



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° 2 - junio 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. Blumel 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
- 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

Editoriales	1	www.climaterio.cl
	2	Objetivos educacionales
Artículos	3	Experiencias clínicas con Raloxifeno
	5	Recomendaciones dietéticas en las dislipidemias
	7	La calcitonina y los bisfosfonatos potencian la acción de los estrógenos en el hueso
	8	El hipostrogenismo es el elemento fundamental de la osteoporosis tipo I y II en la mujer y participa en la osteoporosis masculina
El debate de hoy	10	Cáncer mamario familiar y THR
La menopausia en Chile	12	Embarazos en la postmenopausia
Revisión bibliográfica	13	Análisis crítico de trabajos científicos
Actividades científicas	15	Futuros cursos y congresos
Libros	15	Extranjeros
Nuestra Sociedad	16	Actividades de nuestros socios y de la sociedad.

Palabras del Secretario General

www.climaterio.cl

Una meta que nos propusimos al asumir el cargo fue desarrollar una página Web en la Internet. A primera vista parece haber una larga lista de tareas más prioritarias que ésta. Sin embargo, al conocer la Internet uno se da cuenta que es un gran vehículo de información y comunicación, y pretendemos usarlo como tal: para que los socios se comuniquen con la Directiva, para que se comuniquen entre sí y para que accedan a material médico de primera, de gran actualidad, sin costo, incluyendo Medline gratis.

Pero también nuestra página Web tendrá una sección abierta a la comunidad, "Para la Mujer", que entregará en forma sencilla información a las mujeres, relativa a cómo enfrentar su climaterio para transformarlas en potenciales demandantes de THR, en vez de pacientes pasivas a las que meramente se les ofrece tratamiento.

Una sección de gran utilidad será la de "Enlaces Científicos", que comunicará con las grandes revistas médicas mundiales y con algunos sitios como



Dr. Patricio Contreras Castro
Endocrinólogo
Clínica Alemana

son el NIH, el National Cancer Institute, el Breast Cancer On-Line y otros. En muchos sitios se puede acceder a archivos PDF de los artículos científicos, con la extraordinaria ventaja que retienen gráficos y formato del original. Sólo se debe obtener el Acrobat Reader, programa gratis desde adobe.com en la Internet para visualizarlo e imprimirlo.

Habrà una sección que se llamará "Boletín Web" que publicará una serie de artículos publicados en el Boletín de nuestra sociedad y otros adicionales escritos por distintos autores. También

tendremos un "Foro de Conversación", abierto a todos, incluido el público en general. Otra sección se dedicará a nuestros auspiciadores, laboratorios farmacéuticos de investigación, donde se ofrecerá información respecto de ellos, sin propaganda, así como los enlaces a sus propios sitios Web.

En fin, es con grandes esperanzas que se ofrece nuestra página Web a toda la comunidad. Es nuestra cara a Chile y al mundo. Su futuro y utilidad depende del esfuerzo mancomunado de todos nosotros. ■

Objetivos educacionales

Existe preocupación en nuestra sociedad porque pese a que todos los trabajos de investigación demuestran que la Enfermedad Cardiovascular es la primera causa de muerte en las mujeres postmenopáusicas, este importante hecho es ignorado por la mayoría del público.

Es necesario programar objetivos educacionales que se difundan a través de los medios, para que la población femenina postmenopáusica comprenda que, en el momento actual, su mayor riesgo lo constituyen los problemas arteriales.

Estudios realizados en el National Heart and Lung Institute y en el Royal Brompton Hospital, de Londres, demuestran que incluso hay un sesgo médico en el manejo de los pacientes cuando son mujeres.

Ellas son referidas más tardíamente que los hombres a los centros de cardiocirugía, se les practican menos exámenes especializados e intervenciones quirúrgicas, aun cuando en general, presentan enfermedad cardíaca más severa. Se estima que esta situación se origina en la arraigada creencia cultural de considerar los problemas cardiovasculares como esencialmente masculinos.

Así, en similares condiciones, las mujeres tienen peor pronóstico en la cirugía de by-pass que los hombres; presentan más mortalidad, debido probablemente a que son intervenidas a una mayor edad y con un mayor daño cardíaco que los hombres, sumado a esto que el tamaño de las arterias coronarias femeninas es menor. Así, la mortalidad al año después de un infarto del miocardio es de 40% para las mujeres y de un 30% para los hombres.

En Chile, el 26,6% de las mujeres postmenopáusicas muere de Enfermedad Cardiovascular, cifra que supera al conjunto de todos los cánceres femeninos –cáncer de vesícula biliar, de estómago, de cuello uterino y broncopulmonar– que suman un 10,4% como segunda causa de muerte y superior en 12 veces al cáncer de mama que alcanza en nuestro país a un 2,2%.

El Estudio de Framingham reveló que la incidencia de Enfermedad Cardiovascular varía, a igual edad, de 1,7 a 6,8 por mil, por el sólo hecho de presentar su menopausia. Si consideramos los casi 2 millones de mujeres menopáusicas que hay en Chile, por lo menos 700 mil están desarrollando una Enfermedad Cardiovascular y alrededor de 535 mil morirán por esta causa, a menos que hagamos algo.

De los factores conocidos de riesgo cardiovascular, los más estudiados son la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la obesidad y el cigarrillo.

La hipertensión arterial es uno de los factores de riesgo más importante y prevalente. Los estudios de J. Staessen et al en



Dr. Oscar González Campos
Departamento de Obstetricia y Ginecología
Hospital Clínico Universidad de Chile

Berlín, establecen que la menopausia quirúrgica determina significativamente, cifras más altas de hipertensión diastólica que la menopausia natural; a su vez Peter Collins, en Londres, demostró que las mujeres que desarrollan una hipertensión arterial, presentan un riesgo de infarto mucho mayor que los hombres hipertensos de la misma edad.

A partir del hecho de que las diabéticas tienen el doble del riesgo para desarrollar infarto que las no diabéticas de la misma edad, es muy importante considerar que en Chile la diabetes mellitus se ha incrementado considerablemente en los últimos años y representa la quinta causa de muerte en mujeres postmenopáusicas, el 3,2%, con una muy

elevada proporción de hospitalizaciones. Los trabajos de I. Godsland y D. Crook en el Wynn Institute de Londres concluyen que el hipoestrogenismo postmenopáusico reduce la secreción pancreática, aumenta la vida media de la insulina y tiene efectos progresivos sobre la insulinoresistencia.

La obesidad constituye otro grave problema en la postmenopausia, ya que por cada kilo sobre el peso ideal, el riesgo de muerte por infarto aumenta en 2%. Si por cada 10 kgs. de sobrepeso el riesgo de muerte sube en un 20%, es fundamental informar a la población sobre el estudio de Antonio Arteaga que demuestra que el 50,3% de las mujeres chilenas entre 45 y 64 años son obesas, todas con un sobrepeso mucho mayor de 10 kgs.

El conocido efecto del cigarrillo sobre el colesterol y daño coronario, se basa en el mecanismo de la desnaturalización de los estrógenos –los que produce o ingiere la mujer– a 2-hidroxiestrógenos, metabolitos que tienen una actividad estrogénica mínima y que son rápidamente eliminados de la circulación. O sea, la mujer al fumar está destruyendo el beneficio preventivo de sus propios estrógenos.

En el importante objetivo de reducir la enfermedad cardiovascular, se concluye –de 24 estudios mundiales realizados con más de 75 mil mujeres– que los mejores resultados se obtienen con el uso prolongado de los distintos tipos de estrógenos, administrados por un plazo mínimo de 10 a 15 años.

Si estos hechos constituyen una evidencia, es nuestra responsabilidad responder ¿por qué la mujer no acude antes al médico?

Las estrategias educacionales a través de los medios de comunicación social, deben estar dirigidas a prevenir o tratar fundamentalmente la diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial, dislipidemias, sedentarismo y tabaquismo. Advertir sobre los factores de riesgo de aterosclerosis. Dar a conocer los efectos de la menopausia como un factor independiente de riesgo de patología arterial. Finalmente, recomendar la terapia hormonal de reemplazo como una de las más efectivas en la prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. ■

Experiencias clínicas con Raloxifeno



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

En Diciembre de 1997 la FDA aprobó la terapia con Raloxifeno (RLX) para la prevención de osteoporosis en la mujer postmenopáusicas. Este fármaco es de la familia de trifeniletílenos que antes llamábamos antiestrógenos (Ej.: Clomi-feno, Tamoxifeno). Con Tamoxifeno aprendimos que, si bien en mama su acción antiestrogénica lo hace un importante coadyuvante en la terapia del cáncer de mama, y más recientemente una adecuada arma de profilaxis contra el desarrollo de cáncer mamario, su acción en otros tejidos es estrogénica (endometrio, lípidos y hueso). Es así que a este grupo de compuestos actualmente se les denomina SERMs (Selective Estrogen Receptor Modulators).

Acciones de Raloxifeno en distintos tejidos

Diversos estudios comprueban que, a diferencia de Tamoxifeno, el RLX tiene acción antiestrogénica en el útero, tanto in vitro como in vivo. En 13.316 mujeres tratadas con RLX en diversos estudios, se ha observado un riesgo relativo de cáncer de endometrio de 0,12 al cabo de 12 meses de tratamiento (IC 0,02 - 0,75). La incidencia de sangrado genital es igual a la de los grupos placebo, el grosor endometrial medido por ecografía no varía en el tiempo y estudios con biopsia de endometrio muestran mantención de la atrofia endometrial.

Varios trabajos in vitro revelan una acción protectora de RLX contra el cáncer de mamas. Estudios recientes sugieren que también existe protección in vivo contra el cáncer de mama; sin embargo, aún hay poco tiempo de seguimiento que permita confirmar estos hallazgos.

Delmas P y cols. (N. Eng. J. Med. 1997; 337: 1641-87) describen los resultados de un estudio con RLX en que se analizan sus efectos sobre la densidad ósea, perfil lipídico y endometrio. Es un seguimiento de 601 mujeres postmenopáusicas durante 24 meses, controlado por placebo y doble ciego. Las mujeres recibieron RLX en dosis de 30,

60, ó 150 mg/día, o placebo, y un suplemento de calcio (400 - 600 mg/día). Los grupos eran similares en edad, tiempo de postmenopausia, índice de masa corporal, densidad ósea basal y colesterol total basal. Se evaluó la concentración sérica de lípidos y marcadores bioquímicos de remodelación ósea cada 3 meses, y densidad ósea y grosor endometrial cada 6 meses.

