



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 3 - septiembre de 2000

Director

Dr. Oscar González Campos

Editores

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa
Dr. Patricio Contreras Castro

Comité Editorial

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa
Dr. Marcelo Bianchi Poblete
Dr. Arturo Brandt Alvear
Dr. Patricio Contreras Castro
Dr. Sergio Cheviakoff Zúñiga
Dr. Oscar González Campos
Dr. Jaime Martínez Chávez
Dr. René Montoño Villegas
Dr. Augusto Tapia Sagredo
Dra. Paulina Villaseca Délano

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



MERCK



PHARMACIA

SCHERING



Edición de 6.000 ejemplares que se distribuyen a todo Chile.

Diseño y producción BYWATERS

Editorial	1	Dos Años de Nuestra Página Web
Artículos	2	Monitorización de la Masa Ósea
	4	Hipoestrogenismo, Citoquinas Inflamatorias y Riesgos Óseo, Metabólico y Cardiovascular
	6	El Ligando de RANK (RANKL) y sus Receptores (RANK y OPG) en la Génesis de la Osteoporosis Postmenopáusicas
El debate de hoy	8	Mama y Estrógenos: Biosíntesis <i>in situ</i>
	10	Evaluación y Seguimiento Endometrial en Pacientes Bajo Terapia Hormonal de Reemplazo (THR)
	12	Las Estatinas como Agentes de Protección Ósea
Revisión bibliográfica	13	Análisis crítico de trabajos científicos
Cartas	14	De Italia y Portugal
Actividades Científicas	15	Futuros cursos y congresos
Libros	15	De España y USA
Nuestra Sociedad	16	Curso Internacional de Climaterio Distinción Internacional a la Dra. Eneida Aguilera

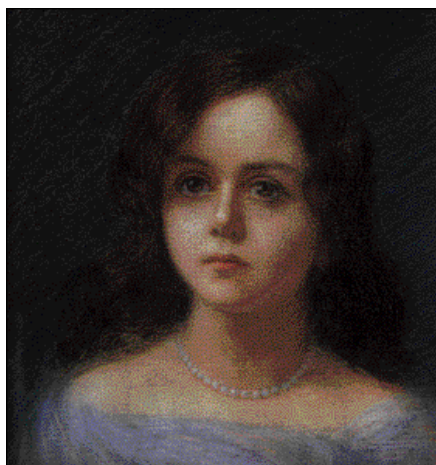
Palabras del Vicepresidente

Dos Años de Nuestra Página Web

Dr. Patricio Contreras C.

El 25 de agosto de 1998 dio sus primeros pasos nuestro sitio en Internet (www.climaterio.cl). El Directorio creyó importante difundir información en este medio, sin duda la gran biblioteca de la humanidad. En estos dos años hemos puesto una gran cantidad de información en el sitio, incluyendo nuestros Boletines y una versión electrónica fidedigna de nuestro libro de 1998, Menopausia y Longevidad, que se distribuyó inicialmente en São Paulo con ocasión del anterior Congreso de FLASCYM. Periódicamente hemos entregado noticias de nuestra Sociedad y nos hemos ido convirtiendo en instrumento de vinculación con nuestras Sociedades Filiales Regionales. El número de visitantes se ha incrementado notoriamente y ya tenemos más de 30 visitas diarias, no sólo de Chile, sino de muchas partes del mundo.

Recientemente se nos invitó a conformar la Asociación Iberoamericana de Webmasters Sanitarios y nuestro sitio será presentado en el Primer Congreso Internacional de Telemedicina que se celebra este mes de octubre en Madrid. Nuestra sección Enlaces



Onofre Jarpa (1849-1940)
Lucía Correa Guzmán
(Pastel)

Científicos es el corazón y motor de nuestra página para navegar por los sitios de interés médico.

Hay mucha información gratis en la red y de la más alta calidad, que se puede bajar como archivos PDF —idénticos al original publicado— que pueden encontrarse en Revistas Gratis Permanentes o Temporales de esta sección. Sin embargo, no estamos satisfechos y nuestro sitio será remozado en breve, recogiendo las enseñanzas de estos dos años y será aún más útil para aquellos que lo usen. Para los Socios que aún no tienen Internet les recuerdo que ahora es posible conectar

se en forma permanente a la red, sin restricción de tiempo, pagando solamente menos de 30 dólares mensuales, a través de varios proveedores.

La forma más económica y eficiente de obtener información médica recién publicada es sin dudas, la Internet. Revistas tan prestigiosas como el British Medical Journal, el Journal of Clinical Investigation y el Endocrine Related Cancer son de acceso libre en la red. Los llamo, pues, a subirse al carro del futuro y a navegar al alero de nuestro sitio. ■

Monitorización de la Masa Ósea



Dr. Renato Orellana Chamudis
Traumatólogo, La Serena

La monitorización de la masa ósea permite conocer la respuesta ósea a las maniobras terapéuticas así como la evolución de determinadas patologías. En el contexto de las enfermedades óseas metabólicas, particularmente la osteoporosis, el aumento de la masa ósea en respuesta a los agentes anti-resorptivos es lento y de escasa magnitud, estimándose entre 1 y 3 % anual. Se recomienda estimar en forma seriada la densidad mineral ósea (DMO), ojalá con el mismo equipo anterior, para evaluar la respuesta ósea. Es fundamental identificar a los pacientes que, a pesar de la terapia, continúan perdiendo hueso para modificar nuestro tratamiento.

Preguntas Relevantes en el Seguimiento Densitométrico

¿Qué se considera un cambio significativo de DMO?; ¿Con qué frecuencia se debe hacer el seguimiento densitométrico?; ¿En qué regiones del esqueleto medir los cambios?; ¿Cómo interpretar la respuesta ósea, especialmente la inesperada?

Cambios Significativos

Previamente a decidir sobre si un cambio es significativo o no, se debe conocer el error de precisión del examen. Se define como precisión la capacidad de una metodología de obtener repetidamente el mismo valor. La precisión de la densitometría depende de a) la calibración y mantención del equipo y programas computacionales; b) la técnica del examen; c) las radiaciones vecinas. La más importante fuente de variabilidad sin embargo, es la relacionada con la adquisición y análisis de datos por parte del densitómetro. Por lo anterior el operador del densitómetro debe establecer su propio error de medición para considerarlo en el cálculo del cambio de DMO. Esto se logra mediante técnicas recomendadas por la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD). El error de precisión se expresa como coeficiente de variación (CV) o como desviación estándar en g/cm². Así, el cambio entre 2 mediciones seriadas de DMO puede calcularse como cambio porcentual o absoluto y se debe además, considerar los límites de confianza de los resultados. Esto implica determinar el rango en que podría moverse nuestra estimación de DMO, con un 80-90 % de probabilidad en la práctica clínica y con un 95 % o mayor, en investigación.

Cambio Porcentual de la DMO

Los equipos DXA generalmente calculan la DMO con un error de precisión igual o menor de 1 %. No obstante, a medida que la DMO disminuye, por ejemplo en pacientes con osteoporosis, el error de precisión se eleva a magnitudes de 3 a 4 %. Para un intervalo de confianza del 95 % (constante = 2,77), el cambio porcentual entre dos mediciones de DMO debe ser por lo menos 2,77 veces el error de precisión. Por ejemplo, si el error de precisión se expresa como % CV = 1,20 %, el cambio mínimo significativo para un intervalo de confianza del 95 % entre dos mediciones tiene que ser igual o superior a 3,32 % (2,77 por 1,20).

Cambio Absoluto de la DMO

El error de precisión se puede expresar como Desviación Estándar en g/cm²; por ejemplo, si es de 0,015 g/cm², para calcular un intervalo de confianza del 95 %, el mínimo cambio entre dos mediciones de DMO debe ser no inferior a 0,042 g/cm² (2,77 por 0,015 g/cm²). A diferencia del cambio porcentual de DMO, el cambio absoluto tiene un error menor ya que la precisión, expresada como desviación estándar, permanece relativamente constante dentro de un amplio rango de DMO. En general, cualquier cambio de DMO mayor de 0,040 g/cm² en columna lumbar AP o mayor de 0,050 g/cm² en cuello femoral es significativo con un intervalo de confianza del 95 %. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, muchas decisiones clínicas se toman con intervalos de confianza de 80 % (constante = 1,81). En este caso la magnitud requerida de cambio de la DMO entre dos mediciones, para ser considerada significativa disminuye, como se ve en la Tabla 1.

Tabla 1: Cambios significativos de DMO entre dos mediciones

Intervalo de confianza	Menor cambio significativo
99 %	3,65 x (DE o % CV)
95 %	2,77 x (DE o % CV)
90 %	2,33 x (DE o % CV)
80 %	1,81 x (DE o % CV)

Frecuencia del Seguimiento Densitométrico

Lo recomendable es esperar el tiempo suficiente como para ver el cambio en la DMO. Para estimar dicho tiempo se usa una ecuación :

$$\text{Tiempo (años)} = \frac{\text{Magnitud del cambio requerido según intervalo de confianza}}{\text{Tasa porcentual de cambio esperada}}$$

Por ejemplo, si el error de precisión es 1,5 % (% CV), el intervalo de confianza es de 95 % y el cambio esperado es e 3 % : $(1,5 \% \times 2,77) / 3 = 1,39$ años (o sea, 1 año y 5 meses).

En general, las densitometrías se repiten cada 12 a 24 meses, dependiendo del proceso patológico, del tratamiento y del error de precisión del centro densitométrico. Sin embargo, lo anterior admite excepciones que hacen aconsejable repetir los controles antes de un año, incluyendo la terapia con corticoides, la presencia de fractura osteoporóticas en pacientes tratadas con bajos niveles de DMO y pacientes que en la densitometría de control no mostraron una buena respuesta ósea al tratamiento y que se les cambió su prescripción terapéutica.

Regiones Esqueléticas de Control

Las mediciones de DMO del esqueleto axial muestran una mayor magnitud de cambio que las del esqueleto apendicular en pacientes en tratamiento. Este fenómeno depende de las superficies óseas, del flujo sanguíneo y del medio ambiente tisular, diferentes en estos dos tipos óseos. Sin embargo, la densitometría del antebrazo parece un buen sitio para seguir la evolución ósea del hiperparatiroidismo. Como el error de precisión disminuye a mayores superficies óseas examinadas se calcula la DMO promedio de L2 a L4 y en la cadera, la del cuello femoral, así como la región completa del fémur proximal, de acuerdo al Comité Internacional de Patrones de Medición Ósea. Las regiones del trocánter y de la columna lumbar son los sitios axiales con mayor proporción de hueso trabecular y muestran cambios mucho antes que las regiones con predominio de hueso cortical. El triángulo de Ward tiene la menor DMO del cuello femoral y la densitometría ósea exhibe el mayor error de precisión en este sitio, comparado con la otras regiones del cuello, por lo que el valor de su seguimiento es limitado.

