



BOLETIN DE LA SOCIEDAD CHILENA DE CLIMATERIO

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

Vol. 7, Nº1 - marzo de 2002

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



SCHERING



Edición de 6.000 ejemplares que se distribuyen a todo Chile.

Diseño y producción BYWATERS

Editorial

1 Nuevo Directorio, Nuevos Desafíos.

Artículos

3 Capacidad Cognitiva y uso de Terapia de Reemplazo Hormonal.

4 Epidemiología del Cáncer de Mama en Chile.

6 Mioma Uterino Multinodular en la Peri y Postmenopausia.

El debate de hoy

8 ¿Hacen subir de peso los Estrógenos?.

11 Manejo Médico de Evidencias e Incertidumbres:

Monografía Internacional de Postura sobre Salud Femenina y Menopausia.

Revisión bibliográfica

13 Análisis crítico de trabajos científicos.

Cartas

14 De Colombia, Perú y Chile.

Libros

15 De Inglaterra y Chile.

Actividades Científicas

15 Futuros cursos y congresos.

Nuestra Sociedad

16 Una precisión sobre THR y enfermedad cardiovascular.

Palabras del Presidente

Nuevo Directorio, Nuevos Desafíos

Dr. Patricio Contreras Castro

El 20 de abril de 2002, con ocasión del cierre del II Congreso de Climaterio, el Dr. Eugenio Arteaga entregó la Presidencia al suscrito, comenzando así una nueva etapa de nuestra aún joven Sociedad, en la que los Presidentes y los Secretarios Generales llegan al cargo en elecciones competitivas. En marzo recién pasado se eligió al Dr. Marcelo Bianchi como Vice Presidente, por lo que al término del presente período deberá asumir la Presidencia de la Sociedad. La Secretaria General electa de la Sociedad es la Dra. Isabel Valdivia, quien deberá acompañar al suscrito en la responsabilidad de conducir la Sociedad en los próximos dos años. El Dr. René Montaña (V Región) seguirá ejerciendo como Tesorero y de los Directores antiguos, sólo sigue en funciones el Dr. Augusto Tapia (R. Metropolitana). Nuevos directores son los Drs. Paulina Villaseca (R. Metropolitana), Jorge Varela (VIII Región) y Felipe Platero (I Región). El Dr. Eugenio Arteaga integra el nuevo Directorio en su calidad de Post Presidente.

Este Directorio tiene nuevos desafíos que enfrentar. Quizás el más difícil es iniciar el contacto sistemático con la comunidad,



Camilo Mori
(1896-1973)
Retrato de Señora

educando en forma amena a las mujeres, para estimular la demanda de THR. Como Sociedad, hemos sido muy exitosos en estimular la oferta de THR y ya existe un número aceptable de médicos que son capaces de tratar adecuadamente a nuestra población de mujeres post-menopáusicas. Sin descuidar la capacitación permanente de estos médicos, deberemos ahora capturar la imaginación de la población para comunicarles nuestro sueño de una tercera edad digna y saludable para nuestras mujeres. Sabemos positivamente que la educación y la información estimulan la demanda de tratamiento; en efecto, mientras más sabe del tema una posible candidata a THR es más probable que decida tratarse, como lo demuestra la actitud de las ginecólogas de países desarrollados, que en su edad post-menopáusica deciden tratarse en más del 80% de los casos. El desafío de abordar el segmento de mujeres susceptible de ser

tratado no es fácil y rebasa las capacidades de la Sociedad, por lo que deberemos contar con la colaboración de la Industria Farmacéutica y de comunicadores sociales.

Una Sociedad Nacional y Multidisciplinaria

Nuestra realidad de país con una difícil geografía hace obligatorio generar instancias creativas de contacto con nuestros socios, des-

perdigados por todo Chile. Para lograr este objetivo iniciaremos contacto con ellos por correo electrónico en forma frecuente —Actualidades en Climaterio—, enviándoles información de primer nivel. Nuestro Boletín seguirá editándose en papel, pero la versión electrónica adquirirá relevancia, ya que se enviará a nuestros socios antes que la reciban en papel. La Página Web de la Sociedad tendrá un mayor desarrollo, abriéndose a nuestros socios y a la comunidad. Estimularemos el desarrollo de las siete Filiales Regionales, con apoyo para los eventos regionales. Asimismo, estimularemos la formación de nuevas Filiales Regionales, particularmente al sur de la VIII Región. Los Presidentes de las Filiales Regionales son: Felipe Platero (I Región); Virginia Manns (II Región), recientemente sucedida por Ernesto Hurel; Hernán Aravena (III Región); Orlando Solar (IV Región); René Montaña (V Región); Luis Rodríguez (VII Región), Jorge Varela (VIII Región). Los Presidentes Regionales deberán liderar efectivamente a sus socios para aumentar el prestigio y la presencia regional de la Sociedad.

La Sociedad da una cordial bienvenida a los profesionales no médicos que tengan interés por participar en ella, incluyendo Matronas, Psicólogos y Sociólogos, así como la incorporación de médicos de las más variadas especialidades que se interesen por la salud de la mujer después de la menopausia. Los socios con cuotas impagas fueron ya eliminados del registro y cesarán de recibir los beneficios que recibieron hasta ahora. Nos interesa el aporte de cada uno, un artículo escrito para el Boletín, una gestión en apoyo de la Sociedad, una charla en eventos regionales o nacionales, etc. Todo lo que aporten les será reconocido y devuelto multiplicado, pero no es bueno recibir solamente, sin aportar nada de vuelta, aunque sea el mínimo, el pago de las cuotas de la Sociedad y la participación en sus eventos.

Nuevos Temas de Interés a Tratar

Nuestros socios tienen desafíos clínicos en el área de la Endocrinología Ginecológica que exceden la atención de mujeres post-menopáusicas. La formación como becarios en esta disciplina generalmente ha sido insuficiente, como lo atestigua la asistencia como oyentes de muchos médicos con varios años de especialidad al Curso Nacional de Endocrinología Ginecológica destinado a los médicos becarios de ASOFAMECH. Es lógico entonces iniciar un esfuerzo para tratar temas de Endocrinología Ginecológica en todos nuestros eventos Regionales y Nacionales. Próximamente aparecerán en nuestra Página Web temas tratados en el Curso de Síndrome de Ovario Poliquístico de la Clínica Alemana (Noviembre, 2001) para que los que no pudieron asistir puedan beneficiarse, ya que disponemos de todas las conferencias en su versión de revisión así como las diapositivas usadas por los expositores.

La Andropausia es un tema que también debe comenzar a ser tratado en nuestros eventos. En Europa la Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (European Menopause and Andropause Society) ya lo está haciendo hace varios años. Temas de Medicina Interna como son la Obesidad, la Resistencia Insulínica, la Hipertensión y la Diabetes impactan en la vida real sobre la forma en que tratamos a nuestras pacientes y también son de mucho interés para nosotros. El enriquecimiento temático de nuestras reuniones aumentará y enriquecerá nuestra audiencia.

La Sociedad y la Industria Farmacéutica

La Sociedad debe mucho a la Industria Farmacéutica ya que gracias a su aporte hemos logrado echarla a andar. Nuestro esfuerzo conjunto ha sido fecundo ya que el porcentaje de cobertura con THR de Chile es el más alto de América Latina (12 a 14%). El año 2002 la Sociedad cesó de trabajar en exclusividad con los laboratorios internacionales, miembros de la Cámara Farmacéutica de Chile, y se abrió para trabajar libremente con todos los laboratorios. Estamos así en un período de transición. Queremos seguir contando con el apoyo entusiasta de los antiguos y explorar qué pueden aportar los recién llegados. La Sociedad respeta los legítimos intereses comerciales de la industria y sabemos que contamos con su respeto para lo que constituyen nuestros deberes. Las rivalidades comerciales de la industria no debieran empañar nuestras relaciones. Debemos explorar continuamente formas novedosas de colaboración. Como mercado, el climaterio sólo puede crecer y esto es un incentivo para la industria. Sin embargo, para que el mercado crezca, deberemos en conjunto educar a la población res-

pecto de las consecuencias de la menopausia no tratada cuando se prolonga en el tiempo y explicar eficazmente los fines preventivos de la THR. Si lo anterior se da, aumentará la adhesividad a la THR y aparecerá una demanda de tratamiento, que por ahora no existe. Las mujeres que se tratan, lo hacen por sugerencia de sus médicos —sin mayor conocimiento— y esto provocan una adhesividad terapéutica baja, con alta tasa de abandono. En cambio, cuando es la mujer la que demanda THR, la decisión informada es suya y no ajena, y es lógico que su adhesividad terapéutica sea mucho mayor que cuando ha accedido a la sugerencia de su tratante. El estímulo a la demanda de THR es quizás el mayor desafío conjunto de la Sociedad y la industria. Si el mercado crece y la participación de mercado de un laboratorio dado se mantiene, es evidente que sus retornos mejorarán. De paso, tendremos a nuestras mujeres mayores en mejores condiciones físicas e intelectuales, aliviando la carga de la vejez sobre la sociedad chilena.

Reformulación de la Página Web y del Boletín

El manejo de estas dos instancias de diseminación de conocimientos ha estado en pocas manos hasta ahora, lo que ha determinado una cierta irregularidad en la aparición de nuevas ediciones o puestas al día. Para remediarlo, constituiremos equipos de trabajo y determinaremos fechas de entrega y publicación, dejando responsabilidades más fáciles de cumplir para cada cual en más colaboradores. Esto también despersonalizará estos esfuerzos y permitirá asimismo diseminar el conocimiento de cómo hacerlos eficientemente. La Página Web iniciará colaboración con sitios similares de otros países hispano-parlantes, buscando sinergias y mayor audiencia.

La Sociedad y el Congreso de FLASCYM 2004

El Dr. Italo Campodónico asumirá próximamente en forma oficial la presidencia de FLASCYM y como tal deberá organizar el próximo Congreso de la entidad en Santiago de Chile, en el curso del año 2004. Nuestra Sociedad colaborará en este esfuerzo en la medida de lo posible. Es un gran desafío hacerlo bien y tener al mismo tiempo, éxito financiero. Como Secretario de FLASCYM el Dr. Arteaga deberá participar en su organización, al igual que la Dra. Valdivia en su calidad de Tesorera, de tal forma que desde ya nuestros miembros están involucrados en el esfuerzo. Muchas colaboraciones más se harán necesarias a medida que se acerque la fecha del Congreso. Desde ya hemos colaborado, adquiriendo el dominio www.flascym.org para donarlo al Comité Organizador del Congreso con el fin de lanzar un sitio en la Internet que aloje los esfuerzos comunicacionales de FLASCYM.