En relación a los cambios obtenidos en el perfil lipídico, en la Tabla 1 se muestran los resultados obtenidos con placebo y con la dosis de 60 mg/día de Raloxifeno, que es aquella que se sugiere utilizar en la práctica clínica.

Se puede observar que el colesterol total y LDL disminuyen significativamente con RLX (comparado con el grupo placebo), cambio observado ya a los 3 meses de tratamiento y mantenido en el transcurso de los 24 meses de seguimiento; HDL y triglicéridos no muestran cambios significativos.

Los marcadores de recambio óseo (fosfatasas alcalinas óseas, osteocalcina y telopéptido-C del colágeno tipo I/ creatinina urinaria) disminuyeron durante los primeros 6 a 9 meses de tratamiento, alcanzando valores similares a los de mujeres pre-menopáusicas y permaneciendo estables desde entonces. Este efecto antirresortivo se tradujo en una mejoría de la densidad ósea significativa tanto en hueso trabecular como cortical, como se puede observar en la Tabla 2.

En este estudio se observó también que el grosor endometrial no varió durante el estudio.

En cuanto a efectos colaterales, en todos los grupos hubo igual número de mujeres que refirieron algún efecto adverso o que abandonaron el estudio. Asimismo, tanto en el grupo tratado con 60 mg/día de RLX como en el grupo placebo, se reportó la misma incidencia de mastalgia (3,3% y 2,0%, respectivamente) y de presencia de flujo rojo (3,0% y 2,2%, respectivamente). En cuanto a la inci-

dencia de bochornos, éstos son más frecuentes con RLX que con placebo (26,3% vs 22,7%, respectivamente).

Por otro lado, la sintomatología urogenital derivada del déficit estrogénico ocurre en forma similar en mujeres tratadas con RLX y en aquellas seguidas con placebo.

Ya están apareciendo reportes que comparan RLX con esquemas de sustitución estrogénica en mujeres postmenopáusicas. Walsh B y cols. (JAMA 1998; 279: 1445-51) evaluaron el efecto de RLX sobre marcadores de riesgo cardiovascular y los compararon contra placebo y contra Terapia Hormonal de Reemplazo (THR) (estrógenos conjugados equinos 0,625 mg/día + acetato de medroxi-progesterona 2,5 mg/día). Se muestra que RLX reduce LDL, lipoproteína (a) (Lp(a)) y fibrinógeno, aumenta HDL subfracción 2, y no modifica los triglicéridos; todos éstos son efectos protectores para el sistema cardiovascular. Sin embargo, su efecto sobre HDL2 y Lp(a) (marcadores de protección cardiovascular más importantes del perfil lipídico) es menor que con THR. Los autores concluyen que debe evaluarse si estos efectos bioquímicos favorables se asocian o no a protección contra la enfermedad cardiovascular.

Hay otros factores cardiovasculares que se han analizado en relación a RLX: se ha demostrado que tiene acción antioxidante y que reduce la acumulación de colesterol en aortas de conejos con dieta rica en colesterol. Estos aspectos sugieren una acción protectora del RLX sobre el sistema cardiovascular. En el futuro se deberá estudiar si RLX mejora los índices de mortalidad o morbilidad cardiovascular.

En cuanto a enfermedad tromboembólica, las mujeres tratadas con RLX 60 mg/día tuvieron un aumento del riesgo de 2- 3 veces sobre el de la población general, similar al riesgo en mujeres tratadas con estrógenos.

Conclusión

En resumen, en la búsqueda de terapias para el climaterio femenino que logren los conocidos efectos beneficiosos de los estrógenos sin sus efectos indeseables (tensión mamaria, sangrado vaginal, riesgo de cáncer de mama y de endometrio), y que permitan entonces una mejor adherencia a tratamiento, se ha llegado a los SERM's. De estos, el Raloxifeno en dosis de 60 mg/día ha demostrado su capacidad para evitar la pérdida de masa ósea. Es así que la Food and Drug Administration aprobó su uso en Estados Unidos en mujeres postmenopáusicas para la prevención de osteoporosis. Es necesario aún evaluar si realmente disminuye el riesgo de fracturas en las mujeres tratadas con RLX durante tiempo prolongado.

En el aspecto cardiovascular, el RLX produce un efecto beneficioso en las lipoproteínas y tiene acción antioxidante de LDL lo que hace planteable que reduzca las enfermedades cardiovasculares, situación que debe ser estudiada en profundidad.

Por otro lado, hasta ahora los resultados en cuanto a ausencia de estímulo endometrial y mamario son prometedores, esperándose un efecto protector contra el cáncer de endometrio y de mama. Actualmente hay estudios en curso para evaluar estos aspectos.

Sin embargo, la sintomatología climaterica derivada de la atrofia urogenital y los bochornos no es mejorada por RLX, a diferencia de lo que sucede con estrógenos.

Por último, no debemos olvidar la posibilidad de enfermedad tromboembólica como morbilidad posible con este tratamiento, que, si bien es tan baja como con estrógenos, debemos estar atentos a su contraindicación en mujeres con historia de eventos tromboembólicos o con factores predisponentes para esta enfermedad. ■

Tabla 1.

Cambio porcentual promedio desde la basal en las concentraciones séricas de lípidos en mujeres postmenopáusicas tratadas con Raloxifeno o Placebo durante 2 años.

Lípido sérico	Placebo	Raloxifeno 60 mg/día
Colesterol Total	-1,2±0,8	- 6,4±1,1*
LDL	-1,0±1,5	-10,1±1,4*
HDL	-4,7±1,0	- 3,7±0,8
Triglicéridos	0,0±2,1	3,2±3,1

Promedio ± Desviación Estándar

* Valor con diferencia significativa en relación a placebo (p<0,05)

Delmas P y cols. N. Eng. J. Med. 1997; 337: 1641-87

Tabla 2.

Cambio porcentual promedio desde la basal en la densidad mineral ósea en mujeres postmenopáusicas tratadas con Raloxifeno o Placebo durante 2 años.

Ubicación	Placebo	Raloxifeno 60 mg/día
Col. lumbar	-0,8±0,3	1,6±0,3*
Cadera total	-0,8±0,3	1,6±0,2*
Cuello fémur	-1,3±0,3	1,2±0,3*
Cuerpo total	-0,6±0,2	1,4±0,2*

Promedio ± Desviación Estándar

* Valores significativamente diferentes en relación a placebo (p<0,03).

Delmas P y cols. N. Eng. J. Med. 1997; 337: 1641-87

Recomendaciones dietéticas en las dislipidemias



Dr. Felipe Pollak C.
Departamento de Nutrición y Diabetes
Pontificia Universidad Católica de Chile

Se define como Dislipidemias a aquellas alteraciones en los niveles de lípidos plasmáticos que conllevan riesgos para nuestra salud. En general estas alteraciones se asocian con 2 enfermedades: la Cardiopatía Coronaria Aterosclerótica y la Pancreatitis Aguda (específicamente en el caso de Hipertrigliceridemias graves).

Factores etiológicos en las dislipidemias

En su etiología participan 3 factores: genéticos, patologías asociadas y ambientales. Entre los factores ambientales, el más importante es la dieta, la que puede llevar a un trastorno en las concentraciones de lípidos, por exceso en la ingesta de algunos nutrientes o bien gatillando alteraciones genéticas específicas. Dentro de ella podemos distinguir varios aspectos específicos: 1) ingesta de calorías totales, 2) ingesta de colesterol, 3) calidad y cantidad de grasas, 4) tipo de hidratos de carbono (complejos y refinados), 5) fibra dietética soluble y 6) alcohol. Es conocido que algunas poblaciones que presentan características específicas de su dieta, muestran diferentes tendencias en su morbi-mortalidad coronaria. Por ejemplo, las poblaciones americanas y nórdicas que tienen altas ingestas de colesterol y grasas saturadas (constituyentes habituales de la popular comida "chatarra") tienen las más altas tasas de esta enfermedad; por el contrario, las poblaciones esquimales, con ingestas elevadas de grasas poliinsaturadas tipo omega 3, y las poblaciones mediterráneas, con alto consumo de grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas y un moderado consumo de alcohol presentan las menores tasas de morbi-mortalidad cardiovascular. De lo expuesto podemos deducir la importancia de la dieta en la génesis y en el tratamiento de las Dislipidemias, de tal manera, que en la actualidad se considera pilar fundamental en la prevención primaria y un factor coadyudante del tratamiento farmacológico en la prevención secundaria de eventos coronarios.

Influencia de la dieta en la patogenia de las dislipidemias

1. Ingesta de calorías totales: Un aporte calórico por sobre los requerimientos lleva a un sobrepeso, el cual se asocia a un incremento de los triglicéridos y una reducción de los niveles de C-HDL séricos.
2. Ingesta de colesterol: El colesterol se encuentra principalmente en el reino animal, por lo tanto, prácticamente los alimentos vegetales son libres de él. Si bien, el organismo de un individuo sano puede mantener los niveles de colesterol séricos en rangos aceptables regulando su síntesis y

catabolismo, individuos con consumo excesivo o defectos genéticos en su metabolismo, pueden tener elevaciones significativas de su colesterol en relación a altas ingestas de éste.

3. Calidad y cantidad de grasas: Existen 3 tipos de grasas, según el n° de dobles enlaces que presenten en su molécula: monoinsaturadas, poliinsaturadas y saturadas. Las grasas de tipo saturadas se encuentran exclusivamente en el reino animal (con excepción del aceite de coco), y principalmente en aquellos alimentos que también son ricos en colesterol. Las grasas poliinsaturadas y monoinsaturadas son generalmente de origen vegetal, a excepción de las grasas poliinsaturadas del tipo omega 3 que se encuentran en los pescados, y que se asocian con una reducción de los niveles séricos de triglicéridos en ayunas y post-prandial. Las grasas monoinsaturadas (por ejemplo, el aceite de oliva) se asocian con menores niveles de colesterol total y elevaciones de los niveles de C-HDL séricos. Estas grasas insaturadas pueden ser también clasificadas según la orientación espacial de sus dobles enlaces (isómeros), en *cis* y *trans*. Las grasas naturales tienen en general la orientación *cis*, las *trans* pueden derivar de la leche y sus derivados y de carnes de rumiantes, y en forma destacada de la hidrogenación de aceites (margarinas y mantecas hidrogenadas). Tanto las grasas saturadas como aquellas insaturadas del tipo *trans* se comportan elevando los niveles de colesterol total, específicamente de su fracción LDL.

