



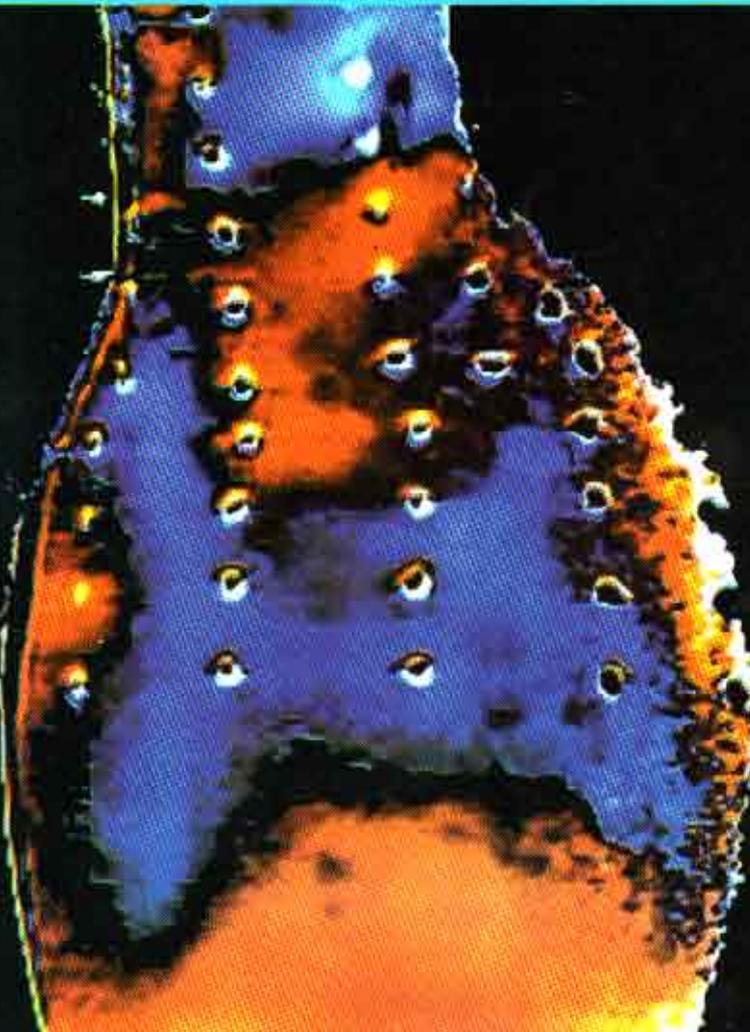
ISSN 0122-3429

VOLUMEN 13 No. 4

OCTUBRE-DICIEMBRE 2007

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

Aneurisma en la aorta



PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA  
Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

**AÑO**

2007 **VOLUMEN** Volumen 13 NO. 4

**ARCHIVO**

Portada

1-Inicio

2-Tabla de contenido

3-Editorial

4-Adipocito

5-Prolactina

6-Impacto del climaterio

7-Riesgo CV

8-Menopausia al día

9-PERLAS

**TITULO**

Portada

Inicio

Tabla de contenido

Editorial - El vaivén del conocimiento científico

Prolactina: fisiología y actualización

Impacto del climaterio y de la terapia hormonal en la salud de la mujer (II Parte)

Impacto del climaterio y de la terapia hormonal en la salud de la mujer (II Parte)

Manejo del riesgo cardiovascular en la mujer perimenopáusica: una posición de consenso de cardiólogos y ginecólogos europeos

en mujeres posmenopáusicas: posición de la North American Menopause Society: 2007

Menopausia al día

Perlas

# REVISTA COLOMBIANA DE MENOPAUSIA

**Publicación oficial de la Asociación Colombiana de Menopausia**

Resolución Mingobierno No. 107 de 1995

**Volumen 13 - No. 4- Año 2007**

**Decimoquinto número - Tercer milenio**

## **Editor - Jefe**

Gustavo Gómez T.

## **Editores Adjuntos**

Germán Barón C. Miguel Bueno M.

## **Director Financiero**

Gabriel Acuña Díaz

## **COMITÉ CIENTÍFICO NACIONAL**

Sergio A. Alvernia G.	Ginecoobstetra	Bucaramanga	Rolf Alwers	Internista	Bogotá
Domingo Caraballo G.	Fisiólogo	Medellín	William Onatra H.	Ginecoendocrino	Bogotá
Álvaro Cuadros	Ginecólogo	Cali	Héctor Jaime Posso V.	Epidemiólogo	Bogotá
Israel Díaz R.	Ginecoobstetra	Barranquilla	Gabriel Tovar R.	Ginecoendocrino	Bogotá
Jorge León G.	Cardiólogo	Bogotá	Adolfo Vera D.	Cardiólogo	Cali
Néstor Raúl M.	Ginecoobstetra	Cartagena	Javier Fonseca	Gin-Epidemiólogo	Cali
Hernando Matiz C.	Cardiólogo	Bogotá	Hoover Canaval	Ginecólogo	Cali
			Guillermo Llanos B.	Médico-Epidemiólogo	Cali

## **COMITÉ CIENTÍFICO INTERNACIONAL**

Juan Enrique Blümmel	Endocrinólogo	Chile	Giuseppe Rosano	Internista	Italia
Santiago Palacios G.	Ginecólogo	España	J. Christopher Gallagher	Endocrinólogo	USA
Arturo Zárate T.	Internista	México	Marco Gambaciani	Ginecoendocrino	Italia
John Stevenson	Endocrinólogo	UK			

## **COMITÉ WEB**

Alfredo Ruíz R.	Bogotá	Miguel Bueno M.	Cali
Germán Barón C.	Bogotá	Gustavo Gómez T.	Cali
Fabio Sánchez S. C.	Medellín	Gloria S. Penagos V.	Medellín

## **Asociación Colombiana de Menopausia**

Carrera 13 No. 48 - 26 Oficina: 103

Teléfonos 57-1-2457093 - 2853173 - Telefax 57-1-2459646 - Bogotá, D. C.

E-mail: [asomenopausia@hotmail.com](mailto:asomenopausia@hotmail.com)

Página WEB: <http://www.encolombia.com/comite.htm>

E-mail del editor: [gusgomez@univalle.edu.co](mailto:gusgomez@univalle.edu.co)

El contenido conceptual de los artículos incluidos en la revista es responsabilidad exclusiva de los autores.

**JUNTA DIRECTIVA**  
**ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE MENOPAUSIA**  
**(2007-2009)**

Hoover Canaval Erazo, M.D. - Presidente  
Alfredo Gómez Méndez, M.D. - Vicepresidente  
David Vásquez Awad, M.D. - Secretario  
Gabriel Acuña Díaz, M.D. - Tesorero

Beatriz Sierra Londoño, M.D. - Vocal  
Fabio Zarama Márquez, M.D. - Vocal  
Andrés Ricaurte Sossa, M.D. - Fiscal  
Hermes Jaimes Carvajal - Vocal

**JUNTAS DIRECTIVAS DE CAPÍTULOS**

**Zona Norte 1**

**CAPÍTULO DEL ATLÁNTICO**

Martha Marrugo Flórez, MD - Presidenta  
Ricardo Torrents, MD - Vicepresidente  
Ricardo Hernández, MD - Secretario  
Alfredo Gómez Méndez - Tesorero  
Martha Rita de la Hoz, MD - Fiscal

**ZONA NORTE 2**

**CAPÍTULO DE BOLÍVAR**

Patricia Sara Fortich, M.D - Presidenta  
María Patricia Vives García, M.D - Vicepresidenta  
Francisco Edna Estrada, M.D - Secretario  
Alfonso Villarrolla, M.D - Fiscal  
Jaime Barrios Anaya, M.D - Tesorero  
Patricia Peñaloza Martínez, M.D - Vocal  
Carmen Cadavia Martínez, M.D - Vocal

**CAPÍTULO DE CÓRDOBA**

Julio Usta Dumar, MD - Presidente  
Rafael Padrón B., MD - Vicepresidente  
Jaime Bechara, MD - Tesorero  
Víctor Díaz, MD. - Fiscal  
Álvaro Brunal, MD - Vocal  
José García T., MD - Vocal

**ZONA ORIENTE 1**

**CAPÍTULO NORTE DE SANTANDER**

Luis Freddy Vergel Torrents, MD - Presidente  
Luis Emilio Escalante Luzardo, MD - Vicepresidente  
Luz Marina Montoya Restrepo, Lic. - Secretaria  
Saula Turbay Turbay, Lic. - Tesorera  
Gerardo Ramírez Morelli., MD - Vocal  
Aleyda Guzmán Salazar, MD - Vocal  
Mario Alfredo Galvis Mantilla, MDocal  
Zuly Espinel M., Lic. - Vocal

**ZONA ORIENTE 2**

**CAPÍTULO DE SANTANDER**

Hermes Jaimes Carvajal, MD - Presidente  
Miguel Ángel Alarcón Nivia, MD - Vicepresidente  
Irma Moreno Hernández, Lic. - Secretaria  
Luisa Salamanca Garzón, MD - Tesorera  
Sergio Augusto Alvernia Gonzalez, MD - Fiscal

Óscar Gómez León, MD - Vocal  
Isabel Eugenia Jáuregui Durán, MD - Vocal

**CAPÍTULO EJE CAFETERO**

Sonia Amparo Daza P., MD - Presidenta  
Héctor Jaime Hurtado, MD - Vicepresidente  
Martha Inés Acevedo, MD - Tesorera  
Gustavo Adolfo Cardona, MD - Secretario  
Juan Diego Villegas E., MD - Vocal  
Luis Miguel Jiménez Sanz, MD - Vocal

**ZONA SUR 1**

**CAPÍTULO DEL VALLE DEL CAUCA**

William Cárdenas Niño, MD - Presidente  
Enrique Herrera Castañeda, MD- Vicepresidente  
Clara H. Torres Contreras, MD - Secretaria  
Álvaro Cuadros Caro, MD - Tesorero  
María Cecilia Arturo Rojas, MD - Fiscal  
José Óscar Arana Navarra, MD- Vocal  
Lucy Stella Valderra, MD - Vocal

**ZONA SUR 2**

**CAPÍTULO DE NARIÑO**

Ricardo Unigarro, MD - Presidente  
Rigoberto Dávila, MD - Vicepresidente  
Diego Benítez, MD - Secretario  
Lidia Miranda, Lic.- Tesorera  
Ricardo Zamora, MD - Fiscal  
Juan Carlos Montenegro, MD - Vocal

**ZONA OCCIDENTE**

**CAPÍTULO DE ANTIOQUIA Y CHOCÓ**

Beatriz Sierra Londoño, MD - Presidenta  
Gloria Stella Penagos V., MD - Vicepresidenta  
Lorencita Correa de Halpert, MD - Secretaria  
León Darío Arboleda G., MD - Tesorero  
Silvia Gaviria A., MD - Vocal  
Frank Ospina M., MD - Vocal  
José Fernando Molina R., MD - Vocal

**CAPÍTULO BOGOTÁ**

David Vásquez A., MD - Presidente  
Adriana P. Camero L., MD - Vicepresidenta  
Carlos Pérez Niño, MD - Secretario  
Camilo Rueda Beltz, MD - Tesorero  
Francisco Pardo V., MD - Fiscal

# CONTENIDO

## EDITORIAL

**El vaivén del conocimiento científico**

Germán Barón Castañeda

---

## ENDOCRINOLOGÍA

**Factores endocrinos y paracrinicos que regulan el adipocito y su relación con el riesgo cardiovascular, dislipidemia y obesidad. (II Parte)**

Fernando Lizcano, William Onatra H.

**Prolactina: fisiología y actualización**

Gustavo Gómez Tabares

---

## ARTÍCULO DE INTERÉS CLÍNICO

**Impacto del climaterio y de la terapia hormonal en la salud de la mujer (II Parte)**

Juan Enrique Blümel M., Soledad Vallejo M., Italo Campodónico G. Gustavo Gómez T.

---

## ACTUALIDAD INMEDIATA

**Manejo del riesgo cardiovascular en la mujer perimenopáusica: una posición de consenso de cardiólogos y ginecólogos europeos**

Peter Collins, Guiseppa Rosano, Catherine Casey, Caroline Daly, Marco Gambacciani, Peyman Hadji, Risto Kaaja, Tomi Mikkola, Santiago Palacios, Richard Preston, Tabassome Simon, John Stevenson y Marco Stramba-Badiale 355

---

## MENOPAUSIA AL DÍA

**Menos calcificaciones en las arterias coronarias de las mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos a edad temprana: el estudio WHI Coronary –Artery Study**

Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al.

**El uso premenopáusico de hormonas aumentó el riesgo de cáncer de mama**

Shantakumar S, Terry MB, Paykin A, et al. 383

**No hay asociación entre la edad de la menopausia y menarca y el riesgo de cáncer de mama en portadores de BRCA1/2**

Chang-Claude J, Andrieu N, Rookus, M, et al.

**La infusión de bisfosfonato de ácido zoledrónico una vez al año reduce el riesgo de fractura**

Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al.

**La hormona paratiroidea reduce las fracturas vertebrales en mujeres osteoporóticas**

Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP, et al.

**Los estrógenos no mejoran la función endotelial en mujeres viejas con EAC**

Yeboah J, Reboussin DM, Waters D, Kowalchuk G, Herrington DM.

**La NAMS ofrece guías sobre el uso de estrógenos vaginales para el tratamiento de la atrofia vaginal**

**Aumento del riesgo para eventos cardiovasculares y trombóticos se vieron con terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas mayores. Resultados del WISDOM**

Vickers MR, Maclennan AH, Lawton B, et al.

**WHI: el suplemento de calcio y vitamina D puede inhibir ligeramente la ganancia de peso**

Caan B, Neuhouser M, Aragaki A, et al.

**Altos niveles de calcio y vitamina D protegen contra el cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas: datos del Women's Health Initiative**

Lin J, Manson JE, Lee I-M, Cook NR, Buring JE, Zhang SM.

**El estudio Framingham Offspring promulga algoritmo de riesgo de DM usando medidas clínicas simples**

Wilson PWF, Meigs JB, Sullivan L, Fox CS, Nathan DM, D'agostino RB SR.

---

## **PERLAS**

**Proteína de soja podría reducir recambio óseo posmenopáusicos**

**Anillo vaginal con baja dosis de estradiol beneficia la DMO**

**Al registro de los sofocos**

**La inhibina en el cáncer ovárico**

**Germen de soja mejora perfil lipídico de mujeres posmenopáusicas en tratamiento con TH**

**Infusión anual reduce riesgo de fracturas osteoporóticas**

**Inyecciones de anestesia para tratar los sofocos**

**Una revisión aborda la perimenopausia y la depresión**

**Los sofocos no son la única causa de los trastornos del sueño menopáusicos**

**Herramienta de Internet ayuda a mujeres menopáusicas a escoger tratamientos**

**Isoflavonas alivian sofocos y sudoraciones nocturnas**

**Polimorfismo asociado con alto riesgo de fractura ósea luego de la menopausia**

**Terapia hormonal reduce riesgo de calcificación arterial mamaria**

**Expertos identifican “qué quieren las mujeres” de sus especialistas en menopausia**

**Tratamiento menopáusicos a base de plantas: una “alternativa efectiva”**

**Investigadores aprenden a calcular el último período de una mujer**

**Fitoestrógeno de soja mejora DMO posmenopáusicas**

**Revelan factores de severidad menopáusicas**

**Elevada DMO en cáncer de mama ER-positivo**

# El vaivén del conocimiento científico

Pasan los años y la terapia hormonal para la menopausia sigue librando cruentas batallas. De manera reiterada y cada vez más frecuente nos hemos visto abocados a cambiar conceptos fundamentales sobre los posibles riesgos y beneficios de la terapia hormonal. Recientemente el New York Times en su edición del 16 de septiembre publicó un artículo de Gary Taubes, quien en un futuro próximo lanzará su libro sobre estilos de vida y dieta saludables. El autor se cuestiona por qué hay tal discrepancia entre los resultados de estudios observacionales y los de ensayos clínicos. ¡En menopausia y terapia hormonal de suplencia sí que ha sido cierta esa diferencia!

La historia de la terapia hormonal ya se remonta a hace más de un siglo cuando Brown-Sequard inyectaba extractos de ovario a su esposa con el ánimo de que rejuveneciera, de manera similar a

como él lo lograba con extractos de testículo. Desde la década de los cuarentas se aprobó el uso de estrógenos para una indicación clara y precisa que perdura hasta nuestros días: el alivio de los

síntomas relacionados con la menopausia. Poco a poco en la década de los sesentas empezó a tener auge un concepto a raíz de la publicación del libro de Wilson, "Femenina por siempre". Ese concepto condujo a que los estrógenos fueran utilizados de manera masiva e indiscriminada hasta que empezó a relacionarse su uso con el aumento en el riesgo de cáncer de endometrio. Las investigaciones epidemiológicas y clínicas llevadas a cabo gracias a este auge de los estrógenos derivaron en algunas conclusiones: prevención de osteoporosis y mejoría en el perfil de lipoproteínas. Poco a poco las conclusiones derivadas de estudios observacionales arrojaron resultados sobre grandes beneficios de los estrógenos, como prevención de cáncer de colon y de enfermedad de Alzheimer. Para esa época era grande la discrepancia en cuanto a riesgo de cáncer de seno, ya que mientras algunos autores publicaban sobre incremento, otros estudios de cohorte hablaban de un papel protector. Finalizando el milenio los estrógenos fueron presentados como compuestos mágicos que lograban prevenir enfermedades y mejorar la calidad de vida; sin duda algo similar al elixir de la eterna juventud. Hasta se podría pensar que la industria farmacéutica había descubierto la piedra filosofal, ya que había sido capaz de convertir hormonas en oro, al lograr que los compuestos de terapia hormonal fueran el medicamento más formulado en los Estados Unidos.

Con el advenimiento del nuevo milenio las cosas cambiaron y el campo de la terapia hormonal tuvo

un giro violento. Todo gracias a la publicación del estudio HERS y los resultados preliminares del WHI. Los estrógenos de la noche a la mañana pasaron de ser héroes a ser villanos. No se puede desconocer que en gran parte la difusión amarillista de los medios masivos de comunicación contribuyó al caos generado. Por todos lados se escuchaba y leía de la contribución de los estrógenos en el incremento del riesgo de cáncer de seno y de enfermedades cardiovasculares. Hoy, cinco años después de la publicación del WHI el conocimiento se ha ido decantando, se reconoce que los estrógenos per se son inductores de cáncer de seno y que posiblemente si la terapia de suplencia se usa en la persona indicada y en el momento preciso de la transición menopáusica es posible lograr algo de prevención cardiovascular. ¡Qué paradoja! Hoy volvemos a afirmar que la única evidencia que existe respecto al efecto cardiovascular de los estrógenos en la mujer joven es derivada de los estudios observacionales, que el WHI nos dio muchas luces, pero desafortunadamente la población seleccionada no fue la más adecuada para poder generalizar sus conclusiones.

El gran interrogante que ha surgido de toda la evidencia científica publicada durante los últimos cinco lustros es ¿por qué hay tanta discrepancia entre lo que reportan los estudios de observación de cohortes con lo que concluyen los ensayos clínicos?

Son muchas las explicaciones que se podrían dar y en gran parte ellas son analizadas en el artículo publicado por Taube.

Hay que partir de la base que los estudios observacionales por muy bien diseñados que sean e incluyan números inmensos de personas, pueden demostrar asociaciones entre eventos pero sin tener la posibilidad de establecer de manera definitiva relación causa y efecto entre uno y otro. El caso típico es el del Estudio de las Enfermeras que mostró asociación entre el uso de terapia hormonal de suplencia y menor riesgo de muertes por enfermedad cardiovascular; de esa observación surgió una hipótesis que no pudo ser comprobada al hacer un ensayo clínico controlado con placebo. Sin duda, son muchos los factores de sesgo que pueden contribuir a esa diferencia.

Un punto que se ha debatido ampliamente es la diferencia de edades de las mujeres incluidas en estos dos estudios, el Estudio de las Enfermeras y el WHI. Mientras que en el primero la mayoría pasaban por la transición de la menopausia, en el otro eran mujeres mayores que ya llevaban más de diez años de deficiencia estrogénica. Este hecho hace que las características de salud de unas y otras sean muy diferentes, en especial en lo que hace referencia a enfermedades y factores de riesgo cardiovasculares. Gracias a las últimas publicaciones y análisis de estos dos estudios se ha planteado la teoría del tiempo de iniciación; si la terapia hormonal se administra en mujeres jóvenes que se encuentran en la transición de la menopausia, posiblemente se logrará disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Pero no solo hay diferencias en cuanto a la edad; los sesgos de selección son muy importantes. Siempre se ha dicho que el grupo escogido para el Estudio de las Enfermeras se caracteriza por tener un nivel elevado de educación y gran preocupación por los aspectos relacionados con la salud y por ende son menos obesas, menos fumadoras y con estilos más saludables de vida. Esas discrepancias con la población incluida en el estudio WHI pueden explicar, por lo menos en parte, los hallazgos disímiles sobre el riesgo de enfermedad cardiovascular.

El diseño de los ensayos clínicos controlados puede jugar también papel en los hallazgos que se

obtienen. Lo adecuado es controlar todos aquellos factores que puedan ser sesgos de una u otra forma. Además las preguntas que se formulan como hipótesis deben ser concretas, de manera tal que se puedan obtener respuestas adecuadas. Pero trasladar esos conceptos teóricos a la práctica clínica y la vida diaria de una persona no es tan sencillo. Definitivamente no hay como controlar todas y cada una de las variables para poder llegar a las condiciones ideales de experimentación, que permitan repetir los resultados. Por otro lado, dependiendo del diseño del estudio, especialmente de las características de la población estudiada, los resultados podrán extrapolarse a determinados grupos de personas. En el caso del WHI es muy claro: los resultados tan solo son aplicables a mujeres de 64 años de edad, con cerca de 20 años de menopausia e importantes factores de riesgo cardiovasculares. Como puede verse, mujeres totalmente diferentes a aquellas incluidas en el estudio de las Enfermeras y esa diferencia puede explicar los resultados tan dispares en la parte cardiovascular. Por otro lado surge la pregunta de qué tan posible es encontrar

personas que cumplan con todos esos criterios tan estrictos ya en la práctica clínica.

Otros factores que se han implicado como responsables de sesgos y por ende de resultados dispares entre los estudios observacionales y los ensayos clínicos son las características mismas de las personas que ingresan a los estudios. Es muy posible que aquellos reclutados para estudios observacionales sean más cumplidos en la toma de medicamentos, en completar cuestionarios y encuestas del estudio, en consultar de manera oportuna ante cambios. Esto se traduce a que incluso en los grupos control se puedan observar menores tasas de eventos que en la población general.

Finalmente, siempre se deben tener en cuenta qué tan importantes son las repercusiones que los hallazgos de un estudio puedan tener sobre la salud pública. No hay duda de que en este sentido el estudio WHI nos dejó una amarga lección: el gran

escándalo en los medios masivos de comunicación por el incremento del riesgo de eventos cardiovasculares y cáncer de mama en las usuarias de terapia hormonal. Cuando se trasladaron esos datos a riesgo absoluto, salta a la vista que tan solo hubo una diferencia de seis casos por cada 10.000 mujeres. No obstante, así nunca se publicaron las cosas. En ese sentido considero que los médicos debemos ser muy cautos en la forma en como se presentan los hallazgos científicos a la prensa, ya que una vez ha empezado a rodar una bola de nieve es muy difícil detenerla.

Hoy pienso que paradójicamente en cuanto a terapia hormonal de suplencia hoy estamos en un punto similar al de hace más de diez años gracias al vaivén del conocimiento científico. Para los expertos en el ramo es claro que en cuanto a riesgo de enfermedad cardiovascular, pareciera que si se inicia la terapia hormonal de manera temprana, cercana a la menopausia, se podrá reducir su riesgo. Tan solo disponemos de evidencia extractada de estudios observacionales para pensar en esa asociación. Hoy la evidencia científica nos dice que en este campo aún no hay evidencia.

**Germán Barón Castañeda, MD**  
Ex presidente Asociación Colombiana de Menopausia

## Factores endocrinos y paracrinos que regulan el adiposito y su relación con el riesgo cardiovascular, dislipidemia y obesidad (II Parte)

FERNANDO LIZCANO\*, WILLIAM ONATRA H.\*\*

### 5. Aspectos clínicos

Es conocido que la mujer tiene menor probabilidad de sufrir de enfermedad coronaria que el hombre durante la vida reproductiva y los años previos a la menopausia. Entre los 30 y los 40 años

la proporción de infarto en el hombre y en la mujer está en relación de 8/162. Al llegar la menopausia, esta proporción se altera y las afecciones coronarias se hacen un 25% menos frecuentes en la mujer que en el hombre y en el caso de la ooforectomía premenopáusica o quirúrgica la relación es de 1:1. Cálculos estadísticos europeos demuestran que las mujeres blancas por encima de los 50 años tienen un riesgo del 20% de padecer un infarto y una posibilidad de morir por este del 8%<sup>63</sup>. En Estados Unidos el 46% de la mortalidad es debida a enfermedad cardiovascular y el 50% de esta a lesión coronaria, por lo tanto con una posibilidad de padecer enfermedad isquémica cardiaca del 23%, en contraste con el riesgo de cáncer mamario de 4%, fractura osteoporótica de 2.5% y neoplasia del tracto genital de 2%. En Colombia las cifras son similares, colocando las afecciones cardiovasculares en segundo lugar después de la accidentalidad (DANE 1993).

#### 5.1. Fisiopatología del metabolismo lipídico

##### *Metabolismo de las lipoproteínas*

#### 1. Metabolismo hepático

La ingestión de las grasas por acción de las lipasas gástricas y pancreáticas forma colesterol, triglicérido (TG) y ácidos grasos libres (AGLs). Las lipoproteínas son complejos macromoleculares que transportan lípidos y apolipoproteínas por vía plasmática. Se clasifican de acuerdo a su tamaño, densidad y función. Los quilomicrones (2.000 a 5.000 Å) sintetizados en el intestino transportan la grasa de la dieta al corazón, hígado, músculo y tejido adiposo. En estos sitios el TG es separado de los quilomicrones por acción de la enzima insulino-dependiente: la Lipoprotein lipasa (LPL). Los TG también son sintetizados endógenamente en el hígado a partir de carbohidratos y AGLs. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL 500- 800Å) transportan TG y metabólicamente forman lipoproteínas de densidad intermedia (IDL 300Å) y lipoproteínas de baja densidad (LDL 200Å). Las lipoproteínas de alta densidad (HDL 80Å)

son secretadas en el hígado o derivadas de los quilomicrones o del catabolismo de la VLDL. Su función es esterificar y transportar colesterol de los tejidos periféricos al hígado o acumular colesterol en el "transporte inverso" por transferencia de ésteres de colesterol desde otras lipoproteínas a las HDL<sup>64</sup>.

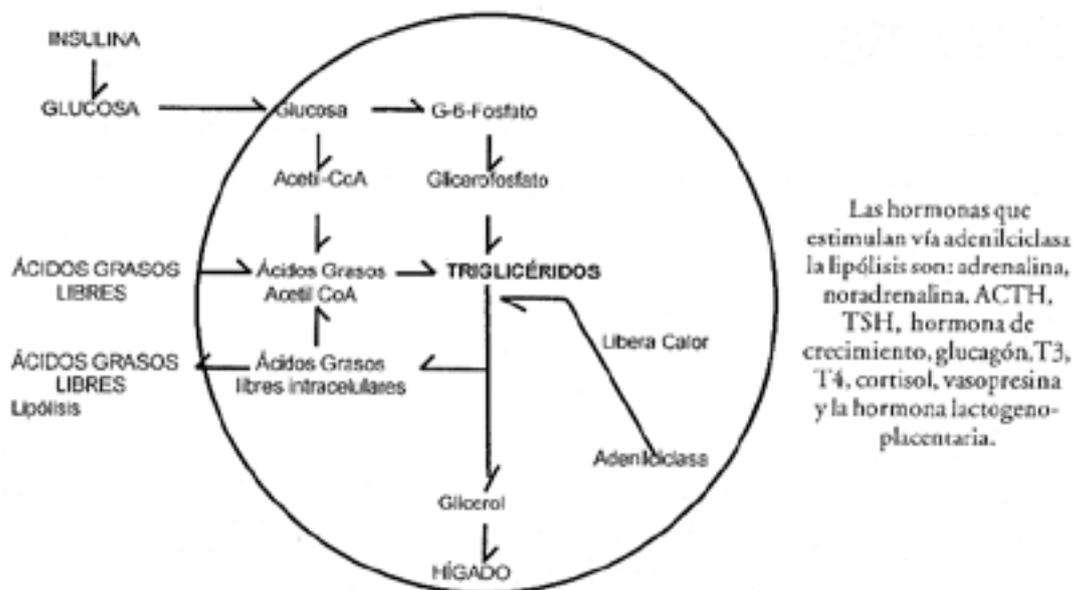
#### 2. Metabolismo graso

El adipocito es el gran depósito de ácidos grasos (AG) y TG provenientes de las VLDL y los quilomicrones (acción del LPL). La insulina que induce la actividad de la LPL facilita la penetración de glucosa al adipocito que por dos vías: 1) La G-6 fosfato - Glicerofosfato formará TG o 2) vía acetil-CoA - ácidos grasos acetil-CoA -TG. (Gráfica 2). Este paso se activa después de una comida abundante. La liberación de AG y Glicerol se realiza por hidrólisis de los triglicéridos por acción de una lipasa hormonosensible (en la primera fase libera dos moles de ácido graso y en la segunda es completado por una di y monogliceridasa). Este paso es estimulado por el ayuno y el ejercicio<sup>65</sup>.

Las hormonas que estimulan vía adenilciclasa la lipólisis son: adrenalina, noradrenalina, ACTH, TSH, hormona de crecimiento, glucagón, T3, T4, cortisol, vasopresina y la hormona lactogenoplacentaria.

