secuenciales versus los esquemas continuos, entre ellos el PEPI. Concluye que no hay diferencia entre ambas formas de esquemas de THR oral en cuanto a las modificaciones logradas en el patrón de los lípidos.

La progestina no revertiría los efectos estrogénicos

Por otro lado, en cuanto a otros mecanismos de protección cardiovascular, nuestro grupo de investigación ha realizado estudios in vitro que evidencian que la progesterona no revierte el efecto antioxidante inducido por estradiol (en prensa en la revista Menopause). Así también hay un estudio ex vivo en monas castradas en que se midió el tamaño de placas ateromatosas y se vio que era menor tanto en monas tratadas con estradiol puro como en aquellas tratadas con estradiol asociado a progestina.

Es así que, el asociar progestinas a la estrógenoterapia no revertiría la protección cardiovascular otorgada por los estrógenos, si bien falta aún mucho por conocer de los mecanismos involucrados.

En cuanto al impacto de la THR con esquemas combinados continuos sobre la densidad ósea, el estudio PEPI hizo el análisis. Tanto en columna lumbar como en cuello del fémur, todos los grupos de mujeres tratadas mejoraron la densidad ósea en forma equivalente, incluyendo los esquemas CC. Asimismo, la revisión de Udoff analiza nueve publicaciones referentes a este aspecto de los esquemas CC, y -en todos ellos- la densidad ósea se mantuvo o aumentó.

En cuanto a cáncer de mama y este tipo de esquemas no hay estudios.

Por otro lado, Udoff analiza varios estudios de la aceptación de este tipo de esquemas, siendo ésta adecuada, mejorando la sintomatología del déficit estrogénico y con menos sintomatología progestativa.

En resumen

Después de estos puntos enunciados, las conclusiones que publica Udoff en su revisión de los esquemas combinados continuos de THR en la postmenopausia se resumen así:

- tienen buena aceptación por las pacientes
- son efectivos para los síntomas vasomotores
- producen amenorrea (tras un período inicial de sangrado irregular)
- producen atrofia endometrial
- logran cambios favorables en los lípidos circulantes
- logran mantención de la densidad ósea
- faltan datos de impacto a largo plazo sobre: riesgo cardiovascular, atrofia urogenital, riesgo de cáncer mamario y adherencia al tratamiento. ■

Análisis crítico de trabajos científicos

La Sociedad Chilena de Climaterio no tiene posición oficial frente a determinadas controversias o medicamentos. Los artículos publicados son de responsabilidad de cada autor.

Efecto del tamoxifeno sobre la mama en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama

Pérez López L., Villavieja R., Morollon I. European Menopause Journal 4(2): 45-48, 1997.

Abstract

Se realizó un estudio para evaluar los efectos del tratamiento con tamoxifeno sobre la mama contralateral en mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer mamario unilateral. Se compararon las características mamográficas basales (al momento del diagnóstico de cáncer) de la mama contralateral en 66 mujeres postmenopáusicas contra las características radiológicas, en mamografías seriadas, durante el tratamiento con tamoxifeno 20 mg/día al menos por un año (24,8 ± 11,7 meses). Los resultados ilustraron mínimas repercusiones radiológicas en la mama no neoplásica. No se observaron cambios significativos en la densidad mamaria, en las características de la fascia y de los vasos sanguíneos, así como tampoco en dimensiones de los ductos. Los mínimos cambios observados fueron similares a los de aquellos previamente reportados en mujeres postmenopáusicas sanas sin terapia hormonal. Se concluye que las propiedades antiestrogénicas del tamoxifeno no se manifiestan por cambios mamográficos significativos durante el período del estudio.

Análisis crítico

El tamoxifeno constituye en la actualidad la droga antineoplásica más vendida en Estados Unidos. Induce cambios hormonales y mamaros en mujeres en edad fértil, además de ser un inductor de ovulación en mujeres anovuladoras. Puede ser considerada una droga alternativa al estrógeno en la terapia de reemplazo hormonal (SERM). En mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama la terapia con tamoxifeno causa una disminución de los niveles circulantes de gonadotrofinas sin existir acuerdo, en relación a su efecto sobre los niveles de estradiol. Su mecanismo de acción antiproliferativo a nivel de la mama no está aún del todo claro, pero su principal acción es a nivel competitivo con estrógeno por la unión a su receptor. También se le reconoce acción en la modificación de la concentración de polipéptidos autocrinos y factores de crecimiento involucrados en la proliferación celular. El tamoxifeno ha demostrado ser una excelente droga en el tratamiento coadyuvante del cáncer de mama, incluso ha sido utilizado con éxito en forma profiláctica en pacientes con factores de riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, el estudio analizado demuestra que el tratamiento con tamoxifeno por 2 años mostró mínima repercusión radiológica a nivel mamario. Se puede especular que los bajos niveles de estrógeno presentes en la mujer postmenopáusica hacen poco notorios los efectos antiproliferativos del tamoxifeno a nivel mamario, a diferencia de lo que sucede en la mujer premenopáusica. Debemos destacar que la ausencia de modifi-

cación del patrón mamario no implica una falta de acción protectora contra el cáncer de mama, pero descarta la utilidad de realizar mamografías seriadas como método de control del efecto de tamoxifeno.

