



BOLETIN DE LA SOCIEDAD CHILENA DE CLIMATERIO

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

Vol. 9, Nº 2 Julio 2004

Director

Dr. Oscar González Campos

Editor especial

Dr. Marcelo Bianchi Poblete

Comité Editorial

Dr. Eugenio Arteaga Urzúa

Dr. Marcelo Bianchi Poblete

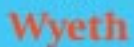
Dr. Sergio Cheviacoff Zúñiga

Dr. Oscar González Campos

Dr. René Montaña Villegas

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:



Edición de 6.000 ejemplares que se distribuyen a todo Chile.

Diseño y producción
BYWATERS

Editorial	1 Nuevo directorio
Artículo Editorial	2 Calidad de vida y Terapia Hormonal en la Menopausia
Artículos	3 Progesterona, Progestágenos y Carcinogenesis Mamaria
	4 Estudio VHI: Reflexiones frente a los Resultados de sus dos ramas
	6 Actualización en Papanicolau
	7 Efecto de Estrógenos Conjugados Equinos y Medroxiprogesterona sobre Demencias y Cognición
	10 Fertilidad después de los 40
	12 Diabetes, Climaterio y Terapia Hormonal de Reemplazo
Nuestra Sociedad	14 Actividades de nuestra Sociedad
	14 Cartas
Revisión bibliográfica	15 Análisis Crítico de Trabajos Científicos
	16 IV Congreso Latino Americano de Climaterio y Menopausia
	III Congreso Chileno de Climaterio
Libros	15 Hacia una Nueva Primavera después de los 40

Palabras del Presidente

Nuevo Directorio

Dr. Marcelo Bianchi Poblete

Desde abril de este año un nuevo Directorio ha asumido la conducción de nuestra Sociedad para el periodo 2004-2005.

El día jueves 22 de abril de 2004 se realizó en la sede de la Sociedad la votación para elegir el nuevo Directorio. Tuvieron derecho a voto todos aquellos socios activos con su cuota societaria del año 2003 cancelada. Cabe destacar el importante interés por participar de nuestros socios lo que se reflejó en una alta cantidad de votos para los diferentes candidatos.

El nuevo Directorio quedó conformado de la siguiente forma:

Presidente:	Dr. Marcelo Bianchi Poblete
Vicepresidente:	Dra. Isabel Valdivia Berstein
Secretaria:	Dra. Paulina Villaseca Délano
Tesorero:	Dr. René Montaña Villegas
Directores:	Dr. Juan Enrique Blumel Méndez
	Dr. Sergio Brantes Glavic,
	Dr. Eduardo Osorio Fuenzalida
	Dr. Jorge Varela Méndez

Aprovecho estas líneas para agradecer a aquellos socios candidatos que no salieron elegidos en este proceso y también agradezco a todos nuestros socios que votaron.

El nuevo Directorio se ha fijado numerosas metas



"La Dama de Rojo"
Oleo sobre tela, 1897
Pedro Reszka

entre ellas el difundir fuertemente el conocimiento del manejo del climaterio en la comunidad médica y personal de colaboración médica. Dado la existencia de controversias la Sociedad ha programado un importante número de cursos en regiones a lo largo de todo Chile y también conferencias en Santiago para discutir los diferentes temas relacionados al Climaterio.

También el nuevo Directorio decidió potenciar el Boletín de la Sociedad Chilena de Climaterio el cual se ha convertido en una importante herramienta de difusión de temas científicos. Se decidió su internacionalización siendo éste el tercer Boletín que ya es

repartido a los médicos de diversos países de Latinoamérica. Otro punto que nos demandará esfuerzos en los próximos meses es el progresivo mejoramiento de nuestra página WEB www.sociedadclimaterio.cl que cada día cuenta con nuevas secciones, encontrándose pendiente la creación de una sección para la comunidad no médica.

Finalmente no puedo dejar de agradecer y despedir del Directorio al Dr. Eugenio Arteaga Urzúa el cual participó en la creación de la Sociedad y se mantuvo por largos 10 años dentro del Directorio. Su periodo de Presidente es conocido como uno de los más prósperos de la Sociedad Chilena de Climaterio. Muchas gracias Dr. Arteaga. ■

Calidad de vida y Terapia Hormonal en la Menopausia

Calidad de Vida es un concepto que incluye la percepción general e individual de salud, bienestar físico y satisfacción psicológica y social, dentro de un contexto cultural y de valores en que la mujer vive y en relación a sus objetivos e intereses. Debe ser perceptible y mensurable. El Climaterio provoca síntomas vasomotores, trastornos psicosociales, molestias físicas y disfunciones sexuales que condicionan un deterioro de la Calidad de Vida. Hay innumerables publicaciones relativas a síntomas climatéricos, pero existen pocos estudios que midan la influencia de éstos sobre la calidad de vida de la mujer. Blumel y col.(2000) evaluó el impacto del cese de la función ovárica sobre la calidad de vida. En 481 mujeres de entre 40 y 59 años, encontró un deterioro considerable en la calidad de vida de las mujeres climatéricas, con importantes diferencias respecto a las premenopáusicas. Al aplicar regresión logística, observó que la pérdida de calidad de la vida en éstas mujeres no depende de la edad ni de variables sociodemográficas como el estado civil, el número de hijos, la educación o el trabajo, sino que esencialmente de estar o no el período climatérico.

Existe un gran número de estudios que muestran que la terapia de reemplazo hormonal mejora la calidad de vida de la mujer. (Wiklund et al.1993; Limouzin-Lamothe 1994; Karlberg 1995; Hilditch et al. 1996; Ulrich 1997; Bech et al. 1998; Ali 1999). La Dra. Wiklund, una pionera en calidad de vida y climaterio, publicó en 1993 un estudio controlado, doble ciego, randomizado, usando algunos instrumentos como el Nottingham Health Profile y el Psychological General Well-Being, demostrando que la terapia transdérmica con estrógenos, mejoraba significativamente la calidad de vida comparado con placebo. Para evaluar los efectos de las diferentes terapias se requiere de instrumentos adecuados y comparables. Dentro de todas las publicaciones existentes sobre calidad de vida, tampoco existe unanimidad en cuanto a los instrumentos empleados para evaluarla. Los instrumentos específicos que miden síntomas del climaterio, necesitan satisfacer criterios comunes para su estandarización entre poblaciones de mujeres.

El MRS (Menopause Rating Scale) publicado por HP Schneider, de la Universidad de Muenster, constituye un instrumento validado para evaluar la calidad de vida en la mujer menopáusica. Experiencia utilizando el MRS en un estudio de Berlín establece diferentes tipos de "Estilos de Menopausia". Los factores más importantes analizados fueron el Atractivo, la Autoconfianza, la Reorientación en la vida, y la Relación de pareja. El MRS ha sido difundido en forma universal y traducido a nueve idiomas, siguiendo los estándares internacionales para la traducción lingüística y cultural de escalas de calidad de vida.

Otra de las evaluaciones específicas más utilizadas lo ha constituido el "Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia," conocido por su sigla inglesa MENQOL (Menopause Quality of Life), que es un instrumento especialmente concebido para valorar calidad de vida en el climaterio, desde la perspectiva propia de las mujeres. El propio autor del MENQOL, Hilditch, usando su encuesta, observó que la calidad de vida mejoraba igualmente, tanto con la terapia transdérmica, como con la terapia oral



*Dra. Isabel Valdivia Bernstein
Profesor Adjunto Dpto. Ginecología
y Obstetricia
Campus Oriente - Facultad de Medicina
Universidad de Chile*

con estrógenos conjugados. Describió mejoría en todas las áreas del test: vasomotora, psicossocial, física y sexual, concluyendo que el uso de estrógenos independientemente de la vía de uso, otorgaba un mayor bienestar en la mujer post-menopáusica.

En el estudio WHI la calidad de vida y el estado funcional fueron evaluados con la encuesta de salud RAND-36. Cabe señalar que el cuestionario RAND-36 no es apropiado para medir calidad de vida en el climaterio ya que es genérico para la valoración de salud, incluyendo sólo una pregunta directamente relacionada con calidad de vida, salud o desempeño.

La escala usada en el WHI para evaluar depresión, no está vinculada al climaterio. Los síntomas uro-genitales, tan importantes para la calidad de vida en la menopausia, tampoco fueron evaluados y la sexualidad fue insuficientemente investigada. La terapia con estrógeno más progesterona no mostró beneficios clínicamente significativos en resultados de calidad de vida y otros resultados psicosociales. El WHI ha comunicado que la asociación de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona en esquema combinado y continuo en mujeres posmenopáusicas mayores, no tiene efectos clínicos significativos sobre la calidad de vida u otras variable psicosociales. Después de un año el tratamiento se asoció con un beneficio estadísticamente significativo pero pequeño, en los trastornos del sueño, el funcionamiento físico y el dolor corporal. El efecto del tratamiento no se modificó en las mujeres más jóvenes cercanas a la menopausia ni en las mujeres que informaron sofocos, sudores nocturnos, perturbaciones del sueño, o síntomas emocionales o mentales en el momento del inicio del estudio.

El estudio WHI no invalida los beneficios documentados previamente de la hormonoterapia sobre la calidad de vida por las siguientes razones:

- La calidad de vida vinculada a la salud en la mujer climatérica amerita intervenciones que exceden el uso hormonal. Existe un consenso que el estilo de vida saludable, la dieta balanceada y el ejercicio regular son elementos esenciales con el objetivo de prevenir el deterioro, corregir y mejorar la calidad de vida.
- Es responsabilidad del médico informar y educar a la mujer de los beneficios que se obtienen con estilos de vida saludables. El uso hormonal en la menopausia tiene efectos beneficiosos sobre la calidad de vida en aquellas mujeres que por su sintomatología requieran la terapia hormonal, sin embargo en el grupo reclutado sólo el 12% tenían síntomas climatéricos y aquellas con sintomatología severa fueron excluidas. Por ende, la mayoría de las participantes al inicio del estudio no tenían un deterioro en su calidad de vida. En ellas, la hormonoterapia obviamente no las va a mejorar de lo que no sufren y por lo tanto las conclusiones del WHI no son aplicables a mujeres sintomáticas. A pesar de los resultados del estudio WHI, existe unanimidad en la literatura sobre la repercusión que el climaterio ejerce sobre la calidad de vida y que ésta mejora con la terapia de reemplazo hormonal.

Estos y otros efectos potenciales benéficos deben ser investigados en futuros estudios. ■

Progesterona, Progestágenos y Carcinogénesis Mamaria

En diferentes estudios observacionales se ha hallado que la terapia hormonal empleada en la mujer postmenopáusica se acompaña con un aumento en la incidencia de cáncer mamario, y además que dicho incremento es aún mayor si aquella incluyó la administración combinada de estrógenos y progesterona o algún otro particular progestágeno. Estos hallazgos fueron corroborados en el estudio cohorte de Schairer con 10,2 años de seguimiento en el que se observó un RR con THE de 1,2 (95% CI 1,0-1,4) y 1,4 (95% CI 1,1-1,8) con THEP; y últimamente también en el Million Women Study Collaboration con 2,6 años de seguimiento donde se comprobó un RR para carcinoma de la mama de 1,30 (95% CI 1,21-1,40) para THE y de 2,00 (95% CI 1,88-2,12) para THEP. En el mismo sentido numerosas publicaciones han mostrado mayor incremento en la densidad mamográfica con el empleo de terapia combinada que con el empleo aislado de estrógenos, lo que se correspondió con el hallazgo de un mayor nivel de hiperplasia epitelial.