La comparación entre densitometrías obtenidas por distintos equipos se ha facilitado con el desarrollo de la DMO estandarizada, expresada en mg/cm², por el Comité Internacional de Estándares de Densitometría Ósea pero el error de precisión aumenta un 1 %.

Pérdida Ósea a Pesar del Tratamiento

Si la pérdida es real debe evaluarse si la paciente efectivamente cumplió o no la prescripción, la cual podría haber sido incomple-

ta (por efectos colaterales por ejemplo) o con medicamentos diferentes. Si la paciente cumplió lo prescrito debe considerarse la posibilidad de co-morbilidades. Finalmente, si nada de lo anterior explica la mala respuesta debe evaluarse un cambio de estrategia terapéutica.

Comentario Editorial

La influencia de la tecnología moderna sobre la práctica médica es de dimensiones gigantescas, pero —junto con los beneficios— aparecen las deficiencias y limitaciones de una medicina altamente tecnológica. Si bien la densitometría ósea se ha conquistado un lugar indiscutido en el diagnóstico y cuantificación de la osteopenia, su papel en el seguimiento de los pacientes para evaluar la respuesta a la terapia está siendo puesto en cuestión. En el número de Octubre de este año del Journal of Clinical Endocrinology apareció una editorial especial de Sydney Bonnick (JCEM 2000;85:3493) que discute si la monitorización de la terapia de la osteoporosis con densitometría ósea constituye una herramienta vital o refleja simplemente el fenómeno de la regresión a la media en los valores sucesivos registrados.

En 1886 Galton en Inglaterra, describió el fenómeno de regresión a la media al estudiar la naturaleza hereditaria de la estatura: la distancia entre la altura promedio de los hijos de los padres más altos con respecto a la altura media de todos los niños era menor que la distancia respectiva entre la altura de sus padres y la altura media de todos los padres. Lo inverso ocurría con los niños más altos: sus padres tenían una estatura promedio más cercana a la estatura promedio de todos los padres.

Cummings et al (JAMA 2000; 283:1318) demostraron recientemente que la monitorización de la terapia con densitometría ósea en dos estudios mostraba cambios poco claros y sujetos al fenómeno de regresión a la media. Sus datos fueron extraídos de dos ensayos clínicos de grandes dimensiones, el Fracture Intervention Trial (FIT) y el Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE). En ambos estudios se notó que las pacientes que experimentaban mayores ganancias de masa ósea el primer año eran las que más probablemente experimentarían una pérdida en el segundo año y viceversa. Cummings et al razonaron que la monitorización de la masa ósea en mujeres que recibían alendronato o raloxifeno era de valor cuestionable, ya que virtualmente todas las mujeres que seguían bien su tratamiento mejoraban su masa ósea al final. En definitiva, los autores consideran que el fenómeno de la regresión a la media es la explicación más probable de las oscilaciones paradójicas de la densidad ósea en las mujeres que siguen adecuadamente su tratamiento y que la falla de la droga usada o la resistencia a su acción son menos probables.

En su editorial Bonnick, aceptando que la regresión a la media se aplica a la monitorización de la masa ósea, discrepa de las conclusiones de Cummings et al, ya que este fenómeno se da en los grupos de individuos analizados más que a nivel individual. En las mediciones sucesivas de densidad ósea en un individuo dado lo que realmente importa para determinar si el cambio es significativo es la precisión de la estimación. ■

Hipoestrogenismo, Citoquinas Inflamatorias y Riesgos Oseo, Metabólico y Cardiovascular

Con creciente frecuencia la literatura médica se refiere al rol que tendrían los "reactantes de fase aguda", expresados crónicamente, en la génesis de patologías que aparecen frecuentemente después de la menopausia, incluyendo la osteoporosis, la enfermedad coronaria y las patologías derivadas de la resistencia insulínica. En este artículo revisaremos las evidencias que apoyan la noción que el hipoestrogenismo provoca daño sistémico activando la vía inflamatoria.



Dr. Patricio Contreras Castro
Endocrinólogo
Clínica Alemana de Santiago

Control de la Respuesta Inflamatoria por NF-kB y Receptor Glucocorticoide

Las respuestas inmunes e inflamatorias, vitales para asegurar la homeostasis y la sobrevivencia, deben ser reguladas para evitar daño al huésped. La cascada de transducción de las señales inflamatorias ocurre vía un receptor nuclear activado por ligando o factor de transcripción nuclear, el NF-kB (Nuclear Factor kappa B), mientras que la cascada de transducción de las señales anti-inflamatorias ocurre vía Receptor Glucocorticoide (RG), otro factor de transcripción nuclear. El NF-kB media la activación transcripcional de las citoquinas inflamatorias y de los genes inducidos por citoquinas que median la respuesta inmune. Por su parte, el RG inhibe la expresión de estos mismos factores, de modo que el NF-kB y el RG funcionan como antagonistas transcripcionales mutuos. El NF-kB debe su nombre al hecho que en 1986 fue descrito como una proteína que controlaba la expresión de las cadenas livianas (kappa) de inmunoglobulinas en los linfocitos B. Actualmente se sabe que el NF-kB se expresa en linfocitos T y B, en los osteoclastos, en las células dendríticas y en los fibroblastos. En los osteoclastos se le conoce por el nombre de ODA (Receptor de Activación y Diferenciación de los Osteoclastos) o RANK (Receptor Activador del Factor Nuclear kappa B).

En las células inmunes el NF-kB activado estimula la expresión de una amplia variedad de sustancias comprometidas en las respuestas inflamatorias e inmunes, incluyendo factores de crecimiento, citoquinas, quimoquinas, moléculas de adhesión celular, algunos reactantes de fase aguda, complemento, antiapoptóticos y ciclo-oxigenasa 2. En estas mismas células el RG activado reprime la expresión de estas sustancias. Las señales que activan el NF-kB, tales como las infecciones virales y bacterianas (lipopolisacárido), las citoquinas y el estrés oxidativo, son también percibidas como estresantes por el eje suprarrenal, de modo que —en forma retardada— se elevan fuertemente los niveles de cortisol circulante, los que tienden a obliterar las respuestas inflamatorias e inmunitarias antes que hagan daño al huésped.

THR y Reactantes de Fase Aguda en la Postmenopausia

La fase aguda de respuesta es un acompañante fisiológico de la inflamación, tanto aguda como crónica. Se la describió en 1930 como una elevación sérica de una proteína hepática, la Proteína C Reactiva (PCR), en el curso de una neumonía neumocócica. Los reactantes de fase aguda son aquellas proteínas circulantes cuya concentración plasmática se eleva (reactantes positivos) o disminuye (reactantes negativos) por lo menos un 25 % durante los procesos inflamatorios. Entre los **reactantes positivos** se encuentran la PCR, el amiloide sérico A, la ceruloplasmina, el fibrinógeno, la

alfa-1 antitripsina y algunos componentes del complemento; entre los **negativos** se ubican la albúmina, la transferrina y la transtiretina.

Las **citoquinas**, moléculas inflamatorias secretadas por los macrófagos y los mononucleares, median los cambios observados en los reactantes de fase aguda. De todas las citoquinas inflamatorias, la Interleuquina-6 (IL-6) es la mayor responsable de los cambios observados y se le ha considerado una citoquina endocrina. El grupo incluye además, el TNF-alfa, la IL-1 beta, el interferón gamma y el TGF-beta. Clínicamente la fase aguda de respuesta se puede acompañar de fiebre, activación del eje suprarrenal, anorexia, somnolencia, letargia, anemia, atrofia muscular y menor crecimiento en los niños. La PCR se eleva rápidamente —en respuesta a la elevación de IL-6— en las reacciones inmunes contra antígenos foráneos, precediendo a la producción de anticuerpos, ya que es un componente de la respuesta inmune innata. En el suero, la mayor parte de los sujetos normales exhibe valores inferiores a 0,2 mg/dl, aunque se aceptan valores hasta 1 mg/dl. Valores mayores de 1 mg/dl indican una inflamación clínicamente significativa y aquellos entre 0,2 y 1 mg/dl pueden reflejar inflamaciones menores, pero también se encuentran en sujetos obesos, diabéticos y fumadores, paradigmas clínicos de resistencia insulínica. La elevación de PCR refleja la elevación de IL-6, citoquina con acciones endocrinas, autocrinas y paracrinas, al igual que el TNF-alfa. La IL-6 es producida por una variedad de células, inmunes y no inmunes. Tanto la IL-6 como el TNF-alfa son producidos por los adipocitos, por lo que se elevan en las menopáusicas obesas (hay una correlación positiva entre la masa grasa y los valores de IL-6). El hipoestrogenismo de la menopausia lleva a una desrepresión de la producción de factores de crecimiento hematopoyéticos, como es el M-CSF (Factor Estimulante de las Colonias de Macrófagos), y de citoquinas proinflamatorias por las células del estroma, los monocitos y las células linfoides del hueso —incluyendo la IL-1, la IL-6 y el TNF-alfa,— sustancias que

promueven la resorción ósea. La IL-6, fuera de estimular la osteoclastogénesis, activa el eje suprarrenal, es responsable del síndrome de T3 baja que caracteriza a los enfermos graves (inhibe la conversión de T4 a T3), provoca resistencia insulínica e induce la apnea del sueño que acompaña a la obesidad importante. Una acción novedosa de la IL-6 es la de provocar una hipertrigliceridemia por inhibir la lipasa lipoproteica de los capilares adipocitarios. La producción de IL-6 es estimulada por las catecolaminas y, siendo una citoquina inflamatoria, no es sorprendente que los glucocorticoides supriman su producción, pero es de gran interés saber que los estrógenos también son capaces de lograrlo. La estrógenoterapia disminuye los niveles circulantes de IL-6, los que pierden así su correlación positiva con el IMC y la grasa corporal. Paradojalmente, la THR se asocia a un incremento de la PCR (¿efecto del paso hepático de los estrógenos orales?). La supresión de la secreción de IL-6 por los estrógenos explicaría parcialmente varias observaciones clínicas: la reducción de los episodios de apnea del sueño con la THR, la protección ósea y coronaria de la THR, la mejoría de la sensibilidad insulínica observada con estrógenos en dosis de 0,625 mg y los efectos especialmente beneficiosos de la THR en diabéticas.

Diabetes Mellitus tipo 2 ¿Una Enfermedad Inflamatoria?