Dr. Marcelo Bianchi Poblete

Un estudio de estriol intravaginal en mujeres postmenopáusicas con infecciones recurrentes del tracto urinario

Raul Raz, Walter E Stamm. New England Journal of Medicine 1993; 329:753-6.

Abstract

Se investigó a 93 mujeres postmenopáusicas con historia de infecciones urinarias recurrentes en un estudio de doble ciego, aleatorio y controlado por placebo, con la intención de evaluar el efecto de la administración intravaginal de una crema de estriol. Los autores se basan en que la sustitución estrogénica restaura la mucosa atrofica y disminuye el pH vaginal, con lo que podrían prevenirse las infecciones urinarias.

En un seguimiento de 8 meses, 50 mujeres recibieron 0,5 mg de estriol en crema vaginal: diario durante 2 semanas y luego bisemanal; 43 mujeres recibieron placebo en la misma modalidad.

Se tomó urocultivo mensualmente, constatándose una incidencia de infecciones urinarias significativamente menor en el grupo tratado con estriol: 0,5 contra 5,9 episodios. Se midió también el pH vaginal y se tomó cultivos vaginales al ingreso, al mes y a los 8 meses de seguimiento, encontrándose ausencia de lactobacilos en todos los cultivos vaginales antes del tratamiento; éstos reaparecieron ya al mes de tratamiento en el 61% de las mujeres con estriol, lo que no ocurrió en ninguna de las mujeres con placebo. El pH vaginal descendió de 5,5 a 3,8 y la prevalencia de colonización con bacterias entéricas cayó de 67 a 31% en las mujeres con estriol; estos parámetros prácticamente no se modificaron en el grupo placebo (de 67 a 63%).

Se concluye que la administración de estriol intravaginal previene las infecciones urinarias recurrentes en la mujer postmenopáusica, probablemente mediante una modificación en la flora vaginal.

Análisis crítico

Es frecuente encontrarse con mujeres postmenopáusicas de larga data con importante atrofia urogenital e infecciones urinarias y/o vaginales recurrentes y de difícil manejo, dada la rapidez de la recurrencia. Hay diversas maneras de acidificar la vagina en búsqueda de mejorar el ambiente local en defensa de las bacterias entéricas, incluyendo la ingesta de lácteos con bacilos de Döderlain ("cultivados")

que colonizarían estos tejidos por vecindad. El uso de estrógenos, al restaurar la mucosa vaginal, permite la colonización natural con lactobacilos defensores, previniendo las infecciones vaginales y urinarias. La administración local de un estrógeno de baja bioactividad como es el estriol, permite además evitar la reactivación estrogénica del tejido mamario y uterino con sus consecuentes efectos indeseables (mastalgia, proliferación y descamación endometrial), que en la mujer postmenopáusica avanzada constituyen síntomas muy molestos.

Dra. Paulina Villaseca Délano

Modificaciones de los patrones mamográficos con diversos esquemas de hormonoterapia de reemplazo en mujeres postmenopáusicas

Valdivia Bernstein I, Ortega D. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1997; 62(5):336-342.

Abstract

La mamografía constituye el método de mayor sensibilidad en el diagnóstico de cáncer de mama y en especial en las mujeres mayores, con mamas tipo "radiolúcidas". Es de indicación absoluta en mujeres candidatas a recibir THR y para su seguimiento.

La relación entre la THR y el riesgo de desarrollar un cáncer de mama es un tema controversial aún no resuelto. Sin embargo estudios recientes señalan que la THR puede inducir un aumento de la densidad mamográfica (DxMx). El aumento de la DxMx ha sido identificado como uno de los factores asociados a fallas en el Screening de cáncer de mama.