Las lipoproteínas juegan un importante papel en la presencia o no de enfermedad coronaria, las VLDL y las LDL agravan el pronóstico, mientras que las HDL pueden remover colesterol de las placas de ateroma y competir con las LDL, siendo elemento de buen pronóstico<sup>66</sup>. En un estudio realizado en 4756 sujetos entre los 20 y los 50 años se encontró que la proporción de LDL era más alta en hombres y las HDL más altas en mujeres<sup>67</sup>. Punnonen y cols. llamaron por primera vez la atención acerca de que la menopausia determinaba en las mujeres un aumento del colesterol total y de las LDL<sup>68</sup>.

Posteriormente, aparecen publicaciones que muestran que la suplenia de estrógenos disminuye las LDL y aumenta las HDL<sup>69,70</sup> por una acción directa sobre el hígado, aumentando la producción de globulinas y la síntesis de la lipoproteína AI (componente principal de las HDL<sup>70</sup>). Diferentes estudios han demostrado cómo la suplenia hormonal disminuye el riesgo relativo de enfermedad coronaria. Recientemente el estudio de iniciativa de la salud para las mujeres (WHI) demostró que el riesgo de ECC aumentaba a medida que aumentaban los años<sup>74</sup>. (Tabla 4).



Gráfica 2. Metabolismo del adipocito

Tabla 4. Terapia de suplencia hormonal y riesgo relativo de enfermedad coronaria

Autores	Año	Años de Menopausia	R.R.	Referencia
Sullivan JM.	1988		0.44	82
Gruchow HW.	1988		0.37	83
Mc Farland KF	1982		0.50	84
Lobo RA.	1990		0.50	81
Stampfer MJ	1991		0.56	80
WHI	2003	10	0.91	74
		10-19	1.29	
		20	1.6	

## 6. Obesidad

### Definición

Exceso de almacenamiento de energía en forma de grasa, manifestada por un peso elevado comparado con personas de la misma edad y sexo.

### Hormonas esteroideas y obesidad

El tamaño de los adipocitos depende del balance lipogénesis/lipólisis y donde las hormonas esteroideas juegan un papel en este equilibrio. Los glucocorticoides producen una redistribución de la grasa por incremento selectivo en la actividad de la lipoprotein lipasa (mediada por insulina) y una disminución de la respuesta lipolítica a los estímulos. Su efecto es mayor por un número mayor de receptores a nivel de la grasa intrabdominal que en el tejido subcutáneo. Los progestágenos tienen un efecto parecido a los glucocorticoides y

se sabe que compete con este receptor. Los estrógenos con acción definida en la región glútea femoral se encuentran en adipocitos de mayor tamaño en mujeres adolescentes y producen cambios notorios después de la menopausia. La testosterona (T) estimula la lipólisis y una disminución de esta como de la lipoprotein lipasa explica el aumento de grasa intra-abdominal al aumentar la edad en los hombres<sup>71</sup>.

En mujeres obesas la tasa de producción de estrona (E1) y estradiol (E2) está elevada. En la menopausia la mayor parte de la E1 procede de la aromatización periférica de la androstendiona (A4) y como el tejido adiposo puede convertir A4 a testosterona (17-beta-hidroxiesteroideo reductasa) y E1 a E2. Por otra parte el efecto de la 5- $\alpha$ -reductasa transformaría la A4 y T en dihidrotestosterona. Recordemos cómo el ovario en la posmenopausia eleva los niveles de andrógenos<sup>72</sup>. La actividad de las aromatasas mediadas por un com-



Gráfica 3. Etiología de la obesidad.

plejo enzimático perteneciente a la familia de los citocromos P-450 es estimulada por el AMPc y sus análogos o aquellas hormonas que lo activan como la ACTH, glucocorticoides, catecolaminas. Las inhiben los diferentes factores de crecimiento como el de los fibroblastos, crecimiento epidérmico o plaquetario. En mujeres obesas también se ha encontrado una elevación en la aromatización de A4 a E1 como de T a E273. Por otra parte la forma libre de estos esteroides está elevada ante una disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG).

### Clasificación

La obesidad puede ser clasificada desde cinco puntos de vista:

- a. Anatómico: células hiperplásicas o hipertróficas.
- b. Cuantitativo de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC) =  $\text{Peso}/\text{talla}^2$ . Bajo <20, Normal 20-25, Sobrepeso >25, Obesidad >30, Mórbida >40.
- c. Distributivo: según el acúmulo de grasa visceral, abdominal, andrógena o centrípeta, ginecoide, periférica o centrífuga. Se utiliza en Índice: cintura (medición a nivel del ombligo) / cadera (a nivel de la cresta ilíaca), con valores en el hombre >0.95 y en la mujer >0.80.
- d. Energético, de acuerdo a la actividad que realice

y a la ingesta, calculándose la cantidad de Kcal/día. Los valores oscilan entre 116 y 124 kcal/día.

e. Etiológico, considerando factores genéticos, endocrinológicos, farmacológicos, psicológicos sociales y medioambientales. La obesidad no es un factor independiente sino que se encuentra asociada a otras entidades como la hipertensión, dislipidemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes mellitus y arteriosclerosis, siendo su etiología multifactorial<sup>75</sup>. Gráfica 3.

El riesgo relativo de sufrir enfermedad cardiovascular y obesidad ha sido bien documentado, encontrándose una proporción mayor a medida que aumenta el IMC. En los Estados Unidos el 25% de las mujeres blancas y el 40% de las afro-americanas están 20% por encima del peso ideal. Normalmente durante los años perimenopáusicos se encuentra una ganancia de 0.8 kg./año que no está relacionada con la deficiencia de estrógenos<sup>76</sup>. Es un hecho confirmado la aparición de dislipidemias en pacientes obesos, especialmente de triglicéridos (TG), atribuida en parte a un déficit en el metabolismo de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) por una reducción en la actividad de la lipoprotein lipasa (LPL) junto con un aumento en la síntesis hepática de estas lipoproteínas. Tanto las VLDL como las LDL se encuentran enriquecidas con apoproteína B, lo que las hace ser más aterogénicas. Las HDL descienden por una disminución en la actividad de la LPL y un aumento de la lipasa hepática (LPH) que se comporta como un aumento del catabolismo. Estos valores disminuyen con el

ejercicio y al bajar de peso<sup>77,78</sup>.

### **Diagnóstico**

Incluye historia clínica (IMC, relación cintura/ cadera), laboratorio clínico (glucemia pre y post, insulina pre y post, colesterol total, HDL/ LDL, A. úrico), TSH, prolactina, de acuerdo a la edad ECG, TAC, Rx tórax, se puede solicitar PCR, y en estudios de investigación adiponectina, FNT□, estudio genético con el fin de confirmar el diagnóstico y la respuesta al tratamiento.

### **Manejo**

El manejo incluye:

- a. Programa nutricional.
- b. Actividad física.
- c. Apoyo psicológico.
- d. Educación.

e. Terapéutico farmacológico o quirúrgico. Estas recomendaciones se encuentran en la propuesta de la Asociación Colombiana de Obesidad y Metabolismo (ASCOM)<sup>79</sup>.

La terapia hormonal de sustitución es una alternativa profiláctica sobre el riesgo cardiovascular. Se observa cómo la reducción del riesgo de la enfermedad coronaria es del 50% aproximadamente con el uso de la suplencia de estrógenos. La reducción de las LDL y el aumento de las HDL son responsables del 25-50% de este efecto benéfico. El resto se debe a cambios en los factores de coagulación, cambios en el metabolismo de los carbohidratos, aumento en la producción local de prostaciclina y óxido nítrico, efectos vasodilatadores sobre la pared de los vasos coronarios, y acción bloqueadora de los canales de calcio con una moderada acción antihiperensiva<sup>18</sup>.

Existen varios trabajos que han mostrado el uso del estradiol micronizado por vía oral o en implantes en pacientes menopáusicas, evidenciando un descenso de las LDL y un aumento de las HDL<sup>81,85</sup>.

En resumen, se puede afirmar que el adiposito es un tejido que cumple las funciones de una glándula endocrina donde confluyen factores endocrinos y paracrinicos que modulan el metabolismo energético, lipídico y alimentario con repercusiones a nivel de SNC, cardiovascular, metabólico, incluyendo la obesidad y el cáncer. Existe una serie de receptores membranales y nucleares que modula todos estos efectos y aparecen cada día nuevas moléculas de aplicación clínica que

modificarán la calidad de vida ante el inexorable proceso de envejecimiento.

### **Referencias**

62. Notelovitz M, Gudat JL, Ware MD, et al. Lipids and lipoproteins in women after oophorectomy and the response to estrogen therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1983; 90:171-177.
63. Commingus SR. Benefits and risk of longterm postmenopausal hormone therapy. In *Cardiovascular disease and HRT*. Edit Samside G. Parthenon Publi Group 9. 1991.
64. Howard BV. Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus. *J Lipid Res* 1987; 28: 613-628.
65. Weisweiler P. Plasma lipoprotein and lipase and lecithin: cholesterol acyltransferase activities in obese subjects before and after weight reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 969-975.
66. Nachtigall LE. Cardiovascular disease and hypertension older men. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987; 14: 89-105.
67. Heiss G, Tamir I, Davis CE, et al. Lipoprotein-cholesterol distribution in selected North American populations: The lipid research clinics program prevalence study. *Circulation* 1980; 302-315.
68. Punnonen R and Rauramo L: Effect of bilateral oophorectomy end peroral estradiol valerate therapy on serum lipids. *Int J Gynecol Obstet* 1976; 14: 13-16.
69. Bush TI, Barrett-Connor E, Cowan LD, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from the lipid research clinics program follow-up study. *Circulation* 1987; 75: 1102-1109.
70. Marshburn PB, Carr BR. Hormone replacement therapy: Protection against the consequences of menopause. *Post Grand Med* 1992; 4: 145-159.
71. Rebuffe-Scrive M, Enk L, Crona N. Fat cell metabolism in different regions in women, effects of menstrual cycle, pregnancy and lactation. *J Clin Invest* 1985; 75: 1973-1976.
72. Longcope C, Baker R, Johnston Jr CC. Androgen and estrogen

- metabolism: relationship to obesity. *Metabolism* 1986; 35: 235-237.
73. Simpson ER, Mendelson CR. Effect of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *Am J Clin Nutr* 1987; 45: 290-291.
74. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 321-333.
75. Soriquer Escofet F. La obesidad. Edit Diaz de Santos. Madrid. España. 1994; 35-48.
76. Manson JE, Colditz GA, Stampfer et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 332: 882-889.
77. Despres JP, Moorjani S, Tremblay A, et al. Relation of high plasma triglyceride levels associated with obesity and regional adipose tissue distribution to plasma lipoprotein lipid composition in premenopausal women. *Clin Invest Med* 1989; 12: 374-380.
78. Menopausia: Un proceso fisiológico con consecuencias patológicas. *ILADIBA* 1994; 8: 8-14.
79. Asociación Colombiana de Obesidad y Metabolismo (Ascom). Enfoque y manejo del paciente obeso. Edimedicas. Santafé de Bogotá. 1995.
80. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assesment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
81. Lobo RA. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol.* 1990; 75: 185.
82. Sullivan JM, Zwaag RV, Lemp GF, et al. Post-menopausal estrogen and coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1988; 108: 358-363.
83. Grochow HW, Anderson AJ, Barboviak JJ, et al. Postmenopausal use of estrogen and occlusion of coronary arteries. *Am Heart J* 1988; 115: 954-963.
84. Mc Farland KF, Boniface ME, Hormung CA, et al. Risk factors and noncontraceptive estrogen use in women with and without coronary disease. *Am Heart J* 1989; 117: 1209-1214.
85. Birkhauser MH, Barow DH, Notelovitz M. Health plan for the adult woman. *International Menopause Society.* Taylor & Francis. London. 2005.

## Prolactina: fisiología, actualización

---

GUSTAVO GÓMEZ TABARES\*

La prolactina es la hormona adenohipofisiaria que estimula la secreción láctea, según definición de Riddle y col. (1933)<sup>2</sup>. Constituida por 198 aminoácidos, con una leucina NH<sub>2</sub> terminal, tres puentes disulfuro y un peso molecular de 22.500 daltons. Sintetizada por los lactótrofos en el lóbulo anterior de la hipófisis, la placenta, otras áreas del cerebro y, en forma ocasional, en ciertos tejidos malignos. Fue descubierta en 1928 en la hipófisis de vaca, y es considerada, filogenéticamente, la hormona más antigua del reino animal. Ha sido detectada en insectos, anfibios, peces y mamíferos. Su actividad luteotrófica se estableció desde 1945, cuando también se le conocía como hormona lactotrófica.

Las células productoras de PRL son fácilmente distinguibles por inmunohistoquímica y a la microscopía electrónica son alargadas y con gránulos densos.

La PRL y la hormona del crecimiento (GH), junto con el lactógeno placentario (HPL), forma una familia de hormonas que probablemente resulta de la duplicación de un gene ancestral. Fue a principios de siglo XX que los franceses notaron por primera vez cambios en la histología de la hipófisis anterior durante el embarazo e identificaron un factor pituitario capaz de inducir la secreción de leche en los conejos y que estimulaba el crecimiento del buche de las palomas<sup>2</sup>. Se ha demostrado PRL en todos los vertebrados.

En un principio fue difícil su aislamiento pues su estructura es semejante (en un 16%) a la hormona de crecimiento (GH) y ambas se localizan en la hipófisis, solamente que la GH está en mayor concentración. Su existencia como una entidad química distinta de la hormona del crecimiento, se estableció a través de una serie de estudios realizados entre 1965 y 1971, conociendo también como se lleva a cabo su secreción, donde interactúan diversos factores fisiológicos con componentes neurohormonales hipotalámicos positivos y negativos.

Durante la pubertad, los niveles séricos de la hormona aumentan en las niñas en asociación con el aumento del estradiol. Por tanto, las mujeres tienen niveles más elevados que los hombres. Durante el ciclo menstrual, los niveles más elevados son en fase ovulatoria y lútea.

En el embarazo, los niveles séricos de prolactina aumentan desde el primer mes de la gestación hasta el término, en paralelo con el aumento del estradiol sérico y la hiperplasia continua de los lactótrofos del lóbulo anterior de la

hipófisis. Durante el embarazo y la lactancia, el contenido de PRL puede aumentar 10 a 20 veces y los lactótrofos pueden corresponder al 70% de las células en la glándula. La hipófisis en el embarazo avanzado puede aumentar hasta dos veces su tamaño normal, debido a hiperplasia e hipertrofia de lactótrofos, con gran actividad secretora.

Los niveles de prolactina caen después del parto, retornando a la línea de base aproximadamente en tres semanas en las mujeres no lactantes; en las mujeres lactantes llegan a la línea de base, disminuyen en un lapso de tres meses a un año, pero son claros los picos de PRL cuando ocurre la succión del pezón. La hiperplasia de los lactótrofos desaparece varios meses después del parto.

Se encuentra prolactina en la sangre del feto humano hacia la semana 12 y su nivel aumenta en forma marcada a partir de la semana 25 hasta el término. Disminuye a niveles prepuberales hacia el segundo mes de vida.

### Características de su estructura química

La prolactina es una hormona polipeptídica de cadena única, con un peso molecular aproximado 22.500 daltons, siendo la hormona adenohipofisiaria que interviene en la lactancia, por medio de eventos fisiológicos y bioquímicos.

La hormona circula en formas heterogéneas: la prolactina pequeña (little PRL) con un peso molecular de 22.500 daltons, corresponde alrededor del 80% del total de PRL inmuno-reactiva. Hormona monomérica no glicosilada con tasa de unión con el receptor, bioactividad e inmunoactividad total elevadas.

La prolactina grande (big PRL) con un peso molecular de 50.000 daltons, se presupone que es una forma de depósito, que pocas veces es detectada en el suero y su actividad biológica es casi nula. Sin embargo se le detecta en los padecimientos de hiperprolactinemia sin manifestaciones clínicas patológicas, tal vez segregada directamente por la hipófisis o representa una forma de agregados poliméricos.

La macroprolactina (big big-PRL), una forma dimérica de la big-PRL que quizás tenga unida una inmunoglobulina G

(IgG), con un peso molecular superior a los 100.000 daltons y sin actividad biológica. Sin embargo se ha descrito hasta un 50% de casos de prolactinomas con contenido de esta isoforma macroprolactinémica<sup>9</sup> y algunos recomiendan buscarla en todos los casos de hiperprolactinemia<sup>12</sup>.

Su cadena polipeptídica consta de unos 198- 200 residuos de aminoácidos. De los primeros 50 aminoácidos más del 80% son idénticos u homólogos a la prolactina bovina.

Esta es la secuencia de los primeros 23 residuos aminoácidos correspondientes al extremo N-terminal:

NH<sub>2</sub>-leu-pro-ile-cys-pro-gly-ala-ala-arg-cys-gln-val- thr-  
leu-arg-asp-leu-phe-asp-arg-ala-val

Estas formas se han encontrado en estados normales e hiperprolactinémicos. Esta heterogeneidad de la PRL circulante puede ser la responsable de la discrepancia que existe en pacientes con niveles altos de PRL por RIA, con ciclos menstruales normales y sin galactorrea.

Las formas grande y muy grande parecen tener menor capacidad de unión con los receptores. Las pacientes con hiperprolactinemia compuesta sobre todo por la PRL grande, y muy grande, tienen una fertilidad normal.

La PRL guarda alta homología estructural con la hormona del crecimiento (GH) y la hormona lactógena placentaria (HPL). Se cree que el gen de la PRL localizado en el cromosoma 6 humano se derivó de un gen precursor común somatomotrófico (hGH-hPRL-hPL) hace unos 300 millones de años.

## Medición de PRL

La prolactina circulante se mide por radioinmunoensayo sensible. Hay una excelente correlación entre el radioinmunoensayo y el bioensayo de la forma monomérica biológicamente activa usual. Los cambios del tamaño (macroprolactinemia) o de la glicosilación de la forma monomérica dan como resultado una mala correlación entre el radioinmunoensayo y el bioensayo. Esto puede llevar a una discrepancia entre los hallazgos clínicos y los resultados del radioinmunoensayo<sup>10</sup>. Una mujer puede tener niveles séricos marcadamente elevados de prolactina y aun así continuar menstruando de forma normal.

No hay acuerdo sobre cuál es el nivel superior normal de la hormona. Las discrepancias entre los

laboratorios se han debido a diferencias no sólo de la interpretación sino también de los métodos de ensayo<sup>11</sup>.

Niveles aceptados:

500mU/L= 25 ng/ml= microg/l, valor normal por RIA: <= 25ng/ml

Cuando los niveles de PRL resultan discretamente elevados (menos del doble) se prefiere repetir su análisis en dos o tres muestras tomadas con un intervalo de 20 a 30 minutos y procesadas por separado. Esto permite no solo obtener un promedio (equivalente a un "pool") sino también evaluar su variabilidad pulsátil en el sujeto.

Comparando niveles basales de PRL, en pacientes con hiperprolactinemia (HPRL) funcional, microadenomas y macroadenomas, se han encontrado diferencias significativas. No así al comparar macroadenomas con y sin extensión supraselar.

## Regulación de PRL

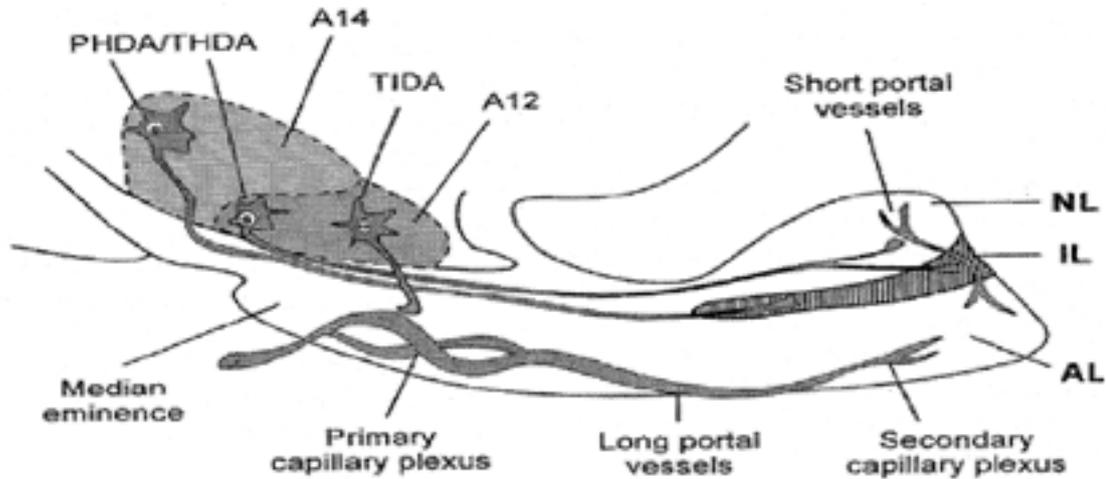
En ausencia de hormonas de una glándula blanco para hacer un control por retroalimentación con los lactótrofos, la PRL regula su propia liberación actuando en los sistemas dopaminérgicos hipotalámicos (Figura 1). Este tipo de interacción se ha llamado "retroalimentación de asa corta" y es la principal responsable de mantener la homeostasis de la PRL. Es decir la PRL se regula principalmente a través de un mecanismo inhibidor dopaminérgico.

La dopamina es sintetizada primariamente en el sistema nervioso central (SNC), pero en la médula suprarrenal hay una limitada producción. La dopamina también ha sido detectada en algunos tejidos no neuronales como el páncreas y la hipófisis anterior.

La disfunción del sistema dopaminérgico se asocia con un número de enfermedades. Por ejemplo la deficiencia de dopamina en las neuronas nigrostriatales del cerebro medio ha sido reconocida desde hace tiempo en la enfermedad de Parkinson, mientras que la hiperactividad de las neuronas corticales y la del sistema límbico han sido implicadas en la esquizofrenia y la psicosis. Estas neuronas dopaminérgicas también están afectadas por neurotoxinas, sicoestimulantes y abuso de drogas.

En el eje neurendocrino la disfunción de la dopamina hipotalámica o sus receptores en la hipófisis llevan a hiperprolactinemia y disturbios reproductivos. No es sorprendente por lo tanto que esta molécula relativamente simple haya sido el centro de interés de científicos básicos y clínicos desde hace muchos años.

Dentro del cerebro la función de las catecolaminas es como neurotransmisores clásicos, es decir, ellos comunican las neuronas entre sí y actúan dentro de las sinapsis neuronales. Sin embargo gracias a su presencia en la circulación y su acción en órganos blancos distantes, las catecolaminas de la médula adrenal fueron los principales compuestos clasificados como hormonas en los años 1900. No fue, sin embargo, hasta 1970 que se encontró el papel de la dopamina como inhibidor de los lactotrofos hipofisarios. Desde entonces la



**Figura 1.** Diagrama de los sistemas dopaminérgicos hipotalámicos que regulan PRL. (THDA: tuberohypophysial dopaminérgico; PHDA: periventricular- hypophysial dopaminérgico; AL: lóbulo anterior; IL: lóbulo intermedio; NL: lóbulo posterior; TIDA: tuberoinfundibular dopaminérgico. Tomado y adaptado de referencia 3.

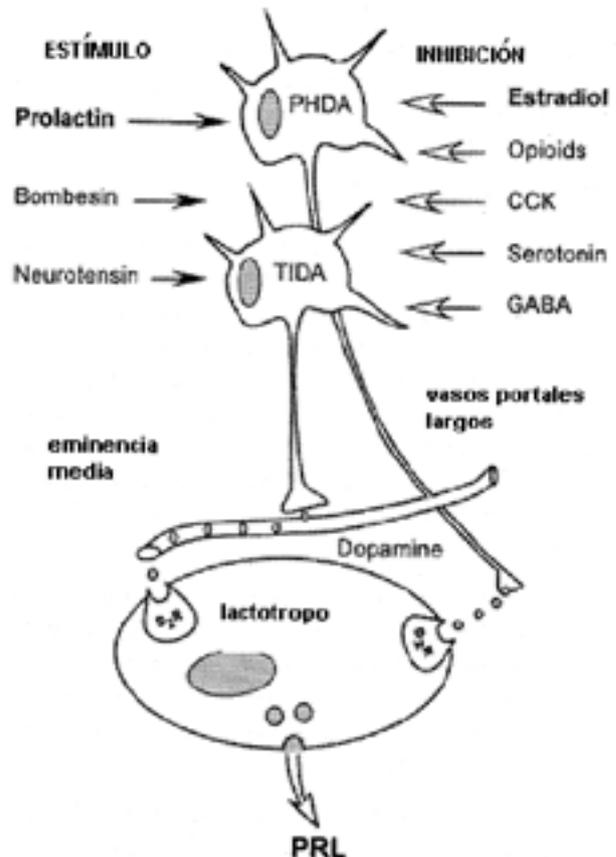
dopamina ha sido claramente establecida como regulador primario de la expresión y liberación del gen de PRL.

Por otro lado, hasta ahora no ha emergido un candidato a estimulante de PRL o factor liberador de esta hormona (PRF).

Por lo tanto, la homeostasis de PRL se debe ver en el contexto de un fino balance entre la acción inhibitoria de dopamina y los muchos factores hipotalámicos, sistémicos y locales que actúan como estimulantes. Muchos estudios muestran que un aumento en PRL endógena o exógena resulta en una mayor actividad de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares (TIDA), mientras una disminución de PRL circulante resultante de una hipofisectomía, inmunoneutralización o uso de agonistas dopaminérgicos bajan su actividad<sup>3-5</sup>. Las neuronas TIDA responden a los cambios agudos y crónicos de PRL con pocas excepciones como el embarazo, la lactancia y los prolactinomas, cuando las neuronas dopaminérgicas se vuelen refractarias a los niveles de PRL, permaneciendo, por lo tanto, una hiperprolactinemia fisiológica o patológica.

Las neuronas TIDA se originan en la región A12 de los núcleos arcuato dorsomediales. Con axones cortos que terminan en la eminencia media cerca de los capilares del sistema Porta. La liberación de dopamina se lleva a cabo por los vasos largos porta al lóbulo anterior de la hipófisis (AL). Las neuronas THDA/PHDA se inician en la región A14 del núcleo periventricular y envían proyecciones a los lóbulos neurales (NL) y al lóbulo intermedio (LI) de la hipófisis. Los vasos porta cortos se conectan entre los NL y AL pasando por el LI que es avascular. (TIDA) tuberoinfundibular dopaminérgico (THDA) tuberohipofisial dopaminérgico<sup>4</sup>.

Los estrógenos son responsables por mayores niveles de PRL en el suero, la respuesta aumentada de la PRL a los secre-



**Figura 2.** Principales sustancias estimuladoras e inhibidoras de la producción de PRL. TIDA: tuberoinfundibular dopaminérgico; PHDA: periventricular- hipofisial dopaminérgico. Tomado y adaptado de referencia 3.

tagogos y la mayor incidencia de prolactinomas en mujeres que en hombres. Los niveles circulantes de PRL no se aumentan (en humanos contrario a las ratas) durante el pico de LH; están básicamente estables durante el ciclo menstrual<sup>7</sup>.

La regulación es compleja e involucra factores inhibidores así como estimuladores (Figura 2). Están involucrados el sistema endocrino clásico y los sistemas paracrino (liberado localmente desde una célula para actuar sobre otra) y autocrino (que actúa sobre la célula de la cual proviene). En esta compleja interacción participan diversos neurotransmisores, hormonas peptídicas y hormonas esteroideas. El sistema de control endocrino es el que se comprende mejor<sup>11</sup>.

### 1. Inhibidores de la PRL

Dopamina: tiene receptores de alta afinidad en los lactótropos. Aquí la dopamina inhibe la transcripción del gen de la PRL al disminuir la actividad de la adenilciclase.

GABA: tiene actividad de factor inhibidor de PRL (PIF). Hay neuronas GABA-érgicas en la eminencia media y receptores del GABA en el lóbulo anterior de la hipófisis.

GAP: péptido asociado a la hormona liberadora de gonadotropinas, es un polipéptido de 56 aminoácidos, el cual es la porción carboxi-terminal de la proteína precursora de la GnRH. El GAP tiene actividad inhibidora de la PRL, así como estimuladora de las gonadotropinas, y se halla en el hipotálamo y en la placenta humana.

### b. Liberadores de la PRL

Hay situaciones que pueden actuar directamente sobre la pituitaria y bloquean la inhibición dopaminérgica o actúan indirectamente por depleción de niveles hipotalámicos.

Estos incluyen la succión, el estrés, el sueño, la alimentación, el dolor y la hipoglicemia. Todos están mediados por centros cerebrales superiores. La succión es un estímulo potente que da como

resultado un marcado aumento de la PRL sérica en cinco minutos. Los cambios de la secreción hipotalámica de la dopamina no son suficientes para mediar esta respuesta. Esto sugiere la presencia de uno o varios factores liberadores (PRF) que puede incluir varios péptidos:

- TRH: hormona liberadora de la tirotrópica. Responsable del aumento de la PRL en el hipotiroidismo primario. La proTRH, de 256 aminoácidos, tiene dos péptidos que estimulan la producción de PRL (pFE22 y pSE14).

- VIP: péptido intestinal vasoactivo.

- Oxitocina

- Angiotensina II.

Se ha identificado además la mediación de neurotransmisores en la liberación de la PRL:

- Serotonina.

- Opioides endógenos.

- Histamina.

- Neurotensina y sustancia P.

Algunas sustancias actúan en el control autocrino y paracrino de la liberación de la PRL, entre las cuales figuran:

- Glucocorticoides, Vitamina D. Progesterona y estrógenos Este último es el principal regulador periférico de la secreción de PRL que estimula directamente su producción.