Es frecuente observar en el suero de los pacientes con DM 2 elevados niveles de reactantes de fase aguda y citoquinas inflamatorias, tales como la IL-6 y el TNF-alfa. Estas 2 citoquinas son capaces de provocar una impedancia en la transmisión intracelular de la señal insulínica. Desde 1876 se sabe que altas dosis de aspirina (10 g diarios) son capaces de atenuar marcadamente la hiperglicemia. Estas dosis son capaces de inhibir la acción de las I-kappa-quininas (IKKs), reguladores claves de la translocación nuclear y activación del NF-kB, el factor de transcripción nuclear que media la inflamación. Las IKKs alfa y beta son capaces de fosforilar al factor inhibitorio IκB, que retiene el NF-kB en el citoplasma; el IκB una vez fosforilado, libera a este receptor nuclear para que active la transcripción nuclear de los genes que codifican los mediadores de la inflamación. Las IKKs son activadas por mediadores conocidos de la resistencia insulínica y de las complicaciones diabéticas, como son la hiperglicemia (glucotoxicidad), el estrés oxidativo, la presencia de triglicéridos y de ácidos grasos y sus metabolitos en el músculo, el hepatocito y la célula beta (lipotoxicidad) y por isoformas específicas de Proteínquinasa C; lo anterior lleva a una fosforilación anómala del Sustrato 1 del Receptor Insulínico-1 (IRS-1) en residuos serínicos en vez de residuos tirosínicos, lo que disminuye su efectividad como transductor intracelular de la señal insulínica.

Enfermedad Coronaria ¿También una Enfermedad Inflamatoria?

Varios reactantes de fase aguda son capaces de predecir el riesgo coronario, incluyendo el fibrinógeno y la PCR. En un reciente estudio prospectivo los hombres ubicados en el tercil mayor de valores basales de PCR presentaron un RR de enfermedad coronaria de 2,13 en comparación con los ubicados en el tercil menor. Menor valor predictivo tuvieron los valores de amiloide sérico A (RR 1,65) y el recuento de leucocitos (RR 1,12). Los valores más altos de albúmina sérica otorgaron un efecto protector (RR 0,67). Siendo la PCR un marcador sustituto de los niveles de IL-6 es lógico suponer que el tercil con los valores

más altos de PCR correspondía a los sujetos más insulino-resistentes y por ende, los más proclives a presentar enfermedad coronaria en el futuro. Probablemente los niveles altos de PCR reflejaban mayor producción adipocitaria de IL-6, aunque los sujetos estudiados no eran obesos. En los pacientes con angina inestable la IL-6 y la PCR son marcadores de morbimortalidad coronaria. La disminución de los niveles de IL-6 circulante en mujeres postmenopáusicas tratada con estrógenos podría reducir la inflamación de la pared arterial, que juega un rol esencial en la iniciación y progresión de la aterosclerosis, así como en la fisura y ruptura de la placa aterosclerótica.

Interacciones entre el NF-kB y el Receptor Estrogénico (RE)

La subunidad p65 del NF-kB reprime la transactivación mediada por el RE alfa; recíprocamente el homodímero de RE con estrógenos o SERMs es capaz de antagonizar en el hueso la acción de NF-kB, impidiendo la transcripción nuclear del gen que codifica la IL-6, una de las citoquinas osteoclastogénicas claves que median la osteoporosis menopáusica. La unión de NF-kB al promotor del gen de IL-6 es inhibida por el RE. También los estrógenos bloquearían la degradación de IκB, el inhibidor que mantiene al NF-kB en el citosol de la célula y, por lo tanto, inactivo.

En las arterias, el homodímero de RE con estrógenos o SERMs también sería capaz de antagonizar el NF-kB impidiendo la transcripción nuclear del gen que codifica la Proteína-1 Quimotáctica del Macrófago (MCP-1) y, por ende, la infiltración macrofágica y la progresión del fenómeno aterosclerótico. Por lo tanto, en el hueso y en la arteria, el RE antagoniza el NF-kB actuando como un inhibidor transcripcional de los factores que producen degradación de estos órganos: IL-6 (osteoporosis) y MCP-1 (aterogénesis).

En resumen, varias de las patologías típicas de la mujer menopáusica no tratada se asocian con una sobre-expresión de la vía inflamatoria que iniciaría o potenciaría el desarrollo de estas enfermedades. El hipoestrogenismo provocaría una sobre-expresión de IL-6 en el hueso, induciendo osteoclastogénesis, resorción ósea y últimamente, osteoporosis; a nivel adipocitario, el hipoestrogenismo potenciaría la elevada producción de IL-6, producto de la expansión de la masa grasa que acompaña la menopausia, lo que agravaría la resistencia insulínica secundaria a obesidad. Por último, a nivel arterial, el hipoestrogenismo permitiría la producción de MCP-1 y IL-6 lo que aceleraría el fenómeno aterosclerótico. Por el contrario, los estrógenos permitirían revertir la producción excesiva de IL-6 y de MCP-1 propia de la postmenopausia y de esta forma frenarían la resorción ósea, mejorarían la sensibilidad insulínica y reducirían la progresión de la aterosclerosis. Paradojalmente, la sobre-expresión adipocitaria de IL-6 y TNF-alfa es capaz de estimular la aromatasa de las células mesenquimáticas (pre-adipocitos / fibroblastos) del estroma del tejido adiposo, incluyendo el de la mama, contribuyendo a la mayor aromatización in situ de los andrógenos suprarrenales. Estas mismas citoquinas sobre-expresadas en los adipocitos por la conjunción de obesidad e hipoestrogenismo inhiben la diferenciación adipocitaria de los pre-adipocitos, elemento característico de la resistencia insulínica. Los fármacos insulino-sensibilizadores, las tiazolidíndionas troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona, estimulan la diferenciación adipocitaria e inhiben la expresión de la aromatasa de las células mesenquimáticas del tejido adiposo. ■

El Ligando de RANK (RANKL) y sus Receptores (RANK y OPG) en la Génesis de la Osteoporosis Postmenopáusica

Casi seis décadas atrás, Albright, describió la osteoporosis postmenopáusica y la atribuyó al hipostrogenismo. En 1967, Young y Nordin encontraron en menopáusicas no tratadas leves incrementos de la calcemia, la calciuria y la hidroxiprolinuria en ayunas, todo lo cual se revertía con la administración de etinilestradiol. Lo anterior sugería que la pérdida ósea era mediada por un aumento de su resorción.



Dr. Arturo Brandt Alvear
Ginecólogo
Hospital San Juan de Dios

Unidades de Remodelación Osea

Las células encargadas de la resorción ósea —los osteoclastos— y aquellas que forman hueso, los osteoblastos, constituyen las Unidades Multicelulares Básicas de Remodelación Osea. Los osteoclastos son células grandes (20-100 μm de diámetro) multinucleadas, con 2-5 núcleos. El Factor Estimulante de la Formación de Colonias de Monocitos y Macrófagos (M-CSF), secretado por los osteoblastos, inicia la diferenciación osteoclástica. Los osteoblastos son células pequeñas (20-30 μm) mononucleadas. El linaje osteoblástico incluye además, a las células de revestimiento, los osteocitos y los pre-osteoblastos. Los osteoblastos producen la matriz osteoide y producen, aparte de colágeno tipo I, osteocalcina, osteopontina y fosfatasas alcalinas, así como factores de regulación local (IL-6, TGF beta, IGF-I e IGF-II y sus proteínas transportadoras). La actividad osteoblástica es estimulada por las IGFs, la PTH y el calcitriol. Terminada la resorción ósea, las paredes de la laguna de Howship se recubren de mononucleares que, además de depositar la línea de cemento (donde se adherirán posteriormente los osteoblastos), generarían las señales que provocan la diferenciación y la migración de los osteoblastos.

La Señal Osteoclastogénica y su Sistema de Citoquinas: RANK, RANKL y OPG

Los osteoclastos expresan un factor de transcripción nuclear —una proteína transmembranosa de 616 aminoácidos— llamado Receptor Activador del Factor Nuclear kappa B (RANK o NF-kB), también conocido como Receptor de Activación y Diferenciación de los Osteoclastos (ODAR). Su ligando afín —Ligando de RANK o RANKL— fue descubierto recién en 1998 como Ligando de la Osteoprotegerina, OPGL. El RANKL es un polipéptido transmembranoso (unido a la membrana celular) de 317 aminoácidos, de la familia de los ligandos de los Factores de Necrosis Tumoral (TNF), que es clivado por la TACE, una proteasa convertidora en posición 140 o 145, dando origen un ecto-

dominio soluble más corto de similar actividad. EL RANKL es producido por los osteoblastos y por otras células. El RANKL estimula la diferenciación, la sobrevivencia y la fusión de precursores de osteoclastos; estimula la actividad resorptiva de los osteoclastos e inhibe su apoptosis. El RANKL necesita de niveles permisivos de M-CSF para determinar por sí sólo todas las etapas de desarrollo de los osteoclastos. La administración parenteral de RANKL a roedores determina una osteoporosis severa por aumento de la actividad osteoclástica, mientras que roedores deficitarios en RANKL desarrollan una osteopetrosis asociada a

ausencia de osteoclastos maduros en el hueso. En 1997 se describió la existencia de la Osteoprotegerina (OPG), que neutraliza tanto al RANKL soluble como a su forma unida a la célula. De esta forma la OPG inhibe la diferenciación, sobrevivencia y fusión de los osteoclastos, siendo también un inductor de su apoptosis. Se trata de un receptor soluble de 401 aminoácidos, producido en el hueso por células de linaje osteoblástico. Su sobre-expresión en ratones transgénicos genera una severa osteopetrosis, al igual que ratones con delección de RANK o RANKL, en los que no se produce osteoclastogénesis y por ende, se bloquea la resorción ósea.

En resumen, dos miembros de la superfamilia de receptores de TNF, el RANKL (Factor de Diferenciación Osteoclástica) y la OPG (Factor Inhibidor de la Osteoclastogénesis) expresados en los osteoblastos, tienen acciones mutuamente antagónicas sobre la osteoclastogénesis que precede la fase de resorción ósea: mientras el primero es un fuerte estímulo del proceso, el segundo es su principal inhibición. La OPG actúa como "receptor señuelo" del primero, evitando su unión al RANK. El sistema de citoquinas descrito es el sistema esencial y efector final de la biología del osteoclasto y de la resorción ósea.

Regulación del Sistema de Citoquinas Modulador de la Osteoclastogénesis

Tanto el RANKL como la OPG son producidos por células de linaje osteoblástico, mientras que el RANK se expresa en los osteoclastos. En células precursoras de los osteoblastos la razón RANKL/OPG es máxima, siendo mínima en osteoblastos maduros (Figura 1). La expresión de RANKL en los osteoblastos es estimulada por las citoquinas pro-inflamatorias (IL-1, IL-6, IL-11, y TNF alfa), la PGE2, la dexametasona, el calcitriol y la parathormona. También estimulan la expresión del RANKL los

inmunosupresores como la ciclosporina. Inhiben la expresión del RANKL, el TGF beta, el Péptido Vasoactivo Intestinal (VIP) y la Inhibina. Por su parte, la expresión de la OPG es estimulada también por citoquinas pro-inflamatorias (IL-1 y TNF alfa), por el TGF beta, las proteínas morfogenéticas del hueso 2 y 7, el calcitriol y el 17-beta estradiol; su producción es inhibida por PGE2, glucocorticoides, inmunosupresores, parathormona y antiestrógenos puros. Finalmente, la expresión de RANK, el receptor que media la osteoclastogénesis, es estable en los osteoclastos, de modo que es la razón RANKL/OPG la que determina osteoclastogénesis o su inhibición (Figura 1).

