



BOLETIN DE LA SOCIEDAD CHILENA DE CLIMATERIO

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

Vol. 5, Nº 2 - junio de 1999

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:

Lilly

Organon

NOVARTIS

Pharmacia & Upjohn

SCHERING

Wyeth

Edición de 6.000 ejemplares que se distribuyen a todo Chile.

Diseño y Producción
Ve.A.Ce. / Imp. ASLE

Editorial	1	Nuestro Boletín en su Cuarto Año
	2	Es necesario reevaluar las dosis de Estrógenos
Artículos	4	Novedades en la Terapia de Hipotismo y la Alopecia Androgénica
	6	Herectomía Total versus Subtotal
	11	Riesgo Cardiovascular de la Intolerancia a la Glucosa. Nuevas Evidencias
El debate de hoy	8	¿Existe Riesgo con los Anticonceptivos?
La Menopausia en Chile	3	Policlínico de Climaterio en Puerto Octay
Revisión bibliográfica	12	Análisis Crítico de Trabajos Científicos
Cartas	14	De Osorno a Málaga
Libros	15	De Brasil, USA y Ecuador

Palabras del Director

Nuestro Boletín en su Cuarto Año

He aquí que hemos publicado hasta la fecha 14 Boletines y ahora nos da el tiempo una de sus más bellas lecciones. Hemos logrado conformar un equipo estimulante que busca tenazmente que los colegas escriban y compartan así sus conocimientos. Ha sido necesario que pase un período de aprendizaje y superar errores, pero siempre el tiempo enseña al hombre y da testimonio de su balance.

La información es el opio de los intelectuales, pero no les afecta a todos de la misma manera. A algunos sólo los transporta a un ámbito de consistente seguridad, pero a otros los impulsa hacia extraordinarias dimensiones. A diferencia de otros estimulantes, nuestro Boletín de la Sociedad de Climaterio tiende a consignar evidencia, ofreciendo respaldo y continuidad. Porque escribir es pensar en cámara lenta, ver lo que no veríamos a la velocidad de nuestra experiencia médica cotidiana. Así podemos volver a recorrer la aparente rutina a voluntad para reevaluar, interpolar y volver a pensar.

Las reflexiones más influyentes que se han hecho sobre el fenómeno de la menopausia y sus repercusiones biológicas son las de unos pocos investigadores, generalmente del hemisferio norte, cuyos trabajos hemos



Dr. Oscar González Campos

considerado, en mayor o menor grado, en todas nuestras ediciones. Pero nuestra ambición es reestudiar y poner en orden sus puntos de vista, averiguar hasta que punto siguen siendo válidas sus ideas y a la vez seguir nuestros propios pasos. Siempre nos ha parecido que nuestros lectores tienen todo el derecho de conocer el estado actual del conocimiento y la investigación sobre esta materia.

En estos cuatro años, hemos mantenido una línea editorial invariable, velando porque la mayoría de nuestros artículos vayan dirigidos a los especialistas familiarizados con el climaterio, pero a la vez que puedan ser comprendidos por el clínico que reconoce la importancia de la especialización, pero que no tiene tiempo suficiente para estudiarla detalladamente.

El hecho de que mucho de lo que todo el mundo cree no sea cierto, es un gran incentivo para la investigación. Por esta razón, constituye un motivo de gran deleite editorial, la búsqueda constante de artículos iluminadores, placer que se incrementa cuando descubrimos tesoros escondidos bajo la epidemia de papel que constituyen las publicaciones científicas. Pero como dice el poeta, es un afán que ilumina el horizonte de nuestro futuro. ■

Es necesario reevaluar las dosis de Estrógenos

Desde los estudios iniciales de Lindsay (Obstet Gynecol 1984; 63: 759-763) se ha establecido que la dosis mínima para proteger el hueso en la postmenopausia es de 0,625 mg de estrógenos conjugados equinos (ECE). Posteriormente este concepto se extendió a otros estrógenos estableciéndose que las dosis equivalentes eran de 2 mg de estradiol oral y 50 µg de estradiol transdérmico.

Estas han sido las dosis promedios utilizadas por los médicos de todo el mundo en los últimos años y con ellas se han efectuado la mayor parte de los trabajos clínicos, incluyendo los de riesgo de fractura, mortalidad cardiovascular, calidad de vida, protección contra el Alzheimer, mejoría de la sintomatología urinaria y vasomotora, etc. Asimismo, esta ha sido la dosis promedio con la que se ha descrito un aumento del riesgo de cáncer de mama y de endometrio; este último cuando se utilizan estrógenos sin la oposición de una progestina.

Hasta hace poco tiempo, esta dosis no había sido sometida a revisión. En los últimos años, sin embargo, han aparecido varios trabajos que incursionan en este tema y pretenden aclarar cuál puede ser la dosis mínima necesaria para proteger el hueso.

Uno de los pioneros en este campo ha sido el Dr. Bruce Ettinger de la Kayser Foundation en California, USA. En sendos trabajos -que si bien pueden ser considerados preliminares son a la vez pioneros en el tema- este autor y su grupo describió que si se usaba la mitad de las dosis de estrógenos (0,3 mg de ECE 1 mg de estradiol) asociado a aporte de calcio, se detenía la pérdida ósea en el promedio de las pacientes tratadas y se incrementaba moderadamente la masa ósea (Ann Intern Med 1987; 106: 40-45; Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 479-488). Los autores, muy cautos, concluyeron en esa oportunidad que estos eran trabajos preliminares que debían ser confirmados en el futuro. Desde entonces han seguido apareciendo trabajos en esta misma línea (Genant et al., Arch Intern Med 1997; 157: 2609-2615; Naessen et al., Am J Obstet Gynecol 1997; 177: 115-118; Evans & Davis, Clin Endocrinol 1996; 44: 79-84; Nilsson & Heimer GM; Menopause 1994; 1: 191-197; Recker et al., Ann Intern Med 1999; 130: 897-904). Un trabajo reciente y novedoso es el de Cooper et al (Osteoporosis Int 1999; 9: 358-366). Estudiaron a 277 mujeres postmenopáusicas recientes seguidas por 2 años. Se aseguró que todos los individuos recibieran una ingesta diaria de al menos 1000 mg de calcio y se dividieron en 4 grupos al azar que recibieron placebo o parches bisemanales de estradiol de 25 µg, 50 µg o 75 µg. Las pacientes que tenían útero recibieron 10 mg de dihidrogesterona o placebo cada 12 horas durante 14 días en cada ciclo. Al final de los 2 años, el grupo placebo había disminuido su DMO en contraste con los otros 3 grupos que recibieron estradiol que tuvieron en promedio una ganancia moderada de DMO. En el caso de los parches de 25 µg hubo aumento de la DMO de $2.9 \pm 0.52\%$ en columna lumbar y de 0.49 ± 0.57 en cuello femoral. En globo, un 63,8% de las pacientes que recibieron 25 µg tuvieron ganancia de DMO en columna lumbar.

Otro concepto importante es el que dice relación con el hecho que estradiol endógeno, aun en dosis mínimas, tiene efectos beneficiosos sobre el hueso. En el Estudio de Fracturas osteoporóticas, Ettinger et al (J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 2239) demostraron que las pacientes postmenopáusicas mayores de 65 años sin THR que mantenían concentraciones detectables de estradiol (rango de 5-25 pg/ml) tenían mejor DMO en distintos territorios en comparación con aquellas que no tenían concentraciones detectables (< 5 pg/ml). Esto podría interpretarse como que no existe un umbral de respuesta ósea a los estrógenos, pequeñas cantidades de esta hormona, aunque fueran subóptimas, tendrían efectos beneficiosos en el metabolismo óseo.

La racionalidad que existe para rebajar las dosis de estrógenos en la THR tiene varios fundamentos:

La dosis mínima de estrógenos necesaria para detener la pérdida ósea se basó en el trabajo de Lindsay (Obstet Gynecol 1984; 63: 759-763) que uti-



Dr. Eugenio Arteaga Urzúa
Jefe Depto. Endocrinología
Universidad Católica

lizó absorciometría de fotón simple midiendo la DMO en el tercer metacarpiano derecho, técnica que en la actualidad está obsoleta. Además utilizaron estrógenos puros (estrógenos conjugados de 0,3, 0,625 y 1,25 mg comparado contra placebo), sin asociación con alguna progestina y sin suplemento de calcio. A este respecto en la actualidad conocemos que algunas progestinas tienen efecto beneficioso en el hueso y que el aporte de calcio y vitamina D potencia el impacto óseo de los estrógenos. Los autores, muy visionarios, advertían en su trabajo que es posible que las terapias combinadas o el suplemento de calcio pudiera permitir la utilización de dosis mas reducidas de estrógenos.

Se podría argumentar que una reducción de las dosis de estrógenos podrían hacer desaparecer la protección cardiovascular. Sin embargo, se desconoce cuál es la dosis mínima de estrógenos que determina esta protección. Ade-

más, si bien parece altamente probable que los estrógenos induzcan efectos cardiovasculares beneficiosos, esta situación deberá esperar confirmación hasta unos 7 años más cuando finalicen los estudios prospectivos doble ciego y aleatorizados que se desarrollan en USA (WHI) y en Inglaterra (WISDOM). En el intertanto, es aceptable utilizar dosis mas reducidas que las convencionales con el objeto de proteger al hueso.

Dosis mas reducidas de estrógenos administrados por vía oral, tendrán menor efecto hepático, lo que sería positivo en términos de menor aumento de triglicéridos, factor VII de la coagulación, sustrato hepático de renina y sobreesaturación de la bilis. Por otro lado, debiéramos esperar menos efectos benéficos en las lipoproteínas caracterizados por menor inducción de HDL como también un descenso de LDL y Lp(a) algo menos notorios.

Es conocido que la terapia con estroenos se asocia a un aumento moderado del riesgo de cáncer de mama, que es proporcional a los años de uso de la terapia y, según algunos trabajos, sería también dependiente de la dosis; es así que dosis de 1,25 mg de estrógenos conjugados equinos (ECE) se ha asociado a mayor riesgo de cáncer de mama que dosis de 0,625 mg. En cáncer de endometrio también existen evidencias en este mismo sentido, aunque este tópico ofrece menos problemas dado que la utilización de dosis adecuadas de progestinas por al menos 12 días al mes son capaces de revertir el riesgo aumentado que se demostró para la estrogenoterapia pura. Es planteable por tanto que el riesgo oncogénico de dosis menores de estrógenos sea inferior al de dosis convencionales, lo que de ser comprobado sería otra ventaja de las minidosis estrogénicas.

Otro factor importante relacionado a la dosis de estrógenos es la aparición de efectos secundarios como mastalgia y retención hídrica. Más notorio aún es el caso de pacientes con varios años de postmenopausia y sin THR, en quienes estos efectos adversos son mas notorios y causal frecuente de suspensión de terapia. La reducción de la dosis obviamente atenuará estas molestias. Respecto a los flujos rojos, es probable que también se reduzcan en magnitud y en duración pudiendo esperarse una mayor proporción de amenorrea, especialmente en los esquemas combinados continuos.

Existe un factor potencialmente negativo en relación a la reducción de las dosis estrogénicas dado que en muchas mujeres, especialmente las postmenopáusicas recientes, estas dosis pueden ser insuficientes para controlar los síntomas vasomotores o mantener lubricación vaginal y sexualidad adecuadas. Es por ello que su utilización debiera estar inicialmente dirigida a pacientes que tengan más de 5 años de postmenopausia. Un grupo de especial interés será el de pacientes mayores de 60 años que requieren terapia para la osteoporosis y en quienes se subutiliza la THR por los efectos secundarios de las dosis convencionales de estrógenos y progestinas. Un punto que deberá ser definido es cuál es la dosis mínima de progestina que debiera agregarse a estas terapias en minidosis para proteger adecuadamente el endometrio. El criterio de selección de las pacientes, sin embargo, deberá ser afinado en la medida que aparezcan nuevos estudios con THR en minidosis. En el intertanto, los clínicos debiéramos protocolizar nuestros ensayos con minidosis para ir adquiriendo experiencia personal en el tema. ■

Policlínico de Climaterio en Puerto Octay

Servicio de Salud Osorno,
Equipo de Salud
Hospital de Puerto Octay(*)

Localización:

Consultorio adosado a Hospital de Puerto Octay, Provincia de Osorno.