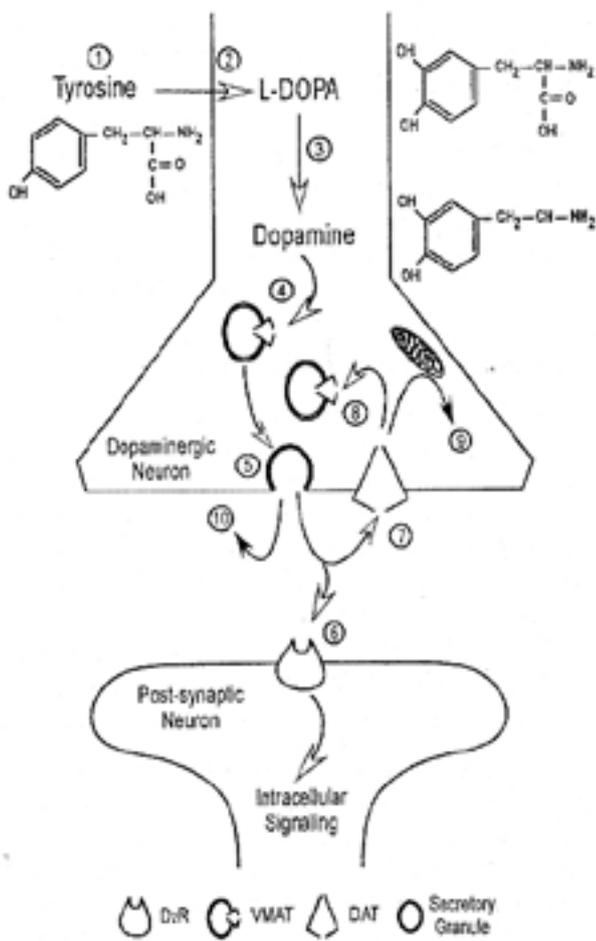
La acción de la histamina a través de los receptores H1 puede estimular la secreción de PRL, mientras que su acción a través de los receptores H2 puede inhibir la secreción de PRL, lo cual puede explicar la mayor secreción de PRL observada con el uso de fármacos antagonistas H2 (antagonista de los receptores H2 de la histamina)<sup>11</sup>.

## Síntesis y metabolismo de dopamina

La biosíntesis de dopamina (DA) comienza con la biosíntesis del aminoácido tirosina (Figura 3). La mayoría de la tirosina circulante se obtiene de la dieta, pero pequeñas cantidades se originan de la hidroxilación de la fenilalanina por medio de la enzima hepática hidroxilasa<sup>6</sup>. La tiroxina entra a las neuronas por un proceso dependiente de energía y es convertida a dopamina por dos enzimas que actúan secuencialmente: la tiroxina hidroxilasa (TH) y L-aromática aminoácido descarboxilasa (DDC) también llamada dihidroxifenilalanina descarboxilasa (DOPA). Las neuronas que contienen □ dopamina hidroxilasa convierten dopamina a norepinefrina, y las que contienen feniletanolamina N-metil transferasa convierten la norepinefrina a epinefrina. Independiente de la síntesis de catecolaminas, la TH es el paso limitante de la biosíntesis de ellas.

## Síntesis y liberación de PRL

La PRL es sintetizada y secretada por los lactótropos en el ala lateral posterior de la adenohipofisis. Estos constituyen



1) Tirosina entra a la neurona por un mecanismo dependiente de sodio; 2) conversión tirosina to L-DOPA por TH es el paso regulador de la biosíntesis; 3) L-DOPA se convierte a dopamina por DDC; 4) dopamina es transportada dentro de las vesículas secretoras para almacenamiento, protección y secreción; 5) fusión de vesículas secretoras con la membrana plasmática para liberación de dopamina en el espacio presináptico o extracelular; 6) dopamina se une al receptor de membrana e inicia efectos múltiples en las células blancas; 7) dopamina no unida es captada por DAT, de la membrana plasmática de la neurona presináptica; 8) dopamina neo sintetizada y que va dentro de la célula es transportada en vesículas secretoras por el VMAT; 9) MAO, localizado en la membrana exterior mitocondrial, convierte la dopamina en una deamina. Tomado y adaptado de referencia 6.

**Figura 3.** Diagrama de la biosíntesis, liberación y metabolismo de dopamina.

hasta el 40-50% de las células del lóbulo anterior de la hipófisis. La transcripción del gen de la prolactina da como resultado la producción de RNA mensajero, y luego es sintetizada en el retículo endoplásmico rugoso como un péptido precursor más grande. Luego es clivada y almacenada en gránulos. Hay pools de depósito como pools de PRL neosintetizada.

Los lactótrofos contienen iones de calcio. Ciertos cambios en la membrana celular dan como resultado el aumento del calcio ionizado libre dentro de las células, lo cual activa

la exocitosis, dando como resultado la expulsión de los gránulos de PRL. Este mecanismo puede explicar la secreción deficiente de PRL que se produce en el pseudohipoparatiroidismo y la liberación aumentada de PRL que se asocia con el bloqueador de los canales del calcio, verapamilo.

### Acciones fisiológicas de la prolactina

La función principal de la prolactina en la mujer es estimular y mantener la lactancia puerperal, acción directa sobre las células acidófilas conocidas como lactotropas de la glándula mamaria [3].

En específico en la glándula mamaria la prolactina estimula las células secretoras alveolares induciendo la síntesis y secreción de leche (lactogénesis) pero también se requiere de insulina e hidrocortisona para que las hormonas corticoesteroides trabajen sinérgicamente estimulando el sistema lactosa-sintetasa. Las quinasas proteicas dependientes del AMP cíclico inducen la síntesis de caseína por producción de RNA mensajero específico.

Para que aumente el sistema ductal se requiere además de prolactina, de estrógenos, hormona del crecimiento, corticoides, y lactógeno placentario. Para el desarrollo del sistema lóbulo alveolar se requiere además de prolactina, de estrógenos y de progesterona. Se le relaciona con la regulación del ciclo reproductivo, el mantenimiento del embarazo y el crecimiento fetal, mediante un efecto sobre el metabolismo materno actuando sobre diferentes órganos efectores para facilitar sus funciones por sinergia con otras hormonas o bien por inhibición de otras hormonas.

De las más de 85 funciones que se han relacionado con la prolactina, podemos mencionar efectos sobre estructuras ectodérmicas y sinergia con hormonas esteroides.

En los varones el comportamiento de la prolactina puede afectar la función adrenal, el equilibrio electrolítico, ginecomastia, algunas veces galactorrea, disminución de la libido e impotencia y otras funciones como la de la próstata, vesículas seminales y testículos [3].

Durante la gestación los niveles de prolactina en el líquido amniótico llegan hasta 1000 ng/mL., mayor concentración que en cualquier otro fluido orgánico; esto sucede entre la 15ª y 20ª semana de gestación y desciende poco a poco hasta el final del embarazo a 450 ng/mL. Se presupone que es producida por la hipófisis fetal y la materna, con una posible función de osmorregulación del feto, para la supervivencia en el medio acuático intrauterino, contribuyendo así a la maduración pulmonar con aumento en el contenido de fosfolípidos y cambios en la relación lecitina- esfingomielina.

Se han reportado funciones secundarias o de menor potencia, relacionándola con la andrógenesis que se lleva a cabo

en la zona reticular de la corteza suprarrenal, estimulando la secreción de dehidroepiandrosterona y su sulfato.

Las funciones en el cuerpo lúteo y en la suprarrenal como coadyuvante de la producción de progesterona y andrógenos respectivamente, lo hace principalmente con la función de internalización celular de los lípidos, principalmente LDL-colesterol, que es precursor de los esteroides ováricos y suprarrenales.

## Prolactina y gonadotropinas y eje reproductivo

Es corriente encontrar trastornos menstruales o amenorrea en pacientes con aumento de la PRL. Anteriormente se mencionaban síndromes como el de Chaiari Frommel, Ahumada Del Castillo y el de Forbes Albright, todos en común con amenorrea y galactorrea, con hiperprolactinemia tumoral, no tumoral o desconocida.

Los mecanismos de los trastornos de la función gonadal en la relación con la PRL alta se tratan de explicar por sus acciones fisiológicas y su relación con las gonadotropinas en la cuales influye por un mecanismo de acción que creemos está relacionado con la dopamina, las endorfinas y el GAP (proGnRH) que además de ser el precursor de GnRH, tiene una potente acción antiprolactínica. Otras causas de la mala función del sistema o eje gonadal han sido discutidas más ampliamente I I.

En el diagrama de la figura 4, se esquematiza la relación gonadotropinas -prolactina propuesta a través del GAP. Lo que funciona como un elevador del GAP aumenta gonadotropinas y disminuye PRL y viceversa.

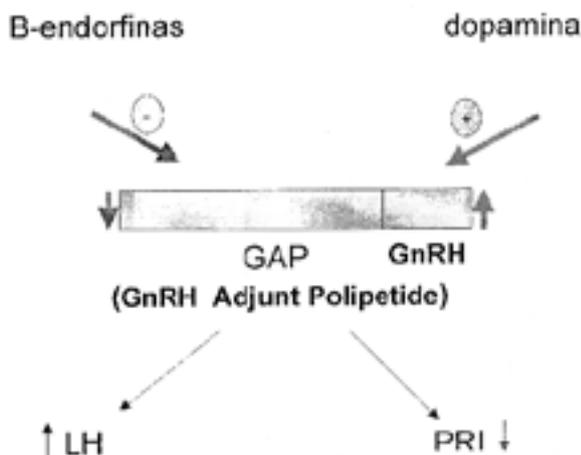


Figura 4. Relación PRL Gonadotropinas a través del GAP

## Referencias

1. Bole-Feysot C, Goffin V, Edery M, Binart N, Kelly PA. Prolactin (PRL) and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in PRL receptor knockout mice. *Endocr Rev* 1998; 19: 225-268.
2. Riddle O, Bates RW, Dykshorn SW. The preparation, identification and assay of prolactin - a hormone of the anterior pituitary. *Am J Physiol* 1933; 105: 191-216.
3. Ben-Jonathan N. Dopamine: a prolactin inhibiting hormone. *Endocr Rev* 1985; 6: 564-589.
4. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and Regulation of secretion. *Physiol Rev* 2000; 80: 1523-1631.
5. Lamberts SWJ, MacLeod RM. Regulation of prolactin secretion at the level of the lactotroph. *Physiol Rev* 1990; 70: 279-318.
6. Nagatsu T, Stjarne L. Catecholamine synthesis and release: overview. *Adv Pharmacol* 1998; 42: 1-14.
7. Fujimoto VY, Clifton DK, Cohen NL, Soules MR. Variability of serum prolactin and progesterone levels in normal women: the relevance of single hormone measurements in the clinical setting. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 71-78.
8. Langley K, Grant NJ. Are exocytosis mechanisms neurotransmitter specific? *Neurochem Int* 1997; 31: 739-757.
9. Mounier Ch, Trouilla J, Claustrat B, et al. Macroprolactinaemia associated with prolactin adenoma. *Human Reproduction*, 2003; 18: 853-857.
10. Corenblum B. Asymptomatic hyperprolactinemia resulting from macroprolactinemia. *Fertil. Steril* 1990; 53: 165-167.
11. Gómez GT, Posada GE, Martine CM. Prolactina y Prolactinomas. Una visión global. *Rev Col Menop.* 2000; 6: 244-269. [http:// encolombia.com/medicina/menopausia/meno6300prolactina.htm](http://encolombia.com/medicina/menopausia/meno6300prolactina.htm)
12. Gibney J, Smith T. P. and McKenna T. J. The Impact on Clinical Practice of Routine Screening for Macroprolactin *JCEM* 2005; 90: 3927- 3932.
13. Rivas EJ. La prolactina-Endocrinología. [www. monografias. com/trabajos11/laprolac/laprolac](http://www.monografias.com/trabajos11/laprolac/laprolac).

## ARTÍCULO DE INTERÉS CLÍNICO

# Impacto del climaterio y de la terapia hormonal en la salud de la mujer (II Parte)

JUAN ENRIQUE BLÜMEL M., SOLEDAD VALLEJO M.,

ITALO CAMPODÓNICO G., GUSTAVO GÓMEZ

### El estudio WHI

Con los antecedentes que se disponían en los años noventa sobre el rol preventivo que tendría la TH sobre las enfermedades cardiovasculares se diseñó un estudio en EE.UU. para probar en un RCT esta hipótesis. Este estudio se denominó WHI (Women's Health Initiative) e incluyó predominantemente a mujeres mayores, siendo su edad promedio al inicio del estudio 63 años<sup>68</sup>. Se asignó aleatoriamente a unas 17.000 mujeres no hysterectomizadas a recibir estrógenos equinos conjugados (0.625 mg) más acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg) o a placebo; y alrededor de 10.000 mujeres con hysterectomía fueron asignadas a estrógenos equinos conjugados o placebo. En el 2002, después de un seguimiento medio de 5.2 años, se interrumpió prematuramente el ensayo en el grupo tratado con estrógenos/progestágenos debido al aumento inesperado de riesgo de cáncer de mama invasivo, que superó los límites preestablecidos como seguros. Los riesgos para la salud de esta pauta hormonal incluyeron un aumento del 26% del riesgo de cáncer de mama invasivo, un incremento del 29% del riesgo de eventos coronarios, un aumento de 41% en el riesgo de ACV y un aumento del doble del riesgo de tromboembolismo venoso. El mayor riesgo de infarto de miocardio se observó en el primer año de tratamiento y el de ACV, en los primeros dos años. Es importante resaltar que la mayoría de las mujeres incluidas en el estudio WHI no experimentaron acontecimientos adversos, es decir, se demostró un bajo riesgo absoluto para cada mujer. Los beneficios incluyeron una disminución del 37% del riesgo de cáncer colorrectal, del 33% del riesgo de fractura de cadera y del 24% del riesgo de fractura global. Sin embargo, la suma de los riesgos superaba a los beneficios. Las limitaciones de este estudio incluyen tasas significativas de falta de cumplimiento y/o abandono; por ejemplo, tasas de abandono del 42% en el grupo tratado con estrógenos/progestágenos y del 38% en el grupo que recibió placebo.

En una publicación posterior de la misma cohorte se analizó el efecto de la TH sobre calidad de vida relacionada con la salud, no demostrándose efectos clínicamente significativos del tratamiento hormonal sobre las variables de salud general, vitalidad, salud mental, síntomas depresivos o satisfacción sexual<sup>86</sup>. Sólo entre las mujeres más jóvenes, las de 50-54 años

de edad que refirieron síntomas vasomotores basales moderados o graves, se identificó una mejoría de dichos síntomas y de las alteraciones del sueño, pero ninguna mejoría en las otras variables de la calidad de vida relacionada con salud.

El estudio Women's Health Initiative Memory (WHIMS), un ensayo complementario del WHI efectuado en la cohorte tratada con estrógenos/progestágenos, incluyó a 4.532 mujeres mayores de 65 años sin demencia en el período basal. Aunque el riesgo absoluto de desarrollar demencia era reducido, entre las mujeres que recibieron tratamiento hormonal se identificó el doble de riesgo de demencia (HR: 2.05; IC 95%: 1.21- 3.48). Asimismo, en un reducido porcentaje del grupo de mujeres que recibieron tratamiento hormonal se identificaron deterioros clínicamente importantes del estado cognitivo expresada por una disminución estadísticamente significativa y clínicamente importante en las puntuaciones obtenidas en el Mini Mental State Examination modificado<sup>87, 88</sup>.

En el año 2004 fueron publicados los resultados del WHI en mujeres hysterectomizadas tratadas con estrógenos equinos conjugados solos. Este estudio se interrumpió después de un seguimiento medio de casi siete años, debido a que era poco probable demostrar cardioprotección y/o mayor riesgo de cáncer de mama si se continuaba hasta los nueve años planeados originalmente, pero sí existía riesgo de ACV para las pacientes que continuaran en el estudio, riesgo que era similar al demostrado en el grupo tratado con estrógenos/progestágenos, detectándose doce eventos más cada año por cada 10.000 mujeres tratadas con 0.625 mg/día de estrógenos equinos conjugados. A diferencia del estudio con estrógenos/progestágenos no se observaron efectos sobre el riesgo de cardiopatía coronaria ni de enfermedad tromboembólica venosa. Se apreció una disminución del riesgo de fractura de cadera, una disminución no significativa del riesgo de cáncer de mama y ninguna disminución del riesgo de cáncer de colon<sup>89</sup>.

Las publicaciones del estudio WHI fueron ampliamente comentadas en la prensa especializada y en la profana, causando un profundo impacto en las conductas de los profesionales de la salud y en las pacientes. Un 65% de los médicos reconocían que el WHI les había cambiado su conducta médica e incluso algunos habían abandonado completamente el uso de la TH<sup>90</sup>. Las prescripciones de terapia hormonal a los nueve

meses de publicado el WHI habían caído en 32% en EE.UU.<sup>91</sup>. Como resultado, las mujeres en todo el mundo dejaron de consumir hormonas en forma masiva. En Minnesota casi un tercio de las mujeres usuarias de terapia de estrógenos y progestinas dejaron de usar hormonas en los seis primeros meses después de publicado el WHI<sup>92</sup>; en Hong Kong, el uso de TH cayó en 46%<sup>93</sup>; en Alemania, el porcentaje de usuarias disminuyó en 16%<sup>94</sup>.

**Conclusión.** El estudio WHI mostró que la TH oral de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona en mujeres mayores tenía riesgos que superaban a los beneficios. Esto provocó un fuerte impacto en el uso de TH en posmenopáusicas.

## Análisis crítico del estudio WHI

### 1. La TH no mejora la calidad de vida

Esta es una conclusión que sólo puede aplicarse a las mujeres que participaron en el estudio WHI, pero no a las mujeres de 45 a 50 años que vemos los médicos con síntomas climatéricos. El estudio WHI reclutó a mujeres mayores, el 70% tenía más de 60 años al inicio del estudio y a esa edad ya la sintomatología propia del climaterio ha declinado. Esto se refleja en que sólo el 12% de la totalidad de las mujeres el WHI tenían síntomas atribuibles al climaterio. En esta escasez de mujeres sintomáticas también influyó el hecho de que las pacientes fueran voluntarias, ya que es poco probable que una mujer con muchos bochornos acepte recibir placebo durante años sólo por el bien de la ciencia. Ahora, si en esta cohorte no había mujeres con sintomatología era poco probable que el uso de estrógenos tuviera algún efecto. Esto se vio claramente reflejado en un estudio chino en que a mujeres con pobre sintomatología les indicaron estrógenos y no observaron, como era de esperar, mejoría en la calidad de vida<sup>95</sup>. Diferente es la respuesta que presentan las mujeres con sintomatología; Hilditch mostró una clara y fuerte mejoría en la sintomatología vasomotora, psicosocial, física y sexualidad en las mujeres tratadas con TH<sup>48</sup>. En el estudio Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), patrocinado por el National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), el tratamiento hormonal se asoció sistemáticamente con una mejor salud psicológica, observándose menos depresión, agresividad y cinismo<sup>96</sup>.

Volviendo al WHI, no podemos dejar de mencionar que no se haya evaluado la sexualidad y los síntomas de atrofia urogenital con mayor profundidad, dos áreas que afectan fuertemente la calidad de vida y que responden a la TH<sup>10, 48</sup>. Por último, no deja de sorprender que se hable de calidad de vida en este estudio y no se usen instrumentos validados que midan calidad de vida específicamente en la menopausia como debiera ser; existe consenso de que se deben usar instrumentos diferentes para cada condición o enfermedad en que se requiera evaluar la calidad de vida.

**Conclusión.** El estudio WHI no fue diseñado para evaluar el efecto de la TH en la calidad de vida, lo que asociado a los sesgos de selección que tiene este estudio, hace que sus conclusiones sobre calidad de vida no sean válidas. Múltiples estudios señalan que la TH mejora significativamente los síntomas climatéricos y la calidad de vida en mujeres sintomáticas.

### b. La TH aumenta el riesgo cardiovascular

Es verdad que en el estudio WHI de estrógenos y progestinas se concluyó que existía un aumento del riesgo coronario; sin embargo, esta observación no puede ser proyectada gratuitamente a mujeres más jóvenes que las que integraban el WHI ni tampoco a aquellas mujeres que usan estrógenos por vía transdérmica. El estrógeno conjugado por vía oral aumenta el riesgo trombótico al provocar en su paso hepático cambios de la hemostasis, favoreciendo la procoagulación y deteriorando la anticoagulación<sup>97</sup>. Este mayor riesgo trombótico aumentaría en las mujeres ancianas, las cuales tienen más probabilidad de tener disfunción endotelial que favorece las obstrucciones agudas al flujo sanguíneo. Así en vasos sanos las propiedades antitrombóticas del endotelio evitan la interacción de las plaquetas con la pared vascular; pero cuando hay disfunción endotelial los factores protrombóticos predominan, conduciendo a la formación de trombos<sup>98</sup>. En cambio, en mujeres jóvenes, las modificaciones protrombóticas provocadas por los estrógenos orales no tendrían las mismas implicaciones ya que el endotelio es más probable que esté sano y sea más resistente a la trombosis<sup>99</sup>. La importancia de la edad de inicio de la TH se aprecia en un estudio de Manson (investigador del WHI) que analiza los resultados del WHI de hormonas combinadas, encontrando que las mujeres que inician la terapia en los diez primeros años de posmenopausia el riesgo coronario es de 0.89 comparado con 1.71 en aquellas que inician la TH veinte años después del cese de los ciclos ováricos<sup>100</sup>. Iguales resultados se observaron en el WHI de estrógenos solos; las mujeres que iniciaron la terapia hormonal entre los 50 y 59 años tenían un RR de 0.56 de enfermedad coronaria, mientras que las que lo iniciaron después de los 70 años de edad tenían un riesgo de 1.04<sup>89</sup>.

Es interesante consignar que en el estudio WHI el mayor riesgo coronario se observó sólo en las mujeres que usaron medroxiprogesterona asociado a los estrógenos conjugados y no en las que usaron estrógenos solos, sugiriendo este hecho un rol de la progestina en el mayor riesgo coronario. Una de las posibles explicaciones podría ser que la medroxiprogesterona aumenta marcadamente la actividad procoagulante de los vasos sanguíneos al aumentar los receptores de trombina de la pared de las arterias por su actividad glucocorticoide<sup>101</sup>. Otro factor a considerar en el mayor riesgo coronario observado en las usuarias de TH en el WHI es la Proteína C Reactiva (PCR); se ha observado que la elevación de los niveles plasmáticos de este marcador inflamatorio se asocia a mayor inestabilidad, ruptura de placas aterocleróticas

y mortalidad en pacientes infartados<sup>102</sup>. En el estudio WHI se encontró que las usuarias de TH tenían más altos niveles de PCR y que estos niveles elevados implicaban duplicar el riesgo coronario<sup>103</sup>, apuntando este hallazgo a un rol de la PCR en el mayor riesgo observado en el estudio WHI.

**Conclusión.** La combinación de estrógenos orales y medroxiprogesterona aumenta el riesgo cardiovascular en las mujeres mayores. El estudio WHI sugiere que éste mayor riesgo pudiera deberse al inicio tardío de la TH en estas mujeres.

### **c. La TH aumenta el riesgo de cáncer de mama**

El WHI de estrógenos y progestina combinado mostró un leve incremento del riesgo (menos de un caso por cada mil mujeres tratadas durante un año), de cáncer de mama en las usuarias de TH; el WHI de estrógenos solos mostró en cambio una leve disminución del riesgo. La combinación de ambas observaciones nos señala a la medroxiprogesterona como sospechosa del incremento del riesgo de cáncer de mama observado en el estudio de estrógenos y progestinas. Esta sospecha es compatible con los estudios de Franke que muestran que la medroxiprogesterona sola o combinada con estrógenos estimula la proliferación de células cancerosas mamarias, mientras que la progesterona, la dihidroprogesterona y la tibolona inducen apoptosis<sup>104</sup>. En este mismo sentido apunta la observación de De Lignieres que en una cohorte de 3.175 mujeres seguidas por una media de 8.9 años, con un 55% de usuarias, mayoritariamente con estrógenos transdérmicos y progestinas distintas a medroxiprogesterona, encontró un RR de 0.98 (IC 95% 0.65-1.5) de cáncer de mama en la usuarias de TH<sup>105</sup>. Esta observación fue posteriormente comprobada en otro estudio, el E3N-EPIC; una cohorte de 54.548 mujeres que fue seguida por un promedio de 5.8 años. En este estudio se observó un RR de 1.1 (IC 95%: 0.8-1.6) para las usuarias de estrógenos solos, de 0.9 (IC 95%: 0.7-1.2) para las usuarias de estrógenos con progesterona micronizada y de 1.4 (IC 95%: 1.2-1.7) para las usuarias de estrógenos y progestinas sintéticas, entre las que se incluía medroxiprogesterona<sup>106</sup>.

**Conclusión.** La medroxiprogesterona podría aumentar el riesgo de cáncer de mama. La combinación de estrógenos con progesterona micronizada no implicaría riesgo.

## **Manejo Clínico del Climaterio después del WHI**

La evaluación clínica de la mujer climatérica es difícil por la variabilidad de la sintomatología que puede presentar y por los múltiples efectos que tiene el climaterio en los riesgos de enfermedades crónicas. Cuando una mujer de edad media consulta al médico se la puede abordar de dos formas: una, es dejar que la paciente espontáneamente exprese sus molestias; otra, es seguir un esquema estructurado en la entrevista. En la experiencia de los autores es mejor la segunda opción,

porque nos permite abordar en forma más sistemática a la paciente y tendremos consignados los mismos ítems en todas las historias clínicas, lo cual nos permitirá una evaluación más integral y ponderar la respuesta terapéutica en los controles siguientes. Además, se deberá evaluar la presencia de factores de riesgo de enfermedades crónicas propias de la vejez como pueden ser la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis y el cáncer.

### **1. Evaluación de la sintomatología climatérica**

Los autores han optado por utilizar la Escala de Greene (Tabla 2) para evaluar la sintomatología climatérica. Esta escala, además de su simplicidad, permite evaluar la respuesta terapéutica que se obtiene en los controles posteriores.

### **b. Evaluación del riesgo cardiovascular**

La principal causa de muerte en mujeres es la enfermedad cardiovascular. Por lo tanto todo médico que evalúa climatéricas debe estudiar los riesgos particulares que tiene cada paciente e iniciar el tratamiento de primera línea. Una evaluación del riesgo cardiovascular se puede hacer con la escala de Framingham, instrumento que ha sido calibrado también en España y que puede estimar el riesgo coronario a diez años, considerando sexo, edad, colesterol total, HDL, presión arterial, diabetes mellitus y tabaquismo<sup>107</sup>.

Dentro de los principales factores de riesgo cardiovascular figuran:

1. Hipertensión arterial. Existe una relación directa entre hipertensión arterial y riesgo cardiovascular; así, pues, en personas de 40 a 70 años de edad el riesgo comienza con 115/75 mm de Hg y se incrementa al doble con cada aumento de 20 mm. en la presión sistólica y 10 mm. Hg en la diastólica<sup>108</sup>. El séptimo reporte del Joint Nacional Committee considera prehipertensos a los individuos con presión arterial sistólica de 120-139 mm. de Hg y diastólica de 80-89; son hipertensos aquellos con presiones superiores a 140/90<sup>109</sup>. Una vez hecho el diagnóstico, el objetivo del tratamiento a corto plazo es mantener una presión arterial en cifras inferiores a 140/90 mmHg, pero el objetivo verdaderamente importante es reducir la morbimortalidad cardiovascular y renal. El tratamiento en prehipertensos consiste en lograr cambios en el estilo de vida: disminución de peso, ejercicio físico, dieta baja en sal y consumo moderado de alcohol. En pacientes hipertensos es necesario además un tratamiento farmacológico. Están indicados como fármacos de primera línea los diuréticos tipo tiazidas, ya sea como monoterapia inicial o asociados; la mayoría de las pacientes requieren dos o tres fármacos, usualmente se agrega enalapril, atenolol o nitrendipino. La tabla 3 proporciona una lista de los fármacos antihipertensivos más empleados.

2. Dislipidemia. En la Tabla 4 se señala la clasificación ATP III para los niveles lipídicos. La elevación de los niveles de co-

**Tabla 2. Escala de Greene**

Por favor marque con un número la intensidad con la cual la paciente siente actualmente las siguientes molestias (0 = nada, 1 = un poco, 2 = bastante, 3 = intensamente)

Síntomas	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha	Fecha
¿Siente palpitaciones cardiacas?					
¿Está más nerviosa o tensa?					
¿Tiene dificultad para dormir?					
¿Está nerviosa o asustadiza?					
¿Tiene ataques de pánico?					
¿Problemas de concentración mental?					
¿Cansancio o falta de energía?					
¿Pérdida de interés en mayoría de las cosas?					
¿Se siente triste o deprimida?					
¿Está más llorona?					
¿Está con peor genio que lo habitual?					
¿Siente vértigos o mareos?					
¿Opresión en alguna parte del cuerpo?					
¿Tiene hormigueo o adormecimiento?					
¿Tiene dolor de cabeza?					
¿Dolores musculares o articulares?					
¿Pérdida de sensibilidad en manos o pies?					
¿Tiene dificultad para respirar?					
¿Tiene bochornos?					
¿Tiene sudores nocturnos?					
¿Tiene pérdida de interés en el sexo?					

Preguntas 1-6 = ansiedad; 7-11 = depresión; 12-18 = somático; 19-20 = vasomotor; 21 = sexualidad.

lesterol, particularmente de la lipoproteína de baja densidad LDL-C, así como un bajo nivel de HDL-C, aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad coronaria<sup>10</sup>. Algunos datos indican que los niveles altos de triglicéridos por sí solos son un factor de riesgo, independiente de los niveles de HDL-C. El tercer reporte del panel de expertos en Detección, Evaluación y Tratamiento de Colesterol Sérico Elevado en Adultos (ATP III) recomienda como primer paso realizar un tamizaje en todo adulto mayor de 20 años que incluya colesterol total, luego de un ayuno de 9 a 12 horas, LDL, HDL y triglicéridos. Si los valores son normales se deberá repetir cada cinco años<sup>11</sup>.