4. Tipo de hidratos de carbono: Existen 2 clases: complejos (ej. almidón) y refinados (ej. sacarosa). Una alta ingesta de hidratos de carbono, específicamente de la clase refinados, se asocia con niveles séricos elevados de triglicéridos y bajos de C-HDL.
5. Fibra dietética soluble: Se encuentra en verduras y frutas, en las leguminosas y en la avena. Se asocia con reducción de colesterol total y C-LDL y una atenuación de la lipemia postprandial.
6. Alcohol: Su efecto es controversial. Los estudios poblacionales indican que la morbi-mortalidad coronaria es menor en países con consumo moderado (por ej. Francia, Italia), probablemente mediado por un aumento en los niveles de C-HDL y por su efecto antioxidante. Sin embargo, no es recomendable el alcohol en pacientes obesos, por su alto aporte calórico y por el aumento de trigli-

céridos que inducen. Por ahora, sólo es posible recomendar un consumo moderado (2 copas de vino al día, por ejemplo), en individuos que ya tengan este hábito, siempre que no sean obesos o hipertriglicéridémicos.

Clasificación de las dislipidemias

1. Hipercolesterolemia aislada: Existe aumento de colesterol total y C-LDL. Los niveles de triglicéridos son normales y el C-HDL puede ser normal o encontrarse levemente disminuido.
2. Hipertrigliceridemias: Existe sólo aumento de los triglicéridos; si éste es muy severo, los niveles de colesterol total pueden estar levemente aumentados. Generalmente el C-HDL es bajo.
3. Dislipidemias mixtas: Existe aumento tanto de colesterol total, triglicéridos y C-LDL. Frecuentemente C-HDL esta disminuido.
4. Déficit aislado de C-HDL: Es poco frecuente, generalmente tiene un factor etiológico genético importante.

Debemos recordar que en estas patologías, cuando el defecto genético es predominante (defecto en síntesis o catabolismo de las lipoproteínas), es muy poco probable la corrección del problema mediante cambios dietéticos; en estos casos se requiere de farmacoterapia. Algo similar es aplicable para la prevención secundaria de eventos coronarios. En estos pacientes se exigen niveles de lípidos extremadamente bajos (C-LDL < 100, Tgs < 160 y C-HDL > 45), lo que es prácticamente inalcanzable sólo con dieta, siendo la farmacoterapia fundamental. También se debe insistir en que la dieta debe ser individualizada y progresivamente intensificada, lo que mejora la adhesión del paciente a nuestras indicaciones.

Medidas terapéuticas generales en dislipidemias

- Corrección de la obesidad.
- Reducción de las grasas en la dieta a < 30% de las calorías totales y
- Promover la actividad física periódica.

Medidas dietéticas específicas para cada dislipidemia

1. Hipercolesterolemia aislada: En estos casos se recomienda restringir la ingesta de las grasas saturadas a < 10% de las calorías totales y el colesterol a < 200 a 300 mgs/día. En casos de prevención secundaria y en aquellos más severos las restricciones pueden llegar a < 7% de calorías totales como grasas saturadas y < 100 a 150 mgs de colesterol/día. Se promueve el cambio de estas grasas por poli y monoinsaturadas, principalmente estas últimas por su capacidad de elevar los niveles séricos de C-HDL. También es útil preferir el consumo de hidratos de carbonos complejos y alimentos ricos en fibra soluble.
2. Hipertrigliceridemia: La principal medida es la restricción de calorías totales, ya que existe una marcada asociación con obesidad, y la supresión de los hidratos de carbono refinados. Es recomendable preferir el uso de grasas poli y monoinsaturadas y restringir el alcohol de la dieta. Debe promoverse el uso de fibra soluble, y en casos en que exis-

ta hiperquilomicronemia deben reducirse las grasas a < de un 10% de las calorías totales y suprimir el alcohol.

3. Dislipidemias mixtas: Se indica una combinación tanto de las indicaciones del punto 1 como 2.
4. Déficit aislado de C-HDL: Es de difícil manejo, tanto dietético como farmacológico. La principal medida, en mi opinión, es la actividad física periódica y en forma secundaria el uso de una mayor proporción de grasas monoinsaturadas, reduciendo paralelamente las del tipo saturadas, con el fin de mejorar la razón C-total / C-HDL. Si el paciente tiene un hábito alcohólico moderado (1 a 2 copas de vino / día) es recomendable mantenerlo. La promoción de la ingesta de alcohol en individuos que no posean este hábito es discutible.

Las indicaciones puramente dietéticas y no farmacológicas deben mantenerse por un máximo de un año en individuos con bajo riesgo cardiovascular y 6 meses en aquellos de alto riesgo. Posterior a este lapso de tiempo, si no se consiguen los resultados esperados debemos actuar farmacológicamente. En individuos coronarios se promueve desde el inicio una dieta estricta y fármacos, según la clase de dislipidemias que presenten. ■

Fuentes de nutrientes importantes en Dislipidemias

Colesterol

Carne de cerdo y cordero
Cortes de vacuno ricos en grasas
Vísceras e interiores
Yemas de huevo y mayonesa
Embutidos y cecinas
Mariscos rojos (centolla, erizo, camarón, jaiba, langosta)
Lácteos, como leche entera, cremas lácteas, mantequilla, margarina y manteca.

Grasas saturadas

Grasas de las carnes
Derivados lácteos
Aceite de coco
Aceite de origen no vegetal

Grasas poliinsaturadas

Aceites vegetales (pepa de uva, maravilla), frutos secos, pescados (omega 3).

Grasas monoinsaturadas

Aceite de oliva, aceitunas, paltas.

Hidrato de carbono complejos

Frutas, verduras, legumbres y cereales, avena y salvados (fibra soluble).

Hidratos de carbono refinados

Sacarosa (dulces y golosinas), fructosa (algunos productos "diet").

La calcitonina y los bisfosfonatos potencian la acción de los estrógenos en el hueso

La terapia hormonal de reemplazo (THR) es el mecanismo más efectivo y fisiopatológicamente más racional para la profilaxis de osteoporosis de la postmenopausia. Ello se sustenta en el hecho que la deficiencia de estrógenos es la causa fundamental de la pérdida ósea en el climaterio y la reposición hormonal ha demostrado ser efectiva tanto en normalizar el aumento de la reabsorción ósea propia del hipostrogenismo como en reducir el riesgo de fracturas.



Dr. Eugenio Arteaga Urzúa
Departamento de Endocrinología
Pontificia Universidad Católica de Chile

La THR tiene un pequeño índice de fracaso en la protección ósea

La protección ósea durante la THR se observa en la inmensa mayoría de las pacientes. Sin embargo, todos los clínicos hemos tenido pacientes en las que la THR convencional no ha logrado detener la pérdida ósea. Según Hassager C, et al. (Osteoporosis Int 1994; 4:36) el fracaso a THR, entendido como la persistencia de pérdida ósea mayor al 1% anual, ocurre en el 1,2% de las pacientes tratadas con THR.

En la circunstancia antes mencionada es imprescindible descartar otras eventuales causas de pérdida ósea más allá de la propia del hipostrogenismo. Una revisión adecuada al respecto fue publicada en el volumen de diciembre de 1997 de este Boletín (Campusano C. Bol Soc Chi Climaterio 1997; 2(4): 4). Descartadas estas otras causas de pérdida ósea, la situación queda circunscrita a una readecuación terapéutica.

La primera consideración es asegurar el adecuado cumplimiento de la terapia y adecuar la dosis de calcio y asociar suplemento diario de vitamina D, especialmente en las mujeres mayores de 60 años, que tienen mayor riesgo de falencia de ella. Otra posibilidad es aumentar la dosis de estrógeno, lo cual si bien puede ser efectivo, tiene el inconveniente de incrementar el riesgo de efectos secundarios.

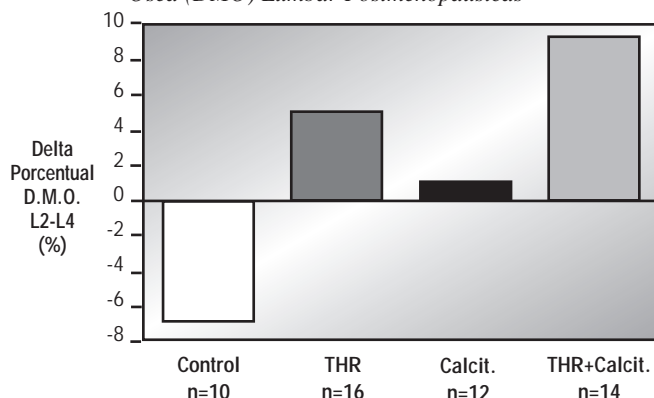
Otra alternativa es asociar a la THR alguna otra droga antirresortiva. A este respecto se ha demostrado efectos sumatorios con Calcitonina o Bisfosfonatos.

Uso combinado de THR + calcitonina o de THR + etidronato

Meschia M, et al (Calcif Tissue 1993; 53: 17) demostró que el uso combinado de THR (estrógenos conjugados 1,25 mg asociado a 10 mg de medroxiprogesterona durante 10 días) y Calcitonina (Carbo Calcitonina 40 IU im 2 veces a la semana) produjo un efecto sobre la densidad ósea que no sólo fue superior a cada una de las dos terapias por separado, sino que fue superior a la sumatoria de ambas. Los resultados de este trabajo se grafican en la Figura 1.

Recientemente ha aparecido otro trabajo que aporta evidencias a favor de un efecto sumatorio en el hueso de los estrógenos y los bifosfonatos (Wimalawansa SJ. Am J Med 1998; 104: 219). En su protocolo, 72 pacientes con osteoporosis postmenopáusica fueron seguidas por 4 años y divididas en 4 grupos de tratamiento: Placebo, THR (estrógenos conjugados 0,625 mg diarios asociados a norgestrel 150 µg por 12 días cada mes), Etidronato (400 mg durante 14 días cada 12 semanas) o la combinación THR + Etidronato. A todos los grupos se les asoció 1000 mg de calcio y 400 U de vitamina D al día. Los resultados se grafican en la Figura 2. Se destaca que la combinación de las terapias fue significativamente más efectiva que cada una de ellas por separado en la preservación de la DMO tanto de columna como de cadera. Si bien no conocemos estudios con alendronato + THR, es posible suponer que también debiera existir efecto sumatorio.