La Validación Social de Nuestra Sociedad

Nuestra Sociedad se ha prestigiado en sus 10 años de existencia, sin duda alguna, en grupos de profesionales médicos y no médicos. Sin embargo, no ha alcanzado aún una figuración nacional y una validación social en la sociedad chilena en su conjunto. Es importante para nosotros alcanzar estos objetivos para tener realmente influencia sobre la sociedad toda. ¿Cómo lograrlo? Seguramente será a través del servicio, a través de iniciativas nuestras que favorezcan a la sociedad chilena en su conjunto. Cuando la Sociedad Chilena de Climaterio sea vista como una entidad genuinamente preocupada del bienestar de la sociedad chilena en su conjunto, cuando cuente a su haber con logros concretos en este sentido, habremos alcanzado estos objetivos. De seguro no es el camino para lograrlos buscar cómo beneficiarnos —tanto a nivel individual como corporativo— de nuestra pertenencia a la Sociedad Chilena de Climaterio. Un postulante a Socio comentaba que quería integrarse a la Sociedad porque es notable la cantidad de información que se entrega generosamente en nuestros sitios de difusión (Boletín y Página Web) y se preguntaba por qué lo hacíamos, cuando no es común que se entregue información sin costo. La respuesta es simple. En un análisis final estamos convencidos de que lo que no es regalado, en definitiva es perdido. La cadena que debemos construir es "cuando lo necesitemos, recibamos hasta la saciedad de quienes nos pueden dar y cuando estemos en condiciones de dar, regalemos generosamente a los que tienen necesidad de recibir". No se nos escapa que lo anterior es como la vida misma: nuestros padres nos dieron en su momento todo lo que necesitábamos, sin esperar que les devolviéramos la mano; sólo esperaron a cambio que les diéramos a sus nietos lo que recibimos. ■

Capacidad Cognitiva y uso de Terapia de Reemplazo Hormonal



Dr. Marcelo Bianchi Poblete
Profesor Auxiliar
Depto. Obstetricia y Ginecología
P. Universidad Católica de Chile

En el último periodo hemos sido observadores de múltiples debates respecto a la utilidad de la sustitución estrogénica posterior a la menopausia. Estas discusiones se han centrado principalmente en la utilidad de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en el aparato cardiovascular y en el sistema nervioso central.

Con relación a este último sistema, estudios recientes sugieren que la TRH puede proteger contra el deterioro relacionado con el envejecimiento de determinadas capacidades cognitivas y contra la enfermedad de Alzheimer. La mayoría de estos informes proviene de estudios observacionales que comparan a mujeres que eligieron recibir TRH con mujeres que no optaron por recibir reemplazo hormonal. El poder estadístico de estos estudios observacionales puede verse limitado por el sesgo de usuaria sana y es común observar un mayor nivel cultural y de salud entre las mujeres que reciben TRH. La forma de controlar este sesgo en los trabajos observacionales es seleccionar a las participantes desde una cohorte de mujeres con un nivel cultural y salud uniformemente alto. El Baltimore Longitudinal Study of Aging (Am J Psychiatry 2001;158:227-33) está realizado en una cohorte de este tipo. Se trata de un estudio observacional prospectivo de los efectos de la TRH sobre la cognición en mujeres posmenopáusicas sin demencia con edades entre 50 y 89 años. Los grupos (103 usuarias activas de TRH y 81 no usuarias) eran comparables con respecto a nivel cultural, nivel de salud, síntomas depresivos, renta anual y capacidad verbal general.

Las funciones cognitivas fueron evaluadas por una serie de pruebas neuropsicológicas. Los test incluían medidas de la memoria verbal (California Verbal Learning Test), memoria visual (Benton Visual Retention Test), rotaciones mentales (Card Rotations Test) y la atención y memoria de trabajo (Digit Span Forward y Digit Span Backward respectivamente). Primero se realizó un análisis

general para evaluar si había un beneficio global de la TRH sobre las pruebas cognitivas. Al demostrarse un efecto positivo global se realizó un análisis univariante de las pruebas individuales para determinar las medidas específicas en que las usuarias de TRH obtenían puntuaciones más altas.

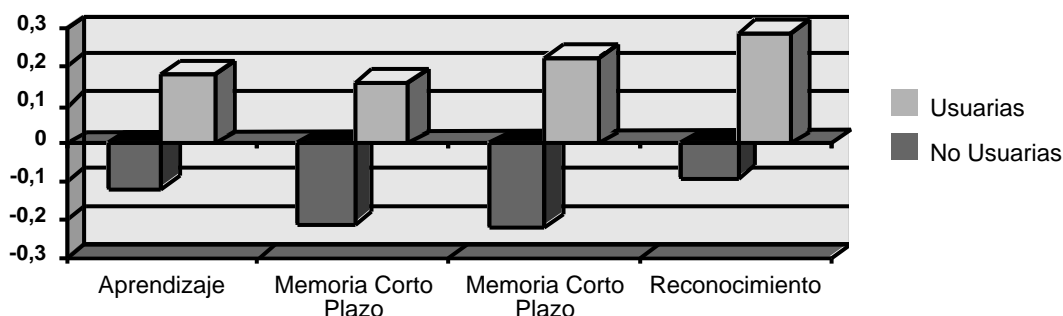
Las mujeres que recibían reemplazo hormonal obtuvieron resultados significativamente mejores en las medidas de aprendizaje verbal, memoria verbal a corto plazo y memoria verbal diferida. Los resultados también indicaron que aspectos específicos de la capacidad de memoria

como codificación y recuperación fueron superiores en las pacientes con TRH. Sin embargo no se observó diferencia significativa entre el resto de las pruebas cognitivas analizadas.

En resumen, se observaron mejores resultados en la memoria y aprendizajes verbales en las mujeres posmenopáusicas tratadas con TRH con relación a las no tratadas, a pesar del hecho de que ambos grupos eran similares en nivel cultural, salud y estado cognitivo. Estos resultados permiten sugerir un efecto benéfico selectivo de la TRH sobre la memoria verbal en mujeres sin demencia.

La explicación biológica para estos resultados proviene de estudios recientes de neuroimagen en que se demuestra que el uso de TRH se asocia a un aumento de la actividad neuronal de las regiones cerebrales responsables de la función de la memoria (hipocampo, lóbulo frontal inferior) durante la realización de tareas de memoria. En la actualidad se encuentra en pleno desarrollo un estudio sobre funciones cognitivas denominado Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging (WHISCA) sobre 2000 mujeres distribuidas al azar para recibir TRH o placebo. Este trabajo nos ofrecerá la posibilidad de confirmar los hallazgos anteriores, ya que evalúa la influencia de la TRH sobre el rendimiento en las mismas pruebas neuropsicológicas en el contexto de un ensayo clínico aleatorizado. ■

TABLA N° 1
Puntuación en diferentes pruebas corregidas por edad, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre usuarias de TRH y no usuarias.



Epidemiología del Cáncer de Mama en Chile

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente en la mujer occidental y la principal causa de muerte por cáncer en la mujer en Europa, Estados Unidos de Norteamérica, Australia y algunos países de América latina. Se estima una incidencia de 700.000 casos nuevos cada año en el mundo y alrededor de 300.000 fallecimientos. En USA el año 2000 hubo 182.800 nuevos diagnósticos y 42.300 muertes por la enfermedad. En el Reino Unido se reportaron 35.000 casos nuevos y 13.000 fallecimientos. La incidencia de cáncer de mama está aumentando debido a la difusión de métodos de diagnóstico como la mamografía, que ha permitido desarrollar programas de detección precoz.

La incidencia varía en los diferentes países con cifras elevadas en el norte de Europa, 129 x 100.000 mujeres en los países escandinavos, 110 x 100.000 en Italia y Estados Unidos de Norteamérica, 95 x 100.000 en Holanda y el Reino Unido, y tasas pequeñas en países asiáticos como Japón con 30 x 100.000. En Chile se sabe sólo parcialmente la incidencia porque la notificación obligatoria de los casos nuevos está funcionando desde hace pocos años y sólo en los Servicios públicos que representan el 64.5% de la población chilena.

Existen datos chilenos oficiales de mortalidad por cáncer desde hace algunos años. Considerando ambos sexos, el cáncer de mama constituye la tercera causa de muerte con una tasa de mortalidad ajustada por edad de 13 x 100.000 mujeres, sólo inferior a la mortalidad por cáncer de estómago (20 x 100.000) y por cáncer de próstata (17 x 100.000). Si se considera la mortalidad por cáncer sólo en mujeres, el cáncer de mama también representa la tercera causa de muerte con una tasa de 13 x 100.000 mujeres, inferior al cáncer de vesícula biliar (17 x 100.000) y cáncer de estómago (14 x 100.000).

En 1995, el Ministerio de Salud inicia el Programa Nacional de Cáncer de Mama en todos los Servicios de Salud del país. El objetivo principal fue disminuir la mortalidad por cáncer de mama a través de la pesquisa precoz con diagnóstico temprano y, como consecuencia, la entrega de tratamientos oportunos y adecuados. Las principales estrategias del Programa han sido las siguientes:

- Organización de actividades nacionales y locales, integrado al Programa de Cáncer Cérvico-uterino y coordinado con el Programa del Adulto, focalizado hacia mujeres de 35 a 65 años.
- Capacitación de médicos para la Atención Secundaria y Terciaria, y de matronas para las Unidades de Patología Mamaria (UPM) de la Atención Secundaria y para la pesquisa en la Atención Primaria.
- Pesquisa del cáncer de mama en dos etapas :
 - 1) Exámen Físico Mamario (EFM) protocolizado por profesional capacitado (matrona o enfermera en la Atención



*Dr. Octavio Peralta
Departamento de Obstetricia
y Ginecología Hospital Clínico San
Borja-Arriarán, Universidad de Chile*

Primaria) y enseñanza del autoexamen mamario (AEM)

2) Implementar progresivamente, según recursos disponibles, el screening mamográfico en mujeres de 35 a 65 años.

- Tratamiento oportuno de los casos detectados.
- Establecer un sistema adecuado de registros en los tres niveles de Atención que permita conocer y analizar la realidad nacional del cáncer de mama.

Se establecieron como metas a corto plazo aumentar la cobertura con EFM en la Atención

Primaria a mujeres beneficiarias de 35 a 65 años y aumentar de 50% a 70% la pesquisa del cáncer en estados precoces (I y II). La Capacitación de las matronas ha influido favorablemente en la derivación oportuna de los casos sospechosos y en una mejoría notable en la referencia y contrarreferencia de pacientes hacia las Unidades de Patología Mamaria. Los Registros confiables han sido y siguen siendo un desafío importante para el Programa. En la actualidad, alrededor de 93% de los Servicios de Salud ya maneja estos registros, lo que permite resumir algunos de los principales resultados del Programa hasta el año 2001.

Cobertura de Mujeres de 35 a 64 años con EFM Vigente

La cobertura del Examen Físico Mamario protocolizado, realizado por profesionales matronas en la Atención Primaria, ha aumentado paulatinamente desde el comienzo del Programa; 22% en 1997, 40% en 1999 y 42% el año 2000. Información extraoficial señala cobertura mayor de 50% para el 2001. El 77% de las mujeres derivadas desde la Atención Primaria al Nivel Secundario (UPM) son atendidas antes de 30 días de la derivación.