En toda paciente con dislipidemia se deberá descartar enfermedades que alteren el perfil lipídico como son la diabetes mellitus y el hipotiroidismo. Luego se indica tratamiento cuyo objetivo principal es bajar los niveles de LDL. La Tabla 5 señala las indicaciones y metas terapéuticas sugeridas por las guías del ATP III. Recomiendan primeramente cambios en el estilo de vida que incluyan una dieta hipocalórica que logre una reducción de 10% del peso y que sea baja en grasas saturadas y colesterol; esto puede reducir los niveles de colesterol en 10 a 15%. Se sugiere aumentar la actividad física, ya que treinta minutos al día de ejercicio reducen los niveles

de LDL-C en 9.3% después de seis meses. En relación con los tratamientos farmacológicos, el tratamiento de primera línea son las estatinas; una de las más usadas es la atorvastatina que se indica en dosis entre 10 y 80 mg/día. Otras opciones de tratamiento son los fibratos (gemfibrozilo, 300 a 900 mg/día) que han sido usados en el tratamiento de pacientes con hipertrigliceridemia, el ácido nicotínico para el tratamiento de hipertrigliceridemia y del HDL bajo; y las resinas o secuestrantes de ácidos biliares, que han demostrado reducción de LDL-C en 18% y de triglicéridos en 25%.

**3. Obesidad y sobrepeso.** En 1998 el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos definió el sobrepeso como un índice de masa corporal [IMC: peso(kg)/talla<sup>2</sup> (m)] de 25-29.9 Kg/m<sup>2</sup> y la obesidad como un IMC =30 kg/m<sup>2</sup><sup>12</sup>. Estas guías establecieron también que aquellos individuos mayores de 18 años con un IMC = 25 Kg/m<sup>2</sup> tienen más riesgo para comorbilidades secundarias como hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus y enfermedad coronaria. La obesidad es una enfermedad crónica cuya prevalencia está aumentando en todo el mundo; el Instituto Nacional de Salud de EE.UU. estima que más del 50% de americanos tienen sobrepeso u obesidad, 20% son obesos, muriendo 300.000 personas anualmente como consecuencia de la obesidad. El objetivo inicial

Tabla 3. Fármacos antihipertensivos.

Clase	Presentación	Nombre (en Chile)	Dosis	
Diuréticos Tiazida	Hidroclorotiazida 50mg	Hidroclorotiazida	1 tableta/día	
	Clortalidona 50mg	Higroton	1 tableta/día	
	Hidroclorotiazida + Triamterene		1 tableta/día	
Beta bloqueantes	Atenolol 50,100mg	Tenormin	1 tableta/día	
	Propranolol 40mg	Inderal	1 tableta/día	
	Amlodipino 5,10mg	Noloten	1 tableta/día	
Bloqueador de canales calcio	Verapamilo 80mg, 240mg	Amlor	1 tableta/día	
		Norvasc		
		Librapamil		
	Nifedipina 20, 30, 60 mg Nitrendipino 20 mg Diltiazem 120mg	Isoptin	Variable ½ a 2 tab/día cápsula/día	
		Verapamilo		
		Adalat oros		
Inhibidores de ECA	Captopril 25 mg	Baypresol	1 tab/12horas	
		Corazen		
	Enalapril 5, 10, 20 mg	Cirilen		
	Enalapril + hidroclorotiazida	Capoten		1 tableta/día
		Captopril		
Librapril				
Asociaciones	Enalapril + hidroclorotiazida	Enalten	1 tableta/día	
		Cloten		
		Lotrial		
		Enalten D		

del tratamiento es la reducción del 10% del peso basal durante los seis primeros meses de terapia. Se indicará una dieta de 1200 a 1500 kcal/día, con 30% de las grasas y disminución de carbohidratos. El ejercicio debe iniciarse lentamente e incrementarse gradualmente; la paciente puede comenzar caminando 30 minutos tres días a la semana y luego 45 minutos cinco días a la semana. Con este régimen perderá 100 a 200 calorías por día. Después, es necesario continuar indefinidamente con un programa para mantener el peso, consistente en dieta, actividad física y cambios en el estilo de vida. Si fracasan estas medidas, puede considerarse el uso de algunos fármacos. La sibutramina, utilizada en dosis de 10 a 15 mg/día, actúa inhibiendo la recaptación de norepinefrina, serotonina y dopamina en el SNC. El incremento en la norepinefrina y serotonina produce saciedad, lo que determina una disminución en la ingesta calórica. Los estudios han demostrado que la sibutramina muestra una reducción significativa de peso después de seis meses de tratamiento y esta disminución puede mantenerse por más de un año. Pacientes tratados con sibutramina pueden tener aumento en la presión arterial, boca seca, anorexia, insomnio y constipación. El orlistat inactiva las lipasas, lo que disminuye la absorción intestinal de grasas con la consiguiente reducción de la ingesta calórica y pérdida de peso; lo negativo es la eliminación de grasa por vía rectal. Finalmente, en pacientes con obesidad severa, IMC=40, o en pacientes con IMC=35 y comorbilidades otra opción terapéutica es la cirugía gastrointestinal (restricción gástri-

ca, banda gástrica vertical o bypass gástrico en Y de Roux); una intervención reservada para pacientes que aceptan los riesgos quirúrgicos, la cual deberá acompañarse además de dieta, actividad física y cambios de conducta alimenticia antes y después de la cirugía.

**4. Síndrome metabólico.** La Federación Internacional de Diabetes ha logrado un Consenso Mundial para definir este síndrome<sup>13</sup>. El diagnóstico se hace en toda mujer que tenga obesidad central, definida como circunferencia abdominal mayor de 80 cm y por lo menos dos de los siguientes cuatro parámetros: 1. Triglicéridos =150 mg/dL o tratamiento específico; 2. HDL<50 mg/dL o tratamiento de dislipidemia; 3. presión arterial sistólica =130 o diastólica = 85 mm Hg o tratamiento de hipertensión; y 4. Glicemia =100 mg/dL o tratamiento de diabetes II. Una de cada tres mujeres de origen hispanico en EE.UU. presenta el síndrome metabólico. Su diagnóstico implica un aumento de 3.5 veces del riesgo cardiovascular, de cinco veces el de diabetes mellitus y 2.4 la mortalidad general. El tratamiento consiste básicamente en mejorar el estilo de vida, aumentando la actividad física a por lo menos cuatro veces a la semana durante 30 minutos y reducir la ingesta calórica, de hidratos de carbono y de grasas saturadas; en caso de resistencia a insulina (HOMA mayor de 2.5) se puede asociar metformina de liberación lenta 1000 mg/ día. Igualmente, deben tratarse los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos. Estudios recientes han mostrado que las

modificaciones en la dieta y la actividad física regular pueden ayudar a prevenir la diabetes mellitus. Hay que insistir en la necesidad de mejorar el estilo de vida, combatiendo las dietas inadecuadas, el sedentarismo y el cigarrillo. En resumen, el climaterio es una excelente oportunidad para la aplicación concreta de medicina preventiva.

### **c. Evaluación del riesgo de osteoporosis**

La primera y más importante evaluación para ponderar el riesgo de osteoporosis y fracturas son los antecedentes de la historia clínica. Los factores de riesgo de baja masa ósea (Tabla 6) son los principales elementos clínicos que debiéramos considerar; entre ellos, quisiéramos enfatizar la importancia del bajo peso, del antecedente personal o familiar de fracturas osteoporóticas y del uso de corticoides previos. La evaluación de costos/ beneficios no justifica el solicitar densitometría ósea a todas las mujeres climatéricas, pero si la paciente o el sistema de salud disponen de los medios económicos, creemos que es mejor solicitar densitometría a todas las que nos consultan, ya que no existen instrumentos clínicos que nos permita descartar con certeza absoluta la presencia de baja masa ósea. Si los medios están restringidos, solicitaremos densitometría solamente a las que tengan mayores riesgos. Insistimos en la necesidad de ingerir a lo menos 1200 mg de calcio al día y realizar actividad física en forma regular, especialmente ejercicios de resistencia y de alto impacto. Si la masa ósea es deficitaria, existen antecedentes de fractura previa o uso prolongado de corticoides, indicamos algún anti-reabsortivo como el alendronato, 70 mg/semanal; residronato 35 mg/semanal; ibandronato 150 mg/mensual o inyectable trimestral y ácido zoledrónico una vez al año y 500 mg de calcio con al menos 400 UI de vitamina D asociada<sup>14, 15</sup>.

### **d. Evaluación del riesgo de cáncer de mama**

Aunque el WHI de estrógenos solos sindicó a la medroxiprogesterona como el principal sospechoso del leve incremento de riesgo de cáncer de mama observado en las usuarias de terapia de reemplazo hormonal combinada, la evaluación del riesgo debe hacerse a toda mujer independiente de que utilice o no hormonas para el síndrome climatérico. La mamografía nos permite no sólo descartar la presencia de alguna lesión sospechosa sino que también el aumento de la densidad mamográfica nos sugiere mayor riesgo de cáncer de mama, especialmente cuando se utilizan terapias combinadas continuas con medroxiprogesterona o noretisterona<sup>16</sup>. Los factores de riesgo: edad, antecedentes familiares de cáncer de mama, edad del primer parto, duración del período reproductivo, etc., los podemos evaluar computacionalmente con el Modelo de Gail<sup>17</sup>; este programa nos permite predecir el riesgo de tener cáncer de mama en los próximos cinco años de acuerdo a datos epidemiológicos norteamericanos; una probabilidad superior a 1.6% se ha considerado en algunos estudios como la cifra sobre la cual hay que tomar medidas preventivas.

## **e. Terapia hormonal**

**1. Indicaciones de la TH.** La terapia hormonal debemos considerarla hoy, dentro de una serie de intervenciones terapéuticas que puede requerir la mujer de edad media, como un arma más para mejorar su calidad de vida. El tratamiento de los síntomas moderados a severos de la menopausia (por ej., síntomas vasomotores, insomnio, adinamia, etc.) continúa siendo la principal indicación para su uso. No hay indicaciones de la TH para la prevención de enfermedades crónicas ni están claras las ventajas de las hormonas sobre otras terapias ya probadas como el alendronato o la atorvastatina<sup>18</sup>. Los estrógenos locales son una buena alternativa para tratar la atrofia genitourinaria que se observa en las mujeres posmenopáusicas.

**2. Estrógenos.** El estudio WHI reveló que el estrógeno conjugado oral aumentaba el riesgo cardiovascular, lo que se ha relacionado con cambios en los niveles de factores de coagulación que inducen un mayor riesgo trombotico; y, con un incremento del estado inflamatorio vascular reflejado en el aumento de la PCR, un potente marcador de riesgo coronario. La estrategia para evitar estos efectos cardiovasculares negativos ha sido bajar las dosis de estrógenos orales o administrarlos por vía transdérmica. Terapias que contienen 1 mg de estradiol y 0.5 mg de noretisterona pueden evitar la elevación de la PCR y provocar menos trastornos de coagulación que las dosis convencionales de TH; este tipo de preparación es pueden ser más confiables para mujeres con elevado riesgo cardiovascular como son las diabéticas o las hipertensas<sup>19</sup>. El estradiol transdérmico tampoco modifica significativamente la coagulación ni cambia los niveles plasmáticos de PCR<sup>20</sup>. Este mejor perfil hemostático se refleja en un nulo aumento de fenómenos tromboembólicos que se observa en las usuarias de TH transdérmica, incluso en las portadoras de trombofilia<sup>21</sup>.

**3. Progestinas.** El estudio WHI orientó las sospechas del incremento de cáncer de mama hacia la medroxiprogesterona. Los estudios europeos<sup>104- 106</sup> en cambio han sugerido que la progesterona micronizada, y otras progestinas distintas a la medroxiprogesterona, no implicarían mayor riesgo oncogénico en mama. Por lo tanto, la forma de eludir el riesgo mamario descrito en el WHI es indicar progestinas distintas a la medroxiprogesterona usadas en ese estudio.

**4. Tibolona.** Es un esteroide sintético que ya se ha usado por más de una década para el tratamiento de los síntomas climatéricos<sup>22</sup>. Además de aliviar los bochornos, la tibolona tiene un buen efecto en el ánimo, la atrofia genitourinaria y la sexualidad. No estimula endometrio, evitando los sangrados vaginales, ni aumenta la densidad mamaria. Hay que vigilar los niveles de HDL ya que en algunas mujeres provoca un fuerte descenso de esta lipoproteína. El estudio Liberate que no demostró que la tibolona fuera superior al placebo en la recidiva de cáncer de mama y fue suspendido podría mostrar en un futuro lejano si su uso es factible en las mujeres con cáncer

de mama. Por otra parte, el estudio LIFT fue suspendido por un aumento en la actividad tromboembólica y aumento de ACV en pacientes en tibolona frente a placebo cuando se estudiaba el riesgo de fractura<sup>125</sup>.

5. Moduladores selectivos del receptor estrogénico. Los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs) son fármacos no esteroideos que se unen con una afinidad elevada a los receptores de los estrógenos y favorecen sus efectos positivos en diferentes tejidos. El más usado, el raloxifeno, mostró en el ensayo clínico "Raloxifene Use for the Heart" (RUTH) que en mujeres con enfermedad coronaria documentada o con un riesgo elevado de acontecimientos coronarios mayores, no aumenta los eventos coronarios y/o cerebrovasculares, pero reduce el riesgo de cáncer de mama invasivo en 44% y de fractura en 35%. Dentro de los efectos adversos está el aumento del riesgo de tromboembolismo venoso<sup>123</sup>. Los moduladores selectivos del receptor estrogénico no son apropiados para tratar los síntomas menopáusicos ya que inducen bochornos en sus usuarias.

Sin embargo, en un estudio multicéntrico, diseñado específicamente para determinar fogajes, con dosis escalonadas de raloxifeno, se mostró que no había un incremento de los fogajes<sup>126</sup>.

6. **Fitoestrógenos.** Después de la publicación del estudio WHI el uso de fitoestrógenos se popularizó en todo el mundo. Sin embargo, no hay estudios que muestren claramente que sus efectos sobre los síntomas climatéricos sean superiores al de los placebos. Menos aún hay datos para propugnar su uso en la prevención de las enfermedades crónicas. Sus efectos adversos no son conocidos<sup>124</sup>. Por lo tanto, hasta que no haya más evidencias, no es prudente su uso en mujeres climatéricas.

## Conclusiones

El climaterio deteriora la calidad de vida e incrementa el riesgo de presentar enfermedades crónicas como osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y cáncer. Al enfrentar clínicamente a una paciente climatérica debemos abordarla con una visión holística y usar para ello instrumentos específicos como la Escala de Greene. La principal causa de muerte en la mujer es la enfermedad cardiovascular, por lo tanto debemos dar una especial relevancia a la evaluación de los factores de riesgo involucrados y considerar a la menopausia como una oportunidad de prevención de enfermedades crónicas. Igualmente, los factores de riesgo de baja masa ósea y de fractura nos orientarán en la necesidad de solicitar densitometría ósea.

Por otra parte, el riesgo de cáncer de mama lo estimaremos de acuerdo a la presencia de factores de riesgo específicos, pudiendo para ello utilizar el Modelo de Gail; y, a la

presencia de mayor densidad mamográfica, un conocido predictor de riesgo. Hormonas, antirresortivos óseos, hipolipemiantes, antihipertensivos, antidepresivos, etc. son parte del arsenal terapéutico que el médico puede utilizar para tratar y/o prevenir los efectos del climaterio en la mujer. Los efectos negativos que se han atribuido a la terapia hormonal se relacionan con el uso de estrógenos por vía oral y con la medroxiprogesterona; la investigación actual sugiere que estos efectos se pueden atenuar con el uso de la vía transdérmica para administrar los estrógenos y con el uso de progesterona micronizada o de progestinas "no medroxiprogesterona". Finalmente, el médico no debe dejar de incentivar estilos de vida saludable, sugiriendo dietas, aumento de la actividad física y abandono de hábitos nocivos como el tabaco y/o el alcohol.

## Referencias

86. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson JE, Patterson RE, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003; 348: 1839-1854.
87. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, et al. for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-2662.
88. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, et al. for the WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2663-2672.
89. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
90. Blumel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, Binfa L, Dowlani B, Gomez MS, Sarra S. Patients' and clinicians' attitudes after the Women's Health Initiative study. *Menopause* 2004; 11: 57-61.
91. Majumdar SR, Almasi EA, Stafford RS. Promotion and prescribing of hormone therapy after report of harm by the Women's Health Initiative. *JAMA* 2004; 292: 1983-1988.
92. Barber CA, Margolis K, Luepker RV, Arnett DK. The impact

- of the Women's Health Initiative on discontinuation of postmenopausal hormone therapy: the Minnesota Heart Survey (2000-2002). *J Womens Health (Larchmt)* 2004; 13: 975-985.
93. Leung KY, Ling M, Tang GW. Use of hormone replacement therapy in the Hong Kong public health sector after the Women's Health Initiative trial. *Maturitas*. 2005; 52: 277-285.
94. Claret C, Hinke V, Lange S, Fricke R, Botko R, Pfeilschiffer J. Patterns of hormone replacement therapy in a population-based cohort of postmenopausal German women. Changes after HERS II and WHI. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; 113: 529-533.
95. Haines CJ, Yim SF, Chung TK, Lam CW, Lau EW, Ng MH, Chin , Lee DT. A prospective, randomized, placebo-controlled study of the dose effect of oral oestradiol on menopausal symptoms, psychological well being, and quality of life in postmenopausal Chinese women. *Maturitas* 2003; 44: 207-214.
96. Olson MB, Merz CNB, Shaw LJ, Mankad S, Reis SE, Pohost GM, et al, for the WISE Study Group. Hormone replacement, race, and psychological health in women: A report from the NHLBI-sponsored WISE Study. *J Women's Health* 2004; 13: 325-332.
97. Cosman F, Baz-Hecht M, Cushman M, Vardy MD, Cruz JD, Nieves W, Zion M, Lindsay R. Short-term effects of estrogen, tamoxifen and raloxifene on hemostasis: a randomized-controlled study and review of the literature. *Thromb Res* 2005; 116: 1- 13.
98. Egbrink MG, Van Gestel MA, Broeders MA, Tangelder GJ, Heemskerk JM, Reneman RS, Slaaf DW. Regulation of microvascular thromboembolism in vivo. *Microcirculation* 2005; 12: 287-300.
99. Taddei S, Viridis A, Ghiadoni L, Versari D, Salvetti A. Endothelium, aging, and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2006; 8: 84-89.
100. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus Progestin and the Risk of Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
101. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, Busse R, Schini-Kerth VB. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression: role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826-2831.
102. Tanaka A, Shimada K, Sano T, Namba M, Sakamoto T, Nishida Y, Kawarabayashi T, Fukuda D, Yoshikawa J. Multiple plaque rupture and C-reactive protein in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 45: 1594-1599.
103. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, Wallace RB, Jackson RD, Pettinger MB, Ridker PM. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 2002; 288: 980-987.
104. Franke HR, Vermees I. Differential effects of progestogens on breast cancer cell lines. *Maturitas* 2003; 46 (Suppl 1): S55-S58.
105. de Lignieres B, de Vathaire F, Fournier S, Urbinelli R, Allaert F, Le MG, Kuttann F. Combined hormone replacement therapy and risk of breast cancer in a French cohort study of 3175 women. *Climacteric* 2002; 5: 332-340.
106. Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005; 114: 448-454.
107. Marruga J, Solanas P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Córdón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 253-261.
108. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
109. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
110. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, Abbott RD, Kalousdian S, Kannel WB. Incidence of coronary heart y levels: The Framingham Study. *JAMA* 1986; 256: 2835-2838.
111. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001; 285: 2486- 2497.
112. National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the

- Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH Publication No. 98-4083. September 1998.
113. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels: IDF, 2005. [http://www.idf.org/webdata/docs/metac\\_syndrome-\\_def.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/metac_syndrome-_def.pdf) (accedido Enero 2007).
  114. National Institutes of Health, USA. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement 2000; 17: 1-45.
  115. Hauselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14: 2-12.
  116. Greendale GA, Reboussin BA, Slone S, Wasilauskas C, Pike MC, Ursin G. Postmenopausal hormone therapy and change in mammographic density. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 30-37.
  117. National Cancer Institute. Breast cancer risk assessment tool. <http://bcra.nci.nih.gov/brc/q1.htm>; accedido 12/01/2007
  118. The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: September 2003 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2003; 10: 497-506.
  119. McKenzie J, Jaap AJ, Gallacher S, Kelly A, Crawford L, Greer IA, Rumley A, Petrie JR, Lowe GD, Paterson K, Sattar N. Metabolic, inflammatory and haemostatic effects of a low-dose continuous combined HRT in women with type 2 diabetes: potentially safer with respect to vascular risk?. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 682-689.
  120. Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause* 2006; 13: 643-650.
  121. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005; 112: 3495-3500.
  122. Kenemans P, Speroff L. Tibolone: clinical recommendations and practical guidelines. A report of the International Tibolone Consensus Group. *Maturitas* 2005; 51: 21-28.
  123. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, et al., for the Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-137.
  124. Cassidy A, Albertazzi P, Lise Nielsen I, Hall W, Williamson G, Tetens I, Atkins S, Cross H, Manios Y, Wolk A, Steiner C, Branca F. Critical review of health effects of soyabean phyto-oestrogens in post-menopausal women. *Proc Nutr Soc* 2006; 65: 76-92.
  125. Organon. Comunicado acerca del LIBERATE (Livial intervention Following breast Cancer). Actualidad Inmediata. *Rev Col Menop* 2007; 2: 167-169.
  126. Palacios S, Farias ML, Gómez G, et al. Raloxifene is not associated with biologically relevant changes in hot flashes in postmenopausal women for whom therapy is appropriate. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191: 121-131.

# Manejo del riesgo cardiovascular en la mujer perimenopáusica: una posición de consenso de cardiólogos y ginecólogos europeos\*

---

PETER COLLINS<sup>1</sup>, GUISEPPE ROSANO<sup>2</sup>, CATHERINE CASEY<sup>3</sup>, CAROLINE DALY<sup>1</sup>, MARCO GAMBACCIANI<sup>4</sup>, PEYMAN HADJI<sup>5</sup>, RISTO KAAJA<sup>6</sup>, TOMI MIKKOLA<sup>6</sup>, SANTIAGO PALACIOS<sup>7</sup>, RICHARD PRESTON<sup>8</sup>, TABASSOME SIMON<sup>9</sup>, JOHN STEVENSON<sup>1</sup> Y MARCO STRAMBA-BADIALE<sup>10</sup>

## RESUMEN

El riesgo cardiovascular es manejado pobremente en las mujeres, especialmente durante la transición menopáusica, cuando la susceptibilidad a eventos cardiovasculares aumenta. Existen claras diferencias de género en la epidemiología, los síntomas, el diagnóstico, la progresión, el pronóstico y el manejo del riesgo cardiovascular. Factores de riesgo claves que deben ser controlados en la mujer perimenopáusica incluyen hipertensión, dislipidemia, obesidad y otros componentes del síndrome metabólico, evitando y manejando adecuadamente la diabetes. La hipertensión es un factor de riesgo particularmente poderoso y la disminución de la tensión arterial es fundamental. La terapia de reemplazo hormonal es reconocida como el patrón de oro para el alivio de los molestos síntomas vasomotores de la menopausia, pero los hallazgos del Estudio de Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) generaron preocupación respecto a un efecto perjudicial sobre los eventos cardiovasculares. Por la tanto la terapia de reemplazo hormonal no puede recomendarse para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Se desconoce si los hallazgos del WHI encontrados en mujeres posmenopáusicas mayores pueden extrapolarse a mujeres perimenopáusicas más jóvenes. Cada vez se reconoce más que la terapia hormonal es inapropiada para las mujeres posmenopáusicas mayores que ya no exhiben síntomas de la menopausia. Tanto los ginecólogos como los cardiólogos juegan un papel importante en la identificación de mujeres perimenopáusicas con riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular y deberán trabajar como un equipo que reconozca y maneje factores de riesgo como la hipertensión.

**Palabras clave:** cardiología, prevención cardiovascular, riesgo cardiovascular, ginecología, hormonas, hipertensión, menopausia, síndrome metabólico.

## ABSTRACT

Cardiovascular risk is poorly managed in women, especially during the menopausal transition when susceptibility to cardiovascular events increases. Clear gender differences exist in the epidemiology, symptoms, diagnosis, progression, prognosis, and management of cardiovascular risk. Key risk factors that need to be controlled in the peri-menopausal woman are hypertension, dyslipidaemia, obesity, and other components of the metabolic syndrome, with the avoidance and careful control of diabetes. Hypertension is a particularly powerful risk factor and lowering of blood pressure is pivotal. Hormone replacement therapy is acknowledged as the gold standard for the alleviation of the distressing vasomotor symptoms of the menopause, but the findings of the Women's Health Initiative (WHI) study generated concern for the detrimental effect on cardiovascular events. Thus, hormone replacement therapy cannot be recommended for the prevention of cardiovascular disease. Whether the findings of WHI in older postmenopausal women can be applied to younger peri-menopausal women is unknown. It is increasingly recognized that hormone therapy is inappropriate for older post-menopausal women no longer displaying menopausal symptoms. Both gynaecologists and cardiovascular physicians have an important role to play in identifying peri-menopausal women at risk of cardiovascular morbidity and mortality and should work as a team to identify and manage risk factors such as hypertension.

**Key words:** cardiology, cardiovascular prevention, cardiovascular risk, gynaecology, hormones, hypertension, menopause, metabolic syndrome.

## Introducción

La enfermedad cardiovascular en ocasiones se mira como un problema que tan solo enfrentan los hombres. La mayoría de mujeres no percibe la enfermedad cardiovascular como un aspecto importante de su salud y reportan que no son bien informadas respecto a su riesgo<sup>1</sup>. La profesión médica igualmente comete fallas: los médicos de atención primaria, los ginecólogos y los especialistas cardiovasculares con frecuencia fallan en identificar factores de riesgo cardiovascular y por ende diagnostican y tratan menos mujeres con riesgo cardiovascular<sup>2</sup>. Esto sucede a pesar del hecho que a lo largo de su vida, las mujeres tienen más probabilidad de experimentar mayor enfermedad cardiovascular y discapacidad que los hombres y requerirán intervención para mejorar la sobrevivencia.

En Europa, 55% de las mujeres morirá por enfermedad cardiovascular, en contraposición a 43% de los hombres<sup>3</sup>. La enfermedad cardíaca coronaria (ECC) es responsable de 23% de las muertes en mujeres, el accidente cerebrovascular (ACV) de 18% y las otras enfermedades cardiovasculares de 15%<sup>3</sup>. En comparación, en hombres la ECC es responsable de 21% de las muertes, el ACV de 11% y el resto de enfermedad cardiovascular de 11%<sup>3</sup>. Muchas mujeres tienen gran temor al cáncer e identifican al cáncer de mama como la principal causa de muerte<sup>1</sup>, aunque realmente este problema es responsable tan solo de 3% de las muertes en mujeres (Tabla 1)<sup>3</sup>, pero es una causa considerable de morbilidad.

La misión de la Sociedad Europea de Cardiología es mejorar la calidad de vida en la población europea a través de la reducción del impacto de la enfermedad cardiovascular. La Sociedad ha reconocido que existen brechas científicas en el entendimiento de la enfermedad cardiovascular en mujeres y ha instigado su programa “Mujer de corazón”<sup>4</sup>. Su meta es incrementar la percepción sobre la enfermedad cardiovascular en las mujeres a través de la educación de la población general así como de la comunidad médica y científica. Como parte de este programa se condujo una reunión para construir una opinión de expertos sobre el algoritmo del tratamiento interdisciplinario de las mujeres menopáusicas con síntomas climatéricos, con énfasis particular en el manejo de factores de riesgo cardiovasculares.

Además también cubrió la necesidad recientemente identificada por ginecólogos de un consenso sobre riesgo cardiovascular en la menopausia, con un verdadero diálogo entre todas las partes comprometidas<sup>5</sup>. Aún más, recientemente un pronunciamiento oficial del Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Menopausia enfatizó en la importancia de la investigación aplicada para mejorar la práctica clínica<sup>6</sup>. En particular, la Sociedad Internacional de Menopausia apoya la expansión de la investigación de los efectos de las hormonas en el sistema cardiovascular.

## Diferencias de género en la epidemiología de la enfermedad cardiovascular

La epidemiología, los síntomas y la progresión de la enfermedad cardiovascular son diferentes en las mujeres y los hombres. Típicamente las mujeres son alrededor de diez años mayores que los hombres cuando desarrollan enfermedad cardiovascular<sup>7</sup>. Aunque los eventos cardiovasculares son de ocurrencia rara en la mujer premenopáusica, su incidencia se incrementa de manera marcada luego de los 45 a 54 años (o sea al momento de la menopausia). En general ha habido un descenso en la prevalencia de enfermedad cardiovascular en los países desarrollados durante los últimos años, debido a la promoción de la prevención primaria<sup>8</sup>. A pesar de una reducción esperanzadora en la mortalidad cardiovascular ajustada por edad en hombres, ha habido un incremento gradual en la incidencia de eventos cardiovasculares en mujeres<sup>9</sup>. Incluso el pronóstico de la enfermedad cardiovascular puede diferir con respecto al género. Por ejemplo, la mortalidad al año luego de un infarto del miocardio es mayor en mujeres<sup>10</sup>, mientras que el pronóstico en la insuficiencia cardíaca congestiva es mejor que en los hombres<sup>11</sup>.

Existen también diferencias marcadas de género en el patrón de la angina estable, la manifestación más común de la ECC. Nuevos casos de angina de pecho como presentación inicial son más comunes en mujeres, con la incidencia de angina no complicada igual a los hombres e incluso excediéndola luego de la menopausia. Es más probable que los hombres se presenten con un evento agudo, bien sea infarto del miocardio o muerte súbita, como la primera manifestación de la enfermedad coronaria en todos los grupos de edad. Después de la menopausia la incidencia de infarto del miocardio también se incrementa en las mujeres, aunque las tasas absolutas permanecen más bajas que en hombres hasta la octava década. La angina con frecuencia se asume como benigna en mujeres, pero a pesar de normal o con enfermedad coronaria no obstructiva, la morbilidad es alta<sup>14</sup>.

Punto práctico 1. Aumento en la incidencia de morbilidad cardiovascular en mujeres, en particular infarto del miocardio y angina de pecho, coincide con la menopausia.