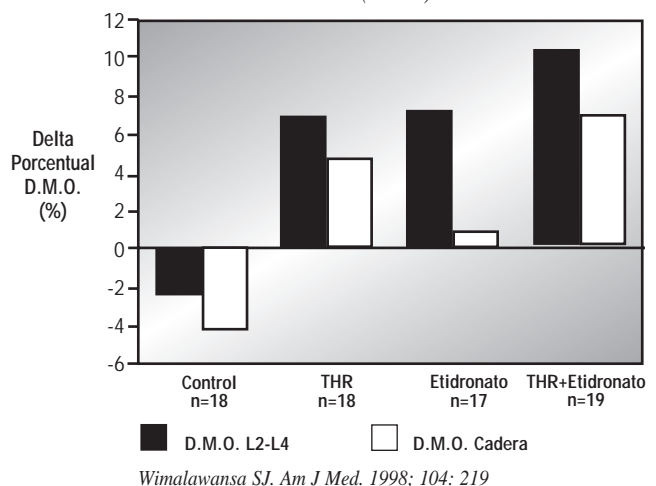
Figura Nº1
Efecto combinado de THR y Calcitonina en Densidad Mineral Ósea (DMO) Lumbar Postmenopáusicas



Meschia M, et al. Calcif Tissue 1993; 53: 17

Figura Nº2

Efecto de la Terapia Hormonal de Reemplazo (THR), Etidronato o la combinación de ambos durante 4 años sobre la Densidad Mineral Ósea (DMO)



Conclusión

En aquellos pacientes en que persiste la pérdida ósea durante THR, tenemos posibilidad de lograr efectos sumatorios agregando calcitonina o Bisfosfonatos. Respecto a la calcitonina, dado que se está abandonando la terapia inyectable, lo recomendable sería utilizar dosis intranasal de 100-200 U diarias, administradas en la noche. ■

El Hipoestrogenismo es el elemento fundamental de la osteoporosis tipo I y II en la mujer y participa en la osteoporosis masculina



*Dr. Gilberto González V.
Endocrinólogo
Departamento de Endocrinología
Pontificia Universidad Católica de Chile*

Füller Albright, pionero en el estudio de las enfermedades óseas metabólicas, fue el primero en plantear en 1941 el rol patogénico del hipoestrogenismo en la osteoporosis involutiva de la mujer. El mismo planteó como hipótesis general para la osteoporosis involutiva, una deficiencia absoluta o relativa de esteroides sexuales en ambos sexos.

Investigaciones posteriores han demostrado claramente que la relación entre hipoestrogenismo y osteoporosis es de tipo causal, pero explica satisfactoriamente sólo la pérdida ósea de la mujer en la década que sigue a la menopausia.

Se han descrito receptores de alta afinidad para estrógenos, tanto en osteoblastos como osteoclastos, células encargadas de la formación y resorción ósea respectivamente. La menor acción de los estrógenos en estos receptores a consecuencia de la menopausia, condiciona mayor actividad o recambio del hueso, con incremento mayor de la resorción sobre la formación. El balance neto es la pérdida de hueso.

A nivel molecular, el hipoestrogenismo condiciona directamente el mayor recambio óseo, tanto por su acción directa en el tejido óseo como también por mecanismos indirectos (mayor producción local de citocinas que destruyen hueso, aumento de la sensibilidad del hueso a PTH, etc). El mayor flujo de calcio desde el hueso, tiende a suprimir la secreción de PTH y ello en parte condiciona menor conservación renal de calcio y menor absorción intestinal del mismo. De esta forma se previene el desarrollo de hipercalcemia.

Sin embargo, el hipoestrogenismo no explicaba claramente la pérdida ósea de la mujer en edad avanzada ni mucho menos la que ocurre en el varón en igual período. De esta forma, en 1983 Riggs y Melton (*Am J Med* 1983; 75: 899-901) hicieron un refinamiento de la hipótesis original de Albright. Como fue propuesto entonces, y aceptado hasta ahora, la masa ósea máxima se alcanza en la etapa adulta y se mantiene relativamente constante en ambos sexos hasta la 4ta década de vida.

Posteriormente, las mujeres sufren dos fases de pérdida ósea, mientras que los hombres sólo una. En mujeres, en la década siguiente a la menopausia se asiste a una pérdida acelerada y autolimitada de hueso que involucra una mayor pérdida de hueso trabecular (20-30%) que cortical (5-10%). Esta pérdida se relaciona directamente con el hipoestrogenismo de la postmenopausia y se denominó osteoporosis involutiva tipo I.

Concomitante a ella se inicia una fase continua y lenta de pérdida de hueso que perdura indefinidamente, común a ambos tipos de hueso, e involucra una pérdida adicional del 20-30% de la masa ósea, de similar proporción en hueso trabecular y cortical. Esta fase, lenta y continua, es similar para ambos sexos y se relaciona con mecanismos distintos al hipoestrogenismo, como función osteoblástica alterada, hiperparatiroidismo secundario a menor absorción intestinal de calcio, deficiencia nutricional de vitamina D, etc. En la mujer, la fase lenta y tardía de pérdida ósea se denominó osteoporosis involutiva tipo II.

En ambos sexos el riesgo de fractura se relacionaba en forma inversa con la densidad mineral ósea, la cual, a su vez es el resultado de la masa ósea máxima alcanzada en la madurez y la tasa de pérdida posterior. Según este modelo, la terapia de reemplazo estrógeno domina el tratamiento de la osteoporosis tipo I, mientras que en la tipo II y la osteoporosis del varón, adquiere un mayor rol la prevención del hiperparatiroidismo secundario a través de la suplementación cálcica y/o vitamina D.

En un artículo de revisión reciente, el mismo grupo del Dr. Riggs de la Clínica Mayo (Riggs BL, Khosla S, Melton J.III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J. Bone Min. Res.* 1998; 13: 763-773), basándose en investigaciones propias y de otros grupos, proponen una nueva forma de pensar respecto de la deficiencia estrogénica y osteoporosis, planteando que esta falencia hormonal desempeña un papel fundamental en la fisiopatología de la osteoporosis de la mujer a toda edad y tam-

bién en la pérdida ósea masculina asociada al envejecimiento. Se vuelve así, en forma más compleja, al modelo unitario de Albright.

Evidencias que apoyan el papel protagónico de la falencia de estrógenos en la osteoporosis femenina y masculina

Existen varias líneas de investigación que sustentan este planteamiento.

1. En estudios de mujeres mayores de 80 años sometidas a terapia de reemplazo estrogénico, se ha demostrado la normalización del recambio óseo a valores equivalentes a los de la premenopausia.
2. Estudios epidemiológicos y clínicos de tipo transversal han demostrado que en aquellas mujeres suplementadas con estrógenos, tanto su dinámica de secreción de PTH como el recambio óseo son comparables a las de mujeres premenopáusicas.
3. Si se utiliza un inhibidor de la aromatasa periférica (letrozole) en mujeres postmenopáusicas tardías (edad promedio 69 años), sus valores de estrógenos, de suyo bajos debido a la menopausia, disminuyen aún más, lo cual se asocia a un 15% de aumento de los marcadores de resorción ósea.
4. Otros estudios, utilizando mediciones de masa ósea, muestran que el reemplazo estrogénico iniciado a edades avanzadas también mantiene efectos positivos sobre el hueso.

Como corolario de los argumentos precedentes, Riggs et al. concluyen que el hipoestrogenismo es responsable de toda, o casi toda, la pérdida ósea en la mujer postmenopáusica, hasta al menos los 75 años.

Respecto a los hombres, existen receptores para estrógenos y andrógenos en los osteoblastos y receptores para estrógenos en los osteoclastos; no se ha demostrado aún la presencia de receptores de andrógenos en estos últimos. Al igual que las mujeres, existen argumentos a favor de un papel importante de los estrógenos en el metabolismo óseo de los varones, como los que se reseñan a continuación.

1. Existen comunicaciones recientes de sujetos con resistencia estrogénica completa o también con déficit de la aromatización periférica de testosterona a estrógenos. En ellos se demostró osteoporosis grave a pesar de la normalidad de su testosterona plasmática. En los sujetos con déficit de aromatización, la terapia con estrógenos logró aumentar su masa ósea.
2. Otros análisis establecen que la disminución de los valores libres de estrógenos plasmáticos asociada al envejecimiento son mejores predictores de la masa ósea de estos individuos que los valores de testosterona, situación que se puede visualizar en casi todos los sitios estudiados, exceptuando algunos del esqueleto apendicular.

En conclusión, Riggs et al plantean la hipótesis radical de que la disminución de estrógenos asociada al envejecimien-

to masculino, contribuye sustancialmente a la pérdida continua de hueso en el varón.

¿Cómo se integran estos datos y el modelo original de osteoporosis tipo I y II?

En la actualidad se entiende que la fase lenta de disminución de la masa ósea es el resultado de la pérdida de la actividad estrogénica sobre los mecanismos de acción extraesqueléticos de la homeostasis cálcica.

Este es un concepto nuevo y no claramente conocido. Así, se ha demostrado que el hipoestrogenismo per se provoca disminución de la absorción intestinal de calcio, aumento de la excreción renal de calcio, y quizá también disminución de la síntesis de vitamina D y pérdida del efecto supresor directo de la secreción de PTH. La visión inicial que la declinación de la función renal con la edad causa elevación de PTH es desestimada en este modelo.

La falta de estrógenos, y su consecuente ausencia o disminución de las acciones extraesqueléticas de estos esteroideos, llevan a pérdida neta de calcio, haciendo necesario el aumento de la ingesta de calcio para prevenir el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario que conlleva el riesgo de un mayor remodelamiento óseo. Se ha demostrado que estas alteraciones pueden ser revertidas por reemplazo estrogénico o por aumentos mayores de la ingesta cálcica.