Edad

La incidencia de cáncer de mama aumenta con la edad. Antes de los 20 años su diagnóstico es excepcional. Se ha calculado un riesgo de 1 en 20.000 para mujeres menores de 25 años que se eleva hasta 1 en 9 para mujeres de 85 y más años. Se estima que el riesgo de desarrollar un cáncer de mama entre los 20 y 40 años es de 0.49% y llega a 5.5% entre los 65 y 85 años. En la Unidad de Patología Mamaria del Hospital Clínico San Borja Arriarán se destaca una mayor frecuencia en el grupo de mujeres de 40 a 50 años, edad en que el diagnóstico clínico y mamográfico es difícil por los cambios fisiológicos que ocurren en la mama a esta edad. En dicha Unidad el 65% de los cánceres de mama ocurren en mujeres entre 35 y 65 años.

Estado clínico

En el Taller Ministerial realizado en Octubre del año 2001 se presentaron los datos consolidados reportados por 23 Servicios de Salud (de un total de 28) que corresponden a 1.503 casos de cáncer de mama diagnosticados durante el año 2000 cuya eta-

pificación fue la siguiente: Cáncer in situ = 4%, estados I y II = 63%, Estado III = 27% y Estado IV = 6%. El porcentaje de casos nuevos de cáncer diagnosticado en estados precoces (I y II) ha aumentado paulatinamente. La tabla 1 señala el porcentaje y la evolución en el tiempo de los estados clínicos, considerando el número de Servicios de Salud que aportan los datos cada año y el número de casos de cáncer reportados por año.

TABLA 1
Evolución de estados clínicos en el tiempo según información de los servicios de Salud (Población beneficiaria)

	1995 15 S. Salud N=534	1996 15 S. Salud N=563	1997 19 S. Salud N=870	2000 21 S. Salud N=1.464
Estados I y II	53.0%	56.5%	58.9%	67.6%
Estados III	38.2%	33.7%	33.1%	26.8%
Estado IV	8.8%	9.8%	8.0%	5.7%

Se aprecia en la tabla un evidente aumento del diagnóstico más temprano, en estados I y II y una disminución del diagnóstico del cáncer localmente avanzados (Estado III), lo que se considera un buen resultado inicial del desarrollo del Programa.

Incidencia

Actualmente es posible calcular la incidencia de cáncer de mama en Chile para la población beneficiaria, que representa el 65% de la población chilena, debido al funcionamiento de la notificación obligatoria de los diagnósticos de cáncer. La tabla 2 muestra la incidencia del cáncer de mama en la población beneficiaria chilena expresada en tasas por 100.000 mujeres para los años 1999 y 2000, según datos registrados por 26 Servicios de Salud

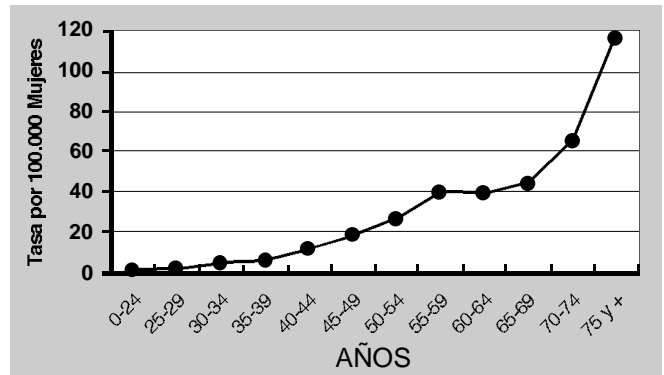
TABLA 2
Incidencia de cáncer de mama en mujeres chilenas beneficiarias en 1999 y 2000, según datos de 26 Servicios de Salud. Tasas por 100.000 mujeres

Edad	Año 1999 Tasa x 100.000	Año 2000 Tasa x 100.000
Mujeres > 15 años	29.0	31.7
Mujeres > 25 años	39.3	41.2
Mujeres > 35 años	52.8	57.6

Mortalidad

La tasa de mortalidad por cáncer de mama se ha mantenido estable en los últimos años entre 12 y 13 x 100.000 mujeres (figura 1), falleciendo anualmente entre 900 y 1.000 mujeres por la enfermedad. La mayor mortalidad ocurre en la Región Metropolitana, Viña del Mar, Arica, Magallanes, Concepción y Bío-Bío con tasas sobre el promedio nacional. La menor mor-

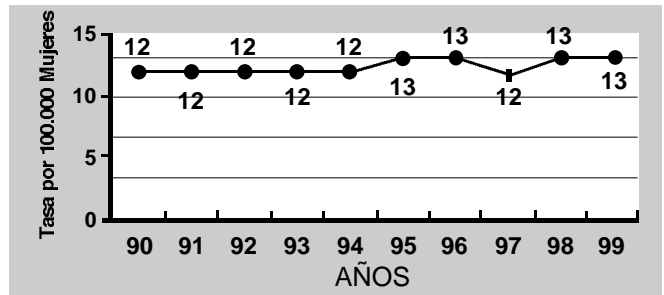
Figura 1
Tasa de mortalidad según grupos de edad Chile, 2000



Fuente: INE/MINSAL

MINSAL-Unidad de Cáncer

Figura 2
Tasa mortalidad por cáncer de mama, Chile 1990 - 2000



Fuente: INE/MINSAL

MINSAL-Unidad de Cáncer

alidad ocurre en Aysén, Atacama y Aconcagua con tasas menores de 6 x 100.000. Si se separa por grupos etarios, se observa un aumento progresivo a partir del grupo de 40 - 50 años (figura 2).

Tratamiento

El Fondo Nacional de Salud financia el tratamiento quirúrgico a través del Programa de Oportunidad de Atención, la Radioterapia curativa y paliativa y la Quimioterapia para etapas I y II a través del Programa de Prestaciones Complejas. A partir del año 2002 se financia también la quimioterapia para los estados III y IV como también la hormonoterapia con Tamoxifeno.

Los principales desafíos del Programa hacia el futuro son los siguientes:

- Mejorar la organización y coordinación
- Mejorar los registros y sistema de informática
- Mejorar y mantener la calidad y oportunidad de la atención
- Financiamiento para un programa de screening mamográfico ■

Mioma Uterino Multinodular en la Peri y Postmenopausia



Dra. Paulina Villaseca Déllano

*Ginecóloga, Departamento de Endocrinología
Facultad de Medicina, Pontificia Universidad
Católica de Chile*

Fisiopatología del Mioma Uterino Multimodular

Los miomas uterinos son tumores monoclonales en cuya fisiopatología están involucradas mutaciones somáticas del miometrio y la interacción de esteroides sexuales con factores de crecimiento. La gran diversidad en el comportamiento clínico de los miomas puede ser reflejo de diferentes anomalías citogenéticas en la mutación somática de la célula miometrial. La diversidad de anomalías citogenéticas podría también determinar diferentes reacciones al efecto de las hormonas reproductivas sobre los miomas uterinos multimodulares (Barbieri RL, 1992; Andersen J, 1995).

La respuesta de los miomas uterinos multinodulares al estímulo hormonal está avalada por la observación clínica de su desarrollo durante la edad reproductiva y su involución en la postmenopausia y en estados hipogonádicos, así como su posibilidad de crecer durante el embarazo. La interrelación entre estrógenos y progesterona sería la que determina esta respuesta; no la acción estrogénica o progestativa aislada. La concentración de estradiol está aumentada en las células miomatosas (Otubu JA, 1982) y éstas han demostrado ser sensibles al estímulo estrogénico en cultivos celulares (Andersen J, 1995). Sin embargo, el pico de actividad mitótica en el miometrio y en los leiomiomas ocurre durante la fase lútea y esta actividad aumenta con la administración de dosis altas de progestinas (Kawaguchi K, 1989; Tiltman AJ, 1985). Asimismo, tanto el uso de agonistas de GnRH como de antagonistas de progesterona (RU 486) se asocia a una reducción del tamaño de los miomas (Murphy AA, 1995).

Hay muchas evidencias bioquímicas e histológicas que apoyan un rol promotor del crecimiento de los miomas inducido por progestinas. Destaco el estudio realizado por Ichimura y cols., quienes correlacionaron la expresión de receptores de progesterona (RP) y de receptores de estrógeno (RE) directamente en tejido miomatoso (obtenido por punción transcervical) con el crecimiento del mioma en cuestión (medido por resonancia nuclear magnética). En 31 mujeres con ciclos menstruales regulares, observaron una gran variación en el crecimiento del mioma estudiado en cada mujer al cabo de un año: -30% a +560% ($x = +31\%$), existiendo significativa correlación positiva del crecimiento tumoral con la expresión de receptores de progesterona y ninguna correlación con la expresión de receptores de estrógeno. Este hallazgo sugiere que la progesterona influye la proliferación del tejido miomatoso más que los estrógenos (Ichimura T, 1998).

La asociación clínica del crecimiento de los leiomiomas con

estrógenos, relacionada a su mayor frecuencia en los años reproductivos y a su empequeñecimiento durante terapia con agonistas de GnRH valida el rol de la progesterona, que también aumenta en cada ciclo menstrual y en el embarazo, y se suprime en la postmenopausia y con agonistas de GnRH. La acción estimuladora de los estrógenos podría explicarse por un aumento de expresión de receptores de progesterona inducido por estrógenos (Brandon DD, 1993; Viville B, 1997).

Mioma Uterino Multimodular en la Peri y Postmenopausia

No existen datos que permitan predecir el momento de aparición del Mioma Uterino Multimodular ni su evolución natural. Sin embargo, existen evidencias respecto a que los miomas se hacen más manifiestos en la perimenopausia e involucionan en la postmenopausia. Cramer y cols. reportan que el 30 – 40% de las mujeres mayores de 40 años presentan miomas uterinos y que éstos se hacen sintomáticos con mayor frecuencia en la premenopausia. Describen que los 45 años es la edad más frecuente de histerectomía debida a miomatosis uterina, ocurriendo el 44% de las histerectomías por miomas entre los 45 y 54 años de edad (Cramer DW, 1992). Por otro lado, estudios anatómo-patológicos han descrito que, en la postmenopausia, los miomas uterinos multimodulares se empequeñecen, observándose una disminución del tamaño celular de la célula miomatosa propiamente tal y, con frecuencia, una degeneración fibrosa de éstos (Cramer SF, 2000; Cramer SF, 1996).

¿Cómo enfrentar el manejo clínico de la mujer climatérica con miomas uterinos multimodulares que requiere sustitución hormonal? No hay evidencias claras que orienten hacia una u otra forma de esquema de sustitución estrógeno/progestativa, debido a que existen muy pocas publicaciones que estudien el comportamiento de los miomas uterinos multinodulares en relación a Terapia Hormonal de Reemplazo (THR), evalúan muestras pequeñas de mujeres con miomas asintomáticos y no tienen grupo control para comparar la evolución con y sin terapia.