Beneficiarios:

Población femenina climaterica perteneciente a la comuna, en control en el Hospital de Puerto Octay. El proyecto se iniciara con 15 pacientes en control por 12 meses.

Diagnóstico:

Dada la realidad de la problemática de salud que implica un progresivo aumento del número de mujeres en etapa menopáusica con sus subsecuentes alteraciones psicológicas, vasomotoras, cardiovasculares, metabólicas y socioculturales que deterioran la calidad de vida.

Y, teniendo en cuenta que dicho problema tiene hoy tratamiento, el que sin embargo implica un costo imposible de solventar para las pacientes beneficiarias.

Es que surge la necesidad de crear un centro que acoja integralmente a dichas pacientes en nuestra comuna para paliar en parte dicha realidad. Lo que conllevará un mejoramiento personal y social de las pacientes beneficiarias y por lo tanto de su dinámica familiar.

Descripción del Proyecto:

Contempla poner en marcha, como plan piloto, un policlínico orientado a mujeres climatericas que consulten espontáneamente en nuestro hospital. Se formará un grupo de 15 pacientes beneficiarias de FONASA que se encuentren en control en el establecimiento.

Las pacientes deben pertenecer a la comuna y no contar con las condiciones económicas para solventar el gasto que implica un tratamiento de este tipo. Además no deberán presentar las condiciones de exclusión señalados en el anexo N° 1.

Con el proyecto en ejecución se considera el otorgar a las pacientes beneficiarias tratamiento de hormonoterapia por un año, junto con los controles de Médico, Matrona, Dentista, Nutricionista y Asistente Social dando un enfoque integral y holístico a la persona y su medio.

En base a la complejidad del tratamiento y su larga duración, mínimo 5 años, se requiere de las pacientes un compromiso de permanecer en él hasta completarlo. Por lo que el proyecto contempla asesorar a las pacientes para que, a través de un esfuerzo mancomunado, logren obtener financiamiento para su tratamiento y se conviertan en una fuerza viva de la comunidad, como lo es el club de diabéticos nacido en nuestro hospital.

Objetivo General:

Contribuir a mejorar la calidad de vida de las pacientes climatericas.

Objetivos Especificos:

1. Otorgar orientación educativa a pacientes climatericas.
2. Establecer un manejo integral de pacientes climatericas.
3. Lograr conformar un grupo de pacientes integrado y unido que sea sustentable independientemente en el futuro.

Estrategias:

1. Seleccionar a 15 mujeres entre 45 y 55 años que consultan espontáneamente en el policlínico de nuestro servicio y que no estén inhabilitadas por alguno de los criterios de exclusión expuestos en el anexo N° 1.

ANEXO N° 1. Criterios de exclusión

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Antecedentes personales o familiares de cancer de mama y endometrio.• Paciente histerectomizada.• Mioma uterino.• Hepatitis cronica.• Enfermedad tromboembólica.• Menometrorragia sin etiología precisa.• Hipertensión arterial severa.• Antecedente de CIE.• Obesidad mórbida. | <ul style="list-style-type: none">• Diabetes mellitus insulino-dependiente.• Fumadora de 20 o más cigarrillos al día.• Edad mayor de 60 o menor de 45 años.• Patología psiquiátrica que comprometa el juicio de la realidad y / o deficiencia mental.• Analfabetismo.• Ingreso familiar superior a \$ 200.000 mensuales.• Migraña (relativo).• Ruralidad que impida control (relativo). |
|---|--|

2. Establecer contacto con instituciones públicas y privadas que permitan financiar el proyecto.

Actividades:

1. Selección de 15 pacientes que no tengan contraindicaciones para iniciar terapia.
2. Primer control será realizado por médico el que efectuará: Anamnesis, examen físico y solicitará los siguientes exámenes: FSH (Hospital Base Osorno); Ecografía Pelviana (Hospital Base Osorno); Mamografía (Hospital Base Osorno); Perfil lipídico (Hospital de Puerto Octay); Glicemia de ayuno (Hospital de Puerto Octay); Sedimento de orina (Hospital de Puerto Octay); Rx.de caderas (Hospital de Puerto Octay); Nitrógeno Ureico (Hospital de Puerto Octay); Hemograma-VHS (Hospital de Puerto Octay); Creatininemia (Hospital de Puerto Octay).
3. Segundo control también será realizado por médico donde evaluará los exámenes y, de acuerdo a ello, la ingresará al programa. Se derivará además a la paciente a Odontólogo, Nutricionista y Asistente social.
4. Tercer control será hecho por matrona quien tomará PAP y realizará educación e inicio de hormonoterapia indicada por médico.
5. Los restantes controles serán hechos cada mes por matrona, quién derivará a otros profesionales según necesidad.
6. La orientación y educación se realizará en grupos de 6 pacientes, en la sala multiuso del hospital con metodología de tipo participativo utilizando métodos audiovisuales, dinámica de grupo, con la participación de distintos profesionales. Se tratarán los siguientes temas: Anatomía y fisiología del aparato reproductor en el climaterio; Auto examen de mama; Climaterio y sexualidad; Osteoporosis; Nutrición en el climaterio; Ejercicios físicos y relajación en el climaterio; Salud mental y climaterio; Familia y menopausia; Violencia intrafamiliar.

Evaluación del proyecto:

Evaluación cualitativa:

Se evaluará con todos los participantes, tanto pacientes como instituciones colaboradoras cada dos meses, considerando un criterio retroalimentativo e integral, de la atención en cada una de sus etapas.

Evaluación cuantitativa:

Se revisarán mensualmente las fichas y tarjetero.

Implementación del proyecto:

Los costos de atención serán asumidos por el Hospital de Puerto Octay, lo que totaliza un aporte de \$ 813.600.

Los costos de la hormonoterapia serán asumidos en un 60% por la Ilustre Municipalidad de Puerto Octay, a través de los programas sociales del Departamento Social Comunal, lo que totaliza \$ 226.800. El 40% restante será aportado por un Laboratorio farmacéutico, lo que significa un complemento de \$151.200 para este ítem.

Los exámenes tienen un valor de \$ 120.000 por paciente, lo que implica un costo total de \$ 1.800.000, el que será asumido en forma conjunta por los hospitales Base de Osorno y de Puerto Octay.

Resumen:

Costo Total del Proyecto: \$ 2.991.600.

Costo por paciente: \$ 199.440. ■

*) **Responsables:** Dr. Felipe Méndez, Director del Proyecto; Dra. Patricia Zuñiga; Dr. Mauricio Ibacache; Sra. Marisol Aguirre, Matrona; Sra. Monica Diaz, Matrona; Sr. Claudio Gayosa, Matrón. **Colaboradores:** Dra. M. Eugenia Pino, Odontólogo; Dr. Patricio Arriagada, Odontólogo; Sra. Claudia Delgado, Nutricionista; Sr. Pedro Nuñez, Asistente Social. Hospital de Puerto Octay. Servicio de Salud Osorno.

Novedades en la Terapia de Hirsutismo y la Alopecia Androgénica



*Dr. Enzo Devoto Canessa
Endocrinólogo
Hospital Clínico
San Borja Arriarán
Universidad de Chile*

Desde fines de los años '60, el tratamiento de los procesos andrógeno-dependientes a nivel cutáneo experimentó un evidente progreso, superando los estrechos límites de la terapia con anticonceptivos y glucocorticoides. Los responsables fueron los antiandrógenos.

Antiandrógenos

Son fármacos que compiten con los andrógenos en su unión a su receptor (AR). El primero en ser utilizado fue el Acetato de Ciproterona, luego la Espironolactona y en la actual década la Flutamida.

Su indicación fue el Hiperandrogenismo Clínico (Hirsutismo, Acné, Seborrea y Alopecia Hiperandrogénica), tanto en los casos de aumento de la secreción de andrógenos (Hiperandrogenemia), de causa ovárica, suprarrenal o mixta, como en las Normoandrogénicas, donde el exceso de acción androgénica ocurre en los efectores androgénicos. Cada uno de ellos tiene sus indicaciones, contraindicaciones y efectos secundarios, por lo cual la indicación debe ser personalizada; comparten el riesgo de impedir la virilización del feto masculino, si son ingeridos en los primeros meses de embarazo.

Este riesgo ha determinado que su uso no ha sido aprobado en USA., aunque lo son ampliamente en Europa, Canadá y América Latina.

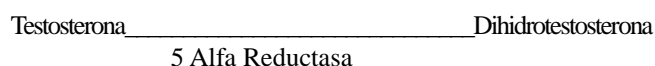
Que es lo determinante en la intensidad de la expresión del Hiperandrogenismo clínico

Se piensa que más que el nivel plasmático elevado de los andrógenos (Testosterona, Androstenediona, DHEA-S), lo fundamental son los fenómenos que ocurren en la periferia,

especialmente en la unidad pilosebácea, los que dependen de la mayor actividad de la enzima 5 Alfa Reductasa.

Transformación de la testosterona en el efector

La Testosterona actúa directamente en algunos efectores y en otros debe transformarse en su forma activa, Dihidrotestosterona. La responsable de esta transformación es la enzima 5 Alfa Reductasa. La Dihidrotestosterona producida se liga con mayor afinidad al AR, que la Testosterona, induciendo efectos androgénicos con mayor potencia.



Los antiandrógenos Ciproterona y Espironolactona se ligan competitivamente al AR, e inhiben la actividad de la 5 Alfa Reductasa. Ellos poseen otros efectos endocrinos o riesgos tóxicos que deben ser considerados en la relación costo beneficio al ser indicados a las pacientes con Hiperandrogenismo Clínico Normoandrogénico, que por definición son eumenorreicas y ovulatorias. En el Hirsutismo Periférico lo ideal sería actuar sobre la 5 Alfa Reductasa, con un fármaco sin otros efectos endocrinos y, colaterales y eventual riesgo tóxico.

Enzima 5 Alfa Reductasa

Hay dos Isoenzimas.

TIPO 1: Se encuentra en el Hígado, cuero cabelludo, folículos pilosos de las zonas andrógeno dependientes glándulas sebáceas y sudoríparas axilares.

TIPO 2: Es la forma predominante en la próstata; es responsable del desarrollo en sentido masculino de los genitales externos, por acción sobre los derivados del seno urogenital en los comienzos del embarazo. Su gene está localizado en el brazo corto del cromosoma 2, y es el que por mutación determina en los hombres el cuadro denominado deficiencia de la 5 Alfa Reductasa.

Deficiencia de la 5 alfa reductasa

Los varones afectados al no virilizarse sus genitales externos, nacen con un sexo ambiguo o pseudo hermafroditismo masculino. Sus genitales externos son de aspecto femenino con Clitoridomegalia o aspecto masculino con microfalo e hipospadía perineo escrotal, estas diferentes formas de presentación determinan que a unos se les asigne sexo civil femenino y a otros masculino. Los pacientes tienen abundante cabellera, poco vello corporal, próstata pequeña y la mayoría no presentan acné en la pubertad. No está disminuida la producción de sebo en estos pacientes.

Este modelo biológico y los avances en los conocimientos de la endocrinología de la próstata y la terapia de la Hiperplasia Prostática Benigna con inhibidores de la 5 Alfa Reductasa, abrieron camino a su aplicación en endocrinología ginecológica.

Dihidrotestosterona y próstata

La próstata es un órgano andrógeno dependiente en su desarrollo y función. Es rico en 5 Alfa Reductasa tipo 2 y es conocida la acción de los andrógenos en el crecimiento de la próstata normal y patológica para lo cual, la Testosterona es transformada en Dihidrotestosterona la que alcanza altas concentraciones intraglandulares.

