



# 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 3 Octubre 2004

## Director del Boletín

Dr. Oscar González Campos

## Editor especial

Dr. Sergio Brantes Glavic

## 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

Dr. Jorge Varela Mendez

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:



Respuestas que importan.



Edición de 3.000 ejemplares que se distribuyen a todo Chile.

Diseño y producción BYWATERS

<b>Editorial</b>	1 El Rol de las Progestinas
<b>Artículo Editorial</b>	2 Clasificación y Acción de las Progestinas
<b>Artículos</b>	4 Rol de las Progestinas sobre el Endometrio en la Postmenopausia
	6 Uso de Progestinas y Riesgo Cardiovascular
	7 Lo Nuevo en Progestinas para Anticoncepción Hormonal
<b>El Debate de Hoy</b>	8 ¿Cuál es el verdadero efecto de las Progestinas en el Cerebro?
	10 Progestinas y Cáncer de Mama
	11 Progestinas en Terapia de Reemplazo Hormonal Transdérmica
	12 Progestinas, Trombosis y Coagulación
<b>Revisión Bibliográfica</b>	14 Estradiol y MPA en Injurias Vasculares. Diferencias P y MPA en señales intracelulares
<b>Libros</b>	15 Hormona Use in Menopause and Male Andropause Manual of Management Counseling for the Perimenopausal and Menopausal Patient
<b>Actividades Científicas</b>	15 Futuros cursos y congresos
<b>Congreso Flascym</b>	16 Programa Científico

## Palabras del Editor

# El Rol de las Progestinas

La importancia de las progestinas en la terapia hormonal de la menopausia, más allá de la protección endometrial, se ha hecho mucho más evidente desde que fue posible comparar los resultados del primer grupo del estudio WHI, tratado con ECE + MPA, con el segundo que recibió solamente ECE.

Esta vez desaparece el aumento de incidencia de cáncer de mama que se había visto en el grupo tratado con ECE+MPA en una tasa de + 0.08%, e incluso por poco, el estrógeno puro casi resulta protector con -23% de riesgo relativo, (RR 0,77 intervalo de confianza entre 0.59 y 1.01).

La evidencia indica a la medroxiprogesterona como causante de la diferencia.

También aparece la MPA ocasionando incrementos en la incidencia de trombosis y afectando los resultados cardiovasculares.

Paradójicamente, la protección contra el cáncer de colon vista en la rama ECE+AMP, parece depender de la progestina, pues desaparece en ECE solo.

La MPA, la progestina más utilizada en América, fue elegida inicialmente por su buena absorción por vía digestiva y su excelente protección endometrial. De hecho, hoy no está cuestionado su uso a corto plazo. Al clínico le interesa más que nunca distinguir las progestinas, no sólo porque la evidencia indica que hay progestinas con mucho mejor perfil de seguridad sobre la mama y sobre algunos mecanismos relacionados con



"Figura"  
Oleo sobre tela  
de Pedro Lira

las funciones vasculares, también para sacar ventaja de las propiedades específicas de las progestinas.

Por ejemplo, el nomegestrol parece ventajoso en el tratamiento de los trastornos menstruales de la perimenopausia, debido a su mayor efecto antiangiogénico, una propiedad que depende del tipo de progestina y de la vía de administración.

Otras progestinas se caracterizan por algún efecto androgénico o bien antiandrogénico, de interés cuando se desea modular la respuesta sexual, o moderar la expresión de receptores androgénicos sobre hirsutismo y glándulas sebáceas.

dulas sebáceas.

Cuando la paciente tiene antecedente de alguna trombosis venosa, resulta de particular riesgo el uso de E2/NETA por vía oral, en cambio la progesterona natural sobre E2 transdérmico ofrece razonable seguridad.

El efecto antimineralocorticoide es relevante a corto plazo en estados edematosos y a largo plazo por su interacción con el sistema renina angiotensina.

La progesterona es neuroprotectora a nivel central y periférico. Se produce en el SNC. Tiene importancia en la conducta, en el síndrome premenstrual y en la migraña.

En este número de nuestro boletín, reproducimos primero la clasificación simplificada de las progestinas y abordamos luego diversos aspectos de utilidad en la práctica clínica. ■

# Clasificación y Acción de las Progestinas



Dr. Marcelo Bianchi P.  
 Presidente  
 Sociedad Chilena de Climaterio  
 Jefe Programa Climaterio  
 Clínica Las Condes

En 1950, en Estados Unidos, las mujeres comienzan a usar estrógenos por vía oral por cortos períodos de tiempo. A medida que se fueron conociendo las bondades de la sustitución hormonal, las pacientes comenzaron a recibir la hormona por tiempo prolongado. Transcurrieron casi 25 años cuando en 1975 comienzan a publicarse un sinnúmero de artículos médicos que daban cuenta de un explosivo incremento del riesgo de cáncer de endometrio con el uso de la estrogenoterapia.

Surge entonces la adición de una progestina a la terapia estrogénica, como una forma de proteger al endometrio. La progestina más frecuentemente seleccionada fue la medroxiprogesterona acetato. Esta progestina no tenía mayores problemas de costo económico y ofrecía una adecuada des-

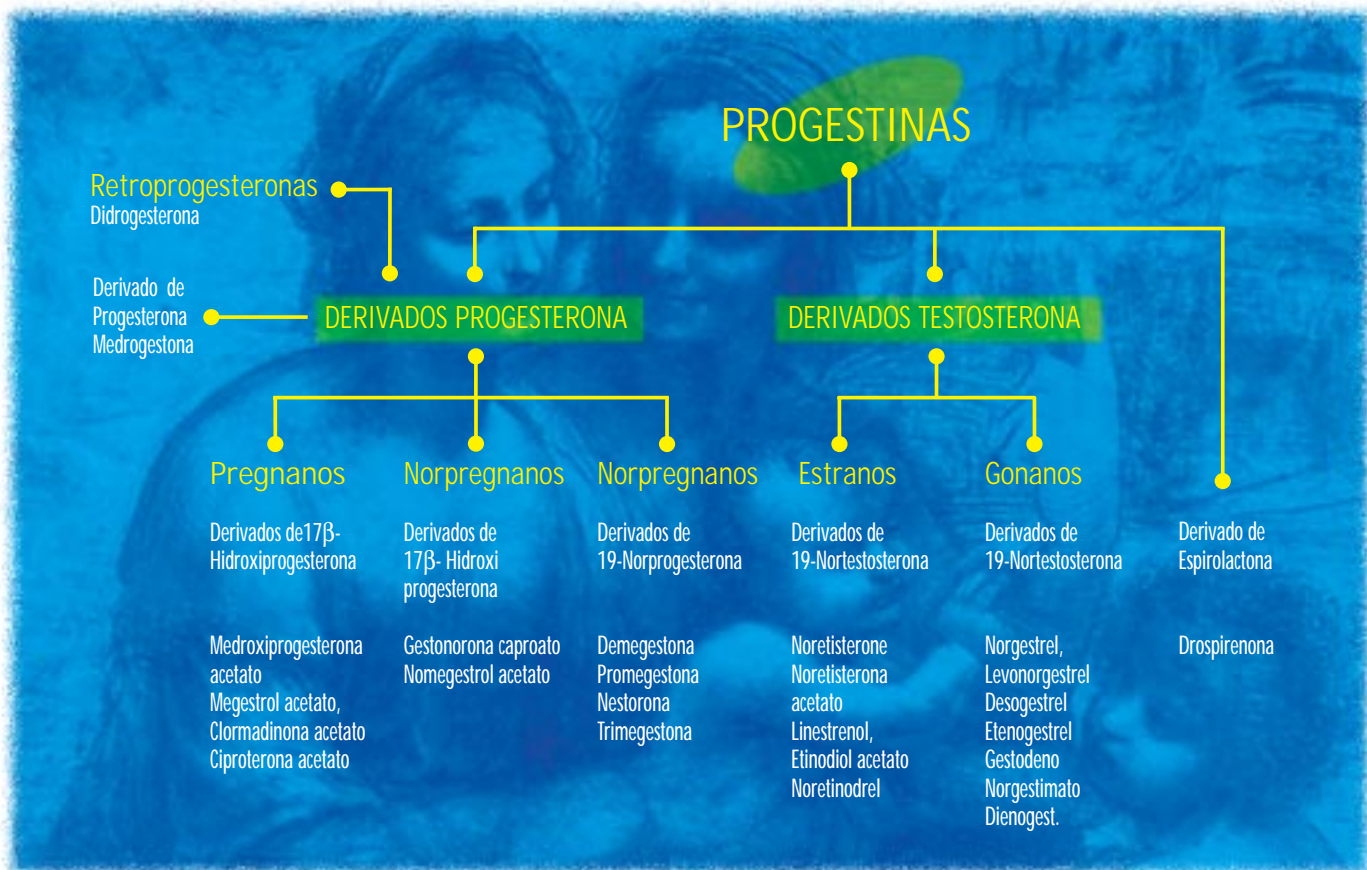
camación y seguridad endometrial. Se utilizó en diferentes dosis, en forma secuencial o continua, surgiendo de la combinación de estrógeno y una progestina lo que hoy conocemos como terapia hormonal.

A partir principalmente del estudio de las enfermeras en Estados Unidos, (Colditz y cols) y aún con mayor fuerza a partir del estudio WHI publicado el año 2002 y de la

rama del estudio WHI de pacientes histerectomizadas publicado este año, surgen fuertes cuestionamientos sobre si la progestina que se había seleccionado para proteger el endometrio era la más adecuada por sus efectos en otros sistemas.

Si bien ofrece seguridad endometrial, comenzó a ser progresivamente involucrada en el exceso de riesgo de cáncer

Tabla N° 1.  
 Tipos de Progestinas



de mama y en la falta de protección cardiovascular observada con terapia hormonal.

Lo anterior se basó en que diversos estudios arrojaron un riesgo relativo mayor de cáncer de mama con esquemas combinados de estrógeno y progestina con relación al uso de estrógenos solos.

Desde el punto de vista cardiovascular, la medroxiprogesterona acetato ha demostrado revertir los efectos positivos provocados por los estrógenos, por ejemplo en vasodilatación coronaria, insulino-sensibilidad y modificaciones del perfil lipídico.

El nuevo conocimiento ha obligado a poner una mayor atención en la selección de diversos progestágenos, tanto en anticoncepción como en terapia hormonal. En la actualidad existe un sinnúmero de drogas con acción progestativa que derivan de la progesterona natural, de los andrógenos o de la espironolactona (Tabla N° 1).