Sener y cols. compararon los efectos de dos esquemas hormonales de THR sobre el tamaño de miomas uterinos, en un estudio prospectivo y aleatorizado en 40 mujeres postmenopáusicas con mioma uterino multinodulares asintomática y tamaño tumoral pequeño (<20 mm). Ambos esquemas de tratamiento fueron combinados continuos, uno de ellos con administración transdérmica de estradiol y otro con estrógenos de equino por vía oral; la progestina utilizada fue la misma en ambos grupos, pero en diferentes dosis:

- Estradiol transdérmico 50 mg/día + Acetato de Medroxi Progesterona (AMP) 5 mg/día (n = 22)
- Estrógenos Conjugados de Equino (ECE) 0,625 mg/día + AMP 2,5 mg/día (n = 18)

Los autores muestran que el promedio de volumen de los miomas (medición ecotomográfica) aumentó al cabo de un año en el grupo con estradiol transdérmico, no modificándose en el grupo con terapia oral exclusiva (Sener AB, 1996). Si bien concluyen que la THR transdérmica aumenta el tamaño de los miomas uterinos multinodulares, la diferencia en el efecto de estos esquemas estaría dada esencialmente por la duplicación de la dosis de progesterona, más que por la administración oral o transdérmica de los estrógenos. En este estudio, además de no haber grupo control, en el grupo de mujeres en que se describe el aumento de tamaño "promedio" de los miomas, hubo una sola paciente que triplicó su mioma, hecho que no ocurrió en ninguna otra mujer del estudio; es decir, el análisis de los datos no fue adecuado.

Otra publicación se refiere a un estudio en 240 mujeres con la finalidad de determinar el riesgo de inicio y de progresión de miomas uterinos en relación a diferentes esquemas de THR. El protocolo de estudio es el siguiente:

- 160 mujeres sin miomas
- Valerato de Estradiol (VE2) 2 mg/día oral + Acetato de Ciproterona (AC) 1 mg/día, en esquema monofásico y ciclos discontinuos de 21 días, con 7 días de interrupción (n = 80)
- Estradiol transdérmico 50 mg/día x 21 días + AMP 10 mg/día x 12 días, en esquema secuencial y ciclos discontinuos, con 7 días de interrupción (n = 80)
- 80 mujeres con miomas entre 2 y 4 cm, 40 en cada grupo de tratamiento.

Al cabo de dos años de seguimiento, en las mujeres tratadas con VE2 + AC no aparecieron nuevos miomas ni cambiaron su tamaño los miomas pre-existentes; en las pacientes tratadas con Estradiol parenteral y AMP en esquema secuencial, aparecieron miomas en 4 mujeres (5,4%) y hubo un aumento significativo del volumen ecográfico promedio de los miomas pre-existentes (+ 25%) (Polatti F, 2000). Si bien los autores concluyen que el esquema transdérmico de THR estimula el crecimiento uterino más que el esquema oral, nuevamente enfrentamos un esquema con AMP en dosis altas en relación a la dosis de estradiol administrada por vía transdérmica, aumentando el efecto progestativo proliferativo sobre los miomas. Este estudio sólo permite concluir que la combinación de Valerato de Estradiol con Acetato de Ciproterona no tiene influencia en la aparición y crecimiento de miomas uterinos en la postmenopausia.

Un tercer trabajo muestra que la THR en esquema secuencial continuo (Estradiol transdérmico 50 mg/día + Acetato de Nomegestrol 5 mg/día x 12 días/mes) no aumenta en forma significativa el volumen de miomas uterinos al cabo de un año de seguimiento (Colacurci N, 2000).

Las publicaciones analizadas permiten plantear que la THR interferiría con la involución natural de los miomas uterinos multinodulares en la postmenopausia. Sin embargo, si bien estos tumores no disminuyen de tamaño como sería esperable en la postmenopausia no tratada, crecen poco o no crecen en la mayoría de los casos tratados. No se ha estudiado la forma de sangrado en estas pacientes ni existen trabajos en miomatosis uterina sintomática.

Por otro lado, moléculas que no activarían el tejido uterino como Tibolona, con acción tejido específica, y Raloxifeno, con acción selectiva en el receptor de estrógenos, han sido evaluados respecto a su influencia sobre la miomatosis uterina en la postmenopausia.

Relativo a Tibolona, Gregoriou y cols. reportaron que, mujeres con miomatosis uterina asintomática (n = 66) tratadas con Tibolona 2,5 mg/día, no aumentaron el tamaño de sus miomas al cabo de tres años de seguimiento, incluyendo miomas grandes de hasta 5 cm de diámetro (Gregoriou O, 2001).

En otro estudio, mujeres postmenopáusicas con miomas, tratadas con Tibolona 2,5 mg/día, tuvieron un patrón de sangrado más favorable que aquellas tratadas con THR en esquema combinado continuo: ECE 0,625 mg/día + AMP 5 mg/día (De Aloysio D, 1998). Cabe destacar que la dosis de la progestina indicada en estas pacientes fue el doble de la dosis requerida en relación a la dosis de estrógenos administrada y que el número de mujeres estudiadas fue muy pequeño. Sería de interés contar con estudios más grandes que comparen el efecto de Tibolona versus THR en la evolución del tamaño y sintomatología de los miomas.

Raloxifeno, administrado en dosis estándar (60 mg/día), en un estudio de alta rigurosidad metodológica (prospectivo, aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo), demostró una reducción significativa de volumen uterino y del tamaño de los miomas, en un seguimiento de un año de 70 mujeres postmenopáusicas con miomas uterinos multinodulares (1 - 2 miomas > 2 cm.). En el grupo placebo no hubo cambios respecto a la basal. No hubo diferencias entre el grupo tratado y el grupo placebo en cuanto a la incidencia de sangrado/amenorrea (Palomba S, 2001).

En conclusión, siendo el mioma uterino multinodular una entidad de tan amplia prevalencia en la mujer climática, sorprende la escasa información referente al tratamiento hormonal en la mujer peri y postmenopáusica con miomas. No habiendo estudios comparativos del efecto de la dosis estrógeno/progestina, del impacto de la vía de administración de estrógenos en esquemas comparables entre sí (que utilicen la misma progestina), del efecto de esquemas secuenciales versus esquemas combinados continuos, sólo resta sugerir que la THR no estaría contraindicada en mujeres con miomatosis uterina asintomática, debiendo observarse la evolución en cada paciente individual. La administración de Tibolona en dosis estándar no aumenta el tamaño de los miomas al largo plazo, incluso aquellos de tamaño grande, de manera que también puede indicarse en la postmenopausia con miomatosis uterina. Raloxifeno logra una importante reducción del tamaño de los miomas, pero con igual prevalencia de sangrado que el grupo placebo, pudiendo administrarse en la mujer sin síndrome climatérico que requiere protección ósea. ■

¿Hacen subir de peso los Estrógenos?

Introducción:

Las relaciones entre la obesidad y las hormonas sexuales femeninas son complejas. Tanto la obesidad como las hormonas influyen en el riesgo de enfermedades que afectan a las mujeres postmenopáusicas. La obesidad es siempre causa de preocupación en la mujer ya que experimenta cambios no sólo en lo físico, sino en su vida afectiva. Cuando la mujer ingresa a la postmenopausia muchas de ellas han visto a médicos, nutricionistas y clínicas de adelgazamiento con variados tratamientos y en general pobres resultados. Hay múltiples estudios que muestran que el descenso de los niveles de estrógenos, participan en parte por lo menos, en los cambios del peso, apetito y trastornos metabólicos.



Dr. Carlos León Gómez
Mar del Plata
Argentina

La obesidad es la de riesgo para los trastornos metabólicos, no así la distribución femoroglútea de la premenopausia. Además desaparece el efecto protector de la progesterona que actuaría impidiendo la acción lipogénica de los corticoides por bloqueo de los receptores, los cuales son de gran abundancia en la grasa intraabdominal, acción que el cortisol ejerce por aumento de la actividad de la LPL, lipoproteinlipasa, enzima que permite el ingreso de los triglicéridos para acumularse en forma de ácidos grasos libres en el adipocito. Estudios epidemiológicos han demostrado que independientemente del IMC, la distribución androgénica de la masa grasa está asociada al aumento del riesgo cardiovascular.

Epidemiología de la Obesidad

La obesidad es un significativo y creciente problema de salud en las sociedades occidentales industrializadas, con importantes consecuencias de trastornos metabólicos como son la hipertensión, dislipemias y diabetes II, y aumento de riesgo en algunos tipos de cáncer: mama, colon y endometrio. La prevalencia de sobrepeso u obesidad (IMC > de 25 y 30 respectivamente) en muchas estadísticas muestran ser de un 50 a 60% de la población en los países occidentales. La prevalencia de la obesidad aumenta con la edad alcanzando un máximo entre los 50 y 59 años. El aumento de peso con la edad se asocia con cambios desfavorables en los factores de riesgo cardiovascular.

Distribución de la grasa en la mujer

Antes de la pubertad hay una escasa diferencia en la distribución de la grasa entre niños y niñas, posteriormente con la aparición de la pubertad las niñas requieren tener un 18% de grasa en su composición corporal para poder desencadenar su menarca. Las mujeres premenopáusicas tienen un mayor porcentaje de grasa y de diferente distribución a los hombres, en ellas habrá predominio femoroglúteo (tipo ginoide) a diferencia de los hombres en que la acumulación es abdominal (tipo androide). A través de la vida se estima que el metabolismo basal disminuye un 2% por década, lo que significaría kilos de aumento suponiendo que realizaran igual dieta y actividad física que en décadas anteriores, hecho que no ocurre frecuentemente, por lo que observamos una doble causa del aumento de peso que presentan las mujeres que ingresan a la postmenopausia: cambios en su metabolismo basal y en sus hábitos, en general con un aumento en su dieta y menor actividad física. Al ingresar a su postmenopausia, se producen cambios en la composición del cuerpo y redistribución de la grasa, pasando ésta de ser de tipo femoroglúteo a una distribución abdominal, androide, y una disminución del tejido óseo. (Florence A. Trémolliers, Am. J. Obstet. Gynecol, Volumen 175, Number 6). Numerosos estudios muestran que en la mujer postmenopáusica hay un incremento progresivo del IMC, del diámetro de la cintura por acumulación de grasa visceral, lo que trae como consecuencia aumento del riesgo cardiovascular ya que esta grasa vis-

Características de Obesidad Androide y Ginoide

La mujer premenopáusica presenta un mayor número de adipocitos y de mayor volumen en comparación al hombre en la región femoroglútea. Las mujeres con obesidad androide presentan un incremento de testosterona, androstenediona con el aumento de la aromatización periférica a estradiol y estrona respectivamente, disminución de la SHBG (globulina transportadora de hormonas sexuales) e hiperinsulinismo por disminución del clearance hepático de insulina, por lo cual hay mayores posibilidades de intolerancia a la glucosa y consecuentemente de diabetes II. Hay indicios de que la hiperinsulinemia actúa sobre el ovario para el aumento de la producción de testosterona. En este tipo de distribución androide hay hipertrofia de los adipocitos, a diferencia del tipo ginoide en que predomina la hiperplasia de los adipocitos.

La obesidad ginoide es metabólicamente estable, no insulinoresistente, con aumento de la actividad de la LPL a nivel femoroglúteo. Esta situación se revierte con la caída de los estrógenos en la postmenopausia. Los datos disponibles sugieren que los distintos fenotipos de obesidad, ginoide y androide, están asociados a los cambios hormonales de la pre y postmenopausia.