Inhibición de 5 alfa reductasa y próstata

Se identificó un inhibidor de la 5 Alfa Reductasa, el Finasteride que es un 4 Aza Esteroide, el cual disminuyó la concentración intraprostática de Dihidrotestosterona y sus metabolitos, sin disminuir la concentración de Testosterona sanguínea. En animales y en el hombre disminuye el tamaño de la próstata normal y de la Hiperplasia prostática benigna, para lo cual fue aprobado en la dosis de 5 mg. al día (Proscar).

El Finasteride tiene una acción que dura 24 Hrs., y demostró que también disminuía la actividad de la 5 Alfa Reductasa en zonas andrógeno dependiente de la piel, especialmente cuero cabelludo, aunque la acción in vitro es especialmente sobre la 5 Alfa Reductasa tipo 2.

En los pacientes con Hiperplasia prostática benigna se demostró mejoría de la Alopecia Androgénica. Se estudió en Macaca Arcoídes, un modelo de mono utilizado para estudiar la calvicie de tipo androgénico con buenos resultados y luego en humanos. La F.D.A., aprobó el Finasteride en dosis diaria de 1 mg. (Propecia, en Chile Prohair) para la alopecia androgénica del varón. Seguramente la limitación en USA. para su uso sólo en el varón, se fundamenta en el mismo riesgo que comparte con los antiandrógenos.

Utilización del Finasteride en hirsutismo

Autores italianos, Moghetti, Franca, Fruzzetti y Castello, publicaron entre 1994 y 1996 los primeros resultados en hirsutismo; el *score* de hirsutismo disminuyó en aproximadamente un 40 a 60% utilizando 5 mg. de Finasteride al día.

Entre 1996 y 1997 otros autores demuestran disminuciones del *score* muy heterogéneos que fluctúan entre 11 y 60%. Todos concuerdan en la falta de efectos colaterales, la eumenorrea y la falta de interferencia con la ovulación en las pacientes ovulatorias. Los cambios endocrinos consisten en disminución de la Dihidrotestosterona y su metabolito el 3 Alfa 17 beta Diol Glucuronido y el alza de la Testosterona.

Se ha comparado por Eremus en 1997 el efecto de Finasteride versus Espironolactona, el *score* de hirsutismo disminuyó en un 15% bajo efecto del Finasteride, y 42% con Espironolactona. Estos resultados difieren de los de Wong en 1995, quien comunica un 11% de disminución del *score* con Finasteride y 13% con Espironolactona.

Falsetti en 1997 compara 5 mgs. de Finasteride con 250 mgs. de Flutamida, disminuyendo el *score* en 25 y 20% respectivamente. La secreción sebácea fue pobremente reducida por Finasteride a diferencia de la Flutamida.

Lo limitado de las series clínicas obliga a esperar para conocer su verdadera efectividad en Hirsutismo y es de esperar el desarrollo de inhibidores específicos de la 5 Alfa Reductasa tipo 1.

En resumen

1. *La Inhibición del crecimiento del vello andrógeno dependiente por Finasteride abre la vía a una nueva estrategia terapéutica fundada en la inhibición de la 5 Alfa Reductasa.*
2. *El efecto sobre la secreción sebácea es pobre, por lo cual los antiandrógenos serían hasta ahora, los indicados para la terapia combinada endocrino y dermatológica para ciertos casos de Acné y Seborrea.*
3. *La mejoría de un porcentaje de las Alopecias Androgénicas, abre posibilidades en un campo que deberían ser superiores con inhibidores de la 5 Alfa Reductasa tipo 1.*
4. *No tiene efectos sobre el eje Hipotálamo-Hipófiso-ovárica y no interfiere con la ovulación.*
5. *La limitante de su terapia sin un anticonceptivo es la posibilidad de su ingestión en los primeros meses del embarazo con feto masculino, por lo cual en toda paciente con vida sexual activa o posibilidades de iniciarla, debe asociarse al Finasteride un anticonceptivo cuyo componente progestínico sea antiandrogénico o neutro. Esta precaución debe tenerse en las hirsutas ovulatorias, como igualmente en las anovulatorias crónicas hiperandrogénicas que como es sabido pueden presentar oligo ovulaciones. ■*

Histerectomía Total versus Subtotal

Historia

La primera histerectomía con sobrevivida de la paciente la practicó Walter Burnham en Massachussets a mediados del siglo pasado. Las intervenciones iniciales fueron todas subtotales o supracervicales ya que el riesgo de contaminación desde la vagina era alto y si la paciente desarrollaba peritonitis ésta era siempre fatal.

Después de la descripción de la histerectomía total por Richardson en 1929 esta técnica no se difundió por la razón anteriormente expuesta, la mayor dificultad técnica y la mayor posibilidad de hemorragia. Así, alrededor de 1950, el 95% de las histerectomías eran de tipo supracervical.

Posteriormente, debido a los progresos de la anestesia, a la disponibilidad de antibióticos y transfusiones y, en forma importante, al temor al cáncer cérvico uterino, la histerectomía total o panhisterectomía se generalizó siendo actualmente la técnica más empleada en sus variedades abdominal, vaginal y laparoscópica.

Sin embargo, desde 1980 diversos autores han pretendido demostrar que la técnica de la histerectomía total tienen efectos negativos y desventajas que no presentan la técnica subtotal.

Función sexual después de la histerectomía

Kilkku, en Suecia (*Acta Obstet Gynecol Scand* 1983, 62:147-152), publicó un estudio retrospectivo de la función sexual en pacientes con histerectomía total versus pacientes con técnica subtotal. Concluyó que la frecuencia de orgasmo después de la técnica subtotal es mayor que con la total y que la mejoría de la dispareunia aunque fue frecuente con ambas técnicas era mayor en la primera.

Sin embargo, los trabajos de Kilkku son criticados porque no hubo estudio de actividad sexual basal antes de la cirugía, los datos fueron recogidos en forma retrospectiva y no hubo asignación de grupos al azar para los diferentes procedimientos.

Zussman y col. (*Am J Obstet. Gynecol.* 1981, 140: 725-729) presentaron evidencia que la histerectomía supracervical tenía efectos favorables en la frecuencia coital y en el orgasmo y que los orgasmos vaginales disminuían después de la histerectomía total. Desafortunadamente, este estudio no fue prospectivo ni randomizado. Posteriormente, Helstrom (*J. Psychosom Obstet Gynecol* 1994, 15: 219-229) demostró que el mejor factor predictivo en la sexualidad postoperatoria era la actividad sexual preoperatoria.

La mitad de las mujeres informaron mejorar su sexualidad después de la cirugía mientras que 21% demostraron deterioro. Todas las pacientes fueron intervenidas con técnica subtotal. Ewert y col. (*J Am Association Gynecol Laparoscopy* 1995, 3: 27-32) en 53 pacientes con histerectomía laparoscópica total asistida por vagina, informaron que el líbido aumentó en 28% de las pacientes, no cambió en 67% y disminuyó en 5%. El 98% de las



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

pacientes experimentó igual o mayor frecuencia de relaciones después de la cirugía. Otros autores como Dennerstein (*Obstet Gynecol* 1997, 49: 92-96) concuerdan que el deterioro de la función sexual después de la histerectomía se relaciona con factores existentes antes de la cirugía.

En resumen, no está definido la función del cuello en la mantención de la sexualidad después de la histerectomía. La información que se da a la paciente, su sexualidad preoperatoria, el nivel cultural, la ocupación, las creencias religiosas y otros factores podrían ser más importantes que la presencia o ausencia de cuello.

Cáncer cérvico-uterino post histerectomía

En E.E.U.U., antes del empleo de la citología cervical (Pap) como *screening*, la incidencia de cáncer en el cuello después de la ablación del cuerpo era del 0.4% y decrecía al 0.1% si el endocervix era destruido por electrocoagulación en el momento de la histerectomía. Actualmente, es de 0.11% (*Clin Obstet Gynecol* 1997, 40: 903-913). En Chile diversos estudios en la década del 60 indicaron que la frecuencia de cáncer del muñón cervical era alrededor de 0.5%.

Es posible que hoy, con la difusión del Pap, esta frecuencia sea notoriamente menor. Sin embargo, se argumenta que aunque la incidencia de cáncer del muñón es baja, cuando éste existe, el diagnóstico se hace más tardíamente que en las pacientes con útero intacto. Por otra parte, ya que la incidencia de infecciones por virus papiloma ha aumentado, podemos suponer que la prevalencia del cáncer cérvico uterino también lo hará.

Riesgos y complicaciones postoperatorias en la histerectomía

En la técnica de histerectomía total se requiere entrar en la vagina. Pese a la asepsia vaginal que se practica en el preoperatorio siempre existe el riesgo potencial de infección peritoneal por gérmenes vaginales.

Esto no ocurre en la técnica supracervical. Cuando se extirpa el cuello se debe efectuar homeostasia de las ramas inferiores de la arteria uterina que irrigan el cuello y la parte superior de la vagina. Si el procedimiento es defectuoso hay riesgo de hemorragia y anemia secundaria. La histerectomía supracervical evita esta dificultad. Debido a la proximidad del uréter con el cuello y la arteria uterina el daño quirúrgico al uréter es más probable si se extirpa el cuello.

En la histerectomía total el sitio más frecuente de daño al uréter es a nivel de la arteria uterina. El daño a la vejiga y al recto son más probables en la variedad total que en la subtotal, ya que en la primera se debe disecar la vejiga más extensamente y también la separación del cuello al recto debe ser más completa.

Varias otras ventajas se han destacado para la técnica subtotal. Con ella no se dañan los ligamentos cardinales ni los útero-sacros y se eliminaría el riesgo de prolapso de la cúpula vagina. Por otra parte, se ha invocado que la recuperación postoperatoria es más rápida y que la pérdida de sangre es menor.

Habría menor frecuencia de disfunción vesical, como lo informó Kilkú (*Acta Obstet Gynecol Scand* 1985, 64 : 375-379) que se manifiesta en menor incontinencia urinaria y menor frecuencia miccional. También Parys y col. (*Br.J.Urol* 1989, 64: 594-599) informan que existe disfunción urinaria después de la técnica total y lo confirman con evaluación urodinámica y neurológica.

Respecto a las estadísticas sobre tasas de complicaciones de las diferentes técnicas de la histerectomía existe poca información con estudios prospectivos. La información proviene en su mayor parte de análisis retrospectivos.

En E.E.U.U. la incidencia de daño ureteral en la histerectomía total abdominal es de 0.2 a 1%. En la técnica vaginal es de 0.1% y en la laparoscópica asistida por vagina de 0.5%. Con esta misma técnica la tasa de daño intestinal es de 0.5% y de lesiones de la vejiga de 0.91%.

No conocemos estudios en E.E.U.U. de frecuencia de estas complicaciones en histerectomía subtotal abdominal ya que esta técnica se practica infrecuentemente en ese país. Por otra parte los estudios comparativos de histerectomía por laparoscopia empleando técnica total versus supracervical no son definitivamente concluyentes por no existir estudios prospectivos randomizados libres de errores por sesgo (*Clin Obstet Gynecol* 1997, 40: 903-913).

En Chile, en 500 pacientes de histerectomías en las cuales un 70% fueron totales, 22,5% vaginales, y 7.5% subtotales, Crisosto y Acuña, en 1965, describieron una letalidad de 1.6%, y las siguientes complicaciones operatorias: perforaciones a la vejiga (1.2%), recto (0.4%) e intestino (0.2%) y sección de ureteres (0.4%). Hubo 37% de complicaciones postoperatorias de las cuales las más importantes fueron fistulas urinarias (1.6%), dehiscencia y hemorragia de cúpula vaginal (0.8%), infecciones de la herida operatoria y de otras localizaciones (12.6%) y embolia pulmonar (1.2%).