El objetivo de nuestro estudio, realizado en 2 centros mamográficos privados, fue evaluar las modificaciones de la DxMx en 210 pacientes que recibían distintos esquemas de THR durante 1 año de observación. Se dividieron en 7 grupos terapéuticos de 30 pacientes cada uno y se compararon contra un grupo control de similares características. Para cuantificar las modificaciones de la DxMx se usaron los patrones de Wolfe. Considerando los 7 grupos de tratamiento en forma global se obtuvo un aumento de la DxMx en un 32,3%. El grupo tibolona y estriol presentó el menor porcentaje de cambios de la DxMx y fue similar al grupo control sin THR. El mayor porcentaje de aumento en la DxMx se observó en los grupos que recibieron valerianato de estradiol en forma exclusiva o en esquema secuencial con MPA (66,7% y 56,7% respectivamente). El grupo que recibió estrógenos conjugados en forma exclusiva mostró un aumento de la DxMx de un 43% y en el grupo con estrógenos conjugados más MPA secuencial la DxMx aumentó en un 26,7%. El grupo que recibió esquema continuo combinado con valerianato de estradiol más MPA (2,5 mg) evidenció un aumento de la DxMx de un 30%.

Estos resultados señalan la necesidad de agregar al informe Mx los cambios observados en la DxMx como consecuencia de la THR ya que permite al clínico adecuar los esquemas terapéuticos a la respuesta individualizada de cada mujer.

Análisis crítico

Este es un trabajo interesante en sus objetivos de describir los cambios en la densidad mamográfica con los distintos tipos de hormonas utilizadas, pero no permite inferir conclu-

siones sobre una relación proporcional entre la densidad mamográfica y el riesgo de cáncer de mama, ni tampoco sobre la recomendación o exclusión de determinados esteroides.

Como el trabajo se publicó con sólo un año de observación, es indispensable continuar el seguimiento de estas pacientes por un período mayor –deseable por sobre 10 años– para dar un mayor significado y un mejor pronóstico al aumento de la densidad mamográfica con la hormonoterapia de reemplazo. Su importancia radica en que, desde los trabajos de Bland y Buchanan en 1980 y el estudio longitudinal de Stomper et al. realizado en 1990, no hay muchos datos en la bibliografía mundial que objetiven los cambios en el patrón de densidad mamográfica con la terapia hormonal de reemplazo; y como este es uno de los primeros trabajos chilenos en esta área, servirá de referencia nacional.

Dr. Oscar González Campos

Uso de terapia hormonal de reemplazo (THR) en la menopausia en mujeres médicos de Estados Unidos

McNagny SE, Wenger NK y Frank E. *Ann. Intern. Med.* 1997; 127: 1093-1096

Abstract

El uso de THR en mujeres postmenopáusicas en todo EE.UU. es de 24% en promedio, existiendo notorias diferencias regionales (8% en Massachusetts y más de 40% en la costa oeste). Esas diferencias pueden, en parte, reflejar distintos criterios médicos respecto a THR.

El presente estudio comprendió a 1.466 doctoras participantes del estudio "Women Physicians' Health Study" (WPHS) a quienes se interrogó por correo. De todas las encuestadas un 47,7% estaban usando THR. Si esta cifra se desglosa por grupos etarios, el uso de THR era de 59,8% en la quinta década, 49,4% en la sexta década y 36,4% en la séptima década ($p < 0.001$). En un modelo de regresión logística ajustado, las usuarias actuales eran con más frecuencia ginecólogas, más jóvenes, blancas, sexualmente activas, usuarias previas de anticonceptivos, histerectomizadas y sin historia personal de cáncer de mama. Los autores concluyen que las doctoras tienen una mayor tasa de uso de THR en relación a lo reportado en una investigación a nivel de todo EE.UU. Esto pudiera presagiar un mayor uso de THR en el futuro.

Análisis crítico

Este es un trabajo muy bienvenido y oportuno. El hecho que las doctoras de EE.UU. utilicen THR en esta alta proporción sugiere fuertemente que ellas están convencidas de los beneficios de la terapia hormonal en la postmenopausia. Esto probablemente significa que estas doctoras tienen una actitud también favorable a indicar THR, lo que es importante si se considera que uno de las causas frecuentes de suspensión de THR, al menos en nuestro medio, es la recomendación en tal sentido dada por otro médico, diferente al que prescribió la terapia. ¿Qué pensarán las doctoras chilenas respecto a la THR?. Esperamos que alguien se entusiasme a repetir un estudio semejante a éste en nuestro medio. ■

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

**OSTEOPOROSIS**

Ediciones Novartis Chile S.A.

Dr. Hugo Pumarino Carte

Hasta los últimos días de su vida el Dr. Hugo Pumarino Carte trabajó intensamente, con gran esfuerzo, cariño y rigor, en la preparación de este libro. Además de actualizar y sistematizar la información, presenta en forma atractiva para los médicos de todas las especialidades, un tema que lo apasionó y al que le dedicó gran parte de su tiempo, trabajo e investigación: la osteoporosis.