## Diferencias de género en factores de riesgo para enfermedad cardiovascular

Los factores de riesgo pueden definirse como no modificables y modificables (Tabla 2). Los tres factores claves no modificables son edad, género e historia familiar. Uno de los mecanismos relacionado con diferencias de género entre hombres jóvenes y mujeres premenopáusicas en la incidencia de enfermedad cardiovascular puede ser explicado por el efecto cardioprotector del estrógeno endógeno. Niveles

bajos de estrógenos plasmáticos pueden explicar algunos cambios desfavorables en el metabolismo de lípidos y carbohidratos que ocurren rápidamente durante la transición menopáusica y tiempo corto luego de la menopausia<sup>15</sup>. Cambios similares se observan en mujeres de 31 años de edad en promedio con falla ovárica prematura que en aquellas de 52 años durante la transición menopáusica natural<sup>15</sup>.

La presencia de hipertensión muestra una imagen en espejo con la prevalencia de enfermedad cardiovascular, con aumento en su prevalencia en mujeres luego de la menopausia<sup>16</sup>. La hipertensión es un factor de riesgo poderoso para la enfermedad cardiovascular. Entre los 40 y los 69 años, cada diferencia de 20 mmHg en la presión sistólica se asocia con un aumento del doble en las tasas de muerte por ACV, enfermedad cardíaca isquémica y otras causas vasculares<sup>17</sup>.

## Consumo de cigarrillo y anticoncepción oral

El cigarrillo se ha identificado como un factor de riesgo modificable importante para la enfermedad cardiovascular. Los hombres tradicionalmente han sido más propensos a fumar, pero esa gran brecha se estrechó a mediados de los ochentas y desde entonces ha permanecido relativamente constante. Los riesgos asociados con fumar, medidos tanto por la exposición corriente como la acumulada al tabaco, son consistentemente mayores en mujeres que en hombres y son independientes de la edad<sup>19</sup>.

La combinación de cigarrillo con el uso de anticonceptivos orales puede incrementar el número de casos de infarto del miocardio que ocurre en mujeres mayores de 35 años<sup>20</sup>. Sin embargo, descontando el uso de anticonceptivos, el consumo de cigarrillo es responsable del mayor exceso de casos<sup>21</sup>. El riesgo aumentado de trombogénesis asociado con el cigarrillo parece ser afectado a través del incremento en la agregación plaquetaria y cambios degenerativos en el endotelio vascular<sup>22-24</sup>. Entre las mujeres usuarias de anticonceptivos que contienen menos de 35 µg de etinilestradiol hubo un aumento significativo en los niveles de fibrinógeno y fibrinopéptido A tanto en fumadoras como en no fumadoras<sup>24</sup>. A diferencia de las no fumadoras, las mujeres que fuman no tienen un aumento compensatorio de la actividad de antitrombina III, dejando los efectos procoagulantes de los anticonceptivos orales sin oposición<sup>25</sup>. Por lo tanto, el uso actual o previo de anticonceptivos orales no está asociado con un aumento importante en el riesgo de infarto del miocardio en mujeres saludables no fumadoras<sup>26</sup>. A pesar del riesgo pequeño que los anticonceptivos orales tienen sobre el infarto del miocardio en no fumadoras, se debe tener precaución cuando se prescriben a mujeres fumadoras mayores de 34 años y en especial si son mayores a 39 años<sup>27</sup>.

El uso de anticoncepción oral también está asociado con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico,

especialmente en fumadoras pesadas, pero este riesgo incrementado debe ser considerado dentro del contexto de riesgo absoluto muy bajo para enfermedad cardiovascular en esta población. En un estudio inglés, por ejemplo, se observó que 5.880 mujeres debían tomar anticonceptivos orales por un año para que resulte en un caso extra de apoplejía<sup>28</sup>.

## Dislipidemia

La dislipidemia es otro factor de riesgo modificable importante para la ECC. El colesterol sérico es un factor de riesgo significativo para infarto del miocardio tanto en hombres como en mujeres, con el riesgo relativo siendo similar e incrementando con la edad<sup>29</sup>. La disminución del colesterol de LDL hasta recientemente ha sido el objetivo primario en prevención de la enfermedad cardiovascular<sup>30</sup>. Ahora ha sido demostrado que los niveles plasmáticos de colesterol de HDL se correlacionan inversamente con la incidencia de enfermedad cardiovascular<sup>31</sup>; por ende, la elevación de las lipoproteínas de alta densidad confiere cardioprotección. En contraste, el riesgo asociado a los triglicéridos es significativamente mayor para las mujeres y disminuye con la edad<sup>29</sup>.

## Diabetes mellitas

La prevalencia de diabetes aumenta marcadamente con el incremento en la edad y es más alta en mujeres que en hombres mayores<sup>32</sup>. Los niveles altos de testosterona en mujeres incrementan la posibilidad de diabetes, mientras que dicho riesgo es disminuido en hombres<sup>33</sup>. También las mujeres con diabetes gestacional tienen mayor posibilidad de desarrollar diabetes posteriormente<sup>34</sup>. La diabetes aumenta de manera sustancial el riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>35</sup>. Aún más, aquellos individuos con una glucosa plasmática a las dos horas de 10.01-11.09 mmol/L tienen riesgos de mortalidad cardiovascular similares a quienes tienen diabetes<sup>36</sup>. La Encuesta Europea del Corazón sobre Eventos Coronarios Agudos encontró que en mujeres con diabetes era más probable encontrar infarto con elevación del segmento ST que otras mujeres que se presentan con síntomas coronarios agudos y tuvieron una alta incidencia de mortalidad hospitalaria<sup>37</sup>. Aunque el estudio EURO-ASPIRE que se basó en los datos de 4.437 pacientes con ECC, muestra que aunque la prevalencia de diabetes conocida, recientemente diagnosticada o glucosa alterada en ayunas es similar en hombres (46%) y mujeres (47%)<sup>38</sup>, el riesgo relativo de muerte por ECC e infarto no fatal atribuible a diabetes es mayor en mujeres.<sup>39,40</sup> Un meta-análisis reciente de 22 estudios encontró que el riesgo relativo de ECC fatal asociada con diabetes es 50% mayor en mujeres<sup>39</sup>.

## Adiposidad

La adiposidad es un potente predictor de la muerte cardiovascular, con el riesgo relativo aumentado con el índice de masa corporal<sup>41</sup>. El estudio EURO-ASPIRE también revela

que la obesidad y la obesidad central (definida como una circunferencia abdominal mayor de 88 cm en mujeres y de 102 cm en hombres) es más prevalente en mujeres (70%) que en hombres (46%) con ECC42. La adiposidad central se asocia con la transición menopáusica43. Incluso un aumento modesto de peso durante la adultez, independiente de la actividad física, se asocia con mayor riesgo de muerte en mujeres; un índice de masa corporal mayor de 25 kg/m<sup>2</sup> asociado a menos de 3.5 horas de ejercicio a la semana responde por 59% de las muertes cardiovasculares44.

## Síndrome metabólico

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo para enfermedad arteriosclerótica y diabetes tipo 2 que incluye obesidad central, alteración de la regulación de la glucosa (o sea intolerancia a la glucosa/resistencia a la insulina), aumento de los niveles de triglicéridos, disminución de los niveles de colesterol de HDL e hipertensión. La coexistencia de tres o más de estos factores conforma el síndrome y aumenta la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus, así como un riesgo mayor de mortalidad coronaria y cardiovascular. Existe un número de definiciones del síndrome metabólico (Tabla 3), incluyendo aquellas de la Federación Internacional de Diabetes (IDF)45, Asociación Americana del Corazón/ Instituto Nacional de Corazón, Pulmón y Sangre46, y el Programa de Educación de Colesterol Panel III de Tratamiento de Adultos (NCEPATPIII) 47.

Con base en las definiciones del NCEP-ATPIII e IDF, el EURO-ASPIRE encontró que 56 y 72% respectivamente de las mujeres encuestadas, tenía síndrome metabólico, en contraste con 40 y 59% de los hombres respectivamente42. Es de anotar que en las mujeres la incidencia de obesidad es mayor y los niveles de colesterol de HDL menores. También con el envejecimiento los niveles de colesterol de LDL y lipoproteína(a) se vuelven mayores en mujeres que en hombres48. La hiperactividad simpática y el aumento en la inflamación con el envejecimiento parecen relacionarse con aumento en la prevalencia de síndrome metabólico49. La preclampsia es un factor de riesgo adicional para el síndrome metabólico50, y aumenta significativamente el riesgo de enfermedad coronaria subsiguiente51.

## Actividad física

El sedentarismo, definido como el consumir menos de 10% de la ingesta diaria de energía en la práctica de actividades de intensidad moderada a elevada52, es altamente prevalente en mujeres de mediana edad53. La inactividad física es un factor contribuyente bien reconocido y el aumento en el índice de masa corporal un factor de riesgo aditivo para la ECC, especialmente en mujeres. El sedentarismo, que con frecuencia se combina con depresión, es un factor contribuyente importante para la ECC54.

Punto práctico 2. Hipertensión, consumo de cigarrillo, dislipidemia, diabetes, índice de masa corporal y síndrome metabólico son todos potentes predictores de eventos cardiovasculares. El riesgo cardiovascular asociado con hipertensión, trigliceridemia y diabetes aumenta en las mujeres luego de la menopausia y con el incremento en la edad.

## La menopausia y las necesidades médicas resultantes

La población femenina está envejeciendo. En los países europeos se sabe de tiempo atrás que las mujeres sobreviven a los hombres55. Datos de Europa Occidental para 2002 revelan que por cada 100 mujeres de 60 a más años hay tan solo 70 hombres56. Al final del siglo XX, la situación era menos favorable en los países en vías de desarrollo: a través de América Latina, África y la mitad sur de Asia menos de 10% de las mujeres alcanzaban los 60 años de edad57. Sin embargo, el futuro es más prometedor: durante 2006, incluso en los países más pobres, las mujeres empezaron a sobrevivir a los hombres55. Para 2050 se espera que la expectativa de vida mejore de manera importante en todo el mundo, llegando a que más de 30% de toda la población femenina sea de 60 años o más57. Por ende, muchas más mujeres experimentarán la transición menopáusica. Como la edad de la menopausia no está cambiando de manera sustancial, las mujeres en el futuro cercano pueden esperar a ser posmenopáusicas por 30 a 40% de sus vidas.

## Pérdida de la función ovárica

La pérdida de actividad folicular ovárica debida a los niveles decrecientes de hormona foliculo estimulante explica el declinar en la producción estrogénica en la menopausia58. Estos cambios hormonales impactan el sistema neuroendocrino, resultando en oleadas de calor, sudores nocturnos, insomnio, cambios en el estado de ánimo, ansiedad, irritabilidad y memoria y concentración pobres59. El tracto urogenital también es afectado, con atrofia genital como consecuencia, que puede resultar en incontinencia y dispareunia. Estas características llevan a muchas mujeres a buscar ayuda médica, pero muchas no están informadas de las implicaciones a largo plazo. El manejo de la enfermedad cardiovascular coloca grandes demandas en los recursos médicos. De manera similar, el impacto médico y socioeconómico de la osteoporosis es enorme, siendo responsable tan solo en Estados Unidos de 700.000 fracturas cada año, de las cuales 300.000 son del cuello femoral (cadera)60. El declinar cognitivo puede acelerarse luego de la menopausia debido a la deficiencia estrogénica y la enfermedad de Alzheimer es dos o tres veces más común en mujeres que en hombres.

## Síntomas menopáusicos

Uno de los síntomas más frecuente y molesto reportado

por las mujeres perimenopáusicas es el de oleadas de calor/sudoración nocturna, usualmente siendo más severos 6 a 12 meses luego de la última menstruación<sup>62</sup>. Sin embargo, las oleadas de calor pueden persistir por muchos años en algunas mujeres<sup>62-64</sup>. La terapia de reemplazo hormonal rápidamente reduce la intensidad y la severidad de estas oleadas. El reemplazo estrogénico es aún la terapia más confiable y efectiva para los síntomas vasomotores. Alternativas a la terapia de reemplazo hormonal, tales como las isoflavonas de soya, parecen ser de poco beneficio para las oleadas de calor y otros síntomas vasomotores<sup>66</sup>. Las mujeres posmenopáusicas reportan que su calidad de vida ha disminuido debido a sus síntomas físicos y aumento de ansiedad y depresión<sup>67</sup>. Una mejoría en la calificación de calidad de vida se puede lograr con terapia de reemplazo hormonal<sup>68</sup>. La terapia de reemplazo hormonal por períodos cortos ha mostrado que aumenta la expectativa de vida ajustada a calidad para mujeres con síntomas de la menopausia.<sup>69</sup> En el largo plazo, la osteoporosis es un factor importante que contribuye a la pobre calidad de vida relacionada con la salud en mujeres posmenopáusicas.<sup>70</sup> El estudio Women's Health Initiative (WHI) ha demostrado que la terapia de reemplazo hormonal disminuyó de manera significativa la incidencia global de fracturas vertebrales y de cadera, incluso en una población no seleccionada de pacientes<sup>71</sup>.

Recomendaciones específicas sobre la duración de la terapia de reemplazo hormonal deben basarse en las características de la paciente y la dosis y tipo de terapia empleada. Luego de la publicación del WHI<sup>71</sup>, el pronunciamiento hecho por el Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Menopausia declaró que no hay nuevas razones para colocar limitaciones sobre la duración de la terapia<sup>6</sup>. Se consideró que no había justificación para el cese arbitrario en mujeres que iniciaron el reemplazo durante la transición menopáusica y permanecieron libres de síntomas mientras recibieron hormonas.

Punto práctico 3. La deficiencia estrogénica asociada con la transición menopáusica lleva a muchos síntomas vasomotores incapacitantes, incluyendo oleadas de calor y sudoración nocturna, trastornos sexuales y, a largo plazo, osteoporosis. Todos estos síntomas tienen impacto negativo sobre la calidad de vida. Mejoría en la calidad de vida se logra con la terapia de reemplazo hormonal, debido al alivio de los molestos síntomas de la menopausia.

## La menopausia como un factor de riesgo cardiovascular

La incidencia anual de enfermedad cardiovascular varía de acuerdo al estado menopáusico<sup>72</sup>. El aumento de peso frecuentemente ocurre en la mujer perimenopáusica que no recibe terapia de reemplazo hormonal<sup>73</sup>. Esto se atribuye especialmente a un aumento en la grasa corporal, que se

concentra en el abdomen (androide) más que subcutáneamente (ginecoide). El aumento en el índice de masa corporal tiende a reducir la sensibilidad a la insulina y a incrementar la tensión arterial sistólica, especialmente en mujeres<sup>74</sup>. La disminución en los niveles de colesterol de LDL es un contribuyente importante al aumento en la ECC<sup>75</sup>. Incrementos en la tensión arterial sistólica

y diastólica coinciden con la menopausia<sup>16</sup>. Hoy se considera que la tensión sistólica elevada predice más eventos cardiovasculares que la tensión diastólica<sup>76</sup>. Aún más, un grado moderado de resistencia a la insulina está presente en las mujeres posmenopáusicas que no reciben terapia de reemplazo hormonal, llevando a incremento en los niveles de glucosa plasmática<sup>77</sup>. Así como se refiere a la deficiencia estrogénica, la atención se debe enfocar en el tratamiento de la hipertensión, el desbalance de lípidos y la intolerancia a la glucosa para minimizar el riesgo cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas.

Punto práctico 4. Los cambios hormonales de la transición menopáusica resultan en cambios en los componentes individuales del síndrome metabólico y aumentan la probabilidad de diabetes y enfermedad cardiovascular.

## El papel de la terapia de reemplazo hormonal

Un número de preparados hormonales está disponible (Tabla 4). El tipo, dosis y modo de administración de hormonas sexuales exógenas puede variar sus acciones fisiológicas. Los hallazgos recientes que los estrógenos transdérmicos, en contraste con las preparaciones orales, parecen no estar asociados con incremento en el riesgo de trombosis venosa son interesantes y desafiantes<sup>78,79</sup>. Esto se basa en la observación de que las preparaciones orales, a diferencia de las transdérmicas, que contienen estradiol, se asocian con un incremento marcado y rápido de proteína C reactiva<sup>79</sup>. De manera global la terapia de reemplazo hormonal ayuda a mantener la calidad de vida y, a largo plazo, también puede tener efectos benéficos sobre el sistema esquelético y disminuir la osteoporosis<sup>6</sup>.

Recientemente ha habido confusión con respecto al efecto de la terapia de reemplazo hormonal sobre el riesgo a largo plazo de cáncer de seno. Los datos sobre riesgo de cáncer de mama y terapia de reemplazo hormonal recolectados en el WHI confirman una posible asociación de uso prolongado con riesgo incrementado<sup>80</sup>, y por lo tanto este asunto debe ser evaluado cuidadosamente y discutido con la mujer antes de prescribir la terapia. El brazo de estrógenos equinos conjugados más acetato de medroxiprogesterona del estudio aleatorizado WHI mostraron que la razón de riesgo (HR) para cáncer de mama en la población global de pacientes fue 1.24 (IC 95% 1.01- 1.54)<sup>80</sup>. El incremento en el riesgo

atribuido a la terapia de reemplazo hormonal combinada fue equiparable a aquel debido a tener sobrepeso/ obesidad o a consumir alcohol<sup>81</sup>. Sin embargo, el riesgo absoluto de cáncer invasivo de seno en el brazo de terapia de reemplazo hormonal combinada estuvo en el orden de menos de un caso por 1.000 mujeres-año<sup>80</sup>. Es interesante que no hubo riesgo para aquellas mujeres que nunca usaron hormonas antes del estudio y en aquellas menores de 60 años. En otras palabras, el estudio WHI claramente demuestra que la terapia hormonal de reemplazo por tiempo corto o intermedio, hasta por cinco años no induce un incremento detectable en el riesgo de cáncer de seno.

El WHI demuestra claramente que no todas las terapias de reemplazo hormonal pueden ser consideradas como iguales con respecto a los posibles efectos sobre el cáncer de mama. De hecho, en una mujer con histerectomía tratada hasta por nueve años únicamente con estrógenos equinos conjugados orales, la incidencia de cáncer de seno mostró un descenso no significativo: comparado con placebo, los estrógenos equinos conjugados orales resultaron en una HR de 0.80 (IC 95% 0.62-1.04) para cáncer de mama<sup>82</sup>. Por lo tanto el estrógeno solo no parece incrementar de manera significativa el riesgo de cáncer de seno en mujeres posmenopáusicas. Al considerar los análisis ajustados por adherencia que marcaron seguimiento por seis meses luego de que una mujer se convirtió en no adherente, se observó una reducción mayor y significativa en el grupo de estrógenos equinos conjugados comparado con el grupo placebo (HR 0.67; IC 95% 0.47-0.97;  $P < 0.03$ )<sup>82</sup>. Además el Estudio de Salud de las Enfermeras confirma que el reemplazo con solo estrógenos no se asocia con incremento en usuarias a corto plazo, pero en usuarias a muy largo plazo el riesgo fue elevado<sup>83</sup>. Los riesgos relativos e intervalos de confianza del 95% multivariados para cáncer de seno con el uso actual de estrógeno sin oposición por menos de 5, 5-9.9, 10-14.9, 15-19.9 y 20 o más años fue 0.96 (0.75-1.22), 0.90 (0.72-1.12), 1.06 (0.87-1.30), 1.18 (0.95- 1.48) y 1.42 (1.13-1.77) (Valor de p para tendencia  $< 0.001$ ). Por lo tanto el cáncer de seno puede no ser motivo de preocupación en mujeres que sufren de síntomas climatericos luego de histerectomía si van a recibir terapia con solo estrógenos.

Punto práctico 5. El uso de terapia de reemplazo hormonal en la mujer perimenopáusica reduce los síntomas vasomotores y mantiene la calidad de vida. No hay evidencia conclusiva de que tal tratamiento incremente el riesgo de cáncer.

## Efectos cardiovasculares de la terapia de reemplazo hormonal

Datos de estudios observacionales han sugerido que la terapia de reemplazo hormonal puede mejorar la supervivencia en mujeres luego de recibir un puente de arteria coronaria con injerto<sup>84</sup> e infarto del miocardio<sup>85</sup>. Otras acciones po-

tencialmente favorables de los estrógenos incluyen aumentos significativos en la lipoproteína de alta densidad y descenso en los niveles de LDL en mujeres posmenopáusicas con efectos favorables en el perfil de coagulación<sup>86</sup>. Con respecto a la adición de progestinas para protección uterina, parece que los beneficios cardiovasculares potenciales del tratamiento estrogénico en la posmenopausia pueden ser atenuados por el acetato de medroxiprogesterona, pero posiblemente no por otras progestinas<sup>87</sup>. Se ha demostrado que el acetato de medroxiprogesterona puede anular el efecto vasodilatador de los estrógenos sobre las arterias coronarias, incrementar la progresión de la arteriosclerosis de las arterias coronarias, acelerar el ingreso de la lipoproteína de baja densidad a la placa, aumentar el potencial trombogénico de las placas arterioscleróticas y promover la resistencia a la insulina y la hiperglicemia<sup>87</sup>.

Estudios observacionales han sugerido un beneficio cardiovascular de la terapia hormonal. Sin embargo, los estudios clínicos aleatorizados, como el WHI, que reclutó mujeres sin ECC conocida demostró que el estrógeno asociado a una progestina no produjo protección cardiovascular y, por el contrario, puede incrementar el riesgo de ECC en mujeres posmenopáusicas mayores<sup>88</sup>. El riesgo global de ECC no alcanzó significancia estadística después de la terapia combinada por un promedio de 5.6 años, siendo la HR para ECC de 1.24 (IC 95%, 1.00-1.54). De manera similar, los hallazgos del WHI muestran que la terapia con estrógenos conjugados solos no provee protección contra el infarto del miocardio o muerte coronaria en mujeres posmenopáusicas mayores con antecedente de histerectomía durante un período de uso de 6.8 años (HR 0.95, IC 95% 0.70 -1.16)<sup>89</sup>. Hubo una tendencia hacia un menor riesgo entre las mujeres de 50 a 59 años (o sea perimenopáusicas) al iniciar el estudio (HR 0.63, IC 95%, 0.36-1.09); sin embargo esta tendencia no fue estadísticamente significativa<sup>90</sup>.

Se ha postulado que el lapso transcurrido desde el momento de la menopausia puede ser un mejor predictor del riesgo cardiovascular de la terapia hormonal que la edad de su usuaria. Desde que un análisis reciente del estudio observacional de Salud de las Enfermeras mostró que el riesgo relativo de infarto del miocardio no se aumentaba en mujeres que iniciaban la terapia entre los diez

años siguientes a la menopausia<sup>91</sup>. El WHI también demostró que había un aumento en el riesgo de trombosis venosa que igualmente fue mayor a mayor edad<sup>92</sup> y un incremento en el riesgo de ACV isquémico que alcanzó cerca de 8 eventos por 10.000 mujeres tratadas<sup>93</sup>.

Para explorar el “efecto en mujeres más jóvenes” un segundo análisis de ambos estudios aleatorizados (estrógenos más progestina y estrógeno solo) del WHI fue llevado a cabo. La pregunta hecha fue si los efectos de la terapia hormonal sobre riesgo de enfermedad cardiovascular varían de acuerdo a la edad o los años desde la menopausia. El análisis sugirió

que mujeres que iniciaban la terapia hormonal más cerca de la menopausia tendía a tener un riesgo menor de ECC que aquellas más distantes de la menopausia. Sin embargo, esta tendencia nuevamente no alcanzó significancia estadística<sup>94</sup>. Se puede concluir que los estrógenos equinos continuos solos parecen no asociarse con un menor riesgo de ECC que estrógenos equinos continuos más acetato de medroxiprogesterona. La ECC tuvo una tendencia no significativa a ser reducida por la terapia hormonal en mujeres más jóvenes o mujeres con menos de diez años desde la menopausia<sup>94</sup>.

El efecto de la terapia hormonal en mujeres con enfermedad coronaria establecida fue evaluado en el estudio clínico Corazón y Reemplazo Estrógeno/Progestina (HERS). Este estudio falló en demostrar algún beneficio cardioprotector en mujeres con enfermedad coronaria demostrada<sup>95</sup>. El estudio HERS fue el primer gran estudio clínico controlado de terapia hormonal y desenlaces cardiovasculares. Cerca de 3.000 mujeres con ECC demostrada fueron asignadas aleatoriamente a una terapia hormonal (Prempro®) comúnmente utilizada en los Estados Unidos que contiene 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados y 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona o placebo. Luego de cuatro años la frecuencia del desenlace primario, la enfermedad cardíaca fatal y no fatal combinadas, no mostró diferencias entre los dos grupos. También hubo un 50% de exceso en los eventos coronarios a lo largo del primer año en el grupo de hormonas, sugiriendo un daño coronario temprano en esta forma de terapia hormonal en este grupo de pacientes con enfermedad cardíaca documentada.

Es importante puntualizar que los datos de ensayos clínicos sobre desenlaces de ECC son limitados a unos pocos tipos y dosis de terapia hormonal. La posibilidad de que diferentes estrógenos y progestinas a diferentes dosis y vías de administración puedan tener diversos desenlaces cardiovasculares permanece sin ser evaluada.

Punto práctico 6. El riesgo cardiovascular asociado con la terapia hormonal excede los beneficios en mujeres posmenopáusicas mayores; por ende la terapia hormonal no debe ser utilizada para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres mayores. En el tratamiento de mujeres jóvenes perimenopáusicas con síntomas los beneficios deben ser contrapuestos a los riesgos potenciales de la terapia de reemplazo hormonal.

## **Cuantificando el riesgo cardiovascular en la mujer perimenopáusica**

La identificación de los factores de riesgo es crucial antes de embarcarse en una terapia de reemplazo hormonal y desde ahí las pacientes deben ser monitorizadas regularmente para identificar la emergencia de cualquier factor de riesgo cardiovascular. Desafortunadamente es menos probable que las mujeres identifiquen factores de riesgo y participen en

programas de tamizaje<sup>96</sup>.

Todas las mujeres perimenopáusicas que buscan ayuda médica para síntomas de la menopausia deben ser evaluadas periódicamente para el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular y para el riesgo de complicaciones ante la presencia de una enfermedad ya existente. En particular la medición de la tensión arterial, siguiendo las guías de manejo establecidas, debe realizarse en cada consulta<sup>97</sup>. Todas las pacientes deben ser evaluadas para la presencia de obesidad central, dislipidemia, hiperglicemia en ayunas o intolerancia a los carbohidratos. Una historia clínica detallada debe ser registrada, cubriendo diabetes gestacional e hipertensión, consumo de alcohol y cigarrillo, así como el antecedente familiar de enfermedad cardiovascular.

Las tablas SCORE aportan medios para determinar el riesgo de morir de enfermedad cardiovascular en los siguientes diez años (Figura 1)<sup>98</sup>. El sistema se deriva de datos de doce estudios de cohorte europeos que han incluido 93.298 mujeres y considera la tensión arterial sistólica y el colesterol sérico en relación con la edad para establecer un riesgo absoluto bien sea en países europeos de alto o de bajo riesgo. La alternativa de la escala de Frammingham que es basada en la epidemiología estadounidense puede sobrestimar el riesgo en poblaciones europeas. Dado el retraso en el tiempo que hay para tasas de eventos cardiovasculares en mujeres, particularmente eventos fatales, como son medidos por el SCORE, para alcanzar a aquellos de los hombres luego de la menopausia, la tasa absoluta estimada de riesgo para una mujer perimenopáusica o posmenopáusica temprana puede aparecer decepcionantemente baja. Un estimado bajo del riesgo absoluto de eventos fatales en diez años puede enmascarar grandes incrementos en el riesgo relativo. Para evitar tales problemas la tabla SCORE puede ser utilizada para estimar el riesgo proyectado a la edad de 60 años en pacientes con un perfil no saludable pero con un nivel bajo de riesgo absoluto. También y de manera infortunada, el sistema SCORE puede subestimar el riesgo en pacientes con HDL bajo, triglicéridos elevados, intolerancia a la glucosa y niveles elevados de inflamación, todas características del síndrome metabólico que es un componente mayor del riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas y que no tiene en cuenta la diabetes, que es un factor de riesgo relativamente más importante para enfermedad cardiovascular en mujeres que en hombres<sup>52</sup>.

La evaluación de la angina, utilizando prueba de esfuerzo, ecocardiograma de estrés o gamagrafía y angiografía, cuando se considere apropiado, también es de gran importancia en la mujer perimenopáusica con dolor precordial, ya que son predictores de muerte o infarto del miocardio no fatal<sup>99</sup>. En mujeres mayores (> 75 años) la presencia de angina con una prueba positiva está asociada con una mortalidad absoluta similar, o incluso mayor que en hombres<sup>100</sup>.

Punto práctico 7. Se debe aprovechar cada oportunidad para identificar la extensión de su riesgo cardiovascular.

