



# 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, Nº 4 - diciembre 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. Arturo Brandt Alvear

Dr. Patricio Contreras Castro

Dr. Sergio Cheviakoff Zúñiga

Dra. Paulina Villaseca Delano

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 Cia. 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

<b>Editoriales</b>	<b>1</b>	Internacionalización de Nuestra Sociedad
	<b>2</b>	El Ministerio de Salud y la Mujer Climaterica
<b>Artículos</b>	<b>3</b>	Nuevos Conceptos en el Mecanismo de Acción celular de los Estrógenos
	<b>5</b>	Estimación del Riesgo de Cáncer Mamario en Clínica
	<b>6</b>	Relación entre Género Femenino y Demencia
	<b>10</b>	Programa de Climaterio en el Hospital de La Serena
<b>El debate de hoy</b>	<b>8</b>	Medición de Riesgo de Cáncer Mamario y Terapia Hormonal de Reemplazo (THR) versus SERMs
<b>Revisión bibliográfica</b>	<b>11</b>	Análisis Crítico de Trabajos Científicos
<b>Cartas</b>	<b>14</b>	Nacionales y Extranjeras
<b>Actividades científicas</b>	<b>15</b>	Futuros Cursos y Congresos
<b>Libros</b>	<b>15</b>	Nacionales y Extranjeros

## Palabras del Vicepresidente

### Internacionalización de nuestra Sociedad

Es especialmente gratificante la nueva etapa que está viviendo la Sociedad Chilena de Climaterio: su internacionalización.

No parece tan lejano el año 1991 cuando algunos médicos de distintos hospitales y diversas especialidades nos unimos para crear el Grupo Chileno de Estudio del Climaterio, entidad que prontamente dio origen a la actual Sociedad. Nuestro objetivo común, como lo dice el lema publicado trimestralmente en esta revista, fue la Promoción del Conocimiento en Menopausia y Envejecimiento. A partir de esa fecha se han dictado innumerables cursos

y simposios en prácticamente todas las provincias del país, y se han fundado filiales en los principales centros hospitalarios y universitarios de Chile. Hemos publicado varios libros y participado en varios proyectos de investigación colaborativos. Un hito muy importante fue la publicación del Boletín de la Sociedad Chilena de Climaterio, cuyo primer número salió a circulación en marzo de 1996. Desde entonces ha sido un nexo permanente de comunicación y de difusión del conocimiento médico a una amplia y extensa gama de médicos de todo el país.

Pero tan importante como el trabajo nacional, ha sido nuestra integración a la comunidad científica internacional. En primer lugar participamos activamente en la fundación de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y



Dr. Eugenio Arteaga Urzúa  
Jefe Depto. Endocrinología  
P. Universidad Católica de Chile

Menopausia (Flascym) y de sus dos primeros Congresos en Buenos Aires (1995) y São Paulo (1998). En este momento Chile cuenta con la primera Vicepresidencia y será responsable de organizar el Congreso en 6 años más.

Los miembros de nuestra Sociedad han dictado conferencias y participado en cursos en toda Latinoamérica, EE.UU. y España. Se participó muy activamente en el VIII Congreso Mundial de Menopausia en Sydney, Australia, en 1996 y existe un gran interés para participar en el próximo Congreso Mundial en Yokohama, Japón, entre el 17 al 21 de octubre del presente año.

Como corolario de nuestra participación internacional está la aceptación de 10 socios chilenos en la International Menopause Society (IMS). Este hecho nos permitirá acceder a la nominación de Chile como filial de esta Sociedad y hará más expedita nuestra relación con otras Sociedades y con muchos centros importantes de investigación que pertenecen también a la IMS. El desarrollo nacional e internacional de nuestra Sociedad nos complace enormemente, sensación que esperamos sea compartida por nuestros socios. Esto no significa que hayamos llegado al pleno desarrollo. Quedan muchos objetivos por lograr y estamos todos laborando en tal sentido. Esperamos seguir contando con el apoyo y entusiasmo de los socios para lograr el cumplimiento de las metas que se ha trazado el Directorio de la Sociedad. ■

# El Ministerio de Salud y la Mujer Climatérica

## La Propuesta Ministerial

**H**emos leído con detención la Propuesta de Atención de Salud de la Mujer en el Climaterio del Programa de Salud de la Mujer. Hasta este momento en dicho Programa se incluye el Programa de Salud Materna y Perinatal, así como los programas que se refieren a aspectos no reproductivos de la mujer, como son el de Salud Mental y el de Salud Laboral. Ahora se agrega a lo anterior la Propuesta ya mencionada, relativa a la mujer climatérica. En dicho documento se destaca que casi los dos tercios de las mujeres del grupo etáreo entre 40 y 64 años (“período climatérico”) son beneficiarias del S.N.S.S.

El documento es extenso y representa una esperada acción ministerial para la prevención de las consecuencias patológicas de la menopausia no tratada. Se propone una cobertura gradual de la población afectada y se plantea ofrecer durante 15 años terapia hormonal de reemplazo, inicialmente a las mujeres de 45 años, para incorporar el segundo año a un nuevo grupo de mujeres de 45 años, que se agregan a las que ahora cumplieron 46 años. De esta forma el grupo tratado irá creciendo paulatinamente a medida que se incorporen nuevos grupos de mujeres de 45 años.

El Programa propuesto reconoce la importancia crucial de la gratuidad de los medicamentos a usar, los que serán adquiridos a través de la Central de Abastecimientos. La Propuesta pretende que un 80% de los estrógenos a usar sean del tipo conjugado, de 0,625 mg, sin precisar si serán naturales o sintéticos; el 20% restante corresponderá a estradiol 2 mg, sin precisar si se tratará de valerianato de estradiol o de estradiol micronizado puro. La diferencia es importante ya que clínicamente 2 mg de estradiol puro parecen ser claramente más potentes que 2 mg de valerianato de estradiol. Como progestina proponen un “progestágeno” de 5 mg por 12 días cada ciclo, sin precisar su composición ni tampoco si éste se usará exclusivamente en las que conservan su útero. No se propone un espacio para la terapia no oral. Las imprecisiones descritas no son menores y debieran ser aclaradas.

Lo realmente interesante para los socios de la Sociedad Chilena de Climaterio es el hecho que el Ministerio de Salud haya tomado conciencia de la urgencia de atender la necesidad de la mujer climatérica de prevenir la aparición de osteoporosis, de enfermedad coronaria, de atrofia génito-urinaria y de deterioro cognitivo que acompañan



*Dr. Patricio Contreras Castro  
Editor Invitado*

frecuentemente la menopausia no tratada.

## Profesional a Cargo de la Ejecución del Programa

Sin embargo, el aspecto que merece mayor reparo de la Propuesta es el que dice relación con el profesional que manejará a las pacientes en el nivel primario, en este caso la Matrona, una profesional no médico.

La Matrona haría la prescripción de la terapia hormonal de reemplazo ajustada a un “protocolo definido en la normativa pertinente, bajo supervisión médica”. Sólo aquellas pacientes que presenten patologías asociadas o exámenes alterados, serán referidas a un Consultorio especializado a cargo de un médico gineco-obstetra (nivel secundario), sin precisar su formación. A nuestro juicio el médico gineco-obstetra del nivel secundario debería tener entrenamiento en el campo del climaterio, incluyendo la prescripción hormonal; debería conocer los riesgos y los beneficios de la terapia hormonal de reemplazo y debería además, recibir periódicamente apoyo formativo. Asimismo, debería disponer de una instancia de interconsulta a un nivel terciario para casos de mayor complejidad.

Por otra parte, no cabe duda alguna que la Matrona debe ejercer un rol muy importante en el manejo de la mujer climatérica, pero -digámoslo claramente- no ha sido preparada para prescribir medicamentos ni para ejercer acciones propias del médico. A nuestro juicio su rol es imprescindible en la educación de la paciente, lo que tiene una importancia decisiva en la adhesividad al tratamiento. Los aspectos educativos son múltiples, incluyendo la formación de grupos de pacientes con problemas comunes, como la obesidad, de alta prevalencia en esta población. La Matrona también debe participar activamente en el control rutinario del tratamiento, siempre bajo supervisión médica, aún en el nivel primario. Es perfectamente posible visualizar un policlínico con varias matronas atendiendo simultáneamente a las pacientes del Programa en el nivel primario, con un médico especialista presente que resuelva sus dudas y que atienda problemas del nivel secundario. La asignación de funciones médicas a esta profesional resulta injusto para ella -porque se le exige enfrentar problemas para los que no está preparada- y puede resultar en iatrogenia significativa, además de constituir un ejercicio ilegal de la profesión médica. Llamamos pues al ministerio a tomar en cuenta estas consideraciones, hechas con el mejor espíritu y con el mayor respeto hacia la Matrona. ■

# Nuevos Conceptos en el Mecanismo de Acción Celular de los Estrógenos



*Dr. Eugenio Arteaga Urzúa  
Jefe Depto. Endocrinología  
P. Universidad Católica de Chile*

**R**ecientemente se ha descrito la existencia de un segundo receptor de estrógenos (RE), el receptor beta (RE $\beta$ ), lo que complica aún más la comprensión del mecanismo de acción de los estrógenos en los distintos tejidos y abre la posibilidad de desarrollar drogas que actúen específicamente en uno u otro receptor. De interés es hacer notar que en el hueso, uno de los órganos blancos más importantes de los estrógenos, existiría sólo el RE $\beta$ .

## El receptor de estrógenos

El RE, al igual que otros receptores esteroidales puede ser dividido en varios dominios funcionales (Fig. 1).

- El dominio A/B corresponde al extremo N-terminal del receptor y contiene una función de transactivación que activa los genes blanco al interactuar con componentes de la maquinaria del centro transcripcional.
- El dominio C es el dominio de unión del ADN. Contiene dos dedos de zinc y está comprometido en la unión específica del ADN y en la dimerización del receptor.
- El dominio D o bisagra, contribuye a la flexibilidad del ADN a través del dominio de unión.
- El dominio E o dominio de unión del ligando, es relativamente largo e incluye regiones importantes para la unión del ligando, la dimerización del receptor, la localización nuclear y además, interactúa con coactivadores y correpresores transcripcionales.
- El dominio F corresponde al fragmento C-terminal del receptor y contribuye a la capacidad de transactivación del receptor y probablemente a otras acciones.