La primera publicación de esta monografía se hizo en 1992, conservándose en esta nueva edición sólo los aspectos clásicos de la anterior, habiendo sido escrita su mayor parte en forma totalmente nueva y actualizada. Cada capítulo trae sus propias referencias que más que ser exhaustivas, pretenden afirmar lo expresado en el texto y guiar al lector en la profundización de los temas. Se incluye un número de referencias publicadas por el Dr. Pumarino y sus colaboradores, para respaldar con la experiencia práctica el conocimiento entregado.

Este libro permite que el Dr. Pumarino siga estando presente entre sus colegas; y contribuirá a incentivar a las generaciones futuras de médicos para que continúen el camino de su autor, integrando el conocimiento sólido, la experiencia clínica y la investigación para un mejor servicio al enfermo, fin que el Dr. Pumarino siempre privilegió con gran cariño y profundidad.

La Dra. Sofía Oviedo, su discípula y colega del Hospital Clínico de la Universidad de Chile, colaboró en la edición y realizó las correcciones finales que el Dr. Pumarino ya no pudo hacer. ■

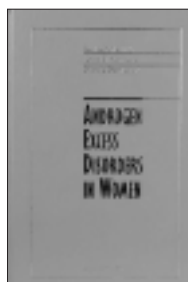
**ESTROGENS AND ANTIESTROGENS
BASIC AND CLINICAL ASPECTS**

Lippincott - Raven Publishers, USA

Editores: Robert Lindsay, David W. Dempster, Craig Jordan

Publicado en 1997, este libro fue escrito por 24 prestigiosos académicos. Consta de 17 capítulos en los cuales se revisan aspectos generales de la acción de estrógenos en los diferentes órganos blanco, incorporando en muchos casos una revisión muy apropiada de conceptos básicos.

Lo novedoso es que 8 de los 17 capítulos se refieren específicamente al efecto de los antiestrógenos o SERMs en distintos tejidos e incursionan en el análisis del conocimiento actual respecto al mecanismo de acción de estos compuestos tan particulares. Es un libro especialmente dedicado a fisiólogos y clínicos y creemos que es una buena contribución a los estudiosos en este campo. ■

**ANDROGEN EXCESS
DISORDERS IN WOMEN**

Lippincott-Raven, 1997

R. Azziz, J.E. Nestler, D. Dewailly, editores

Este libro, de un poco más de 800 páginas, se dividió en 12 secciones, cada una a cargo de uno de los editores, en las que se tratan los más variados aspectos del hiperandrogenismo femenino, desde los más básicos a los más prácticos. Los capítulos están escritos por autores de todas partes del mundo, muchos de ellos líderes en

sus respectivos campos. Si bien el libro sufre de alguna falta de unidad de enfoque, esto representa las variadas ideas e hipótesis de trabajo de sus muchos autores. Posiblemente sea en la actualidad el libro que reúna más información en el tema del hiperandrogenismo en la mujer. Será de gran utilidad para el endocrinólogo, el ginecólogo y el dermatólogo, médicos que se encargan de resolver las necesidades clínicas de las pacientes hiperandrogénicas. Los Drs. Ricardo Azziz (uruguayo) y John Nestler (norteamericano), amigos nuestros que nos visitaran en el Panamericano de Endocrinología de 1994, pueden estar orgullosos de su esfuerzo, realizado en conjunto con el endocrinólogo francés Dr. Didier Dewailly. ■

Santiago

7-8 de agosto de 1998

VI Congreso de la Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral

Hotel Hyatt

Informaciones e inscripción:

Dra. Marina Arriagada

Teléfono: 251 9004 251 9005

Santiago

1-29 de agosto de 1998

Dislipidemias en la Práctica Clínica

Hotel Hyatt

Informaciones e inscripción:

Dr. Eugenio Arteaga y Dr. Felipe Pollak

Teléfonos: 870 7351- 870 7336

Concepción

27-28 de noviembre de 1998

Sociedad Chilena de Climaterio

Simposio Internacional de Climaterio y Menopausia

Secretario Ejecutivo: Dr. Luis Cuitiño Gaete

Informaciones e inscripción:

Hospital Naval de Talcahuano Teléfono (41) 225030

Edimburgo, UK

16-17 de julio de 1988

Simposio Anual de la British Menopause Society

Herriot Watt University

Informaciones e inscripción:

Mr. F.A. Patterson

Fax: (44 1628) 474042

Sao Paulo, Brasil

26-28 de octubre de 1988

II Congreso de Flascym

Informaciones e inscripción:

Presidente: Dr. Nilson Roberto de Melo

Teléfonos: 542 2600 - 542 2654