También en Chile, Oyarzún y Contreras analizaron 197 histerectomías realizadas desde 1982 hasta 1985 en un hospital de provincia. De ellas 161 fueron abdominales totales, 36 vaginales y solo 3 abdominales subtotales. La morbilidad operatoria consistió en una lesión vesical (0.6%) y una lesión de sigmoides (0.6%). La morbilidad postoperatoria fue mayor (35%), con 19 abscesos de cúpula (11.8%) una fistula vesicovaginal (0.6%) dos fistulas colovaginales (1.2%) una fistula a intestino delgado (0.6%) y una celulitis pelviana (0.6%).

En relación a las histerectomías por laparoscopia en Chile existen algunas publicaciones recientes. La experiencia en histerectomía total por laparoscopia en el Hospital José Joaquín Aguirre de Santiago, fue presentada recientemente por Neumann y col (*Rev. Chil. Obstet Gynecol* 1997;62:3-8). Existieron 3 complicaciones diagnosticadas durante la operación que fueron daño vesical (3%). Durante el postoperatorio fueron diagnosticadas otros cinco casos (5%), a saber : una fistula ureteral, una fistula vésico-vaginal, una perforación intestinal, un absceso de cúpula y una hemorragia de cúpula.

En 96 casos de histerectomía total laparoscópica en Antofagasta, Rodríguez, Carvajal y col, (*Rev. Chil. Obstet Gynecol* 1998, 63: 83-87) en 1998, informaron de un 23% de complicaciones que se desglosan en hemorragias intraoperatorias (7.68%), lesión de arteria epigástrica (1.92%), infección o hemorragia de cúpula

vaginal (11.52%), lesión ureteral (0.96%) y fistula uretero vaginal (0.96%).

Con técnica de histerectomía intrafacial por laparoscopia (C.I.S.H.) Carvajal y colaboradores relataron 110 casos en 1995 (*Rev. Chil. Obstet Gynecol.* 1995, 60: 351-354). Esta técnica es una variante supracervical que no requiere disección ureteral ni liberación total de vejiga ni del intestino al cuello del útero. El tiempo operatorio es menor que en la técnica laparoscópica total.

También esta técnica respeta la innervación de la parte alta de la vagina y se estima que el riesgo de cáncer de muñón cervical es sólo de 0.04% a 0.11%. No hubo complicaciones operatorias y en el postoperatorio una paciente presentó hemorragia del muñón cervical, una presentó hemorragia genital proveniente de la caída de la escara de coagulación cervical y 7 presentaron complicaciones menores.

Conclusiones

Es indudable que los argumentos que se han expuestos para favorecer la técnica de histerectomía supracervical sobre la total cuando el cuello uterino es sano son atractivos y teóricamente convincentes. Por experiencia clínica muchos ginecólogos podrían aceptar que la técnica subtotal es más sencilla y con menor número de complicaciones que la total.

La hemorragia y la infección de la cúpula vaginal, las lesiones quirúrgicas vesicales, ureterales e intestinales y otras complicaciones parecen ser más frecuentes al emplear la técnica total que cuando se usa la supracervical.

En Chile las publicaciones ya señaladas para casos con histerectomía no laparoscópica demostraron una tasa relativamente alta de complicaciones. Se puede argumentar que un estudio fue realizado hace 35 años y el más reciente fue la experiencia de un hospital de provincia. Sin embargo, nadie puede asegurar que la realidad relatada no sea la de la mayoría de los hospitales de nuestro país.

La histerectomía por laparoscopia es nueva en nuestro país y resulta lógico que las primeras series publicadas no demuestren resultados óptimos. Pese a que no existen estudios comparativos prospectivos es interesante observar que el mismo equipo quirúrgico cuando empleó una técnica supracervical de histerectomía (C.I.S.H.) informó menos complicaciones y empleó menor tiempo operatorio que cuando usó la técnica total. La técnica de CISH elimina la unión escamo-columnar del epitelio cervical y gran parte del endocervix por lo que es muy probable que la incidencia de cáncer del muñón cervical residual sea mínima.

Respecto a las ventajas de la técnica supracervical sobre la total para tener una mejor respuesta sexual post histerectomía, para evitar las complicaciones operatorias y para no tener disfunción urinaria y otras complicaciones tardías, como el prolapsos de cúpula vaginal, todavía no existen estudios definitivos que las demuestren.

Sin embargo, hay suficiente información para cuestionarse si debemos efectuar siempre una histerectomía total aunque el cuello esté sano y tengamos la posibilidad de controlar en forma prolongada a nuestras pacientes con exámenes preventivos de cáncer cérvico uterino.■

¿Existe Riesgo con los Anticonceptivos?

Contrincante 1

Dr. Pablo A. Lavín

MPH, Ph.D. en Epidemiología Clínica
Dept. Obstetricia, Ginecología y
Neonatología Sur
Fac. Medicina U. de Chile



Riesgo cardiovascular de los anticonceptivos hormonales combinados. ¿Desenterrando muertos?

El ánimo de hacernos esta pregunta no es el de desautorizar la opinión de nadie sino más bien revisar los antecedentes disponibles a la fecha, de manera de poder con la mayor honestidad posible tomar una posición frente a la situación planteada. Aunque llegásemos a la conclusión de que sí estamos desenterrando muertos, persiste sin embargo la remota probabilidad de que con el devenir del tiempo alguien podría retrucarnos a esta pregunta con "Los muertos que vos enterrasteis gozan de buena salud", pues nunca se sabe en medicina lo que nos deparará el futuro. Pero reiterando mi percepción pienso que a la luz de los datos actuales es muy improbable que esta situación se vaya a dar.

El artículo Riesgo Cardiovascular de los anticonceptivos

El artículo del Dr. Eugenio Arteaga en el Boletín de la Sociedad Chilena de Climaterio 1999; 4(1):2-3, puede llevar, a mi modo de ver, a causar un temor innecesario al uso de los anticonceptivos orales combinados (AOCs) tanto en la población de mujeres perimenopáusicas, o posmenopáusicas (lo que entiendo era su intención), como en las jóvenes y también en los profesionales de la salud. Por eso he creído necesario puntualizar algunas cosas que ya han sido destacadas en el debate internacional al respecto de este tema. Si se analiza la tabla 3 de contraindicaciones, todas muy acertadas a la luz del conocimiento consensuado actual, veremos que en ella no hay ninguna que haga mención de las progestinas como factor de riesgo, sin embargo en el párrafo siguiente dice que "debemos tener cautela sobre el posible incremento del tromboembolismo que parecen tener los AOCs de tercera generación que contienen desogestrel y gestodeno". Aquí no aparecen mencionados los AOCs con norgestimato que también son considerados como de 3ª generación pese a que su principal metabolito activo es el levonorgestrel (progestina de 2ª generación) y sin embargo tienen riesgos relativos de tromboembolismo venoso (TEV) distintos entre ellos.

Si bien el Dr. Arteaga empleó términos de significación incompleta como *posible* y *parecen tener*, lo que de suyo revela un dejo de cautela propio de un científico medido, sin embargo es bastante imperativo al decir que el riesgo de TEV de los AOCs de 3ª generación es mayor que el de los de 2ª, y lo da como un hecho de la causa, pese a nombrar luego lo controversial del asunto. Y todo esto sobre la base de los artículos aparecidos en los años 95 y 96, los 3 publicados en el volumen 346 del Lancet de 1995 y uno en el volumen 312 del BMJ de 1996. El Dr. Arteaga usa este último trabajo, el de Spitzer y cols., para sustentar su opinión de considerar "interesante que los AOCs de tercera generación conteniendo desogestrel o gestodeno como progestinas, a diferencia de lo que se hubiera esperado, pueden aumentar aún más el riesgo de tromboembolismo". En este juicio se trasluce precisamente uno de los sesgos mencionados más adelante que dice relación con la percepción de los médicos de que estos AOCs más modernos son más inocuos en lo relativo a su asociación con todos los eventos

Contrincante 2

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

Jefe Depto. Endocrinología
Profesor Titular
Universidad Católica



cardiovasculares en comparación a los combinados previos, lo que a su vez no es más que una traducción en parte de

lo manifestado erróneamente por los propios laboratorios farmacéuticos en el mercadeo de los nuevos AOCs. En realidad lo que se esperaba de estos AOCs de 3ª generación era que no pasara nada con respecto a los eventos vasculares de tipo venoso, como el TEV, pues las nuevas progestinas no han sido sintetizadas para estos fines, sino que para disminuir en lo posible los eventos cardiovasculares de tipo arterial dependientes de la androgenicidad de la hormona y no del contenido estrogénico del compuesto. Sin embargo las cifras de 1995 y 1996 revelan que con relación a los niveles históricos (década de 1970) de TEV con progestinas de 2ª generación (RR de 4,2 por 10.000 años mujer -según Gerstman y cols. para los de 1ª y 2ª generación- o de 3,9 por 10.000 años mujer -según Vessey y cols. para los de 2ª generación) ha habido con los combinados de 3ª generación una baja en cuanto a TEV, ya que los valores publicados en los artículos en análisis oscilan entre 2,7 a 3,3 por 10.000 años mujer, claro que también hay una baja de los de 2ª generación a 1,6 por 10.000 años mujer, lo que sólo se puede explicar por una mejor selección de las usuarias.

Los tipos de sesgos hallados en los estudios

El Dr. Arteaga en su artículo lista los riesgos relativos (RRs) de los distintos AOCs citando sólo el estimador puntual sin sus correspondientes Intervalos de Confianza, los mismos que nos darían una visión más acabada de la inestabilidad del estimador puntual. Usaremos por lo tanto el mismo valor del estimador puntual para indicar sus propias debilidades, en este caso en particular la asociación putativa con TEV de 1,5 veces mayor de los AOCs de 3ª generación con relación a la de los de 2ª generación, y que mejor que sea al mismo Spitzer al que citemos (Am J Obstet Gynecol 1998; 179: S43-S50) para dar la dimensión justa a este estimador puntual ya mencionado. Dada la fuerte controversia y acciones de las autoridades sanitarias (ya todas revertidas en este minuto) que suscito en Europa esta supuesta asociación (en los EE.UU. de Norteamérica no hubo acción alguna) el mismo Spitzer trató de darle la dimensión adecuada a sus hallazgos, al igual que a los de los otros autores. Suponiendo que el riesgo relativo de 1,5 publicado no sea real y que esté subestimado, ya que los otros estudios daban un estimador puntual de hasta 2,4, y que el verdadero estimador puntual sea 2 y que no haya ningún sesgo en su cálculo, ¿qué significa este 2? En lenguaje común significa que por cada 1 caso de TEV usando AOCs de 2ª generación habrá 2 casos con el uso de los AOCs de 3ª generación. Sin embargo, en lenguaje científico, epidemiológico y de Salud Pública significa que cuando el riesgo de TEV en mujeres usuarias de AOCs de 2ª generación es 1 por cada 10.000 años/mujer de uso en las usuarias de AOCs de 3ª generación habrá 2 por cada 10.000 años/mujer de uso, es decir un incremento real de 1 caso más por cada 10.000 mujeres durante un año. Sabemos que el 99% de los casos de TEV (de cualquier origen) diagnosticados en mujeres jóvenes como las usuarias de AOCs al ser tratados evolucionan satisfactoriamente, restando en consecuencia tan sólo un 1%

de ellos, 1 caso por millón, con una evolución tórpida, este exceso no es detectable en ninguna población aunque el estimador puntual sea 2 y el mismo este libre de sesgos.

Spitzer se pregunta luego ¿una razón de preferencias (RP u Odds ratios -OR-) de 2 para el TEV en usuarias de AOCs de 3ª generación en comparación con las de 2ª es certera (real) o ha sido espuriamente lograda? Su reflexión escrita es “*muchos de nosotros involucrados directa o indirectamente en estudios epidemiológicos y que hemos diseñado y ejecutado estos estudios (los citados) somos del pensamiento que los estimadores puntuales encontrados en ellos son consistentes sólo porque los sesgos inevitables que afectan a los estudios caso-control están presentes con toda seguridad*”. A continuación enumera y analiza los tipos de sesgos hallados en estos estudios y que a saber son: error sistemático; confusión; modificación de efecto; sesgo de prescripción (señalado por el Dr. Arteaga en su artículo); sesgo de referencia y el sesgo de selección de la usuaria sana. Para no dilatar este comentario no entraremos en el análisis detallado de cada uno de ellos, pero si la dirección del Boletín lo encuentra necesario lo podríamos hacer en un próximo número.