## Descripción del Receptor $\beta$ de Estrógenos

En 1986 se clonó un receptor de estrógeno (RE $\alpha$ ) en tejido uterino (Green et al, Nature 1986; 320: 134-139) y desde entonces se planteó que a través de él se efectuaba toda la acción estrogénica. Este concepto, sin embargo, era difícil de conciliar con el hecho que había grandes diferencias

tejido-específicas en la acción de estrógenos sintéticos y antiestrógenos.

Además, cuando se desarrolló un modelo de ratón carente del RE $\alpha$  (ERKO o "knock-out mouse"), se observó que persistía alguna acción estrogénica en algunos tejidos (hueso y sistema cardiovascular, por ejemplo). En otras palabras, este experimento ya sugería la existencia de otro receptor de estrógenos.

En 1996, Kuiper et al. (Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA, 1996; 93: 5925-5930) clonaron y caracterizaron el RE $\beta$ . Este era altamente homólogo al RE $\alpha$ , especialmente en el dominio C o dominio de unión del ADN (97% de identidad de aminoácidos) y en el dominio E o dominio de unión del ligando (59,1% de identidad en los aminoácidos) (Fig 1).

Algunos ligandos naturales y sintéticos tienen diferente afinidad de unión con RE $\alpha$  y RE $\beta$ , mientras otros se unen a ambos con igual afinidad. Este hallazgo permitirá desarrollar moléculas o ligandos específicos que se unan selectivamente a uno u otro receptor.

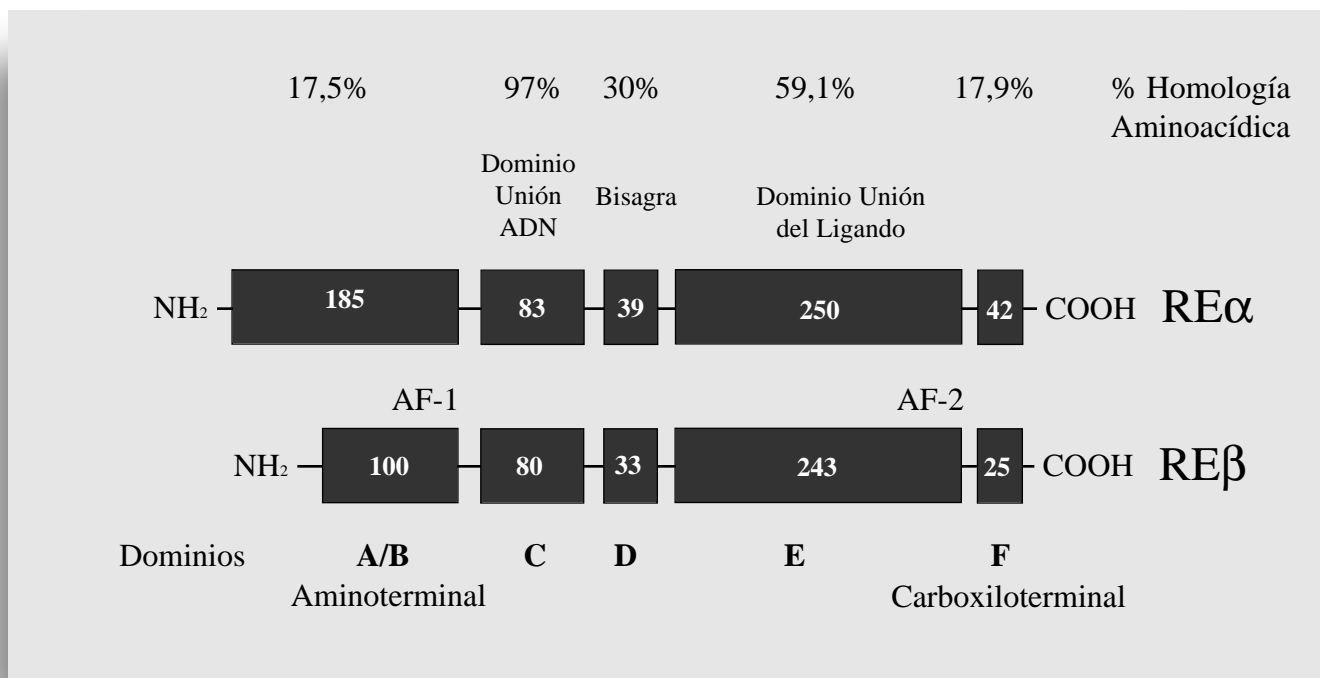
Queda la interrogante respecto si existe un tercer receptor de estrógenos. En este sentido será interesante contar con un modelo de animal con doble "knock-out" de los genes que codifican el RE $\alpha$  y el RE $\beta$ ; en este modelo, la persistencia de acción estrogénica al administrar estradiol, podría ser una prueba indirecta de la existencia de uno o más receptores de estrógenos aún no identificados.

El RE $\beta$  se ha clonado también en humanos (Mosselman S et al. FEBS Letters 1996; 392: 49-52). La distribución de estos receptores en distintos tejidos se observa en la Tabla I.

## Heterodimerización

Se ha demostrado que RE $\alpha$  y RE $\beta$  pueden combinarse y formar heterodímeros (receptor compuesto por un monómero del  $\alpha$  y otro del  $\beta$ ). Es así, que aparte del receptor  $\beta$  que es un nuevo mecanismo de acción de estrógenos, desconocido hasta hace poco, existe otra forma de actuar de

**Figura I**  
*Dos receptores al menos median la acción estrogénica*



En cada dominio se encuentra el número de aminoácidos. El porcentaje de homología aminoacídica es máximo en el dominio de unión al ADN y mínima en los dominios extremos, amino- y carboxilterminal; AF-1 y -2 se refieren a funciones de activación.

estos esteroides -también desconocida hasta hace poco- la heterodimerización REα/REβ que existiría en tejidos con receptores a ó b.

Otra posibilidad de diversidad de acción de los ligandos que se unen a RE es la activación o ausencia de activación de un elemento respondedor en el ADN genómico. Por ejemplo, el tamoxifeno, si bien se puede unir a ambos tipos de receptores de estrógenos, su acción sobre el elemento respondedor en el ADN es diferente: actúa como antagonista en REα y como agonista REβ. Esto puede ser la explicación de la aparente paradoja que el tamoxifeno demuestra ser antagonista estrogénico en algunos tejidos (mama) y agonista en otros (hueso y endometrio).

En conclusión, la descripción de un receptor REβ expande el conocimiento de la acción estrogénica. Diferentes órganos blanco pueden responder en forma distinta al mismo estímulo hormonal debido a la diversidad en la composición de receptores. Así, la diferente expresión de REα y REβ en los distintos tejidos y las consiguientes diferencias en las poblaciones de homodímeros (REα/REα o REβ/REβ) o heterodímeros (REα/ REβ) en ellos, podrían explicar la diversidad de acción de los estrógenos, antiestrógenos y SERMS (Selective Estrogen Receptor Modulators) en distintos órganos y tejidos.

Esta es un área fascinante del conocimiento fisiológico que se expandirá en forma muy importante en los próximos

años y en la cual los clínicos debemos compenetrarnos más profundamente.

**Tabla I**  
*Presencia de REa y REb en tejidos humanos*

TEJIDO	REα	REβ
Sistema nervioso central	+	+
Huesos		+
Mamas	+	+
Utero	+	
Ovario	+	+
Tracto urinario		+
Vasos sanguíneos		+
Hígado	+	
Pulmón		+
Intestino		+
Próstata		+
Testículo	+	+

Referencia: *Endocrine-Related Cancer* 1998; 5: 213-222

# Estimación del Riesgo de Cáncer Mamario en Clínica



Dr. Julio Puga Pieri  
Ginecólogo  
Instituto GINOBS

**E**l cáncer mamario es una enfermedad que eventualmente afectará a 1 de cada 8 mujeres norteamericanas, por lo que es causa de preocupación tanto en la clase médica como en el público en general. Si bien en Chile la probabilidad de desarrollar un cáncer mamario pareciera ser sustancialmente menor que en EE.UU. (posiblemente 1 de cada 20 mujeres, a juzgar por las cifras de defunción por esta causa) vale la pena destacar que sólo un tercio de las mujeres que desarrollan un cáncer mamario mueren por este motivo. Conocemos una serie de factores de riesgo de cáncer mamario, pero no tenemos una idea exacta cómo éstos interactúan entre sí y menos aún, de cómo su presencia debe influir sobre nuestros métodos de vigilancia y estrategias preventivas.

## El Concepto de Riesgo

El Riesgo Absoluto se refiere a la probabilidad de desarrollar la enfermedad en un plazo determinado. Así el Riesgo Acumulativo de cáncer mamario a lo largo de la vida en EE.UU. es de 12,5% (1 de cada 8) y en Chile sería -no ha sido medido directamente- de un 5% (1 de cada 20). El riesgo puede ser también expresado para diferentes intervalos: 1 año, 10 años o toda la vida. El Riesgo Relativo (RR) se refiere a la probabilidad de desarrollar la enfermedad que tienen personas que presentan un determinado factor de riesgo respecto de un grupo control que no lo presenta. Por ejemplo la presencia de cáncer mamario en la familia confiere un RR entre 2 y 3 veces mayor al de la población sin este antecedente.

## Factores de Riesgo para Cáncer Mamario

Una larga lista de investigaciones ha permitido identificar una serie de factores que incrementan el RR de cáncer mamario como son la edad, la edad de menarquia, la edad en el momento del primer parto, la presencia de cáncer mamario en parientes de primer grado (hermanas, madre o hijas), antecedentes de biopsias mamarias (especialmente con evidencias de hiperplasia atípica) y la pertenencia a la raza blanca. El antecedente de cáncer mamario *in situ*, sea

ductal o lobular, aumenta fuertemente el riesgo de cáncer mamario. A estos factores se suman otros con evidencias menos concluyentes o cuyo peso relativo

es difícil de precisar, como son la edad de menopausia, la presencia de tejido mamario denso, el antecedente de uso de anticonceptivos hormonales o de THR, la dieta rica en grasas, la ingesta de alcohol y la exposición a radiaciones o a contaminantes ambientales.