Influencia de la TRH en la Obesidad

En el estudio PEPI de 3 años de duración, el aumento de peso fue significativamente menor en las mujeres con TRH en comparación con el grupo placebo. Hay estudios con valoración de la distribución de la grasa mediante DEXA (Christopher J. Ley, Am. J. Clin Nutr. 1992; 55: 950-4) ya que el diámetro de la cintura no puede diferenciarse entre la grasa visceral y la subcutánea; los resultados muestran un aumento significativo de la grasa visceral en el grupo sin TRH. En el Estudio NHANES I, un 28% de las mujeres sin TRH tenían un IMC > de 29.5 en comparación con un 15.4% de las pacientes con TRH. En el estudio de Rancho Bernardo realizado con 671 mujeres de 64 a 94 años con un seguimiento de 15 años, mostró que el uso continuo o intermitente de TRH no se asociaba a ganancia de peso ni obesidad androide, que es comúnmente observado en las mujeres postmenopáusicas. (Donna Kritz-Silverstein, JAMA, January 3, 1996-Vol 275, N° 1). Hay trabajos que muestran que la TRH previene el

incremento de grasa visceral en la postmenopausia pudiendo, en parte por lo menos, explicar la disminución de riesgo cardiovascular. (Jens Haarlo, *Metabolism*, Vol.40 N° 12, 1991 pp 1323-6) A la obesidad androide se la reconoce como un factor de riesgo independiente de la enfermedad, cardiovascular.

Se han detectado receptores para estrógenos en los adipocitos. Se demostró en la mujer premenopáusica tener mayor actividad lipolítica en el tejido graso abdominal y mayor actividad de la LPL en la grasa femoroglútea y en la postmenopausia con la disminución de los estrógenos se altera este mecanismo. La LPL se encuentra intracelularmente en el adipocito y extracelularmente sobre el endotelio vascular adyacente.

Menopausia, Obesidad y Patologías Asociadas

La obesidad en el hombre y la mujer está asociada con varias anomalías de las hormonas sexuales, con aumento de los andrógenos e incremento de la conversión periférica en estrógenos; además una disminución de SHBG (globulina unida a esteroides sexuales) con el consiguiente aumento de hormonas libres, biológicamente activas. (Kirschner, *J. Clin. Endocrinology Metab.* 70; 473-479, 1990). Los datos disponibles sugieren que los diferentes fenotipos de obesidad están asociados con diferentes situaciones de los niveles hormonales. La obesidad androide está asociada con el aumento de la producción de insulina y disminución del clearance hepático de la misma. Hay evidencias que el aumento de insulina puede aumentar la producción de testosterona del ovario.

El peso corporal presenta una asociación positiva con el riesgo cardiovascular. En el NHANES I, las mujeres de 65 a 74 años con un IMC > de 29, experimentaron un aumento del 50 % en el riesgo de enfermedad coronaria, en comparación con un IMC < de 21. En el Nurses Health Study el aumento de IMC > de 29 se asoció con un incremento de 3 veces del riesgo de un primer infarto mortal o no mortal. En el Framingham Study el peso relativo presentó una asociación independiente con el infarto de miocardio en el seguimiento de 26 años. Kristensen ha demostrado que el uso a largo plazo de TRH previene el incremento del peso, indicando entonces que el estrógeno juega un rol en el metabolismo del tejido adiposo (*Journal of Endocrinology* 1999, 163; 55-62).

Las pacientes obesas, especialmente del tipo androide, presentarán mayores posibilidades de insulino resistencia, diabetes tipo II, dislipemias e hipertensión llamado Síndrome Polimetabólico o de Reaven, con importantes consecuencias cardiovasculares, siendo ésta la principal causa de mortalidad en los países industrializados. La importancia clínica de pérdida de peso, produce beneficiosas consecuencias, con una disminución de 1 y 2 mm de hg de tensión sistólica y diastólica por cada 1% de pérdida de peso. Se estima que por cada kilogramo que se pierda, se reduce un 1% el colesterol.

Se ha podido observar cómo la obesidad es un factor de riesgo para el carcinoma de mama, predominantemente en la postmenopausia, en que un posible mecanismo sería por un aumento de los ácidos grasos libres y de TNF los cuales participan en la patogénesis de la insulino resistencia. El hiperinsulinismo tendría una acción proliferativa en lesiones mamarias, como carcinoma in situ, aumentando entonces el riesgo de carcinoma invasivo. (Stoll

BA. *Int. J. Obes. Relat. Matab. Disord* 2000 May;24(5):527-33). Esta asociación positiva entre el peso corporal y el riesgo de cáncer de mama ha sido también demostrada por el Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, al analizar 51 estudios epidemiológicos con un total de 52.705 mujeres con cáncer de mama y 108.411 sin la patología, concluyendo que el riesgo de cáncer de mama aumentaba en un 3.1% por cada punto de aumento de IMC (kgr/m²). El riesgo de cáncer de mama disminuye gradualmente a medida que pasa el tiempo desde la menopausia. Sin embargo, esta relación es más notable en las mujeres con un IMC < 25 La obesidad se asocia también a presencia de várices, artrosis de rodillas y a litiasis vesicular, ésta por su hipercolesterolemia.

La obesidad androide se relaciona a un "mejor pronóstico" para la pérdida de peso que en la obesidad ginoide ya que las características de la grasa visceral, presenta un mayor turnover de lípidos que permiten mayor "movimiento" de las grasas, lo cual no ocurre con la grasa femoroglútea.

El riesgo de osteoporosis disminuye en la obesidad y se debería a la mayor cantidad de estrógenos circulantes por conversión periférica; además hay una disminución de la SHBG que se relaciona inversamente con la DMO, debido a la elevación de los estrógenos libres, ejerciendo su efecto antirresortivo óseo.

En relación a la apnea del sueño, ésta aumenta su prevalencia en pacientes obesos. Un estudio multicéntrico ha encontrado que la apnea del sueño en la mujer está asociada con la postmenopausia y la obesidad, y que la TRH reduce el riesgo de esta patología de un 2.7% a un 0.6%.

Menopausia y gasto energético

Durante la postmenopausia existe una disminución del metabolismo basal y debido a que éste representa del 65 a 70% del gasto energético diario, pequeñas variaciones tienen importantes repercusiones en el peso corporal, pudiendo traducirse en aumentos de 3 a 4 kgrs. anuales. Diversos estudios demuestran que esta disminución acentuada del metabolismo basal tiene una relación mayor con la cantidad de años de la menopausia, que la edad por sí misma. Por otra parte se ha demostrado que la masa magra disminuye en esta etapa de la postmenopausia y este es un importante factor del gasto energético y por lo tanto la disminución del tejido metabólicamente activo como es el tejido magro contribuye a bajar aún más los requerimientos energéticos. Entonces la disminución del gasto energético en la postmenopausia, sumada a la habitual disminución de la actividad física y aumento de consumo de calorías, llevan tan frecuentemente a un aumento del IMC. Por todo esto, la dieta, la actividad física y la TRH ayudan a mitigar los efectos negativos que puede tener la menopausia sobre el metabolismo basal, redistribución grasa, patrón lipídico, insulinoresistencia y los consiguientes riesgos cardiovasculares.

Estrógenos, leptina y neuropéptido Y

En el ciclo ovulatorio se ha observado que la ingesta es menor alrededor de la ovulación, cuando el estrógeno presenta mayores niveles. Hay estudios que mostrarían la influencia de los estrógenos sobre la ingesta mediante la acción de éstos sobre el SNC, incluyendo los núcleos ventromedial y paraventricular del hipotálamo. Hace poco que se ha descubierto el gen productor de lep-

tina en el adipocito, la cual juega un rol significativo en la ingesta, gasto energético y posiblemente en el eje reproductor en que podría participar en el desencadenamiento de la pubertad y en el mantenimiento de este eje. En el trabajo de Darrell W. Brann (Steroids 64. 1999; 659-663) mostraron que en ratas ob/ob con mutación del gen ob, produciendo una proteína no funcional de leptina, presentaron alteraciones metabólicas con una obesidad mórbida, hiperfagia y fracaso en la reproducción. El tratamiento de estas ratas con leptina recombinante produjo una pérdida de peso y retorno total a su capacidad reproductiva; este efecto no se observó cuando disminuyeron de peso por dieta restrictiva, sugiriendo que la leptina juega un rol importante en la reproducción. Estudios en ratas muestran que la leptina actúa como un factor de señal del tejido adiposo para informar al cerebro acerca de la cantidad de energía acumulada en el cuerpo y entonces participaría en el apetito. El agregado de progesterona no mostró aumento de leptina. Se ha demostrado que las mujeres presentan mayores niveles de leptina que los hombres, explicable por los mayores depósitos de masa grasa, pero posiblemente también por los esteroides sexuales. Se sabe que las mujeres premenopáusicas tienen mayores niveles de leptina que las postmenopáusicas y que estos niveles aumentan con la TRH., (Dildar Konukoglu, Maturitas 36-2000; 203-206) lo cual sugiere que los estrógenos participan en la producción de leptina.

El NPY es producido en el núcleo arcuato del hipotálamo pre-

sentando éste proyecciones a otras áreas del SNC, participando en la estimulación de la ingesta, siendo un potente orexígeno. En estos sitios del SNC se encuentran células target para los estrógenos y se ha constatado la disminución selectiva de NPY en el núcleo paraventricular con la administración de estrógenos. (J. J. Bonavera, Endocrinology, 134; 2367-2370, 1994) Microinyecciones de NPY en el núcleo paraventricular en ratas induce a un incremento de la ingesta. Kalra y col. han sugerido que el estrógeno puede inhibir el NPY en el núcleo paraventricular provocando un efecto anorexígeno. Sin embargo, este efecto sería secundario a un incremento de la leptina, por lo cual se investigó si el estradiol pudiese regular el gen leptina sabiendo que existen receptores de estrógenos en los adipocitos.

Comentario final

Es muy frecuente que los ginecólogos tengamos grandes dificultades con la prescripción de la TRH en nuestras pacientes al ingresar a la postmenopausia, en parte por el gran temor a que esta terapia pueda afectar en su peso y ser "responsable" de un aumento de su ya establecida obesidad o la aparición de ésta. Si bien no se sabe con precisión la magnitud del beneficio de la TRH en el peso corporal, se estima que este efecto no se debe solamente al estilo de vida más saludables que muchas de las usuarias tienen, sino también a la TRH por sí misma, con el consiguiente beneficio para el riesgo de trastornos metabólicos que presentan las mujeres postmenopáusicas obesas. ■

Apoyando desde siempre la
labor de la SOCIEDAD...