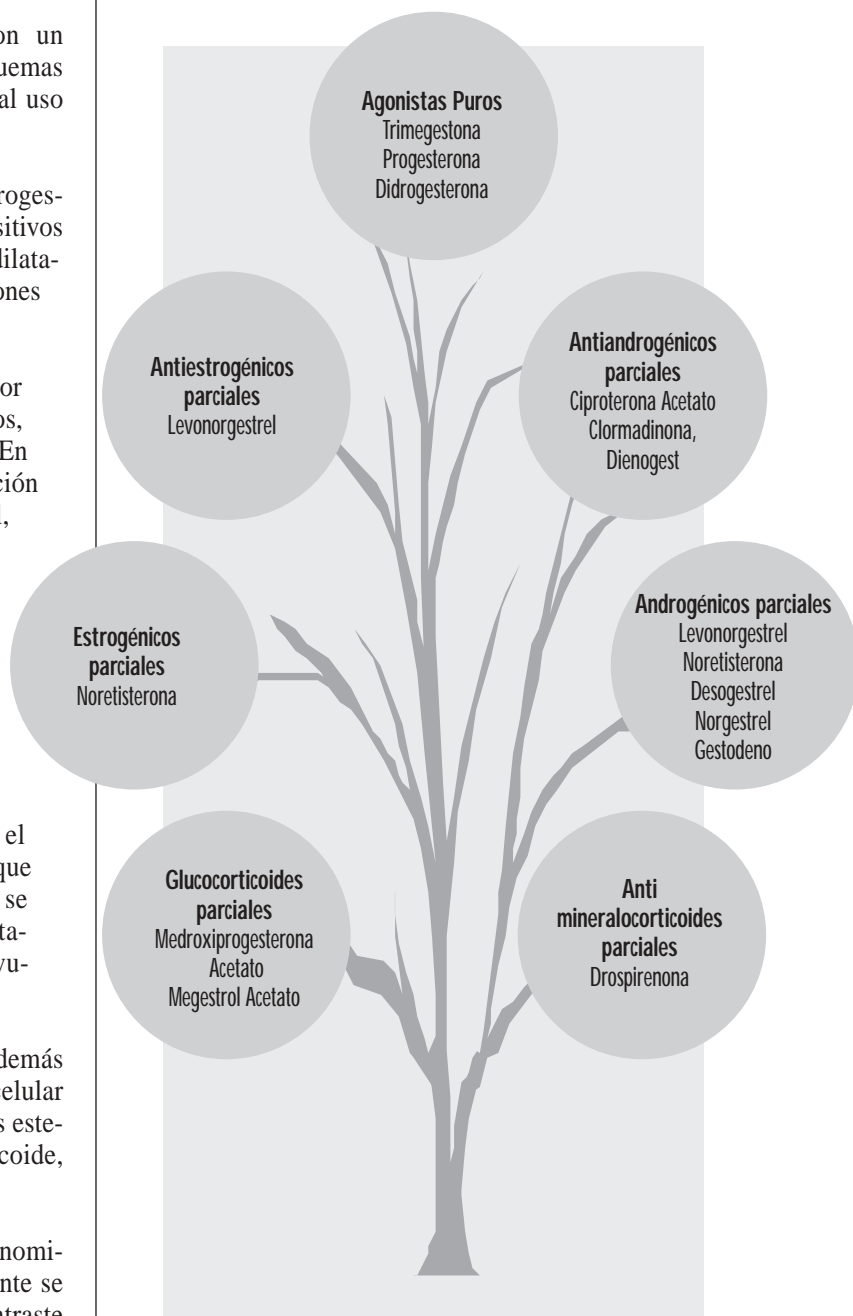
Para entender los distintos efectos potenciales de las diferentes progestinas sobre las células blanco, es necesario explicar su mecanismo de acción básico. En mujeres sanas la progesterona ejerce su acción a través de una secuencia de eventos que se inicia con su unión a las 2 isoformas del receptor, formando un complejo que interactúa con el elemento de respuesta de progestina del ADN, lo que provocará la síntesis de numerosas proteínas que se encuentran involucradas en el mecanismo de implantación, mantención del embarazo y regulación de la ovulación.

La progesterona natural y las progestinas sintéticas además pueden presentar efectos no progestativos a nivel celular mediados a través de una variedad de otros receptores esteroideos como son mineralocorticoide, glucocorticoide, androgénico y estrogénico.

Los 19 nor. derivados de la progesterona han sido denominados progestágenos puros, ya que casi exclusivamente se unen al receptor de progesterona y no a otros. En contraste otras progestinas derivadas también de la progesterona pueden ejercer actividad antiandrogénica, glucocorticoidea y actividad antimineralocorticoidea. (Figura N° 1. Arbol de las progestinas).

La selección actual de un progestágeno para terapia hormonal y anticoncepción debe necesariamente considerar todos sus efectos y no sólo su acción progestativa. El conocer los diferentes efectos de las progestinas es fundamental para la elección de una terapia ajustada a la individualidad de cada paciente. ■

**Figura N°1**  
**Clasificación de progestina según su efecto predominante**



*Adaptado de Schneider HPG. Climacteric. 2000;3:21-27*

Recuerde nuestra página web,  
visítenos en  
**www.sociedadclimaterio.cl**

# Rol de las Progestinas sobre el Endometrio en la Postmenopausia



*Dr Eduardo Osorio  
Ginecólogo  
Clínica Davila*

**A**ún cuando las progestinas han sido usadas como terapias anticonceptivas y de reemplazo hormonal desde hace décadas, han surgido cuestionamientos por los posibles efectos que pueden causar en el organismo al acompañar a los estrógenos.

La controversia despertada por los estudios randomizados mostrados recientemente (HERS I-II, WHI, MWS) ha obligado el análisis crítico de la participación de las progestinas en el uso clínico en la mujer postmenopáusica.

Desde las publicaciones de Gambrel y de Pike que demostraron el indudable rol protector de la progesterona sobre el endometrio expuesto a estrógenos, se han desarrollado nuevas generaciones de progestinas con variadas intenciones: disminuir la dosis de estrógenos acompañantes, mejorar la biodisponibilidad, disminuir los efectos colaterales, aumentar la potencia de las nuevas moléculas, disminuir la dosis de los componentes de la terapia de reemplazo y también lograr mayor comodidad para la usuaria. Esto último desembocó en nuevos sistemas de entrega (gel, parches, anillos, depósitos).

Las progestinas se definen en su origen por la relación con la molécula matriz, la progesterona, y en sus características por su capacidad de transformar el endometrio en fase secretora y de oponerse al efecto proliferativo de los estrógenos sobre el endometrio.

Las progestinas ejercen su acción en sus receptores específicos (Pr  $\alpha$  y Pr  $\beta$ ). Además de la inhibición enzimática selectiva y el bloqueo de proteínas transportadoras, existen otras interacciones, que afectan la angiogénesis, según publicaciones recientes, las que demuestran los efectos de los diferentes compuestos en biopsias de endometrio humano. Paradojalmente, los mismos compuestos que, administrados mediante DIU para acción local producen una disminución de la angiogénesis más una vasodilatación evidente (progesterona y levonorgestrel), al instalarse como implantes subdérmicos producen un aumento de los vasos y de la

fragilidad vascular. Se encontró evidencia de efectos similares sobre la vascularización y el número de mitosis celulares con Clormadinona (10 mg/día), Noretisterona (0.3 mg/día), Promegestona (0.5mg/día) y

Progesterona micronizada (200mg/día) en mujeres menopáusicas. Nomegestrol parece tener efectos antiangiogénicos administrado por vía oral.

La progesterona y las progestinas actúan también ejerciendo influencias sobre otros receptores de esteroides: andrógenos, mineralocorticoides y glucocorticoides.

La tabla publicada por Schindler y cols en Maturitas el año 2003 (Tabla N° 1) muestra la actividad biológica de las progestinas comparándola con progesterona. En esta comparación, resulta evidente que para lograr efecto exclusivo o predominante sobre el endometrio debiera preferirse las que tienen patrones similares a la progesterona. Las moléculas con efecto agonista puro serían las más adecuadas cuando el objetivo exclusivo es la acción sobre el endometrio.

La farmacocinética de estas moléculas es compleja y en cada una de sus etapas muestran diferencias notables, las que en el curso de su desarrollo han generado el concepto de nuevas generaciones de progestinas. Una de las características farmacocinéticas más importante es la potencia, la cual varía entre ellas como consecuencia tan solo de pequeños cambios estructurales de las moléculas derivadas. Esto es lo que incide en las dosis requeridas para lograr los efectos de transformación en el endometrio (dosis de transformación). La magnitud de estos efectos puede variar dependiendo de la vía de administración, oral o parenteral (vaginal, intramuscular o transdérmica) debido a las diferencias en su metabolización.

## **Principales diferencias entre progestinas**

Considerando que todas tienen actividad progestacional, los derivados de 19 nortestosterona ejercen actividad androgénica agregada y sólo algunas de ellas tienen un efecto estro-

génico. Los derivados de 17 OH Progesterona tienen variadas actividades, el acetato de ciproterona es un potente antiandrogénico, la medroxiprogesterona tiene una leve acción androgénica pero ejerce además una actividad glucocorticoide en altas dosis. El acetato de megestrol tiene sólo la mitad de este efecto glucocorticoide. La drospirenona actúa como antimineralocorticoide y ejerce una acción antiandrogénica. Los derivados de la 19 nor progesterona parecen tener una actividad progestagénica más pura y no poseen actividad androgénica, estrogénica o glucocorticoide en las dosis terapéuticas.

En estricto rigor, la acción sobre el endometrio de todas las progestinas es igual y las variaciones de efecto sobre él se observan por influencia de la potencia de los diferentes compuestos.

La clasificación de los diferentes fármacos en estos grupos facilita el reconocimiento de sus acciones agonistas o antagonistas, lo que posibilita al clínico la utilización del mejor producto de acuerdo al requerimiento personalizado de las usuarias. El recuerdo de la imagen del árbol de las progestinas propuesto por Schneider es de utilidad práctica para este fin.

Durante la última década se han sintetizado varias nuevas progestinas, las que se han denominado de 4ta generación, con atractivas especificaciones para la práctica clínica, pero que al igual que la mayoría de las progestinas disponibles, deberán evaluarse en el futuro por estudios clínicos prospectivos, aleatorizados y doble ciego, en diferentes poblaciones del mundo.

### Conclusiones

Las progestinas son moléculas que ejercen efectos directos sobre la biología, histología y fisiología del endometrio, y son esenciales para su control fisiológico mientras hay exposición a estrógenos. Las variaciones del efecto son dependientes del origen de su estructura, de su interacción con otros receptores diferentes al de progesterona, de las vías de administración, metabolización y de la potencia del fármaco. Su efecto protector contra el cáncer de endometrio está bien demostrado y es probablemente común a todas las progestinas, sin embargo, el uso clínico de estos fármacos debe considerar todos los otros aspectos involucrados en la terapia de reemplazo hormonal de la mujer y la selección final dependerá de los requerimientos individualizados por el médico para su paciente. ■

**Tabla N° 1**  
**Acciones de las Progestinas**

		PROGESTOGENICO	ANTIANDROGENICO	ANTIESTROGENICO	ESTROGENICO	ANDROGENICO	ANTIANDROGENICO	GLUCOCORTICOIDE	MINERALOCORTICOIDE
Progesterona natural	Progesterona	+	+	+	-	-	±	+	+
	Didrogestrona	+	-	+	-	-	±	-	±
	Medrogestona	+	+	+	-	-	±	-	-
17β Hidroxi progesterona	Clormadinona	+	+	+	-	-	+	+	-
	Ciproterona	+	+	+	-	-	++	+	-
	Megestrol	+	+	+	-	±	+	+	-
	Medroxiprogesterona	+	+	+	-	±	-	+	-
19 Nor progesterona	Nomegestrol	+	+	+	-	-	±	-	-
	Promegestona	+	+	+	-	-	-	-	-
	Trimegestona	+	+	+	-	-	±	-	±
Espironolactona	Drospirenona	+	+	+	-	-	+	-	+
19 Nor testosterona	Noretisterona	+	+	+	+	+	-	-	-
	Linestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
	Noretinodrel	±	+	±	+	±	-	-	-
	Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
	Norgestimato	+	+	+	-	+	-	-	-
	3 Ketonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
	Gestodeno	+	+	+	-	+	-	+	+
	Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

# Uso de Progestinas y Riesgo Cardiovascular



Dr. Eugenio Arteaga Urzúa  
 Profesor Titular  
 Departamento de Endocrinología  
 Pontificia Universidad Católica de Chile

Las progestinas, o específicamente la medroxi-progesterona, han sido las grandes damnificadas después de la publicación de varios megaestudios recientes. Se sabe que las progestinas contrarrestan en grado variable algunos de los beneficios metabólicos de los estrógenos. Además, la lista de efectos indeseados de algunas progestinas y la magnitud de los síntomas molestos que inducen han consensuado que su uso en THR esté limitado a la protección endometrial. Aquella protección mamaria que se le atribuía años atrás, homologándola a su acción antiproliferativa endometrial, ha sido desechada. Más aún, actualmente existe la sospecha de que algunas progestinas pudieran incrementar el riesgo de cáncer mamario.

Estos argumentos hicieron que investigadores norteamericanos de prestigio recomendaran hace más de una década, no usar progestinas en mujeres postmenopáusicas histerectomizadas, premisa audaz cuando se planteó y que ahora es plenamente aceptada.

En este artículo revisaremos las evidencias más recientes relacionadas a progestinas y sistema cardiovascular. Dado que los estudios observacionales han perdido algo de crédito al mostrar resultados divergentes de los de megaestudios doble ciego y prospectivos, me circunscribiré a estos últimos y específicamente a las dos ramas del estudio WHI.

En la Tabla 1 se comparan las dos ramas del WHI, la que usó estrógenos + progestinas y que se publicó el año 2002, y la que utilizó estrógenos puros y se publicó el año 2004. Dado que ambos protocolos fueron diseñados y controlados por el mismo equipo e incluyó a mujeres en todo comparables, (excepto que la segunda rama exigía como requisito de ingreso ser histerectomizada) las diferencias entre ambos pueden ser atribuidas al uso o no uso de progestina, específicamente de acetato de medroxiprogesterona. Analicemos por separado las convergencias y divergencias de los resultados de ambas ramas.

En la primera rama del WHI se comparó THR combinada continua con Estrógenos conjugados equinos 0.625 mg asociado a Acetato de Medroxiprogesterona 2.5 mg diarios vs Placebo. En la segunda rama del WHI, en pacientes histerectomizadas se comparó THR con Estrógenos conjugados equinos 0.625 mg diarios (sin progestina) vs Placebo.

**1.- Enfermedad coronaria:** el uso de E+P se asoció a incremento significativo del riesgo de enfermedad cardiovascular (infarto del miocardio o muerte de origen cardiovascular) a diferencia del grupo con estrógenos puros que no aumentó dicho riesgo. Es postulable que la diferencia radicara en el uso de progestina en el primer grupo, que junto al estrógeno derivó en mayor morbimortalidad cardiovascular.

**2.- Accidente cerebrovascular:** En ambas ramas del estudio WHI hubo un alza significativa y equivalente del riesgo de sufrir este trastorno. Es decir, la adición de progestina no indujo cambios en el riesgo y se puede postular que el fenómeno cerebrovascular se debería enteramente a la administración oral del estrógeno. Obviamente, estos resultados no pueden extrapolarse a los estrógenos administrados por vía transdérmica, que tiene claras diferencias con la oral y que teóricamente no debiera incrementar el riesgo cerebrovascular o, si lo hace, debiera ser de menor cuantía.

**3.- Tromboembolismo venoso (TEV):** Si se atribuyera el mayor riesgo de tromboembolismo al efecto protrombótico de los estrógenos, se debiera haber esperado que éste fuera semejante en ambas ramas del estudio WHI. Sin embargo, el aumento de TEV más que dobló al placebo solo en el esquema E+P; el uso de estrógenos solos, en cambio, se asoció a un leve incremento no significativo (HR 1.33) del riesgo de TEV, lo que evidencia nuevamente que la progestina, por efecto pro-

trombótico, vasoconstrictor u otro aún desconocido, es capaz de incrementar el riesgo de TEV.

**4.- Otros resultados del WHI:** Si bien no corresponde al tema de este artículo, es importante destacar que el efecto protector de los estrógenos sobre el riesgo de fracturas no fue modificado por la progestina. Respecto al riesgo oncológico, la progestina se comporta en forma muy diferente, según el órgano que se analice. Mientras los estrógenos aislados no modificaron el riesgo de cáncer colorectal, en el grupo E+P, en cambio, sí ocurrió disminución de dicho riesgo, situación insinuada ya por los estudios observacionales.

En cáncer de mama se produce una evidencia muy contundente, aunque no del todo inesperada. Los estrógenos aislados no incrementan el riesgo des-

pués de una observación de 6.8 años en promedio; e incluso más, muestran un posible efecto protector de esta patología, que está al borde de la significación estadística. Este dato es de alto interés para los clínicos y será analizado en otro artículo de este Boletín. La rama con E+P, en cambio, es concordante con los hallazgos de prácticamente todos los meta-análisis previos y concluye que incrementa el riesgo de cáncer de mama en 26%, lo que se hace estadísticamente significativo después de 4 años de THR. Estos datos significarían que la progestina no sólo no es protectora de la mama en la postmenopausia, sino que puede ser sindicada como el más posible responsable del incremento de cáncer de mama que se observa en THR prolongadas. Sería de interés averiguar si el uso de otras progestinas o la implementación de esquemas secuenciales en vez del combinado continuos se comportan de manera diferente.

En conclusión, el acetato de Medroxiprogesterona (AMP) tiene efecto negativo en el sistema cardiovascular, incrementando el riesgo de enfermedad coronaria y tromboembolismo venoso. Es por lo tanto prudente buscar alternativas a la AMP en THR, especialmente la progestinona u otras progestinas más semejantes a ella, y tener cuidado con el esquema combinado continuo y con el uso de dosis elevadas de hormonas de reemplazo. ■

Tabla 1.

Comparación de los resultados principales de ambas ramas del estudio WHI

Resultados (HR)	Estrógenos + AMP	Estrógenos solos
	vs Placebo (JAMA 2002; 288: 321-333)	vs Placebo (JAMA 2004; 291: 1701-1712)
N° total de pacientes	16.608	10.739
Edad (años)	50 - 79	50 - 79
Seguimiento promedio (años)	5.2	6.8
Enfermedad Coronaria	1.29 (1.02-1.63)	0.91 (0.75-1.12)
Ave	1.41 (1.07-1.85)	1.39 (1.10-1.77)
Enfermedad T. Embólica	2.11 (1.58-2.82)	1.33 (0.99-1.79)
Cáncer invasor de Mama	1.26 (1.00-1.59)	0.77 (0.59-1.01)
Cáncer colorectal	0.63 (0.43-0.92)	1.08 (0.75-1.55)
Fractura de cadera	0.66 (0.45-0.98)	0.61 (0.41-0.91)
Fractura vertebral	0.66 (0.44-0.98)	0.62 (0.42-0.93)
Mortalidad Total	0.98 (0.82-1.18)	1.04 (0.88-1.22)

HR= Hazard ratio. Entre paréntesis se muestran los intervalos de confianza nominales.

# Lo nuevo en Progestinas para Anticoncepción Hormonal



Dra. Andrea Schilling Redlich  
Ginecóloga Clínica Alemana  
Santiago

En 1953, Margaret Sanger, pionera en la lucha por el derecho a la salud sexual y reproductiva, contactó al investigador independiente Gregory Pincus, solicitándole el desarrollo de una píldora anticonceptiva. En poco tiempo, gracias al apoyo financiero de Katherine McCormick, Pincus y su colega Chang pudieron demostrar el efecto anovulatorio de la administración de progesterona en animales. Coincidentemente, dos compañías farmacéuticas (Syntex y Searle) habían desarrollado progesteronas sintéticas, y autorizaron a Pincus a usarlas en sus estudios clínicos preliminares en mujeres. Una vez desarrollada la pastilla, usando la formulación de Searle, Pincus junto al experto en fertilidad, John Rock, iniciaron los estudios clínicos en Massachussets, y posteriormente a mayor escala, en 1956 en Puerto Rico: una píldora combinada de 9.7 mg de noretinodrel y 150 ug de mestranol, llamada Enovid<sup>(1)</sup>.

En 1960, cuando las mujeres reclamaban para sí mayor libertad sexual, equidad de género e inserción al mundo laboral y académico, la aparición de los anticonceptivos orales y su introducción masiva en el mundo fue un hecho tan revolucionario que poco importaban los efectos secundarios como la retención hídrica, el aumento de peso o la seborrea.

Hoy la situación ha cambiado. Las nuevas usuarias de anticonceptivos son la tercera o cuarta generación que tiene acceso a ellos. Ya no ponen en duda su efecto anticonceptivo, ni se preocupan de los efectos benéficos para la salud, los que dan por hechos. Lo que buscan ahora son ganancias secundarias, enfocadas principalmente a la estética o la comodidad: no subir de peso, presentar un cutis mejorado o evitar la preocupación por la frecuencia de dosificación.

El uso de progestágenos con actividad antiandrogénica o nuevas vías de administración en la formulación de anticonceptivos, ha sido una respuesta a esta necesidad de las usuarias actuales.

Belara®, anticonceptivo oral combinado, contiene el progestágeno Clormadinona, derivado de la 17β hidroxiprogesterona (EE 0.03mgs + Clormadinona 2 mgs). Presenta un índice de Pearl corregido de 0,04 y una frecuencia de efectos adversos serios de 3,5%, siendo los más frecuentes cefalea, náusea y mastodinia. Los estudios clínicos demuestran que mejora el acné en el 64 - 85% de las usuarias, disminuye la seborrea en un 68%, y la grasitud del cabello en el 75-80%. Respecto al peso corporal, se observa un aumento promedio de 300 grs.<sup>(2,3,4)</sup>

Yasmin®, anticonceptivo oral combinado, contiene el progestágeno Drospironona, derivado de la Espironolactona. (EE 0.03mgs + Drospironona 3 mgs) Presenta un índice de Pearl corregido de 0,08. Los efectos adversos serios más frecuentes son cefalea y mastodinia. Se demuestra mejoría del acné en el 62,5% de las usuarias y disminución de la seborrea en un 25,1%. Existe un efecto positivo sobre los

síntomas premenstruales y respecto al peso corporal, se observa una baja promedio de 780 grs.<sup>(5,6,7)</sup>

Nuvaring®, anillo vaginal flexible de liberación hormonal prolongada y uso mensual, contiene EE (dosis de liberación diarias de 15 microgramos de EE) y el progestágeno etonogestrel (3-keto-desogestrel). Presenta un índice de Pearl de 0,65. El efecto adverso más frecuente es la cefalea, seguido por vaginitis y leucorrea; un 4% relata aumento de peso. Entre las terapias disponibles en Chile, es por el momento la única forma de tratamiento con menor paso hepático por ser de tipo parenteral, con EE + una progestina, no inyectable.<sup>(8,9)</sup>

Implanon®, un implante subdérmico de etonogestrel de 3 años de duración, presenta un índice de Pearl de 0. El efecto adverso más observado es el acné, seguido por la mastodinia y la cefalea. Sin embargo, el acné preexistente mejora en el 59% de las usuarias. En cuanto al peso corporal, se observa un ligero aumento en el 6,4% de las usuarias<sup>(10,11)</sup>.

En conclusión se puede decir que tanto Belara® como Yasmin® son anticonceptivos orales efectivos y seguros, con marcadas propiedades antiandrogénicas el primero y una influencia favorable en el peso corporal y síntomas premenstruales el segundo.

Conviene recordar que ambas formulaciones contienen 30 microgramos de etinilestradiol, por lo cual las mujeres que presentan intolerancia a los estrógenos (gastrointestinal o aumento de volumen mamario y mastodinia) podrían no ser candidatas a su uso.

Nuvaring® e Implanon® son excelentes opciones para mujeres que requieren de menor exposición a estrógenos. ■

## Bibliografía

1. Pincus G, Rock J, Garcia CR, et al. *Am J Obstet Gynecol* 1958; 75: 1333 - 1346.
2. Curran. *Drugs* 2004;64 (7): 751-760.
3. Zahradnik HP. *Contraception* 1998; 57: 103-109.
4. Schramm G. *Contraception* 2003;67: 305- 312
5. Oelkers W, *Foro de Ginecología* 2002; Vol 5 N° 4 : 6-12.
6. Boschitsch E. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000; 5 (suppl 3) : 34-40
7. Oelkers W. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1816-21
8. Dieben T.. *Obstet Gynecol.* 2002; 100:585-593.
9. Roumen FJ. *Hum Reprod.* 2001; 16(3) : 469-75
10. Urbancsek, B. *Contraception* 1998; 58 (Suppl.): 109S-115S;
11. Croxatto HB. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2000;(5supp2): 21-28.

# ¿Cuál es el Verdadero Efecto de las Progestinas en el Cerebro?

El sistema nervioso es un blanco para los esteroides sexuales. Al final del estado fetal y en la vida postnatal temprana, los esteroides gonadales influyen la sobrevivencia, la diferenciación y la conectividad de poblaciones neuronales específicas, tanto en el cerebro como en la médula espinal.

Más tarde, en el adulto, los esteroides sexuales continúan ejerciendo efectos sobre la morfología y conexiones de las células nerviosas, las que tras una aparente estabilidad, presentan una activa remodelación de las conexiones neuronales, lo que conocemos como neuroplasticidad, y regulando la transmisión sináptica. Los esteroides sexuales actúan, ya sea aumentando la transcripción de genes específicos (acción genómica) después de la unión a receptores intracelulares, o actuando directamente sobre la membrana neuronal, donde pueden unirse incluso a receptores de membrana propios de ciertos neurotransmisores<sup>1,2,3,4,5</sup>.

El receptor tipo A del ácido g-aminobutírico (GABA<sub>A</sub>), es un ejemplo de receptor de neurotransmisores con propiedades hormono-sensitivas y su amplia distribución en el cerebro explicaría el que los esteroides sexuales tengan influencia en la actividad neuronal en grandes zonas del sistema nervioso, aún en sitios donde no hay receptores de esteroides propiamente tales, con una variedad de efectos que no están necesariamente relacionados con la función gonadal.

Hay receptores de estrógenos y progesterona en el sistema límbico y cerebelo, áreas relacionadas con cognición/afectividad y coordinación motriz, respectivamente. Recientemente se han detectado receptores de estrógenos en neuronas sensitivas al factor de crecimiento neural (NGF) de la zona basal del cerebro anterior y de los ganglios de la raíz dorsal. También se han encontrado receptores para estradiol y progesterona en células gliales.

## Neuroesteroides

Un gran salto en el conocimiento de la neurofisiología ha sido el descubrimiento de los neuroesteroides, que son sintetizados dentro del propio cerebro y en los nervios periféricos por las células gliales. El término neuroesteroide no designa a una clase particular de esteroide, sólo se refiere a su sitio de síntesis, el sistema nervioso. La pregnenolona, progesterona y sus metabolitos reducidos son los esteroides más importantes que pueden ser formados de novo desde el colesterol en el cerebro o incluso a partir de estradiol.

La progesterona inhibe el receptor neuronal nicotínico de acetilcolina y activa los receptores hipotalámicos de ocitocina, mientras su metabolito 5 $\alpha$ ,3 $\alpha$ -reducido, 3 $\alpha$ ,5 $\alpha$ -tetrahidroprogesterona, activa el canal de cloro del complejo receptor de GABA<sub>A</sub>.

Las fibras nerviosas sensoriales y motoras se asocian con un tipo único de célula glial, las células de Schwann, que mielinizan los axones largos. La característica más importante de los nervios periféricos es su notable capacidad regenerativa. Los esteroides sexuales, en particular los neuroesteroides, pueden estar involucrados en diversos pasos en la promoción de la reparación de los nervios periféricos: proliferación de la célula de Schwann, producción de factores neurotróficos, crecimiento axonal y remielinización. La producción de neuroesteroides es una característica de las células gliales que mielinizan oligodendrocitos (en el sistema nervioso central) y células de Schwann (en el siste-



Dra. Eva Chong Yez  
Gineco-Obstetra

ma nervioso periférico) y no sólo sintetizan progesterona, también tienen acciones autocrinas pues expresan además su receptor intracelular<sup>1,2,3,4</sup>.

## Interacción de las progestinas con los sistemas neurotransmisores

Los cambios endocrinos en la producción de progesterona influyen el comportamiento psicosocial de las mujeres en la perimenopausia. La activación del receptor GABA<sub>A</sub> por progesterona y sus metabolitos produce un fuerte efecto sedativo.

La interacción de la progesterona con el receptor GABA<sub>A</sub> también le confiere propiedades anticonvulsivantes, ansiolíticas e hipnóticas, acciones diametralmente opuestas a las que se han encontrado para Dehidroepiandrosterona, sobre el mismo receptor, lo que podría tener importantes implicancias terapéuticas<sup>6,7</sup>.

La progesterona además tiene influencia moduladora sobre la intensidad y el patrón de sueño. La sustitución clínica de progesterona en mujeres perimenopáusicas puede ayudar a promover la extensión y calidad del sueño. Este efecto parece más prominente para la progesterona administrada vía intravaginal, y es menos pronunciado con los gonoranos como la medroxiprogesterona oral, o los gonanos como el linestrenol oral. El acetato de ciproterona aumenta la respuesta dopaminérgica y mejora síntomas psicológicos en la postmenopausia.

## Implicancias clínicas de la acción de progestinas en SNC.

### Progestinas y esclerosis múltiple:

Particularmente la progesterona parece tener un efecto protector parcial para la esclerosis múltiple. Suprime el sistema inmune de una manera similar, pero menos pronunciada, que la cortisona y también tiene efectos antiinflamatorios.

### Progesterona y meningiomas

Los meningiomas son tumores hormono-sensitivos. Durante el curso del embarazo se ha observado exacerbación en el crecimiento y tamaño de los tumores. También se ha reconocido una asociación entre meningioma y el cáncer de mama hormono-sensitivo. La presencia de receptores de progesterona es un factor de pronóstico favorable; se ha demostrado que una baja o ausencia de expresión de receptores de progesterona se asocia a un mayor riesgo de recurrencia. Habiendo receptores de progesterona positivos se puede utilizar una terapia a largo plazo con antiprogesteronas.

La terapia a largo plazo con un anti-progesterona generalmente es bien tolerada. A estas pacientes no se debería prescribir progesterona ni progestinas sintéticas como la medroxiprogesterona acetato (MPA), linestrenol o acetato de noretisterona<sup>5</sup>.

### Progesterona y migraña

La actividad de cefalea durante las fases lútea y premenstrual parece estar relacionada con los niveles de progesterona de la fase lútea. Las mujeres que sufren de un tipo de migraña menstrual gatillada por la pérdida de progesterona premenstrual a menudo se benefician con la administración de progesterona cíclica. Esto puede estar relacionado con los efectos de la progesterona y alopregnenolona de disminuir la liberación meníngea de sustancia P e inhibir el desarrollo de edema neurogénico. En este sentido sería lógico preferir la administración vaginal de progesterona micronizada en vez de las progestinas sintéticas.

cas orales, ya que se ha observado que estas últimas pueden empeorar la cefalea de la migraña. Sin embargo, las mujeres que tienen síntomas de migraña durante el embarazo se benefician con la administración intramuscular de MPA<sup>5</sup>.

### Progestinas en síndrome premenstrual

La patogénesis del síndrome premenstrual involucra disfunciones en diversos sistemas neurotransmisores que también son influenciados por la progesterona o sus metabolitos. Desde el punto de vista terapéutico, sólo la progesterona natural, intravaginal u oral micronizada, y la dihidroprogesterona han demostrado efectos beneficiosos sobre este síndrome. La mayoría de las progestinas sintéticas no han demostrado mejoría.

### Conclusiones

Las progestinas y otros esteroides tienen efectos pleiotrópicos en el sistema nervioso y juegan un importante rol en la viabilidad de las neuronas, en los procesos cognitivos, en particular aprendizaje, memoria y en el mantenimiento y reparación de las vainas de mielina, con importancia aún no bien dimensionada en conservación de funciones motoras y sensoriales.

El sistema nervioso es sensible a esteroides de diversos orígenes, de síntesis local (neuroesteroides), a los provenientes de ovarios y suprarrenales y también a los exógenos. Las progestinas difieren ampliamente en su estructura química, metabolismo, relaciones estructura-función, farmacocinética y potencia. O sea, cada progestina debe ser estudiada como molécula única y diferente.

El principal esteroide neuroactivo es la progesterona y sus metabolitos. Se ha demostrado que la progesterona y las 19-norprogesteronas son neuroprotectoras, en combinación con estradiol o solas, pero ciertas progestinas sintéticas como la MPA son inefectivas como neuropro-

ectores, e incluso bloquean la acción neuroprotectora inducida por estrógenos cuando se administran en forma conjunta.

Abundante evidencia indirecta y experimental sugiere que debido a sus efectos sobre SNC, la progestina tendrá gran importancia dentro de una formulación de TH<sup>2,6,7,8</sup>.

### Referencias

- 1 Progesterone as a neuroactive neurosteroid, with special reference to the effect of progesterone on myelination. Baulieu E. et al. *Steroids* 65:605-612, 2000
- 2 Steroid hormones and neurosteroids in normal and pathological aging of the nervous system. Schumacher M et al. *Progress in Neurobiology* 71:3-29, 2003
- 3 Biosynthesis and action of neurosteroids. Mellon S. et al. *Brain Research Reviews* 37:3-12, 2001
- 4 Neurophysopharmacological properties of neuroactive steroids. Rupprecht R. et al. *Steroids* 64:83-91, 1999
- 5 Differential effects of progestins on the brain. Gruber C. et al. *Maturitas* 46S1:S71-S75, 2003
- 6 Neuroactive steroids and seizure susceptibility. Beyenburg S. et al. *Epilepsy Research* 44:141-153, 2001
- 7 Impact of progestins on estrogen-induced neuroprotection: synergy by progesterone and 19-norprogesterone and antagonism by medroxyprogesterone acetate. Nilsen J, Brinton R. *Endocrinology* 143:205-212, 2002
- 8 Divergent impact of progesterone and medroxyprogesterone acetate (Provera) on nuclear mitogen-activated protein kinase signaling. Nilsen J, Brinton R. *PNAS* 100:10506-10511, 2003.

Apoyando desde siempre la  
labor de la SOCIEDAD...

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

  
Respuestas que importan.

EVISTA

 **MERCK**

 **Esteve**

 **Organon**

Apoyando desde siempre la labor de la Sociedad.

 **Lund**

 **SCHERING**  
making medicine work

**CLIANE**

 **SILESIA**

**Wyeth**

 **Toielle**  
CONPREMIN<sup>®</sup> 0.3

 **GRUNENTHAL**

 **Farnesio**  
The Healthcare Brand

# Progestinas y Cáncer de Mama



*Dr. Carlos Rencoret del Valle  
Unidad de Patología Mamaria  
Servicio de Obstetricia y Ginecología  
Hospital San Borja – Arriarán*

Desde los años 90 se relaciona a las terapias de reemplazo hormonal con algún incremento en la aparición de cáncer de mama. La mayoría de esos estudios sólo consideraba o mencionaba el uso de estrógenos, no siendo posible sacar conclusiones con relación al riesgo por las progestinas. En 1995, Colditz presenta un RR para usuarias de estrógenos de 1.32 y para usuarias de E+P de 1.41, y concluye que la adición de progestinas parece no reducir el riesgo de cáncer mamario en la mujer postmenopáusica. En 1997 se publica el estudio del Grupo Colaborativo sobre factores hormonales en cáncer mamario donde se concluye que las progestinas no parecen ejercer un efecto protector, planteando que el riesgo de TRH combinado no está claro.

Ross (2000) encuentra RR de 1.06 para usuarias de E, vs. 1.24 para usuarias de E+P. Diferencias similares son observadas por Schairer el mismo año, con RR de 1.2 y 1.4 para usuarias de E y E+P. Ambos estudios concluyen que los esquemas E+P aumentan el riesgo de cáncer mamario al compararlos con TRH con estrógenos solos.

El único estudio prospectivo aleatorizado, el estudio WHI en su rama Estrógeno-progestina (ECE 0.625mg + MPA 2.5mg/día, continuo), que se detiene con 5.2 años de seguimiento, observa un aumento en el RR de cáncer de mama de 1.26 (IC 1.00-1.59). Este estudio tiene una gran repercusión mediática y produce una marcada reducción en la venta de todas las formas y combinaciones de TRH en el mundo. La edad promedio al ingreso del estudio fue de 63.2 años, edad en la cual el porcentaje de mujeres que inician TRH es mínimo en Chile.

Después de WHI 2002 sólo se han reportado estudios observacionales con riesgos de cáncer mamario variables. El Million Women Study observa RR de 1.30 para estrógenos vs. 2.0 para estrógeno-progestinas. El RR según el progestágeno usado fue menor para Noretisterona vs. MPA o Norgestrel/Levonorgestrel. Lamentablemente este estudio tiene un inaceptable sesgo de selección que invalida los resultados. Lignieres (2002) analiza los riesgos de TRH en mujeres francesas con seguimiento de 8.9 años: en este estudio el 89% usó TRH combinada y el estrógeno más utilizado fue gel de estradiol transdérmico (83%), el 53% usó progesterona micronizada oral, el resto otras progestinas, y sólo un 3% usó MPA. Se observó en el grupo E+P un RR de 1.10 (IC 0.73-1.66), no significativo. El estudio danés de Stahlberg (2004) observa un RR de 1.96 para estrógenos y 2.7 para TRH combinada. Al comparar las progestinas encuentra RR de 3.02 para E + MPA cíclico vs. 1.94 para E + Noretisterona (NETA) o Levonorgestrel(LNG) cíclico, no significativo, pero que marca una tendencia. Lo anterior plantea que el riesgo de cáncer mamario puede ser diferente según la progestina usada.

Este año se publica el estudio WHI con estrógenos conjugados (CEE) 0.625 mg/día vs. placebo, con seguimiento de 6.8 años, El RR para las usuarias de CEE es de 0.77 (IC 0.59-1.01), o sea una reducción del 23% con respecto a placebo; que no es significativa, pero cercano a la significancia ( $p$  0.07). Después de este estudio podemos concluir que el mayor riesgo de cáncer mamario observado en el estudio WHI con CEE + MPA continuo se debe a la acción de MPA sobre el tejido mamario. Estudios *in vitro* en células

mamarias normales y de cáncer mamario indican que estimula la proliferación celular.

El estímulo proliferativo sobre el tejido mamario observado con MPA, no se repite necesariamente con otras progestinas. Se ha encontrado riesgos distintos para progesterona, didrogesterona, NETA y levonorgestrel. Sólo el 3% era usuaria de MPA en el estudio de Lignieres, donde no hubo riesgo adicional por progestinas.

## Estudios experimentales en cultivos celulares mamarios.

Se ha estudiado el efecto de distintos compuestos utilizados en TRH en cultivos celulares de tejido glandular mamario normal y cultivos de líneas celulares de cáncer mamario humano hormono-dependientes (MCF-7 cells o T-47D cells).

El Estradiol (E2) es uno de los más importantes factores en el crecimiento de tumores mamarios hormono-dependientes, y los tumores mamarios tienen la capacidad de sintetizar en forma activa E2. Esta biosíntesis intratumoral se produce por:

1. Aromatización de precursores androgénicos adrenales a estrona (E1), con posterior reducción de E1 a E2 vía 17 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (17 $\beta$ -HSD) tipo 1.
2. Transformación de sulfato de estrona (E1S) a estrona, vía estrona sulfatasa en el tejido graso, seguido por reducción de E1 a E2 a través de la 17 $\beta$ -HSD tipo 1.

Coldham encontró que la Medroxiprogesterona Acetato (MPA) estimula la actividad reductiva de la 17 $\beta$ -HSD tipo 1 (E1 a E2) en células de cáncer mamario MCF-7, sugiriendo que sería la forma en la que esta progestina aumenta la proliferación celular *in vivo*.

Adams observa que otras progestinas como Progesterona, Levonorgestrel y Noretisterona incrementan tanto la actividad reductiva como oxidativa de 17 $\beta$ -HSD en células MCF-7, por lo que su efecto sería neutro. Otras progestinas tienen efecto anti-proliferativo en células de cáncer mamario, Malet observa que la Promegestona (R-5020) aumenta la actividad de la 17 $\beta$ -HSD tipo 2, de efecto oxidativo (E2 a E1) en células T-47D. Chetrite demuestra que Nomegestrol acetato tiene fuerte efecto inhibitorio de 17 $\beta$ -HSD tipo 1 en células T-47D, y además Medrogestona (Prothil) y Didrogesterona (Duphaston) reducen significativamente la actividad reductiva de la 17 $\beta$ -HSD tipo 1, inhibiendo la conversión de E1 a E2 en células MCF-7 y T-47D.

La actividad de la estrona sulfatasa es alta en líneas celulares de cáncer mamario hormono-dependientes (MCF-7, T-47D). La progesterona, promegestona, nomegestrol acetato, medrogestona, noretisterona y didrogesterona provocan una marcada disminución de la actividad de la estrona sulfatasa en estas líneas celulares (25 - 70%) lo que disminuye la producción de E2 según Chetrite.

El balance entre muerte celular programada (apoptosis) y proliferación celular, determina la velocidad de crecimiento tumoral. En cultivos de células de cáncer mamario MCF-7, Franke encontró que E2, MPA, NETA y Dienogest (Dieno) y combinaciones de E2 + MPA, E2 + NETA y E2 + Dieno estimulan proliferación celular; dihidrodidrogesterona (DHD) y la combinación de E2 + Progesterona no producen proliferación ni apoptosis, mientras que Progesterona, Tibolona y la combinación E2 + DHD inducen apoptosis. ■

# Progestinas en Terapia de Reemplazo Hormonal Transdérmica

**E**l beneficio de las progestinas en la TRH es bien reconocido como protección del endometrio, proliferado por acción de los estrógenos en mujeres que tienen útero. Sus riesgos y efectos secundarios negativos generan controversia, especialmente en cuanto a sus diferentes efectos sobre enzimas claves involucradas en el metabolismo de los estrógenos, tanto en tejido mamario normal como en líneas celulares tumorales de cáncer de mama<sup>1</sup>.

Por los diferentes efectos generales y el eventual rol de algunas progestinas en el desarrollo de cáncer de mama, es que, en el último tiempo, ha adquirido relevancia el tipo de progestina y su vía de administración en TRH.

## TH transdérmica

La TH transdérmica disponible desde la década de los ochenta, es una alternativa importante, ya que comparada con la vía oral, evita parte de los efectos metabólicos por el efecto de primer paso hepático. Por otro lado, los niveles plasmáticos de estrógenos y progestinas obtenidos son más estables y con menores niveles sanguíneos que otros metabolitos cuyos efectos son al menos inciertos.

La mayoría de las progestinas usadas tradicionalmente se administran por vía oral, pero algunas han demostrado buena absorción y biodisponibilidad cuando se aplican por vía transdérmica (levonorgestrel y acetato de noretisterona), y otras, por su bajísima biodisponibilidad por vía oral, sólo pueden administrarse por vía parenteral y especialmente transdérmica (nestorona).

## Progestinas transdérmicas

Es escasa la literatura científica relativa al uso de progesterona en crema para administración cutánea. En algunos países la progesterona transdérmica en crema se usa para tratar sintomatología menopáusica, sola o asociada a estrógenos, pero se desconoce la efectividad de esta formulación para asegurar protección endometrial.

Por otro lado, las titulaciones plasmática y en saliva de la progesterona administrada como crema transdérmica han demostrado ser muy bajas y variables, y no tienen una adecuada correlación con su llegada a los órganos efectores<sup>2</sup>. Se piensa que esto resulta por una baja absorción y, en parte, por efecto de la 5- $\alpha$  reductasa de la piel. Tampoco se ha demostrado una adecuada transformación secretora del endometrio con la progesterona en crema usada en esquema secuencial<sup>3</sup>.

Hace más de diez años aparecieron los primeros trabajos que muestran la utilidad y seguridad del uso de progestinas incorporadas en parches. Con las nuevas tecnologías desarrolladas, la progestina ha podido ser incorporada a la matriz de los parches, de tal modo que permite una excelente biodisponibilidad de la hormona, sin interferir con la absorción del estradiol presente en la misma matriz.

El primer parche con progestina se usó desde el inicio de los años noventa, entrega 50  $\mu$ g/día de estradiol (E2) y 0.25 mg/día de acetato de noretisterona (NETA). Es un parche de uso bisemanal (Estracomb®), en esquema secuencial continuo y que demostró seguridad endometrial, minimizando efectos adversos observados con el uso oral<sup>4</sup>.

Posteriormente aparecen nuevos trabajos que demostraron la utilidad de E2 + NETA transdérmico en prevención de osteoporosis y sin efec-



Dr. Rafael Silva Vial  
Ginecólogo  
Clínica Las Condes

tos negativos en presión arterial ni cambios significativos en el perfil lipídico ni parámetros de coagulación<sup>5</sup>.

El patrón de sangrado obtenido con este esquema demostró ser satisfactorio en la mayoría de las pacientes, con sangrado cíclico en 90 a 95% de los casos y tasas de hiperplasia endometrial entre 0 y 2,5 %, comparables a las obtenidas con esquemas orales<sup>6</sup>.

Los parches de E2 + NETA han sido usados también en microdosis y esquema combinado continuo con 25  $\mu$ g/día de E2 y 0.125 mg/día de NETA (Estragest TTS®), demostrando mantener los efectos benéficos esperados, adecuada protección endometrial y tasas de amenorrea superiores a 90%

al cabo de dos años de uso<sup>7</sup>.

A principios de esta década, aparece un nuevo parche de matriz, que incorpora levonorgestrel (LNG) en un esquema secuencial continuo y de uso semanal (Fem7 Combi®). Este parche libera 50  $\mu$ g/día de E2 y 10  $\mu$ g/día de LNG, alcanzando niveles plasmáticos estables de LNG de 100 a 150 pg/ml, inferiores a los alcanzados por dispositivos intrauterinos medicados con LNG (200-300 pg/ml) e implantes subcutáneos (250 pg/ml). Sin embargo, estos niveles plasmáticos han asegurado una adecuada protección endometrial y control de ciclo, con tasas de hiperplasia endometrial menores al 1%<sup>8</sup>. Estos parches han mostrado un rápido y efectivo alivio de la principal sintomatología de la menopausia<sup>9</sup> y, la sintomatología psicológica, la resorción ósea, y parámetros del perfil lipídico disminuyen en forma semejante a esquemas de TRH oral<sup>10</sup>.

## Conclusiones

La TRH transdérmica ha adquirido relevancia en los últimos años, en parte debido a los resultados de los estudios aleatorizados de TRH. Las diferentes progestinas actúan sobre los receptores esteroidales de forma individual y por esto sus efectos dependen de cada hormona y de su vía de administración.

La administración de progestinas específicas por vía transdérmica, ha demostrado ser segura para protección endometrial, y con perfil metabólico, lipídico y de factores de coagulación adecuados para evitar complicaciones de la TRH. ■

## Referencias

- 1 *Gynecol Endocrinol* 2001 64 (Suppl): 44 *Anticancer Res* 2003 23 (6C): 4651
- 2 *Maturitas*. 2002 30;41: 1
- 3 *Climacteric* 2000 Sep;3: 155
- 4 *Lancet* 1990 10; 335: 310
- 5 *J Endocrinol Invest* 19 (5): 268
- 6 *Int J Fertil Womens Med* 1997; 42 Suppl 2:388, *Arch Gynecol Obstet*. 2001 Nov;265 (4): 209
- 7 *Menopause* 2002 Mar-Abr;9 (2): 137
- 8 *Climacteric* 2002 Jun;5 (2): 170, *Menopause* 2002 May-Jun; 9 (3):195, *Climacteric* 2002 Mar;5 (1): 36
- 9 *Maturitas* 2002 Mar 25;41 (3): 231
- 10 *Maturitas* 2002 Jun 25;42 (2): 137

# Progestinas, Trombosis y Coagulación



Dr. Sergio Brantes Glavic  
Endocrinólogo  
Hospital Militar de Santiago

## Trombosis y enfermedades arteriales

Tres antiguos datos permanecen impertérritos ante los contradictorios resultados de los estudios clínicos en riesgo cardiovascular y terapia hormonal: 1: las mujeres premenopáusicas tienen mucho menos enfermedad coronaria, infartos miocárdicos y muertes súbitas que los hombres de edades comparables; 2: esta protección desaparece después de la menopausia y 3: las ooforectomizadas jóvenes que no toman hormonas con intención de reemplazar la función endocrina del ovario, tienen incidencia de enfermedad coronaria similar a los hombres de igual edad, y aproximadamente el doble que las mujeres eugonádicas de su misma edad.

Mientras los estudios de reposición hormonal temprana en la postmenopausia, como es el estudio longitudinal "de las enfermeras", muestran marcada protección cardiovascular<sup>1</sup> las intervenciones secundarias (HERS I y II) o de prevención más tardía (WHI) indican aumento en ciertos eventos vasculares en un puzzle daño-vascular/ hipercoagulabilidad difícil de resolver.

## Trombosis y enfermedades venosas

### WHI: Menos trombosis al omitir a la Medroxiprogesterona.

Según la U.S. Task Force, el uso actual de estrógenos aumenta el riesgo relativo de tromboembolismo venoso en 1.5 eventos extra por 10.000 mujeres por año de tratamiento<sup>2</sup>. El estudio WHI colabora aportando evidencia que implica además a las progestinas: el tratamiento combinado ECE+AMP aumentó la incidencia de tromboembolismo venoso de 16 a 34 0/000 mujeres-año y de embolia pulmonar también aproximadamente al doble al comparar con placebo<sup>3</sup>, mientras que ECE sin oposición en histerectomizadas fue de solo OR:1.34 (95% CI, 0.87-2.06), no significativo<sup>4</sup>.

### La postmenopausia eleva espontáneamente el fibrinógeno, factor VII y PAI-1.

Durante la menopausia hay tendencia a un estado protrombótico que correlaciona con aumento espontáneo del fibrinógeno, factor VII o del PAI-1, todos demostrados al comparar mujeres con hombres o mujeres eugonadales premenopáusicas con post menopáusicas<sup>5</sup>.

## Fibrinógeno

Es un marcador de riesgo independiente de cardiopatía isquémica, está relacionado simultáneamente con trombosis e inflamación. Aumenta con la edad, el tabaco y el sobrepeso (8-12 mg/dl por cada 5 kg/m<sup>2</sup>). Se eleva en correlación con aumentos ligeros de la interleukina-6 (IL-6), o del factor tisular (TF) en monocitos y cuando aumentan los niveles de factores de coagulación V, VIII, y IX en personas normales. La proteína C reactiva puede sustituir la actividad de la IL6 en toda la cascada inflamatoria. De esta manera, la PCR no es sólo un marcador, puede llegar a ser un agente activo por esta misma vía.

Se podría pensar que al administrar hormonas femeninas en la postmenopausia se produjera más hiperfibrinogenemia por mayor síntesis de fibrinógeno hepático, sin embargo no es así: la TH con estrógenos conjugados orales y medroxiprogesterona acetato o Proges-

terona micronizada los desciende, mientras que la terapia transdérmica produce cambios poco relevantes.

## Activador Tisular del Plasminógeno (t-PA)

El plasminógeno es una glicoproteína de origen hepático que al ser activado por la proteasa t-PA genera plasmina, la enzima que disuelve la fibrina del coágulo.

Las mujeres tienen menores niveles de t-PA que los hombres. También los anticonceptivos y la TH disminuyen sus niveles. La administración de estradiol + ciproterona acetato a transexuales de hombre a mujer, reduce t-PA circulante<sup>6</sup>, o sea respecto de este factor profibrinolítico, la terapia es procoagulante favoreciendo la persistencia del coágulo.

## Inhibidor del activador tisular del Plasminógeno (PAI-1)

El principal inhibidor fisiológico de los activadores de fibrinolisis tipo t-PA es el PAI-1. A mayor concentración de PAI-1 menor fibrinolisis. Este es sintetizado por células endoteliales y hepatocitos bajo la influencia de diversas hormonas y factores inflamatorios; está presente mayoritariamente en las plaquetas (90% en los gránulos alfa) desde donde puede ser liberado por exposición a colágeno y otros desencadenantes.

Los estrógenos, solos o combinados con progestinas, reducen los niveles de PAI-1 cerca de 50%, aumentando así la fibrinolisis sistémica en postmenopáusicas<sup>7</sup>.

## La TH con estrógenos reduce algunos factores procoagulantes pero también otros anticoagulantes.

Fibrinógeno, t-PA, PAI-1 disminuyen con estrógenos orales, pero también disminuyen antitrombinas (antitrombina III, proteína C y S). Los efectos dependen de la vía de administración. Hall no encontró cambios significativos en ninguno de los factores de coagulación en un estudio de corto plazo con estradiol intravaginal en dosis equivalentes a liberar 100 µg/24 horas, como ejemplo de dosis relativamente altas sin paso hepático<sup>8</sup>.

El estradiol oral en dosis diarias habituales, de 1 a 2 mg aumenta niveles de péptidos de actividad de protrombina (F1+2) y disminuye la actividad de antitrombina comparada con placebo, pero esto no ocurre con transdérmicos, en particular el estradiol transdérmico más progesterona oral parece no tener efectos importantes sobre la homeostasia<sup>9</sup>.

Ya se ha comentado en otros números de este boletín, que el tratamiento de la postmenopausia con estrógenos orales puede elevar tres veces el riesgo de tromboembolismo venoso comparado con ausencia de tratamiento, pero los estrógenos percutáneos no dan diferencia con respecto a placebo<sup>10</sup>.

## Efectos progestagénicos sobre coagulación y trombosis:

Un pequeño estudio en mujeres fértiles sugiere que la acción plaquetaria, el fibrinógeno y sus productos de degradación se alteran

periódicamente en la fase lútea respecto de la folicular ( $P < 0.009$ ), es decir pueden modificarse por la progesterona endógena<sup>11</sup>.

Recientemente Schindler (ver Ref. 3) analiza la información disponible con respecto a diversos índices de coagulación para las diferentes, dosis y vías de administración de las progestinas, con y sin estrógenos.

### Medroxiprogesterona

La MPA y ciertas progestinas sintéticas producen disrupción endotelial, acumulación de monocitos en la pared celular, activación plaquetaria y formación de coágulos, mientras que ese efecto no se observa con progesterona humana ni con estradiol, según modelos animales in vivo<sup>12,13</sup>.

La MPA bloquea el efecto inhibitorio del  $17\beta$  Estradiol sobre la migración de granulocitos y otras células inflamatorias en las carótidas de rata después de una injuria endoluminal aguda<sup>14</sup>.

La farmacocinética de la MPA cambia con la edad, por lo que estos efectos pueden empeorar a mayor vejez; la *Medroxiprogesterona* aumenta 1,4 veces su *Cmax* y 1,6 veces su vida media en mayores de 60 años<sup>15</sup>. Esta variable no ha sido considerada en la interpretación de los resultados del WHI y debe tener algún efecto sobre el aumento de eventos CV en grupos de distintas edades.

### Noretisterona, riesgosa en pacientes con antecedente de Trombosis Venosa.

El estudio EVTET en posmenopáusicas de promedio 55.8 años que habían tenido tromboembolismo venoso, trataba de demostrar prevención secundaria, con estradiol 2 mg/noretisterona acetato 1 mg por vía oral. Debió ser suspendido casi al año por haber cinco veces más recaídas de VTE en el grupo tratado comparado con placebo<sup>16</sup>.

### Progesterona humana ("natural")

No se han visto efectos desfavorables sobre la hemostasia después de usar progesterona micronizada, ya sea por vía oral o parenteral, cíclica o continua.

### Progestinas en anticonceptivos, poca incidencia de TVP, pero leves diferencias entre diversos ACO.

Gestodeno o desogestrel en combinación con etinil-estradiol (ACO) causan más TV que levonorgestrel o norgestimato, pero menos trombosis cerebral, independiente de la dosis del estrógeno.

### Riesgo de TVP disminuye con el tiempo de uso.

Las usuarias de ACO tienen un aumento en riesgo de VTE especialmente durante el primer año de uso. Los ACO de tercera generación tendrían un ligero mayor riesgo al compararlos con los de segunda OR: 1.7 (C.I. 1.4–2.0). El riesgo es mayor al inicio de la terapia OR: 3.1 (C.I. 2.0–4.6) a mediano plazo baja a 2.5 (1.6–4.1) y a 2.0 (1.4–2.7) en usuarias a largo plazo. Otros estudios cuidadosamente ajustados para la variable "duración", no encontraron diferencias en riesgo de TVP entre diversos ACO combinados.

De la revisión de la literatura, se encuentran los siguientes reportes:

### Sin efecto sobre índices de hemostasia o insignificantes:

17 estradiol transdérmico 50µg.  
Didrogesterona 10 mg (Suplemento lúteo 12 días)<sup>17</sup>  
Medrogestona 10 mg (Suplemento lúteo 12 días)  
Progesterona oral o vaginal (Cualquier uso)  
Clormadinona acetato 500 mg (ACO)  
Levonorgestrel 30 mg (ACO)  
NETA 30 mg (ACO)

Ethinodiol acetato 1000 mg (ACO)

NETA IM 200 mg (AC)

Medroxiprogesterona acetato 200 o 150 mg IM cada 2 meses

Megestrol acetato 40 µg/día (ImplanonR) implante subdérmico (1 a tres años)

Etonorgestrel subcutáneo (Implanon)

### Aumento de productos de degradación de fibrina o fibrinólisis con activación de algunos factores:

Norplant (levonorgestrel subcutáneo) (desaparece al año de uso)

EE + Desogestrel

EE + Gestodeno

Estradiol 1mg continuo + Gestodeno 25 mg 13 días

### Disminución de actividad de factor VII y de fragmentos de protrombina 1+2:

Desogestrel 75 mg (ACO)

Levonorgestrel 30 mg (ACO)

### Aumento de casos de TVP o EP en postmenopáusicas

Estradiol/NETA

ECE/MPA combinado continuo.

### Resumen

La TH disminuye Fibrinógeno, tPA y Factor VII lo que le confiere cualidades favorables profibrinolíticas, pero disminuye la antitrombina III con lo que tiene también un efecto procoagulante. Las progestinas en general modifican poco los efectos de los estrógenos sobre la coagulación, pero la medroxiprogesterona puede tener efectos particularmente desfavorables sobre la dinámica plaquetaria y sobre la respuesta inflamatoria de la pared vascular, lo que parece explicar en parte su asociación con un leve pero significativo aumento en los eventos trombóticos.

Es indispensable evaluar factores de riesgo de trombosis al iniciar una terapia, si los hay, preferir la vía transdérmica y considerar las características de las diversas progestinas para hacer la oposición lo menos riesgosa posible. Para la situación de riesgo, la evidencia favorece a las progesteronas naturales. ■

### Referencias

- 1 Grodstein, F et al. *Ann Intern Med* (2001), 135: 1-8
- 2 Miller et al. *Ann Intern Med*, May 7, 2002; 136(9): 680 - 690.
- 3 Whi group *JAMA*. 2002 ; 288: 321-333
- 4 Whi group *JAMA*. 2004;291:1701-1712
- 5 Gebara OC et al *Circulation* 1995;91:1952–8.
- 6 Lansink M et al. *Blood* 1999; 94(4): 1330 - 1336.
- 7 Koh KK et al. *N Engl J Med*. 1997 Mar 6;336(10):683-90.
- 8 Hall G et al. *Fertil Steril*. 2002 Dec;78(6):1172-7.
- 9 Scarabin PY et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Nov;17(11):3071-8.
- 10 Scarabin PI et al. *Lancet* 2003 362: 428–32
- 11 Feuring M et al. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. (2002) 13(5):443-447
- 12 Schindler (*Maturitas* 46S1 (2003) S31–S37)
- 13 Thomas T et al. *Climacteric* 2003;6:293–301
- 14 Pedersen SH et al. *Climacteric* 2004;7:12–22
- 15 Xing D et al. *Circulation*. 2004;109:234-241
- 16 Järvinen A et al. *Maturitas* 47 (2004) 209–217
- 17 Hoibraaten E et al. *Thromb Haemost*. 2000 Dec;84(6):961-7.

# 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.*

## 1. Estradiol y Progestinas modulan distinto la infiltración leucocitaria después de la Injurias Vasculares

Dongqi Xing, MD, PhD; Andrew Miller, MD; Lea Novak, MD; Ricardo Rocha, MD; Yiu-Fai Chen, PhD; Suzanne Oparil, MD. (Circulation. 2004; 109: 234-241.)

### Abstract

**Antecedentes:** La inflamación desempeña un papel importante en la respuesta a la injuria endoluminal vascular. Los Estrógenos (17 $\beta$  estradiol, E2) inhiben la formación de neointima en modelos animales, y la progestina medroxiprogesterona acetato (MPA) bloquea este efecto. Este estudio prueba la hipótesis que E2 inhibe la migración de células inflamatorias, en particular granulocitos, a las arterias carótidas de ratas después de la injuria endoluminal aguda y que MPA bloquea este efecto.

**Métodos y Resultados:** Ratas ovariectomizadas fueron asignadas al azar a tratamiento con E2, MPA, E2+MPA, o vehículo y sometidas a injuria de la arteria carótida derecha mediante un balón. Fueron sacrificadas después de 1, 3, o 7 días, y se analizaron las arterias carótidas (injuradas y controles) mediante citometría de flujo para células inflamatorias. Al día 1, granulocitos, monocitos/macrófagos, y Linfocitos T estaban aumentados en 26, 12 y 3 veces respectivamente, en carótidas injuradas comparado con controles contralaterales de ratas tratadas con vehículo. Granulocitos y monocitos/macrófagos disminuyeron marcadamente antes de 3 días. El E2 redujo granulocitos y poblaciones de monocitos/macrófagos y vasos injurados en 50% y aumentó Linfocitos T. La MPA no tuvo efectos independientes sobre células inflamatorias pero bloqueó completamente el efecto de E2. El examen inmunohistoquímico comprobó estos hallazgos y localizó las células inflamatorias en la adventicia y periadventicia de los vasos injurados. **Conclusiones:** E2 puede restringir la respuesta neointimal a la injuria vascular endoluminal, al menos en parte, limitando la entrada de leucocitos a adventicia/periadventicia vascular, en la respuesta precoz a la injuria. (Circulation. 2004; 109: 234-241.)

### Análisis Crítico

El balón intracarotídeo induce la formación de neointima a lo largo del vaso afectado con un patrón muy estandarizable. Además de la activación, migración y transformación fenotípica de las células mediales de músculo liso, los mismos autores han demostrado que la injuria también induce la migración/proliferación de células a la adventicia y que estas células contribuyen a la formación de neointima. El estradiol inhibe la formación de neointima en este modelo modulando acontecimientos moleculares/celulares en las primeras 72 horas posinjuria. La MPA atenúa intensamente los efectos inhibitorios de E2, restaurando la formación de neointima a niveles de las ratas controles, pero no tiene ningún efecto independiente sobre su formación en ovariectomizadas no tratadas con estrógenos.

Los efectos de E2 sobre la respuesta a la injuria vascular son dependientes del receptor de estrógeno (ER) y probablemente implica modulación negativa de síntesis y liberación de factores quimiotácticos, moléculas de adherencia y citocinas proinflamatorias.

Se estudian cuatro grupos E2 subcutáneo, en dosis que habitualmente logran niveles circulantes fisiológicos, AMP, E2+MPA y vehículo oleoso. El número de granulocitos en vasos injurados fue de  $380 \pm 104$  x mm<sup>2</sup>, y disminuyó intensamente con el tratamiento con Estradiol hasta  $138 \pm 31$  x mm<sup>2</sup>, (P 0.05), mientras que en carótidas controles ilesas se

encontró un recuento mínimo ( $54 \pm 8$  x mm<sup>2</sup>). Igualmente dramática fue la diferencia entre monocitos/macrófagos en carótidas de controles ( $587 \pm 60$  x mm<sup>2</sup>) comparadas con tratadas con E2 ( $192 \pm 40$  x mm<sup>2</sup>, P 0.05). En cambio fueron más abundantes los linfocitos T CD3 en arterias injuradas del grupo tratado con E2 ( $176 \pm 14$  x mm<sup>2</sup>) que en las injuradas tratadas con vehículo control ( $70 \pm 11$  x mm<sup>2</sup>, P 0.05) Los autores incluyen impactantes fotografías de las biopsias.

Mediante citometría de flujo se demuestra que mientras la injuria eleva los linfocitos 3 veces, los macrófagos aumentan 12 veces a las 24 horas de ocurrida la noxa. Esta última respuesta inflamatoria es inhibida en al menos un 50% por estradiol, pero este efecto resulta antagonizado cuando se agrega medroxiprogesterona acetato.

Esta es una más de una serie de pruebas experimentales que sugieren un tipo de protección por estrógenos frente a noxas endovasculares, y además una decisiva anulación de su efecto por parte de AMP.

Dr. Sergio Brantes

## 2. Transducción diferencial de señales de progesterona y medroxiprogesterona acetato en células endoteliales humanas.

Tommaso Simoncini, Paolo Mannella, Letizia Fornari, Antonella Caruso, Monica Y. Willis, Silvia Garibaldi, Chiara Baldacci, and Andrea R. Genazzani Endocrinology, Sep 2004; 10.1210/en.2004-0510.

### Abstract

Comparamos los efectos de progesterona (P) o MPA sobre la síntesis de óxido nítrico (NO) y sobre la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos, caracterizando los eventos relacionados con señales evocadas por estos compuestos.

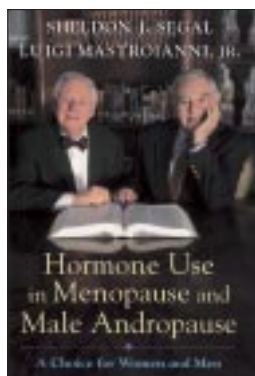
Mientras P considerablemente aumenta la síntesis de Óxido Nítrico vía transcripcional y mecanismos no-transcripcional, MPA carece de tales efectos. Además, cuando a concentraciones fisiológicas de estradiol (E2), se adiciona P, ésta potencia los efectos de E2, mientras MPA aminora la señal de E2. Estos resultados se observan tanto en células endoteliales humanas aisladas así como en vivo, en aortas de rata ovariectomizadas.

### Análisis Crítico

Los efectos divergentes de dos gestágenos se explican por una marcada diferencia en el reclutamiento de proteína-quinasa mitógeno-activada y fosfatidilinositol-3 quinasa. Además, tanto P como MPA disminuyen la adhesión de células endoteliales para leucocitos cuando se dan solas o con el estrógeno. MPA es más potente que P en la inhibición de la expresión de molécula de adhesión de célula vascular-1 y la molécula de adherencia intercelular-1. Sin embargo, cuando se administran juntos con cantidades fisiológicas de glucocorticoides, MPA (que también se une al receptor glucocorticoide) interfiere notablemente con la estabilización hidrocortisona-dependiente del factor de transcripción el factor Nuclear- kappa B y con la expresión de moléculas de adhesión, actuando como un antagonista de receptor parcial glucocorticoide.

Nuestros hallazgos muestran diferencias significativas en las vías de transducción de señal por Progesterona o por MPA en las células endoteliales, que pueden tener implicancias clínicas relevantes.

Dr. Oscar González



### Hormona Use in Menopause and Male Andropause

*A Choice for women and men*  
Oxford University Press, 2003  
Dr. Sheldon J. Segal  
Dr. Luigi Mastroianni, Jr.

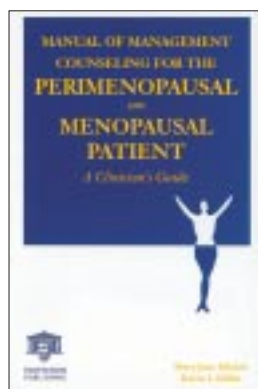
En este libro los doctores Segal y Mastroianni nos brindan su expertise y experiencia en viejas controversias para contribuir a iluminar los actuales debates sobre el uso de las hormonas.

El punto central en discusión es cómo el médico puede aportar, con sus conocimientos, para mejorar la calidad de vida con los invaluable beneficios de las hormonas y sin riesgos inaceptables.

En forma taxativa sugieren que el reemplazo hormonal en la postmenopausia necesita ser administrado crónicamente. Todo esto en el contexto de que ambos, la mujer y el hombre, envejecen o dicho biológicamente, cambiarán y se deteriorarán simultáneamente sus órganos.

Como un augurio afirman que los médicos deben practicar y predicar sobre los beneficios de las hormonas y no continuar recetando, sobre todo los andrógenos, "como en secreto".

Los autores además, describen nuevos productos androgénicos que han demostrado beneficios y como deben ser usados con seguridad.



### Manual of Management Counseling for the Perimenopausal and Menopausal Patient

*A Clinician's Guide*  
The Parthenon Publishing Group, 2004  
Dra. Mary Jane Minkin  
Dra. Karen L. Giblin

Este libro escrito especialmente para médicos clínicos con poco tiempo para hurgar sobre controversias, según define la Dra. Mary Jane Minkin, destacada especialista en menopausia de la Escuela de Medicina de

la Universidad de Yale, en New Haven, insiste en resolver, en la práctica, el infundado temor de muchos especialistas en el uso de las hormonas.

Lo importante es establecer que "el envejecimiento en estados avanzados no puede ser resuelto con las hormonas"; y se hace indispensable propiciar las terapias en el inicio de la transición cuando todavía se pueden prevenir las patologías.

Las razones de estas afirmaciones –continúa– son complejas y deben ser enseñadas en las Escuelas de Medicina, ya que en la medida que avanza la historia humana, recién se está comprendiendo el problema que se generara en el mundo con el importante incremento de las poblaciones senescentes.

Para todos los que lean este tratado, recibirán una descripción balanceada del camino de los desentendimientos que originaron diferentes estudios con resultados sobreinterpretados.

### Santiago, Chile

31 de octubre de 2004

#### Cursos Precongreso Flascym:

1. "Medicina Interna para el Ginecólogo"
2. "Manejo de la mujer climaterica en el nivel primario"

Hotel Sheraton San Cristóbal

Inscripciones: Paola Guzmán,

secretaria Sociedad Chilena de Climaterio

Tel: 424 2083

Fax: 378 9717

### Santiago, Chile

1-4 de noviembre de 2004

#### IV Congreso Flascym

Hotel Sheraton San Cristóbal

Inscripciones: Paola Guzmán,

secretaria Sociedad Chilena de Climaterio

Tel: 424 2083

Fax: 378 9717

### Oporto, Portugal

October 23, 2004

#### 3rd International Symposium

of the Portuguese Menopause Society

### Pisa, Italy

November 13–16, 2004

#### 5th IMS Workshop

Postmenopausal Osteoporosis:  
Hormones and Other Therapies

### Selangor, Malaysia

April 21–24, 2005

5th Malaysian Congress on Menopause  
'Challenges in Menopause Management'

### Santiago de Compostela, España

June 6–9, 2006

#### IX Congreso de la AEEM

Asociación Española para el Estudio de la Menopausia

Coincidiendo con el IV Congreso de Flascym y III Congreso de la Sociedad Chilena de Climaterio, se inaugurará la nueva página Web de nuestra sociedad, la que promete ser mucho más participativa. Incluye secciones abiertas a todo público y otras especialmente dedicadas para médicos con dos niveles de acceso, para profesionales. Los socios de Sochi clim tendrán acceso adicional a importantes fuentes de información y a materias de interés corporativo.

[www.sociedadclimaterio.cl](http://www.sociedadclimaterio.cl)

# PROGRAMA IV CONGRESO LATINO AMERICANO DE CLIMATERIO Y MENOPAUSIA (FLASCYM) Y III CONGRESO CHILENO DE CLIMATERIO 2004

LUNES 1 DE NOVIEMBRE		MARTES 2 DE NOV		MIÉRCOLES 3 DE NOVIEMBRE		JUEVES 4 DE NOVIEMBRE	
08.30 - 09.15	PLENARIA	08.30 - 09.15	PLENARIA	08.30 - 09.15	PLENARIA	08.30 - 09.15	PLENARIA
09.15 - 10.00	PLENARIA	09.15 - 10.00	PLENARIA	09.15 - 10.00	PLENARIA	09.15 - 10.00	PLENARIA
10.30 - 12.00	<b>SIMPÓSIOS SIMULTANEOS</b>	10.30 - 12.00	<b>SIMPÓSIOS SIMULTANEOS</b>	10.30 - 12.00	<b>SIMPÓSIOS SIMULTANEOS</b>	10.30 - 11.15	<b>CONFÉRENCIAS</b>
12.00 - 12.30	POSTERS	12.00 - 12.30	POSTERS	12.00 - 12.30	PLENARIA	11.30 - 12.00	PLENARIA
12.30 - 14.00	<b>SIMPÓSIO SCHERING</b>	12.00 - 12.30	POSTERS	12.30 - 14.00	<b>SIMPÓSIO ORGANON</b>	12.00 - 12.45	PLENARIA
14.15 - 15.00	PLENARIA	13.00 - 18.00	<b>Simposio Campeste</b>	14.15 - 15.00	PLENARIA	13.00 - 14.00	PLENARIA
15.15 - 16.45	EXPERTOS	08.30 - 09.15	PLENARIA	15.15 - 16.45	<b>SIMPÓSIOS SIMULTANEOS</b>	17.30 - 18.30	<b>CONFÉRENCIAS</b>
17.30 - 18.30	<b>CONFÉRENCIAS</b>	09.15 - 10.00	PLENARIA	17.30 - 18.30	<b>CONFÉRENCIAS</b>	18.45 - 20.00	<b>PFIZER</b>
18.30 - 19.15	PLENARIA	10.30 - 12.00	<b>SIMPÓSIOS SIMULTANEOS</b>	18.45 - 20.00	EXPERTOS	08.30 - 09.15	PLENARIA
19.15 - 20.00	PLENARIA	12.00 - 12.30	PLENARIA	09.15 - 10.00	PLENARIA	09.15 - 10.00	PLENARIA
20:00 - 20:40		13.00 - 18.00	<b>Simposio Campeste</b>	10.30 - 10.30	POSTERS	10.30 - 11.15	<b>CONFÉRENCIAS</b>
20:40 - 21:00		08.30 - 09.15	PLENARIA	10.30 - 12.00	EXPERTOS	11.30 - 12.00	PLENARIA
21:00 - 21:30		09.15 - 10.00	PLENARIA	12.00 - 12.30	PLENARIA	12.00 - 12.45	PLENARIA
21:30 - 22:00		10.30 - 12.00	<b>SIMPÓSIOS SIMULTANEOS</b>	12.30 - 14.00	<b>SIMPÓSIO ORGANON</b>	13.00 - 14.00	PLENARIA
22.00 - 23.00		12.00 - 12.30	PLENARIA	14.15 - 15.00	PLENARIA		
		12.30 - 14.00	<b>SIMPÓSIO SCHERING</b>	15.15 - 16.45	<b>SIMPÓSIOS SIMULTANEOS</b>		
		14.15 - 15.00	PLENARIA	17.30 - 18.30	<b>CONFÉRENCIAS</b>		
		15.15 - 16.45	EXPERTOS	18.45 - 20.00	<b>PFIZER</b>		
		17.30 - 18.30	<b>CONFÉRENCIAS</b>		EXPERTOS		
		18.30 - 19.15	PLENARIA		PLENARIA		
		19.15 - 20.00	PLENARIA		PLENARIA		
		20:00 - 20:40					
		20:40 - 21:00					
		21:00 - 21:30					
		21:30 - 22:00					
		22.00 - 23.00					
		08.30 - 09.15	PLENARIA				
		09.15 - 10.00	PLENARIA				
		10.30 - 12.00	<b>SIMPÓSIOS SIMULTANEOS</b>				
		12.00 - 12.30	PLENARIA				
		12.30 - 14.00	<b>SIMPÓSIO ORGANON</b>				
		14.15 - 15.00	PLENARIA				
		15.15 - 16.45	<b>SIMPÓSIOS SIMULTANEOS</b>				
		17.30 - 18.30	<b>CONFÉRENCIAS</b>				
		18.45 - 20.00	<b>PFIZER</b>				
		08.30 - 09.15	PLENARIA				
		09.15 - 10.00	PLENARIA				
		10.30 - 11.15	<b>CONFÉRENCIAS</b>				
		11.30 - 12.00	PLENARIA				
		12.00 - 12.45	PLENARIA				
		13.00 - 14.00	PLENARIA				

**08.30 - 09.15** Hormonas y Cáncer de Mama. Prof. Dr. HPG Schneider (Alemania)  
**09.15 - 10.00** Menopausia y Sistema Cardiovascular. Prof. Dr. Peter Collins (UK)  
 II. Insulinorresistencia en la postmenopausia  
 III. Disfunción sexual femenina (DSF)  
 Evaluación de la DSF en la Postmenopausia. Dra. Selva Lima (Uruguay)  
 Estrógenos, andrógenos y sexualidad. Dra. Eliena Calle (Perú)  
 Terapias no hormonales en DSF. Dr. Raúl Domínguez (México)  
 Comentarista: Dr. Julio Luis Pozuelos (Guatemala)

**10.30 - 12.00** Farmacología de las progestinas Dr. Luis R. Hernández (Guatemala)  
 Nuevas progestinas orales Dr. Marcelo Bianchi (Chile)  
 Progestinas no orales. Dr. Andrés Calle (Ecuador)  
 Comentarista: Dr. Eduardo Gago (Argentina)  
 Encuentro con autores

**12.00 - 12.30** Nuevos gestágenos. Profesor Dr. Santiago Palacios  
 Terapia individualizada: TH secuencial en bajas dosis. Profesor Dr. Bernd Duestenberg  
 TH, posición de la I. M. S. Profesor Dr. Hermann Schneider  
 De la TRH hacia el Menopause Management. Dr. Manuel Parra

**12.30 - 14.00** Raloxifeno: Otra pieza en el puzzle de la quimioprevención cánc de mama. Prof. Dr. Andrea Genazzani (Italia)  
 II. Endotelio y esteroides ováricos  
 III. Hacia una TH segura  
 Estrógenos ¿Amigos o enemigos? Dr. Alfonso Murillo (México)

**14.15 - 15.00** Climaterio y envejecimiento Dr. Ronald Bossemeyer (Brasil)  
 Pro y contras en el tratamiento de la osteoporosis: Dr. HJ Klosterboer (Holanda)  
 Andrógenos y SNC. Dr. Andrea Genazzani (Italia)  
 Diferencias en los efectos vasculares del estradiol transdérmico y oral. Prof. Dra. Anne M Gompel (Francia)  
 Nuevas Tendencias en Terapia Hormonal

**15.15 - 16.45** Análisis de los estudios recientes. Dr. Oscar González Campos (Chile)  
 Terapia Hormonal: Una nueva alternativa. Dr. David Fusaro  
 Los consensos latinoamericanos. Dr. Ronald Bossemeyer (Brasil)  
 Encontrando una base común. Un análisis de posicionamiento nacional e internacional en TH en la mujer postmenopáusica. Dr. Wulf Utian

**17.30 - 18.30** Flujo sanguíneo y trombosis. Prof. Dr. Antonio Cano (España)  
 La TH fue atacada por el terrorismo hormonal: Estrategias para su defensa. Prof. Dr. Manoel Neves e Castro  
 V Osteoporosis  
 VI. Enfermedades Cardiovasculares y Climaterio  
 Beneficios cardiovasculares de la TH. Dr. Roberto Tozzini (Argentina)  
 Potenciales responsables del daño cardiovascular de la TH.  
 ¿Son extrapolables los resultados de los estudios recientes a todas las terapias?  
 Dr. Pedro Figueroa-Casas (Argentina)  
 Comentarista: Dr. Joao Sabino Pinho Neto (Brasil)

**18.30 - 19.15** Encuentro con autores  
**19.15 - 20.00** ALMUERZO CAMPESTRE. Vinya Veramonte  
**20:00 - 20:40** Estudio RUTH: nuevos horizontes en TH y salud cardiovascular. Prof. Dr. Peter Collins (UK)  
 Bienestar Sexual en el Climaterio. Prof. Dra. Alessandra Graziottin (Italia)  
**20:40 - 21:00** Encuentro con autores  
**21:00 - 21:30** Encuentro con autores  
**21:30 - 22:00** Encuentro con autores  
**22.00 - 23.00** Encuentro con autores

**08.30 - 09.15** Encuentro con autores  
**09.15 - 10.00** Encuentro con autores  
**10.30 - 12.00** Encuentro con autores  
**12.00 - 12.30** Encuentro con autores  
**12.30 - 14.00** Encuentro con autores  
**14.15 - 15.00** Encuentro con autores  
**15.15 - 16.45** Encuentro con autores  
**17.30 - 18.30** Encuentro con autores  
**18.45 - 20.00** Encuentro con autores

**08.30 - 09.15** Encuentro con autores  
**09.15 - 10.00** Encuentro con autores  
**10.30 - 11.15** Encuentro con autores  
**11.30 - 12.00** Encuentro con autores  
**12.00 - 12.45** Encuentro con autores  
**13.00 - 14.00** Encuentro con autores

**08.30 - 09.15** Impacto de TH en Riesgo de Ca de Mama. Lo nuevo que hemos aprendido. Prof. Dra. Anne M. Gompel  
 Simposio VIII. Análisis del Estudio WHI. Proyecciones clínicas  
 Impacto del Climaterio en la Calidad de Vida. Dr. Eduardo Storch (Uruguay)  
 Atrofia Urogenital y Calidad de Vida. Dr. Jorge Vargas Guzman (Rep. Dominic)  
 Mejorando la Calidad de Vida en la Postmenopausia: Manejo Clínico. Dra. Angélica del Castillo (Perú)  
 Comentarista: Dr. Luis Cruzat (Chile)

**09.15 - 10.00** Impacto de los estrógenos en la fisiología neuronal. Dr. Ricardo Pou Ferrari (Uruguay)  
 ¿Qué hemos aprendido de los mega-estudios sobre TH y condición mental?  
 Dr. José A. Hernández Bueno (México)  
 Comentarista: Dr. Fabio Sánchez (Colombia)

**10.30 - 12.00** Dosis bajas: Individualización de la TH. Dr. Néstor Siseles (Argentina)  
 TH y sistema cardiovascular: Estado actual. Dr. Néstor Siseles (Argentina)  
 Deficiencia androgénica en la mujer. Dr. William Onatra (Colombia)

**12.00 - 12.30** Simposio satélite auspiciado por laboratorio PFIZER  
**12.30 - 14.00** Simposio satélite auspiciado por laboratorio PFIZER  
**14.15 - 15.00** Simposio satélite auspiciado por laboratorio PFIZER  
**15.15 - 16.45** Simposio satélite auspiciado por laboratorio PFIZER  
**17.30 - 18.30** Simposio satélite auspiciado por laboratorio PFIZER  
**18.45 - 20.00** Simposio satélite auspiciado por laboratorio PFIZER

**08.30 - 09.15** Regulación hormonal del tono vascular. Prof. Dr. Antonio Cano (España)  
**09.15 - 10.00** Enfoque holístico de la menopausia. Dr. Manoel Neves e Castro (Portugal)  
**10.30 - 11.15** Estrógenos y SNC: de las Moléculas a la Clínica. Dr. Wellington Aguirre (Ecuador)  
**11.30 - 12.00** Presentación oral (3 trabajos seleccionados)  
**12.00 - 12.45** Calidad de Vida: Escala Cervantes. Profesor Dr. Santiago Palacios (España)  
**13.00 - 14.00** CEREMONIA DE CIERRE