## Modelos de Predicción de Riesgo

Para calcular el Riesgo Absoluto de desarrollar un cáncer mamario en una determinada mujer se ha desarrollado una serie de modelos matemáticos de regresión múltiple, siendo el más conocido el basado en las investigaciones de Gail y Benichou a partir de datos del BCD (Breast Cancer Demonstration Project), un estudio observacional de mujeres sometidas a mamografía anual. En el estudio de quimioprevención primaria con tamoxifeno en mujeres con alto riesgo de cáncer mamario (BCPT, Breast Cancer Prevention Trial) las participantes fueron seleccionadas con el modelo de regresión logística multivariado de Gail. Recientemente (septiembre 98) el National Cancer Institute (NCI) ha liberado para uso clínico la última revisión del modelo en forma de un programa computacional (PC y Mac) que requiere simplemente digitar 7 datos de la paciente para obtener una estimación cuantitativa de su Riesgo Absoluto a 5 años plazo y hasta los 90 años, entregando una comparación con el riesgo observado en mujeres sin factores conocidos de riesgo.

El programa no es apto para ser aplicado a mujeres de menos de 20 años, o a aquellas con diagnóstico previo de cáncer mamario *in situ* o invasivo, o que tengan genes de susceptibilidad de cáncer de mama (BRCA1 y BRCA2). Además, debe recordarse que la probabilidad numérica que se obtiene está basada en una población de alto riesgo de cáncer mamario y no sería aplicable en términos absolutos a otra población como la nuestra. Sin embargo, el programa -disponible gratis en la página Web del NCI- debería ser usado por los clínicos en sus consultas, para ayudarlos en la toma de decisiones. ■

# Relación entre Género Femenino y Demencia



Dr. Oscar González Campos  
Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Facultad de Medicina, Universidad de Chile

La disminución de los estrógenos durante el climaterio influye en la función cognitiva, en el estado de ánimo y en una mayor incidencia de Demencia Tipo Alzheimer (DTA). Después de controlar variables demográficas, psicosociales y médicas se ha visto que la mujer está más propensa (Fig. 1) que el hombre a desarrollar DTA. Las lesiones por oxidación del ADN se acumulan con la edad, siendo 100.000 por día en el adulto joven y 2 millones en el animal adulto. Las neuronas son particularmente vulnerables al daño causado por los radicales libres, dado el alto consumo de oxígeno del cerebro y porque sus membranas celulares tienen niveles elevados de ácidos grasos poliinsaturados susceptibles a la peroxidación. Por otra parte, el uso de estrógenos se ha asociado con múltiples beneficios a nivel cerebral tales como

regeneración neuronal, síntesis de factores neurotróficos, mayor depuración de amiloide y mayor flujo cerebral.

## Los 360 Millones de Ancianos del Planeta

Desde comienzos de siglo la vida de la mujer ha aumentado entre 25 a 35 años en los países occidentales, en un periodo históricamente muy corto. La elevada esperanza de vida al nacer y la natalidad restringida, han tenido como resultado una población continuamente más envejecida. De la población mundial, un 6,4% corresponde al grupo senescente, lo que representa la existencia de unos 360 millones de ancianos en el planeta, con una proporción mucho mayor de mujeres. Chile, según el último censo de 1992, es un país con una población femenina que envejece rápidamente. Con una expectativa de vida de 76 años, casi el 30% de las mujeres tiene más de 40 años y un 25% está en el climaterio. Las mujeres vivirán alrededor de 30 años después de aparecida la menopausia.

## La Demencia Tipo Alzheimer (Fig. 2)

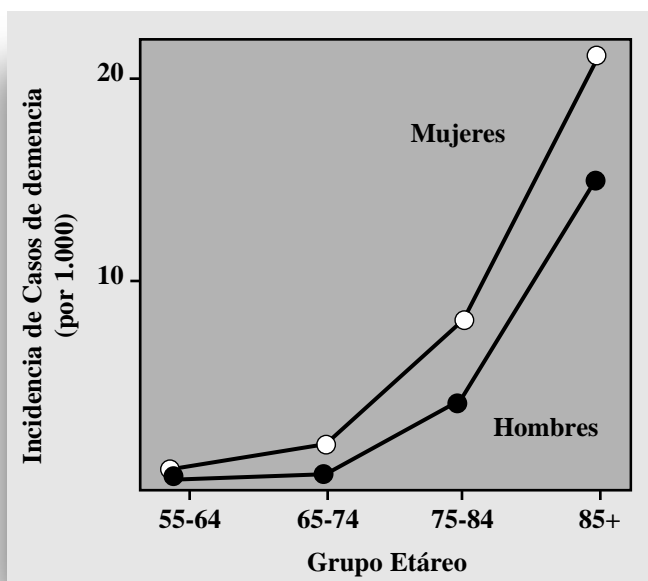
En la medida que envejece la población, la DTA adquiere mayor importancia por los efectos negativos en la calidad de vida tanto del paciente como de su entorno familiar. El impacto del climaterio sobre el Sistema Nervioso Central se extiende desde la premenopausia hasta la postmenopausia alejada; donde la carencia estrogénica está involucrada en la aparición de cambios que van desde la temperatura corporal y la manifestación de sintomatología psicoafectiva, hasta la DTA. Esta última es un deterioro de funciones intelectuales en un individuo que no presentaba retardo mental previo y que se encuentra en un estado de conciencia normal. Su prevalencia es progresiva con la edad; se estima de un 10% para los mayores de 65 años y de un 50% para los mayores de 85 años, constituyendo el 50% a 60% de las demencias en adultos.

## Los Factores de Riesgo de la DTA

Sus factores de riesgo son de tipo constitucional como pertenecer al género femenino, antecedente de familia longeva,

Figura 1

Incidencia de enfermedad de Alzheimer



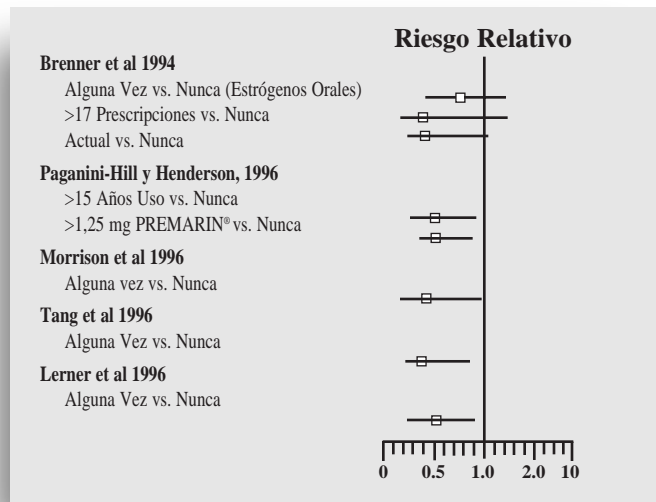
Molsa. Acta Neurol Scand. 1982; 65:541.

hipertensión, infarto del miocardio, diabetes mellitus e hipotiroidismo; aquellos dependientes de hábitos nocivos, como alcoholismo, tabaquismo y hematocrito elevado; y los circunstanciales, como fractura de cadera, histerectomía, anestesia general o trauma craneano. Las menopáusicas obesas presentan mayores niveles de estrógenos circulantes por la mayor aromatización periférica de los andrógenos suprarrenales. Estudios observacionales han establecido que las pacientes con DTA presentan un menor índice de masa corporal; y entre las que ya presentaban síntomas de la enfermedad, el mayor peso corporal estaría relacionado con mejores índices en las pruebas psicométricas de las distintas funciones cognitivas.

### Prevención de DTA con THR (Fig. 3)

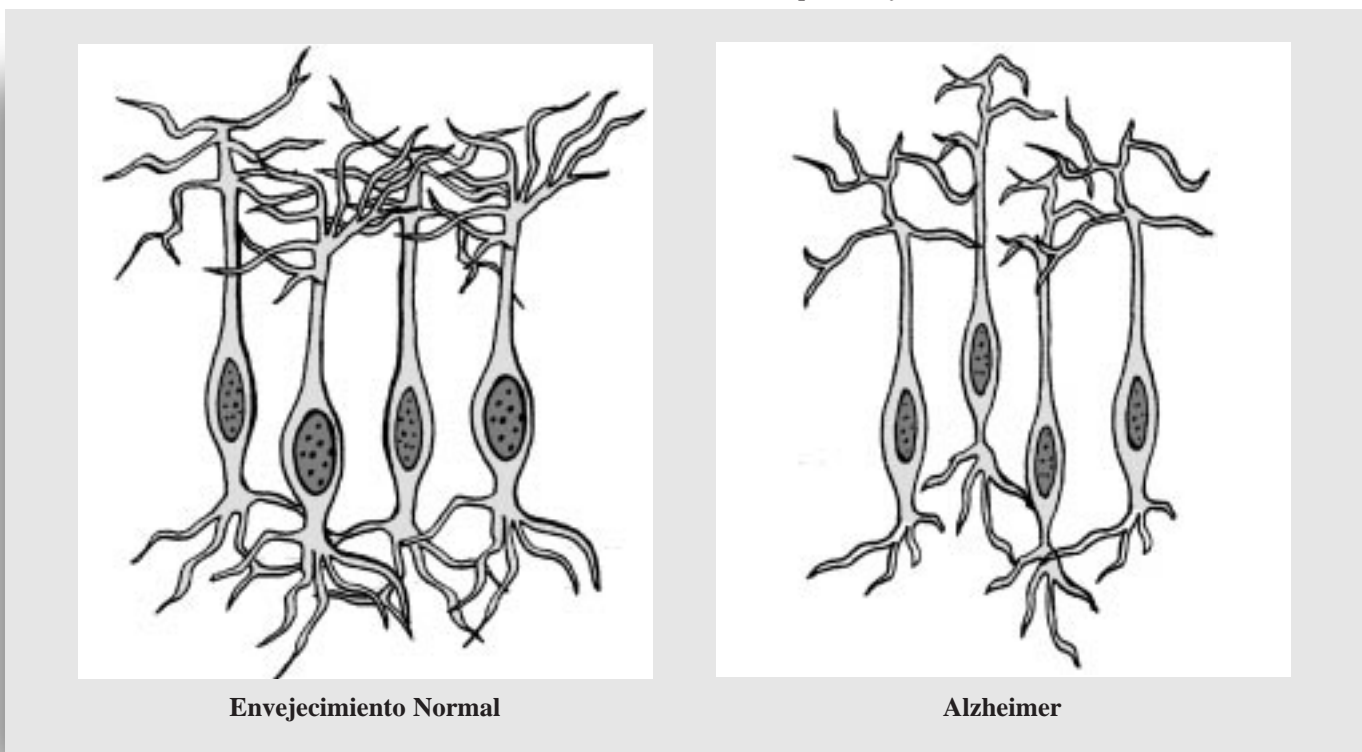
Como se observa en la figura 3 diversos estudios han demostrado que la THR tendría un efecto protector sobre el desarrollo de la DTA. Ninguno de estos estudios tiene plena validez científica dada su naturaleza observacional y frecuentemente retrospectiva, de modo que actualmente se están llevando a cabo estudios controlados prospectivos y doble-cego para comprobar si este efecto protector es real. Además, varios estudios han utilizado estrógenos para tratar a mujeres con DTA. En todos ellos el número de participantes era pequeño, se utilizaron tests psicométricos resumidos para medir las funciones cognitivas y fueron de corta duración; sólo 2 estudios fueron prospectivos, de doble ciego y con grupo placebo. En estos últimos se encontró beneficios significativos en la mujeres dementes que usaron estrógenos. Lo interesante es que los efectos estrogénicos beneficiosos parecen ser mayores en los mismos tipos de funciones (p.ej., memoria de conservación y evocación) que muestran diferencias de género, cuando se comparan mujeres y hombres con DTA. La hipótesis de que la THR protege a la mujer del riesgo de desarrollar DTA, aunque abre grandes expectativas no está