Dr. Arturo A. Arrighi
A.A.P.E.C.
Argentina

Inducción de carcinomas mamaros con medroxiprogesterona

En relación con la progesterona y los diferentes progestágenos, desde que en la clínica humana prácticamente nunca se administran aisladamente en forma muy prolongada, no ha habido oportunidad de estudiar los eventuales efectos de su exclusiva y mantenida administración sobre el tejido mamario. Experimentalmente en cambio, en ratonas de la raza BALB/c con la administración continuada y prolongada de acetato de medroxiprogesterona se ha comprobado la inducción de carcinomas mamaros ductales progestino dependientes, con altos niveles de ER y PR y con capacidad metastásica. Dichos tumores, cuando transplantados en ratonas no tratadas con AMP se han mantenido hasta la actualidad como carcinomas progestino no dependientes, de los cuales se han obtenido varias líneas celulares epiteliales malignas aneuploides que expresan ER y PR. Dichos tumores tienen, en opinión de los autores, rasgos morfológicos y biológicos similares al carcinoma mamario humano. Asimismo en las mismas ratonas se ha comprobado que el AMP acelera la iniciación y ulterior desarrollo de los carcinomas mamaros inducidos químicamente y también que en esa circunstancia las líneas celulares pre-malignas pero ya inmortalizadas tienen una notoria dependencia hormonal para su evolución a malignidad, tanto de los estrógenos como de la progesterona, hipotizándose asimismo sobre la responsabilidad de la progesterona en la inducción de inestabilidad genética expresada como aneuploidia.

Más allá de estas publicaciones experimentales no existen evidencias como para sostener un eventual efecto carcinogénico propio o exclusivo de la progesterona o progestágenos. En las terapias prolongadas en la postmenopausia la progesterona se emplea prácticamente siempre combinada con estrógenos. Por ello en la gran mayoría de los estudios realizados con la administración combinada de estrógenos con progestágenos se analiza tácita o explícitamente la capacidad de los progestágenos para influir sobre la eventual acción de los estrógenos en la carcinogénesis mamaria.

Observaciones contradictorias

Se admite que en la morfogénesis mamaria los estrógenos son esenciales para el crecimiento ductal mientras que la progesterona lo es para la ramificación y desarrollo alveolar. Asimismo en la actualidad se acepta, ya sin reservas, que durante la fase lútea en el epitelio mamario existe mayor actividad proliferativa que en la fase folicular. Pero en relación con la acción in vivo de los progestágenos sobre la célula mamaria humana no maligna existen observaciones contradictorias,

habiendo publicaciones que precisan un neto y marcado efecto proliferativo, otras que le adjudican una acción inhibitoria de la replicación celular, mientras que en el interesante ensayo de Laidlaw y col (Laidlaw, I.J.; Clarke, R.B.; Howell, A. et al: *Endocrinol.* 1995;136:164-79) no se pudo comprobar ningún efecto. Existen también numerosas y contradictorias observaciones en relación con la acción de los progestágenos sobre las células mamaria humanas malignas. Se han observado estímulos de la proliferación epitelial o inhibición de la misma; también efectos proapoptóticos o antiapoptóticos.

Pensamos que esa diversidad de observaciones está vinculada al empleo de diferentes compuestos durante distintos períodos y con diferentes esquemas; y también según se administren conjuntamente o secuencialmente con los estrógenos. Se han precisado diferentes mecanismos moleculares y enzimáticos que intentan explicar el papel que pueda jugar la progesterona u otros progestágenos en la carcinogénesis mamaria.

A nivel molecular, y en estudios realizados en células mamaras humanas malignas (T47D), se ha comprobado que la aplicación de una sola dosis de progesterona determina inicialmente una activación de los genes vinculados al progreso del ciclo (c myc, c fos) e inhibición de aquellos otros aceptados como supresores (p 53, Rb, p21, p 27). Pero si se continúa la administración de progesterona ocurre una reversión de esas variables con inhibición en la progresión del ciclo. Pero, y se supone lo más importante, coincidiendo con la acción estimulante inicial tiene lugar una up regulation de los receptores de diferentes factores de crecimiento (EGF, TGF alfa, FGF, IGF) con lo que la progesterona incrementa la sensibilidad de la célula mamaria a la acción de diferentes mitógenos locales, habiéndose establecido además la ocurrencia de un cross talk entre el receptor de progesterona y los factores de crecimiento, especialmente el IGF, críticamente involucrado en el desarrollo mamario y en la progresión de la malignidad. La progesterona actuaría así como un agente de promoción para otros factores que últimamente determinarían el destino hacia la proliferación o diferenciación de la célula mamaria, según el contexto operante en esas circunstancias, pe. diferenciación o presencia ya de cambios que favorecen la malignización. Estas observaciones in vitro en relación con la up regulation de los factores de crecimiento coinciden con lo hallado en ratonas tratadas con AMP, y posiblemente expresen el mecanismo subyacente a la acción mitogénica de la progesterona. También in vitro y en el mismo tipo celular maligno se ha comprobado que la progesterona incrementa la actividad y nivel del VEGF (vascular epitelial growth factor), muy vinculado con el ulterior progreso neoplásico.

Diferente metabolización de la progesterona en tejido benigno y maligno

Además últimamente se ha comprobado que en el tejido mamario maligno la progesterona es metabolizada en forma diferente de lo que lo es en el tejido benigno, ya que en el primero predomina la 5 α reductasa que metaboliza a la progesterona hacia los 5 pregnanos, los que inducen cambios en la célula mamaria que favorecen su malignización (incremento de la replicación, disminución de la adhesividad). Asimismo se ha comprobado que la progesterona up regula transitoriamente el gen hTERT que expresa la telomerasa, con lo que se anula la senescencia replicativa y se favorece desde allí el camino a la inmortalización celular. Estas observaciones pueden ser los indicios iniciales en la comprensión de la responsabilidad de la progesterona en la malignización mamaria, en la que se supone, desde la clínica, coparticipa con la más aceptada acción de los estrógenos. ■

Estudio WHI:

Reflexiones frente a los Resultados de sus dos Ramas



Dr. Jorge Sapunar Z
Profesor Asociado
Unidad de Endocrinología CIGES
Facultad de Medicina
Universidad de La Frontera

En Febrero de 2004 el NIH recomendó a los sujetos experimentales de la rama de TE del estudio WHI interrumpir la intervención considerando el exceso de eventos cerebrovasculares observado en el grupo con estrógenos conjugados. Aunque el índice global de riesgo/beneficio no presentaba diferencias estadísticamente significativas entre TE y placebo, el que la muestra la constituyeran mujeres predominantemente sanas indujo a la institución supervisora a considerar que 6,8 años de seguimiento promedio eran suficientes para cumplir con el propósito del estudio.

El exceso de eventos coronarios con Estrógenos/Progestina no se observó con Estrógenos solos

Probablemente lo más interesante de los resultados de la rama TE (*Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701-1712*) del WHI es compararlos con los de la rama TH (*Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-333*).

Si nos limitamos a los resultados precisos, llama la atención que el exceso de riesgo de eventos coronarios con TH (29%) no se observó con TE, pero en ambas ramas el tratamiento se asoció con mayor riesgo de eventos cerebro vasculares (41% en TH vs 39% con TE). Resulta sorprendente que el principal riesgo asociado a TH, la enfer-

medad venosa tromboembólica (HR 2,11), no fue importante con TE (HR 1,33; IC 0,99-1,79).

El exceso de riesgo de cáncer de mama invasor al usar Estrógenos/Progestina no se observó con Estrógenos solos

Tampoco nos deja indiferentes que el 26% de exceso de riesgo de cáncer de mama invasor al usar TH no se observó con TE (HR 0,77; IC 0,59-1,1). Finalmente ambas modalidades de terapia redujeron el riesgo de fracturas relacionadas con osteoporosis (TH: HR 0,77 IC 0,69-0,86. TE: 0,7 IC 0,63-0,79).

Aunque el uso del riesgo relativo para expresar magnitud de efecto permite comparar estudios, es importante conocer el efecto absoluto que a su vez depende de la incidencia de los eventos en las muestras utilizadas en cada rama. Se requeriría tratar 1250 mujeres con TH para observar un evento cerebro vascular al año, sin embargo sólo 633 con TE. Lo anterior resulta llamativo considerando que el HR con TH fue mayor. Si comparamos el efecto absoluto en fracturas vinculadas a osteoporosis, con TH se requeriría tratar 256 mujeres para prevenir una fractura al año y con TE sólo 78,5.

Estrógenos/Progestina y Estrógenos solos ejercen efectos distintos sobre los desenlaces estudiados

Al analizar estos datos se puede concluir que TH y TE ejercen efectos distintos sobre los desenlaces estudiados, aunque no se puede restar importancia a ciertas diferencias metodológicas entre las 2 ramas del WHI. De la misma forma el disímil efecto absoluto de las terapias

sugiere que las muestras utilizadas en las dos ramas del estudio tuvieron diferencias importantes.

1. Diferencias pre aleatorización

En ambas ramas del estudio WHI se seleccionaron mujeres postmenopáusicas entre 50 y 79 años. La rama de TH incluyó mujeres no histerectomizadas y la menopausia se definió por amenorrea, en cambio con TE sólo se consideraron mujeres histerectomizadas y en muchos casos hubo que “suponer” la menopausia. El 82% de las mujeres fueron histerectomizadas antes de los 50 años y la ooforectomía se practicó sólo en el 40% de ellas. Los criterios de exclusión fueron semejantes en ambas ramas y básicamente se refirieron a tener riesgo de muerte en el período del estudio, contraindicaciones a TH o TE, climaterio sintomático o antecedentes de osteoporosis, sospecha de baja adherencia a tratamiento y potenciales dificultades para el seguimiento.

Uno de los aspectos menos claros del estudio WHI fue la necesidad de transferir 331 mujeres no histerectomizadas desde TE a TH luego de la comunicación del estudio PEPI. Esto podría sugerir que la histerectomía no estuvo entre los criterios originales de selección para la rama TE.

Si comparamos las características basales de los sujetos experimentales llama la atención que 48% de las mujeres de la rama TE había recibido sustitución en el pasado, versus 26% de la rama TH. Adicionalmente las mujeres tratadas previamente de la rama TE lo hicieron por períodos más largos. El IMC de las mujeres de la rama TE fue mayor, así como la proporción de obesas (45 vs 34%). La proporción de mujeres hipertensas fue mayor en la rama TE (47 vs 35%). Estos hechos respaldan las críticas al estudio WHI, particularmente a la rama TE, referentes a la supuesta condición de salud atribuida a los sujetos experimentales por los investigadores.