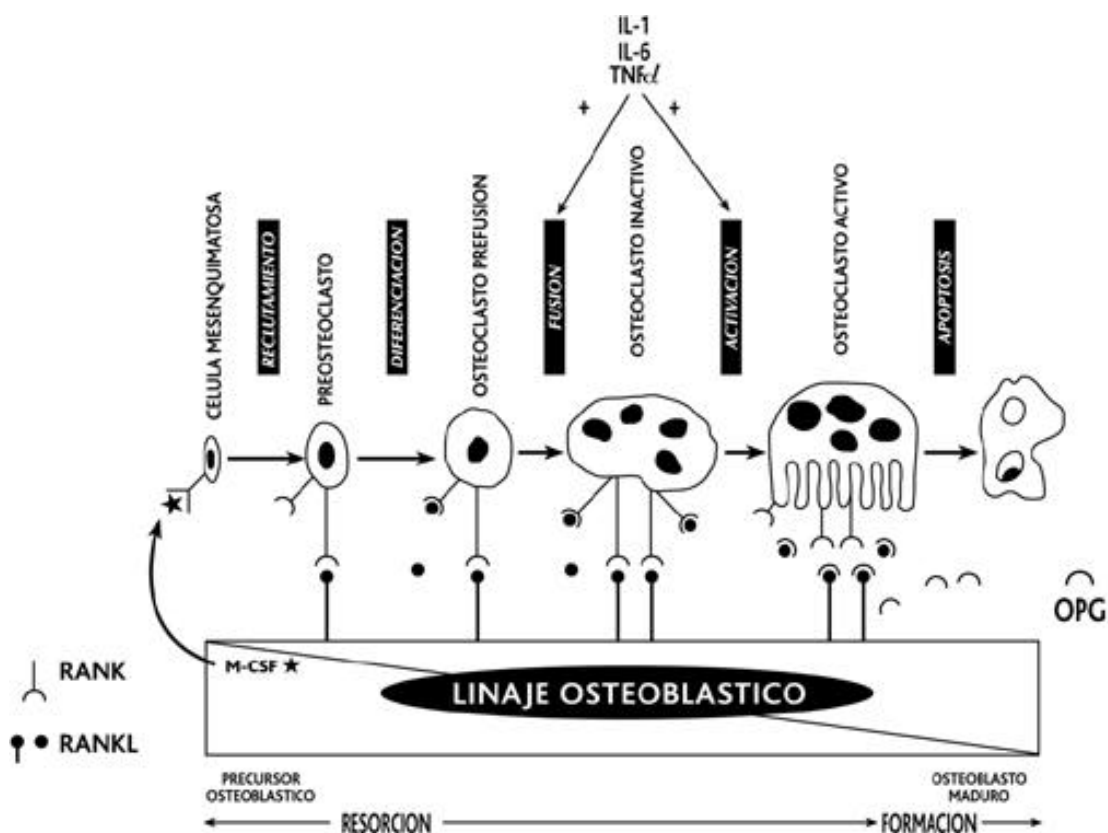
Patogenia de la Osteoporosis Secundaria al Hipoestrogenismo

El hipoestrogenismo provoca una elevada producción de varias citoquinas pro-inflamatorias que promueven la osteoclastogénesis (IL-1, IL-6, TNF alfa y M-CSF) y la estrógenoterapia tiene el efecto opuesto. Pero además, el estrógeno incrementa la producción de OPG en osteoblastos y células del estroma, vía receptor estrogénico alfa. El hipoestrogenismo disminuye la expresión de OPG y aumenta la producción de RANKL en las células óseas, mientras que el reemplazo estrogénico previene estos efectos. En roedores ooforectomizados la administración de OPG previene totalmente la pérdida ósea asociada. Los estrógenos inhiben la capacidad del M-CSF de reclutar precursores osteoclasticos, así como la respuesta de éstos al efecto diferenciador del RANKL. La respuesta de los precursores osteoclasticos al RANKL es inhibida por los estrógenos, que también suprimen el efecto reclutador de precursores osteoclasticos del M-CSF. Estos efectos estrogénicos son independientes de las células estromales, son compartidos por los SERMs (tamoxifeno y raloxifeno) y son mediados por un mecanismo dependiente de

receptor estrogénico ya que son revertidos por los antiestrógenos puros. Recientemente, Nipurama et al (PNAS 2000; 10:1073) demostraron que los estrógenos boquean la transcripción API-dependiente —inducida por RANKL/M-CSF— de los genes que codifican las citoquinas osteoclastogénicas de las células de sostén. En resumen, el hipoestrogenismo provoca un balance óseo negativo al desencadenar una elevada osteoclastogénesis, mediada por la vía inflamatoria, con sobre-expresión del RANKL y represión de la OPG.

Potencial Terapéutico de la OPG Recombinante en la OP Menopáusica

El efecto anti-resortivo óseo de la OPG recombinante es impresionante, como lo refleja el aumento in vivo de la masa ósea (1,8 a 3 veces) en roedores tratados por 1-2 semanas con 10-14 mg de OPG por kg. El cáncer de mama humano aumenta la osteoclastogénesis por secreción de péptidos relacionados con parathormona, que estimulan la secreción de RANKL e inhiben la secreción de OPG, lo que explicaría en parte la acción osteolítica de sus metástasis óseas. Por otro lado, recientemente, 52 mujeres postmenopáusicas participaron en un estudio controlado (Bekker et al, J Bone Miner Res 1999; 14 (Suppl 1): 1190) en el que algunas recibieron una dosis única subcutánea de 3 mg/kg de OPG recombinante. A los 29 días de esta administración los niveles de los marcadores de resorción (desoxipiridinolinas) habían caído un 80 % y los de formación ósea (osteocalcina), un 20 %. Los niveles séricos de OPG alcanzaron un máximo entre 24 y 48 horas y la vida media fue de 38 a 47 horas y sin embargo, su acción se prolongó por más de 4 semanas. Es probable que la OPG surja como el más potente medicamento anti-resortivo conocido y que desempeñe un papel notable en el tratamiento de la OP establecida. ■



Mama y Estrógenos: Biosíntesis *in situ*

La información estadística muestra que en Chile una de cada veinte mujeres desarrollará un cáncer de mama durante su vida y que aproximadamente, 900-1.000 mujeres morirá anualmente por esta causa en el país. Conocido por todos es que dos tercios a tres cuartos de los cánceres mamarios se manifiestan durante el período de la post-menopausia y que aproximadamente un 30-35% de estos cánceres en humanos responde a tratamiento hormonal; por otro lado, la gran mayoría de ellos (95%) son inicialmente hormono-dependientes, donde el estrógeno juega un rol predominante en su desarrollo y evolución. Por otra parte, un 5-6 % de los cánceres mamarios son considerados hereditarios y pueden ser diagnosticados como tales mediante la pesquisa de los genes supresores de tumores mutados (inactivos) BRCA-1 —que se localiza en el cromosoma 17q21— y BRCA-2, que se localiza en el cromosoma 13q12-13. Un 80 % de las formas familiares de cáncer mamario se deben a estas mutaciones. Las portadoras de BRCA-1 presentan un riesgo relativo de cánceres mamario y ovárico, respecto de la población general, de 4 y 10 veces, respectivamente.



Dr. Luis Cruzat Triantafilo
Ginecólogo, Plus Médica

cáncer mamario mediante la generación local de quinonas —metabolitos con capacidad mutagénica— y no meramente *promotores* de éste, por reducir el período intermitótico en el que se reparan los errores de la duplicación de ADN. Esta posibilidad no era aceptada cuando se pensaba que el estrógeno que llegaba a la mama sólo provenía de la circulación, ya que en ese caso en la post-menopausia las concentraciones locales de quinonas no habrían sido suficientes como para inducir mutaciones.

La fuente de producción de estradiol difiere sustancialmente en la mujer pre y post-menopáusica; es así como en la vida

reproductiva la mayor parte del estradiol es sintetizado por los ovarios, siendo luego secretado al plasma, para finalmente, a través de un mecanismo "endocrino", alcanzar el tejido mamario. Una vez llegada la menopausia, la declinación de la síntesis de estrógenos por los ovarios lleva a una caída importante de sus niveles plasmáticos, por lo cual la fuente principal de estrógenos es extragonadal, incluyendo el tejido adiposo, el hígado, el hueso, el músculo, el cerebro y también las mamas, a través de un mecanismo "paracrino" o tal vez, "intracrino" (este último término se acuñó en 1988 para describir la síntesis de esteroides activos en los tejidos donde se realiza su acción, en la misma célula en que se sintetiza, sin ser liberado al extracelular o a la circulación general).

Acción Mitogénica Mamaria y Factores de Riesgo

Luego de un período que puede durar muchos años, el tumor se vuelve hormono-independiente a través de un mecanismo no aclarado aún. Si bien existen variados factores de riesgo conocido de cáncer mamario, la mayor parte de éstos se asocia al aumento de la exposición mamaria a los estrógenos, como son la menarquia temprana, la menopausia tardía y la obesidad post-menopáusica. La exposición prolongada o excesiva de la mama a los estrógenos incrementa la acción proliferativa local de estos esteroides, tanto a nivel de las células mamarias normales, como también de las cancerosas.

¿Por qué los Cánceres Mamarios Debutan en una Etapa Hipoestrogénica?