**Figura 3**  
Efecto de la THR sobre el riesgo de Alzheimer



aún probada. Faltan, indudablemente, trabajos prospectivos que logren establecer cómo los estrógenos pueden intervenir en su prevención o progresión. Los estudios epidemiológicos son los más estimulantes, pese a que se prevé un sesgo, por las diferencias en las características demográficas y de estilos de vida entre las usuarias y no usuarias de estrógenos. Aún así, la evidencia acumulada hasta la fecha, de que los estrógenos pueden prevenir la DTA, abre un campo de posibilidades muy estimulante que tendrá, sin duda, un gran impacto en la salud pública; sobre todo si se considera el progresivo aumento de la longevidad de la población. ■

**Figura 2**  
Cambios Neuronales del Cerebro que Envejece



# Medición de Riesgo de Cáncer Mamario y Terapia Hormonal de Reemplazo (THR) versus SERMs



*Dr. Patricio Contreras Castro  
Endocrinólogo, Clínica Alemana*

## THR y Cáncer Mamario

**D**e acuerdo con los estudios de epidemiología observacional la THR podría incrementar levemente (2,3% por año de uso) el riesgo relativo de desarrollar un cáncer mamario,

como lo reveló el reanálisis colaborativo del 90% de los datos internacionales disponibles (Lancet 1997; 350:1047). Estudios de intervención prospectivos y rigurosos como el WHI (Women's Health Initiative) actualmente en ejecución permitirán a fines de la próxima década saber si estas conclusiones son válidas. En el intertanto, los clínicos debemos asumir que lo son, aunque persiste cierta incertidumbre.

## Prevención de Cáncer Mamario y Estimación Individual de Riesgo Absoluto

El año 1998 fue un año noticioso en lo que se refiere a cáncer mamario. En primer lugar, el estudio Breast Cancer Prevention Trial (BCPT), del National Cancer Institute, fue abortado prematuramente en marzo de 1998, 14 meses antes de lo programado, porque las evidencias acumuladas planteaban el dilema ético de ofrecer las ventajas de la quimioprofilaxis primaria con tamoxifeno (reducción de un 49% en la incidencia de cánceres invasores) al grupo control que -al igual que las tratadas- tenía alto riesgo de desarrollar un cáncer mamario, o bien, esperar los 14 meses adicionales programados para permitir estudiar el efecto del uso de tamoxifeno sobre la mortalidad. El estudio -que con seguridad provocará un gran impacto en la práctica clínica- fue publicado recientemente (J Natl Cancer Inst 1998; 90:1371-88). En segundo lugar, el 29 de octubre de 1998 y como consecuencia de los hallazgos anteriores, el tamoxifeno recibió aprobación de la FDA para la prevención a corto plazo de cáncer mamario en mujeres de alto riesgo. Como el uso de la droga se asoció a un aumento del riesgo relativo de carcinoma endometrial y de trombosis venosa, el NCI lanzará el estudio STAR que comparará al raloxifeno con el tamoxifeno como quimioprofilácticos primarios de cáncer mamario, ya que el primero es -a diferencia del tamoxifeno- antagonista estrogénico a nivel endometrial. En tercer

lugar, el National Cancer Institute comenzó en septiembre de 1998 a distribuir gratis a quien lo pida, su programa computacional RISK para estimar -en la esfera clínica- el riesgo absoluto de cáncer mamario. El programa

se debe solicitar en la página Web del National Cancer Institute. A pesar de que este programa se basa en una regresión logística multivariada que incluye solamente algunos de los factores de riesgo de cáncer mamario conocidos y de que su aplicación a poblaciones distintas de la norteamericana es -al menos- cuantitativamente incierta, es indudable que resulta de alto valor para el clínico disponer de un instrumento de verificación de riesgo de cáncer mamario que puede usarse en cualquier computador personal.

## Cáncer Mamario: Una Neoplasia Estrógeno-Dependiente

En 1896 George Beatson reportó que la ooforectomía en mujeres premenopáusicas portadoras de cáncer de la mama podía inducir una regresión tumoral y en 1902 Boyd demostró que el beneficio se extendía a un tercio de las pacientes premenopáusicas que eran ooforectomizadas. Lo anterior es notable porque antecede al reconocimiento del ovario como órgano endocrino por Allen y Doisy en 1906. En las 7 primeras décadas del siglo se desarrollaron otras varias terapias endocrinas ablativas del cáncer mamario, incluyendo la adrenalectomía y la hipofisectomía, así como el uso de variadas hormonas, incluyendo a los andrógenos, los estrógenos, las progestinas y los corticoides. A partir de los años 70 todas las terapias mencionadas fueron eclipsadas por la aparición de un antiestrógeno, el tamoxifeno, que ha probado su eficacia como terapia coadyuvante del cáncer mamario. En efecto, esta droga es capaz de prolongar el período libre de recurrencia tumoral y de prolongar la vida. Inicialmente se la usó en mujeres postmenopáusicas y posteriormente su uso se extendió a mujeres premenopáusicas. La idea de usar la droga como quimioprofiláctico primario de cáncer mamario en mujeres de alto riesgo partió de las observaciones clínicas que demostraban que -cuando se usaba como terapia coadyuvante- redu-

cía el riesgo de cáncer mamario contralateral entre 35 y 47%.

### La Acción Estrogénica

Los conceptos de receptor estrogénico y de antiestrógeno surgieron cronológicamente en forma paralela. En 1962 Jensen descubrió que los estrógenos actuaban en los órganos blanco activando una proteína celular a la que se unían y a la que se denominó receptor estrogénico. Previamente, en 1957, se había sintetizado el estradiol tritiado, esteroide radiactivo que permitió determinar qué sucedía con el esteroide en los tejidos blanco. Se demostró que el útero de rata contenía componentes característicos que ligaban la hormona sin modificarla y que este fenómeno inducía un crecimiento del órgano, lo que implicaba síntesis de RNA y de proteínas. En 1958 Lerner comunicó las propiedades del primer antiestrógeno, el MER 25 o etamoxitri-fetol, un antagonista puro no esteroi-dal. En 1965 Jensen demostró que la inhibición de la captación local de estradiol por el agregado de cantidades crecientes de nafoxidina, un antagonista estrogénico, era seguido de una inhibición del crecimiento uterino. Se demostró una ubicación citosólica del receptor estrogénico previa a la administración del estradiol. Al unirse el estradiol al receptor citosólico la radiactividad se trasladaba al núcleo celular. Posteriormente se supo que el receptor nativo monomérico sufría una dimerización al unirse al estradiol, lo que le permitía actuar como factor de transcripción nuclear. El receptor estrogénico pasó a ser considerado un factor de transcripción nuclear activado por unión de su ligando natural.

El receptor estrogénico pertenece a la superfamilia de los receptores nucleares que incluye además a los receptores tiroideos, a los de vitamina D, a los del ácido retinoico y a los activados por proliferadores de perioxomas (PPARs); casi 2/3 de las varias decenas de receptores nucleares identificados no tienen ligandos conocidos por lo que se les conoce como receptores “huérfanos”. En 1986 Green y colaboradores clonaron el receptor estrogénico a partir del útero y se pensó que un solo gen codificaba su síntesis. Sin embargo, en 1993 se desarrolló un ratón con delección del gen que codificaba la síntesis del receptor (ERKO, Estrogen Receptor Knock-Out Mouse) el cual retenía unión específica de estrógenos en algunos tejidos así como la estabilidad ósea y cardiovascular, a pesar de la ausencia del receptor estrogénico. La explicación de estos hallazgos la dio el descubrimiento en 1996 (Kuiper, et al) de un segundo receptor estrogénico expresado en el ovario y próstata de rata; la contraparte humana se clonó ese mismo año, de forma que tenemos un receptor  $\alpha$  y otro  $\beta$ . Está pendiente responder la pregunta si existen otros subtipos de receptores estrogénicos estudiando ratones con doble delección de los genes respectivos. Por de pronto, cabe la posibilidad de dos homodímeros ( $\alpha$ - $\alpha$  y  $\beta$ - $\beta$ ) y de un heterodímero ( $\alpha$ - $\beta$ ).