Adicionalmente, el hipoestrogenismo condicionaría una disminución de la síntesis de proteínas de la matriz ósea por parte del osteoblasto y prevendría el aumento compensatorio en la formación ósea secundaria al mayor nivel de resorción provocado por el hiperparatiroidismo secundario. Al respecto, se ha demostrado que el tratamiento con estrógenos aumenta la producción osteoblástica in vitro de IGF-I y TGF- β (factor del crecimiento y transformación β). Así, aunque los dos principales mecanismos, -hiperparatiroidismo secundario y falla osteoblástica-, postulados en 1983 para la pérdida lenta y continua de hueso todavía son válidos, el cambio que introduce este nuevo modelo unitario es el relacionado a la causa que se invoca para los mismos.

Este modelo integra la fisiopatología de la pérdida ósea de ambos sexos, pero no considera las diferencias de la masa ósea máxima entre los distintos individuos. Sin embargo, datos experimentales en ratas machos en crecimiento, en que se compara el efecto de la orquiectomía y el tratamiento con inhibidores de aromatasa periférica, sugieren también que gran parte del efecto de testosterona sobre el crecimiento esquelético puede estar mediado por su conversión a estrógenos.

La hipótesis propuesta por Riggs et al. es muy atractiva y bien documentada, faltando aún algunas evidencias para sustentar todos los aspectos de este modelo, como por ejemplo el rol del hipoestrogenismo en la falla osteoblástica o en la pérdida ósea del varón. Es claro, sin embargo, que esta visión es más compleja e integradora que la propuesta inicialmente por Albright. De consolidarse esta nueva visión, originará cambios importantes en nuestro enfrentamiento terapéutico de la osteoporosis en ambos sexos. ■

Cáncer mamario familiar y THR

Este tipo de cáncer mamario fue descrito por Paul Broca en 1866 al reportar la familia de su mujer, en la cual se había producido la muerte por cáncer mamario de 10 de 24 mujeres (42 %) a lo largo de 5 generaciones. Sin embargo, las mutaciones genéticas que lo determinan son responsables de sólo una pequeña proporción de todos los cánceres mamarios.

La mayor parte de los estudios epidemiológicos demuestran que una historia familiar positiva de cáncer mamario implica un aumento de riesgo de entre 2 y 3 veces (Colditz GA, et al. JAMA 1993; 270: 338). Un estudio practicado con la base de datos poblacional de Utah (Slattery ML, et al JAMA 1993; 270:1563) demostró que el riesgo relativo de cáncer mamario es proporcional a la cercanía con el caso índice, siendo de 2,4 para las parientas de 1er grado, de 1,8 para las de 2º grado y de 1,4 para las de 3er grado. El incremento de riesgo es similar con parentela de ambas ramas de la familia. Sin embargo, la edad de diagnóstico del caso índice es de gran importancia; en efecto, la hermana sana de un caso índice tiene un riesgo relativo de 4,3 si el diagnóstico se hizo a los 30 años, de 2,7 si se hizo a los 40 años para bajar a sólo 1,7 si fue hecho a los 50 años.

El cáncer mamario familiar se caracteriza por su presentación usualmente premenopáusica (6 de cada 10 casos) -en circunstancias que en la población general 8 de 10 casos ocurren después de los 50 años-, por incrementar el riesgo de cáncer en la mama contralateral y por su asociación con el cáncer ovárico. Además, su riesgo relativo aumenta exponencialmente con el número de sujetos afectados en la misma familia, así como disminuye al avanzar la edad de diagnóstico del caso índice. Así, con otras 2 parientas de primer grado afectadas, una hermana sana del caso índice tiene un riesgo relativo de 44, 28 y de 17, si el diagnóstico del caso índice se hubiese hecho a los 30, 40 y 50 años, respectivamente. En contraste con el cáncer mamario no familiar, las mujeres afectadas con la forma familiar no son protegidas por los factores clásicos de protección como son una edad de menarquia avanzada, una edad precoz de primer embarazo o la multiparidad. Además, el efecto adverso -en términos de riesgo relativo- asociado con el primer embarazo persiste hasta los 70 años, al compararlas con mujeres nuligestas también con historia familiar positiva.

Genes de Susceptibilidad de Cáncer Mamario Familiar

Si bien se han identificado por lo menos 8 genes candidatos a ser considerados como tales, las mutaciones de los genes supresores de tumores BRCA1 y BRCA2 son los más importantes, siendo responsables de un 80% de los cánceres mamarios familiares y de un 5-6% de todos los cánceres mamarios (Greene M. Mayo Clin Proc 1997; 72:54).

Un análisis poblacional de factores de riesgo de cáncer mamario sugirió que la susceptibilidad genética fue responsable del 9,1% de estos tumores en los EE.UU. (Madigan MP, et al. J Natl Cancer Inst 1995; 87: 1681). Las estimaciones actuales sugieren que un 5% de los casos de cáncer mamario en la población general son atribuibles a mutaciones de genes dominantes de alta



Dr. Patricio Contreras Castro
Endocrinólogo
Clínica Alemana

penetración que provocan una alta susceptibilidad a contraer este tumor.

Descubrimiento de las Mutaciones Genéticas que Confieren Susceptibilidad para el Cáncer Mamario

Para ver si la aparición de cáncer mamario familiar era compatible con una herencia de tipo mendeliana se hicieron análisis de segregación, los cuales apoyaron la existencia de un hipotético gen autosómico dominante con una frecuencia poblacional de 1/300. El riesgo acumulativo de cáncer mamario que impartiría dicho gen hipotético se estimó era de 38% a los 50 años y de 67% a los 70 años,

versus 1,5 y 5%, respectivamente, en las no portadoras del gen (Claus EB. Am J Hum Genet 1991; 48:232). En las mujeres diagnosticadas con cáncer mamario antes de los 30 años se estimó que un tercio serían portadoras de este gen, para bajar a un 2% entre aquellas diagnosticadas entre los 70 y 79 años (Claus EB. Cancer 1996; 77: 2318).

Para identificar el sitio cromosómico de este gen hipotético se hizo una investigación del genoma humano usando un panel de marcadores genéticos con sitios conocidos en todos los cromosomas. Hall et al (Science 1990; 250:1684-1689) buscaron entonces cosegregación entre el rasgo de cáncer mamario familiar y alguno de estos marcadores genéticos en 23 familias que hubieran tenido al menos 6 casos de cáncer mamario cada una. Encontraron evidencias de cosegregación del rasgo de cáncer mamario familiar con un marcador genético -el D17S74- ubicado en el locus 17 del brazo largo del cromosoma 21. En efecto, la asociación fue notablemente positiva (40 %) solamente entre las familias con cáncer mamario de comienzo temprano, antes de los 45 años y negativa en las familias con comienzo más tardío de la enfermedad. El locus 17q21 se designó como BRCA1. Al año siguiente se comunicó que en 3 de 5 familias con cáncer mamario y ovárico el marcador genético D17S74 fue positivo (Narod SA, et al. Lancet 1991; 338:82).

El Síndrome de la Mutación del BRCA1

En 1993 se publicó los resultados de un consorcio internacional que reunió datos clínicos -y de asociación con el marcador genético mencionado- en 214 familias, la mayor parte de las cuales habían tenido por lo menos 4 mujeres con cáncer mamario precoz u ovárico (Easton DF, et al. Am J Hum Genet 1993; 52: 678). Aproximadamente el 45% de las familias con cáncer mamario tenían asociación con BRCA1 y el riesgo acumulativo de cáncer mamario fue de 51% a los 50 años y de 85% a los 70 años (versus 10% de riesgo acumulativo a los 70 años en mujeres americanas en general). La frecuencia estimada del gen fue de 1/1.666 personas y se estimó que un 8,2% de las pacientes diagnosticadas antes de los 40 años es portadora del gen anormal, contra un 4% entre 40 y 49 años y sólo un 1% entre los 50 y 70 años. Las cifras respectivas para cáncer ovárico fueron de 5,6-4,2 y 1,8%.

La mayor parte de las familias con menos de 4 casos de cáncer mamario que no tienen casos de cáncer ovárico no son portadoras

del gen anormal. Por el contrario, 2 o más casos de cáncer mamario precoz y de 2 o más casos de cáncer ovárico en una misma familia se asocia a una probabilidad de 92% de ser secundarios a una mutación de BRCA1.

La clonación del gen descubrió que tenía 5.592 nucleótidos y que codificaba la síntesis de una proteína de 1.863 aminoácidos, la que funcionaría como supresora de tumores. En animales ooforectomizados la proteína es inducible por exposición a estradiol y progesterona.

El Síndrome de la Mutación del BRCA2

Una investigación genómica (Wooster R et al. Science 1994; 265:2088-2090) realizada en 15 familias con alto riesgo de cáncer de mama en las cuales se había excluido una mutación de BRCA1, sugirió la presencia de otro gen -BRCA2- que también confería susceptibilidad al cáncer mamario localizado en los loci 12 y 13 del brazo largo del cromosoma 13 (13q12-13). La clonación del gen BRCA2 demostró que tenía 11.385 nucleótidos y que codificaba una proteína de 3.418 aminoácidos. Las mutaciones del BRCA2 se asocian también a cáncer mamario masculino (se encontraron en 7 de 50 hombres -14%- portadores de cáncer mamario) y su asociación con cáncer ovárico es menor que las de las mutaciones de BRCA1. La gran mayoría de los casos de cáncer mamario u ovárico familiar de Islandia se asocian a una mutación específica del BRCA2 (999del5), en contraste de lo que sucede con los judíos Asquenazí, cuyos cánceres familiares de mama y ovario se asocian a mutaciones de BRCA1. Otra asociación observada es con cáncer pancreático; en efecto el riesgo relativo de una mutación de BRCA2 es de 7,2 veces en presencia de este cáncer. Es importante hacer notar que la penetrancia de la mutación más frecuente del BRCA2 -la 6174delT- es mucho menor que la de la mutación más frecuente del BRCA1, la 185delAG, ya que -a pesar de ser igualmente prevalentes en mujeres judías Asquenazí (alrededor de un 1%), la mutación 6174delT es cuatro veces menos frecuente que la 185delAG entre las que desarrollan un cáncer de mama.

Una Reevaluación Reciente del Riesgo Conferido por las Mutaciones Genéticas

En 1995 se descubrió que la mutación 185delAG del BRCA1 se encontraba en una proporción inusualmente alta de muestras sanguíneas provenientes de la población judía de EE.UU (la cual es en un 90% Asquenazí, proveniente de Europa Central). Posteriormente, se encontró en la población judía Asquenazí americana otras dos mutaciones frecuentes en los genes supresores de tumores, una en el BRCA1 (5382insC) y otra en el BRCA2 (6174delT). Para investigar el fenómeno de la susceptibilidad oncológica conferida por estos genes investigadores del NIH obtuvieron en 5.318 voluntarios (3.742 de ellos mujeres) Asquenazí una muestra sanguínea y una breve historia familiar de cáncer. Tres cuartas partes de los voluntarios no tenía historia personal o familiar de los cánceres involucrados. El ADN de las muestras se estudió buscando las 3 mutaciones en cuestión. Se encontró que 120 voluntarios (2,3%) presentaban una de las 3 mutaciones: 41 para la 185delAG (0,77%); 20 (0,38%) para la 538insC y 59 (1,1%) para la 6174delT. En contraste -en la población general- sólo un 0,12% presenta la mutación 185delAG.

El estudio demostró que la presencia de estas mutaciones confiere un riesgo acumulativo de cáncer mamario a los 70 años de 56% (y no de 76-87%, como se estimaba previamente) y un

riesgo acumulativo de cáncer ovárico de 16% (y no de 11-84%, como se estimaba anteriormente). Como referencia, en la población americana no portadora de esas mutaciones los riesgos acumulativos de esos cánceres a los 70 años son de 13% para mama y 1,6% para ovario. Más aún, como el estudio atrajo con mayor probabilidad a voluntarios con historia personal o familiar de los cánceres involucrados, las estimaciones de riesgo obtenidas seguramente son exageradas y los investigadores estimaron que el verdadero riesgo vital de cáncer mamario para una mujer Asquenazí con alguna de estas mutaciones sería de un 50% o menos. Más aún, los investigadores calcularon que sólo un 7% de los cánceres de mama de mujeres Asquenazí se deben a mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2. Esta nueva estimación es sustancialmente menor que una previa, que planteaba que la mutación 185delAG del BRCA1 era -por sí sola- responsable del 16% de los cánceres mamarios y 39% de todos los cánceres ováricos encontrados en mujeres Asquenazí antes de los 50 años.

Pesquisa Predictiva de las Mutaciones Genéticas

En 1996, la Sociedad Americana de Oncología Clínica recomendó tal pesquisa en casos calificados para decidir conducta y, de acuerdo a la revisión de la Mayo Clinic (Greene M, 1997), para referir una paciente para pesquisa genética debiera darse una de las siguientes condiciones: a) una mujer con cáncer mamario antes de los 30 años; b) paciente con cáncer mamario u ovárico diagnosticado antes de los 50 que tiene una hermana, su madre o su hija con el diagnóstico de cáncer mamario u ovárico diagnosticado antes de los 50; c) mujer no afectada de una familia con 2 o más casos de cáncer mamario y 1 o más casos de cáncer ovárico; d) pariente de primer grado no afectada de algún portador de las mutaciones predisponentes y, e) paciente judía Asquenazí con cáncer mamario diagnosticado antes de los 40 años o con cáncer ovárico diagnosticado a cualquier edad.

Pesquisa Predictiva en Mujeres de Alto Riesgo

En un estudio multinacional reciente (JAMA 1997; 278:1242-1250) se estudió el ADN de 798 mujeres referidas por alta probabilidad clínica de mutaciones deletéreas del BRCA1, de las cuales sólo 11 casos no presentaban antecedentes personales de cánceres de mama u ovario. De la muestra sólo 102 casos (12,8%) presentaron mutaciones deletéreas del BRCA1. En el subgrupo de 71 mujeres judías Asquenazí se encontraron 24 casos (un tercio) con mutaciones del BRCA1: 17 correspondían a la mutación 185delAG y 7 a la mutación 5382insC.

Conclusión

El fenómeno del cáncer mamario familiar sin duda existe, pero se ha exagerado. El médico debe ayudar a su paciente en la toma de decisiones relativas a recibir o no THR; cuando existe antecedente de cáncer mamario en la familia no debe saltar automáticamente a la conclusión que se encuentra frente al fenómeno de cáncer mamario familiar. Es útil saber si los casos fueron premenopáusicos o no y si la paciente pertenece al grupo étnico de mayor riesgo, judío Asquenazí. Finalmente, debe saber que es improbable la existencia del fenómeno si hay un total de menos de 4 casos de cáncer mamario en la familia, en ausencia de casos de cáncer ovárico. En el otro extremo, existe una cuasi certidumbre de estar frente a un caso de cáncer mamario familiar cuando coexisten 2 casos o más de cáncer mamario precoz y 2 casos o más de cáncer ovárico en la familia. ■

Embarazos en la postmenopausia



Dr. Sergio Cheviakoff Zúñiga
Departamento de Obstetricia y
Ginecología
Hospital Clínico Universidad de Chile

Es sabido que la declinación de la fertilidad en la mujer comienza desde los treinta años de edad. Varios trabajos han demostrado que la principal causa de la disminución de la fertilidad en la mujer es la menor calidad de los ovocitos más que la disminución de la receptividad uterina o una alteración de las funciones hormonales del ovario (N. Engl. J. Med. 1990; 323: 1157).

La donación de ovocitos se empleó, en un principio, en pacientes que presentaban falla ovárica prematura o después de una castración quirúrgica (Nature 1984; 321: 1993). Actualmente, este procedimiento se usa frecuentemente en pacientes premenopáusicas en quienes han fracasado varios intentos de fertilización "in vitro" (FIV) e incluso en mujeres que han experimentado una menopausia natural después de los 45 a 50 años de edad (Lancet 1993; 341: 321; J Assist Reprod Genet 1993; 10: 147).

Tasa de embarazos

En mujeres con falla ovárica prematura se logran altas tasas de embarazo si se transfieren varios embriones al útero, después de una estimulación hormonal del endometrio (Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 1992; 4: 732). Estas tasas son dos o más veces mayores que las de FIV. El aumento de las tasas de implantación y de embarazos es probablemente debido a que se implantan múltiples embriones provenientes de donantes jóvenes y fértiles y a que el endometrio de las mujeres receptoras con falla ovárica, estimulado con una combinación de estradiol micronizado y progesterona oleosa intramuscular, se hace histológica y funcionalmente indistinguible del endometrio de una mujer joven y normal. La incidencia de anomalías genéticas en la descendencia no es significativamente diferente de la población general ni tampoco lo es la tasa de abortos del primer trimestre. Estos dos hechos sugieren que tanto la incidencia de malformaciones fetales como un alto porcentaje de abortos espontáneos se deben más a un envejecimiento ovular que a anomalías endometriales, que de existir son corregidas con el tratamiento hormonal sustitutivo.

Los estudios en mujeres mayores de 50 años que se someten a FIV y transferencia embrionaria con ovodonación son relativamente limitados en cuanto al número de sujetos. En el programa de ovodonación en mujeres post menopáusicas (J Assist Reprod Genet 1993; 10: 147) se estudiaron 34 mujeres entre 50 y 62 años de edad. La terapia de reemplazo hormonal se efectuó con dosis ascendentes de estradiol (2,4 y 6 mg), simulando los niveles de estrógenos de un ciclo normal, y progesterona oleosa 100 mg diarios intramuscular desde el día de la recuperación de ovocitos en las donantes. En todas ellas se practicó estimulación de la ovulación con análogos de Gn-RH y gonadotrofinas, recuperación de ovocitos por vía transvaginal y FIV según técnicas clásicas. Los receptores recibieron un promedio de 4 ovocitos por paciente con un rango entre 2 y 7. Hubo 34 pacientes tratadas a través de 61 ciclos, practicándose 55 ciclos de transferencia. Se lograron 18 embarazos clínicos con una tasa de embarazo por transferencia de 32.7% y por paciente de 52.9%. Sólo hubo 1 aborto lo que significa una tasa de 5.5%. La patología materna en el embarazo fue relativamente alta. Hubo 7 de 18 embarazos con complicaciones: 2 diabetes gestacionales y 5 preeclampsias. La edad gestacional promedio en el momento del parto fue de 35.5 semanas (rango 31-39) y el peso promedio del recién nacido de 2.430 g

(rango 0.9 a 3.5 kg). No hubo mortalidad materna ni fetal. Sólo un recién nacido fue PEG y otro sufrió una ictericia moderada. En resumen, con excepción de la prematuridad, existió una baja incidencia de morbilidad fetal pero alta morbilidad materna. Los autores concluyen que las mujeres mayores de 50 años y hasta los 62 pueden embarazarse, usando ovocitos donados. El útero de estas mujeres, después de la terapia hormonal de reemplazo, permite la implantación de embriones tan bien como en mujeres jóvenes y en varios casos los embarazos pueden llegar a término sin problemas. Otro estudio norteamericano (Lancet 1993; 341: 321)), dio resultados similares al anterior.

En Chile se practica la donación de ovocitos aunque sólo existe una publicación nacional sobre el tema (Rev. Chil. Obst. Ginecol. 1996; 61: 276). Se trata de un caso de una mujer perimenopáusica de 50 años que fue sometida a ovodonación y FIV y presentó un parto de término con cesárea electiva.

El alto riesgo obstétrico que presentan las pacientes mayores de 50 años que se someten a ovodonación, hace obligatorio una cuidadosa selección de ellas y un riguroso estudio de laboratorio.

Consideraciones éticas, psicológicas y sociales

Varias objeciones éticas se han planteado a raíz de los procedimientos de ovodonación especialmente en mujeres mayores de 50 años. No mencionaré las objeciones éticas que se esgrimen contra los procedimientos de FIV, ni de la donación de gametos, ya que existe una amplia aceptación sobre su legitimidad tanto en la comunidad científica como en los países que han legislado en estas materias. A mi juicio, la problemática reside fundamentalmente en 2 aspectos: 1) los riesgos para la salud de la madre y del producto y 2) los potenciales efectos psicológicos y sociales tanto para los padres como para el hijo nacido de matrimonios próximos a la vejez. Respecto al primer punto, es indudable que la morbimortalidad materna y fetal está aumentada en este tipo de pacientes. Aparentemente, en los estudios relatados la patología no fue grave y no hubo mortalidad materna. Sin embargo, las casuísticas son pequeñas y la selección de pacientes fue rigurosa. Sólo con estudios futuros más extensos se podrá precisar los riesgos a que estarán sometidos tanto la madre como el recién nacido a consecuencia de estos tratamientos. Algunos autores plantean que existe el derecho y prerrogativa de todo ser humano de aceptar algunos riesgos para alcanzar objetivos específicos. El dolor y sufrimiento de no lograr la maternidad justificaría exponerse a ellos siempre que no sean exagerados.