2. Diferencias post aleatorización

Como señalamos en el párrafo anterior el primer problema en la fase postaleatorización fue el desbalance generado por el traspaso de 331 mujeres no histerectomizadas de la rama TE a TH. En segundo lugar en ambas ramas las inmovilizaciones por más de una semana debidas a fracturas o accidentes fueron causa de interrupción de terapia, reanudándose a criterio del médico tratante, del sujeto experimental o del centro clínico.

Adicionalmente en la rama TE los sujetos con mastodinia podían reducir el número de días a la semana con terapia,

conservando el ciego. Estos detalles pueden dar origen a desbalances que alteran los resultados y que no fueron debidamente cuantificados.

Uno de los aspectos que produce más diferencias postaleatorización es la pérdida de sujetos experimentales por efectos adversos atribuibles a la intervención, o por coinervenciones censuradas realizadas por los médicos tratantes o el propio sujeto experimental. En la rama TE el 58% de las mujeres tuvo que interrumpir su tratamiento por efectos adversos lo que contrasta con el 42% del grupo con TH y 38% con placebo de la otra rama. Esto no deja de sorprender dado que una esperaría más interrupciones asociadas a metrorragia en mujeres no histerectomizadas. Las intervenciones censuradas alcanzaron 5,7 % en el grupo tratado y 9,1% en el grupo placebo de la rama TE, en cambio en la rama TH las censuras fueron 6,2 y 10,7 % respectivamente.

Por tratarse de ensayos clínicos que evaluaban la intención de tratar y no el tratamiento efectivamente realizado, las pérdidas de sujetos afectaron la precisión de muchos resultados particularmente las estimaciones de riesgos en los últimos años de seguimiento. Dado la mayor importancia de las suspensiones de tratamiento en la rama TE y su menor tamaño muestral, es posible que la falta de significación de algunas asociaciones sea atribuible a problemas metodológicos.

El error de muestreo

Finalmente quisiera compartir algunos pensamientos respecto a los intervalos de confianza. La precisión de los resultados, medida a través de los intervalos de confianza, refleja el error de muestreo. El WHI fue uno de los primeros estudios que sugirió el uso de los intervalos de confianza ajustados por el número de desenlaces.

A pesar de los fundamentos matemáticos de esta metodología, resulta difícil establecer el rol en el ajuste de cada evento de acuerdo a la importancia que tiene para los investigadores.

En una conversación con el destacado epidemiólogo Stephen Cummings, éste señalaba que también es posible agrupar los eventos (ej. Todas las fracturas o todos los eventos vasculares) y ajustar por categorías.

Por lo tanto parece recomendable utilizar los intervalos de confianza nominales, que además permiten comparar los resultados del WHI con los otros estudios. ■

Actualización en Papanicolau



Dr. Eutimio Roa B.
Citopatólogo Clínica Dávila

El diagnóstico citológico ha sido usado en la práctica médica desde 1926 (Babes) y 1927 (Papanicolaou). Pero no fue hasta 1942 en que Papanicolaou y Traut presentan a la comunidad médica su monografía relacionando la citología al diagnóstico de Cáncer Cervical, lográndose una amplia difusión en el mundo y es en su honor que este examen se conoce como "Pap Test" o "Papanicolaou"

Anualmente el cáncer cérvico uterino causa alrededor de 500.000 muertes en el mundo con una incidencia de hasta 40 por 100.000 en países en desarrollo; en nuestro país ésta alcanza a 30 por 100.000, diagnosticándose unos 1500 casos anuales y fallecen alrededor de 900 mujeres con una tasa de mortalidad de 9,6 por 100.000.

Una de las características más importantes de este examen es que no sólo detecta el cáncer cervical, sino que también sus lesiones precursoras intraepiteliales. Es así que se establecieron clasificaciones para determinar estas alteraciones progresivas; Clase I al V, Displasia leve, moderada y severa, cáncer in situ; NIE leve, moderada y severa, hasta la actual nomenclatura propuesta por el grupo Bethesda de Lesiones de Bajo y Alto grado de Malignidad.

Probablemente no haya otro test diagnóstico médico que haya contribuido a disminuir en forma tan dramática una enfermedad de tipo neoplásico con una metodología simple, de bajo costo y de fácil aplicabilidad en el mundo.

Durante más de 50 años la metodología del examen se mantuvo prácticamente sin grandes cambios, los éxitos y dificultades han dependido básicamente de la calidad de los programas de salud de los diferentes países, de los implementos de toma de muestras, de los controles de calidad e implementación técnica y profesional de los laboratorios citológicos.

Falsos negativos entre 5 a 40 % es

Debido a las limitaciones propias del método, con cifras de sensibilidad promedio de 60 a 80 %, falsos negativos entre 5 a 40 % es que se han ido desarrollando nuevas técnicas destinadas a mejorar los aspectos deficientes del método original.

Como las más frecuentes causas de fallas del método están relacionadas con los implementos de toma de muestra, se ha tratado de mejorar el rendimiento por esta causa y han aparecido múltiples implementos alternativos a la tradicional espátula de madera (ayre) y la tórula de algodón; espátulas alargadas (que abarquen el endocervix), espátulas plásticas (menor retención celular en el instrumento), pipetas de aspiración endocervical, cepillos diversos para mejorar aún más la recolección de células de endocervix, cepillos mixtos (exo y endocervix). Esto ha permitido sólo leves mejorías en los resultados ya que no es la única causa de los problemas, otra gran fuente de errores diagnósticos es la calidad de la muestra (toma deficiente, escasa cantidad celular, diferentes contaminantes que dificultan u ocultan las células a estudiar). Se estima que con los mejores implementos tradicionales y en manos de profesionales preparados en la toma de la muestra la recolección celular no sobrepasa el 20 a 30% del total, y esto explicaría los resultados que se obtienen.

El avance de mayor impacto en la actualidad es el desarrollo de la "Citología Líquida en Monocapa", su objetivo es reducir la incidencia de falsos negativos optimizando la recolección y preparación celular. El tradicional depósito del material en un portaobjeto con fijación al aire y posterior tinción

en el laboratorio, se reemplaza por la colocación de ésta en un vial con un líquido preservante celular y lisador de contaminantes (sangre y otros). Posteriormente esta muestra es sometida a una preparación especial de centrifugación y filtrado de células que son depositadas y fijadas en un portaobjeto a una superficie de casi 2 cm. de diámetro, en una capa uniforme y bien distribuida para su posterior tinción clásica y lectura profesional.

"ThinPrep and Autocyte"

Los sistemas actualmente en uso son ThinPrep, (Cytoc Corporation, Boxborough, Mass) and

Autocyte (Surepath, TriPath Imaging, Inc – Burlington, NC). Estos sistemas han mejorado en forma importante la calidad de la muestra a analizar en relación a la citología convencional, con una mayor y más representativa cantidad celular, lo que ha incidido fuertemente en la reducción de los informes de exámenes inadecuados para estudio (+ de un 50 %), (0,56% versus 1,36%; $P < 0.01$) y atípicos (1,72% versus 3,64%; $P < 0.01$). En ensayos clínicos se ha encontrado que estos sistemas aumentan la detección de lesiones de bajo y alto grado en un 65% en screening poblacionales y en un 6% en poblaciones de alto riesgo.

Múltiples evaluaciones del método coinciden en informar que se observa una mejoría de la sensibilidad (97,5% y 94,2%) y seguridad del método, con una mejoría sustancial en la detección de lesiones precursoras de bajo. (58% a 71%) y alto grado de malignidad (28% a 104%) (Human Papilloma Virus (HPV) Dna assay as an adyunt to liquid-based pap test in the diagnostic triage of women with an abnormal pap smear. Vassilakos P, et al. J. R. Medicine 2000 45:11-16).

Hay algunas desventajas con estos sistemas, como su mayor costo debido a la mayor complejidad que hace difícil su implementación masiva para screening poblacional en países en desarrollo con recursos sanitarios limitados, requieren un nuevo entrenamiento del personal técnico ya que existen algunas diferencias en la interpretación con la citología convencional, y que puede influir en los resultados finales de diagnóstico. Pero aún así sus ventajas son muy evidentes por lo que rápidamente se ha ido extendiendo su uso en el mundo y nuestro país también está dando sus primeros pasos en esta nueva tecnología.

Automatización asistida por computador

Otra mejora destinada a aumentar la sensibilidad y mejorar el screening es agregar automatización asistida por computador, que consiste en programas computacionales alimentados con múltiples datos cito morfológicos e imágenes citológicas que se comparan con las leídas microscópicamente (todo esto en forma automatizada) y marcan las células que el computador lee como anormales para posteriormente ser revisadas por los tecnólogos y citólogos, separando las muestras sin alteraciones, esto reduciría el número de falsos negativos. Estos sistemas computarizados tienen la capacidad de analizar las muestras sin fatiga y en forma uniforme, proporcionando consistencia y evaluación objetiva. Los sistemas actualmente aprobados actualmente por la FDA en Estados Unidos sólo para rescreening e identificación de potenciales falsos negativos son PapNet (Neuromedical Systems, Suffern, NY), el Trac Cell 2000 (Accumed International, Chicago, Ill) y AutoPap 300 QC (NeoPath, Redmond, Wash). Las desventajas de estos sistemas son su alto costo y aumento de falsos positivos, lo que obliga a nuevas revisiones para no crear ansiedad innecesaria en los pacientes y aumento de costos para las instituciones de salud. ■

Efecto de Estrógenos Conjugados Equinos y Medroxiprogesterona sobre Demencias y Cognición



Dr. Sergio Brantes Glavic
Endocrinólogo
Hospital Militar de Santiago

El WHI-MS (Memory Study) es un subestudio del WHI que evalúa como objetivo primario la incidencia de probable demencia al administrar Estrógenos Conjugados Equinos 0,625 mg y acetato de medroxiprogesterona 2,5 mg continuos (ECE/AMP), a mujeres postmenopáusicas que conservan su útero. La evaluación de la función cognitiva global surge como un resultado secundario, que no estaba formalmente planeado.

El mismo diseño aleatorizado-doble-ciego contra placebo se aplicó sobre 4532 mujeres, aquella parte de la población original del estudio WHI que contaba con 65 años de edad o más, debido a que la prevalencia de las patologías estudiadas es muy baja en menores.

Se utiliza el 3MSE (Minimental Score Modificado), que tiene sensibilidad para detectar demencias, y las pacientes son segregadas cuando se obtiene una puntuación bajo un determinado umbral, para someterlas a estudios confirmatorios y a algunos exámenes etiológicos, que permiten diferenciarlas entre probable demencia y deterioro leve. El tiempo promedio de observación efectiva, comprendido entre la primera y última evaluación es de 4,05 ($\pm 1,19$) años. Se ha reportado que esta prueba se caracteriza por una sensibilidad entre 61- 92%, especificidad 56-96 %, valor predictivo negativo 95-99% y valor predictivo positivo 15-72% (para una prevalencia de 10% de demencia).

Las pacientes así detectadas son extraídas de la muestra, y se diferencian claramente de aquellas sin demencia por la disminución consistente y progresiva en los puntajes obtenidos en sucesivos 3MSE y la concordancia con diversas baterías para el diagnóstico de demencias. Estas constituyen el tema de la publicación de Shumaker y colaboradores, mientras que Rapp y colaboradores se ocupan de la Función Cognitiva Global, en las que no desarrollan

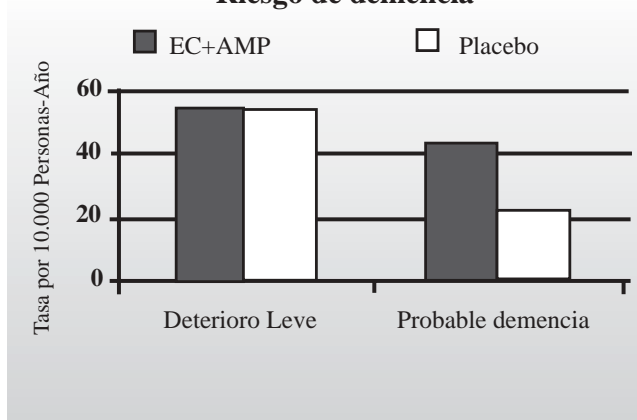
demencia (Stephen R. Rapp, Mark A. Espeland, Sally A. Shumaker, Victor W. Henderson, Robert L. Brunner, JoAnn E. Manson, Margery L. S. Gass, Marcia L. Stefanick, Dorothy S. Lane, Jennifer Hays, Karen C. Johnson, Laura H. Coker, Maggie Dailey, and Deborah Bowen. Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial JAMA. 2003;289:2663-2672).

El grupo tratado dobla en riesgo relativo al grupo placebo en la probabilidad de desarrollar demencia, lo que se expresa en un riesgo relativo de 2,02 (CI 95%, 1,21 – 3,48), ($p=.01$), lo que llevado a cifras duras corresponde a un riesgo absoluto de 0,443% por año en tratadas y 0,225% en placebo, o sea +0,21,8% por año de exposición a ECE/AMP.

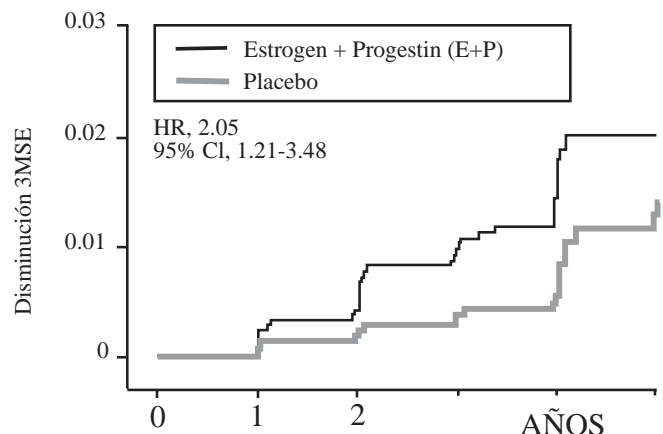
Este efecto aparece a los dos años de tratamiento y la curva de incidencia acumulada de Kaplan-Meier se mantiene divergente para probable demencia pero no para deterioro cognitivo leve.

Entre las causas determinantes de demencia, se encuentra una mayor proporción de tipo Alzheimer, pero también hay demencias vasculares, 5 casos en el grupo ECE/AMP 1 en el placebo, lo que justifica el comentario de la Dra. Yaffe aparecido en JAMA del 28 de mayo 2003 cuya lectura es recomendable, respecto de un posible efecto vascular, inflamatorio o trombogénico, en ciertas pacientes, y que podría ser diferente para diversos tipos de estrógenos y que nos hace pensar que no tendría relación con mecanismos de neuroprotección propiamente tales. El lector se formará su opinión examinando los gráficos "Tipos de demencia" y "Subtipos de demencias agrupadas en otras demencias."

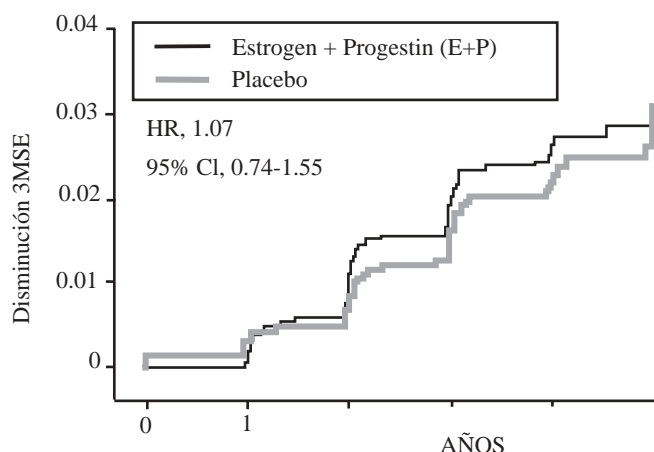
Riesgo de demencia



PROBABLE DEMENCIA



DETERIORO LEVE



Este estudio no concuerda con otros, casos-controles y prospectivos, que adjudican un efecto importante a la terapia hormonal en lograr reducción de demencias, cuyas curvas de incidencia comienzan a mostrar divergencia a partir de los 75 años de edad, y es máxima en octogenarias. El WHIMS no logra durar lo suficiente en el tiempo, como para confirmar o refutar estas observaciones. El grupo de mayor edad al inicio del WHIMS inicia el tratamiento bastante tarde en la vida, habiendo transcurrido no menos de 20 ó 25 años desde el advenimiento de la menopausia, en su mayoría sin exposición a TH, según los autores.

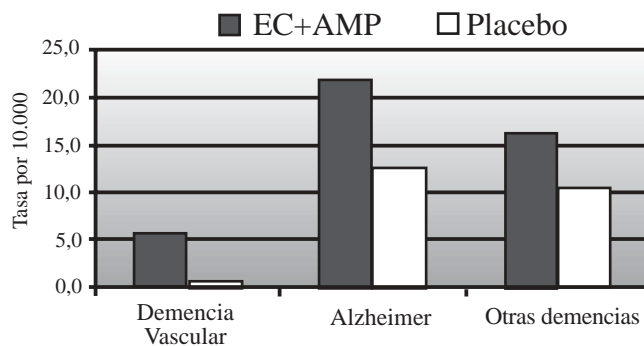
Los referidos estudios abiertos (no doble ciegos) adolecieron de "sesgo de usuarias bien cuidadas" o al menos esta constituyó su principal objeción metodológica como explicación para los buenos resultados en prevención de Alzheimer; por este motivo se nota la preocupación de homologar muy cuidadosamente a probandos y placebos en las poblaciones WHIMS, por educación, raza e ingresos familiares, uso de Terapia Hormonal (TH), previa o actual, N° de años desde la menopausia e inicio de TH y también se homologaron los grupos en otras variables relacionadas con enfermedades vasculares, como tabaquismo, estatinas, aspirinas, antecedentes de diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular.

Sin embargo, no se demuestra interacción de estas variables con ECE/AMP en la probabilidad de adquirir demencia ni en el rendimiento cognitivo, no obstante que varias de ellas ven confirmado su respectivo valor predictivo.

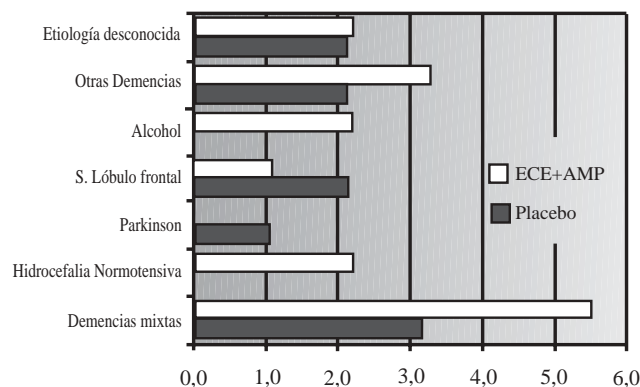
Los autores destacan el que la edad al comienzo de la observación influyó en el riesgo de demencia de modo exponencial, un incremento de 3,54 veces en dicho riesgo caracteriza al segmento entre 70 y 74 años, en tanto que sube 12,22 veces en el quinquenio inmediatamente siguiente, comparados ambos con las mujeres de 65-69 años.

El pareo por edad en WHIMS muestra una ligera diferencia, por cuanto el grupo placebo es algo más joven que el tratado, y esta diferencia aunque muy pequeña, puede influir en los resultados debido a que la incidencia de demencia puede aumentar hasta 50 veces en las octogenarias comparadas con las menores de 70 años, de acuerdo a otros estudios.

Tipos de demencia, Estudio WHIMS



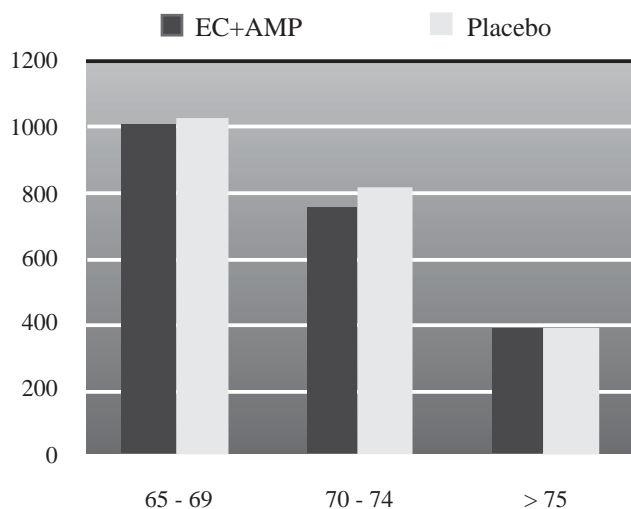
Subtipos de demencias agrupadas en "Otras Demencias"



Casi un 47% de las participantes entran en el estudio con 65-69 años de edad, un 35 % tiene entre 70 y 75 años y casi 400 mujeres en cada grupo, un 18% de la muestra, son mayores de 75 años, sin especificar la dispersión en este grupo de riesgo logarítmicamente ascendente.

Ambos estudios entregan resultados válidos para los primeros cuatro años de seguimiento, debido a que posteriormente se pierde más de un 50% de la casuística, con lo que ambos estudios pierden fuerza estadística. Desde este punto de vista, el término anticipado del WHI se justifica mucho más por la pérdida de casuística que por el traspaso de algún límite de seguridad por incidencia de efectos adversos.

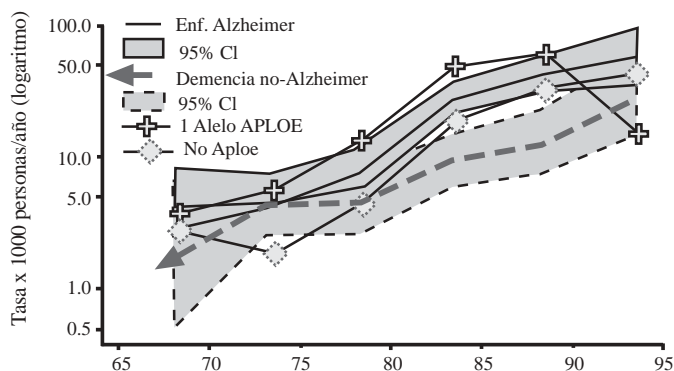
Distribución de edad



En otro aspecto, no deja de llamar la atención el que en este grupo, 10 años mayor que la cohorte WHI global, se encuentra casi la misma proporción de hipertensas (36%).

Se reporta un Índice de Masa Corporal (IMC) promedio correspondiente a sobrepeso (IMC 25 a 29) en alrededor del 36% de las participantes, obesidad en el 21% y obesidad mórbida (IMC >35) en el 11%. No se encuentra interacción entre ECE/AMP y obesidad en rendimiento cognitivo y no se informa en riesgo de demencia, lo que no satisface el interés del clínico de conocer los efectos potencialmente aditivos de la administración de estrógenos a mujeres que sintetizarían más estrona a causa de su obesidad, crítica que se extiende a todo el proyecto WHI.

Oncidencia de Demencias tipo Alzheimer



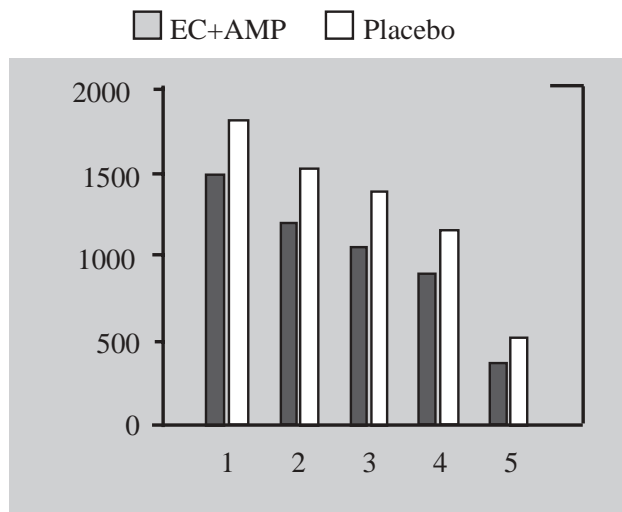
En cuando a la capacidad cognitiva de las mujeres que no sufren demencia, tanto las tratadas con ECE/AMP como con placebo obtuvieron mejores resultados en el 3MSE por efecto de aprendizaje, pero entre el 3er y 5º año de seguimiento este efecto fué significativamente menor en el grupo tratado. El análisis por subgrupos no encuentra significación estadística para interacción entre tratamiento y edad, educación, raza, ingresos, tabaquismo, alcohol, antecedentes CV que expliquen esta leve diferencia y que podría estar expresando un cambio en el estilo de pensamiento más que un deterioro. El informe incluye un análisis segregado para aquellas pacientes que presentaron un deterioro de más de dos desviaciones estándar en el 3MSE, para el cual no se encuentra explicación y que afecta al 6,7% del grupo ECE/AMP y al 4,8% del grupo placebo ($p=.008$), lo que da una tasa anual de 1,59% y 1,14% respectivamente. La diferencia entre tratadas y no tratadas es de + 4,5 por cada 1000 mujeres por año en este concepto.

Finalmente, el informe carece de mediciones objetivas de la presencia y/o concentraciones de estrógenos en probandos y placebos que sirviera de testigo de cumplimiento y/o contaminación con estrógenos, y que contribuyera al análisis causa-efecto de tanto interés clínico.

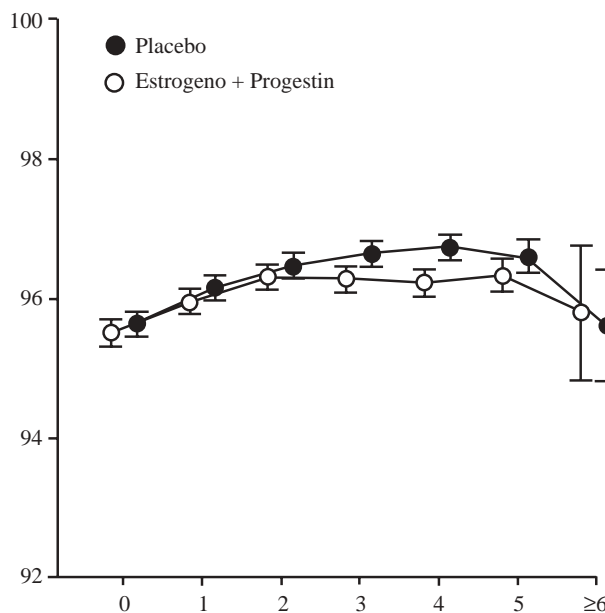
A partir del aporte del WHIMS (Sally A. Shumaker, PhD; Claudine Legault, PhD; Stephen R. Rapp, PhD; Leon Thal, MD; Robert B. Wallace, MD; Judith K. Ockene, PhD, MED; Susan L. Hendrix, DO; Beverly N. Jones III, MD; Annlouise R. Assaf, PhD; Rebecca D. Jackson, MD; Jane Morley Kotchen, MD, MPH; Sylvia Wassertheil-Smoller, PhD; Jean Wactawski-Wende, PhD; for the WHIMS Investigators Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal Women The Women's Health

Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2003;289:2651-2662) no se recomienda el uso de ECE/AMP para prevenir demencias a 4-5 años plazo y queda sin respuesta el efecto a largo plazo o el de otras formulaciones hormonales con diferente perfil cardiovascular. ■

Permanencia en el WHI (años)



Desempeño Cognitivo en mujeres sin demencia



Recuerde que nuestra página web cambió,
ahora visítenos en
www.sociedadclimaterio.cl

Fertilidad después de los 40



Dr. Rodrigo Macaya Pivet
Instructor Depto. de Ginecología y Obstetricia
P. Universidad Católica de Chile

Potencial reproductivo en la mujer mayor

La fecundidad, definida como potencial reproductivo y su relación con la edad ha sido un asunto importante para muchas mujeres. Sin embargo el estilo de vida actual en la mujer de países en desarrollo y desarrollados es primero completar los estudios escolares y eventualmente técnico-universitarios, luego cursar una carrera con un desarrollo profesional acorde con sus estudios, eventualmente juntar algunos bienes personales y sólo posteriormente pensar en la maternidad. Así, cuando deseen lograr un embarazo, con frecuencia se encontrarán en una edad cercana a los 35 años, momento en el cual es conocido que la tasa de fertilidad comienza a disminuir producto de una reserva ovárica y calidad ovocitaria disminuida. Históricamente los datos sugieren que en la población actual, cuando una mujer se casa al final de sus 30 o a comienzos de sus 40 años de vida, quizás un tercio de las parejas permanecerán involuntariamente sin hijos, creando una necesidad mayor de consultas en centros de infertilidad.

Antes de la menopausia, la mayoría de las mujeres experimentarán una fase de infertilidad que dura una década o menos. Aún durante esta fase los ciclos menstruales continuarán, frecuentemente en forma regular y ovulatorios. Luego se observa que la población de oocitos disminuye, produciendo una disminución de la actividad cíclica y un incremento de la concentración de gonadotropinas. Sin embargo, datos experimentales en animales han sugerido un proceso de envejecimiento en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario. La influencia de este proceso de envejecimiento en la indemnidad y funcionamiento del ovocito y de su material genético, así como el patrón de depleción ovocitaria y atresia, parecen determinar el potencial reproductivo en la mujer mayor. La edad biológica y no sólo cronológica es el principal determinante.

Algunos factores que afectan la fertilidad en la mujer de edad reproductiva avanzada

Anticonceptivos orales

El uso de anticonceptivos orales ha sido asociado con un aumento en el retraso de un embarazo. Un estudio de Linn et al. mostró un intervalo mayor desde la suspensión de anticonceptivos orales y un embarazo. También Harlop y Baras encontraron una rela-

ción altamente significativa entre el uso de anticonceptivos orales y edad en mujeres mayores, las cuales presentaban una reducción mayor en la probabilidad de concebir por un período breve después de suspender la píldora.

Riesgo de aborto espontáneo

La incidencia de aborto espontáneo aumenta marcadamente con la edad, siendo este aumento independiente de la historia obstétrica previa. La mayoría de estos abortos espontáneos ocurren durante el primer trimestre. Estudios citogenéticos han mostrado que en un 40 a 60% de todos los abortos de primer trimestre existe evidencia de anomalías cromosómicas. La mayoría de estas anomalías son trisomías autosómicas en la cual un cromosoma extra está presente. La mayoría de las trisomías autosómicas y todas las anomalías monosómicas autosómicas dan lugar a un aborto espontáneo precoz, y sólo una pequeña minoría de las trisomías que comprometen a los cromosomas 13, 18 y 21 llegan a un embarazo de término originando un aumento de condiciones como el síndrome de Down. La frecuencia de trisomías entre los abortos espontáneos aumenta con la edad materna y así también la incidencia de un recién nacido con síndrome de Down aumenta con la edad en paralelo al aumento de la incidencia edad-específica de abortos espontáneos después de los 34 años.

Riesgo de aborto espontáneo y edad materna.

Edad Materna (años)	Aborto Espontáneo %
15-19	9,9
20-24	9,5
25-29	10,0
30-34	11,7
35-39	17,7
40-44	33,8
≥45	53,2

Estimación de la probabilidad de aborto espontáneo para embarazos reconocidos con trisomía 21, según edad materna.

Edad Materna (años)	Trisomía 21 entre los Abortos (%)	Trisomía en Recién Nacidos (%)	Abortos de Trisomías 21 (%)
15-19	0,79	0,059	0,540
20-24	0,84	0,074	0,550
25-29	0,90	0,088	0,530
30-34	2,06	0,145	0,650
35-39	1,09	0,374	0,520
40-44	9,26	1,496	0,760
≥45	28,57	6,210	0,840

El riesgo de un recién nacido con trisomía parece ser el problema más importante para la mujer mayor que desea embarazarse. Una no-disyunción durante la meiosis es facilitada cuando el quiasma que une a los pares de cromosomas es insuficiente. Cromosomas pequeños tienen quiasmas pequeños y quizás éstos disminuyen a través de las décadas de años reproductivos en el ovocito que espera su turno para ovular, incluso desde el período fetal de la mujer.

Tratamiento de la mujer con avanzada edad reproductiva

Claramente la mujer mayor puede ovular, concebir y tener un hijo normal. Ciertos parámetros pueden ser identificados para establecer lo mejor posible en qué momento de la vida reproductiva se está. Probablemente el mejor indicador de reserva ovárica serán los niveles de FSH y LH en el día tercero del ciclo menstrual así como también el Test de Clomifeno. Debido a la disminución intrínseca de la fertilidad y un aumento en la incidencia de abortos en la mujer mayor, puede ser considerada en la categoría de infertilidad idiopática al menos que el efecto del envejecimiento biológico y endocrinológico sea determinado. En estas pacientes se recomienda la inducción de ovulación para aumentar su fecundidad a través de la súper-ovulación, sin aumentar su ya mayor riesgo de embarazos con anomalías cromosómicas. Si en la mujer mayor lo anterior no da resultados en un período breve de tiempo se deberá realizar una intervención más agresiva como por ejemplo la fertilización in-vitro u otra terapia, especialmente si existen otras variables confundentes (factor masculino, factor tubo-peritoneal, etc.).

Aunque el éxito en la mujer mayor será menor, las decisiones terapéuticas no se logran fácilmente y requerirán una gran motivación de la paciente con una gran comprensión de las probabilidades. Gonadotropinas elevadas debieran evitar la indicación de una intervención ya que todos los datos disponibles indican que podrían existir defectos cromosómicos debido al cambio en el medio endocrino además de una baja tasa de embarazos. ■

Apoyando desde siempre la
labor de la SOCIEDAD...

 **Aventis**
Actonel 35 mg.
una vez por semana

 **Lilly**
Respuestas que importan.

EVISTA

 **MERCK**

 **Esteve**

 **Organon**

Apoyando desde siempre la labor de la Sociedad.



SCHERING
making medicine work

CLIANE

 **SILESIA**

Wyeth

 **Totelle**
CONPREMIN® 0,3

 **GRÜNENTHAL**

 **Flametal**
El Analgésico Ideal

Diabetes, Climaterio y Terapia Hormonal de Reemplazo



Dr. Pablo Olmos Coelho
Diabetólogo
Pontificia Universidad Católica de Chile

Introducción: De los dos millones de mujeres de 45 años o más que hay en Chile, 190 mil tienen Diabetes Mellitus tipo 2 (Minsal.cl), lo que constituye el 57% de las personas de ambos sexos que tienen Diabetes diagnosticada en el país. Estas cifras nos indican, por un lado, que una de cada 10 mujeres en edad climática tiene Diabetes, y por otro, que más de la mitad de los diabéticos de ambos sexos del país son mujeres climáticas, de modo que es muy frecuente que al Diabetólogo le corresponda participar en la decisión de Terapia Hormonal de Reemplazo (THR).

Beneficios y Riesgos de la THR en general y en Diabetes tipo 2: Los beneficios son clarísimos. En la población general climática, la THR sigue teniendo éxito en controlar la atrofia vaginal, los síntomas vasomotores y la Osteoporosis (British National Formulary 2003).

Con respecto a los riesgos, éstos se dividen en dos grupos.

Lo primero es cierta preocupación sobre un posible efecto de los estrógenos en el aumento de la resistencia insulínica. El segundo grupo está contenido en los resultados del Women's Health Initiative, que mostró que la THR aumenta levemente el riesgo de cáncer de mama y de Accidente Vascular Cerebral (AVC), [JAMA 289(20), 2003].

En la siguiente sección discutiremos brevemente cual sería la actitud razonable respecto a la THR en diabetes, en relación con ambos potenciales problemas: la resistencia insulínica y el aumento de riesgo de AVC.

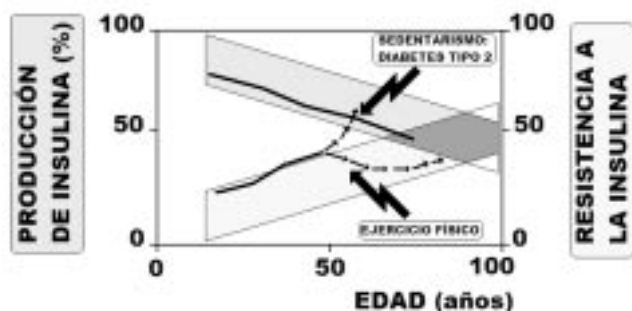


Figura 1: Normalmente, con la edad, la producción de insulina (azul) va bajando, y la resistencia a la insulina va subiendo. Cuando las curvas se cruzan entre sí aparece Diabetes Mellitus tipo 2. El ejercicio físico a cualquier edad, disminuye la resistencia insulínica y, al evitar que las curvas se crucen, previene la Diabetes Mellitus tipo 2.

Lo Razonable para iniciar, no iniciar o suspender la THR en Diabéticas tipo 2:

Veamos la resistencia insulínica primero. Si nos referimos a la Figura 1, veremos que a lo

largo de la vida de hombres y mujeres, la capacidad de respuesta de los tejidos muscular y adiposo a la insulina va disminuyendo, o bien, dicho de otro modo, la resistencia a la insulina va aumentando a un ritmo que es bastante variable de persona a persona. Este aumento de resistencia no causa dificultades en gran parte de la población, ya que se va compensando con una mayor producción de insulina. Sin embargo, como la capacidad máxima de producción de insulina en el páncreas va disminuyendo con la edad, en algunas personas, especialmente después de los 40 años, ambas curvas se cruzan, es decir, la resistencia insulínica ya no puede ser compensada con mayor hiperinsulinemia. Es en ese momento en que aparece la Diabetes Mellitus tipo 2.

En realidad, los estrógenos en dosis bajas (dosis fisiológicas, equivalentes a Estrógeno Conjugado 0,625 mg - 0,312 mg al día) no aumentan significativamente la resistencia insulínica, de modo que la THR en estas condiciones no sólo no induce la aparición de Diabetes, sino que tampoco empeora el control metabólico en mujeres que ya tienen la enfermedad. Lo que sí puede ocurrir, tal como podemos ver en el ejemplo de la Figura 1, es que, si dejamos que una mujer climática tenga una vida sedentaria, aumentará su probabilidad de desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2, con o sin THR.

El mensaje es claro, entonces. En mujeres climáticas, con o sin Diabetes tipo 2, usemos dosis fisiológicas de estrógeno y alentemos a nuestras pacientes a hacer ejercicio.

Volvamos ahora al tema del posible aumento de riesgo de AVC con la Terapia Hormonal de Reemplazo. Este aumento es real, y ocurre en mujeres con o sin Diabetes Mellitus. Sin embargo, una lectura cuidadosa del estudio Women's Health Initiative mencionado anteriormente muestra que los casos de AVC en el contexto de Terapia Hormonal de Reemplazo ocurrieron en pacientes que ya tenían previamente un mayor riesgo de enfermedad cerebrovascular dado por otros factores. Específicamente, las mujeres que sufrieron AVC estaban en el cuartil superior (es decir, sobre percentil 75) del puntaje de riesgo de AVC calculado con el sistema del estudio Framingham.

¿Qué es el puntaje de riesgo de AVC de Framingham?. El estudio Framingham es un seguimiento de una población del mismo nombre en Nueva Inglaterra, que ya lleva varias décadas, y que ha permitido, entre otras, determinar factores de riesgo de diversas enfermedades crónicas, entre ellas las cerebrovasculares. Pues bien, el

lector puede calcular rápidamente el riesgo de desarrollar AVC en los próximos 10 años, para cualquier paciente climatérica.

La Figura 2 muestra un nomograma desarrollado por el autor de estas líneas, que permite hacer este cálculo muy rápidamente. Primero, fotocopie la Figura 2, y luego péguela sobre una cartulina blanca. Una vez seco el adhesivo, recorte las dos partes –la "base" y el "cursor". Para usar el nomograma, siga los siguientes pasos.

- (a) Primero alinee la edad de la paciente (columna de la derecha de la base), con el riesgo basal de AVC (columna de la izquierda). Este "riesgo basal" de AVC es el que tiene una mujer de esa edad sin que ésta tenga otra patología que predisponga a la enfermedad cerebrovascular.
- (b) Ahora coloque el cursor con la flecha "95-106 mmHg" de presión sistólica, apuntando al riesgo basal obtenido previamente, y suba las líneas que corresponden, de acuerdo a la presión sistólica de la paciente, en la columna de riesgo hasta el "riesgo con presión arterial". El lector podrá darse cuenta que mientras más alta sea la presión sistólica, más aumenta el riesgo de AVC sobre el basal. Pero eso no es todo. Sigamos.
- (c) Nuevamente, sin mover el cursor, vea en el recuadro de éste que hay cuatro factores de riesgo pueden aumentar aún más la probabilidad de AVC: diabetes mellitus, cigarrillo, fibrilación auricular, e hipertrofia ventricular izquierda. El resultado de sumar estos factores, nos dará el "riesgo total de AVC" en la columna de la izquierda.
- (d) Ahora que usted sabe el riesgo total de AVC de la paciente para los próximos 10 años, compare éste con el "riesgo basal" que le corresponde sólo por la edad. Si el riesgo total de AVC es inferior a 10% y es el doble o menos del basal, entonces sí se puede prescribir THR.
- (e) En cambio, Si el riesgo total es más del doble que el basal, o es de 10% o más, usted debe hacer lo siguiente:
 - a. No debe extrañarse que, por el sólo hecho de ser diabética, una mujer candidata a THR ya pudiese tener el riesgo de AVC duplicado o más.
 - b. Primero, dígame a esta paciente diabética que por ahora no se le puede negar la THR, sino que es necesario postergar una decisión. Es decir, no descarte de plano la THR todavía.
 - c. Si la paciente fuma, debe dejar de fumar, lo que reduce el riesgo total en 50% (multiplique por 0,5). Si la paciente es hipertensa, podemos reducir gradualmente la presión arterial (especialmente la sistólica). Si tiene fibrilación auricular, el riesgo total puede disminuirse en 68%, (multiplicar el riesgo total de AVC por 0,32) con manejo cardiológico apropiado. Las reducciones de riesgo no son aditivas (no se suman), de modo que se aplica la mayor de ellas. (Circulation 2001; 103).
 - d. Una vez controlados los factores de riesgo mencionados, podemos recalculer el riesgo total de AVC. Si éste es el doble o menos que el riesgo basal, entonces sí puede prescribir THR.

Conclusiones y recomendaciones: Tal como comentamos al inicio del artículo, la Diabetes Mellitus tipo 2 es muy frecuente, de modo que no es raro que el Gineco-Obstetra se encuentre con la

necesidad de considerar a esta enfermedad entre los elementos de juicio a la hora de prescribir Terapia Hormonal de Reemplazo. Hemos aprendido que con el uso juicioso de dosis fisiológicas de estrógeno no empeora la resistencia insulínica preexistente que la paciente pudiese tener, y por lo tanto no aumenta su riesgo de desarrollar Diabetes. Por otro lado, en la mujer climatérica que ya tiene Diabetes Mellitus tipo 2, la TRH no provoca un empeoramiento de su control glicémico. La recomendación de ejercicio físico (caminar, nadar) es altamente recomendable en este segmento de edad, ya que reduce la resistencia insulínica, y en las mujeres diabéticas contribuye a un mejor control glicémico, lo que a su vez tendrá un efecto beneficioso en el perfil lipídico.

También aprendimos que, a la hora de considerar la prescripción de Terapia Hormonal de Reemplazo en una mujer diabética, debemos considerar todos los factores de riesgo de enfermedad cerebrovascular, para luego reducirlos al mínimo y finalmente, al obtener un óptimo control de la glicemia de la paciente, estaremos en condiciones de darle una Terapia Hormonal de Reemplazo que reduzca sus síntomas climatéricos, combata la osteoporosis, sin aumentar su riesgo de enfermedad cerebrovascular.