Los criterios de causalidad

Luego Spitzer se hace la segunda pregunta. ¿Se puede diagnosticar causalidad sobre la base de una asociación encontrada con un riesgo relativo de 2? En primer término hay que distinguir entre *asociación observada* y *asociación causal*. Enfrentado a una asociación el clínico debe decidir si el resultado (variable resultante) es dependiente de la exposición a un factor dado (variable predictor). Debemos tener en cuenta que los riesgos relativos propiamente tales (originados de estudios de cohortes) y las razones de preferencia u *odds ratios* (originados de estudios caso-control) son ambos sólo estimadores puntuales de una asociación y **no son prueba de causalidad**. Si consideramos la asociación existente entre teléfono domiciliario e infarto del miocardio o número de salas de baño en la casa y cáncer de mama, es muy claro para todos que estas asociaciones, que sí son reales, sin embargo **no son causales** y que tanto el teléfono como el número de salas de baño en una casa son producto de un nivel socioeconómico mayor de sus moradores, lo que sí determina un estilo de vida que se asocia a ambos cuadros mórbidos. Para determinar causalidad en medicina se usan desde 1968 los clásicos criterios de Sir Austin Bradford-Hill (enumerados más adelante) y que posteriormente han sido reiterados por muchos otros autores como es el caso del libro de Mausner y Bahn mencionado por el Dr. Oscar González en la página 9 del Boletín de la Sociedad Chilena de Climaterio 1999; 4(1):8-9.

Los Criterios de causalidad de Sir Austin Bradford-Hill

Diseño experimental (control de la asignación de la variable predictor) Fuerza de la asociación - Consistencia de los resultados Gradiente (dosis dependencia) - Plausibilidad biológica y clínica Especificidad - Temporalidad - Analogía.
--

Con relación a estos criterios debemos decir que en ninguno de los estudios originarios del problema en análisis hay un diseño experimental, ya que son todos estudios observacionales, y además ninguno de ellos es tan siquiera aleatorio, ni mucho menos ciego. En cuanto a la fuerza de la asociación esta se mide por el tamaño del riesgo relativo (RR) o de su estimador, la razón de preferencias (RP u “Odds Ratio” -OR-). Un RR o RP (OR) de valor 1 significa no asociación, si el valor es > de 1 significa que la exposición a la variable predictor (AOCs de 3ª generación en este caso) tiene un riesgo mayor que el del grupo de referencia (los AOCs de 2ª generación en este caso) y por último un RR de valor < de 1 significaría un cierto grado de protección de los AOCs de 3ª en comparación con los de 2ª generación en cuanto al TEV. Recordemos que cuan-

do el evento resultante es muy infrecuente, como en este caso lo es el TEV, los RRs o RPs < de 2,5 son extremadamente débiles y probablemente atribuibles a sesgos. Recordemos que los RRs en los estudios del cigarrillo y el Ca bronquial es de 23 y en estos estudios de AOCs y TEV en discusión oscilan entre 0,7 y 2,2, lo que tiene muy poca importancia clínica y mucho menos de Salud Pública.

En cuanto a la consistencia habrá que decir que los estudios publicados (1995 y 1996) que originaron el artículo del doctor Arteaga son consistentes, pero con una asociación débil ya comentada, y que esta consistencia se perdió con los estudios publicados posteriormente (Winkler et al. Contraception 1996; 53: 75-84. Farmer et al. Lancet 1997; 49: 83-88. Suissa et al. Contraception 1997; 56: 146-152.). El nuevo RR de 0,8 sugiere que los primeros estudios estuvieron afectados por errores sistemáticos llevando en forma espuria a una elevación del RR estimado.

En consideración a la gradiente llama la atención que esta no se dé, incluso los AOCs con menor dosis de estrógeno tienen en estos estudios el mayor RR estimado (llamativamente fueron los últimos AOCs en aparecer en el mercado, reforzando nuevamente la idea de una predilección de prescripción de ellos para casos límites por lo novedoso).

La especificidad tampoco se da en este caso ya que el TEV se da además en asociación con otros factores como los estrógenos, la obesidad, la inmovilidad, la preñez y otros. Por otro lado la temporalidad si esta dada en todos los estudios analizados pues son una condición propia del diseño de los estudios. Sin embargo el criterio de analogía no se cumple ya que el uso de progestinas solas en otras formas de anticonceptivos, como los orales -AOPPs-, de depósito -ADPPs- y en los anillos vaginales -AVPPs-, en el caso específico del desogestrel no se ha encontrado ninguna asociación con el fenómeno en estudio (TEV), ni tan siquiera alguna modificación de los exámenes de laboratorio de coagulación. No existe tampoco ninguna evidencia que alguna otra progestina *per se* haya aumentado la coagulabilidad ni causado un aumento del TEV cuando se usan solas.

No existe un medicamento más estudiado que los AOCs

A modo de resumen podríamos decir que no hay evidencias suficientes como para aceptar una asociación causal relativamente más fuerte entre AOCs de 3ª generación y el TEV que la que tienen los AOCs de 2ª generación, y si hay evidencias que hubo influencia de sesgos en los análisis inicialmente publicados que sirvieron de base para el artículo que se comenta. De otro modo tampoco se puede entender que el RR de los AOCs que contienen levonorgestrel asociados a 30 mcg de EE hayan bajado de su nivel de RR histórico de alrededor de 4 hasta menos de 2 en estos estudios sin mediar ninguna modificación en su manufacturación, la explicación está como se ha demostrado en la presencia de los ya mencionados sesgos de prescripción y de selección de la usuaria sana. Como un comentario adicional habría que recordar que el proceso de preñez, parto y puerperio (el cual queremos evitar con el uso de anticonceptivos) se asocia a un RR de TEV de 6 por cada 10.000 mujeres año (considerando todas las edades), el que a todas luces es mayor que los riesgos en análisis y probablemente aún mayor en las mujeres premenopáusicas que son el motivo de preocupación en este momento. Por otro lado las terapias de reposición o suplementación de hormonas sexuales (THR o TSHS) en el climaterio y posmenopausia que contienen estrógeno no están para nada exentas del riesgo de TEV (Jick et al. Lancet 1996).

El artículo del Dr. Arteaga comenta sobre otras posibles asociaciones causales entre AOCs y eventos cardiovasculares y cita cifras de RR favorables para los AOCs de 3ª generación, si bien es cierto que

la intención del uso de estas progestinas menos androgénicas es evitar eventos arteriales, habría que ser cauteloso en la aseveración de que sí lo han logrado. La tendencia parece ser favorable a la confirmación pero los intervalos de confianza no permiten darles significación estadística aún. Los AOCs son extremadamente seguros y eficaces y cada vez lo son más. No existe un medicamento más estudiado que los AOCs y probablemente exceptuando los analgésicos y tranquilizantes no haya otro tipo de medicamento más usado en las mujeres. Su uso en la premenopausia no parece contraindicada en mujeres sin factores de riesgo y en la posmenopausia habría que investigarlo (medicina basada en la evidencia según la moda actual). Si bien tal vez no sea lo mejor como TSHS (o THR) no debe suspenderse en las usuarias contentas con ellos hasta que hayan pasado al menos dos años más allá del promedio de la edad de la menopausia en ese grupo social y entonces usar un método de barrera por unos tres meses antes de decidir abandonar la anticoncepción una vez confirmada una amenorrea anovulatoria de tipo menopáusica.

Contrincante 2 Dr. Eugenio Arteaga Urzúa:

El riesgo cardiovascular de los anticonceptivos aunque sea bajo, existe y debe tenerse presente

*El Dr. Pablo Lavín replica mi artículo **Riesgo Cardiovascular de los Anticonceptivos** (Bol Soc Climaterio 1999; 4(1): 2-3). Aún a riesgo de dar más importancia a un tema que no es de interés masivo, quiero responder algunos de los comentarios del Dr. Lavín. En mi condición de Editor del Boletín, es estimulante comprobar que nuestros artículos son leídos, y como en este caso, revisados críticamente.*

Todos los anticonceptivos orales tienen como efecto potencial el aumentar el riesgo cardiovascular y en especial de **tromboembolismo venoso (TEV)**. Este riesgo se ha extendido a la terapia hormonal de reemplazo de la postmenopausia ya sea con estrógenos naturales o Raloxifeno. En estos casos el riesgo relativo es 2-3 veces superior en relación a controles que no reciben THR. El mecanismo, aunque no del todo aclarado, estaría relacionado al aumento de ciertos factores de coagulación inducidos por los estrógenos.

Respecto a los ACO, hay numerosos estudios que demuestran que ellos aumentan varios factores de riesgo cardiovascular: resistencia insulínica, trigliceridemia, presión arterial (alrededor del 5 % de las usuarias) y enfermedad tromboembólica. Obviamente será de interés de todo médico tratante saber de estos riesgos potenciales, para evitar el uso de ACO en mujeres susceptibles de desarrollarlos. Las casas farmacéuticas han ido reduciendo progresivamente las dosis de estrógenos de los preparados comerciales de ACO para minimizar –aunque no eliminar– sus efectos deletéreos. Así, de dosis de 50 o más microgramos de etinilestradiol (ACO de 1era generación), se han reducido a 20-30 µg. que junto a progestinas tradicionales como levonorgestrel y otros norderivados constituyen los ACO de 2da generación, y si combinan progestinas nuevas como desogestrel, gestodeno y norgestimato se denominan ACO de 3ra generación.

Los ACO de 3ra generación aumentarían aún más el riesgo de TEV. Sería esperable que el riesgo de TEV disminuyera notoriamente en los ACO de 3era generación dado su baja dosis de etinilestradiol (EE) y las nuevas formulaciones de progestinas. El riesgo relativo de presentar TEV de los ACO que no son de tercera generación, comparados a controles es de 1.1-4.8, dependiendo del tipo de estudio analizado (Douketis JD, Arch Intern Med 1997; 157: 1522). Los ACO de 3ra generación aumentarían curiosamente aún más el riesgo de TEV (Spitzer et al. Br Med J 1996; 312: 83; WHO report, Lancet 1995; 346: 1582; Jick et al, Lancet 1995; 346: 1589). El posible sesgo de selección de estos trabajos lo mencioné en mi

artículo y pudo estar en la decisión médica de seleccionar a las pacientes con mayor riesgo basal de TEV para recibir ACO de 3ra generación. Aunque esta es sólo una hipótesis, concuerdo que es un factor posible de error. Ahora, si nos referimos a los estudios que propone considerar el Dr. Lavín (Winkler et al, Contraception 1997; 56: 75; Farmer, Lancet 1997; 49: 83; Suissa, Contraception 1997; 56: 146), el RR de TEV de los ACO de 3ra generación en comparación a los de 2da generación es de 0.8, es decir no habría diferencia entre ambos tipos de ACO, lo que no significa que ambos estén desprovistos del riesgo sino que **ambos lo aumentan en forma equivalente** en comparación a las no usuarias. Lo esperable –que los ACO de 3era generación tuvieran menor riesgo de TEV que los de 2da generación– nuevamente no se comprueba.

Los criterios de causalidad

¿Qué explicación existe para la paradoja que los ACO de 3ra generación tengan más riesgo o, en el mejor de los casos, un riesgo equivalente de TEV que los de 2da generación?. Reciente información permite explicar en parte el fenómeno. El factor V de Leiden es un elemento procoagulante sintetizado en el hígado. El factor V activado (Va) es inactivado por la proteína C activada (PCA). Si se genera resistencia a la acción “anticoagulante” de PCA, el riesgo de TEV aumenta. Se ha demostrado que los ACO de cualquier tipo generan cierta resistencia a la PCA, determinando que el factor Va sea menos inhibido en su acción procoagulante. Más aún, en sujetos con mutación Leiden, causa más común de trombofilia hereditaria, la actividad de la PCA está parcial y espontáneamente bloqueada en su capacidad de inactivar al Va, favoreciendo un estado de procoagulación. Los ACO acentúan la resistencia a la PCA en estos sujetos. Entre las mujeres que son heterocigotas (defecto menos notorio) para la mutación del factor V de Leiden y que toman ACO, el incremento de la resistencia a PCA se eleva a un nivel semejante al observado en mujeres homocigotas para esta mutación (defecto más intenso). Lo interesante es que el efecto deletéreo sobre PCA es más marcado cuando se utilizan ACO de 3ra que de 2da generación, y esto sería explicable por las diferencias en las progestinas que contienen ambos. (Rosing J, et al. Br J Haematol 1997; 97: 323-8). En otras palabras, a través de este mecanismo se puede dar cierta plausibilidad biológica a los que han encontrado mayor riesgo de TEV en los ACO de 3era generación.

Por último, aunque el riesgo estadístico de TEV sea mínimo, es tan masivo el uso de ACO en el mundo que pequeños incrementos del riesgo pueden tener un impacto poblacional importante. Como corolario reafirmo que los ACO, si bien tienen una serie de efectos benéficos, como los que describí en mi artículo inicial, no carecen de efectos secundarios. Aunque no hay contraindicación formal para usarlos en la gran mayoría de las mujeres, dado sus potenciales efectos indeseables, los médicos debemos tener presente estos hechos para evitar usar ACO en mujeres de alto riesgo de TEV, especialmente en aquellas en período perimenopáusico.

Últimas Noticias

El grupo holandés de Herrings et al publicó en 1996 datos sobre riesgo de TEV en usuarias de ACO de 2ª y 3ª generación, los que fueron criticados por posible sesgo en la selección de pacientes.

Ahora el mismo grupo, en un nuevo trabajo publicado recién (Lancet 1999; 354:127-8), analiza sólo usuarias nuevas de ACO y demuestra que el RR de TEV es casi 4 veces superior en los de 3ª que en los de 2ª generación. Esta diferencia es más notoria aun en las usuarias sanas menores de 25 años y especialmente en el primer año de uso. En números absolutos, los de 2ª generación tuvieron un riesgo global de TEV de 2.4 por 10.000 personas-año; y los de 3ª, de 9 por 10.000 personas año, diferencia altamente significativa. Nuevamente, los datos apuntan en el mismo sentido de lo analizado en mi artículo original. ■

Riesgo Cardiovascular de la Intolerancia a la Glucosa. Nuevas Evidencias

En la población adulta se puede esperar un 5-7 % de afectados por Diabetes Mellitus Tipo II; en nuestras pacientes postmenopáusicas, usualmente mayores de 50 años y —con creciente frecuencia obesas— podemos esperar porcentajes aún mayores. Wingard y Barret-Connor, epidemiólogos norteamericanos, estimaron en 1995 que el riesgo relativo de muerte por enfermedad cardiovascular aumentaba entre 1,5 y 4,5 veces en la población diabética. Aunque la hipertensión arterial y la dislipidemia frecuentemente coexisten con la Diabetes Mellitus, el estudio denominado *Multiple Risk Factor Intervention Trial* identificó a la diabetes *per se* como un factor independiente de muerte cardiovascular.



Dr. Patricio Contreras Castro
Endocrinólogo
Clínica Alemana de Santiago

La Diabetes Mellitus tiene 2 tipos de complicaciones vasculares, las macrovasculares, responsables de la patología coronaria y de la cerebrovascular; y las microvasculares, responsables de la retinopatía, la polineuropatía y la nefropatía diabéticas. Un creciente volumen de evidencias indica sin embargo que el desarrollo de las lesiones macrovasculares antecede a la aparición de las lesiones microvasculares y aún más, antecede a la aparición de la Diabetes Mellitus misma. Los criterios diagnósticos prevalentes de Diabetes, preconizados tanto por la American Diabetes Association (ADA), como por la Organización Mundial de la Salud (OMS), usan el umbral glicémico para el desarrollo de complicaciones microvasculares, vale decir una glicemia plasmática de 200 mg/dl o más, 2 horas después de una sobrecarga de 75 gramos de glucosa. La ADA considera que un nivel de glicemia plasmática de ayunas de 126 mg/dl se corresponde estrechamente con una glicemia post-estímulo de 200 mg/dl y, en consecuencia, preconiza que el hallazgo de una glicemia de ayunas igual o superior a 126 mg/dl permite el diagnóstico de Diabetes a un costo reducido, sin necesidad de sobrecarga glucídica.

La glicemia en ayunas

La glicemia plasmática de ayunas se considera normal hasta el nivel de 110 mg/dl; sobre este nivel hasta 125 mg/dl, se habla de *Glicemia de Ayunas Alterada*, («Impaired Fasting Glycemia», IFG) una categoría que se ha intentado equiparar a la de *Intolerancia a la Glucosa* («Impaired Glucose Tolerance» —IGT— glicemia a las 2 horas de la sobrecarga glucídica entre 140 y 200 mg/dl). Hasta ahora se sabía que la macroangiopatía está ya presente en la segunda categoría, pero no se sabía si está presente en la primera. Desde 1997 se sabe que la categoría de *Glicemia de Ayunas Alterada* es poco homogénea, incluyendo normotolerantes a la glucosa, intolerantes a la glucosa e incluso, diabéticos (Diabetes Care 20;1859: 1997). Recientemente se publicó el estudio Funagata de Japón (Diabetes Care 22; 883: 1999), un estudio poblacional de seguimiento de más de 6 años, en el que sus autores demostraron que sólo la *Intolerancia a la Glucosa* y no la *Glicemia de Ayunas Alterada* confería un mayor riesgo (2,6 veces) de enferme-

dad cardiovascular. El grupo con *Glicemia de Ayunas Alterada* no tenía riesgo cardiovascular mayor que el de los normotolerantes.

Dos lecciones debemos rescatar de estas evidencias. En primer lugar, que la macroangiopatía “diabética” es secundaria a factores circulantes en la fase post-prandial (¿hiperinsulinemia o hiperglicemia?) y que puede estar presente por años antes de que la paciente desarrolle una Diabetes, o sea durante la fase de Intolerancia a la Glucosa. En segundo lugar, debemos estar conscientes que las glicemias plasmáticas de ayunas entre 110 y 126 mg/dl son equívocas y que pueden darse en

normotolerantes a la glucosa, en intolerantes o bien en diabéticas.

Los efectos de la hiperinsulinemia

En relación a qué factor preponderante es el que condiciona la aparición de enfermedad macrovascular, se considera poco probable que sea la hiperglicemia *per se*. En efecto, los diabéticos tipo II tienen mayor riesgo macrovascular que los tipo I (generalmente más hiperglicémicos y —a la vez— insulino-pénicos) y en los primeros es muy frecuente un contexto de hipertensión y dislipidemia (bajo colesterol de HDL y elevación de los triglicéridos). Es más probable que las glicemias a las 2 horas después de la sobrecarga glucídica propias de la intolerancia a la glucosa (140-200 mg/dl) sean meramente marcadores de la resistencia insulínica de base y de su hiperinsulinemia compensatoria. La hiperinsulinemia (o la resistencia insulínica misma) provocaría la hipertensión arterial, la dislipidemia y el daño arterial directo. Este último se explica porque en los estados de resistencia insulínica la *vía metabólica* de la acción hormonal tiene un impedimento relativo, mientras que la *vía mitogénica* de la acción insulínica se encuentra indemne o poco afectada, de modo que a una deficiente acción metabólica (glucídica) de la insulina, compensada por sus altos niveles en circulación, acompaña una acción mitogénica exagerada de la hormona, posiblemente proporcional a sus altos niveles circulantes. Esta excesiva acción mitogénica de la insulina sería clave como mecanismo de daño vascular.

Resumen

Es de alta conveniencia poder distinguir las pacientes menopáusicas insulino-resistentes, sobre bases clínicas y/o de laboratorio, ya que en ellas se da un riesgo cardiovascular elevado. La glicemia de ayunas, a menos que esté sobre 126 mg/dl, es un parámetro muy poco útil en este sentido. Glicemias entre 110 y 125 mg/dl obligan a practicar una curva de tolerancia a la glucosa. Una glicemia a las 2 horas de la prueba sobre 140 mg/dl se asocia ya a un mayor riesgo cardiovascular. En contraste, el riesgo de complicaciones microvasculares aparece con glicemias a las 2 horas de la prueba mayores de 200 mg/dl. ■

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. Concentraciones circulantes de Factor-1 de crecimiento semejante a insulina y riesgo de cáncer mamario.

Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, et al. *Lancet* 1998; 351: 1393-6.

Abstract

Estudios *in vitro* y realizados en animales, sugieren que el eje hormona del crecimiento/factor de crecimiento semejante a insulina (IGF)-1, estimula la proliferación de células epiteliales normales y células de cáncer mamario. Estos investigadores buscaron evaluar el IGF-1 y la proteína 3 ligadora de IGF en un estudio seriado con caso control, el cual formó parte de un estudio de cohorte más extenso, prospectivo, de 121.700 mujeres enroladas en 1976. Las muestras de sangre se obtuvieron subsecuentemente de 32.826 mujeres. Identificaron 399 casos de cáncer mamario y compararon cada uno con un control según fecha de nacimiento, hora del día en que se tomó la muestra sanguínea, estado de ayuno, mes de la muestra de sangre, condición menopáusica, y uso de hormonas postmenopáusicas en el momento de la recolección sanguínea. El tiempo promedio transcurrido entre la recolección de sangre y el diagnóstico de cáncer fue 28 meses. Los niveles de IGF-1 declinaron a medida que avanzó la edad.

Análisis crítico

Este atractivo estudio obtiene resultados alentadores, ya que las mujeres en el tercil más alto de concentración de IGF-1 presentaron un riesgo relativo de 7.28 comparado con aquellas en el tercil más bajo, al ajustar para el tercil de proteína 3 ligadora de IGF. Cuando se utilizó la proporción IGF-1 / proteína ligadora de IGF, el riesgo relativo (tercil superior versus inferior) en las mujeres premenopáusicas fue 2.13.

Otro hallazgo interesante es el hecho que entre las mujeres premenopáusicas menores de 50 años de edad, la concentración promedio de IGF-1 fue significativamente mayor en los casos que en los controles. Por otra parte, en las mujeres que tomaron tamoxifeno, las concentraciones y biodisponibilidad del IGF-1 se reducen.

Pero en la totalidad del cohorte, así como en el grupo de las mujeres postmenopáusicas, la concentración de IGF-1 no difirió entre los casos y los controles.

Esta investigación sugiere que la concentración de IGF-1 puede constituir un marcador de riesgo de cáncer mamario en mujeres premenopáusicas. El IGF-1 se debe evaluar como un posible marcador intermedio, que puede resultar muy útil en programas de prevención.

Dr. Oscar González Campos

2. Diferencias en mortalidad entre hombres y mujeres después del primer infarto al miocardio.

Marrugat J, Sala J, Masiá R, et al. *JAMA* 1998; 280: 1405-1409

Abstract

La mortalidad después de un infarto agudo al miocardio es peor en

mujeres que en hombres, aún después de ajustar los datos por comorbilidad y diferencias de edad. El objetivo de este trabajo fue determinar la influencia del sexo en la sobrevivencia después de un infarto agudo al miocardio.

El diseño fue de una cohorte obtenida de un registro prospectivo de pacientes con infarto agudo al miocardio entre 1992 y 1994 en 4 hospitales universitarios en el noreste de España. Se incluyeron un total de 331 mujeres y 1129 hombres menores de 80 años que hubieran tenido un primer infarto agudo al miocardio. El objetivo primario fue determinar la sobrevivencia a los 28 días de este episodio y la mortalidad o readmisión hospitalaria a los 6 meses.

Se demostró que las mujeres eran mayores (68,6 vs 60,1 años), tenían más frecuencia de diabetes mellitus (52,9 vs 23,3%), hipertensión arterial (63,9 vs 42,3%) o angina previa (44,6 vs 37,4%) y desarrollaron infartos al miocardio más severos que los hombres. Después de ajustar por estas variables se demostró que las mujeres tenían un mayor riesgo de muerte que los hombres a los 28 días (odds ratio 1.72 con rango 1.12-2.65) y a los 6 meses (odds ratio 1.73 con rango 1.18-2.52).

En conclusión en esta población, las mujeres experimentaron un primer episodio de infarto agudo del miocardio que fue más letal que en los hombres, independiente de la comorbilidad, edad o angina previa.

Análisis crítico

Este trabajo corrobora lo reportado por otros en el sentido que los infartos al miocardio en las mujeres son más graves y más letales que en los hombres. El hecho que esta misma conclusión haya sido alcanzada por otros autores no le resta mérito a esta publicación. En medicina, a mayor cantidad de evidencia apuntando en el mismo sentido, mas convincentes son los resultados. Los clínicos que nos dedicamos a tratar a las mujeres en su período postmenopáusico debemos poner más atención a las manifestaciones anginosas de ellas y valorar mas aquellos dolores precordiales que a veces se subdiagnostican. La detección oportuna de patología isquémica cardíaca y la asesoría por parte de un especialista podrán, con toda seguridad, ahorrar eventos coronarios agudos y la mortalidad relacionada a ellos.

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

3. 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 (controles). 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 solo 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 estrogenoterapia protege tanto al endometrio del cáncer que incluso hace caer el riesgo por debajo del observado en no usuarias de TRH. Desde muy temprano en la historia de la TRH se sospechó su asociación con carcinoma endometrial: ya en 1946 Fremont-Smith et al comunicaron un caso en una mujer que había recibido estrógenos por un período de 6 años. Posteriormente, Dowset et al en 1963 comunicaron el desarrollo de un caso en una paciente portadora de síndrome de Turner tratada con estrógenos y luego en 1972 Cutler et al comunicaron el desarrollo de este carcinoma en pacientes con disgenesia ovárica tratadas con estilbestrol. Así se llegó a Diciembre de 1975 en que 2 trabajos fueron publicados en el New England Journal of Medicine (Smith et al y Ziel et al) en los que la terapia de reemplazo con estrógenos solos administrados en forma cíclica se asoció a un incremento sustancial de cáncer endometrial -de 1 por cada 1.000 mujeres por año- a 4,5 y 7,6 (respectivamente) por cada 1.000 mujeres tratadas. La progesterona natural y las progestinas inhiben la proliferación endometrial al bloquear la síntesis de receptores estrogénicos y aumentar localmente la metabolización de estradiol por una deshidrogenasa. De hecho, después del día 19 del ciclo la tasa mitótica del endometrio cae en más de un 90%. Así, el objetivo de la progestinoterapia era antagonizar el efecto proliferativo de los estrógenos sobre el endometrio e inducir una transformación secretora de éste, de forma que la descamación de la capa funcional endometrial por privación progestativa fuese completa, por encima de la capa basal. En 1980 Gambrell et al (Obstet Gynecol 1980; 55: 732) mostraron que el riesgo de la terapia combinada era la mitad del riesgo natural de cáncer endometrial presente en las menopáusicas no tratadas. Entre 1981 y 1986 la prescripción de progestinas se triplicó en los EE.UU. Posteriormente, los clínicos han asumido que más de 10 días de progestinoterapia cada ciclo anulan el riesgo adicional de cáncer endometrial que representa la terapia de reemplazo. No cabe duda que los hallazgos de este trabajo retrospectivo debieran estimular la clarificación del riesgo de cáncer endometrial en el caso de las terapias combinadas cíclicas, ojalá en forma prospectiva. En todo caso, 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 solo 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, de modo que por ahora podemos rescatar de esta publicación la comprobación que la adición de progestinas a la estrogenoterapia por más de 10 días cada mes (12-14) protege el

endometrio y que después de 5 años de terapia posiblemente deberíamos vigilar más estrechamente el endometrio con ecotomografías transvaginales.

Dr. Patricio Contreras Castro

4. Morbilidad y mortalidad cardiovascular y por cáncer en mujeres postmenopáusicas con estrogenoterapia

Sournader L, Rajala T, Raiha I, et al. Lancet 1998; 352:1965-69.

Abstract

Se estudiaron 7.944 mujeres nacidas entre 1923 y 1930, que habían participado en un programa de detección de cáncer mamario desde 1987 a 1995. Como requisito, al ingreso y cada 2 años, todas contestaron una encuesta de salud y se sometieron a una mamografía. Al ingreso, 988 mujeres eran usuarias actuales de estrogenoterapia y 757 la habían utilizado anteriormente. El promedio actual de uso de la estrogenoterapia al ingreso fue de 8.2 años. El seguimiento se obtuvo vía registro nacional de muertes, registro nacional de cáncer, registro nacional de egresos hospitalarios y registro nacional de seguros. En un análisis multivariado, se hicieron ajustes en cuanto a clases sociales, tabaquismo, edad, índice de masa corporal, diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria y falla cardíaca.

En la fase basal se observaron diferencias significativas entre quienes nunca fueron usuarias y las usuarias actuales en cuanto a clase social, índice de masa corporal e hipertensión, pero no en tabaquismo, enfermedad coronaria o falla cardíaca. Las usuarias actuales de estrogenoterapia experimentaron reducción en la mortalidad total, mortalidad por accidente cerebrovascular y enfermedad coronaria. Las muertes súbitas por enfermedad disminuyeron entre las usuarias actuales. No se observó diferencia significativa en las muertes por cáncer entre quienes nunca fueron usuarias, las anteriores y las actuales usuarias de estrogenoterapia.

Análisis crítico

Como se deduce de este trabajo, continua en discusión el impacto de la estrogenoterapia sobre la salud cardiovascular y el riesgo de cáncer mamario. Los autores investigaron puntos finales de cáncer y cardíacos en un estudio prospectivo de cohorte, basado en una población de mujeres postmenopáusicas.

Después de ajustar otros factores de riesgo, el riesgo relativo de mortalidad cardiovascular disminuyó significativamente entre las usuarias actuales, comparado con las no usuarias (RR=0.21). La mortalidad por enfermedad coronaria entre usuarias actuales de estrogenoterapia también se redujo al compararla con quienes nunca fueron usuarias (RR=0.19). La disminución en mortalidad por accidente cerebrovascular con estrogenoterapia (RR=0.16) fue estadísticamente significativa. Las usuarias actuales de estrogenoterapia también parecieron tener protección de muerte súbita cardíaca y de infarto agudo del miocardio.

Se concluye, al igual que en otras investigaciones, que la estrogenoterapia en mujeres postmenopáusicas mejora la supervivencia de la enfermedad cardiovascular y reduce el riesgo de muerte súbita cardíaca. Sin embargo, en este estudio el uso actual de estrogenoterapia no pareció reducir el riesgo de morbilidad cardiovascular. Otra observación importante es que no se observó aumento en el riesgo de cáncer mamario asociado con uso actual de estrogenoterapia.

Dr. Oscar González Campos

Dr. Oscar González Campos

Director

Boletín Sociedad Chilena de Climaterio

Presente.

Estimado Señor Director:

Deseo felicitar muy cordialmente a usted y al comité editorial del Boletín de la Sociedad Chilena de Climaterio, por la significativa labor que desempeñan. No quiero comparar el Boletín con otras publicaciones médicas, pero sí me parece de justicia destacar que su contenido ha marcado un hito en estilo y contenido.

Lo interesante es que a través de su aporte científico, ha logrado unir a médicos de distintas especialidades y de distintos lugares de todo el país, manteniéndolos en contacto entre sí y con las novedades científicas que se publican en el mundo. Mi ya larga vinculación con la medicina, me permite valorar el aporte de vuestra publicación al conocimiento de la menopausia y del fenómeno del envejecimiento.

Creo, que sería interesante que muchos más médicos escribieran su experiencia o las novedades que obtengan de la literatura en este Boletín. Por lo que pienso que ustedes deberían informar periódicamente las condiciones y normas de publicación.

Me parece importante, ya que se hace muy pocas veces, que los médicos demos testimonio de esta tarea larga y fecundamente útil que realizan ustedes con inquebrantable vocación, entrega y fidelidad al verdadero espíritu de la medicina; y cumplida, al decir de Jean Rostand, con rigor, ética y humildad.

Saluda afectuosamente a usted,

DR. LUIS CRUZAT TRIANTAFILO

Ginecólogo

Napoleón 3200 Of. 605, Las Condes. Tel. 234 3137

*) Tomaremos en cuenta su sugerencia de informar las normas de publicación. Sus elogios los agradecemos humildemente para no desmerecer sus comentarios.

Dr. Oscar González Campos

Presente.

Estimado Dr. González:

Por la presente me es muy grato saludarlo y agradecer a usted, en el contexto de la campaña **Una Biblioteca para el Siglo XXI**, la donación de dos libros. Acuso recibo de cinco ejemplares del libro «Menopausia y Envejecimiento», publicado en 1993, y seis ejemplares del libro «Menopausia y Longevidad», publicados en 1999, y comunico a usted que ya se encuentran en la Biblioteca Central de la Facultad.

Esperando tener el honor de recibir sus futuras publicaciones, se despide atentamente de usted,

PROF. DR. JORGE LAS HERAS BONETTO

Decano Facultad de Medicina. Universidad de Chile
Av. Independencia 1027, Santiago

Señores

Sociedad Chilena de Climaterio

Presente.

Muy estimados colegas:

Finalizada la exitosa Jornada de Capacitación en Climaterio, realizada en el Servicio de Salud Osorno, me es muy grato agradecerles su participación en ésta.

Estoy cierto que esta experiencia fue un factor motivante para que nuestros equipos comprendan la importancia de trabajar en el área de climaterio en la mujer.

El curso dictado además permitió que los especialistas de ginecología de este servicio, formaran la Sociedad Chilena de Climaterio, Filial Osorno, instancia favorecedora para futuros eventos.

Sólo me resta reiterarles mis agradecimientos, quedando a sus gratas ordenes.

DR. MAURICIO JELDRES VARGAS

Director Servicio de Salud Osorno, Ministerio de Salud
Xª Región De Los Lagos

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

Vicepresidente

Sociedad Chilena del Climaterio

Presente.

De mis consideraciones:

Por medio de la presente tengo el agrado de saludarlo y, al mismo tiempo, invitar a los miembros de su Sociedad a participar con artículos científicos de vuestra experiencia sobre temas como anticoncepción hormonal, terapia de reposición hormonal u otros para ser publicados en un próximo número de la Revista de la Federación Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia, de la cual soy su director.

Tendré mucho gusto de recibir sus trabajos, que pueden hacérmelos llegar a mi dirección.

Muy atentamente,

DR. GUILLERMO CISNEROS

Instituto de Diagnóstico Médico
Av. Pérez Guerrero y San Gregorio
Edificio 522, 5º piso.
Quito, Ecuador.
Tel.: 593 02 528421

Dr. Oscar González Campos

Sociedad Chilena de Climaterio

Presente.

Estimado Dr. González Campos:

Como miembro de la Sociedad Internacional de Menopausia he recibido información de vuestro libro «Menopausia y Patologías Asociadas. Prevención y Tratamiento», que recientemente ha sido publicado. El libro presenta una visión antropológica y psicosocial de la menopausia, y un capítulo especial sobre salud pública, entre otros temas. Dado que éstas son áreas que estudio e investigo, su libro me despierta un gran interés y me pregunto cómo podría conseguirlo.

Felicitándoles por su trabajo, me despido de usted esperando recibir sus noticias.

Atentamente:

PROF. DRA. MARÍA TERESA ANARTE

Departamento de Psicología Social y de la Personalidad
Universidad de Málaga
29071, Málaga, España.
Fax. (34 5) 2131100

*) Gracias por sus felicitaciones. Le enviaremos un ejemplar por correo.

Libros



Ginecología Endócrina.

Editora Atheneu, São Paulo, Brasil

Dr. Geraldo Rodrigues de Lima

Dr. Edmund Chada Baracat

Este importante libro de 462 páginas publicado en portugués, ofrece una actualizada exploración y análisis sobre las funciones endocrinas de la mujer, cuyos aspectos esenciales han cambiado y muy rápidamente en muchas áreas, por lo que el clínico está obligado a una reorientación en varias de las nor-

mas aceptadas.

Particularmente notables para nuestros lectores son los capítulos: Síndrome del Climatério, Insuficiencia Ovariana Prematura, Aspectos Endócrinos das moléstias Mamárias, Aspectos Endócrinos da Carcinogênese Mamária, Aspectos Endócrinos do Carcinoma do Endométrio, Hormônios e Câncer, Obesidade, Hormonioterapia em Ginecologia, entre muchos otros.

El énfasis se da desde una comprensión fisiológica de los problemas hormonales, a una mayor claridad en los aspectos prácticos del diagnóstico y tratamiento, para que pueda ser utilizado como obra de consulta, aun en los casos difíciles considerando la experiencia personal de sus autores. ■



Physician Information Manual.

The Chemical, Biochemical, Physiological and Clinical Basis for the use of Natural Steroid Hormones During the Postmenopause.

Belmar Publishers. Lakewood, Colorado, USA.

Dr. Guy E. Abraham

Este es un pequeño pero importante libro sobre Climaterio y Menopausia, que pretende superar las incertidumbres fundamentalmente sobre el conocimiento de la estructura, acciones y metabolización de los esteroides utilizados en la terapia de reemplazo hormonal. Presenta

observaciones originales, en forma muy didáctica, del rol de los estrógenos y andrógenos tanto endógenos como exógenos y de la progesterona y progestinas sobre el sistema cardiovascular y óseo y las consecuencias de su deficiencia. ■



Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia.

Organo Oficial de la Federación Ecuatoriana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia enero-abril de 1999-1999.

La magnífica y lujosa edición de la Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia es concordante con su contenido. Dirigida en forma rigurosa e insuperable por el Prof. Dr. Guillermo Cisneros Jaramillo, publica en este número varios artículos originales relacionados con la menopausia y el climaterio, entre

los que se destacan: La Osteoporosis: Problema de Salud Pública, Prevención y tratamiento de la osteoporosis con terapia hormonal de reemplazo (TRH), Densitometría Osea, Receptores hormonales estrogénicos de Cá. mamario en tejidos procesados, Modificaciones de los Factores de Riesgo Cardiovascular en Postmenopáusicas Dislipídemicas: Efectos a largo plazo de la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH), Ecografía Transvaginal en la Predicción de Patología Endometrial en Mujeres Climatéricas, Lípidos como factor de Riesgo Cardiovascular en la Menopausia, Sangrado Uterino Anormal. En su sección Análisis de Libros, publica además una documentada reseña de 2 páginas sobre nuestro libro chileno «Menopausia y Longevidad. Perspectiva Clínica y Epidemiológica en Latinoamérica».

Un selecto grupo de autores, expertos en el tema, la mayoría pertenecientes a la Federación Ecuatoriana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia ha preparado cada uno de los artículos, conformando una Revista de colección, que representa una gran ayuda para los profesionales que deben participar a diario en el manejo clínico de los problemas de salud de la mujer menopáusica. ■

Actividades Científicas

Santiago

8-10 de julio de 1999

Sociedad Médica de Santiago

Curso Internacional de Medicina de la Mujer

Director: Dra. Gloria López Stewart

Auditorio: Hotel Hyatt Regency

Informaciones: Sociedad Médica de Santiago

Teléfono: 274 8985

Santiago

6-7 de agosto de 1999

VII Congreso de la Sociedad Chilena de Osteología y Metabolismo Mineral

Auditorio: Hotel Hyatt Regency

Informaciones: Teléfonos: 251 9004 / 251 9005

Viña del Mar

23-25 de septiembre de 1999

Sociedad Chilena de Climaterio Filial V Región

Climaterio y Endocrinología ginecológica

Informaciones:

Dr. René Montaña

Sociedad Chilena de Climaterio Filial V Región

Departamento de Obstetricia y Ginecología

Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso.

Teléfonos: (32) 688 008 / (32) 211 171

Dr. Patricio Contreras

fono-fax (2) 341 8403.

Manchester UK

23-25 de junio de 1999

British Menopause Society Annual Meeting

Informaciones:

Mr. F. Patterson

British Menopause Society

36 West Street. Marlow, Bucks, SL7 2NB, UK

Teléfono: 44 1628 890199 / Fax: 44 1628 474042

Cairns, Queensland, Australia

27-30 de junio de 1999

3rd Australasian Menopause Society Congress

Menopause in different cultures

Informaciones:

Suzanne Best

Intermedia

Teléfono: 61 7 3369 0477 / Fax: 61 7 3369 1512

e-mail: meno99@im.com.au

Berlín Alemania

10-11 de septiembre de 1999

3rd Annual Meeting of the German Menopause Society

in cooperation with the Kaiserin-Friedrich-Foundation

Informaciones:

Executive Office of the German Menopause Society

Teléfono: 49 30 8445 3046 / Fax: 49 30 8440 9942

Yokohama - Japón.

17 - 21 de Octubre de 1999:

9th International Congress on the Menopause

Informaciones:

Conference and Event Department

Simul International, Inc.

Kowa Bldg. N° 9

1-8-10, Akasaka

Minato-ku, Tokyo 107, Japan

Teléfono: 81 3 3586 8691 / Fax: 81 3 3586 4531

Repercusiones del libro «Menopausia y Longevidad. Perspectiva Clínica y Epidemiológica en Latinoamérica»

En la Revista Ecuatoriana de Ginecología y Obstetricia, volumen 6-Nº 1, Enero-Abril de 1999, páginas 112-113, se presenta en un extenso análisis escrito por el Prof. Dr. Wellington Aguirre Solís, la opinión suscitada por el libro «Menopausia y Longevidad. Perspectiva Clínica y Epidemiológica en Latinoamérica», que ya comenzó su distribución en Ecuador. Destacamos a continuación algunos párrafos literales de esta reseña.

«El libro «Menopausia y Longevidad. Perspectiva Clínica y Epidemiológica en Latinoamérica», de los Doctores Oscar González Campos, Eugenio Arteaga Urzúa y Patricio Contreras Castro, con el respaldo de la Sociedad Chilena del Climaterio, conjuga el esfuerzo académico de un valioso grupo de médicos latinoamericanos inmersos en la vigilancia e investigación de la mujer que atraviesa el climaterio. En términos generales esta obra, desenvuelve su temática en 8 módulos, en los que se agrupan 28 selectos temas, que son desarrollados por 33 autores».

«En el módulo «Consideraciones epidemiológicas y psicosociales en Latinoamérica» se realizan importantes consideraciones filosóficas sobre el envejecimiento, el enfrentamiento de la mujer con su futuro luego de la menopausia, las perspectivas en Latinoamérica. Se considera el impacto de los procesos sociales en el climaterio y su repercusión en la psicología, sexualidad y el entorno familiar de la mujer, presentándose en forma amplia, documentada, los alcances demográficos y epidemiológicos de la población femenina de mediana edad en los países desarrollados, y en los que se encuentran en vías de desarrollo. Se analiza la expectativa de vida tanto en el varón, como en la mujer que se encuentra en el climaterio, y la esperanza de vida actual en los países latinoamericanos. Termina este módulo comentando el alcance de la Terapia Hormonal de Reemplazo (THR) en Latinoamérica, su proyección futura y su aceptación según la clase social».

«Merece destacarse que, la amplia información científica contenida en este libro se presenta en un formato atractivo, con numerosas tablas, gráficos y subtítulos, que permiten la rápida identificación de temas concretos. La redacción de la mayoría de los temas es clara y su exposición muy completa, acompañándose de una suficiente y actualizada bibliografía».

«En los últimos años, han aparecido algunos libros sobre el Climaterio y Menopausia, sin embargo, personalmente considero que este, por su formato y especialmente por su contenido, es uno de los que mejor y más actualizada información brinda, por lo que esta bien lograda obra se constituye en un auténtico libro de consulta».

Filial Osorno Sociedad Chilena de Climaterio

En Osorno, del 15 al 17 de abril de 1999, se desarrolló el Curso de Climaterio organizado por el Programa de la Mujer del Ministerio de Salud, X. Región De los Lagos, del Servicio de Salud Osorno, dirigido por el Dr. Patricio De la Paz, Encargado del Programa de la Mujer; y de la Sra.

Victoria Norambuena, Matrona Coordinadora del Programa de la Mujer. Asistieron todos los profesionales médicos y no médicos que trabajan en los establecimientos asistenciales dependientes de dicho Servicio de Salud.

Invitados desde Santiago concurrieron los Profesores Dres. Hector Gajardo, endocrinólogo; Oscar González Campos, ginecólogo; Alfredo Pemjeam, psiquiatra; y la psicóloga Rosario Domínguez.

Dado el interés logrado en este encuentro, al término se reunieron los médicos de la región para formar la Filial Osorno de la Sociedad Chilena de Climaterio, actuando como ministro de fe el Dr. Oscar González Campos, en representación de nuestra Sociedad.

La Directiva de esta Filial quedó constituida por los siguientes miembros:

Presidente: Dr. Bernardo Grossling
Vice presidente: Dr. Patricio De la Paz
Secretario: Dr. Roberto Alvear
Pro secretario: Sra. Victoria Norambuena
Tesorero: Dr. Francisco Zeising
Director: Dr. Luis Valenzuela.

De este modo, esta rama representa la 10ª filial que se integra a nuestra Sociedad, a lo largo del país.

Curso de Postgrado «Climaterio y Endocrinología ginecológica» en Viña del Mar

Entre el 23 y el 25 de septiembre de 1999, se realizará en Viña del Mar el curso de Postgrado «Climaterio y Endocrinología ginecológica». Este encuentro, que será dirigido por el Dr. René Montaña, presidente de la Sociedad Chilena de Climaterio-Filial V Región; y el Dr. Arturo Brandt, presidente de la Sociedad Chilena de Climaterio.

Los temas seleccionados en un extenso programa de tres días, son de gran calidad, enfatizando los avances en el área y las perspectivas futuras. Esta reunión, patrocinada por la Ilustre Municipalidad de Viña del Mar, se llevará a cabo en el Casino de Viña del Mar, no sólo por ser adecuado y cómodo para este efecto, sino por su belleza y la de su entorno. A los profesionales de todo el país que se interesen en participar, se les recuerda que deben reservar todo el día jueves 23, viernes 24 y la mañana del sábado 25, no sólo para el evento científico, sino para disfrutar de la amistad en el medio de la belleza y los atractivos turísticos de la zona.

El auspicio a esta magna actividad está dado por la Industria farmacéutica representada por los Laboratorios Lilly; Hormoquímica de Chile Ltda. (Organon); Novartis; Pharmacia-Upjohn; Schering de Chile y Wyeth.

El valor de la inscripción es de \$ 15.000 y los colegas interesados en recibir información adicional, principalmente ginecólogos, endocrinólogos, cardiólogos e internistas, deben dirigirse al Dr. René Montaña, a la Sociedad Chilena de Climaterio Filial V Región o a la secretaría del Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, a los teléfonos (32) 688 008, o (32) 211 171; o en Santiago, al Dr. Patricio Contreras, secretario de la Sociedad Chilena de Climaterio, al fono-fax (2) 341 8403. ■

Sociedad Chilena de Climaterio

Directorio

Presidente

Dr. Arturo Brandt A.

Vice Presidente

Dr. Eugenio Arteaga U.

Secretario General

Dr. Patricio Contreras C.

Directores

Dr. Marcelo Bianchi P.
Dr. Italo Campodónico G.
Dr. Sergio Cheviakoff Z.
Dr. Enzo Devoto C.

Pro Secretaria

Dra. Paulina Villaseca D.

Tesorera

Dra. Isabel Valdivia B.

Post Presidente

Dr. Oscar González C.