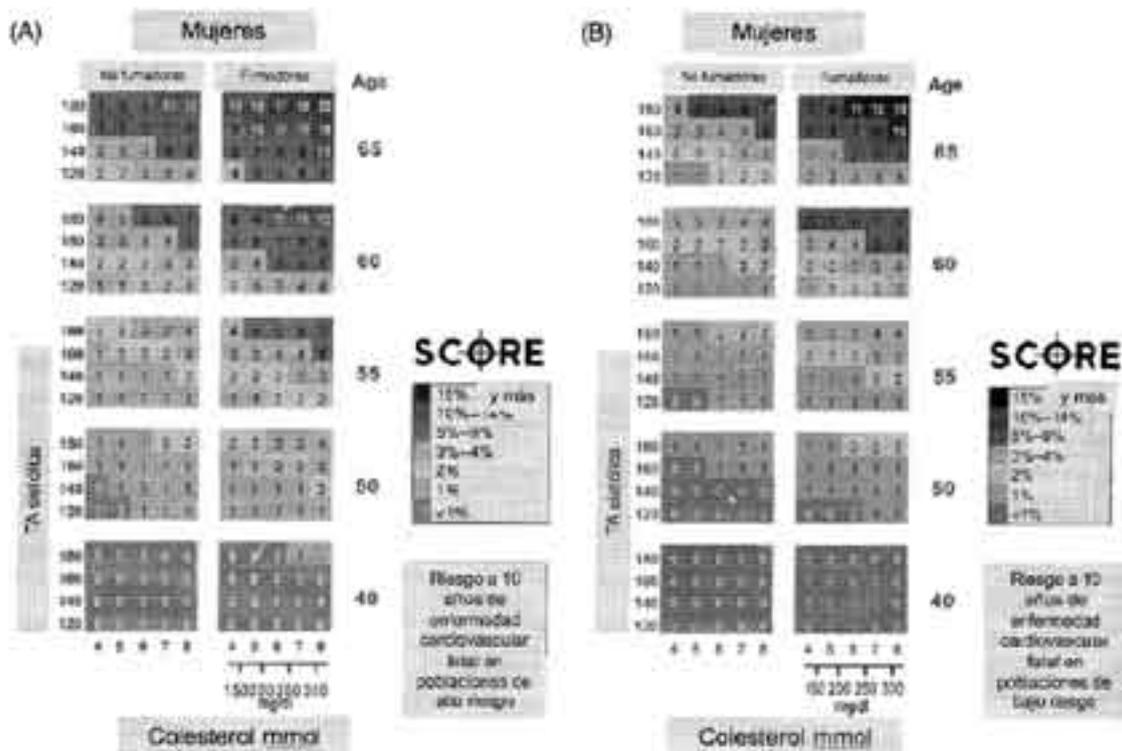


Figura 1. Tablas de SCORE de la Sociedad Europea de Cardiología para mujeres en países (A) de alto riesgo y (B) de bajo riesgo. 100 Figura adaptada de Conroy et al., 98 con permiso de Oxford University Press

## Modificando factores de riesgo cardiovascular

Aumentar la actividad física, suspender el cigarrillo y mantener un consumo moderado de alcohol son recomendados en las guías de 2003 de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología<sup>101</sup>. Tales medidas deben ser instigadas en todas las pacientes con tensión arterial normal alta. Mujeres con hipertensión estado I usualmente requieren intervención farmacológica, pero cambios en el estilo de vida también son importantes. Cambios en la dieta también tienen efecto favorable sobre la dislipidemia<sup>47</sup>.

Establecer cambios en los estilos de vida puede ser difícil para muchas mujeres. Los consejos sobre los beneficios del ejercicio, el ingreso a un programa para cesar el consumo de cigarrillo y/o el alcohol pueden ayudar, pero puede ser difícil mantener dichos cambios. Muchas mujeres requerirán intervención farmacológica con el uso de antihipertensivos para reducir la tensión arterial y estatinas para mejorar el perfil de lipoproteínas de baja densidad, pero las estatinas tienen solo un efecto moderado sobre el colesterol de HDL<sup>102</sup>. La prescripción cuidadosa de drogas para una terapia antihipertensiva intensiva aporta una estrategia costo – efectiva en

terminos del numero de eventos prevenidos en pacientes con 10% de riesgo de eventos coronarios sobre cinco años<sup>103</sup>. La terapia de reemplazo hormonal no debe ser entendida como un medio para prevenir la ECCy no debe iniciarse con ese propósito.

Punto práctico 8. Cambios en el estilo de vida e intervenciones farmacológicas deben ser introducidos en mujeres perimenopáusicas para minimizar el riesgo cardiovascular.

## Significado de la hipertensión en mujeres perimenopáusicas

En la población adulta la hipertensión es el trastorno crónico más prevalente y es debido a la hipertensión esencial en 95% de los casos. Por encima de 60 años de edad más de 80% de las mujeres son hipertensas<sup>104</sup>. Además de incrementar el riesgo de ECC y ACV, la hipertensión puede conducir a daño vascular en los riñones que eventualmente puede resultar en enfermedad renal Terminal.

La tensión arterial, si es medida cuidadosamente, es aún uno de los determinantes más poderosos y acertados del estado cardiovascular y su riesgo.<sup>105</sup> A pesar de su importancia, la hipertensión con frecuencia es subdiagnosticada. Muchos

**Tabla 5. Estratificación del riesgo de acuerdo a las guías 2003 de la Sociedad Europea de Hipertensión – Sociedad Europea de Cardiólogos**

Otros factores de riesgo e historia de enfermedad	Tensión arterial (mmHg)				
	Normal (TA sistólica 120-129 o diastólica 80-84)	Normal alta (TA sistólica 130-139 o diastólica 85-89)	Grado 1 (TA sistólica 140-159 o diastólica 90-99)	Grado 2 (TA sistólica 160-179 o diastólica 100-109)	Grado 3 (TA sistólica $\geq$ 180 o diastólica $\geq$ 110)
Sin otros factores de riesgo	Riesgo promedio	Riesgo promedio	Riesgo bajo adicionado	Riesgo moderado adicionado	Riesgo alto adicionado
1-2 factores de riesgo	Riesgo bajo adicionado	Riesgo bajo adicionado	Riesgo moderado adicionado	Riesgo moderado adicionado	Riesgo muy alto adicionado
3 o más factores de riesgo o lesión de órgano terminal	Riesgo moderado adicionado	Riesgo alto adicionado	Riesgo alto adicionado	Riesgo alto adicionado	Riesgo muy alto adicionado
Condiciones clínicas asociadas	Riesgo alto adicionado	Riesgo muy alto adicionado	Riesgo muy alto adicionado	Riesgo muy alto adicionado	Riesgo muy alto adicionado

Tabla reproducida de: Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens* 2003; 21: 1011-1053, by permission of Lippincott Williams and Wilkins.

médicos no miden de manera rutinaria la tensión arterial y aquellos que lo hacen pueden no medir la tensión dentro del rango de  $\pm 3$  mmHg por fallas en el esfigmomanómetro<sup>106</sup>. Incluso si la tensión arterial alta es detectada utilizando los procedimientos corrientes y con un equipo revisado periódicamente, la condición con frecuencia queda sin tratamiento, confiando en que el paciente logre cambios en el estilo de vida o en el uso insuficiente de agentes antihipertensivos de diferentes clases terapéuticas<sup>36</sup> apartándose de las guías de manejo<sup>101</sup>. Aunque la hipertensión se define como una tensión arterial sistólica/diastólica = 140/90 mmHg, debe entenderse que la lesión en órganos blanco puede presentarse con tensiones arteriales inferiores. Por ende, debe ser apropiado un control más riguroso de la tensión arterial, particularmente ante la presencia de factores de riesgo adicionales y de enfermedad concomitante.

Las guías de tratamiento están basadas en la evidencia adquirida de grandes estudios aleatorizados, que han utilizado desenlaces de relevancia clínica, tales como eventos cardiovasculares o ACV. Los beneficios de la terapia antihipertensiva vienen de datos obtenidos de mujeres en quienes se ha demostrado que el tratamiento efectivo reduce en 38% el riesgo de ACV y en 19% la ECC<sup>107</sup>.

Las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología reconocen que el riesgo de lesión del órgano blanco se extienden a tensiones arteriales bien por debajo de 140/90 mmHg y que el verdadero umbral para el riesgo cardiovascular debe ser flexible y dependiente

del riesgo total para cada individuo (Tabla 5)<sup>101</sup>. Las guías actuales han definido cinco

### **Modificando factores de riesgo cardiovascular**

Aumentar la actividad física, suspender el cigarrillo y mantener un consumo moderado de alcohol son recomendados en las guías de 2003 de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología<sup>101</sup>. Tales medidas deben ser instigadas en todas las pacientes con tensión arterial normal alta. Mujeres con hipertensión estado I usualmente requieren intervención farmacológica, pero cambios en el estilo de vida también son importantes. Cambios en la dieta también tienen efecto favorable sobre la dislipidemia<sup>47</sup>.

Establecer cambios en los estilos de vida puede ser difícil para muchas mujeres. Los consejos sobre los beneficios del ejercicio, el ingreso a un programa para cesar el consumo de cigarrillo y/o el alcohol pueden ayudar, pero puede ser difícil mantener dichos cambios. Muchas mujeres requerirán intervención farmacológica con el uso de antihipertensivos para reducir la tensión arterial y estatinas para mejorar el perfil de lipoproteínas de baja densidad, pero las estatinas tienen solo un efecto moderado sobre el colesterol de HDL<sup>102</sup>. La prescripción cuidadosa de drogas para una terapia antihipertensiva intensiva aporta una estrategia costo – efectiva en términos del número de eventos prevenidos en pacientes con 10% de riesgo de eventos coronarios sobre cinco años<sup>103</sup>. La

terapia de reemplazo hormonal no debe ser entendida como un medio para prevenir la ECCy no debe iniciarse con ese propósito.

Punto práctico 8. Cambios en el estilo de vida e intervenciones farmacológicas deben ser introducidos en mujeres perimenopáusicas para minimizar el riesgo cardiovascular.

## Significado de la hipertensión en mujeres perimenopáusicas

En la población adulta la hipertensión es el trastorno crónico más prevalente y es debido a la hipertensión esencial en 95% de los casos. Por encima de 60 años de edad más de 80% de las mujeres son hipertensas<sup>104</sup>. Además de incrementar el riesgo de ECC y ACV, la hipertensión puede conducir a daño vascular en los riñones que eventualmente puede resultar en enfermedad renal Terminal.

La tensión arterial, si es medida cuidadosamente, es aún uno de los determinantes más poderosos y acertados del estado cardiovascular y su riesgo.<sup>105</sup> A pesar de su importancia, la hipertensión con frecuencia es subdiagnosticada. Muchos médicos no miden de manera rutinaria la tensión arterial y aquellos que lo hacen pueden no medir la tensión dentro del rango de  $\pm 3$  mmHg por fallas en el esfigmomanómetro<sup>106</sup>. Incluso si la tensión arterial alta es detectada utilizando los procedimientos corrientes y con un equipo revisado periódicamente, la condición con frecuencia queda sin tratamiento, confiando en que el paciente logre cambios en el estilo de vida o en el uso insuficiente de agentes antihipertensivos de diferentes clases terapéuticas<sup>36</sup> apartándose de las guías de manejo<sup>101</sup>. Aunque la hipertensión se define como una tensión arterial sistólica/diastólica

= 140/90 mmHg, debe entenderse que la lesión en órganos blanco puede presentarse con tensiones arteriales inferiores. Por ende, debe ser apropiado un control más riguroso de la tensión arterial, particularmente ante la presencia de factores de riesgo adicionales y de enfermedad concomitante.

Las guías de tratamiento están basadas en la evidencia adquirida de grandes estudios aleatorizados, que han utilizado desenlaces de relevancia clínica, tales como eventos cardiovasculares o ACV. Los beneficios de la terapia antihipertensiva vienen de datos obtenidos de mujeres en quienes se ha demostrado que el tratamiento efectivo reduce en 38% el riesgo de ACV y en 19% la ECC<sup>107</sup>.

Las guías de la Sociedad Europea de Hipertensión y la Sociedad Europea de Cardiología reconocen que el riesgo de lesión del órgano blanco se extienden a tensiones arteriales bien por debajo de 140/90 mmHg y que el verdadero umbral para el riesgo cardiovascular debe ser flexible y dependiente del riesgo total para cada individuo (Tabla 5)<sup>101</sup>. Las guías ac-

tuales han definido cinco niveles para la tensión arterial. Entre las categorías llamadas “normal” (120-129/80-84 mmHg) y “normal alta” (130-139/85 -89 mmHg) la incidencia acumulada de eventos cardiovasculares es mayor que la observada en individuos con control óptimo de la tensión arterial (<120/80 mmHg)<sup>108</sup>.

Alguna reducción en la tensión arterial se logra en pacientes con niveles normales altos con intervenciones en el estilo de vida<sup>109</sup>, pero estas medidas pueden ser insuficientes para lograr niveles óptimos o incluso normales. Recientemente se ha demostrado que el tratamiento farmacológico de la hipertensión alta-normal utilizando un bloqueador del receptor de la angiotensina II reduce el riesgo de hipertensión incidente<sup>110</sup>.

Punto práctico 9. La mujer perimenopáusica es progresivamente más propensa a desarrollar hipertensión y requerirá de medidas para disminuir la tensión arterial y lograr reducir la incidencia de lesión de órganos blanco. Incluso una tensión ligeramente elevada tiene riesgo y debe ser tenida en cuenta.

## Hipertensión perimenopáusica en el riesgo cardiovascular

Además de factores relacionados con el síndrome metabólico y la diabetes tipo 2, varios mecanismos a nivel molecular se han propuesto como que juegan papel en el aumento de la hipertensión que ocurre en mujeres al momento de la menopausia<sup>111</sup>. Estrés oxidativo, niveles de endotelina, actividad del sistema nervioso simpático y actividad plasmática de renina están aumentados. La disfunción endotelial resultante lleva a cambios en el tono vasomotor, la rigidez arterial, la remodelación arterial y la inflamación, lo que contribuye a la arteriosclerosis y lesión del órgano blanco<sup>112</sup>.

El sistema renina - angiotensina – aldosterona (RAAS) juega un papel central en la regulación del balance de sodio, el volumen de líquidos y la presión arterial<sup>113</sup>. La inhibición crónica a largo plazo del RAAS usando inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina, así como reduce la tensión arterial puede prevenir la mayoría de efectos deletéreos del envejecimiento del sistema cardiovascular<sup>114</sup>. La aldosterona, independiente de la angiotensina II, ha sido implicada también en la enfermedad cardiovascular<sup>115</sup>. El bloqueo del receptor de aldosterona previene la retención del control de sodio y agua con el control de la tensión arterial y puede prevenir la lesión de la fibrosis vascular, las arritmias y la fibrosis cardíaca<sup>116</sup>. El antagonista del receptor de aldosterona, espironolactona, ha demostrado reducir el riesgo de morbilidad y muerte en pacientes con insuficiencia cardíaca<sup>117</sup>. Beneficios similares se han demostrado con el antagonista del receptor de aldosterona, eplerenona, en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca congestiva pos-

terior a infarto del miocardio<sup>18</sup>. También se ha demostrado que una progestina sintética, drospirenona, es un antagonista del receptor de aldosterona con actividad antiminerlocorticoidel<sup>19</sup>.

Cuando se combina con estradiol como terapia para uso en la mujer perimenopáusica, ha demostrado tener actividad antihipertensiva: una acción única. Mayor reducción de la tensión arterial se puede lograr en una mujer posmenopáusica hipertensa que está siendo tratada con el inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, enalapril<sup>20-22</sup>. Esta acción reductora de la tensión arterial de la drospirenona también se ha demostrado en mujeres con diabetes<sup>20</sup>. Sin embargo, la drospirenona no tiene ningún efecto sobre la tensión arterial en mujeres normotensas<sup>23</sup>. Esta podría ser la terapia hormonal de elección en la mujer posmenopáusica hipertensa que requiere terapia hormonal para el manejo de síntomas de la menopausia.

Punto práctico 10. El RAAS juega un papel fundamental en el control de la tensión arterial, con la contribución tanto de la angiotensina II como de la aldosterona en prevenir la lesión sobre órganos blanco.

## Control de la hipertensión menopáusica

La probabilidad de que la tensión arterial se incremente con la terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas hipertensas es baja<sup>24</sup>. Sin embargo, la mayoría de estas mujeres requerirá terapia antihipertensiva para lograr las metas de presión sanguínea. Aunque la reducción de la tensión arterial per se es importante<sup>101</sup>, el tipo de antihipertensivo utilizado debe ser considerado. En el brazo de reducción de la presión sanguínea del estudio de desenlaces cardiacos Anglo- Escandinavo, la terapia basada en amlodipino/perindopril fue superior a aquella basada en atenolol/diurético en mujeres más que en hombres<sup>25</sup>. Sin embargo, en concordancia con muchos otros ensayos clínicos, el número de hombres fue desproporcionadamente alto, alcanzando 77%. Actitudes hacia el uso de beta-bloqueadores en hipertensión han cambiado recientemente y ahora se indican principalmente luego de infarto del miocardio y en casos de taquiarritmia más que en hipertensión. Deben ser abolidos en mujeres con riesgo elevado para síndrome metabólico y especialmente ante la presencia de diabetes tipo 2<sup>126</sup>.

Dada la actividad excesiva del RAAS al momento de la menopausia<sup>27</sup>, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y los bloqueadores del receptor de angiotensina pueden ser particularmente apropiados. Estos son los agentes de elección en individuos con diabetes y pueden prevenir o retardar el comienzo de la diabetes en individuos no diabéticos<sup>28</sup>. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, sin embargo, pueden asociarse con una incidencia elevada de tos no productiva que algunos pacientes encuentran intolerable<sup>29</sup>. El cambio a un bloqueador del receptor

de angiotensina puede aliviar este problema.

Punto práctico 11. El tratamiento de la hipertensión con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o bloqueadores del receptor de angiotensina puede ser particularmente apropiado.

## Control de la dislipidemia en la menopausia

El NCEP-ATPIII ha elaborado unas guías de manejo comprensivas para la interpretación de las anomalías de los lípidos, el seguimiento y el tratamiento en pacientes con dislipidemia<sup>46</sup>. Estas guías no abogan ninguna diferencia en el tratamiento en hombres y mujeres. Los cambios en el estilo de vida puede ser útiles, pero la mayoría de pacientes requerirá intervenciones farmacológicas, siendo las estatinas consideradas como el tratamiento de elección. La meta primaria de lípidos para la prevención de la enfermedad vascular arteriosclerótica es el lograr un colesterol de LDL de menos de 130 mg/dL con la dieta en individuos normales. El uso de una dieta y/o terapia con estatinas puede ser requerido en mujeres menopáusicas de acuerdo al grado de riesgo. Datos recientes del Estudio de Protección del Corazón (HPS) sugieren que incluso pacientes con niveles basales bajos de colesterol de LDL pueden obtener beneficio cardiovascular de la terapia con estatinas<sup>30</sup>. Simvastatina, la estatina usada en el HPS, no mostró ningún efecto benéfico sobre eventos no cardiacos como demencia o fracturas osteoporóticas.

Punto práctico 12. Las estatinas deben ser la primera línea de terapia en las estrategias preventivas de reducción de lípidos, siendo la meta aquella recomendada por el NCEP-ATPIII.

## Roles y responsabilidades sugeridos para el ginecólogo y el especialista cardiovascular en el manejo de pacientes perimenopáusicas

La aproximación agresiva a la identificación y el manejo de todos los factores de riesgo cardiovasculares es esencial para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular. Los ginecólogos deben buscar el concurso y la experiencia del especialista cardiovascular para controlar la tensión arterial, la dislipidemia y otros parámetros metabólicos que contribuyen al riesgo cardiovascular incrementado. Los ginecólogos deben remitir cualquier mujer con sospecha de enfermedad cardiovascular a un especialista cardiovascular o a un internista. En particular los ginecólogos deben ser vigilantes a la posibilidad de angina<sup>2</sup>. Las mujeres han tendido a ser referidas para pruebas diagnósticas tan solo cuando hay enfermedad avanzada, menor probabilidad de recibir prevención secundaria y a ser revascularizadas<sup>31</sup>. Esta actitud debe ser tenida en cuenta.

La terapia hormonal debe ser discutida teniendo en cuenta la prevalencia y la relevancia de los síntomas y factores de riesgo de la paciente. Cada paciente debe ser aconsejada respecto a los datos actuales sobre riesgos y beneficios percibidos de la terapia, de manera que ella pueda hacer decisiones individuales bien informadas sobre continuar o suspender el tratamiento. Dichas discusiones deben ser parte del análisis anual de riesgo-beneficio que se haga en cada paciente y en el contexto de estudios periódicos de mamografía y de cáncer genital. En cada consulta las pacientes también sopedben ser monitorizadas estrechamente para la presencia de factores de riesgo cardiovascular y la aparición de síndrome metabólico y serán aconsejadas sobre la importancia de modificar estilos de vida.

Punto práctico 13. En el manejo de la mujer perimenopáusica el cardiólogo y el ginecólogo deben trabajar conjuntamente para evaluar y controlar el riesgo cardiovascular y minimizar los síntomas vasomotores. Para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular el ginecólogo debe advertir a las pacientes acerca de la importancia de la modificación del estilo de vida. Los factores de riesgo cardiovascular deben ser manejados agresivamente.

## Diferencias de género en las respuestas al tratamiento cardiovascular

Las mujeres han sido poco representadas en los ensayos clínicos; se requieren más datos específicos de género respecto a la eficacia y la seguridad de la medicación cardiovascular. La mayoría de nuestro conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular proviene de estudios en hombres, aunque el tamaño cardíaco y cambios en la masa ventricular izquierda en respuesta a la edad y estímulos hipertróficos existen entre los sexos<sup>132</sup>. El entendimiento de las diferencias de género en la enfermedad cardiovascular es crucial para el manejo de las pacientes femeninas y para el desarrollo de nuevas opciones diagnósticas específicas de género<sup>133</sup>.

Aunque hay evidencia de diferencias de género en farmacocinética y farmacodinamia<sup>57</sup>, la eficacia y seguridad de las drogas frecuentemente son evaluadas en hombres y los resultados extrapolados a mujeres. En ensayos clínicos conducidos en los ochentas y noventas las mujeres fueron pobremente representadas: aunque ellas representan cerca del 55% de la población mundial, no más de la cuarta parte de sujetos evaluados fueron mujeres. En trabajos más recientes, este asunto ha sido parcialmente tenido en cuenta, al incrementar la proporción de mujeres reclutadas, pero la situación no es ideal. Permanece latente la necesidad de ensayos clínicos conducidos exclusivamente para mujeres o trabajos que incluyan el número de mujeres necesario para poder hacer análisis específicos de género<sup>4</sup>. Entre las mujeres, pero no en hombres, con insuficiencia cardíaca y depresión de la función

ventricular izquierda, la digoxina se asocia con un mayor riesgo de muerte por cualquier causa<sup>134</sup>. La aspirina redujo el riesgo de un complejo de eventos cardiovasculares debido a su efecto en reducir el ACV isquémico en mujeres e infarto del miocardio en hombres<sup>135</sup>.

## Conclusiones

Los datos epidemiológicos han establecido claramente un vínculo entre la menopausia y el riesgo cardiovascular incrementado. La deficiencia estrogénica, responsable de los síntomas vasomotores y urogenitales y la osteoporosis en la mujer menopáusica, es también responsable de los cambios en el metabolismo y la fisiología hacia un patrón más androide. La terapia de reemplazo hormonal, utilizando un estrógeno o una combinación de estrógeno y una progestina, ayuda a aliviar los síntomas de la menopausia pero no puede ser recomendada para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Los eventos cardiovasculares pueden ser reducidos por el manejo de los factores de riesgo. Es particularmente importante el control de la hipertensión, los lípidos y otros factores que contribuyen al síndrome metabólico. El manejo de la mujer perimenopáusica no es responsabilidad exclusiva del ginecólogo. La aproximación multidisciplinaria debe ser adoptada por el ginecólogo y no simplemente evaluar los síntomas vasomotores y urogenitales, sino también el riesgo cardiovascular de la paciente y el especialista cardiovascular debe ayudar en el tratamiento agresivo de la enfermedad con riesgo aumentado para enfermedad cardiovascular.

## Agradecimientos

Los autores desean agradecer a todos los participantes en el Programa Educativo y de Entrenamiento que se llevó a cabo en la Casa Europea del Corazón, Sofía Antipolis, Niza entre el 12 y el 13 de mayo de 2006 por sus discusiones estimulantes que ayudaron a formar la base de este documento de consenso.

Conflictos de interés: P.C. reporta haber servido como consultor a Eli Lilly, Berlexo, Marck, Pantharei y Pfizer, haber cobrado honorarios por conferencias para Berlex, Meck, Pfizer, Novo Nordisk y Organon, concesiones de sopedben te de Eli Lilly, Organon y Merck. J.S. ha sido patrocinado por compañías farmacéuticas para hablar públicamente sobre la terapia de reemplazo hormonal – tanto a favor como en contra. J.S. recibió concesiones de compañías farmacéuticas que tienen y que no tienen productos de reemplazo hormonal y de fuentes comerciales, consejos de investigación y organizaciones para conducir investigación en reemplazo hormonal.

## Referencias

1. Mosca L, Jones WK, King KB, Ouyang P, Redberg RF, Hill MN. Awareness, perception, and knowledge of heart disease

- risk and prevention among women in the United States. American Heart Association Women's Heart Disease and Stroke Campaign Task Force. *Arch Fam Med* 2000; 9: 506-515.
2. Weisz D, Gusmano MK, Rodwin VG. Gender and the treatment of heart disease in older persons in the United States, France, and England: a comparative, populationbased view of a clinical phenomenon. *Gen Med* 2004; 1: 29-40.
  3. Peterson S, Peto V, Rayner M, Luengo- Fernandez R, Gray A. *European Cardiovascular Disease Statistics*. 2nd ed. London: British Heart Foundation; 2005.
  4. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Jonsson B, Schenck-Gustafsson K, Tendera M. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 994-1005.
  5. Benagiano G, Farris M. Why a consensus conference on hormone replacement therapy and the cardiovascular system? *Maturitas* 2004; 47: 245-253.
  6. Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW, Birkhauser M, Brincat MP, Gambacciani M, Genazzani AR, Limpaphayom KK, O'Neill S, Palacios S, Pines A, Siseles N, Tan D, Burger HG, Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. *Climacteric* 2004; 7: 333-337.
  7. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system: Lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1741-1753.
  8. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000. *Circulation* 2004; 109: 1101-1107.
  9. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary- event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1547-1557.
  10. Simon T, Mary-Krause M, Cambou JP, Hania G, Gueret P, Lablanche JM, Blanchard D, Genes N, Danchin N, USIC Investigators. Impact of age and gender on in-hospital and late mortality after acute myocardial infarction: increased early risk in younger women: results from the French nation-wide USIC registries. *Eur Heart J* 2006; 27: 1282-1288.
  11. Simon T, Mary-Krause M, Funck-Brentano C, Jaillon P. Sex differences in the prognosis of congestive heart failure: results from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS II). *Circulation* 2001; 103: 375- 380.
  12. Reunanen A, Suhonen O, Aromaa A, Knekt P, Pyorala K. Incidence of different manifestations of coronary heart disease in middleaged Finnish men and women. *Acta Med Scand* 1985; 218: 19-26.
  13. Lerner DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986; 111: 383-390.
  14. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005; 293: 477-484.
  15. Senoz S, Direm B, Gulekli B, Gokmen O. Estrogen deprivation, rather than age, is responsible for the poor lipid profile and carbohydrate metabolism in women. *Maturitas* 1996; 25: 107-114.
  16. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005; 365: 217-223.
  17. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a metaanalysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903-1913.
  18. Women and smoking: a report of the Surgeon General. Executive summary. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51: i-iv.
  19. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316: 1043-1047.
  20. Castelli WP. Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology, and risk among users of oral contraceptives who smoke. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: S349-S356.
  21. Goldbaum GM, Kendrick JS, Hogelin GC, Gentry EM. The relative impact of smoking and oral contraceptive use on women in the United States. *JAMA* 1987; 258: 1339- 1342.
  22. Rangemark C, Benthin G, Granstrom EF, Persson L, Winell S, Wennmalm A. Tobacco use and urinary excretion of

- thromboxane A2 and prostacyclin metabolites in women stratified by age. *Circulation* 1992; 86: 1495-1500.
23. Dotevall A, Rangeark C, Erikssib E, Kutti J, Wadenvik H, Wennmalm A. Cigarette smoking increases thromboxane A2 formation without affecting platelet survival in young healthy females. *Thromb Haemost* 1992; 68: 583-588.
  24. Kalra VK, Ying Y, Deemer K, Natarajan R, Nadler JL, Coates TD. Mechanism of cigarette smoke condensate induced adhesion of human monocytes in cultured endothelial cells. *J Cell Physiol* 1994; 160: 154-162.
  25. Fruzzetti F, Ricci C, Fioretti P. Haemostasis profile in smoking and nonsmoking women taking low-dose oral contraceptives. *Contraception* 1994; 49: 579-592.
  26. WHO Collaborative Study of Cardiovascular Disease, Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997; 349: 1202-1209.
  27. Keeling D. Combined oral contraceptives and the risk of myocardial infarction. *Ann Med* 2003; 35: 413-418.
  28. Mant J, Painter R, Vessey M. Risk of myocardial infarction, angina and stroke in users of oral contraceptives, an updated analysis of a cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 890-896.
  29. Jonsdottir LS, Sigfusson N, Gudnason V, Sigvaldason H, Thorgeirsson G. Do lipids, blood pressure, diabetes, and smoking confer equal risk of myocardial infarction in women as in men? The Reykjavik Study. *J Cardiovasc Risk* 2002; 9: 67-76.
  30. De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Manger Cats V, Orth-Gomer K, Perk J, Pyorala K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D, Third Joint Task Force of European, Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003; 24: 1601-1610.
  31. Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R, Future Forum Editorial Board. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis* 2003; 168: 195-211.
  32. Forouhi NG, Merrick D, Goyder E, Ferguson BA, Abbas J, Lachowycz K, Wild SH. Diabetes prevalence in England, 2001—estimates from an epidemiological model. *Diabet Med* 2006; 23: 189-197.
  33. Ding EL, Song Y, Malik vs, Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 1288-1299.
  34. Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido- Franco M, Bonifacio E, Ziegler AG. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2006; 55: 792-797.
  35. World Health Organization. Prevention of diabetes. Report of the WHO study group. Technical Series 844. Geneva: WHO; 2004.
  36. DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and noncardiovascular diseases? *Diabetes Care* 2003; 26: 688-696.
  37. Hasdai D, Porter A, Rosengren A, Behar S, Boyko V, Battler A. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1466-1469.
  38. EUROASPIRE I, II Group. European Action on Secondary Prevention by Intervention to Reduce Events. Clinical reality of coronary prevention guidelines: a comparison of EUROASPIRE and II in nine countries. *Lancet* 2001; 357: 995-1001.
  39. Kanaya AM, Grady D, Barrett-Connor E. Explaining the sex difference in coronary heart disease mortality among patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1737-1745.
  40. Sprafka JM, Burke GL, Folsom AR, McGovern PG, Hahn LP. Trends in prevalence of diabetes mellitus in patients with myocardial infarction and effect of diabetes on survival. The Minnesota Heart Survey. *Diabetes Care* 1991; 14: 537-543.
  41. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: metaanalysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332: 73-78.
  42. Pyorala K, Lehto S, De Bacquer D, De Sutter J, Sans S, Keil U, Wood D, De Backer G, EUROASPIRE I Group;

- EUROASPIRE II Group. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 2004; 47: 1257-1265.
43. Guthrie JR, Dennerstein L, Taffe JR, Lehert P, Burger HG. The menopausal transition: a 9-year prospective population-based study. The Melbourne Women's Midlife Health Project. *Climacteric* 2004; 7: 375-389.
44. Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2694-2703.
45. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome – a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23: 469-480.
46. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-438.
47. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
48. Assmann G, Cullen P, Schulte H. The Munster Heart Study (PROCAM). Results of follow-up at 8 years. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl. A): A2-A11.
49. Kaaja RJ, Poyhonen-Alho MK. Insulin resistance and sympathetic overactivity in women. *J Hypertens* 2006; 24: 131-141.
50. Kaaja R, Laivuori H, Pulkki P, Tikkanen MJ, Hiilesmaa V, Ylikorkala O. Is there any link between insulin resistance and inflammation in established preeclampsia? *Metabolism* 2004; 51: 1433-1435.
51. Haukkamaa L, Salminen M, Laivuori H, Leinonen H, Hiilesmaa V, Kaaja R. Risk for subsequent coronary artery disease after preeclampsia. *Am J Cardiol* 2004; 93: 805-808.
52. Bernstein MS, Morabia A, Sloutkis D. Definition and prevalence of sedentarism in an urban population. *Am J Public Health* 1999; 89: 862-867.
53. Castelo-Branco C, Blumel JE, Roncagliolo ME, Haya J, Bolf D, Binfa L, Tacia X, Colodron M. Age, menopause and hormone replacement therapy influences on cardiovascular risk factors in a cohort of middleaged Chilean women. *Maturitas* 2003; 45: 205-212.
54. Lukkarinen H, Hentinen M. Assessment of quality of life with the Nottingham Health Profile among women with coronary heart disease. *Heart Lung* 1998; 27: 189-199.
55. Barford A, Dorling D, Davey-Smith G, Shaw M. Life expectancy: women now on top everywhere. *BMJ* 2006; 332: 808.
56. United Nations. Population aging. [www.un.org/esa/population/publications/aging99](http://www.un.org/esa/population/publications/aging99) (1999).
57. Anderson GD. Sex and racial differences in pharmacological response: where is the evidence? *Pharmacogenetics, pharmacokinetics, and pharmacodynamics. J Womens Health (Larchmt)* 2005; 14: 19-29.
58. Burger HG, Dudley EC, Robertson DM, Dennerstein L. Hormonal changes in the menopause transition. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 257-275.
59. Buckler H. The menopause transition: endocrine changes and clinical symptoms. *J Br Menopause Soc* 2005; 11: 61-65.
60. Zichella L. Clinical management of the menopausal woman. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993; 38(Suppl. 1): 15-22.
61. Baum LW. Sex, hormones, and Alzheimer's disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005; 60: 736-743.
62. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on wellbeing. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 772-780.
63. Kronenberg F. Hot flushes: phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Exp Gerontol* 1994; 29: 319-336.
64. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, Cauley JA, Lin F, Stuenkel CA, Stefanick ML, Pickar JH. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 1209-1218.
65. Schurmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric* 2004; 7: 189-196.
66. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller

- J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057-2071.
67. Vanwesenbeeck I, Vennix P, van de Wiel H. 'Menopausal symptoms': associations with menopausal status and psychosocial factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001; 22: 149-158.
68. Derman RJ, Dawood MY, Stone S. Quality of life during sequential hormone replacement therapy—a placebo-controlled study. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1995; 40: 73-78.
69. Col NF, Weber G, Stiggelbout A, Chuo J, D'Agostino R, Corso P. Shortterm menopausal hormone therapy for symptom relief: an updated decision model. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1634-1640.
70. Badia X, Diez-Perez A, Lahoz R, Lizan L, Nogues X, Iborra J. The ECOS-16 questionnaire for the evaluation of health related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis. *Health Qual Life Outcomes* 2004; 2: 41.
71. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
72. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1976; 85: 447-452.
73. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, De Simone L, Orlandi R, Genazzani AR. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas* 2001; 39: 125-132.
74. Ferrannini E. Physiological and metabolic consequences of obesity. *Metabolism* 1995; 44: 15-17.
75. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321: 698-699.
76. Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003- 2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res* 2005; 28: 385-407.
77. Lindheim SR, Buchanan TA, Duffy DM, Vijod MA, Kojima T, Stanczyk FZ, Lobo RA. Comparison of estimates of insulin sensitivity in pre- and postmenopausal women using the insulin tolerance test and the frequently sampled intravenous glucose tolerance test. *J Soc Gynecol Investig* 1994; 1: 150-154.
78. Samsioe G. HRT and cardiovascular disease. *Ann NY Acad Sci* 2003; 997: 358-372.
79. Eilertsen AL, Hoibraaten E, Os I, Andersen TO, Sandwich L, Sandset PM. The effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on C-reactive protein levels and other inflammatory markers in women with high risk of thrombosis. *Maturitas* 2005; 52: 111-118.
80. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289: 3243-3253.
81. Kuhl H. Breast cancer risk in the WHI study: the problem of obesity. *Maturitas* 2005; 51: 83-97.
82. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, Lane DS, Hubbell FA, Assaf AR, Sarto GE, Schenken RS, Yasmeen S, Lessin L, Chlebowski RT. Effects of conjugated equine estrogen on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-1657.
83. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Hoes MD, Willett WC, Colditz GA. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166: 1027-1032.
84. Sullivan JM, El Zeky F, Vander ZR, Ramanathan KB. Effect on survival of estrogen replacement therapy after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1997; 79: 847- 850.
85. Shlipak MG, Angeja BG, Go AS, Frederick PD, Canto JG, Grady D. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 104: 2300-2304.
86. Dias AR Jr, Melo RN, Gebara OC, D'Amico EA, Nussbacher A, Halbe HW, Pinotti JA. Effects of conjugated equine

- estrogens or raloxifene on lipid profile, coagulation and fibrinolysis factors in postmenopausal women. *Climacteric* 2005; 8: 63-70.
87. Clarkson TB. Progestogens and cardiovascular disease. A critical review. *J Reprod Med* 1999; 44: 180-184.
  88. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, Trevisan M, Black HR, Heckbert SR, Detrano R, Strickland OL, Wong ND, Crouse JR, Stein E, Cushman M, Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349: 523-534.
  89. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S, Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
  90. Hsia J, Langer RD, Manson JE, Kuller L, Johnson KC, Hendrix SL, Pettinger M, Heckbert SR, Greep N, Crawford S, Eaton CB, Kostis JB, Caralis P, Prentice R, Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006; 166: 357-365.
  91. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Womens Health* 2006; 15: 35-44.
  92. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, Sidney S, Rosendaal FR, Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-1580.
  93. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ, WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003; 289: 2673-2684.
  94. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.
  95. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
  96. Bartys S, Baker D, Lewis P, Middleton E. Inequity in recording of risk in a local population-based screening programme for cardiovascular disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12: 63-67.
  97. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, Myers M, Padfield P, Palatini P, Parati G, Pickering T, Redon J, Staessen J, Stergiou G, Verdecchia P, European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. *J Hypertens* 2005; 23: 697-701.
  98. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM, SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
  99. Marshall T. Coronary heart disease prevention: insights from modeling incremental cost effectiveness. *BMJ* 2003; 327: 1264-1268.
  100. McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimaki I. Incidence and prognostic significance of stable angina pectoris among woman and men. *JAMA* 2006; 295: 1404-1411.
  101. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension—European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*

- 2003; 21: 1011-1053.
102. Hersberger M, von Eckardstein A. Modulation of high-density lipoprotein cholesterol metabolism and reverse cholesterol transport. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 170: 537-561.
  103. Marshall T. Coronary heart disease prevention: insights from modeling incremental cost effectiveness. *BMJ* 2003; 327: 1264.
  104. Hajjar I, Kotchen TA. Trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in the United States, 1988-2000. *JAMA* 2003; 290: 199-206.
  105. Messerli F, White WB, Staessen JA. If only cardiologists did properly measure blood pressure: blood pressure recordings in daily practice and clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 2201-2003.
  106. Coleman AJ, Steel SD, Ashworth M, Vowler SL, Shennan A. Accuracy of the pressure scale of sphygmomanometers in clinical use within primary care. *Blood Press Monit* 2005; 10: 181-188.
  107. MacMahon S, Rodgers A. Blood pressure, antihypertensive treatment and stroke risk. *J Hypertens* 1994; 12(Suppl.): S5-S14.
  108. Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2001; 345: 1291-1297.
  109. Svetkey LP. Management of prehypertension. *Hypertension* 2005; 45: 1056-1061.
  110. Julius S, Nesbitt SD, Egan BM, Weber MA, Michelson EL, Kaciroti N, Black HR, Grimm RH Jr, Messerli FH, Oparil S, Schork MA, Trial of Preventing Hypertension (TROPHY) Study Investigators. Feasibility of treating prehypertension with an angio tensin-receptor blocker. *N Engl J Med* 2006; 354: 1685-1697.
  111. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 918-923.
  112. Kass DA. Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. *Hypertension* 2005; 46: 185-193.
  113. Hall JE, Guyton AC, Coleman TG, Mizelle HL, Woods LL. Regulation of arterial pressure: role of pressure natriuresis and diuresis. *Fed Proc* 1986; 45: 2897-2903.
  114. Basso N, Paglia N, Stella I, de Cavanagh EM, Ferder L, del Rosario Loes AM, Inserra F. Protective effect of the inhibition of the renin-angiotensin system on aging. *Regul Pept* 2005; 128: 247-252.
  115. Duprez D, De Buyzere M, Rietzschel ER, Clement DL. Aldosterone and vascular damage. *Curr Hypertens Rep* 2000; 2: 327-334.
  116. Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 663-670.
  117. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
  118. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321.
  119. Krattenmacher R. Drospirenone: pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception* 2000; 62: 29-38.
  120. Preston RA, Alonso A, Panzitta D, Zhang P, Karara AH. Additive effect of drospirenone/ 17-beta-estradiol in hypertensive postmenopausal women receiving enalapril. *Am J Hypertens* 2002; 15: 816-822.
  121. Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris G, Norris PM, Hanes V. Effects of drospirenone/ 17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens* 2005; 18: 797-804.
  122. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of drospirenone with 17-beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005; 112: 1979-1784.
  123. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, Hanes V, Glant MD, Bitterman P, Kempson RL. Long-term safety of drospirenoneestradiol for hormone therapy: a randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause* 2005; 12: 716-727.
  124. Mueck AO, Seeger H. Effect of hormone therapy on BP in normotensive and hypertensive postmenopausal women. *Maturitas* 2004; 49: 189-203. 125. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Ostergren J, ASCOT

- Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
126. Holcomb SS. Selection of antihypertensive agents in patients with risk for diabetes. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7: 461-465.
127. Reckelhoff JF, Fortepiani LA. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 918-923.
128. Ibrahim MM. RAS inhibition in hypertension. *J Hum Hypertens* 2006; 20: 101-108.
129. Lee YJ, Chiang YF, Tsai JC. Severe non-productive cough and cough induced stress urinary incontinence in diabetic postmenopausal women treated with ACE inhibitor. *Diabetes Care* 2000; 23: 427-428.
130. MRC/BHF Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering therapy of antioxidant vitamin supplementation in a wide range of patients at increased risk of coronary heart disease death: early safety efficacy experience. *Eur Heart J* 1999; 20: 725-741.
131. Daly C, Clemens F, Lopez Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Danchin N, Delahaye F, Gitt A, Julian D, Mulcahy D, Ruzyllo W, Thygesen K, Verheugt F, Fox KM, Euro Heart Survey Investigators. Gender differences in the management and clinical outcome of stable angina. *Circulation*. 2006; 113: 490-498.
132. Hayward CS, Kelly RP, Collins P. The roles of gender, the menopause and hormone replacement on cardiovascular function. *Cardiovasc Res* 2000; 46: 28-49.
133. Stramba-Badiale M, Priori SG. Genderspecific prescription for cardiovascular diseases? *Eur Heart J* 2005; 26: 1571-1572.
134. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sexbased differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403-1411.
135. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006; 295: 306-613.

## MENOPAUSIA AL DIA

### Menos calcificaciones en las arterias coronarias de las mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos a edad temprana: el estudio WHI Coronary –Artery Study

For the WHI and WHI-CACS Investigators. *Estrogen therapy and coronary-artery calcification. N Engl J Med* 2007; 356: 2591-2602.

MANSON JE, ALLISON MA, ROSSOUW JE, ET AL.

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.

#### Nivel de Evidencia: I

Las mujeres que usan estrógenos a edades más tempranas en la posmenopausia tienen menos ateromas calcificados que las mujeres similares que no usan estrógenos, según hallazgos de este subestudio del Women's Health Initiative (WHI).

Entre mujeres de 50 a 59 años al momento de la randomización en estudio del WHI de estrógenos equinos conjugados EEC (0.625 mg/ día) hubo menos placa calcificada en las arterias coronarias en aquellas que recibieron EEC que en las que recibieron placebo. Los investigadores del WHI Coronary-Artery Calcium Study (CACS) realizaron una tomografía computarizada de rayo electrónico o multicorte del corazón en 1.064 mujeres para medir sus placas calcificadas. La imagen fue hecha en un promedio de 7.4 años después del tratamiento y 1.3 años después de que terminó el estudio original, cuando las mujeres habían alcanzado un promedio de edad de 64.8 años. La intención del estudio fue examinar la relación entre la terapia de estrógenos (TE) y la prevalencia y extensión de la placa calcificada en las arterias coronarias de mujeres posmenopáusicas más jóvenes.

Los puntajes de calcio de las arterias coronarias se agruparon como 0 para no calcificación, 1 o menos de 10 para calcificación mínima, 10 a 100 para calcificación leve, de 101 a 300 para calcificación moderada y más de 300 para calcificación extensa. Se realizó un análisis múltiple; el análisis primario fue realizado con y sin ajustes para múltiples variables. El análisis secundario se restringió a mujeres con adherencia de

al menos el 80% por al menos cinco años. No hubo diferencias significantes entre el grupo ET y el de placebo, incluyendo el estado de riesgo coronario.

El puntaje promedio fue de 83.1 para mujeres que recibieron EEC y 123.1 entre las que recibieron placebo ( $p=0.02$ , test de Kruskal-Wallis); los percentiles 50, 60, 75 y 90 para puntajes fueron 0, 3, 43, y 452 para el grupo de EEC y 0, 17, 84, y 689 para el grupo placebo. En un análisis de la prevalencia de calcificación en la arteria coronaria los RR para puntajes de más de 0, 10 o más, y 100 o más para aquellas que reciben EEC comparadas con el placebo fue de 0.78 (IC 95%, 0.58-1.040), 0.74 (IC 95% 0.55-0.99) y 0.69 (IC 95%, 0.48- 0.98) respectivamente. En el grupo adherente al tratamiento al menos 80% del tiempo, los RR para aquellas que tomaron EEC comparadas con el placebo fueron 0.64 ( $p=0.01$ ), 0.55 ( $p=0.001$ ), y 0.46 ( $p=0.001$ ). Las mujeres que recibieron EEC tenían una relación multivariable de RR de 0.58 ( $p=0.03$ ) para calcificación de arteria coronaria extensiva (puntaje mayor de 300). En las mujeres con al menos 80% de adherencia tuvo una relación multivariable de RR de 0.39 ( $p=0.004$ ).

Las fumadoras pasadas o presentes, hipertensión, altos niveles de colesterol y diabetes predijeron los elevados puntajes de calcio; sin embargo, estos factores de riesgo no alteraron significativamente la relación entre los puntajes de calcificación de arteria coronaria y el uso de EC, notó el estudio.

Comentario. El estudio WHI-CACS agrega a la creciente evidencia que las mujeres que inician terapia hormonal en la proximidad de la menopausia tienen una reducida enferme-

dad cardíaca por arteriosclerosis coronaria<sup>1-3</sup>. El WHI-CACS es robusto y con una medida directa de calcio, un componente de la arteriosclerosis, provee una mirada en otro mecanismo por el cual la TE reduce la enfermedad cardíaca coronaria (ECC)<sup>4</sup>. Es importante notar que el efecto de la TE fue mayor en las mujeres que fueron las que más se adhirieron a la terapia, indicando que el efecto de la TE en la reducción del calcio de la arteria coronaria es inequívoco y consistente con la gran cantidad de evidencia de que la TE reduce la arteriosclerosis, la ECV y la mortalidad total en mujeres menores de 60 años<sup>1-3</sup>.

El WHI-CACS nos da una información importante acerca del efecto terapéutico de la TE que no ha sido vista en ninguna otra intervención de enfermedad arterial coronaria EAC: la reducción del calcio arterial coronario, un componente del estado tardío de la lesión aterosclerótica. Por muchos años se ha formulado la hipótesis que el calcio dentro de las placas arterioscleróticas es inmutable. Por ejemplo, en una intervención randomizada de uno a cuatro años, una terapia agresiva para bajar los lípidos falla en la disminución de la acumulación de calcio arterial<sup>5-7</sup>.

Los estrógenos tienen efectos en el metabolismo del calcio a nivel de la pared arterial que podría incidir en su habilidad única de reducir el contenido de calcio de las placas arterioscleróticas<sup>8,9</sup>.

Entonces, ¿cuál es el estado actual de datos para mujeres menores de 60 años que inician TE?

Relativo al placebo, los EEC reducen la ECV en el 37% (once eventos CV menos/10.000 mujeres/año de TE)<sup>10</sup>, ACV en 11% (dos ACV menos/10.000 mujeres/año de TE)<sup>10</sup>, nuevos casos de diabetes mellitus en 12% (14 casos menos/10.000 mujeres/año de TE)<sup>11</sup>, fracturas óseas el 30% (56 fracturas menos/10.000 mujeres/año de TE)<sup>12</sup>, cáncer de mama en 18% (ocho cánceres de mama menos por 10.000 mujeres/año)<sup>13</sup> y mortalidad total en 29%<sup>11</sup> menos muertes menos/10.000 mujeres año de TE<sup>10</sup>. De forma similar al caso del calcio arterial coronario, la reducción en cáncer de mama fue el más grande (33% de reducción) y estadísticamente significativa en mujeres que fueron al menos 80% adherentes con la TE (RR, 0.67; IC 95%, 0.47-0.97)<sup>13</sup>. Aunque el riesgo total para eventos de trombosis venosa (TEV) (trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar) es bajo con TE (ocho casos adicionales/10.000 mujeres/año), es aún más raro en mujeres de menos de 60 años (cuatro casos adicionales/10.000 mujeres/año de TE)<sup>14</sup>. Aún no es claro si la trombosis venosa profunda reportada en el WHI fue por encima o por debajo de la rodilla. Debería enfatizarse que los riesgos de TEV de EC son similares a los de otras medicaciones comúnmente usadas<sup>3</sup>.

Como lo indican los datos anteriores, el WHI confirma 40 años de datos observacionales consistentes de que las mujeres que inician la TE cerca a la menopausia tienen una reducción significativa en la mortalidad y en la ECV. Además,

el WHI ha mostrado que la TE reduce el riesgo de cáncer de mama similarmente a los SERMs<sup>15</sup> y que el riesgo en general asociado con la TE es raro<sup>3</sup>. Los riesgos en mujeres de menos de 60 años de edad que inician TE cerca de la menopausia no son mayores que el de otras medicaciones usadas para la prevención primaria de ECV en las mujeres<sup>3</sup>.

Contrario a la evidencia, algunos mantienen que la TE no debería ser usada para prevenir la ECV. En este aspecto, es importante comparar los efectos de los reductores de los lípidos con los de la TE<sup>3</sup>. En un meta-análisis de estudios controlados randomizados, se ha visto que la terapia reductora de lípidos no reduce significativamente la ECV (RR, 0.89; IC 95%, 0.69-1.09) en mujeres y no cambia la mortalidad (RR, 0.95; IC 95% 0.62-1.46)<sup>16</sup>.

Por otra parte, los reductores de lípidos más usados, las estatinas, tienen un riesgo de cáncer de mama similar del reportado por los estrógenos más las progestinas en el WHI<sup>3</sup>. Similarmente los medicamentos reductores de lípidos. La TE reduce la progresión de la arteriosclerosis subclínica medida por el grosor de la intima media de la carótida en mujeres sin evidencia clínica de enfermedad arterial coronaria CAD<sup>17</sup>. Adicionalmente, diferente a la terapia reductora de lípidos, la TE reduce el calcio de la arteria coronaria<sup>4</sup>. La progresión del grosor de la intima media de la arteria coronaria<sup>18</sup> y el calcio de la arteria coronaria son predictivos de futuros eventos clínicos cardiovasculares.

Con el perfil de bajo riesgo y la habilidad de reducir la arteriosclerosis (incluyendo únicamente calcio), la ECV y la mortalidad total en mujeres de edad menor de 60 años, la pregunta es ahora ¿por qué persiste la resistencia a recomendar la TE como terapia preventiva de la ECV? La única razón dada por los investigadores del WHI que los efectos adversos de la TE se incrementan con la edad de las mujeres. Sin embargo, este argumento se puede hacer para todas las terapias puesto que no se ha estudiado la prevención de ECV en décadas en estudios bajo condiciones randomizadas y controlada; irónicamente, la TE ha sido una de las mayores.

La asunción hecha por los investigadores del WHI —que el inicio de la TH en mujeres jóvenes cerca de la menopausia podría resultar en un aumento de riesgo en las mujeres mientras las mujeres envejecen— es completamente insustancial y, de hecho, contradice la literatura. Por ejemplo, aun cuando la arteriosclerosis progresa usando los medicamentos reductores de lípidos, no hay evidencia de que la terapia continua con reductores lipídicos aumente los eventos mientras el paciente envejece, como los autores asumen que puede pasar con la TH. De hecho, toda la evidencia disponible indica cómo el paradigma de prevención indica todo lo opuesto: el inicio temprano de la prevención provee mayores beneficios a largo plazo. El WHI, otros estudios y los estudios observacionales demuestran tendencia significativa en la reducción de eventos de ECV y mortalidad total con el tiempo, indicando beneficios con la duración de la terapia<sup>1-3</sup>.

La evidencia para el papel preventivo de la TE en mujeres posmenopáusicas es más fuerte que nunca.

El WHI no solo confirmó lo que ha sido conocido acerca de los efectos benéficos de la TE en los estudios observacionales sino que ha indicado claramente la seguridad de la TE bajo condiciones randomizadas y controladas.

Nuevos estudios como el Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) iniciado por el National Institute of Aging, que ha sido diseñado y específicamente dirigido “a la hipótesis de la iniciación temprana”<sup>1-3</sup>, promete darnos posteriores datos acerca de los efectos de TE en mujeres menopáusicas jóvenes<sup>20</sup>.

Mientras se demuestre lo contrario, las mujeres y los cuidadores de la salud pueden sentirse tranquilos de que los datos acumulados –incluyendo los del WHI– indican que la TH, en particular los EEC solos, son seguros y efectivos en la reducción del ECV y la mortalidad total en mujeres que inician la TE cerca del inicio de la menopausia.

Howard N. Hodis, MD  
Harry J. Bauer and Dorothy Bauer Rawlins  
Professor of Cardiology  
Professor of Medicine and Preventive Medicine  
Professor of Molecular Pharmacology and Toxicology  
Director, Atherosclerosis Research Unit  
Keck School of Medicine  
University of Southern California  
Los Angeles, CA

## Referencias

1. Hodis HN, Mack WJ. Randomized controlled trials and the effects of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular disease: facts, hypotheses and clinical perspective. In: Lobo RA, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman*, 3rd ed. Philadelphia, PA:Elsevier. 2007, in press.
2. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: making sense of the evidence. *Curr Cardiovasc Risk Reports* 2007; 1: 138-147.
3. Hodis HN, Mack WJ. Postmenopausal hormone therapy in clinical perspective. *Menopause* 2007; 14: 1-14.
4. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. Estrogen therapy and coronary artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-2602.
5. Arad Y, Spadaro LA, Roth M, et al. Treatment of asymptomatic adults with elevated coronary calcium scores with atorvastatin, vitamin C and vitamin E. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 166-172.
6. Schmermund A, Achenbach S, Budde T, et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2006; 113: 427-437.
7. Raggi P, Davidson M, Callister TQ, et al. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: beyond endorsed lipid lowering with EBT scanning (BELLES). *Circulation* 2005; 112: 563-571.
8. Christian RC, Harrington S, Edwards WD, Oberg AL, Fitzpatrick LA. Estrogen status correlates with the calcium content of coronary atherosclerotic plaques in women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1062-1067.
9. Christian RC, Liu PY, Harrington S, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA. Intimal estrogen receptor (ER) b, but not ER a expression, is correlated with coronary calcification and atherosclerosis in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2713-2720.
10. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.
11. Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomized trial. *Diabetologia* 2006; 49: 459-468.
12. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.
13. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006; 295: 1647-1657.
14. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogens in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006; 166: 772-780.
15. Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, et al. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006; 355: 125-137.

16. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004; 291: 2243-2252.
17. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. Estrogen in the prevention of atherosclerosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2001; 135: 939-953.
18. Hodis HN, Mack WJ, LaBree L, et al. The role of carotid arterial intima-media thickness in predicting clinical coronary events. *Ann Intern Med* 1998; 128: 262-269.
19. Greenland P, Labree L, Azen SP, et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals. *JAMA* 2004; 291: 210- 215.
20. Clinical trials web site, ELITE: Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (NCT00114517). Available at: <http://www.clinicaltrials.gov>. Accessed June 25, 2007.

## MENOPAUSIA AL DIA

### El uso premenopáusico de hormonas aumentó el riesgo de cáncer de mama

*Age and menopausal effects of hormonal birth control and hormone replacement therapy in relation to breast cancer risks. Am J Epidemiol 2007; 165: 1187-1198.*

SHANTAKUMAR S, TERRY MB, PAYKIN A, ET AL.

#### Nivel de Evidencia: II-2

El tiempo de uso de hormonas exógenas – hormonas anticonceptivas (HA) o terapia hormonal menopáusica (TH)– puede influir en el riesgo de cáncer de mama, con riesgo elevado visto con el uso de TH antes de la menopausia, especialmente durante la perimenopausia. Sin embargo, la elevación del riesgo se disipa en el tiempo después de la menopausia de acuerdo al análisis de los datos del Long Island Breast Cancer Study Project, un estudio poblacional de casos y controles de la incidencia de cáncer de mama conducido desde agosto de 1996 hasta julio de 1997. El estudio examinó los efectos de las hormonas exógenas sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres en subgrupos de cierta edad y menopausia para determinar si las mujeres tenían más susceptibilidad de efectos deletéreos en ciertos momentos del curso de la vida. El estudio incluyó mujeres de estatus menopáusico conocido, entre 20 y 98 años de edad (1.478 casos; 1.493 controles), e incluyó números comparables de participantes jóvenes y viejos.

Los casos eran nuevos casos de cáncer de mama; los controles se aparearon por edad. A las mujeres se les dio un cuestionario estructurado que buscaba información sobre factores de riesgo de cáncer de mama, incluyendo baja paridad, poca lactancia, edad tardía del primer hijo e historia familiar. Las mujeres también contestaban preguntas acerca de uso de HBC y TH, incluyendo píldoras, inyecciones, implantes, parches, cremas vaginales o supositorios.

La duración total de uso, tiempo desde el último uso, edad al primer uso, tiempo desde el primer uso y uso reciente fueron determinados. A las mujeres se les preguntó también sobre histerectomía, ooforectomía, estado menopáusico y uso de cigarrillo. Las mujeres se estratificaron en tres grupos: premenopáusicas (n= 968), posmenopáusicas por debajo de 65 años (n= 1045) y postmenopáusicas de 65 años o más (n = 958). Varios factores potenciales de confusión se analizaron por regresión logística.

Las mujeres premenopáusicas tenían un aumento del riesgo con el uso de PCN (píldoras para control de la natalidad) (RR 1.37; IC 95% 1.04- 1.81) o TH (RR 1.81; IC 95%, 1.17-2.81) y el riesgo fue mayor en las mujeres con combinación de PCN y TH (RR, 2.59; IC 95% 1.50-4.46) con el uso a largo plazo de TH ( 13-60 meses; RR, 3.93; IC 95%, 1.43-

10.84) o con estrógenos más progestina (TEP; RR, 3.51; IC 95%, 1.45-8.49).

El riesgo de cáncer de mama también se incrementó en estas mujeres con el aumento de la duración de la PCN (p para tendencia de 0.03) y aumento de la edad de primer uso de PCN (p, para tendencia de 0.01). Entre la mujeres premenopáusicas usuarias actuales o recientes de PCN (=5 años) aumentó el riesgo (RR, 1.61; IC 95%, 1.01-2.57) comparada con usuarias anteriores (RR, 1.31; IC 95%, 0.98-1.75).

Las mujeres premenopáusicas que fueron mayores cuando iniciaron la TH (43-53 años) tenían tres veces más aumento del riesgo (RR, 3.38; IC 95% 1.17-9.79).

En contraste, las mujeres posmenopáusicas por debajo de 65 años, quienes no habían usado nunca TH, tenían sólo una ligera elevación del riesgo (RR, 1.12; IC 95%, 0.88-1.44).

Hubo un modesto aumento en el riesgo en las mujeres con más de cinco años de uso de TH (RR, 1.41; IC 95%, 1.00-1.99). Los efectos deletéreos no se sostuvieron con el envejecimiento de la mujer. Los RR fueron alrededor de cero para PCN y TH en mujeres de 65 años o más.

las mujeres por encima de 65 años tenían algo elevado el riesgo con TEP (RR, 1.56; IC 95%, 0.80-3.079). Inesperadamente y en contraste con el Women´s Health Initiative (WHI), no hubo asociación entre el riesgo de cáncer de mama y el uso de TEP en las mujeres posmenopáusicas por encima de 65 años.

**Comentarios.** Que haya una relación entre anticonceptivos orales (AO) o TH y riesgo de cáncer de mama, causa preocupación entre las mujeres y los médicos. Sin embargo, los hallazgos en este estudio casos-controles de que el uso de AO se asocia con un riesgo elevado de cáncer de mama en premenopáusicas contrasta con aquellas publicaciones importantes basadas en números de participantes sustancialmente mayor que los analizados en el estudio de Long Island.