Desde la perspectiva psicológica y social, dado que la expectativa de vida de la mujer se acerca a los 80 años, se puede suponer que durante los 25 a 30 años después de la menopausia puede estar en condiciones de brindar el amor, dedicación y educación necesarios para un adecuado desarrollo de su hijo. En muchas culturas los niños han sido y son criados por los abuelos y no hay argumentos para suponer que su formación ha carecido de dedicación y afecto. Indudablemente, se necesitan estudios prospectivos de familias donde la mujer es madre después de los 50 años, con el fin de analizar detalladamente el impacto sobre los hijos de esta maternidad tardía. ■

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.

1. Riesgo de cáncer endometrial en relación al uso de estrógenos combinados con progestágenoterapia cíclica en mujeres postmenopáusicas.

Beresford SAA, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B. *Lancet* 1997; 349: 458-461

Abstract

Se llevó a cabo en el estado de Washington, EE.UU., un estudio poblacional de casos-contrroles de mujeres entre 45-74 años de edad con diagnóstico histológico de cáncer endometrial hecho entre 1985 y 1991. De 1.154 casos elegibles se completó la entrevista en 832 casos y de 1.526 controles elegibles se logró entrevistar a 1.114 personas. Los controles se identificaron a través de llamadas telefónicas al azar y a las pareadas por edad y condado con las pacientes se les asignó en forma aleatoria una fecha de referencia. En las entrevistas las mujeres proporcionaron información referente a terapia de reemplazo hormonal (TRH) y datos reproductivos y médicos hasta la fecha del diagnóstico (casos) o la fecha de referencia (contrroles). Las mujeres que habían recibido estrógenos solos presentaron un riesgo relativo (RR) de cáncer endometrial de 4 veces (LC, 3,1-5,1) del que presentaron las que no habían recibido TRH por más de 6 meses, mientras que las que habían recibido TRH con progestinas secuenciales presentaron un RR de 1,4 (LC, 1,0-1,9). De estas últimas, las que habían recibido la progestinoterapia por menos de 10 días tuvieron un RR de 3,1 (LC, 1,7-5,7), mientras que el RR de las que habían recibido progestinoterapia cíclica por 10-21 días fue sólo de 1,3 (LC, 0,8-2,2). El uso prolongado por más de 5 años de dichos esquemas secuenciales se asoció a RRs de 3,7 (LC, 1,7-8,2) y 2,5 (1,1-5,5), respectivamente.

Análisis crítico

Este trabajo presenta la primera información contradictoria de peso en el tema desde que en 1980 (vide infra) y 1986 (Maturitas 1986; 8: 159) Gambrell comunicara que la progestinoterapia cíclica agregada a la estrógenoterapia protege tanto al endometrio del cáncer que incluso hace caer el riesgo por debajo del observado en no usuarias de TRH. La mayor limitación de este trabajo estriba en su naturaleza retrospectiva que depende exclusivamente de la entrevista personal a las mujeres a las cuales se les pregunta una serie de datos de difícil recordación. La hipótesis que postula que el riesgo de cáncer endometrial debe ser proporcional a la tasa mitótica de las células endometriales progenitoras de la capa basal (stem cells) predice que la terapia combinada cíclica debiera asociarse a un riesgo relativo de cáncer endometrial igual a 2, ya que la velocidad de las mitosis cae sólo un 50% de lo observado con estrógenos solos. La impresión clínica es que aparentemente no hay un riesgo aumentado de carcinoma endometrial entre usuarias de TRH combinada cíclica. Podemos rescatar de esta publicación la comprobación que la adición de progestinas a la estrógenoterapia por

más de 10 días cada mes (12-14) protege el endometrio, pero que después de 5 años de terapia posiblemente debiéramos vigilar más estrechamente el endometrio con ecografías vaginales.

Dr. Patricio Contreras Castro

2. Ablación endometrial histeroscópica: Experiencia en Antofagasta

Carvajal JC., Rodríguez J., Araneda R., Manns V., Briceño T. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1996; 61(3) 155-159

Abstract

Se analizan 52 casos de ablación endometrial histeroscópica, realizadas entre marzo de 1992 a diciembre de 1995, procedimientos que se efectuaron con resectoscopio y asa diatérmica. El signo común de estas pacientes era metrorragia refractaria a tratamientos médicos. El seguimiento post-cirugía es de 20,3 meses promedio, el 76,9% de ellas están sin problemas, el 19,2%, (10 casos), requirieron otra cirugía por recurrencia de sus síntomas (8 histerectomías).

Análisis crítico

La ablación endometrial histeroscópica representa una alternativa terapéutica a la histerectomía para muchas pacientes con patología endometrial benigna; incluidas aquellas con alteraciones severas en el patrón de sangrado con o sin terapia hormonal de reemplazo. El promedio de edad de las pacientes estudiadas fue de 44,1 años y la media del tiempo quirúrgico de 28,6 minutos, sin complicaciones intra o postoperatorias inmediatas.

Se analiza aquí, con buenos resultados, una técnica de simple aplicación, de 1 día de cama, que presenta muchas menos complicaciones que la histerectomía, en cualquiera de sus modalidades, y que evitaría a un porcentaje importante de mujeres ser sometidas a cirugía mayor por patologías benignas.

Dr. Oscar González Campos

3. Estudio aleatorizado de Estrógeno más Progestina en la prevención secundaria de enfermedad coronaria en mujeres postmenopáusicas.

Hulley S, Grady D, Bush T, et al. *JAMA* 1998; 280:605-613..

Abstract

Los estudios observacionales han encontrado menores

tasas de enfermedad coronaria en las mujeres postmenopáusicas que toman estrógeno en comparación a las que no lo toman; sin embargo, este beneficio potencial no ha sido confirmado en pruebas clínicas. El objeto de este trabajo fue determinar si el uso de estrógeno más progestina modifica el riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida. En un protocolo aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo, se siguió por un promedio de 4,1 años a 2763 mujeres con enfermedad coronaria, menores de 80 años (promedio 66,7 años) y con útero intacto. La mitad de ellas (1380) recibió estrógenos conjugados equinos 0,625 mg asociado a medroxiprogesterona 2,5 mg en esquema combinado continuo, y la otra mitad (1383) recibió placebo.

El estudio demuestra que no hubo diferencias significativas entre el grupo con THR y el placebo respecto a los objetivos primarios o secundarios. Es decir, el grupo que usó THR tuvo igual riesgo de infarto al miocardio o muerte por causa cardíaca (RR 0.99). Sin embargo, a pesar de este resultado negativo, hubo una tendencia significativa en el tiempo, registrándose más eventos cardiovasculares durante el primer año en el grupo con THR en comparación con placebo y menos eventos los años 4º y 5º.

Los autores concluyen textualmente "Durante un seguimiento promedio de 4,1 años, el tratamiento con estrógenos conjugados equinos más acetato de medroxiprogesterona no reduce la tasa general de eventos cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida. El tratamiento aumentó la tasa de tromboembolismo y enfermedad vesicular. Basados en estos hallazgos de ausencia de beneficio cardiovascular general y el patrón de aumento temprano del riesgo de eventos cardiovasculares, no recomendamos iniciar este tratamiento con el propósito de prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, dado el patrón favorable de eventos cardiovasculares después de varios años de terapia, sería apropiado mantener la terapia en mujeres que ya la estaban recibiendo".

Análisis crítico

Este es el resultado final del estudio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) que tanto estábamos esperando. Se trata del más importante estudio prospectivo de THR en prevención secundaria de enfermedades cardiovasculares (ECV). Toda la información previa que teníamos sobre este tema se relacionaba a estudios observacionales donde existe siempre un riesgo de sesgo de selección de los pacientes.

El resultado negativo, es decir, que la THR no aporta nada extra a la terapia tradicional de prevención secundaria de ECV es, para decir lo menos, inesperado.

Ahora bien ¿cuál puede ser la explicación para estos resultados negativos?. El Directorio de la Sociedad Chilena de Climaterio se reunió al día siguiente de la publicación del trabajo y discutió en profundidad los alcances del estudio HERS. Algunos de los puntos más trascendentes son los siguientes.

En primer lugar, muchos de los estudios observacionales fueron hechos con estrógenoterapia pura, evitando así el efecto cardiovascular negativo de las progestinas. El estudio HERS, en cambio, debido al riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial asociado a la estrógenoterapia no opuesta, prefirió la adición de progestina en esquema combinado continuo. Este es un punto de diferencia concreta con los estudios previos.

En segundo lugar, todas las pacientes recibían, como es obvio, una gran cantidad de medicamentos de probada efectividad en prevención de ECV. A modo de ejemplo, usaban aspirina (78%), bloqueadores beta adrenérgicos (33%), medicamentos para reducir el colesterol (45%), bloqueadores de los canales del calcio (55%) e inhibidores de la enzima convertidora (17%). En este contexto, el agregado de THR u otra medicación era muy probable que no mostrara mayor beneficio de los que se estaban alcanzando con la terapia tradicional y que al parecer habían alcanzado el máximo de efectividad. Si se considera que el estudio HERS costó alrededor de US \$ 40.000.000.- es poco probable que se pueda hacer en el futuro un estudio que compare la terapia tradicional de prevención secundaria de ECV contra la administración de THR como única terapia. Además, sería necesario contar con un grupo placebo, que claramente no podría ser aceptado por consideraciones éticas.

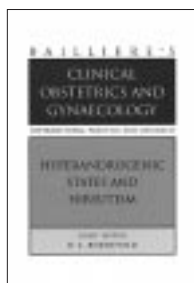
En tercer lugar, la terapia duró sólo 4,1 años y en los dos últimos años se observó una tendencia decreciente de eventos CV en comparación a placebo. Cabe preguntarse si la mantención de la terapia por otros 5 años hubiera hecho más clara la diferencia entre ambos brazos de estudio, en favor de la THR.