### Los Antiestrógenos y los SERMs

Después del desarrollo del MER 25, apareció una serie de derivados del trietiletileno, incluyendo el clomifeno, la nafoxidina y el nitromifeno. El uso clínico prolongado de clomifeno -droga ampliamente usada como inductor de ovulación- provocaba acumulación de desmosterol sérico lo que implica riesgo de cataratas, por lo que no se lo pudo usar en cáncer mamario. El tamoxifeno, descu-

bierto en 1967 por ICI Pharmaceuticals en Inglaterra, no provoca acumulación de desmosterol, es más potente que el clomifeno como antitumoral y tiene una baja incidencia de efectos colaterales. Sin embargo, es capaz de acciones agonistas a nivel endometrial y de inducir carcinoma hepático en animales de laboratorio sometidos a dosis farmacológicas. Por lo anterior, se han desarrollado otras drogas similares al tamoxifeno pero con perfiles diferentes. Algunos antiestrógenos son exclusivamente antagonistas (tipo II, como el ICI 182,780 o Faslodex) y están siendo ensayados exitosamente en cáncer mamario. La introducción del raloxifeno (Evista, Lilly), que exhibe una acción antagonista a nivel mamario y endometrial y agonista a nivel óseo y cardiovascular, es un paso en la dirección a la que se orienta la industria farmacéutica, la generación de “estrógenos de diseño”, que permitan gozar de acciones agonistas estrogénicas en algunos órganos (corazón, hueso y cerebro) mientras ejercen acciones antagonistas a nivel mamario y endometrial protegiendo teóricamente a la paciente de cánceres estrógeno-dependientes. Recientemente, el grupo de G. Greene de la UCSF publicó (Cell, 23 Dic 98) sus hallazgos relativos al mecanismo exacto de acción del tamoxifeno, mediante la generación de imágenes tridimensionales de la interacción del tamoxifeno con el receptor estrogénico, a partir de cristalografías de rayos X de las proteínas cristalizadas. Lo anterior facilitará enormemente el desarrollo de “estrógenos de diseño”. La unión del tamoxifeno al receptor crea un cambio de la forma de éste que bloquea un sitio aceptor de una proteína co-activadora de su actividad transcripcional, lo cual explicaría su acción antagonista. Queda por explicar sus acciones agonistas (¿unión a RE  $\beta$ ?) en otros tejidos como el hueso.

### Riesgo de Cáncer Mamario, THR Clásica y SERMs

Usando el Programa RISK es posible determinar si una mujer alcanza o no el riesgo de cáncer mamario que tiene una mujer por el solo hecho de tener 60 años (1,7% en los próximos 5 años en EE.UU.). Si la cifra es igual o mayor que ésta, la paciente sería de alto riesgo y podría escogerse no tratarla con THR clásica (estrógenos solos o asociados a progestinas) y ofrecerle en cambio, un SERM como el raloxifeno, que es capaz de protección ósea y cardiovascular sin amenazar la mama ni el endometrio. Sin embargo, la posible acción antiestrogénica del raloxifeno a nivel del sistema nervioso central es materia de preocupación y estudio y debiera ser aclarada en el futuro cercano. Para aquella mujer cuyo riesgo de cáncer mamario no es alto, la alternativa lógica en el momento actual es la THR clásica, ya que el “estrógeno de diseño” ideal no ha sido producido aún por la industria farmacéutica. Es indudable que la industria se irá acercando progresivamente al objetivo buscado. Posiblemente el nicho más adecuado para el raloxifeno sea -por ahora- la paciente, cuya evaluación con el programa RISK determine que tiene un alto riesgo de cáncer mamario y que desee preservar su hueso y su aparato cardiovascular sin agregar -por usar THR clásica- más riesgo mamario al que ya trae. Es muy probable que el raloxifeno presente ventajas respecto de tamoxifeno en el marco de la quimioprevención primaria de cáncer mamario. Es de alto interés comenzar a usar el programa RISK en nuestra práctica clínica y es posible que nuestras decisiones sean influenciadas por las informaciones que nos entregue. ■

# Programa de Climaterio en el Hospital de La Serena



Dr. Jaime Martínez Chávez  
Hospital de La Serena

## El Policlínico de Climaterio

Nuestro Policlínico de Climaterio funciona desde abril de 1995; está formado por 4 médicos, con 10,5 horas semanales; una matrona de media jornada y una auxiliar de media jornada. Desde su inicio -hasta agosto del 98- hemos atendido a poco más de 1.000 pacientes. Con el objeto de evaluar nuestro Programa revisamos 305 fichas, un 30% del total de las pacientes. Los costos que implican los exámenes, las mamografías y los medicamentos, del Programa son de cargo del Hospital de La Serena.

## Nuestros Resultados

La edad promedio de las pacientes fue de 52,8 años (37-72 años) y la edad promedio de su menopausia de 47,6 años (25-57 años). Un 8,5% eran nulíparas, un 69,8% tenían hasta 4 hijos y un 21,7% más de 5 hijos. Sólo el 19% tenían Índice de Masa Corporal (IMC) normal, menor de 25 kg/m<sup>2</sup>, el resto presentaban sobrepeso u obesidad, con un 49,6% que tenían IMCs entre 25 y 29,9 y un 31,4% que tenían IMCs sobre 30.

Se usó 3 esquemas terapéuticos: 1) estrógenos solos (E. Conjugados 0,625 mg o Valerianato de Estradiol 2 mg) (66 pacientes); 2) los estrógenos anteriores más Prodasone 2,5 mg los primeros 12 días de cada mes (157 pacientes) y, 3) los mismos estrógenos anteriores más 2,5 mg de Prodasone diario (78 pacientes). En todos los esquemas se adicionó calcio granulado 200 mg diarios. Se completó un total de 6.834 meses/paciente con los diversos esquemas, con un 23,1% para el esquema 1 (estrógenos solos), 49,5% para el esquema 2 (secuencial) y 27,3% para el esquema 3 (combinado continuo).

Se practicaron 659 perfiles lipídicos y 659 glicemias y un total de 610 mamografías, cuyos costos respectivos (Fonasa I) fueron de \$ 3.700 (lípidos más glicemia) y de \$ 6.200 (mamografía). El costo total de los exáme-

nes de laboratorio (lípidos más glicemias) fue de \$ 2.438.300 y el de las mamografías, de \$ 3.782.000. A lo anterior debe sumarse el costo de los medicamentos. El esquema 1 tenía un costo de \$ 1.298 mensual, el esquema 2 de \$ 1.411 y el 3, de \$ 1.580.

## Costo del Programa de Climaterio

A) MEDICAMENTOS	\$ 9.777.813
B) LABORATORIO	\$ 2.438.300
C) MAMOGRAFIAS	\$ 3.782.000
<b>TOTAL</b>	<b>\$ 15.998.113</b>

En consecuencia, el costo total por paciente fue de \$ 52.453, vale decir de \$ 17.484 por año.

La adhesividad al tratamiento fue de 81% inicialmente, para caer significativamente los años subsecuentes.

## Conclusiones

- El Programa de Climaterio representa un alto costo para el Hospital de La Serena;
- La adhesividad depende de la educación de las pacientes, impartida por médicos, matronas y auxiliares, así como de la entrega facilitada de medicamentos (receta para 6 meses con retiro mensual en 2 horarios);
- Es clave la disponibilidad de medicamentos para el éxito del Programa;
- Probablemente nuestro Programa sea uno de los pocos implementados con éxito en el Sector Público, pero su continuación depende estrictamente de la mantención de su financiamiento. ■

# 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. Efecto del Alendronato sobre el Riesgo de Fractura en Mujeres con Baja Densidad Mineral Ósea, pero sin Fracturas Vertebrales.

Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. JAMA 1998;280:2077-2082

### Abstract

En este estudio del Fracture Intervention Trial un total de 4.432 mujeres entre 54 y 81 años con una baja DMO en el cuello femoral ( $\leq 0,68$  g/cm<sup>2</sup>) pero sin fracturas vertebrales, fueron distribuidas aleatoriamente en un grupo placebo y en otro que recibió alendronato en dosis preventiva de 5 mg por 2 años, seguidos de 10 mg hasta finalizar el ensayo, con un promedio de seguimiento de 4,2 años. El alendronato aumentó la DMO en todos los sitios estudiados y redujo aunque no significativamente, el N° de fracturas. Sin embargo, en el subgrupo de mujeres con osteoporosis densitométrica en el cuello femoral (puntaje  $t \leq 2,5$ ) al comienzo del estudio, el alendronato redujo el RR de fracturas clínicas en un 36%, a diferencia de lo observado en las mujeres sin osteoporosis (RR = 1,08). Globalmente, el RR de fractura vertebral radiológica cayó un 44% en las que recibieron alendronato.

### Análisis Crítico

Este trabajo -con muestreo aleatorio, doble-ciego y controlado con placebo- practicado en 11 Centros de Investigación Clínica Comunitarios, demuestra el valor del alendronato en un contexto preventivo de fracturas, usando una dosis de sólo 5 mg en los primeros 2 años del ensayo en mujeres postmenopáusicas con DMO baja a nivel del cuello femoral pero sin fracturas vertebrales. Globalmente la droga redujo la aparición de fracturas vertebrales radiológicas en un macizo 44 % y -en el subgrupo de mujeres que eran osteoporóticas al inicio del estudio- redujo significativamente la aparición de fracturas vertebrales clínicas. Se trata de mujeres que -aparte del alendronato- recibieron sólo aporte suficiente de calcio y de vitamina D y que no fueron sustituidas con estrógenos u otros esteroides antirresorptivos. El riesgo de fracturas clínicas no se redujo significativamente en aquellas pacientes con puntajes  $t$  a nivel del cuello femoral consistentes con osteopenia -sin alcanzar el nivel de osteoporosis- lo que sugiere que el grupo que más se beneficiará con las dosis preventivas de alendronato es aquel con osteoporosis (puntaje  $t \leq 2,5$  en la densitometría a nivel de cuello femoral). Por lo tanto, en la mujer postmenopáusica que no puede o que no quiere recibir esteroides sustitutivos y cuya DMO femoral demuestra la presencia de una osteoporosis, tanto el

alendronato como el raloxifeno (ver estudio MORE) son alternativas probadas que previenen las fracturas vertebrales.