MERCK

Ferré / Gerbasi

LABORATORIOS

NOVARTIS

PHARMACIA

Lilly

LABORATORIOS

EVISTA

SCHERING

CLIANE

Granon

Wyeth

LABORATORIOS

Cooperativa

Cooperativa

PHARMACIA

Manejo Médico de Evidencias e Incertidumbres: Monografía Internacional de Postura sobre Salud Femenina y Menopausia



*Dr. Patricio Contreras Castro
Endocrinólogo
Clínica Alemana de Santiago*

Una Monografía que Deberemos Conocer

El 22 de Marzo de 2002 el Profesor Rodolfo Paoletti, Presidente de la Fundación Giovanni Lorenzini de Milán, presentó la monografía a la que alude el título de este artículo (International Position Paper on Women's Health and Menopause, IPPWHM) en la Segunda Conferencia Anual de la ORWH (Office of Research on Women's Health del NIH). La conferencia aludida (From Estrogen Receptors to Management of Menopause) fue de gran nivel y puede ser vista y oída en línea en: <http://videocast.nih.gov/PastEvents.asp?c=11>. El Dr. Paoletti presentó allí la preparación del IPPWHM, un esfuerzo conjunto de su Fundación y del ORWH del NIH. La IPPWHM es una monografía de 13 capítulos en la cual participaron 28 médicos y científicos básicos de EE.UU. (19), Italia (3), Suecia (3), Suiza (1) y Australia (2). Nanette K Wenger (cardióloga) presidió el panel y editó la monografía y co-presidieron y co-editaron los Drs. Rodolfo Paoletti (Italia), Claude JM Lenfant (EE.UU.-NIH) y Vivian W. Pinn (EE.UU.). Durante la celebración de la conferencia aludida se liberó el Capítulo 13 de la Monografía, titulada Best Clinical Practices, escrita por Elizabeth Barrett-Connor, Susan Hendrix y Bruce Ettinger. Este capítulo ya fue distribuido por correo electrónico a nuestros Socios con sus cuotas al día. El resto de los capítulos será publicado en Junio de 2002 por el National Heart, Lung and Blood Institute del NIH. Esta monografía trata de poner la información sobre la salud de la mujer en la menopausia en un solo reporte que pueda ser usado por todos los médicos del mundo. Los autores toman distancia de los estudios epidemiológicos de observación y se asilan en los hallazgos encontrados en estudios prospectivos y controlados con placebo, en los cuales los pacientes son asignados al azar a placebo o tratamiento. Estos estudios son considerados actualmente el patrón de oro en investigación médica y se consideran superiores a los estudios observacionales, en los cuales es el propio paciente el que decide tratarse, produciéndose lo que se ha llamado el sesgo del usuario saludable. Así, los beneficios esperables de la THR serían -en la realidad- mucho menores que los que sugerían los estudios epidemiológicos de observación.

¿Estudios Observacionales: Sesgo Positivo para la THR?

Se postula, por parte de los proponentes de la Medicina Basada en Evidencia, que los tratamientos usados en medicina deben haber sido probados en ensayos controlados, prospectivos y con asignación aleatoria de sujetos a placebo o tratamiento. Se afirma que los estudios observacionales han pintado un cuadro rosa falso respecto de los beneficios de la THR, ya que las mujeres que optan por usarla son más sanas y tienen mejores hábitos que las mujeres que optan por no tratarse (el sesgo de la usuaria saludable). La Dra. Pinn por ejemplo, ha dicho a los periodistas que los médicos han creído por años que la THR podría prevenir la enfermedad coronaria y los accidentes vasculares y que ayudaría a prolongar la vida, pero que los estudios controlados estarían demostrando que estas maravillas no se sostienen bajo escrutinio científico riguroso. La Dra. Wenger dijo asimismo que es sorprendente que sólo después de más de medio siglo de THR recién estemos obteniendo evidencias científicas más rigurosas a partir de estos estudios controlados; también afirmó -refiriéndose al HERS- que la THR, en vez de proteger de los infartos y los accidentes cerebro-vasculares, aumentaba estos riesgos. Incluso el primer año el riesgo de infarto aumentó un 50% en pacientes coronarias con THR. Refiriéndose al WHI, un estudio prospectivo con 27.000 pacientes —la mayor parte no-coronarias al comienzo del ensayo— que se terminará el 2006, dijo que los primeros 3 años mostraron un leve aumento en infartos, accidentes vasculares encefálicos y embolías pulmonares en las usuarias de THR. Se refirió a un tercer estudio prospectivo, que no nombró, que no mostró beneficios los primeros 2,8 años pero sí un aumento a más del doble en el riesgo de accidente cerebro-vascular en los primeros 6 meses. Mencionó también que la American Heart Association advirtió que las mujeres no deberían ver la THR como un medio preventivo de enfermedad coronaria y que las estatinas eran una alternativa mucho mejor que los estrógenos orales para este fin. Sólo reconoció que los estrógenos previenen la pérdida de hueso que acompaña la menopausia y puso en duda el beneficio de éstos sobre la continencia uri-

naria. La Dra. Deborah Grady, epidemióloga de San Francisco, una de las autoras de las normas de THR del American College of Physicians en 1992, llegó a decir que si bien en esa época pensaba que la THR debiera usarse en toda mujer por razones preventivas, salvo en las de alto riesgo de cáncer mamario, ahora pensaba que debía prescribirse sólo en las mujeres que presentan síntomas y que su mayor preocupación actualmente era como "destetar" las pacientes de la THR. Más aún, afirmó, es muy preocupante que 20 millones de usuarias de THR en EE.UU. reciban hormonas con efectos colaterales de importancia sin pruebas definitivas de su utilidad.

¿No sirven los Estudios de Observación?

La glorificación de los estudios prospectivos, dobleciego y aleatorizados no es compartida por todos. Muchos epidemiólogos dicen que los estudios de observación no son investigaciones triviales y que de ninguna forma se podría prescindir de ellos, ya que muchas veces —la mayoría, en verdad— constituyen la única forma éticamente aceptable de estudiar la respuesta a medicamentos en seres humanos. Es cierta la existencia del sesgo saludable de las usuarias de THR en los estudios de observación —son más delgadas, comen mejor, fuman y beben menos y hacen más ejercicios que las no usuarias— pero los expertos estadísticos han tomado en consideración esas diferencias para llegar a las conclusiones de dichos estudios. Sin embargo, el hecho es que las conclusiones de los estudios prospectivos y controlados con frecuencia son diferentes de las obtenidas en los estudios de observación. Los estudios controlados no son infalibles, por otra parte. Por ejemplo, Richard Peto, un epidemiólogo de Oxford, recordó que un estudio pequeño controlado y prospectivo concluyó que la vitamina E protegía las coronarias, como mostraban estudios no controlados de observación. Pero muy recientemente un estudio prospectivo mucho más grande demostró lo opuesto. Sabido es que las participantes en el estudio HERS mantuvieron los otros medicamentos fuera de los estrógenos (estatinas y anti-hipertensivos entre ellos) para proteger las coronarias, lo que puede haber contribuido a oscurecer los resultados.

¿Que hay de las Pacientes que Reciben THR?

Cada vez resulta más claro que las pacientes con alta adhesividad a la THR constituyen un grupo muy especial: se preocupan mucho por su salud y ejecutan acciones que promueven su buen estado de salud, como comer menos y más sano, hacer ejercicios, beber y fumar menos, etc. De modo que es posible que sea el tipo de persona que recibe la THR el factor más importante en el éxito de ésta, superior aún a los efectos de los medicamentos específicos. Así, los estudios de observación estarían mostrando un lado de la verdad y los estudios prospectivos controlados, otro.

¿Qué hay de los Médicos que Prescriben THR?

En la vida real el médico tienen muchas más incertidumbres que evidencias y no puede practicar una Medicina Basada en la Evidencia, teórica y adocenada. Su cartografía es incom-

pleta y debe recurrir a una adivinanza educada para decir qué hacer en muchos casos. El buen médico sabe que equivocarse eventualmente es inevitable en esta situación. No puede esperar a tener todas las evidencias para actuar ni evitar correr riesgos. Tiene la paciente al frente y debe transmitirle lo que se sabe y también lo que es dudoso, haciendo que la paciente misma sea parte del proceso de decisión. Es claro que la prolongación en el tiempo (~35 años) del hipostrogenismo que provoca la menopausia tiene consecuencias desastrosas sobre el hueso, el aparato cardiovascular, el trofismo urogenital y las funciones del sistema nervioso central. Es también claro que la decisión de no ofrecer THR es aceptar las consecuencias de la menopausia no tratada y no está bien fundamentada en ausencia de contraindicaciones formales. Es menos claro sin embargo, en qué medida la THR puede prevenir y/ o tratar las consecuencias de la menopausia no tratada. La decisión de mantener la THR en una paciente en particular es revisable en forma permanente.

¿Podemos Encontrar la Verdad?

Sin duda la inteligencia humana es limitada, entre otras cosas por la limitación de nuestros sentidos. La verdad en principio, es una sola, pero con frecuencia es mucho más compleja que lo que esperamos. Una escala de grises infinitos separa el blanco del negro. Aquellos que hemos sido médicos por largo tiempo ya, hemos visto el derrumbe de verdades basadas en grandes estudios controlados. El UGDP, un estudio sobre el tratamiento de la diabetes con hipoglicemiantes, concluyó a fines de los años 70 que éstos producían un exceso de muertes cardiovasculares. Los médicos norteamericanos decidieron que el diabético que no se controlaba con dieta sola debía usar insulina. El uso de insulina en pacientes hiperinsulinémicos de partida (diabéticos tipo 2, generalmente obesos) provocó un severo agravamiento de la obesidad, exacerbación de la resistencia insulínica, deterioro metabólico y mayor requerimiento de insulina. Este círculo vicioso pronto llevó a la conducta descrita a una reducción al absurdo ya que el tratamiento de los pacientes se hizo inmanejable y se debió volver al uso de los medicamentos orales. Para hacerlo simplemente se dijo que el UGDP tenía errores de diseño. La verdad suele ser compleja y muchas veces difícil de asimilar. A veces, el mejor método de investigación conduce a resultados absurdos y métodos mucho más simples resultan ser superiores. Lo realmente relevante es que hay un grupo importante de médicos que tenemos como norte colaborar a la salud de la mujer después de la menopausia. Qué instrumentos farmacológicos usemos, hormonales o no, es menos relevante. La THR ha sido, es y seguirá siendo, por largo tiempo, un tratamiento controvertido y polémico. Lo que no podemos perder de vista es que la prolongación de la vida más allá de la menopausia es un hecho artificial, con consecuencias deletéreas para la salud, como resultado del hipostrogenismo prolongado en el tiempo. Sólo artificialmente -probablemente farmacológicamente- podremos balancear esta situación para asegurar una vejez digna y saludable a nuestras mujeres. ■

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. Eventos de Enfermedad Cardiovascular durante 6.8 años de Terapia Hormonal de Reemplazo.

Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow up (HERS II) Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. JAMA 2002;288:49-57

Abstract

El objetivo del HERS II fue determinar si la reducción del riesgo observada en los últimos años del HERS persistía y resultaba en una reducción global del riesgo de eventos de EC al continuar el estudio por un período adicional.

El estudio HERS fue aleatorio, ciego, controlado por placebo y duró 4.1 años; posteriormente se hizo un seguimiento por 2.7 años (HERS II) pero sin mantener la condición de doble ciego. En total hubo 2763 mujeres ingresadas al estudio HERS; de ellas, 2321, que corresponden al 93% de las sobrevivientes, dieron su consentimiento para continuar el estudio HERS II.