Siendo el cáncer mamario una neoplasia estrógeno-dependiente, es paradójico que aparezca preferentemente en una situación hipoestrogénica, como es la menopausia fisiológica. Un dato esclarecedor permitió comenzar a entender esta paradoja: los niveles tisulares de estrógenos en los cánceres mamarios de mujeres post-menopáusicas eran tan altos como los de los tumores respectivos en mujeres pre-menopáusicas, a pesar de las enormes diferencias en los niveles circulantes de estrógenos (Pasqualini et al., 1996. JCEM 81:1460); incluso los niveles de sulfato de estrona eran casi 3 veces superiores en los tumores de pacientes post-menopáusicas. Todo lo anterior hizo plantear la sospecha de la síntesis tumoral de estrógenos e hizo aceptable la hipótesis, previamente planteada, que estos esteroides podían ser también *iniciadores* (efecto genotóxico) de un

Concentración Endógena y Distribución Subcelular de Estrógenos

Numerosos estudios *in vitro* han demostrado que tanto el tejido mamario normal, como el cáncer mamario, pueden llegar a sintetizar estógenos *in situ*. El estradiol ejerce su actividad biológica uniéndose a un receptor nuclear, formándose dímeros estrógeno-receptor que se unen a un sitio específico en la cromatina, lo cual lleva a la síntesis del ARN mensajero de las proteínas inducidas por su acción. Resulta interesante analizar la concentración endógena y la distribución de los estrógenos en el tejido mamario sano y en aquel con cáncer; llama la atención que el tejido mamario "maneje" las hormonas estrogénicas en forma distinta a lo que ocurre por ejemplo, con el endometrio. A pesar de la considerable diferencia en los niveles plasmáticos de estradiol entre mujeres pre- y post-menopáusicas, la concentración de estradiol en los tejidos con cáncer mamario fueron similares, más aún, el contenido de receptores estrogénicos en pacientes post-menopáusicas es mayor que en pre-menopáusicas. La concentración de estradiol en el citosol, fracción nuclear y tejido mamario total, es significativamente mayor en el tejido maligno respecto del tejido benigno, tanto en mujeres antes como después de la menopausia. Por otro lado, la concentración de estradiol en tejido mamario humano es más alta en el citosol que en la fracción nuclear y la relación fracción nuclear / citosol de concentraciones de estradiol es mayor en los tumores receptor-

positivos que en los receptor-negativos. No hay, por otra parte, diferencias significativas entre las concentraciones de estrona —un estrógeno más débil— entre tejido mamario maligno y normal en mujeres pre- y post-menopáusicas. Diferentes factores pueden afectar la concentración tisular de estrógenos, y por lo tanto la gradiente entre el tejido y el plasma: captación de los esteroides desde la circulación; niveles tisulares de proteínas ligantes específicas (receptores), o proteínas ligantes no específicas, con baja afinidad pero alta capacidad; conversión metabólica de precursores androgénicos a estrógenos, tanto en la célula tumoral como en la célula normal y la grasa que le rodea.

Aún permanece como incógnita si las hormonas esteroides entran a las células por difusión pasiva o por un proceso mediado por la membrana; pareciera que la primera opción sería la más aceptada, sin embargo la alta concentración de estradiol a nivel tumoral sugiere la existencia de un mecanismo de producción local importante.

Mecanismos Enzimáticos de la Producción *in situ* de Estradiol

Numerosos estudios *in vitro* han demostrado que tanto el tejido mamario normal como el canceroso pueden llegar a sintetizar estradiol a partir de precursores. Tres mecanismos enzimáticos principales estarían envueltos en la producción local de estradiol (Figura 1): a) mecanismo de la Sulfatasa, que transforma sulfato de estrona en estrona; b) mecanismo de la Aromatasa, que transforma andrógenos en estrógenos y, c) mecanismo de la 17 β -Hidroxiesteroide Deshidrogenasa Tipo I (17 β -HSD), que transforma estrona en estradiol.

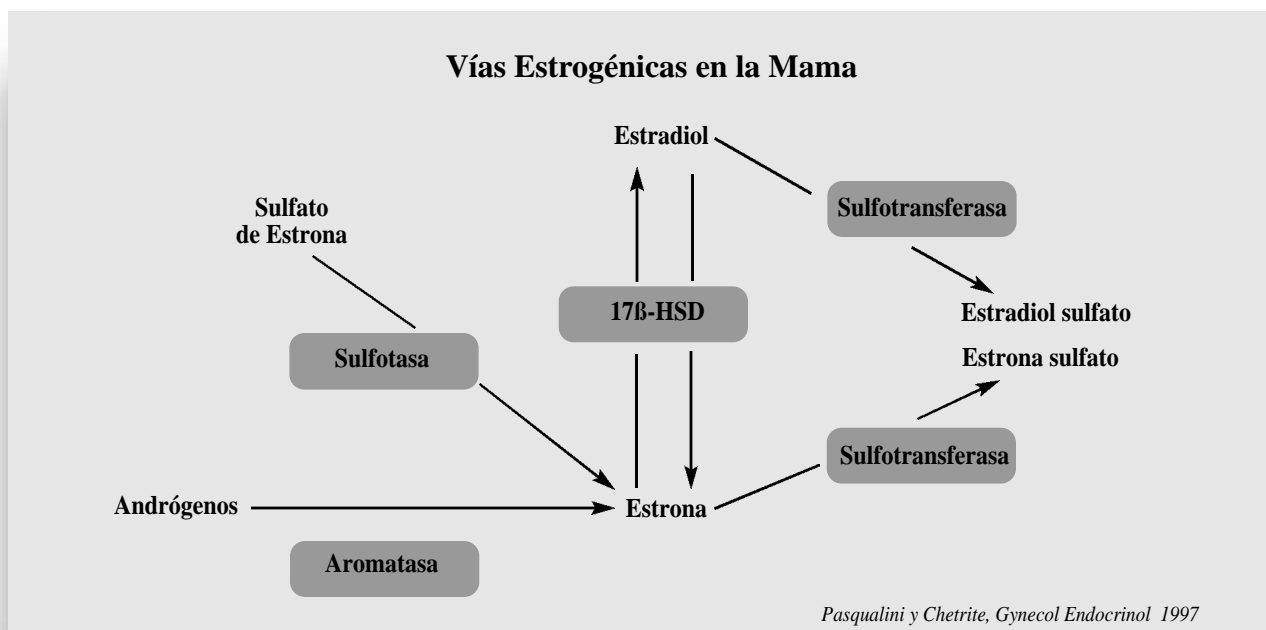
Se sabe que los cánceres mamaros tienen todas las enzimas necesarias para la formación de estradiol a partir de precursores circulantes, así como la capacidad para formar sulfatos de estrógenos —a partir de estrógenos no conjugados— por medio de la Sulfotransferasa. Estudios comparativos en tejidos con cáncer mamario muestran que la vía de la sulfatasa tiene una actividad

50-200 veces mayor que la vía de la aromatasa (Pasqualini et al., 1996); también se ha visto que estas dos actividades enzimáticas son mayores en los tumores de mujeres post-menopáusicas respecto a aquellos en pacientes pre-menopáusicas.

La acción catalizadora de la 17 β -HSD tipo I sobre la estrona es la reducción de su grupo 17 β -cetona a 17 β -hidroxilo, lo que es esencial para la formación del estradiol.

Lo que ha recibido la mayor atención de los investigadores sin embargo, es la acción de la aromatasa citocromo P450 que juega un rol clave en la biosíntesis de estrógenos. Esta enzima cataliza tres reacciones de hidroxilación mediante las cuales los esteroides C-19 producidos por la corteza suprarrenal (androstenediona, DHEA, DHEA-SO₄) son convertidos a estrona, la que posteriormente es hidroxilada a estradiol. La cantidad de dicha enzima en los tejidos en mujeres post-menopáusicas varía ampliamente y aumenta en relación a la masa adiposa en sitios adyacentes al tejido tumoral. Se ha sugerido que el tumor mamario produce factores que estimulan la expresión de la aromatasa en las células estromales vecinas a través de una regulación dinámica por una variedad de activadores de transcripción; así, el Promotor II (que pareciera corresponder a la prostaglandina E2) es responsable de esta mayor expresión y su acción es mediada por el AMP cíclico. La producción de estrógenos *in situ* por la vía de la aromatasa estimula en forma importante el crecimiento de tumores hormono-dependientes, lo cual requeriría de interacciones paracrinas entre los componentes estromal y epitelial, ya que el primero contiene la mayoría de la maquinaria para sintetizar estrógenos, mientras que las células epiteliales contienen los receptores estrogénicos.

A medida que la investigación avance nos dará luces en el manejo de la THR y el riesgo de cáncer mamario y, más aún, abrirá las puertas a tratamientos de esta neoplasia no sólo en base a radioterapia, quimioterapia y SERMs, sino también con *bloqueadores o modificadores enzimáticos* que inhiban la síntesis local del estradiol. ■



Evaluación y Seguimiento Endometrial en Pacientes Bajo Terapia Hormonal de Reemplazo (THR)

Una de cada tres mujeres consulta por alteración de sus flujos rojos dentro de los tres primeros años de THR y la mitad es sometida a biopsia endometrial (Fertil Steril 1998;69:865-869). Un adecuado análisis de la alteración del flujo rojo permite disminuir hasta en un 50% las biopsias de endometrio (Capítulo 47, *Treatment of The Postmenopausal Woman*, Ed. Rogerio Lobo 1999). Revisaremos cuatro procedimientos diagnósticos de patología endometrial:



*Drs. Jaime Prado y José Luis López
Servicio de Obstetricia, Ginecología
y Neonatología,
Hospital Dr. Sótero del Río*

5.892 casos, se demostró que un 8 % de las mujeres con Eco TV anormal sin THR tuvieron un endometrio histológicamente normal, mientras que un 22 % de las mujeres bajo THR con una Eco TV anormal tuvieron histologías normales (JAMA 280(17) 1510-7 1998). Una probable explicación de estas diferencias es que el endometrio estimulado por estrógenos y progestinas se diferencia del endometrio secretor normal por poseer un epitelio glandular de mayor heterogeneidad, células estromales grandes, una pronunciada reacción decidual y una mayor cantidad de mate-

1. Ecografía Transvaginal (Eco TV)

Esta debe ser hecha dentro de los primeros diez días del ciclo, en caso contrario su interpretación pierde validez (Am J Obst Gyn, 170(2):565-70 1994). Si la paciente no está ciclando, y no recibe THR, no importa el momento de la ecografía. Un grosor endometrial de 11 a 12 mm. en un día 14, o premenstrual en una paciente bajo THR puede ser absolutamente normal, por lo que hay que pedir la ecografía post-menstrual inmediata para aunar criterios frente a endometrios engrosados.

Valores de corte del grosor endometrial

El límite, para hablar de endometrio sin riesgo de cáncer en mujeres con alteración de flujo rojo o con metrorragia postmenopáusica, ha sido fijado en 4 mm. o menos por múltiples autores. En estas mujeres la correlación con endometrio atrófico es cercana al 100 % (Obstet Gynecol, 83(5 Pt 1):738-40 1994). Podríamos decir que la ecografía transvaginal es tan buena como la biopsia con grosores menores a 5 mm para descartar patologías malignas. Obviamente, esta aseveración considera a un ultrasonografista bien entrenado, tal como lo define Karlsson en su excelente estudio multicéntrico (Am J Obstet Gynecol 1995;172:1488-1494). En mujeres bajo THR se aceptan valores de corte de hasta 8 mm. como normales dentro de los 10 primeros días del ciclo (Gynecol Oncol, 63(1):19-24 1996). Hay que aclarar que uno debe esperar al menos 6 meses de THR para poder aplicar estos valores, ya que muchas veces la paciente tenía un estado proliferativo endometrial previo que lleva un tiempo en normalizar y descamar.

Endometrios normales ecográficamente alterados

En un metanálisis de 85 estudios que reúnen un total de

material fibrinoide (Human Reprod 1998;13:1674-82). Se recomienda repetir la Eco TV una vez al año en las pacientes sin alteraciones de flujo rojo, o luego del segundo ciclo de polimenorrea.

Hallazgo de colección endometrial

Las colecciones endometriales son un hallazgo frecuente (12%) en la mujer postmenopáusica asintomática (Ultrasound Obstet Gynecol, 8(1):37-41 1996). Una monocapa de 2 mm. homogénea es factible de seguir ecográficamente sin necesidad de hacer una biopsia.

Eco TV en mujeres con utero y estrógenoterapia sin progestinas

Existe evidencia que el hallazgo de patología endometrial sería independiente del aspecto ecográfico transvaginal en las usuarias de estrógenos sólo (Maturitas, 24(1-2):21-30 1996), las que requerirían siempre de estudio histológico.

2. Biopsia de Endometrio

Dentro de la evaluación endometrial, la biopsia aspirativa ha mostrado ser tan eficiente como el legrado formal (Hum Reprod, 12(8):1768-71 1997). Debe recalcarse que no más del 50% de la cavidad es biopsiada con el legrado segmentario. La cánula de Pipell de 3 mm sólo biopsia un 15 a 30 % de la cavidad y mayormente de modo central (J Reprod Med 1987;32:577-88) y, sin embargo, la especificidad de la biopsia aspirativa en series prospectivas respecto de metrorragia post menopáusica y cáncer de endometrio es cercana al 100

% (Obstet Gynecol 73: 405-409 1989). Casi no existen falsos negativos para cáncer endometrial, pero se subestiman los grados hasta en un 42% con la cánula Z-Sampler (similar a la cánula de Pipell) y en un 23% con el raspado formal (Obstet Gynecol 73: 405-409 1989). En el caso de las hiperplasias atípicas, también existe una subestimación de hasta un 50% cuando el diagnóstico se hace por medio de una biopsia aspirativa (Obstet Gynecol 1995:85;349-52). Los falsos negativos habitualmente corresponden a lesiones focales menores al 5% de la superficie endometrial o ubicadas en un pólipo (Am J Obstet Gynecol 1991:165;1287-90). La obtención de muestra adecuada con cánulas de este tipo es cercano al 90 % (Obstet Ginecol 1991:77;954-956). Si la muestra de endometrio es insuficiente y la paciente es asintomática, basta con sólo seguirla ecográficamente cada 6 meses. Si la paciente es sintomática debe hacerse una histeroscopia o histerosonografía más biopsia dirigida. En caso que la paciente pase de un estado asintomático a uno sintomático, debe explorarse la cavidad.

3. Histerosonografía

El momento ideal para realizarla es en el período post menstrual inmediato, teniendo especial cuidado en hacer un barrido, tanto en sentido sagital como transversal del útero. Este procedimiento ha permitido diferenciar que pacientes necesitan de un abordaje histeroscópico quirúrgico de cuáles pueden ser manejadas con observación o biopsia aspirativa en consulta. Tanto la sensibilidad como la especificidad del procedimiento son superiores al 90%, con valores predictivos positivos y negativos (VPP y VPN) cercanos al 100%, tal como se observa en la siguiente tabla:

Autor	Año	N	Sensib	Especif	VPN	VPP
Bonilla M	1992	76	96%	97%	96%	96%
Parsons	1993	59	100%	94%	96%	100%
Schwarzler	1998	104	87%	91%	92%	86%
Williams	1998	39	100%	85%	75%	100%

(Bonilla-M, J Clin Ultrasound 20;175-181 1992)
 (Parsons, J Clin Ultrasound 21:87-95 1993)
 (Schwarzler, Ultrasound Obstet Gynecol 11:337-342 1998)
 (Williams, Am J Obstet Gynecol 179;292-298 1998)

La histerosonografía, sumada a la biopsia aspirativa tiene una sensibilidad diagnóstica semejante a la de una histeroscopia mas biopsia.

4. Histeroscopia

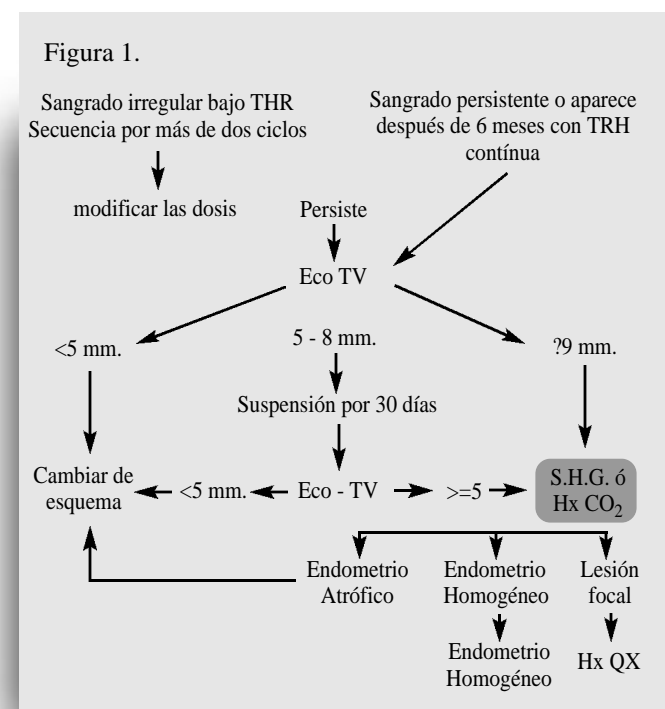
Es usada en muchos centros como herramienta de primera línea, conjuntamente con la Eco TV para evaluar endome-

trio, mostrando una correlación superior al 90% con los hallazgos histológicos. Sin embargo, su alto costo, como la capacitación necesaria, no permiten la fácil implementación de este procedimiento, pero no existen dudas que es el patrón de referencia en la visualización de la cavidad endometrial y, asimismo, es el método de elección para la cirugía intracavitaria (polipectomías, mimosectomías, resección de séptum o biopsias dirigidas).

Un tercio, a casi la mitad de las mujeres, con metrorragia post menopáusica tienen un pólipo, un mioma o una hiperplasia focal benigna, las cuales fácilmente pueden ser vistas en un raspado formal (Ultrasound Obstet Gynecol 11:337-342 1998), justificándose de esta forma la inspección histeroscópica. Lo mismo se aplica a aquellas mujeres que presentan metrorragia persistente a pesar de tener múltiples Ecos TVs normales. La histeroscopia detecta entre un 92 a 100 % de los cánceres, sensibilidad ésta que disminuye a un 70 % para la correlación con hiperplasias (Am J Obstet Gynecol 179;292-298 1998).

Estudio de las Alteraciones de los Flujos Rojos

Se presenta una modificación al esquema presentado por Tozzini (Libro Menopausia y Longevidad 1998, ed. Soc Chilena de Climaterio), agregando la posibilidad de una histerosonografía o una histeroscopia por CO₂. (Fig.1). ■



Hx Qx : Histeroscopia quirúrgica
 Hx CO₂ : Histeroscopia por CO₂

Las Estatinas como Agentes de Protección Osea



Dr. Eugenio Arteaga Urzúa
Profesor Titular
Depto. Endocrinología, Pontificia
Universidad Católica

Las estatinas han significado una revolución desde el punto de vista de la prevención primaria y secundaria de cardiopatía coronaria. Aparte de sus conocidos efectos lipídicos y de los beneficios cardiovasculares que otorgan, recientemente se ha descrito el potencial beneficio de estas drogas sobre los huesos, situación que revisaremos brevemente.

Influencia sobre el Riesgo de Fracturas

Un análisis retrospectivo de dos grandes estudios diseñados con otros objetivos, el *Study of Osteoporotic Fracture (SOF)* y el *Fracture Intervention Trial (FIT)* (Bauer D, et al. *Bone Mineral Res.* 1999;14 (suppl. D):1188) demostró que la terapia con estatinas se asociaba a una reducción del 70% en el riesgo de fractura de caderas, en comparación con los controles (RR = 0,3); no se encontró diferencias en la densidad mineral ósea (DMO) como tampoco cambios en el riesgo de otras fracturas no vertebrales.

Dos estudios recientes aportan más datos. En uno de ellos se analiza un universo de 91.611 individuos mayores de 50 años, un tercio de los cuales tomaba estatinas (Meier CR, et al. *JAMA* 2000; 283:3205). Después de ajustar por una serie de factores se demostró que el uso actual de alguna estatina se asociaba con un riesgo significativamente menor de sufrir fracturas en general (RR = 0,55). El segundo estudio, realizado en Harvard (Wang PS, et al. *JAMA* 2000; 283:3211) analizó los antecedentes de 1.222 sujetos mayores de 65 años que habían sido operados de fractura de cadera y 4.888 controles comparables. Aquellos que habían usado estatinas en los 6 meses precedentes tenían una reducción de dos tercios en su riesgo de sufrir fractura de cadera (RR = 0,33).

Efectos sobre la Densidad Osea

En otro estudio retrospectivo de 66 pacientes con diabetes tipo 2, se analizó el efecto del tratamiento previo con estatinas (n = 36) sobre la DMO en comparación con sujetos no usuarios de estas drogas (n = 33). Se demostró que las estatinas podían incrementar significativamente la DMO de caderas, pero sólo en el subgrupo de hombres. (Chung YS, et al. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1137).

Posibles Mecanismos Involucrados

Recientemente se ha estudiado el gen de la proteína-2 morfogenética del hueso (BMP-2), que codifica para un factor de crecimiento óseo y que a su vez estimula la diferenciación osteo-

blástica. Se demostró que la *Lovastatina* es capaz de estimular la BMP-2 (Mundy G, et al. *Science* 1999; 286: 1946). El mecanismo involucrado está íntimamente relacionado al efecto de las estatinas sobre la síntesis de colestero. Las estatinas inhiben la HMG-CoA (3-hidroxi-metilglutaril coenzima A) reductasa, lo cual disminuye la síntesis de Mevalonato —inhibidor fisiológico de BMP-2 y precursor del colesterol— lo que se traduce en un aumento de la BMP-2. Las estatinas son capaces de estimular la formación ósea en un cultivo óseo murino 2 a 3 veces, muy parecido a lo que se logra con BMP-2. Además, las estatinas producirían apoptosis de los osteoclastos lo que se traduce en disminución de la resorción ósea (Luckman S, et al. *Bone Mineral Res.* 1998; 13: 581). Estudios en ratas ooforectomizadas demuestran que tanto la *Lovastatina* como la *Simvastatina* incrementan la formación de hueso trabecular (39 a 94%) y cortical (50%).