Dr. Patricio Contreras Castro

## 2. Prevención de la Pérdida Ósea Provocada por la Deficiencia Estrogénica con Hormona Paratiroidea Humana (1-34)

Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL, et al. JAMA 1998;280:1067-1073

### Abstract

El propósito del estudio fue determinar si la pérdida ósea provocada por un hipoestrogenismo iatrogénico podría ser prevenida con la administración prolongada de un agente que induce la formación de hueso, el fragmento 1-34 de la PTH. Para tal efecto se estudió un total de 43 mujeres portadoras de endometriosis sintomática que fueron sometidas a una castración química prolongada con el análogo de GnRH, Nafarelina. El grupo control recibió Nafarelina 200 µg nasalmente 2 veces al día y al grupo de intervención se le adicionó a lo anterior 40 µg de hPTH subcutáneamente. Al comenzar el estudio y a los 12 meses después se midió la DMO en varios sitios. Las mujeres del grupo control experimentaron un descenso de la DMO de 4,9% en la columna AP, de 4,9% en la columna lateral, de 4,7% en el cuello femoral, de 4,3% en el trocánter y de 2% en el cuerpo total, sin cambios en la DMO del radio. En contraste, las mujeres que recibieron la hPTH experimentaron un incremento en la DMO de la columna (2,1% AP y 7,5% lateral) y previnieron la pérdida ósea del cuello femoral, del trocánter y del cuerpo entero, a pesar del severo hipoestrogenismo provocado por el análogo de GnRH. Los marcadores óseos de formación, la fosfatasa alcalina ósea y la osteocalcina, así como los marcadores de reabsorción, hidroxiprolina y desoxipiridolina urinarias, experimentaron un incremento de 2-3 veces durante los primeros 9 meses de tratamiento, para después caer, en el grupo de intervención. Los cambios observados en la excreción urinaria de desoxipiridolina fueron fuertemente predictores de los cambios de la DMO en el grupo de intervención.

### Análisis Crítico

Este trabajo es muy esperanzador ya que los médicos disponemos de buenas armas para inhibir la reabsorción

ósea como son los estrógenos, los bisfosfonatos, la calcitonina y otros esteroides como los SERMs, pero hemos carecido hasta ahora de armas que induzcan la formación ósea en forma eficiente en pacientes osteopénicas. Se sabía ya que la administración intermitente de hPTH (1-34) previene en el corto plazo la pérdida ósea en mujeres tratadas con análogos de GnRH y ahora este trabajo demuestra que la droga logra brillantemente repetir la hazaña aún en una administración prolongada por un año. Más aún, no sólo se previno la pérdida ósea sino que además, la hPTH fue capaz de incrementar la DMO de la columna, especialmente en la visión lateral, a pesar de un severo hipoestrogenismo inducido por la Nafarelina. La información no sólo beneficiará a las mujeres que requieran por cualquier causa ser sometidas a una castración química sino que probablemente también a mujeres postmenopáusicas que no puedan recibir THR y que tengan mayor riesgo de fractura, sea por una DMO baja o por tener factores epidemiológicos de riesgo. Es incluso teóricamente factible el uso concomitante de dosis preventivas de alendronato y de hPTH en mujeres de alto riesgo de osteoporosis.

Dr. Patricio Contreras Castro

### 3. Incidencia de hiperplasia endometrial en mujeres postmenopáusicas tratadas con estrógenos conjugados (EC) (Premarin) con medroxiprogesterona acetato (MPA) o estrógenos conjugados solos.

Donald Woodruff y James H Pickar *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1213-23.

#### Abstract

El objetivo fue evaluar cuatro combinaciones orales de estrógenos conjugados (EC) (PremarinR) y acetato de medroxiprogesterona acetato (MPA) en la prevención de hiperplasia endometrial que puede ocurrir con EC solos. El estudio fue prospectivo de 1 año, randomizado, multicéntrico en 1724 mujeres postmenopáusicas. Los 5 grupos recibieron EC 0,625 mg diarios. Los esquemas fueron combinados continuos con dosis de MPA 2,5 o 5 mg diarios (grupos A y B) y esquemas secuenciales con 5 y 10 mg de MPA por 14 días en ciclos de 28 días (grupos C y D). Resultados: Entre las 1385 pacientes con biopsia de endometrio válida, se demostró hiperplasia endometrial en el 20% del grupo tratado con EC solos y <1% en cada uno de los 4 grupos con EC asociado a MPA. Ninguno de los pacientes que recibieron las dosis más altas de MPA (grupos B y D) tuvieron hiperplasia endometrial. En conclusión la adición de MPA a la terapia con EC reduce significativamente el riesgo de hiperplasia endometrial en comparación con las mujeres que reciben EC solos.

#### Análisis crítico

El presente trabajo demuestra un hecho sobre el cual existe en la actualidad un consenso: la estrógenoterapia aislada se asocia a un alto riesgo de hiperplasia endometrial al año de uso y si la prolongáramos encontraríamos con toda

seguridad la aparición progresiva de cáncer endometrial. Por ello, en las mujeres con útero es fundamental asociar una progestina por al menos 12 días cada mes. Respecto a las dosis de MPA o esquema (combinado continuo versus secuencial), aunque todos reducen drásticamente el riesgo de hiperplasia, existe un resultado levemente superior cuando se utilizan dosis más altas de MPA. Sin embargo, dado los efectos secundarios de las progestinas sobre el ánimo, retención hídrica y patrón lipoproteico, es recomendable elegir siempre la dosis más baja posible para conseguir la deseada protección endometrial minimizando los efectos secundarios.

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

### 4. Ecografía transvaginal del endometrio en mujeres postmenopáusicas con síntomas de atrofia urogenital en tratamiento con estrógenos en dosis bajas o con Tibolona: una comparación

Botsis D, Kassanos D, Kalogirou D, Antoniou G, Vitoratos N, Karakiolos P. *Maturitas* 1997; 26:57-62

#### Abstract

**Objetivo:** El objetivo de este estudio fue comparar la eficacia de una dosis baja de estrógenos administrados localmente (0,625 mg de estrógenos conjugados) y tibolona administrada oralmente a mujeres postmenopáusicas con síntomas y signos de vaginitis atrófica. Se realizó ecografía transvaginal para la evaluación de alteraciones endometriales u ováricas.

**Método:** Un estudio de 6 meses comparativo, aleatorizado, prospectivo de mujeres tomando tibolona o con administración de estrógenos locales en dosis bajas. Setenta y dos mujeres postmenopáusicas con síntomas de vaginitis atrófica fueron examinadas con ecografía transvaginal. El grosor y volumen endometrial, el útero y los ovarios fueron medidos antes y después de 6 meses de tratamiento con dosis bajas de estrógenos o tibolona. Resultados: En el grupo A (tratamiento con dosis bajas de estrógenos) el grosor endometrial promedio antes y después del tratamiento, fue de  $3,0 \pm 0,1$  mm y  $2,9 \pm 0,8$  mm, respectivamente. El volumen ovárico promedio fue de 3,9 ml. No hubo cambios en el volumen uterino durante el período de tratamiento. En el grupo B (tratado con tibolona) el grosor endometrial fue de  $3,2 \pm 0,3$  mm y  $3,2 \pm 0,7$  mm respectivamente. Una mujer experimentó sangrado vaginal. No hubo cambios en el volumen del cuerpo uterino después del tratamiento. El volumen de ambos ovarios fue de 4,2 ml y 3,9 ml respectivamente. La aceptabilidad total de ambos tipos de administración fue buena.

**Conclusiones:** Este estudio, utilizando ecografía transvaginal, ha demostrado que tanto la terapia de reemplazo hormonal con tibolona como el tratamiento sintomático con dosis bajas de estrógenos, no dan señal de proliferación endometrial medido como grosor endometrial.

### Análisis crítico

Este estudio comparativo es interesante porque precisa un hecho que tal vez no siempre es considerado por los clínicos. Aunque el efecto general de los estrógenos locales en bajas dosis, no tiene el efecto beneficioso de la tibolona, fundamentalmente a nivel de masa ósea y tejido colágeno; este trabajo demuestra que ambos preparados son igualmente eficientes para aliviar los síntomas de la atrofia urogenital, problema de gran frecuencia en el manejo de la terapia de reemplazo de la mujer postmenopáusica.

Cabe recordar que, según información reciente, los estrógenos conjugados administrados vaginalmente sólo con la idea de corregir la atrofia local o los síntomas de dispareunia, hacen indispensable el control de los niveles plasmáticos de su absorción, porque esta vía aparentemente inofensiva tiene los mismos efectos sobre el endometrio que la estrógenoterapia oral o transdérmica sin oposición de progestinas (Levrant SG, Barnes RB. Treatment of the Menopausal Women. Raven Press, USA, 1994; pp 57-68).

Aun así, y aunque los resultados se publican con sólo 6 meses de tratamiento, tanto con los estrógenos conjugados administrados localmente como con la tibolona oral, no se encontraron signos de proliferación endometrial, medida como engrosamiento endometrial por ecografía.

Dr. Oscar González Campos

### 5. Adiposidad Abdominal y Enfermedad Coronaria en Mujeres

Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. JAMA 1998;280:1843-1848

#### Abstract

Los epidemiólogos a cargo del Estudio de las Enfermeras (Colditz, Stampfer, Willet y otros) se preguntaron si podían usar la razón perímetro de cintura/perímetro de la cadera y el perímetro de la cadera como predictores de enfermedad coronaria en mujeres. Para contestar esta simple pregunta incluyeron en el cuestionario que se les entregó a las enfermeras reclutadas (44.702 mujeres de 40 a 65 años en 1986) estos datos cuantitativos. Las mujeres fueron seguidas hasta junio de 1994. Todas estaban libres de cáncer y de enfermedad coronaria al comienzo del estudio. Se registró la incidencia de eventos de enfermedad coronaria (infarto no mortales y muertes coronarias) a lo largo del estudio.