Resultados: No hubo disminución significativa en la tasa de eventos de EC o eventos cardiovasculares secundarios (revascularización coronaria, hospitalización por angina inestable o insuficiencia cardíaca congestiva) en las mujeres que recibieron THR en estudios HERS y HERS II. El riesgo relativo no ajustado de eventos coronarios fue de 0.99 (0.81-1.22) en HERS y de 1.00 (0.82-1.14) en HERS II. Estos RR no cambiaron al ajustar las tasas o al restringir el análisis a aquellas mujeres que adhirieron al tratamiento.

En conclusión: La disminución de eventos coronarios en los últimos años del grupo con THR en el estudio HERS no persistió durante los años adicionales de seguimiento en el HERS II. Después de 6.8 años de tratamiento, la THR no reduce el riesgo de eventos coronarios en mujeres con EC establecida. Por ello, la THR no debe ser utilizada para reducir el riesgo de eventos coronarios en mujeres que son portadoras de enfermedad coronaria previa.

Análisis crítico

Queda claro del estudio HERS y HERS II que la THR no tiene cabida en prevención secundaria de enfermedad coronaria. La posibilidad que se planteó inicialmente en el HERS –de aumento de eventos al inicio y reducción progresiva y significativa en los años siguientes– no se comprueba en la prolongación del estudio (HERS II).

Si bien el esquema utilizado no fue a nuestro juicio el más adecuado a la luz de los conocimientos actuales, (dosis altas de estrógenos para el grupo etario de las pacientes, esquema combinado continuo, uso de medroxiprogesterona en vez de progestinas más inocuas metabólicamente), el resultado del HERS y HERS II echan por tierra, al menos por ahora, los resultados de los múltiples estudios observacionales que creían ver beneficios de la THR en pacientes con enfermedad coronaria establecida. Lo interesante es que la THR no se asoció a incremento del riesgo coronario, como sí fue el caso del estudio WHI, que utilizó el mismo esquema terapéutico en prevención primaria de enferme-

dad coronaria. Las razones para este resultado disímil aún se desconocen.

Como corolario, el conocimiento actual descarta el papel de la THR como arma útil en prevención primaria o secundaria de eventos coronarios. El uso de estatinas y aspirina, en cambio, tienen un lugar bien asentado en este campo.

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

2. Factores modificables y no modificables asociados a la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas: resultados del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994.

Snelling AM, Crespo CJ, Schaeffer M, Smith S, Walbourn L. J Womens Health & Gender-Based Med 2001;10:57-65.

Abstract

En esta revisión de los datos obtenidos del Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988-1994, los investigadores examinaron una muestra de 1953 mujeres postmenopáusicas que nunca habían recibido estrogénoterapia de reemplazo para determinar que factores de riesgo se asocian con osteoporosis en esta población de pacientes. Se utilizó la medición de la densidad ósea del fémur para determinar la condición de osteoporosis. Los factores de riesgo seleccionados fueron edad, raza, educación, índice de masa corporal (BMI), actividad física, ingesta de calcio, e historia de osteoporosis de la madre. Los factores de riesgo relacionados significativamente con menores tasas de osteoporosis fueron la participación en actividad física moderada (tres a cinco veces por semana) e índice de masa corporal (BMI).

Entre los factores de riesgo no modificables, la edad avanzada, la raza (no-hispanicas blancas), y la historia familiar eran todos fuertes predictores de osteoporosis.

Análisis crítico

Este estudio es un aporte útil a la literatura médica más reciente, con una muestra grande a nivel nacional, que incluye un muestreo de grupos étnicos minoritarios, lo que permite un adecuado análisis y conclusiones. El énfasis en los factores modificables asociados con osteoporosis refuerza la importancia de la educación a las pacientes en la edad media de la vida y apoya la necesidad de los médicos para hacer prevención estimulando el ejercicio moderado y la corrección del índice de masa corporal (BMI).

Sin embargo, el estudio no encontró una relación significativa entre el consumo de calcio y osteoporosis, aunque los autores consignan que podría atribuirse a limitaciones en los datos personales aportados por las pacientes.

Dr. Oscar González Campos

Señor
Presidente Sociedad Chilena de Climaterio
Dr. Patricio Contreras
Presente.

Apreciado Patricio:

Estuve viendo la pagina Web de la sociedad Chilena de Climaterio y me ha parecido muy productiva, más aún me sorprendió la cantidad de información científica que Uds. están produciendo sobre el tema.

Sería importante, y te lo ofrezco, hacer links con nuestra Revista Colombiana de Menopausia, la cual se presenta en la web en la dirección www.encolombia.com y en la parte dirigida a medicina puedes llegar a nuestra revista.

Pienso que desde FLASCYM, se ha hecho mucho en Latinoamérica y la invitación es para que trabajemos en equipo. Atentamente,

DR. FABIO SÁNCHEZ
 Presidente
 Asociación Colombiana de Menopausia

Doctor
Oscar González Campos
Sociedad Chilena de Climaterio
Santiago de Chile.

Estimado Oscar:

He recibido "Efectos Biológicos de la Tibolona" el último libro de la Sociedad Chilena de Climaterio, publicado por tí y por el Dr. Eugenio Arteaga.

Permíteme que los felicite efusivamente, tanto por su presentación cuanto por su contenido. No recuerdo una forma tan didáctica y original de estimular el interés de los clínicos por la menopausia, subespecialidad que necesita cada vez más inversión.

Tengo entendido que este libro se publicará pronto en Perú y estoy seguro que ya se ha constituido en un aporte de mucha utilidad para los médicos chilenos y de latinoamérica en general. Como Profesor Universitario puedo afirmar que un texto como éste, junto a libros chilenos como "Menopausia y Longevidad", son aportes de gran utilidad para el postgrado y le otorgan a la Sociedad Chilena de Climaterio un sitio de renombre a nivel internacional.

Un abrazo cordial,

DR. ROLANDO CALDERÓN V.
 Profesor de Endocrinología
 Facultad de Medicina
 Universidad de San Marcos
 Apartado Postal 27-0259
 Lima, Perú

Señor
Presidente Sociedad Chilena de Climaterio
Dr. Patricio Contreras Castro
Presente.

Estimado Dr. Contreras:

Deseo felicitarlos por el Boletín de la Sociedad Chilena de Climaterio, que es un registro magnífico de las actividades de post grado que realiza esta Sociedad.

Todos conocemos las dificultades que implica publicar y mantener actualizada una revista, manteniendo la excelencia en la elección de los temas, en el rigor de los artículos de resumen; en ofrecer un calendario detallado de los cursos y congresos; y reseñas sobre los últimos libros dedicados a esta área tan especializada de la medicina.

Continúen manteniendo el esfuerzo que significa poder lograr una publicación, tan leída, de este tipo. Saluda atentamente a usted,

DR. JORGE LÓPEZ CONTRERAS
 Ginecólogo
 Hospital Clínico Universidad de Chile

Señor
Presidente Sociedad Chilena de Climaterio
Dr. Patricio Contreras Castro
Presente.

Estimado Señor Presidente:

Con mucho agrado he recibido el último número del Boletín de la Sociedad Chilena de Climaterio que se encuentra bajo una dirección y con un Comité Editorial de muy alta calidad científica, lo que asegura su éxito. ¿Por qué, como he dicho antes, no hacer un augurio de que en el futuro cercano se convierta en la Revista Chilena del Climaterio?

Lo he revisado con una mirada crítica y puedo decirle que, además de tener una diagramación muy ágil, su contenido distingue a los autores con artículos muy actuales, escritos de un modo que facilitan la recepción del mensaje.

Mis mejores deseos para la Sociedad Chilena del Climaterio y su Boletín; y mis más sinceras felicitaciones a su Director Dr. Oscar González Campos, solicitándole que extienda la misma a los Editores y a su Comité Editorial.

PROFESOR DR. SAMOEL SOIHET
 Fundador y Ex Presidente Sociedad Peruana de Climaterio
 Carlos Porras Osoreo 370 Lima 27. Perú.



EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LA TIBOLONA

Editorial Bywaters. Santiago, Chile. 2002
Editores: Dr. Oscar González Campos
Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

Este nuevo libro, del grupo Ediciones de la Sociedad Chilena de Climaterio, aporta en un muy cuidado formato, antecedentes de investigación básica, epidemiológicos, históricos, clínicos y terapéuticos, tanto de países americanos como europeos, en el importante objetivo de contribuir al conocimiento y adecuada utilización de la tibolona, droga proveniente del noretinodrel y de investigación original de Organon, Holanda. Es un texto sugerente que logrará interesar al lector, exponiendo claramente las cuestiones ya resueltas o en vías de solución; y planteando con igual claridad las dificultades que ofrecen los muchos problemas hoy pendientes, dificultades que son el mejor estímulo para la investigación futura. La conducta médica frente a los efectos de la tibolona ha cambiado radicalmente en los últimos años y en muchos aspectos, forzando a clínicos de distintas especialidades a una revisión profunda de las normas aceptadas. Para ello, esta publicación entrega en forma excelente, bases fisiológicas y de tratamiento en una forma resumida y comprensible para los médicos no especialistas y en formación. Tenemos que considerar que en el desarrollo de una molécula tan particular, y con los datos que aporta este tratado sobre farmacocinética, eficacia y seguridad, la tibolona logrará su ubicación correspondiente en el arsenal farmacológico, ampliando el rango de opciones disponibles para las mujeres postmenopáusicas, segmento en que el cumplimiento a largo plazo todavía es pobre. ■



URODYNAMICS. MADE EASY

W.B. Saunders Company. London, England. 2002
Editores: Dr. Christopher R. Chapple
Dr. Scott A. MacDiarmid

Publicado en Inglaterra, este es un tratado que, junto con proporcionar una visión panorámica, logra ofrecer una visión de conjunto del estado actual en el diagnóstico y en las intervenciones de tratamiento médico de las patologías específicas relacionadas con la incontinencia urinaria de esfuerzo y la urgeincontinencia, tan frecuentes en la mujer postmenopáusica. Como dice el propio Dr. Chapple en el prólogo, "este libro pretende disipar la imagen que la urodinamia es un problema complejo": y que la urodinamia no es otra cosa "que el estudio de la relación entre el flujo y la presión durante el almacenamiento y transporte de orina en el tracto urinario". Este planteamiento origina el nombre del libro, que en diez capítulos aporta un material de referencia actualizado y de gran utilidad no sólo para el urólogo, sino para los clínicos en general. Junto con ello, la unidad temática de cada capítulo, que sobrepasa los límites de la especialidad de sus autores, promueve, a nivel de los colegas, la importancia de considerar la incontinencia urinaria en forma multidisciplinaria. Así, se exponen y confrontan, la experiencias adquirida desde distintas perspectivas, renovando en determinadas materias su actualidad, y haciendo hincapié en los aspectos útiles para su manejo en la práctica clínica. ■

Santiago, Chile

Abril 19-20, 2002
II Congreso Sociedad Chilena de Climaterio
Hotel Holiday Inn Crowne Plaza Santiago
Informaciones:
Teléfono: 562- 354 3095

Santiago, Chile

Julio 15 - 18, 2002
Curso Postgrado Ginecología en Edades Extremas
Facultad de Medicina Universidad de Chile
Auditorio Julio Cabello
Informaciones:
Teléfono: 562- 678 8208

Osorno, Chile

Agosto 8 - 9, 2002
II Jornadas "Enfoque integral de la Patología Mamaria"
Servicio de Salud Osorno
Informaciones:
Teléfono: 5664- 259160

Berlin, Alemania

Junio 10 - 14, 2002
10th World Congress on the Menopause,
Informaciones:
Teléfono: 440/442-7550
Fax: 440/442-2660

Oslo, Noruega

Junio 30 - julio 5, 2002
18th UICC International Cancer Congress
Teléfono: 46 8 459 66 00
Fax: 46 8 661 91 25

Córdoba, Argentina

Julio 27 - 30, 2002
5º Congreso Argentino de Climaterio
Informaciones: mperez@congresosint.com.ar
Teléfono: (54351) 422 2510
Fax: (54351) 422 0274

San Antonio, Texas. USA.