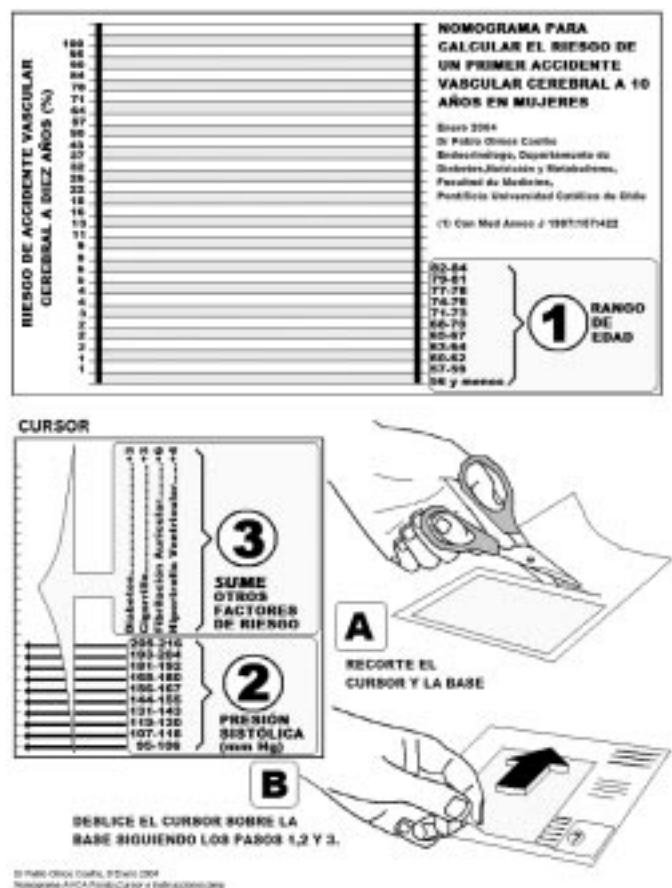


Figura 2: Nomograma para calcular el riesgo de un primer episodio de Accidente Vascular Cerebral (AVC). Arriba, la base. Abajo a la izquierda, el "cursor". Lea el texto primero, y luego fotocopie esta página y recorte (A) la base y el cursor. Finalmente, deslice el cursor (B) por entre los ejes verticales de la base de acuerdo a las instrucciones del texto.

El enfoque de la Terapia Hormonal de Reemplazo en la mujer diabética que hemos resumido, constituye un ejemplo de "individualización de la terapia", la que será más exitosa cuanto más logremos involucrar y motivar a la paciente en la toma de decisiones. ■

ELECCIONES DE DIRECTORIO

El día jueves 22 de abril del 2004 se realizó en la sede de la Sociedad la votación para elegir el nuevo directorio de la Sociedad Chilena de Climaterio.

El nuevo directorio comandará los quehaceres de la sociedad entre abril del 2004 hasta abril del 2006.

El resultado de la votación fue el siguiente:

Total de votos emitidos: 75

Vicepresidente:	Votos	Blancos
Dra. Isabel Valdivia Berstein	60	10
Otros candidatos espontáneamente propuestos:		
Dr. Rafael Silva Vial	01	
Dr. Eugenio Arteaga Urzúa	02	
Dr. Augusto Tapia Sagredo	01	
Carlos Fernández Ossadey	01	
Secretaria		
Dra. Paulina Villaseca Délano	71	04
Tesorero		
Dr. Rene Montaña Villegas	71	04
Directores:		
Dr. Hernán Aravena Paiva	16	
Dr. Juan Enrique Blümel Méndez	46	
Dr. Sergio Brantes Glavic	18	
Dr. Eduardo Osorio Fuenzalida	18	
Dr. Jaime Prado Aravena	17	
Dr. Jorge Varela Méndez	24	
Candidatos espontáneamente propuestos:		
Dr. Rodrigo Macaya Pivet	01	
Dr. Augusto Tapia Sagredo	02	

Por ende el nuevo Directorio, de acuerdo a los estatutos y resultado de la votación, para el Periodo abril 2004-abril 2006 queda constituido de la siguiente forma

Presidente Dr. Marcelo Bianchi Poblete
Vicepresidente Dra. Isabel Valdivia Bernstein

Cartas

Dr. Marcelo Bianchi Poblete
Presidente Sociedad Chilena de Climaterio
 Presente.

Estimado Dr. Bianchi:

Junto con saludarle, me permito acusar recibo de su atenta en la cual se nos informa la constitución del nuevo Directorio de la Sociedad Chilena de Climaterio para el período 2004-2006.

Deseamos hacer llegar a usted y a todo el Directorio nuestras sinceras felicitaciones y los mejores deseos de éxito en los objetivos propuestos.

Se despiden cordialmente de usted,

Dr. Victor Saavedra G.
 Vicepresidente
 Sociedad Chilena de Obesidad

Dr. Alex Valenzuela M.
 Presidente
 Sociedad Chilena de Obesidad

Concepción 06 de mayo de 2004 SCHOT N° 93

Dr. Marcelo Bianchi P.
Presidente Sociedad Chilena de Climaterio
 Presente

De mi consideración:

Por el presente deseo manifestar mis felicitaciones a la nueva Directiva de la Sociedad Chilena de Climaterio deseándole éxito en su período 2004 - 2006. Sin otro particular le saluda cordialmente,

Dr. Ernesto Besser Mahuzier
 Presidente Sociedad Chilena de Ortopedia y Traumatología

SANTIAGO 11 de Mayo de 2004.

Tesorero
Directores

Dr. Rene Montaña Villegas
 Dr. Juan Enrique Blümel Méndez
 Dr. Jorge Varela Méndez
 Dr. Sergio Brantes Glavic
 Dr. Eduardo Osorio Fuenzalida

LITERATURA AL DÍA

Se creo gracias al aporte del Dr. Juan Enrique Blümel, Director de nuestra Sociedad, una nueva sección semanal de envío por e mail a nuestros socios. Consiste en el envío de interesantes resúmenes especialmente seleccionados con relación al climaterio y menopausia. La idea es mantenerlos informados de los distintos avances que se producen día a día en la investigación en nuestra área.

PAGINA WEB

Nuestra pagina de Internet www.sociedadclimaterio.cl ha sido un éxito de visitas. Durante el mes de mayo agregamos una nueva sección denominada Preparados Comerciales para TH'. Esta sección fue elaborada por uno de nuestros socios el Dr. Rodrigo Macaya. Consiste en un detalle de todos los preparados comerciales con su nombre, las drogas que contiene, la dosificación y el laboratorio al cual pertenece el preparado comercial.

CURSOS REGIONALES

Con el fin de difundir el conocimiento actual del manejo del climaterio la Sociedad ha organizado numerosos cursos en diferentes ciudades del país. Hemos contado con entusiasta apoyo de las filiales regionales de la Sociedad Chilena de Climaterio. Los cursos desarrollados a la fecha son:

Temuco	15 de marzo 2004
Concepción	26 de marzo 2004
Viña-Valparaíso	02 de abril 2004
Punta Arenas	16 de abril 2004
Arica Iquique	30 de abril 2004
Copiapó	14 de mayo 2004
Antofagasta	02 de julio 2004

Dr. Marcelo Bianchi Poblete
Presidente Sociedad Chilena de Climaterio
 Casilla 106, Santiago 10 Las Condes, Santiago

Estimado Dr. Bianchi:

Acusamos recibo de su carta en la cual se nos informa la constitución del nuevo Directorio de la Sociedad Chilena de Climaterio para el período abril 2004 abril 2006.

Deseamos hacer llegar a usted y a todo el Directorio nuestras sinceras felicitaciones y los mejores deseos de éxito en los objetivos propuestos.

Se despiden cordialmente de usted,

DR. EUGENIO SUAREZ P.
 Secretario General
 Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología

DR. ENRIQUE OYARZUN E.
 Presidente

Buenos Aires, 3 de mayo de 2004

Presidente
Sociedad Chilena de Climaterio
Dr. Marcelo Bianchi Poblete
 S/D

De nuestra mayor consideración:

Por la presente la Comisión Directiva de la A.A.P.E.C., toma conocimiento de la nueva conformación de vuestras autoridades.

Sin otro particular, hacemos propicia la oportunidad para desearles el mejor de los augurios en su mandato.

Dra. Leonor Lugones
 Secretaria

Dra. María Ema Urthiague
 Presidente

Análisis Crítico de Trabajos Científicos

La Sociedad Chilena de Climaterio no tiene posición oficial a determinadas controversias o medicamentos. Los artículos publicados son de responsabilidad de cada autor.

Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormonal therapy

Grady D, Ettinger B, Tosteson A, Pressman A, Macer J.
Obstet Gynecol Dec. 2003;102:1233-9

Predictores de dificultad en la discontinuación de la terapia hormonal de la Postmenopausia.

Resumen

El objetivo de este estudio fue describir la experiencia de mujeres postmenopáusicas que intentan suspender la terapia hormonal (TH) e identificar las características asociadas a su incapacidad para discontinuarla.

Para ello, los autores realizaron entrevistas telefónicas a 377 mujeres entre 50 y 69 años, tomadas al azar de los miembros de sexo femenino de un sistema de Plan de Salud cerrada (Kaiser Foundation), y que usaban TH durante al menos 1 año previo a la publicación del estudio WHI (Julio 2002) e intentaron suspender la TH entre Julio 2002 y Marzo 2003.

De 670 mujeres entrevistadas pertenecientes a este plan cerrado de atención de salud, 377 mujeres habían tenido la intención de suspender el tratamiento: 280 (74%) lograron la suspensión de la terapia y 97 (26%) la reiniciaron. Las principales razones por las cuales estas mujeres estaban en tratamiento eran: alivio de síntomas (57%), promoción de salud (23%) e histerectomía (11%). La suspensión de hormonas provocó síntomas molestos principalmente en mujeres que iniciaron TH debido a síntomas por déficit estrogénico que en aquellas que iniciaron por otras razones (37% vs 26%, $p = 0.01$).

Los principales factores de fracaso en la suspensión fueron: antecedente de histerectomía, TH prescrita por un médico no-ginecólogo, y percepción de alto riesgo de fractura de cadera o vertebral.

El principal predictor de reinicio de la TH fue el desarrollo de síntomas molestos por la privación de estrógenos (RR = 8,8; IC 95% 4,9-16,0). Los síntomas más frecuentemente descritos fueron: bochornos (88%), diaforesis (76%), insomnio (54%), cansancio (39%), depresión (38%), y sequedad vaginal (38%).

De las mujeres que sí lograron la suspensión de la TH, el 71% la discontinuó en forma abrupta y el 29% lo hizo en forma gradual (no se especifican detalles). No hubo diferencia en la reaparición de síntomas entre ambas formas de discontinuar. El 19% de las mujeres que lograron la suspensión tuvieron síntomas molestos por privación estrogénica y el 75% de ellas todavía los tenían al momento de la entrevista.

Un 5,3% de las mujeres que suspendió reportaron haber iniciado terapias alternativas para el alivio de los síntomas.

Los autores concluyen que un cuarto de las mujeres que intentan suspender la TH no lo logran debido al desarrollo de síntomas molestos por déficit estrogé-

nico. Debido a que ésta es una proporción no despreciable de mujeres que requieren terapia, los autores expresan la importancia de identificar medidas efectivas para reducir los síntomas por privación estrogénica.

Análisis crítico

Las terapias utilizadas por las mujeres en este estudio eran diversas: estrógenos conjugados de equino, estrógenos esterificados, estradiol micronizado, en dosis estándar y dosis bajas. Los esquemas consistían en estrógenos puros o en combinación con progestina ya sea en forma secuencial o continua. Es decir, teniendo la información inicial del WHI que describió un mayor riesgo sobre la salud global para mujeres usuarias que no usuarias con la administración oral de una combinación estrógeno-progestina en dosis estándar, la suspensión de la TH en mujeres usuarias fue indiscriminada; no se tomó en cuenta el tipo de tratamiento que estaban recibiendo ni las razones por las que se había iniciado éste. Esto probablemente se deba a la masificación y sensacionalismo de la información difundida en diferentes medios de comunicación, sin permitir la individualización de cada caso en sus necesidades para decidir la suspensión o no de tratamiento.

Luego de discontinuar la terapia, aproximadamente el 25% de las mujeres debió reiniciarla por razones justificadas, y alrededor de 1/5 de aquellas que se mantuvieron en suspensión tuvieron síntomas suficientes para haberla reiniciado. Este estudio demuestra que la necesidad de terapia hormonal existe en un grupo no despreciable de mujeres postmenopáusicas y, por lo tanto, debemos aprender a tratar a estas mujeres minimizando los riesgos inherentes a la sustitución de hormonas sexuales. Esta necesidad de tratamiento ha llevado a algunas a utilizar terapias alternativas cuyos efectos al mediano y largo plazo son totalmente desconocidos. Es importante exigir y producir investigación de calidad que permita conocer la eficacia y seguridad de preparados alternativos, así como también de preparados hormonales en dosis bajas, en diferentes combinaciones y en otras vías de administración.

Asimismo, es necesario descubrir cuál es la mejor manera de lograr la suspensión exitosa de la TH en aquellas mujeres que no deben o no desean mantenerla: ¿reducción gradual lenta de las dosis hormonales?, ¿mejoría de medidas generales relacionadas al estilo de vida?, ¿agregar fármacos no hormonales como antidepressivos serotoninérgicos u otros que alivien los síntomas climatéricos?

Por otro lado, las mujeres que estaban en tratamiento por razones de promoción de salud fueron más 'exitosas' en el logro de la suspensión, probablemente debido al hallazgo del estudio WHI en que los riesgos de la terapia superan los beneficios. Esto es concordante con el criterio clínico en que cualquier medida meramente preventiva no debe ofrecer ningún riesgo agregado.

Dra. Paulina Villaseca Délano

Libros



Hacia una nueva Primavera de la mujer después de los 40

Dr. Napoleón Paredes Pérez

Hacia una nueva primavera la mujer después de los 40; es el objetivo de la presente edición teniendo como base fundamental la información actualizada sobre los cambios que ocurren en la Mujer, su entorno y la sociedad cuando se sube un peldaño más en la escalera de la vida.

Temas que son de conversación diaria en todo lugar, cuestionamientos y dudas que en muchas veces son contradictorias o que dicho a medias aumenta la confusión y crea desconcierto.

Gracias a la experiencia en tratamiento hormonal, dotes de Profesor y Comunicador Social del Dr. Napoleón Paredes, podrá comprender de manera clara y sencilla el por qué de los bochornos, depresión, osteoporosis y riesgo cardiovascular después de los 40, dándole la receta para vivir mejor; explicándole de manera objetiva la verdad sobre las hormonas y sus alternativas; en otras palabras está hecho para que la mujer tenga una nueva primavera con una mejor calidad de vida. ■

IV Congreso Latino Americano de Climaterio y Menopausia

III Congreso Chileno de Climaterio

Hotel Sheraton San Cristóbal
Santiago Chile
31 de octubre al 04 de noviembre de 2004

Los preparativos para nuestro Congreso están entrando en su fase decisiva. El comité científico nacional y un grupo de destacados asesores latinoamericanos está estructurando un programa científico muy atractivo y de alto nivel.

A la fecha han confirmado su participación diez conferencistas invitados no latinoamericanos, todos de reconocido prestigio internacional, entre ellos el Prof. H.P.J. Schneider de la Universidad de Muenster (Alemania), Presidente de la International Menopause Society; Prof. Dra. Anne Gompel del Hotel-Dieu de Francia, Dra. Alexandra Graziottin del Centro de Sexología Médica y Ginecológica del Hospital San Raffaele de Italia, Prof. Dr. Antonio Cano de la Universidad de Valencia España, Prof. Dr. Santiago Palacios del Instituto Palacios de España, Dr. Manuel Neves-e-Castro de Portugal, Prof. Roger Karam de la Universidad de Duke Estados Unidos, Dr. M. Collins Inglaterra, Dr. H. Kloosterboer de Holanda y el Dr. Drazen Postruznik de Múnaco.



Dr. Marcelo Bianchi P.
Presidente
Sociedad Chilena de Climaterio



Dr. Italo Campodónico G.
Presidente
FLASCYM

También contaremos con la valiosa participación de alrededor de cien expositores latinoamericanos, los que gentilmente están aceptando nuestra invitación a presentar, preferentemente, sus experiencias y aspectos de la realidad de nuestra región.

El Domingo 31 de Octubre entre la 14:30 y 18:00 horas se desarrollarán dos Cursos Precongreso, con asistencia liberada para los congresistas. Sus títulos provisionales son: "Medicina Interna para el Ginecólogo" y "Manejo de la mujer climaterica en el nivel primario", este último orientado a médicos de atención primaria y a matronas.

Sociedad Chilena de Climaterio

Directorio

Presidente

Dr. Marcelo Bianchi Poblete

Vicepresidente

Dra. Isabel Valdívila Beinstein

Secretario

Dra. Paulina Villaseca Délano

Tesorero

Dr. René Montaña Villegas

Directores

Dr. Juan Enrique Blümel V.

Dr. Sergio Brantes G.

Dr. Eduardo Osorio Q.

Dr. Jorge Varela Méndez

Horario	LUNES 1 NOVIEMBRE		
08.30-09.15 H	CONFERENCIA PLENARIA 1 Dr. Simmond		
09.15-10.00 H	CONFERENCIA PLENARIA 2 Dr. H. Schneider		
10.00-10.30 H	Café y Visita Stands		
10.30-12.00 H	SIMPOSIO 1 Cardiovascular	SIMPOSIO 2 Insulinresistencia (IR) en la postmenopausia	SIMPOSIO 3 Disfunción sexual femenina
12.00-12.30 H	Visita Poster		
12.30-14.00 H	SIMPOSIO SATELITE Auspicia Laboratorio SHERING		
14.15-15.00 H	CONFERENCIA PLENARIA 3 Diferencias en los vasculares del estradiol transdérmico y oral Dra. A.M. Gompell		
15.15-16.45 H	SIMPOSIO 4 Calidad de vida	SIMPOSIO 5 TH y cáncer de mama	SIMPOSIO 6 Condición mental
16.45-17.15 H	Café y Visita Stands		
17.30-18.00 H	CONFERENCIA 1 Hormonas, flujo sanguíneo y coagulación Dr. Antonio Cano	CONFERENCIA 2	
18.00-18.30 H	CONFERENCIA 3 Salud cardiovascular y TH: estado actual Dr. Néstor Siseles	CONFERENCIA 4	
18.45-20.00 H	SIMPOSIO SATELITE		

Horario	MARTES 2 NOVIEMBRE		
08.30-09.15 H	CONFERENCIA PLENARIA 4 Sexualidad en la menopausia prematura Dra. A. Graziottin		
09.15-10.00 H	CONFERENCIA PLENARIA 5 Dr. Simmond		
10.00-10.30 H	Café y Visita Stands		
10.30-12.00 H	SIMPOSIO 7 Riesgo Oncológico de la TH	SIMPOSIO 8 Osteoporosis	SIMPOSIO 9 Progéstinias
12.00-12.30 H	Visita Poster		
13.00-18.00 H	ALMUERZO CAMPESTRE Viña Veramonte (Camino a Casablanca)		

Horario	DOMINGO 31 OCTUBRE	
12.00 H	INSCRIPCIONES	
15.00-18.30 H	CURSO PRECONGRESO PARA MATRONAS Climaterio Femenino	CURSO PRECONGRESO PARA GINECOLOGOS Medicina Interna para los Ginecólogos
19.00-21.30 H	CEREMONIA INAUGURAL COCKTAIL	

Horario	MIÉRCOLES 3 NOVIEMBRE	
08.30-09.15 H	CONFERENCIA PLENARIA 6 SERMS: de la investigación a la clínica Dr. Antonio Cano	
09.15-10.00 H	CONFERENCIA PLENARIA 7 La TH fue atacada por el terrorismo hormonal: Estrategias para su defensa Dr. Neves e Castro	
10.00-10.30 H	Café y Visita Stands	
10.30-12.00 H	SIMPOSIO 10 Terapia en Climaterio	SIMPOSIO 11 Lecciones del Estudio WHI
12.00-12.30 H	Visita Poster	
12.30-14.00 H	SIMPOSIO SATELITE Auspicia Laboratorio ORGANON	
14.15-15.00 H	CONFERENCIA PLENARIA 8 Impacto de la TH en el riesgo del cáncer de mama, ¿qué es lo nuevo que hemos aprendido? Dra. A.M. Gompell	
15.15-16.45 H	SIMPOSIO CORRELACIONADO	SIMPOSIOCORRELACIONADO
16.45-17.15 H	Café y Visita Stands	
17.30-18.00 H	CONFERENCIA 5 ¿Es la administración transdérmica mejor que la oral en TH? Dr. D. Postruznik	CONFERENCIA 6 Dr. Sebastián Carranza
18.00-18.30 H	CONFERENCIA 7 Co-morbilidad entre trastornos urogenitales y sexuales Dra. A. Graziottin	CONFERENCIA 8
18.45-20.00 H	SIMPOSIO SATELITE Auspicia Laboratorio PFIZER	

Horario	JUEVES 4 NOVIEMBRE		
08.30-09.15 H	CONFERENCIA PLENARIA 9 Análisis crítico de las dos ramas del WHI. Implicaciones clínicas Dr. S. Palacios		
09.15-10.00 H	CONFERENCIA PLENARIA 10 Bajas dosis e individualización: concepto de una TH moderna Dr. D. Postruznik		
10.00-10.30 H	Café y Visita Stands		
10.30-11.00 H	Presentación oral (3 trabajos seleccionados)		
10.30-12.15 H	SIMPOSICIO CORRELACIONADO 1	SIMPOSICIO CORRELACIONADO 2	SIMPOSICIO CORRELACIONADO 3
12.15-14.00 H	CEREMONIA DE CIERRE Y COCKTAIL		