Conclusiones

Si bien los datos analizados son extraordinariamente interesantes, los únicos que están relativamente firmes son los provenientes de estudios en animales. Respecto a los estudios en humanos, como el realizado en diabéticos, llama la atención la pobre respuesta de la DMO en los sujetos tratados con estatinas, muy diferente a los cambios observados en animales. El análisis crítico de los estudios de fracturas, aunque muy estimulantes para el clínico son, a nuestro juicio, poco sólidos aún. Ellos apuntan hacia un "posible" efecto protector del riesgo de fracturas de las estatinas; sin embargo, conocemos los posibles errores de los estudios observacionales retrospectivos, especialmente aquellos diseñados para otro fin. Si se confirman estos hallazgos en estudios apropiados (prospectivos, aleatorios y doble ciego), estaremos ante una verdadera "revolución" terapéutica y es posible que haga replantear algunas de nuestras estrategias en mujeres postmenopáusicas. Hasta que ello suceda, sólo nos queda recomendar prudente cautela. ■

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. Reducción del Riesgo de Fracturas Vertebrales en Mujeres Postmenopáusicas Osteoporóticas tratadas con Raloxifeno

Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. (a nombre de los investigadores del estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), JAMA 1999; 282: 637-645.

Abstract

El raloxifeno es un SERM que previene la pérdida ósea en mujeres postmenopáusicas, desconociéndose si reduce el riesgo de fracturas en estas mujeres.

Objetivo: determinar el efecto de la terapia con raloxifeno sobre el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales.

Método: El diseño del estudio MORE es multicéntrico, aleatorio, ciego y controlado por placebo. Se estudió a 7.705 mujeres entre 31 a 80 años en 25 países, las que eran postmenopáusicas desde al menos 2 años y que tenían osteoporosis de acuerdo a los criterios de la OMS. El estudio se inició en 1994 y tuvo un seguimiento de 36 meses. Las voluntarias fueron divididas al azar en grupos que recibieron raloxifeno 60 ó 120 mg o placebo. Todas recibieron suplementos de calcio y colecalciferol. Los objetivos primarios del estudio fueron: fractura vertebral incidental determinada radiográficamente al inicio y a los 24 y 36 meses. Las fracturas no vertebrales se establecieron por entrevista cada 6 meses. La densidad mineral ósea (DMO) se determinó anualmente mediante densitómetro radiológico.

Resultados: Hubo reducción de las fracturas vertebrales tanto con la dosis de 60 mg (RR 0,7; intervalo de confianza 95 % 0,5-0,8) como con la dosis de 120 mg de raloxifeno (RR 0,5; CI 95 % 0,4-0,7). Esta reducción de fracturas se observó tanto en pacientes con o sin fracturas vertebrales previas. No hubo diferencias en la incidencia de fracturas no vertebrales entre los grupos con raloxifeno y placebo (RR 0,9). Comparado con placebo, raloxifeno aumentó significativamente la DMO en cuello femoral en 2,1 % (60 mg) y 2,4 % (120 mg) y en la columna en 2,6% (60 mg) y 2,7% (120 mg). Las mujeres que tomaron raloxifeno tuvieron un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso en comparación a placebo (RR 3,2; 95 % CI 1,5-6,2) Raloxifeno no causó sangrado vaginal o mastalgia y se asoció con una incidencia menor de cáncer de mama.

Análisis crítico

El estudio MORE ha sido la base para que la FDA norteamericana acepte la indicación de Raloxifeno para tratar a mujeres con osteoporosis. Previamente había sido autorizado su uso para la prevención de la pérdida ósea en la postmenopáusica. Es interesante que esta droga fuera tan eficaz en reducir las fracturas vertebrales, a pesar de que el aumento de la DMO fue sólo moderado. El no encontrar efectos sobre el riesgo de fracturas no vertebrales no es una negación definitiva del hecho. Esperamos que en la prolongación del MORE o en otros estudios se aporten nuevas evidencias al respecto. El efecto adverso más importante fue el incremento del riesgo de tromboembolismo venoso, definido con trombosis venosa profunda y embolia pulmonar. Ahora bien, si analizamos el número absoluto de casos, éstos fueron bajos: a lo largo de todo el estudio hubo 8 casos (0,3 %) en el grupo placebo, 25 casos (1 %) en el grupo con raloxifeno 60 mg y 24 casos (1 %) en el grupo raloxifeno 120 mg, cifras que son parecidas a las publicadas en relación a la terapia hormonal de reemplazo. Esto da un RR de tromboembolismo venoso de 3,1 (95 %, CI 1,5-6,2), situación que debe tenerse presente en la mujeres que presentan alto riesgo de sufrir esta complicación.

Entre los aspectos muy positivos estuvo la reducción a un tercio del riesgo de cáncer de mama en los grupos combinados con raloxifeno vs. placebo (RR 0,3, 95% CI 0,2-0,6). Análisis posteriores han demostrado que esta prevención de cáncer de mama a 3 años se circunscribe sólo a los cánceres con receptores de estrógenos positivos, manteniéndose igual la incidencia de cánceres con receptores negativos. Esta diferencia es claramente debida al efecto "antiestrogénico" del raloxifeno en la mama. Pero, a pesar de este resultado, la FDA no ha

aceptado aún esta indicación, dado que éste no fue uno de los objetivos primarios del trabajo y porque las pacientes reclutadas no tenían un riesgo alto de desarrollar cáncer de mama. Esto no significa que los clínicos no podamos utilizar esta importante información a nuestro favor.

En resumen, podemos decir que raloxifeno estaría indicado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con más de 2 años de amenorrea y en lo posible sin síntomas vasomotores, dado que el raloxifeno los puede incrementar. Especialmente indicada en la paciente con contraindicación de uso de estrógenos o que rehusa usarlos. Como beneficio extra, se asocia a reducción del riesgo de cáncer de mama, situación que está siendo estudiada en otro protocolo (Estudio STAR).

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

2. Tendencias en la Incidencia de Enfermedad Coronaria y Cambios en la Dieta y Estilo de Vida en Mujeres

Hu, FB, Stampfer MJ, Manson JE, et al. N Engl J Med 2000;343:530

Abstract

Un grupo de 85,941 enfermeras de 34 a 59 años sin antecedentes de enfermedad coronaria o cáncer fueron seguidas entre 1980 y 1994. La incidencia de enfermedad coronaria, ajustada por edad, declinó un 31 % en el bienio 92-94 respecto del bienio 80-82. La proporción de fumadoras cayó un 41 % y las usuarias de THR aumentaron un 175 %; sin embargo la proporción de mujeres con un IMC > de 25 aumentó un 38 %. La dieta mejoró ostensiblemente. Los cambios mencionados en su conjunto explicaron una caída de un 21 % (más de los dos tercios del 31 % mencionado) en la incidencia de enfermedad coronaria. Individualmente la declinación del tabaquismo explica un 13 % de la caída de la incidencia de enfermedad coronaria, mientras que la mejoría de la dieta explica un 16 % de esta caída y el aumento de la THR explica otro 9 %; por otro lado el aumento de la obesidad explica que en vez de 38 % de caída se llegara sólo a 31 %. Se concluyó que los 3 factores positivos mencionados —disminución de tabaquismo, mejoría en la dieta y aumento de la THR— explican la mayor parte de la caída en la incidencia de enfermedad coronaria, la cual habría sido mayor de no mediar un aumento de peso.

Análisis crítico

Este gran estudio prospectivo, de carácter observacional de enfermeras permite sacar varias conclusiones: en primer lugar, la información médica que poseían influyó sobre sus estilos de vida y decisiones en forma importante ya que hubo una importante caída del tabaquismo (41 %), una mejoría en la calidad de su dieta y un aumento sustantivo (175 %) en la proporción de uso de THR; en segundo lugar, estas mujeres no pudieron evitar subir de peso en los 12 años de intervalo, aunque el punto de corte (IMC de 25) fue muy exigente. Yendo a la influencia de la THR sobre la incidencia de enfermedad coronaria, la proporción de usuarias de THR creció de 16 a 44 % en el intervalo de estudio (casi se triplicó), lo que provocó una influencia positiva sobre la incidencia de coronariopatía. Incidentalmente, el fenomenal aumento en la tasa de uso de THR en estas mujeres es otra indicación que la información lleva a las pacientes a decidirse por el tratamiento, lo que es muy evidente al estudiar las tasas de tratamiento en ginecólogas post-menopáusicas en los países nórdicos o EE.UU., que superan fácilmente el 70 %. Un reporte previo del Estudio de las Enfermeras había mostrado que el 3 % de ellas que no tenía riesgos relacionados con su estilo de vida (tabaquismo, obesidad, sedentarismo y dietas poco sanas) tuvo un riesgo coronario un 83 % menor que el resto de las enfermeras. Por lo tanto, la modificación de los malos hábitos previene el desarrollo de enfermedad coronaria en mujeres.

Dr. Patricio Contreras Castro

Sr. Webmaster
www.climaterio.cl
Presente.

Hemos visitado su página web y deseáramos contactar con el webmaster que la diseñó y la gestiona en la actualidad. Motivo: La Asociación Europea de Telemedicina y la Federación Española de Gestores Sanitarios, organiza el próximo mes de Octubre en Madrid el Primer Congreso Internacional de Telemedicina. Dentro de este concepto se enmarca la ASOCIACIÓN IBEROAMERICANA DE WEBMASTERS SANITARIOS (A.I.W.S.).

En dicho congreso se hará su presentación oficial y nos gustaría contar con su colaboración. Actualmente sólo se concibe el trabajo en grupo como única vía de avance en todos los aspectos sociales. La A.I.W.S. pretende aunar los conocimientos y esfuerzos de todos aquellos que de una forma u otra colaboran a difundir conceptos en el ámbito de la sanidad, utilizando las Nuevas Tecnologías de la Información.

Esperando su respuesta, le agradecemos de antemano su colaboración.

VIRGILIO CENCERRADO
 Miembro de la Asociación Iberoamericana
 de Webmasters Sanitarios

Dr. Patricio Contreras
www.climaterio.cl

Estimado Patricio:

Hemos recibido sus datos correctamente.
 Le hemos inscrito como socio n° 119 de la AIWS.
 Gracias por su predisposición a colaborar con nuestra asociación.

VIRGILIO CENCERRADO REDONDO
 Secretario General de la Asociación Iberoamericana
 de Webmasters de la Sanidad

Milán, August 8, 2000.

Dr. Patricio. Contreras
Vice-Presidente
SOCIEDAD CHILENA DE CLIMATERIO
SANTIAGO-CHILE

Estimado Dr. Contreras:

A nombre propio y de los otros co-organizadores del Congreso, Profesores Elizabeth Barrett-Connor, EE.UU., Rogério Lobo, EE.UU., y P.G. Crosignani, Italia, me es grato informarle que el 4º Simposio Internacional WOMEN'S HEALTH AND MENOPAUSE se realizará en la ciudad de Washington, D.C. (EE.UU.) entre el 19 y el 23 de mayo de 2001.

El simposium será organizado por el Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation (Milan y Houston), con el auspicio de la North American Menopause Society (NAMS), la European Menopause and Andropause Society (EMAS), la International Menopause Society (IMS) y la Universidad de Milan. Además, han asegurado su patrocinio el National Lung and Blood Institute y la Office of Research on Women's Health de la NIH.

La primera edición de esta reunión científica se realizó en Milan 1993 y la segunda y la tercera en Florencia, en 1996 y 1998, con una asistencia estimada en 1.500 científicos básicos y clínicos.

En consideración a la importancia del Simposio nosotros nos sentiríamos muy honrados si la Sociedad Chilena de Climaterio nos pudiera otorgar su patrocinio científico. El nombre de la Sociedad será incorporado al programa.

Junto con agradecerle la atención que Ud. le dé a esta petición, lo saluda atentamente,

PROFESOR RICCARDO PAOLETTI,
 Co-Presidente del Congreso

1º de Septiembre, 2000.

Doctor
Eugenio Arteaga
Presidente
Sociedad Chilena de Climaterio
Presente

Estimado Dr. Arteaga:

Deseo pedirle que difunda nuestro importante simposio a los miembros de su Sociedad. Espero que asistan muchos miembros de su grupo.

El simposio se realizará en Estoril, Portugal, el 16 y 17 de Marzo de 2001.

Tópicos Principales:

- Hormonas y cáncer
- Cáncer de mama-biología básica
- Cáncer de ovario
- Revisiones epidemiológicas
- Cáncer de endometrio
- Influencia de la THR sobre el cáncer de mama
- Nuevos conceptos en cáncer

Para informaciones, contactar: Fax +351 21 3156658, o e-mail: socimenopausa@mail.telepac.pt

Saludos cordiales,

MANUEL NEVES-E-CASTRO
 Presidente
 Sociedad Portuguesa de Menopausia



MODULADORES SELECTIVOS DE LOS RECEPTORES DE ESTROGENOS (SERM). ASPECTOS BASICOS Y CLINICOS

Ediciones Doyma
Publicaciones Técnicas Mediterráneo, 2000
Dr. Antonio Cano Sánchez
Dr. Joaquín Calaf Alsina

Dieciséis autores de España escribieron 11 capítulos en que se revisan los aspectos básicos y clínicos de los SERMs. En la parte básica se discute la biología molecular más esencial que le permita al médico entender las hormonas esteroides como activadores de los receptores nucleares, vistos como factores de transcripción que inducen la síntesis de ARN mensajero que media la síntesis ribosomal de las proteínas codificadas por los genes activados. Luego se revisa brevemente el mecanismo de acción de las hormonas esteroides y se define a los antiestrógenos puros, con acción antagonista exclusiva, para pasar posteriormente a discutir el mecanismo de acción de los SERMs, con acción agonista en algunos tejidos (hueso y corazón) y antagonista en otros (mama). En otro capítulo se discute la farmacología de los diversos SERMs y finalmente, se discute el rol de los coactivadores y correpresores de los receptores estrogénicos. En la parte clínica, cinco capítulos revisan el rol de los SERMs en prevención y tratamiento de la osteoporosis, en la prevención cardiovascular así como sus acciones en la mama y el útero. Un capítulo final del Dr. Calaf revisa los efectos secundarios de los SERMs y su posicionamiento clínico.

El libro, de 161 páginas, está escrito pensando en el clínico, que frecuentemente está perplejo tratando de entender los términos de biología molecular que aparecen en los artículos originales que se dan por entendidos. Este libro facilitará ciertamente la lectura de artículos originales de este campo que se expande explosivamente en la búsqueda de un estrógeno de diseño, con todas las bondades de las hormonas naturales y sin los riesgos potenciales de éstas. Disponible en Chile (Mediterráneo).■



BREAST DISEASE FOR PRIMARY CARE PHYSICIANS

Parthenon Publishing, 1999
Dr. Bernard A. Eskin
Dra. Sucha O. Asbell
Dra. Lori Jardines

En Filadelfia, un gineco-endocrinólogo, una radioterapeuta y una cirujana de mama, con la colaboración de otros 5 especialistas, se dieron a la tarea de hacer accesibles las complejidades de las enfermedades de la mama al clínico de atención primaria. En 173 páginas y 20 capítulos revisan los aspectos básicos (anatomía y endocrinología de la mama), los clínicos (dolor mamario, evaluación de una masa palpable, descarga por el pezón), los diagnósticos (imágenes, citología aspirativa, anatómopatología), los quirúrgicos (manejo quirúrgico, etapificación del cáncer, reconstrucción mamaria) y los terapéuticos médicos (terapia adjuvante y radioterapia) de la especialidad. Además, tocan algunas enfermedades específicas como son las mastitis infecciosas, la ectasia ductal y la mastopatía fibroquística. Curiosamente no hay un capítulo específico de cáncer de la mama en visión de conjunto.

En resumen, un libro con mucha información para el médico de atención primaria y probablemente con información insuficiente para el especialista. De todas formas muy recomendable para el ginecólogo mastólogo en formación, que obtiene una visión panorámica del tema, entregada por clínicos, para clínicos. ■

Santiago, Chile

Octubre 25-27, 2000

XXII Congreso Chileno de Medicina Interna

Hotel Holiday Inn Crowne Plaza

Informaciones: Sociedad Médica de Santiago

Teléfono: 274-8985

email: smschile@entelchile.net

visite página web: www.smschile.cl

IX Región, Chile

Noviembre 23-25, 2000

XII Congreso Chileno de Endocrinología y Metabolismo

Hotel del Lago, Pucón

Informaciones: Sociedad Chilena de Endocrinología y Metabolismo

Teléfono 223-0386

Fax 341-2909

email:sochem@entelchile.net.

Canadá

Septiembre 22-26, 2000

22° Congreso Anual The American Society for Bone and Mineral Research

Centro de Convenciones de Toronto

Informaciones: ASBMR

Teléfono: 1- 202-857-1161

Fax 1-202-857-1102

email:asbmr@dc.sba.com

visite página web: www.asbmr.com

Australia

Octubre 29-Noviembre 2, 2000

11° Congreso Internacional de Endocrinología (ICE 2000)

Centro de Convenciones y Exhibiciones de Sydney

Informaciones: Susannah Hazell, Conference Coordinator

Teléfono 61-2-9241-1478

Fax 62-1-9251-3552

email: s.hazell@icmsaust.com.au

visite página web: www.icmsaust.com.au/ice2000

Argentina

Noviembre 29-Diciembre 1, 2000

17° Congreso de la Asociación Argentina de Osteología y Metabolismo Mineral (AAOMM)

Hotel Sheraton, Buenos Aires

Informaciones: Secretaría SIBOMM,

Fono/fax: 54-11-4827-4281,

email: sibomm@arnet.com.ar

visite sitio web: www.sibomm.com

Boletín:

"Osteoporosis para médicos no especialistas".

Editores:

Drs. Claudia Campusano M. y Gilberto González V.

Número reciente del Boletín de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, dedicado a entregar contenidos actualizados para médicos generales sobre la epidemiología, patogenia, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. Interesados, contactar: Sra. Celia Riquelme R., fono: 686-6417.

CURSO INTERNACIONAL DE CLIMATERIO

PROGRAMA PRELIMINAR

HOTEL CROWNE PLAZA, 6 DE ABRIL, 2001

Estimado Socio:

El día viernes 06 de abril de 2001 se desarrollará en la ciudad de Santiago el Curso Internacional de Climaterio, organizado por nuestra Sociedad.

El curso será de un día de duración y tendrá 3 áreas principales de desarrollo:

- Patología mamaria y menopausia
- Terapéutica del Climaterio y racionalidad de ella
- Protección Cardiovascular: Controversias actuales

Para desarrollar estos temas contaremos con 3 expositores extranjeros invitados.

1. Dr. José Russo

Laboratorio de Investigación de Cáncer Mamario
Fox Chase Center, Filadelfia, EEUU

Conferencias:

1. La mama en la postmenopausia.
2. Estrategias funcionales para la prevención de cáncer de mama.

El Dr. José Russo es uno de los líderes actuales en investigación sobre cáncer de mama y en su Laboratorio se trabaja firmemente en el desarrollo de una vacuna para esta patología.

2. Dr. Néstor Siseles

Profesor de Ginecología de la Universidad de Buenos Aires y Presidente Honorario de Flascym

Conferencias:

1. Individualización de los esquemas terapéuticos.
2. Epidemiología y demografía del Climaterio en Latinoamérica.

3. Dr. Joaquín Calaf Alsina

Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital Sant Pau, Barcelona. Co-editor del libro reseñado en la página 15 del Boletín, titulado "Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógeno (SERM). Aspectos Básicos y Clínicos".

4. Conferencistas nacionales

Se les pidió desarrollar los siguientes tópicos

1. Biología Molecular Básica para Clínicos y su Aplicación en Clínica
2. Menopausia y Ejercicio
3. Nutrición durante el Envejecimiento Femenino.
4. Nuevas Terapias en Osteoporosis

Durante el Curso Internacional se realizará el lanzamiento del Libro " II CONSENSO CHILENO DE CLIMATERIO AÑO 2000", el cual será obsequiado a todos los asistentes al Curso. Esta es otra razón para que no deje de asistir.

Esperamos que desde ya deje reservado el día viernes 6 de Abril de 2001 para acompañarnos en este importante evento.

Sin otro particular y esperando contar con su presencia en este curso, le saluda atentamente,

Dr. Marcelo Bianchi Poblete
Secretario General
Sociedad Chilena de Climaterio

Santiago, Agosto, 2000

Distinción Internacional a la Dra. Eneida Aguilera



La FIGO (Federación Internacional de Sociedades de Ginecología y Obstetricia) otorgó uno de sus 12 Premios de Reconocimiento a Mujeres Gineco-Obstetras a nuestra Socia, Profesora Eneida Aguilera, en su Congreso celebrado en Washington en Septiembre de este año. La Dra. Aguilera se graduó en 1947, luego se formó en la clínica del Profesor Juan Wood del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y en 1956-1957 fue Becaria de Postgrado en la Universidad de Harvard. En 1969 fue nombrada Profesora Titular, siendo la primera mujer en nuestro país en alcanzar dicho grado académico. Aparte de sus reconocidos logros académicos, sus premios y sus numerosas publicaciones, deseamos destacar su profunda vocación docente, su inagotable espíritu de superación y sus extraordinarias dotes humanas. Nuestra Sociedad se enorgullece de contar a la Dra. Aguilera entre sus Socios más distinguidos.

El Directorio

Sociedad Chilena
de Climaterio

Directorio

Presidente

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

Vice Presidente

Dr. Patricio Contreras Castro

Secretario General

Dr. Marcelo Bianchi Poblete

Tesorero

Dr. René Montaña Villegas

Directores

Dr. Sergio Cheviakoff Zúñiga

Dr. Oscar González Campos

Dr. Jaime Martínez Chávez

Dr. Augusto Tapia Sagredo

Post Presidente

Dr. Arturo Brandt Alvear