Septiembre 20 - 24, 2002
24th Annual Meeting American Society for Bone & Mineral Research
Informaciones: www.asbmr.org
Teléfono: 202/857-1161
Fax: 202/223-4579

Montreal, Canadá

September 22-26, 2002,
10th World Congress of the International Society for Sexual and Impotence
Informaciones: issir2002@eventsintl.com
Teléfono: 514-286-0855
Fax: 514-286-6066,

Chicago, USA.

Septiembre 30 - octubre 1, 2002
Meeting International Society for Clinical Densitometry Bone Densitometry
Informaciones: www.iscd.org
Teléfono: 202/367-1132

Chicago, USA.

Octubre 3 - 5, 2002
13th Annual Meeting of The North American Menopause Society
Informaciones: info@menopause.org
Teléfono: 440/442-7550
Fax: 440/442-2660

Una precisión sobre THR y enfermedad cardiovascular.

Dr. Manuel Parra, Dra. Oriana Carrasco
Unidad de Ginecoendocrinología del Climaterio
Hospital Clínico Universidad de Chile

La American Heart Association (AHA) publicó una declaración para los profesionales de la salud sobre "THR y Enfermedad cardiovascular" el 24 del julio de 2001 (2001; 104:499-503). Después de abordar el rol biológico básico de la TRI en enfermedad cardiovascular, esta publicación sugiere varias preguntas: ¿Se debe usar TRH en mujeres con enfermedad cardiovascular establecida? ¿Debe usarse TRH para la prevención primaria de la enfermedad coronaria? ¿Hay efectos cardiovasculares adversos asociados con TRE o con TRH? ¿Hay alternativas a la TRH? ¿Son aceptadas las estrategias preventivas para la enfermedad coronaria en las mujeres post-menopáusicas? El Boletín de la Sociedad Chilena de Climaterio decidió solicitar a dos académicos, el Dr. Manuel Parra y la Dra. Oriana Carrasco una actualización y precisión en este debate, suscitado fundamentalmente después de la publicación del estudio HERS. He aquí los argumentos.

Indicaciones para usar THR en Prevención Secundaria

THR no debe iniciarse para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. La decisión para continuar o detener la THR en mujeres con enfermedad cardiovascular que han estado usando THR a largo plazo, debe ser basada en los beneficios y riesgos no-coronarios conocidos y según la preferencia de la paciente. Si una mujer desarrolla una enfermedad cardiovascular aguda o se inmoviliza mientras está usando la THR, es prudente considerar interrupción de la THR o considerar indicar profilaxis para tromboembolismo venoso mientras ella se hospitaliza, para minimizar el riesgo de ETE asociado a la inmovilización. El reinicio de la THR debe estar basado en los beneficios y riesgos no-coronarios conocidos.

Indicaciones para usar THR en Prevención Primaria

Hay datos insuficientes para sugerir que la TRH debe comenzarse para el solo propósito de prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. La iniciación y continuación de la TRH deben estar basadas en los beneficios y riesgos no-coronarios conocidos, los posibles beneficios y riesgos coronarios, y según sea la preferencia de la paciente.

Estas recomendaciones difieren en algunos puntos respecto de otras recientemente publicadas, como por ejemplo el trabajo del Taller de la International Menopause Society "Controversias en Climaterio; enfermedad cardiovascular y THR", basado en una reunión de expertos de la International Menopause Society, realizada en Londres entre el 13 y 16 de Octubre del año 2000 y publicada en la revistas "Maturitas 2001;38:263-271" y en la revista "Climateric 2000;3:233-240". Como algunos de los autores de la declaración de la American Heart Association también estuvieron presentes en este taller de expertos realizado en Londres, estas diferencias han generado algún grado de confusión y curiosidad. Las mismas personas con opiniones diferentes en un intervalo de meses. Por esta razón, el editor del Maturitas, invitó a algunos de estos expertos a dar una respuesta más definitiva en la revista. Esta posición también fue compartida por la Sociedad de Menopausia y Andropausia Europea (EMAS).

Interpretación de la American Heart Association

Al leer la interpretación de la American Heart Association sobre ECV y THR, creemos que considera nulos los resultados de dos ensayos clínicos aleatorizados (HERS y ERA) y otorga un mayor peso a cerca de 1000 estudios clínicos experimentales que muestran beneficios para la ECV; así como unos 30 estudios de cohorte y observacionales y algunos estudios de caso-control que también muestran los beneficios para la prevención primaria y secundaria de la ECV. Sólo en el estudio HERS los ensayos tienen puntos finales clínicos de peso, aún así, este estudio ha sido objeto de varias críticas válidas. También hay que considerar que las recomendaciones clínicas realizadas por la American Heart Association son poco válidas dado que se usa un sólo banco de datos. El estudio ERA, mucho más pequeño, no mostró beneficios en cuanto al uso de THR, tampoco mostró beneficios en cuanto al uso de estatinas, pero tampoco mostró efectos perjudiciales asociados a hipertensión o tabaquismo.

Basado en los recientes estudios controlados y con placebo en mujeres que tienen enfermedad cardiovascular previa, como angina o infartos, no se ha observado ninguna mejora en cuanto a la morbilidad o mortalidad. Estos estudios se conocen como estudios de prevención secundaria. La American Heart Association declaró que mujeres que ya habían tenido un evento cardiovascular no deben usar THR para el sólo propósito de prevenir otro evento cardiovascular. Indicó que ellos ya no recomiendan solamente el uso de THR o TRE con el propósito de prevenir enfermedad cardiovascular en mujeres que tienen una historia previa de ésta enfermedad. También recomiendan la THR solamente para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular.

Dos estudios actualmente en curso, el WHI y el WISDOM, fueron diseñados para evaluar la prevención primaria de la TRH. Los resultados de estos estudios no estarán listos sino hasta aproximadamente el año 2005.

Numerosos estudios epidemiológicos observacionales retrospectivos han indicado que el uso de THR o TRE reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular en cerca de un 40 a 50 por ciento.

Primer informe del NHS

La declaración del comité científico asesor del National Health Service (NHS) incluye un esfuerzo por resumir los datos actualmente disponibles. El primer informe del NHS escrito por Francine Grodstein y cols. ya era un argumento fuerte para otorgar una renovada confianza en el futuro de TRE/THR como una terapia para la prevención primaria de enfermedad coronaria en mujeres postmenopáusicas. Este estudio de cohorte observacional incluyó 70.533 mujeres postmenopáusicas, en donde se identificaron 1.258 eventos coronarios y 767 infartos entre 1976 y 1996, los autores compararon los riesgos relativos de mujeres tratadas con Estrógenos Conjugados de Equino 0.3 mg con aquellas tratadas con dosificaciones más altas (Estrógenos Conjugados de Equino 0.625 mg y Estrógenos Conjugados de Equino \geq 1.25 mg). Bajando la dosis del estrógeno no hubo reducción del riesgo de enfermedad coronaria observada, en comparación con las dosis convencionales (0,625 mg: RR 0,54; 95% CI, 0,44-0,67), y todavía producía un riesgo relativo significativamente reducido (RR 0,58; 95% CI, 0,37-0,92). Los datos en infarto también indicaron un riesgo reducido para las dosis más baja del estrógeno.

Segundo informe del NHS

El segundo informe del NHS sugirió que la prevención secundaria no es ficción como los resultados del estudio HERS indican. Lamentablemente, este trabajo se publicó sólo 3 semanas antes que la declaración de la American Heart Association; y ésta probablemente es la razón por la que la declaración no mencionó estos interesantes datos. Esta publicación escrita por Grodstein y cols. reporta un subconjunto de 2.489 mujeres postmenopáusicas con infarto de pared anterior del miocardio y aterosclerosis documentados, en las que se identificaron 213 casos de infarto del miocardio no fatal y recurrente o la muerte desde 1976 a 1996. Había mucha similitud entre esta población del estudio y el grupo del HERS. Como en el estudio HERS, los autores encontraron un riesgo aumentado para las usuarias de THR a corto plazo (RR 1,25; 95% CI, 0,78-2,00). Sin embargo, ya después de 2 o más años de uso, el RR era menor, de 0,38 (95% CI, 0,22-0,66), así hubo una reducción en el riesgo que persistió para las mujeres de 20 años (RR 0,65; 95% CI, 0,45-0,95). Estas observaciones justifican una revisión de la declaración de American Heart Association, por lo menos en alguna magnitud.

Con estos datos, es importante establecer que no debemos limitarnos sólo a los ensayos clínicos aleatorizados, y negar tantos otros datos excelentes (estudios observacionales), a pesar de los prejuicios que son inherentes a su diseño. Incluso el estudio aleatorizado y controlado HERS, no podría prevenir algunas diferencias notables entre las dos poblaciones de la intervención. El hecho que la prevención secundaria en el estudio de NHS también describió un aumento a corto plazo en el riesgo, ¿es una buena razón para confiar en el riesgo más bajo observado en el periodo de 2 y más años de uso de TRH?, tendencia que también se observó el estudio HERS. El NHS merece el reconocimiento que ha tenido durante muchos años antes que el HERS fuera publicado.

En resumen

La continuación de TRE/THR no debe limitarse a los beneficios no coronarios. En esta prevención secundaria el NHS confirma la tendencia más temprana observada en el HERS, y por consiguiente justifica como indicación continuar el tratamiento hormonal considerando los beneficios coronarios a largo plazo.

Las recomendaciones clínicas consistentes para la prevención primaria, esperan los resultados de ensayos clínicos aleatorios prospectivos, fundamentalmente del estudio WHI, que esperamos aporte mayor información entre los años 2005 al 2008. ■

Sociedad Chilena
de Climaterio

Directorio

Presidente

Dr. Patricio Contreras Castro

Vice Presidente

Dr. Marcelo Bianchi Poblete

Secretario General

Dra. Isabel Valdivia Bernsstein

Tesorero

Dr. René Montaña Villegas

Directores

Dr. Jorge Varela

Dra. Paulina Villaseca

Dr. Felipe Platero

Dr. Augusto Tapia Sagredo

Post Presidente

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa