

- Nivel I: Ensayo propiamente randomizado y controlado.
- Nivel II-1: Bien diseñado, y controlado pero sin randomización.
- Nivel II-2: Estudio de corte analítico de cohorte o casos-controles, preferiblemente realizado por más de un centro o grupo de investigación.
- Nivel II-3: Series múltiples con o sin intervención (p. ej., estudios *cross sectional* e investigaciones sin controles); experimentos no controlados con resultados dramáticos también se incluyen en este tipo de evidencia.
- Nivel III: Opiniones de autoridades respetables, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos y reporte de casos. Reporte del comité experto.

EAC y riesgo de muerte cardiaca

Risk factor and prediction modeling for sudden cardiac death in women with coronary artery disease. Arch Intern Med 2011 July 25. [Epub ahead of print]

DEO R, VITTINGHOFF E, LIN F, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-3

Resumen: los investigadores del Hearsh and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) evaluaron los efectos de la terapia hormonal TH en los eventos cardiovasculares y muerte cardiaca súbita (MCS); la muerte resultante de origen cardiaco ocurrió dentro de 1 hora del inicio de los síntomas) entre 2.763 mujeres posmenopáusicas con enfermedad arterial coronaria (EAC). En un promedio de seguimiento de 6.8 años, la MCS fueron 136 de 254 muertes cardiacas. La tasa anual de eventos de MCS fue 0.79% (IC 95%, 0.67-0.94). El infarto de miocardio, falla cardiaca y estimado de la tasa de filtración glomerular de menos de 40 mL/min/1.73 m², fibrilación atrial, inactividad física, y diabetes, fueron asociados independientemente con MCS en un modelo de riesgo proporcional de Cox. La incidencia de MCS fue como sigue: en mujeres con 0 factores de riesgo de base (n 683), la incidencia fue 0.3% por año; con 1 factor de riesgo (n 1 224), 0.5% por año; con 2 factores de riesgo (n 610), 1.2% por año; con 3 factores o más (n 246, 2.9% por año. La combinación de factores clínicos de riesgo la fracción de eyección ventricular iz-

quierda (LVEF; usando el índice C, 0.681) fue mejor predictor de MCS que el LVEF solo (índice C 0.600) y resulto en una mejoría de reclasificación neta de 0.20 (p < 0.001). La mayoría de las muertes cardiacas por MCS estuvieron comprendidas en mujeres posmenopáusicas con EAC. La predicción de MCS se mejoró cuando se consideraron predictores independientes en adición al LVEF.

Comentario: la MCS es un de las más aterradoras y trágicos resultados de la enfermedad coronaria. En la composición de la amenaza, la MCS es comúnmente la primera - y la última manifestación de un problema cardiaco de base. De acuerdo a la American Heart Association, los servicios de emergencia médica tratan aproximadamente 300.000 casos de paro cardiaco cada año; menos del 8% sobreviven. La MCS a menudo ocurre en persona sin una historia de enfermedad cardiaca, y si la muerte es debida a una EAC oculta o disfunción miocárdica y falla cardiaca, la causa de la muerte predominantemente es arritmogénica¹. Debido a la asociación de taquiarritmias ventriculares con falla cardiaca. Una LVEF menos de 35% constituye el criterio de colocar profilácticamente un desfibrilador

Traducido del inglés: Gustavo Gómez Tabares.

implantado para prevención de MCS basado en guías actuales. Pero ¿qué pasa en pacientes quienes no tienen compromiso de LVEF?

En este informe de Deo y col., los investigadores examinan una población blanca rica, la cohorte de mujeres del HERS (quienes se le exigió tener una EAC de base) para evaluar los factores de muerte súbita más allá de la LVEF comprometida. Estas mujeres se consideraron a riesgo intermedio de muerte súbita, aunque más de la mitad de las muertes cardiacas en las mujeres del HERS fueron súbitas. Los factores de riesgo independientes identificaron una mejoría en la predicción de las MCSs. Con el incremento del número de factores de riesgo de 0 a 3, unos factores de riesgo mayor de 10 de muerte súbita fueron identificados.; este índice predictivo puede ser profundamente importante. Como anota el autor, sin embargo, las medidas de base de las fracciones de eyección no fueron parte del protocolo del HERS y, como mucho, este introduce una limitante de su conclusión final. Sin embargo, el estudio exitosamente posiciona la hipótesis de que el análisis de los factores de riesgo ayuda a identificar a las mujeres con historia de EAC y riesgo de MCS. Esperamos que los resultados vayan a ser confirmados, en otras cohorte de mujeres a riesgo tales como las participantes en el de Raloxifeno Use for The Heart (RUTH). La pregunta real es, por supuesto, si la mejor identificación de la mujer a mayor riesgo de MCS al final reduce su riesgo de morir².

¿Como este estudio afecta su práctica clínica ahora? Muchos de nosotros rutinariamente no nos ocupamos de mujeres con EAC establecida. Pero dado que la mitad de las mujeres eventualmente van a sucumbir a una muerte relacionada con el corazón, estos hallazgos son relevantes para todos. Comenzar con una advertencia de los cuidados de salud cardiaca y, como recomendamos, tener una conversación con sus pacientes mujeres de edad mediana (si no más jóvenes). Calcular su riesgo de MCS y mejorar estrategias del estilo de vida para mejorar su riesgo cardiaco: parar de fumar, comenzar ejercicio, y mantener el peso en un rango deseable. En el estudio Nurse's Health, la adherencia a un estilo de vida saludable de bajo riesgo se asoció con una marcada reducción de MSC.³ Si es necesario después

de que las modificaciones del estilo de vida se han instaurado, prescribir medicaciones para la hipertensión, azúcar sanguínea, y colesterol. Ser especialmente agresivo en mujeres con historia de EAC, especialmente en aquellas con compromiso de LVEF quienes también tienen historia de falla cardiaca, función renal comprometida, fibrilación atrial o diabetes- todos los factores en la población del HERS que incrementaron el riesgo de muerte súbita.

Familiarizar la mujer con los síntomas presentes en la enfermedad cardiaca, y escuchar cuidadosamente para asegurar de manera rápida la evaluación de síntomas sospechosos. Tener una bajo requerimiento de indicación de solicitar un ecocardiograma en mujeres con síntomas sugestivos de falla cardiaca y, si es necesario, referir para el manejo de falla cardiaca. Recomendar CPR a través de su comunidad - CPR inmediata puede doblar o triplicar la tasa de supervivencia después de paro cardiaco súbito. Finalmente, estar familiarizado con el uso de desfibriladores automáticos externos que Ud ha visto en los aeropuertos y otros lugares públicos. Estos pasos inmediatos pueden reducir la mortalidad por MCS y esperamos confirmación de la estratificación del riesgo y estrategias preventivas².

Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMP
Clinical Professor of Medicine, Endocrinology,
and Metabolism
University of California, San Diego
La Jolla, CA

Referencias

1. Fishman GI, Chugh SS, DiMarco JP, et al. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society workshop. *Circulation* 2010;122:2335-2348.
2. Goldberger JJ, Buxton AE, Cain M, et al. Risk stratification for arrhythmic sudden cardiac death: identifying the roadblocks. *Circulation* 2011;123:2423-2430.
3. Chiuve SE, Fung TT, Rexrode KM, et al. Adherence to a low-risk, healthy lifestyle and risk of sudden cardiac death among women. *JAMA* 2011;306:62-69.

Disminución cognitiva & ejercicio

Physical activity and cognition in women with vascular conditions. Arch Intern Med 2011;171:1244-1250.

VERCAMBRE MN, GRODSTEIN F, MANSON JE, STAMPFER MJ, KANG JH.

Nivel de Evidencia: II-2

Resumen: ¿cuál es la evidencia de la relación entre actividad física y disminución cognitiva en las participantes del estudio Women's Antioxidant Cardiovascular Study (WACS)? Esta cohorte con enfermedad vascular prevalente o al menos tres factores de riesgos coronarios, fue examinada para actividad física recreacional de base y después de cada dos años. Un total de 2.809 mujeres de 65 años o mayores completaron por teléfono una batería cognitiva (incluye cinco test de cognición global, memoria verbal, y categoría de fluidez). Durante 5.4 años, el test fue administrado tres veces más.

Modelos lineales multivariantes generales compararon las tasas anuales de cambios de puntaje cognitivo a través de niveles de actividad física total gasto de energía al caminar.

Los investigadores encontraron una tendencia significativa ($p < 0.001$) hacia niveles más bajos de disminución cognitiva con alto gasto de energía. Se observaron diferencias significantes en las tasa de disminución cognitiva en los quintiles más altas ($p = 0.04$ para el cuarto quintil y $p < 0.001$ para el quinto quintil) comparado con el quintil de debajo de actividad física. El equivalente a 30 minutos diarios de caminar con marcha rápida o la misma disminución cognitiva observada en mujeres que eran 5 a 7 años más jóvenes.

Caminar regularmente estuvo fuertemente relacionado con función cognitiva en mujeres mayores con enfermedad vascular o factores de riesgo.

Comentario: este análisis por Vercambre y col., usó datos del estudio WACS, el cual comenzó en 1995 y mostró que las vitaminas antioxidantes no tenían un efecto benéfico demostrado benéfico en la prevención secundaria

de la enfermedad vascular. En este nuevo estudio se midió la función cognitiva en el tiempo usando el Telephone Interview of Cognitive Status, una medida más bien cruda diseñada originalmente por las compañías de seguros para tamizar aplicantes para seguros de cuidado a largo plazo que podría tener demencia (no para medir disminución cognitiva). Los resultados indicaron que las mujeres con más bajos niveles de actividad física experimentaban significativamente más pronunciada disminución cognitiva comparadas con los niveles más altos. Aunque las diferencias entre la más baja y la dos más altas son estadísticamente significantes, es difícil de juzgar la importancia clínica de la diferencia. Sin embargo como se anota en el editorial de Larson¹, las mujeres mayores con más altos factores de riesgo de enfermedad vascular constituye un grupo de más alto riesgo de disminución cognitiva. Un artículo compañero de Middleton y col.² evaluaron el Health ABC Study (más de 3.000 mujeres y hombres entre 70-79 años) en los cuales los criterios de disminución cognitiva fue mayor de una desviación estándar en una escala de 100 puntos "ampliamente usada en estudios epidemiológicos de demencia".

Estos autores también encontraron que los más altos terciles del promedio de gasto de energía tenían significativamente menos daño cognitivo.

Basados en la acumulación de evidencia, el sostenimiento de la práctica de actividad física es definitivamente provechosa y parece que aumenta los beneficios a medida que avanzamos en edad.

El riesgo es modificable y puede ser reducida con beneficio de muchos sistemas orgánicos. Necesitamos desarrollar y estudiar programas que promuevan la actividad física continua,

este es un tema cultural y genera preguntas prácticas de factibilidad. No se necesita una advertencia; antes de emprender intervenciones de ejercicio para personas previamente sedentarias, estar seguro de que su estatus cardíaco es normal. Un cuestionario práctico esta disponible en:

<http://www.myexerciseplan.com/assessment/questionnaire.php>. Ud ha oído el adagio “muévalo o piérdalo” que le viene bien.

Robert A. Wild, MD, PhD, MPH, NCMP
Professor of Ob/Gyn & Clinical Epidemiology
& Biostatistics
Oklahoma University Health Sciences Center
Chief of Gynecology, VA Medical Center
Oklahoma City, OK

Referencias

1. Larson EB. Brains and aging: comment on “Physical activity and cognition in women with vascular conditions” and “Activity energy expenditure and incident cognitive impairment in older adults”. *Arch Intern Med* 2011;171:1258-1259.
2. Middleton LE, Manini TM, Simonsick EM, et al. Activity energy expenditure and incident cognitive impairment in older adults. *Arch Intern Med* 2011;171:1251-1257.

Infertilidad y edad de la menopausia

Association of endometriosis-related infertility with age at menopause. Maturitas 2011;69:279-283.

YASUIA T, HAYASHIB K, MIZUNUMAC H, ET AL.

Nivel de evidencia: II-3

Resumen: ¿cuál es la asociación de factores reproductivos, incluyendo historia anterior de infertilidad, con menopausia en las mujeres japonesas?

Este análisis seccionado cruzado del estudio Japan Nurses' Health examinó datos de un cuestionario basal en 24.153 mujeres pre y posmenopáusicas entre 40 y 59 años de edad. Los factores reproductivos que influyen el inicio de menopausia natural fueron: historia anterior de infertilidad, historia anterior de endometriosis, edad de la menarca, y número de embarazos.

La endometriosis como causa de infertilidad fue asociada significativamente con menopausia temprana después de ajustarse por edad. La fuerte asociación entre historia anterior de infertilidad y endometriosis fue significativa aun después de ajustes multivariados. Los investigadores concluyeron que la menopausia en mujeres que tenían una historia anterior de infertilidad, especialmente en aquellas que sufrían de endometriosis, es significativamente más temprana.

Comentario: como es verdad para muchas encuestas, este estudio es limitado por la imposibilidad de reportar tratamientos específicos hormonales o quirúrgicos dados para endometriosis e infertilidad. Esto es significativo porque Coccia y col.¹ han mostrado que las mujeres quienes se trataron quirúrgicamente para endometriosis experimentan un acortamiento de tiempo de la menopausia.

Mientras la frecuencia de la infertilidad debido a endometriosis no es común en este estudio, la alta asociación significativa encontrada entre esta condición y menopausia temprana puede dar a los investigadores con una población clave para estudiar los cambios ováricos que llevan a la menopausia.

Desde que Lemos y col.² demostraron previamente que los paciente infértiles con endometriosis mínima o leve tenían niveles más bajos de hormona antimülleriana, el estudio de pacientes infértiles en varios estados de endometriosis puede ayudar a iluminar posteriormente la secuencia de eventos que llevan a la menopausia.

Joanna D. Wilson, DO

Assistant Professor, Department of Internal Medicine

Division Chief of Women's Health

Director, Center for Women's Health and Gender-Based Medicine

Texas Tech University Health Science Center
Amarillo, TX

Referencias

1. Coccia ME, Rizzello F, Mariani G, Bulletti C, Palagiano A, Scarselli G. Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Hum Reprod* 2011 Aug 24. [Epub ahead of print]
2. Lemos NA, Arbo E, Scalco R, Weiler E, Rosa V, Cunha-Filho JS. Decreased anti-Müllerian hormone and altered ovarian follicular cohort in infertile patients with mild/minimal endometriosis. *Fertil Steril* 2008;89:1064-1068.

Efecto de Triptorelin en menopausia temprana inducida por quimioterapia

Effect of the gonadotropin-releasing hormone analogue triptorelin on the occurrence of chemotherapy-induced early menopause in premenopausal women with breast cancer: a randomized trial. JAMA 2011;306:269-276.

DEL MASTRO L, BONI L, MICHELOTTI A, ET AL.

Nivel de Evidencia: I

Resumen: ¿puede la supresión temporal ovárica por el análogo de la hormona liberadora de gonadotropinas, triptorelin, durante la quimioterapia disminuir la incidencia de menopausia temprana en pacientes jóvenes con cáncer de mama bajo quimioterapia adyuvante o neoadyuvante?

Este estudio paralelo de superioridad, randomizado, abierto marcado fase 3, –PROMISE-GIM6– (Prevention of Menopause Induced by Chemotherapy: A Study in Early Breast Cancer Patients-Gruppo Italiano Mammella 6)- se realizó en 16 sitios de Italia. Las 281 mujeres premenopáusicas participantes tenían cáncer de mama de estado I a III y fueron candidatas para terapia adyuvante o neoadyuvantes.

Las pacientes se randomizaron a quimioterapia sola o terapia combinada con triptorelin (administración IM de 3.75 MG al menos una semana antes de comenzar la quimioterapia y de cada 4 semanas durante la quimioterapia). Las características clínicas y del tumor de ambos grupos fueron similares. A los 12 meses después del tratamiento, la tasa de menopausia temprana fue 25.9 % en el grupo de quimioterapia sola y 8.9% en el grupo de quimioterapia y triptorelina, una diferencia absoluta de 17% (IC, 95%, -26% a -7.9%; $p < 0.001$). El RR para menopausia temprana relacionada al tratamiento fue 0.28 (IC 95%, 0.14-0.59; $p < 0.001$). Los investigadores concluyeron que el uso de triptorelina inducía una supresión ovárica transitoria durante la quimioterapia y reducía la inducción de menopausia temprana por la quimioterapia en mujeres premenopáusicas en estado temprano de cáncer de mama.

Comentario: el diagnóstico de cáncer en un evento que altera la vida, y el tratamiento del cual puede disminuir aspectos intrínsecos del bienestar de la mujer, su habilidad reproductiva, y su función hormonal ovárica. En los Estados Unidos, más de 10.000 mujeres por debajo de 40 años han sido diagnosticadas con cáncer de mama anualmente. Avances en el tratamiento han mejorado la sobrevida sustancialmente, pero a menudo con los efectos indeseables de pérdida de la fertilidad y menopausia temprana. Este estudio es actualmente el más grande estudio clínico de suspensión temporal de la función ovárica con agonista de GnRH en mujeres en edad reproductiva con cáncer de mama. No solamente las mujeres tratadas con triptorelin tienen estadísticamente significativa mayor resumiación de la actividad ovárica definida por la presencia de menstruaciones o producción estrogénica por el ovario dentro de 1 año, sino que ellas también muestran un corto tiempo de reanudación de la actividad ovárica que las mujeres tratadas con quimioterapia sola. Estos resultados son la prueba del concepto que la supresión ovárica inducida por GnRH durante la quimioterapia limita el daño del ovario.

Previamente, la práctica de supresión temporal con agonistas de GnRH fue apoyada por evidencia de estudios observacionales, pero resultados contradictorios se vieron con pequeños estudios randomizados¹. Aunque los hallazgos actuales necesitan ser replicados, en mujeres en edad reproductiva con otros tipos de cáncer, (tales como linfomas y otros cánceres no hormono-dependientes) que van a quimioterapia, ellos se animan a emprender tales estudios.

Es de valor anotar que la reanudación de la menstruación no es lo mismo que la preservación

de la fertilidad², y solamente seguimiento a largo plazo, en esas mujeres que van a evaluar si la suspensión temporal del ovario mejora las posibilidades de maternidad después de tratamiento de cáncer. Las mujeres quienes desean tener un hijo genéticamente relacionado y quienes necesitan quimioterapia para preservar sus vidas, tienen otras opciones de preservación de la fertilidad como la criopreservación de oocitos.

La capacidad para congelar oocitos exitosamente ha mejorado a un paso rápido en la última década, técnica corriente de vitrificación de oocitos resultan en tasas comparables de embarazo en curso con oocitos vitrificados que con oocitos frescos cuando se usan técnicas de reproducción asistida³. De hecho, en algunos países, los oocitos congelados han venido siendo aceptados como una técnica clínica para la preservación de la fertilidad, mientras en USA es todavía considerado experimental⁴.

En el contexto de cáncer sensible a las hormonas tales como cáncer de mama receptor positivos, debemos proceder juiciosamente, puesto que la preservación de la función ovárica puede tener efectos adversos a largo plazo sobre la supervivencia y riesgo de recurrencia que no fueron evaluados en este estudio.

La terapia hormonal menopáusica no está generalmente recomendada después del tratamiento de cánceres hormona sensibles, y la supresión ovárica es a menudo un aspecto clave del tratamiento que mejora la supervivencia.

Así, datos de resultados adicionales es esencial antes de la adopción de supresión ovárica temporal con agonistas de GnRH durante la quimioterapia en mujeres en edad reproductiva con cáncer de mama con receptores positivos.

Esther Eisenberg, MD, MPH
Professor of Obstetrics & Gynecology
Reproductive Endocrinology and Infertility
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, TN

Referencias

1. Rugo HS, Rosen MP. Reducing the long-term effects of chemotherapy in young women with early stage breast cancer. *JAMA* 2011;306:312-314.
2. Partridge AH, Ruddy KJ, Gelber S, et al. Ovarian reserve in women who remain premenopausal after chemotherapy for early stage breast cancer. *Fertil Steril* 2010;94:638-642.
3. Cobo A, Diaz C. Clinical application of oocyte vitrification: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril* 2011;96:277-285.
4. Shkedi-Rafid S, Hashiloni-Dolev Y. Egg freezing for age-related fertility decline: preventive medicine or a further medicalization of reproduction? Analyzing the new Israeli policy. *Fertil Steril* 2011;96:291-294.

Artículos escogidos por el editor de la Revista *Menopause*

- SHUFELT CL, JOHNSON BD, BERGASL, ET AL. FOR THE WOMEN'S ISCHEMIA SYNDROME EVALUATION STUDY GROUP.

Timing of hormone therapy, type of menopause, and coronary disease in women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Menopause 2011;18:943-950.

Usando datos de angiografía coronaria del estudio WISE, estos resultados demostraron que la iniciación temprana de la terapia hormonal estaba asociada con menos enfermedad arterial coronaria angiográfica en mujeres con menopausia natural pero no menopausia quirúrgica.

- TAAVONI S, EKBATANI N, KASHANIYAN M, HAGHANI H.

Effect of valerian on sleep quality in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled clinical trial. Menopause 2011;18:951-955.

La valeriana puede mejorar la calidad de sueño en mujeres con insomnio. Los hallazgos de este estudio agregan a la eviden-

cia científica que apoya el uso de valeriana como un suplemento herbal seguro.

- MORRIS DH, JONES ME, SCHOEMAKER MJ, ASHWORTH A, SWERDLOW AJ.

Familial concordance for age at natural menopause: results from the Breakthrough Generations Study. Menopause 2011;18: 956-961.

Este estudio basado en 2.060 mujeres en el Reino Unido, mostró que la menopausia temprana y tardía esta agregado dentro de las familias debido a que compartían genes y medio ambiente.

- NELKEN RS, OZEL BZ, LEEGANT AR, FELIX JC, MISHELL DR

Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. Menopause 2011;18:962-966.

El anillo vaginal de liberación de estradiol y el cloruro de oxybutin oral son similarmente efectivos en reducir los episodios de micción diarios y mejorar la calidad de vida en la mujeres posmenopáusicas con vejiga hiperactiva.