En los 8 años de seguimiento ocurrieron 320 casos de dichos eventos (251 infartos no fatales y 69 muertes coronarias). Tanto las altas razones cintura/cadera como el perímetro de la cadera se asociaron independientemente a un mayor riesgo ajustado por edad de enfermedad coronaria. Después de ajustar por Índice de Masa Corporal ( $IMC = \text{Peso (kg) / Estatura (m)}^2$ ) y otros factores de riesgo coronario las mujeres con una proporción cintura/cadera  $\geq 0,88$  tenían un RR de 3,5 de desarrollar una enfermedad coronaria cuando se les comparaba con mujeres con una razón  $\leq 0,72$ . Un perímetro de cadera  $\geq 96,5$  cm se asoció con un RR

de enfermedad coronaria de 3,06. Estos índices elevados aumentaban el RR de enfermedad coronaria aún en mujeres con un IMC normal  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup>. Después de ajustar por la presencia de hipertensión, diabetes e hipercolesterolemia, una proporción cintura/cadera  $\geq 0,76$  o un perímetro de cadera máxima  $\geq 76,2$  cm se asociaron a un RR de enfermedad coronaria de 2 veces.

#### Análisis Crítico

Ya en 1956 el clínico francés Jean Vague (Am J Clin Nutr 1956;4:20) hablaba de la "diferenciación masculina de la obesidad" como factor predisponente para el desarrollo de diabetes, hipertensión y aterosclerosis. La gracia de este sencillo estudio es la calidad de las participantes, capaces de reportar fidedignamente en el cuestionario estos índices, y su número -casi 45 mil mujeres- así como la duración de su seguimiento. El prestigio de sus autores, epidemiólogos líderes mundiales, le da solidez a las conclusiones: tanto la proporción cintura/cadera como el perímetro de cintura se asocian -independientemente de otros factores- a la aparición futura de enfermedad coronaria, aun en mujeres de peso normal. Es formidable que el clínico sea capaz de estimar -usando una simple huincha de sastre en buenas condiciones- dos factores de riesgo de enfermedad coronaria en mujeres.

La adiposidad central es producto de la repleción de los adipocitos intra-abdominales, los de mayor recambio de triglicéridos, que se depositan en su interior y que son sujetos de lipólisis. El adipocito intra-abdominal repleto de triglicéridos sobre-expresa el Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$  lo cual determina la aparición de Insulino-Resistencia al inducirse una fosforilación de residuos de serina del Sustrato Intracelular 1 del Receptor Insulínico (IRS-1); lo anterior resulta en una fuerte inhibición de la transmisión intracelular de la señal insulínica. Esta Insulino-Resistencia defiende al adipocito de un mayor depósito de triglicéridos al asociarse a una menor actividad de lipasa-lipoproteica adipocitaria (que media la lipogénesis) y a una mayor actividad de la lipasa insulino-sensible adipocitaria (que media la lipólisis) pero se paga un precio, el hiperinsulinismo compensatorio, que ocurre como consecuencia de una mayor producción hepática de glucosa y de su menor consumo muscular, consecuencias a su vez, de la elevación de los ácidos grasos libres circulantes. Los altos niveles de insulina que caracterizan a la obesidad central provocan tres condicionantes de daño coronario: hipertensión arterial, dislipidemia (elevación de triglicéridos y caída de los niveles de colesterol HDL) y aterosclerosis coronaria por efecto directo. Los niveles de glucosa en ayunas y después de la sobrecarga son inicialmente normales pero hay asociada una disfunción de la célula beta insular, con una menor descarga precoz de insulina y mayores niveles de insulina basales y después de la sobrecarga. A lo anterior se asocian dos factores que llevan a una hiperandrogenemia: caída de los niveles de SHBG y estimulación de la producción ovárica de andrógenos por el compartimento teco-estromal.

Dr. Patricio Contreras Castro

## Cartas

**Dr. Oscar González Campos**  
**Sociedad Chilena de Climaterio**

Estimado Dr. González:

Le agradezco su cooperación al Noveno Congreso de la International Menopause Society que se llevará a cabo en Yokohama, Japón, del 17 al 21 de octubre de 1999.

Un segundo anuncio incluyendo la información relativa a la inscripción, el envío de Resúmenes, Programa Científico, disponibilidad de Hoteles, Tours y otros, será hecho al comienzo de enero de 1999. Nos gustaría que hiciera circular dicho anuncio entre los asociados a su Sociedad. Necesitamos saber cuántos anuncios se necesitará para enviarlos a su Secretaría. Esperamos saber de Uds. pronto.

Sinceramente,

Takeshi Aso, MD, PhD  
Presidente  
Noveno Congreso de la IMS

---

**Dr. Patricio Contreras C.**  
**Secretario General**  
**Sociedad Chilena de Climaterio**

Antes que nada permítanme felicitarles por el excelente nivel del Curso de Patología del Climaterio y Terapia de Reemplazo Hormonal, dirigido por el Dr. Sergio Cheviakoff, al que tuve la oportunidad de asistir.

Como Jefe de Becarios de Obstetricia y Ginecología del Hospital Clínico San Borja-Arriarán, me dirijo a Uds. con dos peticiones:

- 1.- ¿Podrían por favor, enviarme vía correo electrónico las fechas de las reuniones de la Sociedad?
- 2.- ¿ Podrían donarnos una copia del libro de Menopausia y Patologías Asociadas?

Muchas gracias por su atención. Se despide atte.,

Juan Enrique Schwarze

---

**31 de Octubre de 1998**  
**Dr. Patricio Contreras C.**  
**Secretario General**  
**Sociedad Chilena de Climaterio**

Estimado colega:

Como le comentara en São Paulo con ocasión del Congreso de FLASCYM yo estoy encargado de elaborar un sitio WEB para los especialistas en climaterio de Italia. Me interesó mucho saber que Uds. ya habían desarrollado uno. Tuve el gusto, a mi regreso, de recorrer extensamente el sitio WEB de su Sociedad ([www.climaterio.cl](http://www.climaterio.cl)) y quiero felicitarlos por ello. Espero tener la oportunidad de colaborar con una Sociedad tan activa como la de Uds. en el futuro.

Dr. Marco Gambacciani  
Pisa, Italia

---

**14 octubre 1998**  
**A : [sociedad@climaterio.cl](mailto:sociedad@climaterio.cl)**

¡GRACIAS!  
QUE BUENO QUE ESTEN EN LA RED

Les saluda atentamente.

Estanislao Echenique M.  
RUT 5295468-1  
Gineco Obstetra Hospital FUSAT  
Rancagua



**MENOPAUSIA Y LONGEVIDAD:  
PERSPECTIVA CLÍNICA Y  
EPIDEMIOLÓGICA EN  
LATINOAMÉRICA**

Editorial Bywaters. Santiago, Chile, 1998, 410 Págs.

Editores: Dr. Oscar González Campos

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

Dr. Patricio Contreras Castro

El desarrollo de la medicina en América Latina y los cambios que esto implica, tanto en sus aspectos clínicos, académicos y sociales, impone a los médicos nuevos y complejos problemas que abarcan todo el ámbito de su actividad profesional.

El propósito de un libro como **“Menopausia y Longevidad: Perspectiva clínica y epidemiológica en Latinoamérica”**, presentado en São Paulo, Brasil, durante el II Congreso de Flascym, es contribuir al perfeccionamiento médico, dando a conocer las investigaciones, opinión y experiencia de 33 especialistas, de distintas áreas y de diferentes países de nuestro continente, que concurren con antecedentes epidemiológicos, antropológicos, psicológicos, sociales, clínicos y terapéuticos, para un diagnóstico de situación actualizado, de la mujer postmenopáusica latinoamericana.

En los diferentes capítulos, los autores mantienen un equilibrio armónico entre los problemas básicos y clínicos. Las materias susceptibles de controversia, o aquellas en las cuales no existe una posición unánime, son presentadas imparcialmente, logrando un conjunto que interesará no sólo al especialista, sino que además a los estudiantes y a todos los que se desempeñan en profesiones afines a la atención integral de la mujer.

Un análisis más profundo de este importante libro, deja en claro que toda valoración crítica del efecto de las intervenciones médicas sobre la condición de fisiología involutiva de la mujer mayor, debe comenzar por la comprensión plena del fenómeno de la longevidad. Se advierte además, que la notable expansión de la ciencia y la tecnología en este campo, ha aportado un progreso, que además de científico, es en esencia ético y social, que es lo que verdaderamente cuenta como avance para la dignidad de las personas. ■



**REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY,  
SURGERY, AND TECHNOLOGY**

Editorial Lippincott-Raven, 1996

Editores: Eli Y Adashi, John A Rock, Zev Rosenwaks

En dos volúmenes y 2.400 páginas los editores -todos ginecólogos- logran que los múltiples autores de los 128 capítulos entreguen la más amplia y moderna visión de la Endocrinología Ginecológica disponible. La

calidad de la impresión es extraordinaria y en la estructura de los capítulos los autores fueron requeridos para que entregaran tres acápites muy útiles: *Definiciones*, al comienzo del capítulo y *Puntos Principales Para Llevarse a Casa y Ojo al Futuro*, como corolarios de lo expuesto. Dado lo extenso y enciclopédico del esfuerzo hay una notable integración de los diversos capítulos, aunque persisten divergencias naturales entre los autores. Es de gran utilidad también para los interesados en técnicas de reproducción asistida. Un libro que cuesta alrededor de 300 dólares en EE.UU. y que vale cada uno de ellos. Para los amantes del libro de Speroff probablemente será algo indigesto porque no está orientado a la práctica clínica, algo simplista del día a día, sino al conocimiento profundo de la disciplina. Es recomendable para el médico estudioso. ■

**PRIMER ANIVERSARIO DE LA FILIAL I REGION  
DE LA SOCIEDAD CHILENA DE CLIMATERIO**

Coincidiendo con el Primer Aniversario de la creación de esta Filial, el 14 de noviembre se celebró en el Hotel Terrado Suites de Iquique la reunión cuatrimestral de nuestros asociados de la Primera Región. Los 54 socios son médicos de variadas especialidades, incluyendo gineco-obstetras, internistas, endocrinólogos, cardiólogos, traumatólogos, neurólogos, psiquiatras y urólogos. En dicha oportunidad el Dr. Juan E. Blümel desarrolló 4 temas relativos a THR. Asistieron un total de 32 médicos y se incorporaron 2 nuevos médicos como socios.

Los socios expresaron su satisfacción con la calidad del Curso, organizado por los Drs. Isis Contreras, Virginia Araya y Felipe Platero. El Curso fue seguido de una Reunión de Trabajo analizando los eventos ya realizados y la programación para el año próximo. Se fijó la próxima reunión para el 14 de abril de 1999 en Arica, cuya organización estará a cargo de los Drs. Eduardo Contreras y Claudio Matus. La reunión terminó con un cóctel ofrecido por los organizadores.

Para los organizadores quedó de manifiesto la excelente capacidad de convocatoria de médicos de la Filial Regional que deriva del prestigio entre los profesionales de la salud que sus eventos le han reportado, augurando así un buen éxito para los eventos futuros.

**JORNADAS REGIONALES DE CLIMATERIO  
DE LA FILIAL IV REGION**

Los días 25 y 26 de septiembre se efectuaron en La Serena, las Jornadas Regionales de Climaterio, organizadas por la Filial IV región de la Sociedad Chilena de Climaterio.

Asistieron los Drs. Patricio Contreras, Ramiro Molina y Eugenio Arteaga de Santiago que desarrollaron los temas de Mama y SERMs, anticoncepción en la perimenopausia y falla ovárica prematura, respectivamente. El Dr. Jaime Martínez, de La Serena, presentó los resultados del Programa de Climaterio de La Serena (ver página 10). Hubo además dos mesas redondas sobre “Sexualidad y Climaterio” y otra, sobre los temas tratados por los profesores invitados. Asistieron 63 profesionales de la III y IV Regiones, incluyendo médicos, matronas, enfermeras y nutricionistas. Los organizadores locales agradecen a los profesores invitados por su esfuerzo y a los Laboratorios Farmacéuticos por el auspicio dado a las Jornadas.

**VII CONGRESO MUNDIAL DE ENDOCRINOLOGIA  
GINECOLOGICA EN BUENOS AIRES, ARGENTINA**

Del 25 al 28 de abril de este año se llevará a cabo en Buenos Aires este interesante Congreso auspiciado por el Laboratorio Schering. El Presidente del Congreso es nuestro amigo el Dr. Antonio Tempone y el Presidente de la Sociedad Internacional de Endocrinología Ginecológica -fundada en 1986- es el Profesor italiano Dr. Andrea Genazzani. Vence en diciembre de 1998 el plazo de entrega de presentaciones libres. La Secretaría General del Congreso es “Ana Juan Congresos”, fono (54 11) 4384-5376, fax (54 1) 382-6703, e-mail anajuan@anajuan.com y página Web, www.anajuan.com/gynend. La inscripción costará US \$ 400.

**NOVENO CONGRESO MUNDIAL DE LA INTERNATIONAL  
MENOPAUSE SOCIETY (IMS) EN YOKOHAMA, JAPON**

Del lunes 17 al jueves 21 de octubre de 1999 se llevará a efecto en el puerto japonés de Yokohama -muy cercano a Tokio- el Noveno Congreso de la IMS. El sábado 23 se celebrará en la ciudad de Kyoto un Simposio Satélite, con un carácter de recapitulación de la información más relevante entregada en el Congreso. En la Secretaría de nuestra Sociedad hemos recientemente recibido el Segundo Anuncio para ambos eventos, solicitando el envío de Resúmenes ▶

de Trabajos. Anteriormente, los chilenos asistentes al recientemente celebrado (noviembre de 1998) II Congreso de la FLASCYM, en São Paulo, Brasil, tuvimos el honor de conocer en este evento al Dr. Takeshi Aso, Presidente del Comité Organizador del Congreso en Yokohama. Los resúmenes de Trabajos Libres serán recibidos en el Secretariado del Congreso hasta el 15 de abril de 1999 (fecha de recepción). La dirección de envío es la siguiente:

Secretariat for the 9th IMS World Congress on the Menopause  
c/o Congress Corporation  
7th Akiyama Bldg., 5-3 Kochimachi  
Chiyoda-ku, Tokyo 102-0083, Japan

El valor de la Inscripción al Congreso es de 75.000 yenes después del 31 de julio y de 65.000 yenes para los miembros de la IMS. Para el Simposio Satélite el costo es de 20.000 yenes. Como referencia para el presupuesto es importante recordar que una noche de hotel cuesta en Japón del orden de los 30.000 yenes.

La presencia de chilenos a este gran evento es altamente deseable, sin embargo los costos involucrados son altos. Nuestros colegas argentinos estarían planeando contratar un vuelo charter para rebajar costos. Para obtener información más actualizada sobre este Congreso les rogamos visitar con frecuencia la página WEB de nuestra Sociedad: [www.climate-rio.cl](http://www.climate-rio.cl)

#### PRIMEROS SEIS MESES DE LA PAGINA WEB DE NUESTRA SOCIEDAD

Nuestra página WEB ha cumplido ya sus primeros seis meses y ha dado sus primeros pasos como un niño, vacilantes al comienzo, pero con signos de irse afirmando. Para nuestros asociados la sección de mayor utilidad de la Página WEB es la de Enlaces Científicos, que pretende facilitar la navegación por los sitios científicos más útiles para los médicos al cuidado de mujeres en edad de la menopausia. Hay ya una serie de revistas médicas que entregan gratis sus contenidos, total o parcialmente, a título permanente o provisorio, como son el *British Medical Journal*, el *Clinical Investigation*, el *Hormone Related Cancer*, etc. Los médicos pueden bajar esos artículos en dos formatos, HTML y PDF. El primero no entrega todos los contenidos y particularmente dificulta la entrega de figuras o fotos; en cambio, el segundo formato, el PDF, es un formato extraordinario que permite imprimir en casa una fotocopia exacta de la publicación original. Para lograrlo se debe obtener, a partir de nuestra página WEB, el programa gratis que permite leer este formato, el Acrobat Reader 3.01. La mayoría de las buenas revistas -gratis o no- ofrecen sus artículos en ambos formatos. Este año pretendemos implementar para nuestra página WEB la sección Parar La Mujer, con la intención de proporcionar información sobre la *Menopausia No Tratada* y los riesgos y beneficios de la *Menopausia Tratada* a la mujer común y corriente. Para cumplir este ambicioso objetivo deberemos trabajar arduo con dibujantes para que la entrega de información técnica sea lo más amena y sencilla posible. Alcanzar a la mujer corriente es un gran objetivo, ya que la Sociedad ha estimulado hasta este momento la oferta de tratamiento al entrenar a los médicos, pero no ha logrado estimular la demanda de tratamiento de parte de las usuarias potenciales. Históricamente, la explosión cuantitativa de la THR comenzó cuando el Dr. Robert Wilson publicó su libro *Feminine*

*Forever* en 1966 estimulando a las mujeres en edad menopáusica a exigir ser tratadas por sus médicos para evitar enfrentar las consecuencias de la menopausia no tratada. La historia demostró que las usuarias potenciales se entusiasmaron con su propuesta y que exigieron de sus médicos ser tratadas, produciéndose un cambio histórico de enorme trascendencia. Esperamos que nuestro poder de convocatoria tenga una fracción del éxito que tuvo el Dr. Wilson, llamado el *profeta de la menopausia*.

Los visitantes de nuestra página WEB son aún menos de lo que merece nuestro esfuerzo, unas 800 visitas en total. Es notorio que una parte significativa de las visitas son hechas por matronas y enfermeras-matronas, a juzgar por los e-mails recibidos. Todo lo anterior significa que nuestro esfuerzo no se está traduciendo en el beneficio buscado para nuestros asociados y amigos médicos. Firmemente creemos que el uso de la Internet por parte del médico está cambiando la forma de ejercer la medicina al permitir un flujo rapidísimo de información. Por ejemplo un médico suscrito a una revista obtiene su ejemplar con 2 a 4 meses de atraso. En la Internet recibe acceso inmediato a su suscripción, pudiendo imprimir la información que más le interesa, sin tener que esperar el correo de superficie que es el más barato y por lo tanto, el más frecuentemente contratado para traer a nuestra casa la revista de especialidad a la que estamos suscritos. Hemos pensado incluso en la dictación de un Seminario Informativo de Uso Médico de Internet para nuestros asociados. Aquellos que tengan interés en que se realice, escribámonos al fax de nuestra Secretaría: (56 2) 341-8403.

Como Sociedad cabe la posibilidad de obtener condiciones ventajosas de conexión a la Internet para nuestros asociados, siempre que el número de suscritos sea interesante para los proveedores de servicios de conexión. Sin embargo, parece ser que un alto número de médicos no se ha dado cuenta del enorme potencial del uso de la Internet para obtener información médica al día, de primera línea y al precio más económico. Recientemente se nos sugirió una serie de estrategias para incrementar el uso de Internet por parte de nuestros asociados. En los Directorios que se celebrarán en 1999 se discutirán las alternativas posibles.

#### PERSONALIDAD JURIDICA DE LA SOCIEDAD CHILENA DE CLIMATERIO

Para marzo de 1999 está anunciada oficialmente la obtención de nuestra *Personalidad Jurídica*, paso previo para la actualización de la lista de nuestros socios. Desde ya, aquellos profesionales que quieran postular a ser socios pueden hacerlo respondiendo el cuestionario *Regístrese*, de nuestra Página WEB. Confeccionado un listado preliminar de postulantes se les enviará una comunicación a sus domicilios para indicarles los requisitos, obligaciones y derechos como socios. A aquellos socios aceptados como tales se les comunicará la decisión del Directorio y se fijará una ocasión propicia para su ingreso a la Sociedad.

La obtención de nuestra *Personalidad Jurídica* fue un gran logro, de difícil obtención dado lo burocrático y largo del proceso. El crédito de este logro es del Dr. Arturo Brandt Alvear, actual Presidente de nuestra Sociedad quien batalló largamente hasta triunfar en el empeño. No menos de tres escrituras de Estatutos tuvieron que ser redactadas antes de su aprobación definitiva. ■

#### Sociedad Chilena de Climaterio

##### Directorio

##### Presidente

Dr. Arturo Brandt Alvear

##### Vice Presidente

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

##### Secretario General

Dr. Patricio Contreras Castro

##### Pro Secretaria

Dr. Paulina Villaseca Délano

##### Tesorera

Dr. Isabel Valdivia Bernstein

##### Directores

Dr. Marcelo Bianchi Poblete

Dr. Italo Campodónico Garibaldi

Dr. Sergio Cheviakoff Zúñiga

Dr. Enzo Devoto Canessa

##### Post Presidente

Dr. Oscar González Campos