Por último, dado que los médicos encargados del control clínico de las pacientes eran independientes de los que manejaban el protocolo, tenían la posibilidad de modificar las terapias asociadas que recibía cada paciente. Es así que se observa, por ejemplo, que más mujeres en el grupo placebo iniciaron tratamiento con drogas hipolipemiantes, especialmente estatinas (22 vs 18%; $p=0.004$), lo cual puede explicarse porque el grupo con THR tuvo menos necesidad de intervención en este factor dada la clara mejoría de LDL y HDL que indujo. Sería interesante que los autores mostraran en una próxima publicación si al final del seguimiento hubo mucha diferencia en el porcentaje de pacientes que recibían drogas en ambos grupos, lo cual indudablemente pudo haber influido en los resultados del trabajo.

Creemos que no nos debemos dejar llevar por una ola de pesimismo por este trabajo. No podemos olvidar que los más de 9 mecanismos de protección cardiovascular inducidos por estrógenos, dan fuerza a los estudios observacionales que demuestran una clara efectividad de la THR en la prevención primaria de ECV.

Los comentarios respecto a este trabajo están recién comenzando. Será muy interesante observar los próximos números de la revista JAMA, donde con seguridad aparecerán múltiples cartas al editor discutiendo la metodología de los resultados obtenidos.

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa



HYPERANDROGENIC STATES AND HIRSUTISM

Editorial Bailliere Tindall. London, UK.

Editor: R.L. Rosenfield

Si bien este libro no se dedica al tema de la menopausia, los amantes de la Endocrinología Ginecológica gozarán de él. Fue publicado en 1997 y en 9 artículos muy bien seleccionados se analizan los aspectos principales del hiperandrogenismo femenino. Se inicia con una reseña de la biología de la unidad pilosebácea, una revisión crítica del origen y control de los andrógenos suprarrenales, un análisis del rol de los andrógenos en la maduración folicular y atresia y una revisión de la esteroidogénesis ovárica. Desde el punto de vista clínico se incluyen capítulos sobre hiperplasia suprarrenal congénita, síndrome de ovarios poliquísticos, relación entre hiperandrogenismo y diabetes mellitus, una visión crítica respecto a la definición ecográfica de ovarios poliquísticos y finalmente un capítulo muy interesante sobre diagnóstico y terapia de hiperandrogenismo. Este libro, escrito en el conocido estilo de las Clínicas Obstétricas y Ginecológicas, es un buen aporte para los médicos que deseen ponerse al día en esta temática tan importante. ■



STRATEGIES FOR MANAGING THE MENOPAUSE

Editorial Publishing Initiatives, UK 1996

Doral House, 2(b) Minor Road,
Beckenham, Kent BR3 5LE, UK

Editor: Dr. Jean Coope.

Este es un libro muy interesante y práctico escrito por un médico general de Inglaterra. En 170 páginas y 9 capítulos el autor hace un recorrido por toda la patología del climaterio, analiza las razones que existen para el cumplimiento de la terapia, como así mismo variados aspectos terapéuticos muy acotados a los médicos generales que son los destinatarios primarios de esta publicación.

Lo más destacable es su vocabulario sencillo, el apoyo de todos los capítulos con gráficos muy bien seleccionados y un formato que es muy grato para el lector. Además aporta cuestionarios de calidad de vida para ser utilizados en clínica.

Finalmente presenta 10 casos clínicos con su respectiva discusión que ilustran adecuadamente los diversos aspectos de la patología en este período de la vida.

Consideramos un real aporte al médico que desea iniciarse en esta área de la medicina. ■

Concepción

27-28 de noviembre de 1998

Simpósio Internacional de Climaterio y Menopausia

Sociedad Chilena de Climaterio

Secretario Ejecutivo: Dr. Luis Cuitiño Gaete

Informaciones e inscripción:

Hospital Naval de Talcahuano. Teléfono (41) 225030

Chillán

19-21 de noviembre de 1998

XI Congreso Chileno de Endocrinología y Metabolismo y IV Jornada Chileno-Argentina

Sociedad Chilena de Endocrinología y Metabolismo

Secretaria Ejecutiva: Dra. Teresa Sir P.

Informaciones e inscripción:

Sociedad Chilena de Endocrinología y Metabolismo,
Bernarda Morin 488, Providencia, fono 341 2909

Sao Paulo, Brasil

26-28 de octubre de 1988

II Congreso de Flascym

Presidente: Dr. Nilson Roberto de Melo

Informaciones e inscripción:

Secretaría del Congreso SOMA

Caixa Postal 2466

01060-970 Sao Paulo, SP, Brasil

e-mail: somamast@cwaynet.com.br

Los Angeles, California

20-22 de noviembre de 1998

The fourth clinical conference on women's health in the Perimenopause

Informaciones e inscripción:

Association of Reproductive Health Professionals

Fono 202-466 3825

FAX 202-466 3826

Bruselas, Bélgica

24-26 de septiembre de 1998

1st International European Conference on Quality of Life & Longevity Medicine

Informaciones:

Greef de Leenheer at EAQUALL

Fonos: 32-9-225 3417 ó 32-75-251039

Actividades de nuestros socios

La Sociedad Internacional de Menopausia ha aceptado como Socios titulares a los siguientes médicos chilenos: Eugenio Arteaga, Arturo Brandt, Enrique Blümel, Italo Campodónico, Patricio Contreras, Sergio Cheviakoff, Isabel Valdivia y Paulina Villaseca.

Estos nuevos socios, sumados a los que se habían incorporado previamente (Dres. Oscar González, Manuel Parra y Hans Bierschwale) nos permiten acceder a constituirnos como filial de la Sociedad Internacional de Menopausia.

El Dr. Oscar González Campos fue distinguido como miembro del Comité Editorial de la revis-

ta Climacteric, órgano oficial de la Sociedad Internacional de Menopausia. El primer número de esta revista apareció en marzo del presente año y esperamos que se constituya en uno de los principales journals de Menopausia en el mundo.

El Dr. Eugenio Arteaga Urzúa fue nombrado miembro del comité editorial de la revista Menopause Digest, publicación periódica que tiene como objetivo difundir los trabajos científicos más importantes publicados últimamente y analizados por sus propios autores. La revista se imprime en Holanda y es enviada a médicos de todo el mundo. ■

Actividades de la sociedad

Curso de la Filial de la II Región de la Sociedad Chilena de Climaterio

Los días 26 y 27 de junio se realizó en el Hotel Antofagasta la Primera Jornada "Enfoque Interdisciplinario del Climaterio" dirigido por los Dres. Juan Bruce y Virginia Manns, Presidente y Secretaria de la Filial de la II Región, respectivamente. Las conferencias estuvieron a cargo de los Dres Francisco Cortés (Repercusión sistémica del hipostrogenismo), Juan Bruce (Osteoporosis y Climaterio; y Plan piloto regional a nivel de atención primaria para la paciente climatérica), Juan Carvajal (Cambios genitourinarios y psico-sexuales durante el climaterio), Arturo Brandt (enfermedad de Alzheimer y climaterio), Ernesto Hurel (Experiencia Regional de la atención integrada para la paciente climatérica), Eugenio Arteaga (Terapia hormonal de reemplazo y patología concomitante), Radomiro Araneda (Esquemas terapéuticos en THR), Virginia Manns (Dificultades en la adhesividad a la THR) y Patricio Contreras (Oncología y THR). De especial interés resultó la presentación de los resultados de un plan piloto de Menopausia y Climaterio en la II Región dirigido por los Dres Juan Bruce y María Cristina Rojas.

Felicitaciones a los miembros de la Filial II Región de la Sociedad por su esfuerzo y productividad.

Reunión Clínica en Hospital de Los Andes

El día 19 de agosto, el jefe del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Los Andes, Dr. Rodrigo Solovera, y los demás colegas de dicha unidad organizaron una reunión clínica a la que invitaron al Dr. Eugenio Arteaga para conferenciar sobre los "Mecanismos de cardioprotección de los estrógenos" y al Dr. Marcelo

Bianchi que disertó sobre "Vigilancia Endometrial durante THR".

Curso en Arica

Los días 21 y 22 de agosto se realizó un curso sobre Climaterio en la ciudad de Arica. Fue organizado por el Dr. Eduardo Contreras Valcarce, ginecólogo, Vicepresidente de la Filial I Región de la Sociedad de Climaterio. Asistieron, entre otros, el Presidente de la Filial I Región, Dr. Felipe Platero y desde Santiago los Directores Dres Patricio Contreras y Sergio Cheviakoff.

Charla a la comunidad

Cerca de 400 personas, mayoritariamente mujeres, asistieron a la charla sobre climaterio que dictó el Dr. Arturo Brandt en la Escuela de Suboficiales de Carabineros el día 24 de agosto. Esta conferencia está inserta en un plan de extensión de nuestra Sociedad a la comunidad no médica, que esperamos se mantenga en el futuro y se extienda a provincias.

Reunión en la filial VII Región de la Sociedad

El día 3 de septiembre el Dr. Arturo Brandt A. visitó la Filial de la VII Región de la Sociedad Chilena de Climaterio. En el auditorio del Colegio Médico de Talca se reunieron representantes de Talca, Linares y Curicó, Dres. Leoncio Fuentes, Presidente de la Filial, Patricio Bustos, Jefe Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital de Talca, Patricia Dünner, Juan E. Leiva, Luis Rodríguez, Karl Meyer, Cupertino Cortés y Nelson Valencia. Se acordó iniciar un estudio colaborativo entre los profesionales de estas ciudades, elaborando una ficha común de climaterio. ■

Sociedad Chilena de Climaterio

Directorio

Presidente

Dr. Arturo Brandt Alvear

Vice Presidente

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

Secretario General

Dr. Patricio Contreras Castro

Pro Secretaria

Dra. Paulina Villaseca Délanco

Tesorera

Dra. Isabel Valdivia Bernstein

Directores

Dr. Marcelo Bianchi Poblete
Dr. Juan E. Blümel Méndez
Dr. Italo Campodónico Garibaldi
Dr. Sergio Cheviakoff Zúñiga
Dr. Enzo Devoto Canessa

Post Presidente

Dr. Oscar González Campos