El reanálisis mezclado de Oxford en 1996, de más de 53.000 mujeres con cáncer de mama y 100.000 mujeres sin la enfermedad, no encontró aumento del riesgo de cáncer de mama una década o más después de la suspensión de los AOs. Cualquier aumento del riesgo fue limitado a usuarias recientes de AO, y los tumores en las usuarias de AO fueron menos

avanzados que los diagnosticados en nunca usuarias de AOs, sugiriendo que las usuarias actuales o recientes de AOs tuvieron más exámenes de las mamas y mamografía, permitiendo un diagnóstico más temprano y aumentando la posibilidad de que la mortalidad por cáncer de mama podría ser menor entre la usuarias de AOs que en las no usuarias. Desafortunadamente, el estudio de Long Island no incluyó datos acerca del tamaño o el estado del tumor. Los hallazgos en este reporte también contrastan con aquellos del estudio Women's Contraceptive and Reproductive Experiences (CARE), conducido por el Center for disease Control (un estudio geográficamente diverso, poblacional, casos y controles que incluyó más de 4.600 casos de cáncer de mama y un número similar de controles). El estudio Women's Care encontró que el uso de AOs no estaba asociado con un aumento de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas.

Los hallazgos del estudio de Long Island encontró que los RRs para cáncer de mama son menores con la terapia con estrógenos solos que con la combinación TEP, que son consistentes con nuestro actual conocimiento del uso de TH y el riesgo de cáncer de mama, incluyendo los hallazgos del WHI.

Dadas las disparidades entre los hallazgos de este estudio de Long Island relativamente pequeño y aquellos mucho más grandes y de diversidad geográfica, la importancia clínica de la

publicación de Shantakumar y sus colegas es incierta.

Andrew M. Kaunitz MD  
Professor & Assistant Chairman  
Department of Obstetrics and Gynecology  
University of Florida College of Medicine-  
Jacksonville  
Jacksonville, FL

## Referencias

1. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347: 1713-1727.
2. Westhoff CL. Breast cancer risk: perception versus reality. *Contraception* 1999; 59(Suppl 1): 25S-28S.
3. Marchbanks PA, McDonald JA, Wilson HG, et al. Oral contraceptives and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 2025-2032.

## MENOPAUSIA AL DIA

### No hay asociación entre la edad de la menopausia y menarca y el riesgo de cáncer de mama en portadores de BRCA1/2

*For the Epidemiological Study of Familial Breast Cancer (EMBRACE), Gene Etude Prospective Sein Ovaire (GENEPSO), Genen Omgeving studie van de werkgroep Hereditair Borstkanker Onderzoek Nederland (GEOHEBON), the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS) collaborators group. Age at menarche and menopause and breast cancer risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007; 16: 740-746.*

CHANG-CLAUDE J, ANDRIEU N, ROOKUS M, ET AL.

#### Nivel de Evidencia: II-2

No hay asociación entre la edad de la menopausia y menarca y riesgo de cáncer de mama en mujeres portadoras de genes BRCA1 o BRCA2, diferentes a mujeres en la población general. El Estudio Internacional BRCA1/2 Carrier Cohort, se inició en 1997 para medir prospectivamente el riesgo de cáncer de mama, ovario y otros cánceres en portadores de mutaciones y medir los factores que pueden modificar sus riesgos en esta fase del estudio. Los datos fueron analizados en una cohorte de 1.601 mujeres (edad promedio, 46.7 años  $\pm$  12.0) con mutaciones probadas de BRCA1 (n 1.187) y BRCA2 (n 4.141) para evaluar los efectos de las edades de la menarca y la menopausia en el riesgo de cáncer de mama. Las mujeres fueron reclutadas a través de Europa y Québec, Canadá desde 1997 a 2002.

A las mujeres se les administró un cuestionario que requería información detallada de las edades de la menarca y la menopausia, causas de menopausia, historia de los embarazos y anticonceptivos orales (AO) y terapia hormonal menopáusica (TH). Al tiempo de la entrevista, 879 mujeres habían sido afectadas por cáncer de mama; las restantes 748 fueron censadas al ingreso con cáncer de ovario (122) u otro cáncer (20), la edad a las que ellas fueron a mastectomía (31) o edad a la entrevista (579). La edad promedio del diagnóstico fue de 45.5 años.

El análisis con regresión de Cox no encontró evidencia de ningún efecto en los riesgos de cáncer asociado con la edad de la menarca, el tiempo entre la menarca y el primer parto, y el periodo total de la actividad mitótica de la mama. No hubo evidencia de una diferencia en el riesgo por el estado menopáusico (RR, 0.97; IC 95%, 0.68- 1.39). El riesgo no se asoció con la edad de la menopausia, no hubo evidencia de una tendencia en el riesgo con edad a la menopausia. Para menopausia antes de los 35 años, el RR fue de 0.60; 35 a 40 años, 1.15; 45 a 54 años, 1.02; y 55 años o mayor, 1.12 comparado con mujeres premenopáusicas. Hubo, sin embargo, un riesgo reducido asociado con ooforectomía (RR, 0.56; IC 95%, 0.29-1.09), con un efecto protector aumentado visto con el aumento del tiempo desde el procedimiento (= 4 años,

RR, 0.49; IC 95%, 1.21- 1.16 vs. =1 año, RR 0.84, IC 95% 0.23-3.04). El efecto de la ooforectomía en el riesgo de cáncer de mama es de importancia práctica, puesto que las portadoras comúnmente van a cirugía para prevenir el cáncer de mama.

**Comentario.** Los factores de riesgo de cáncer de mama incluyen historia familiar, estado de portador de mutaciones BRCA1 y BRCA2, aumento de la edad, menarca temprana, menopausia tardía, mayor edad al primer embarazo, uso de TH posmenopáusica, exposición a radiación, aumento de la densidad mamaria, aumento de la ingesta de alcohol, inactividad física e historia de enfermedad benigna de la mama. Todos estos riesgos no tienen el mismo peso, y la historia familiar y estado de portador genético a veces encubre los otros factores cuando se llega a un estimativo de riesgo. El estimado de riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres con mutaciones BRCA1 es de aproximadamente del 65% (IC 95% 44%-78%) y con mutaciones BRCA2 es de 45% (IC 95%, 31%-56%). La incidencia de cancer de mama en portadores de BRCA1 se comporta diferente que las de la población general en que el cáncer de mama tiende a presentarse a edad más temprana con un aumento de la incidencia hasta la edad de 40 que luego se mantiene. La incidencia de edad en los portadores BRCA2 es similar que para la población general. Sin embargo, la mayoría de los cánceres de mama que ocurren en las portadoras de BRCA1 son receptor estrogénico negativo (RE-).

La edad de la menarca y la menopausia son usadas como indicadoras de la duración de exposición a estrógenos. En contraste con los resultados de análisis previos, este estudio no mostró efecto de la edad de la menarca en el riesgo de cáncer de mama en portadoras de BRCA1. Los hallazgos actuales son consistentes con el bajo porcentaje de cánceres de mama receptor de estrógenos positivo (RE+) en mujeres con BRCA1. Adicionalmente, en el estudio actual, una presentación más temprana de la menopausia en portadoras de BRCA2, pero no en portadoras de BRCA1, se asoció con un riesgo reducido de cáncer de mama aunque la reducción no fue estadísticamente significativa.

Las limitaciones de este estudio son que el 76.7% de todos los sujetos fueron premenopáusicas y 41.5% de todos los

sujetos desarrollaron cáncer premenopáusicamente, 26.2% de todas las mujeres fueron a ooforectomía y un número sustancial de mujeres no tenían estado menopáusico conocido, por lo tanto, una gran cantidad de mujeres no pudieron ser incluidas en el análisis de menopausia natural. Este estudio usa un amplio barrido para cubrir el supuesto de la exposición de estrógenos y/o la actividad ovárica y su impacto en el riesgo de cáncer de mama en portadoras de mutaciones genéticas conocidas como que incrementan el riesgo de cáncer de mama. Puesto que el comportamiento del cáncer de mama en las portadoras de BRCA1 es tan diferente del de la

población general, nosotros necesitamos de investigación básica más que estudios epidemiológicos que nos den respuestas sobre los factores biológicos asociados a las mutaciones genéticas que afectan el riesgo de cáncer de mama.

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

## MENOPAUSIA AL DIA

**La infusión de bisfosfonato de ácido zoledrónico una vez al año reduce el riesgo de fractura**  
*For the HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 2007; 356: 1809-1822.*

BLACK DM, DELMAS PD, EASTELL R, ET AL.

### Nivel de Evidencia: I

La infusión anual de 5 mg de ácido zoledrónico reduce significativamente el riesgo de fractura en mujeres menopáusicas con osteoporosis en sitios claves de fracturas, reporta el estudio Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly Pivotal Fracture Trial. El estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo midió el efecto de la infusión anual de ácido zoledrónico en fracturas en un período de tres años. Un total de 3.889 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (edad promedio 73 años, rango 65- 89 años) se asignaron aleatoriamente a recibir una infusión simple de 5 mg en 15 minutos de la droga basalmente, a los 12 y 24 meses. Un total de 3.876 mujeres recibieron placebo.

Aproximadamente la mitad de las mujeres fueron de Europa y la otra mitad de Suramérica y Asia. Todas las mujeres recibieron oralmente calcio (1.000- 1.500 mg) y vitamina D (400-1.200 IU), y todas fueron monitoreadas por 36 meses. Además, las mujeres se estratificaron en dos grupos –aquellas que no usan otra medicación para osteoporosis (estrato 1), y pacientes que usan una medicación permitida (estrato 2). Las medicaciones permitidas concomitantemente fueron terapia hormonal, raloxifeno, calcitonina, tibolona, tamoxifen, dehidroepiandrosterona, ipriflavona y medroxiprogesterona.

El uso previo de bisfosfonatos se permitió si hubo un adecuado período de lavado (p. ej. Uso previo de 48 semanas requirió un periodo de lavado de dos años). Los objetivos primarios fueron nuevas fracturas vertebrales en estrato 1 y fracturas de cadera en ambos estratos. Los objetivos secundarios incluyeron cualquier fractura no vertebral; cualquier fractura clínica; fractura clínica vertebral; cambios en la densidad mineral ósea de la cadera, cuello femoral y espina lumbar;

y cambios en los marcadores de resorción y formación ósea. Un total de 6.260 mujeres recibieron las tres infusiones.

El riesgo de fractura vertebral se redujo en el grupo de tratamiento en el 70% en los tres años, comparado con el grupo placebo. El riesgo de fractura de cadera se redujo en 41% (1.4% o 52 mujeres en el grupo de ácido zoledrónico y 2.5% de 88 mujeres en el grupo placebo). Las fracturas clínicas no vertebrales y las fracturas clínicas vertebrales se redujeron en el 25%, 33%, y 77% respectivamente ( $p < 0.001$  para todas las comparaciones). En el grupo de ácido zoledrónico, la densidad ósea se mejora significativamente en la cadera, la columna lumbar y cuello femoral comparado con el grupo placebo ( $p < 0.001$  para todas las comparaciones de tres marcadores separados de metabolismo óseo) (telopéptido C colágeno tipo I, fosfatasa alcalina específica del hueso, propéptido N Terminal de colágeno tipo I) se redujeron significativamente en el grupo de tratamiento también, comparado con las que tomaban placebo ( $p < 0.001$  para todas las comparaciones).

**Comentario.** El estudio de Black y sus colegas documenta la efectividad del ácido zoledrónico endovenoso, un bifosfonato potente, en reducir los índices de metabolismo óseo, y el riesgo fracturas importantes clínicamente en mujeres con osteoporosis menopáusica. Si se aprueba para uso clínico, este régimen será atractivo como alternativa para pacientes con (o que se crea tener) intolerancia gastrointestinal alta a los bifosfonatos orales y para pacientes con regímenes médicos complejos en quienes la logística de bisfosfonatos orales es difícil (p. ej. pacientes en ancianos). La adherencia a la terapia se mejorará al menos durante el primer año.

La relevancia clínica de la observación de eventos adversos serios relacionados con fibrilación atrial con la terapia de ácido zoledrónico no es clara. No hubo diferencia en la

frecuencia de fibrilación atrial entre el grupo de tratamiento y de placebo. Los eventos adversos serios no se acumularon en los días o semanas inmediatas después de la medicación, y efectos similares no han sido observados en otros estudios con ácido zoledrónico o los grandes programas clínicos con bisfosfonatos orales.

Antes de prescribir un potente bisfosfonato endovenoso, los clínicos deben documentarse que las concentraciones de calcio y especialmente vitamina D sean adecuadas. De otra forma, existe el riesgo de desarrollar hipocalcemia sintomática. Adicionalmente, síntomas como de gripa ocurrieron en el 30% de los pacientes en los primeros días después de la infusión. Mientras ellos fueron generalmente leves, y la inten-

sidad se disminuyó con antipiréticos, los pacientes necesitaban información acerca de esos síntomas antes de la primera infusión. Para evitar la nefrotoxicidad la infusión no debe ser en menos de 15 minutos. La dosis anual fue evaluada. Puesto que no sabemos cuánto dura el efecto de una dosis simple en un paciente individualmente, es posible que intervalos mayores en las dosis sean posibles y, aun más, apropiados para algunos pacientes.

, Michael McClung, MD, FACP  
Founding Director  
Oregon Osteoporosis Center  
Portland, OR

## **MENOPAUSIA AL DIA**

**La hormona paratiroidea reduce las fracturas vertebrales en mujeres osteoporóticas**  
*For the Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized trial. Ann Intern Med 2007; 146: 326-339.*

GREENSPAN SL, BONE HG, ETTINGER MP, ET AL.

### **Nivel de Evidencia: I**

La hormona paratiroidea (PTH 1-84) reduce el riesgo de nuevas o peores fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, de acuerdo a los datos del estudio Treatment of Osteoporosis with Parathyroid hormone (TOP). El TOP fue un estudio randomizado doble ciego controlado con placebo de 18 meses de 2.532 mujeres con DMO baja en la columna y la cadera. Fue hecho en 168 centros en nueve países. El objetivo primario medido fue nuevas o peores fracturas vertebrales, y los secundarios fueron cambios en la DMO y la seguridad. El estudio investigó la seguridad de la PTH recombinante y sus efectos sobre la incidencia de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Las participantes del estudio fueron mujeres posmenopáusicas entre 45 y 54 años con DMO 3.0 desviaciones estándar (T scores = -3.0) o más bajo de pico de masa ósea de la mujer adulta joven en la columna lumbar, cuello femoral, o cadera total y con fracturas no vertebrales antes del ingreso al estudio, o un T score de DMO de -2.5 y una a cuatro fracturas vertebrales antes del ingreso.

Las mujeres posmenopáusicas de 55 años o más fueron incluidas si su T score de DMO fue -2.5 y no tenían fracturas vertebrales, o si su T score fue de -2.0 y tenían de una a cuatro fracturas vertebrales antes del reclutamiento. Fueron incluidas las mujeres con hipercalcemia leve o hipercalcemia; aquellas que habían usado recientemente bisfosfonatos, es-

trógenos, o PTH o un análogo, fueron excluidas. También se excluyeron mujeres con historia de enfermedad metabólica ósea, nefrolitiasis, enfermedad renal o hepática, o aquellas que tomaban medicamentos que se sabía afectaban el metabolismo mineral óseo.

Las mujeres recibieron 100 ug de PTH humana recombinante diariamente o placebo y también calcio (700 mg/día) y vitamina D3 (400 IU/día).

La PTH redujo el riesgo de nuevas o peores fracturas vertebrales, pero la magnitud de la reducción es afectada tomando en cuenta que 67.2% de las mujeres que recibieron PTH completaron el estudio. Asumiendo que las mujeres que no completaron el estudio no tenían fracturas, la reducción en el RR para fracturas vertebrales fue de 0.42 (IC 95% 0.24-0.72, p=0.001). Asumiendo que aquellas que no completaron el estudio tenían la misma incidencia de fracturas que las observadas en las que sí lo completaron, la reducción del RR fue de 0.60 (IC 95%, 0.36-1.00; p=0.05). Las mujeres que recibían PTH tenían un aumento en DMO promedio de la columna de 6.9% (IC 95%, 6.4-7.4%) y en la cadera de 2.1% (IC 95%, 1.7-2.5%). Los eventos adversos incluyeron una incidencia aumentada de hipercalcemia, hipercalcemia y náusea.

Los datos dan evidencia de prevención de la primera fractura vertebral en mujeres con baja DMO, que algunos estudios previos no habían examinado. Los hallazgos sugieren que la PTH puede ser considerada como una opción terapéutica para la prevención de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis. Una limitación del estudio es que los niveles

basales endógenos de PTH de vitamina D no se midieron, y eso puede afectar la respuesta a la droga de estudio.

**Comentario.** Los datos presentados por Greenspan y col. son del mayor interés para aquellos que manejan pacientes con osteoporosis severa.

La terapia anabólica ósea con PTH y derivados puede ser la mejor aplicada a pacientes con significativa pérdida ósea o fracturas por fragilidad. Estas pacientes se podrían beneficiar más de la mejoría de la microarquitectura ósea. La medida de la DMO puede no reflejar enteramente esa mejoría de la microarquitectura.

El mayor problema del estudio con PTH 1-84 es la alta tasa de abandono, lo cual hace el punto estimado de reducción de riesgo de fractura más difícil de estimar con certeza.

## MENOPAUSIA AL DIA

### Los estrógenos no mejoran la función endotelial en mujeres viejas con EAC

*Effects of estrogen replacement with and without medroxyprogesterone acetate on brachial flowmediated vasodilator responses in postmenopausal women with coronary artery disease. Am Heart J 2007; 153: 439-444.*

YEBOAH J, REBOUSSIN DM, WATERS D, KOWALCHUK G, HERRINGTON DM.

#### Nivel de Evidencia: I

No hay un efecto significativo de la terapia hormonal (TH) en la vasodilatación de la arteria braquial

en mujeres posmenopáusicas con enfermedad arterial coronaria (EAC) de acuerdo a los resultados del estudio Estrogen Replacement and Atherosclerosis. Un total de 309 mujeres (edad promedio, 65.8 años) se reclutaron para este estudio randomizado doble ciego, controlado con placebo en cinco sitios de EE. UU. y recibieron terapia con estrógenos (TE) (0.625 mg/día de EEC) o estrógenos más progestinas (TEP) (0.625 mg/día EEC más 2.5 mg/día de AMP oral), o placebo. El objetivo final primario fueron modificaciones en el promedio de cambios de diámetro coronario mínimo, medidos por angiografía coronaria cuantitativa de base y después de seguimiento por 3.2 años después de la randomización. La dilatación braquial mediada por el flujo (FMD, en inglés) se midió en la última visita clínica en cuatro de los siete sitios usando ultrasonido tridimensional, y hubo 198 mujeres con datos completos de FMD.

Los ecografistas obtuvieron imágenes de la arteria braquial antes y después de cuatro minutos de inflar el manguito de presión sanguínea del brazo. El análisis de las imágenes generó medidas de respuesta vasodilatadoras absolutas y porcentajes de cambio en el diámetro relativo a la línea de

Recordando el estudio PROOF con calcitonina, una alta tasa de abandono llevó a mayor incertidumbre en la interpretación de los datos y pérdida potencial de los objetivos secundarios, en particular fracturas no vertebrales. Las fracturas de cadera y no vertebrales son eventos importantes en un paciente con osteoporosis severa y la falta de demostrar su eficacia es preocupante. Podemos generalizar los resultados de la terapia anabólica ósea con un agente y los resultados de otro? Creo que en este punto necesitamos evaluar críticamente los resultados de cada estudio y decidir acerca del cuidado del paciente a la luz de los datos existentes.

David Kendler, MD  
Assistant Professor of Medicine (Endocrinology)  
University of British Columbia  
Vancouver, BC, Canada

base o FMD (%). El análisis estadístico fue realizado con y sin ajuste a factores asociados con FMD incluyendo edad, uso de beta bloqueadores, uso de inhibidores de ACE, uso de nitrato, uso de inhibidores de HMGCoA reductasa, raza, diabetes mellitus, cigarrillo e hipertensión.

La comparación con la línea de base, cambios de diámetro máximos, absolutos, y porcentaje de FMD entre los TE, TEP y placebo no mostró diferencia significativa entre los modelos ajustados y los no ajustados.

La combinación de los brazos de TE con TEP y la comparación del grupo con el brazo de placebo tampoco mostró diferencia significativa entre los grupos.

La reducción relacionada con la edad de la generación de óxido nítrico y la activación de la óxido-nítrico-sintetasa por los estrógenos puede explicar la inhabilidad de los estrógenos en aumentar la función endotelial de estas mujeres mayores. La ausencia de un efecto en la función endotelial arterial braquial en mujeres mayores posmenopáusicas con EAC puede explicar la falta de beneficio de los estrógenos para la prevención de enfermedad cardiovascular secundaria, establece el estudio.

**Comentario.** Antes de los resultados de estudios clínicos que medían eventos cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas, se pensaba que la TE y la TEP ayudaba a prevenir

la ECC. Uno de los mecanismos que se pensó que explicaba esto fueron los bien descritos efectos de la TE-TEP en la función endotelial.

La disfunción endotelial es un indicador temprano, relativamente de injuria vascular. Indudablemente en las estatinas se encontró que mejoraban la función endotelial. Las estatinas han revolucionado la Cardiología Preventiva debido a su comprobado beneficio de reducir los eventos cardiovasculares en muchas poblaciones. Muchas de las observaciones de la TE-TEP se encontraron en mujeres más jóvenes y relativamente sanas, mientras una gran cantidad de estudios clínicos de TH comúnmente usada para tratar los síntomas menopáusicos se realizaron generalmente en mujeres más viejas en quienes la ECC era más prevalente.

Para explorar los efectos de la TH en la función endotelial en mujeres más viejas, los autores usaron un indicador estándar de disfunción endotelial, llamado examen ultrasónico de la arteria braquial. Los efectos de la TH fueron estudiados en dosis usadas comúnmente en la década de 1990 y en estudios clínicos grandes. Los autores encontraron que después de 3.2 años –a diferencia de datos en mujeres más jóvenes– no hubo diferencias con TE o TEP comparadas con placebo. Los autores formulan la hipótesis de que esto puede ser una explicación de los sorprendentes hallazgos de que la TH no previene la ECC.

En otras palabras, no parece que los vasos se agraven sino que están disfuncionales cuando la TH es usada. Como sabemos mucho acerca de la rigidez arterial –comenzando con la aorta y encontramos mucho en el resto del sistema vascular, a menudo llevando a hipertensión–, debemos tener en mente los efectos del envejecimiento y/o factores de riesgo para ECC que puedan dañar nuestro sistema vascular. Principalmente entre estos están: cigarrillo, oxidación excesiva del LDL colesterol, apolipoproteína B8 no colesterol HDL, daño de presión del pulso en el tiempo, hipertensión y daños en el huésped no bien entendidos, tales como variación gené-

tica y en homocisteína. Aunque las observaciones estudiadas en este manuscrito son intrigantes, debemos pensar en que los autores están estudiando un objetivo subrogado, no los mecanismos seguidos por eventos cardiovasculares. Como tal, usando esto para explicar la dicotomía encontrada con la TH de acuerdo a la edad cuando se usan las hormonas es interesante pero especulativo.

Los autores puntualizan alguna debilidad con su propio estudio que pueden tener datos de solo dos estudios de pacientes con exámenes de ultrasonido braquial, un sitio clínico no participa en este subestudio, y las comparaciones no son consideradas aleatorias. Aunque ellos hacen ajustes extensivos para muchas potenciales covariables, el peligro de la comparación randomizada es muy conocido. Sin embargo, encuentro este artículo muy interesante.

Como nosotros cuidamos nuestras pacientes menopáusicas, debemos tener en mente el proceso de la rigidez arterial en el tiempo. Todos nosotros debemos hacer que se reduzcan los factores de riesgo para ECC. Debemos tener en mente de traer el LDL, triglicéridos y HDL a las metas puestas por el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel. Debemos aumentar el control de los chequeos de presión arterial, controlar la presión sanguínea, dietas sanas para el corazón, ejercicio, medicación cuando esté indicada y, por lo tanto, suspender el cigarrillo.

El problema de clarificar la diferenciación entre los efectos de la TE y la TEP sobre el sistema vascular aún continúa.

Robert A. Wild, MD, PhD, MPH  
Professor of Reproductive Endocrinology  
Adjunct Professor of Biostatistics and  
Epidemiology  
Adjunct Professor of Medicine  
Oklahoma University Health Sciences Center  
Oklahoma City, OK  
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

## MENOPAUSIA AL DIA

### La NAMS ofrece guías sobre el uso de estrógenos vaginales para el tratamiento de la atrofia vaginal

*The role of vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2007; 14: 357-369.*

#### THE NORTH AMERICAN MENOPAUSE SOCIETY POSITION STATEMENT

#### Nivel de Evidencia: III

La North American Menopause Society ha declarado una posición basada en la evidencia sobre el papel de la terapia estrogénica vaginal (TE) para el tratamiento de la atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas. Un comité de cinco expertos en enfermedades genitourinarias revisaron la literatura publicada para evaluar la seguridad y efectividad de los productos vaginales de TE y hacen recomendaciones para su uso. El artículo fue aprobado por el comité ejecutivo de la NAMS.

El objetivo de manejo fue aliviar los síntomas y regresar los cambios anatómicos de atrofia. A diferencia de los cambios relacionados con la edad en los tejidos urogenitales, los efectos vaginales de la disminución de estrógenos son altamente reversibles. La TE alivia los síntomas y reversa los cambios anatómicos de la atrofia a través de múltiples efectos en la vagina incluyendo el aumento del flujo sanguíneo, mejoría del grosor del endotelio, reducción del PH y aumento de las secreciones. Los estrógenos locales vaginales ejercen sus efectos positivos mientras limitan su absorción sistémica.

La administración local no tiene efecto sin embargo, en la reducción de los síntomas vasomotores de la menopausia en la reducción del riesgo de fracturas osteoporóticas.

Debido a sus perfiles de bajo riesgo, la primera línea de tratamiento para atrofia vaginal incluye lubricantes vaginales no hormonales y humectantes. Las mujeres posmenopáusicas con atrofia vaginal moderada a severa que no responden a terapia que no necesita prescripción pueden ser candidatas a TE local vaginal. Las mujeres que previamente han usado terapia sistémica, como las que no, son candidatas para el uso de TE vaginal.

La TE vaginal es inapropiada para mujeres con sangrado sin diagnóstico y puede no ser apropiada para mujeres con cánceres estrógenodependientes. Para este último, el tratamiento de primera línea son los humectantes y lubricantes. Las mujeres con cánceres hormonodependientes que no responden a tratamiento no hormonal deben considerar el riesgo y beneficios del tratamiento local de TE para el alivio de los síntomas.

Las mujeres con cánceres no hormono-dependientes pueden ser tratados de forma similar a las mujeres sin historia de cáncer. Aquellas tratadas con irradiación pélvica pueden beneficiarse de bajas dosis de TE vaginal local después del tratamiento para estimular la regeneración epitelial y mejorar la lubricación y elasticidad vaginal.

Comentario. La atrofia vaginal es un resultado inevitable de la pérdida de estrógenos y está asociada con síntomas significantes que, si no se tratan, tienden a progresar. Muchas mujeres no buscan tratamiento a pesar de esos síntomas o estos no son reconocidos por sus cuidadores de salud como resultado de la pérdida de estrógenos. Como las mujeres ahora restringen el tratamiento sistémico a intervalos más cortos que en el pasado, los síntomas de atrofia vaginal se han convertido en un problema de salud más significativo.

La declaración de posición de la NAMS hizo revisiones de patofisiología de la atrofia vaginal, la presentación clínica, y la evidencia para tratamiento que se encontraba en la literatura médica. Los médicos hallarán ayuda en la revisión profunda de los síntomas de atrofia vaginal y las varias opciones de tratamiento para la toma de decisiones clínicas sobre la individualización del tratamiento.

Situaciones clínicas especiales tales como paciente con cáncer de mama y los puntos de vista de TE local vaginal fueron cubiertas. Situaciones específicas como las dosis de las cremas de estrógenos, objetos de confusión, también como los efectos sobre el endometrio son cubiertos con precisión.

Michelle P. Warren, MD  
Professor of Medicine and Ob/Gyn  
Medical Director, Center for Menopause,  
Hormone Disorders, and Women's Health  
Wyeth-Ayerst Professor of Women's Health  
Columbia University, New York, NY  
Chair, 2006-2007 NAMS  
Professional Education Committee

## MENOPAUSIA AL DIA

### Aumento del riesgo para eventos cardiovasculares y trombóticos se vieron con terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas mayores. Resultados del WISDOM

*Main morbidities recorded in women's international study of long duration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. BMJ 2007 July 11; [Epub ahead of print].*

VICKERS MR, MACLENNAN AH, LAWTON B, ET AL.

#### Nivel de Evidencia: I

Las mujeres que inician o reinician la terapia combinada de estrógenos más progesterona (TEP) en un promedio de 14 años después de la menopausia están probablemente a un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular (ECV) y tromboembolismo venoso (TEV), fue lo que encontró este estudio randomizado, controlado con placebo, doble ciego: el estudio Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM).

El estudio de TEP versus placebo y estrógenos solos (TE) versus (TEP) se programó para medir a largo plazo los riesgos y beneficios de la TE/ TEP. El objetivo primario medido fue ECV mayor (angina inestable que requiere hospitalización, infarto del miocardio o muerte coronaria súbita), fracturas osteoporóticas y cáncer de mama. Los objetivos secundarios incluyeron otros cánceres, muerte, TEV (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar u oclusión de la vena de la retina), enfermedad cerebrovascular y demencia.

Se intentó estudiar aproximadamente 22.000 mujeres entre 50 y 69 años que estaban usando TE (EC 0.625 mg/día) o TEP (EEC 0.625 mg/ día mas 2.5/5.0 mg/día de AMP) frente a placebo por diez años, con un seguimiento posterior de 10 años. El reclutamiento comenzó en 1999 en el Reino Unido y 2000 en Australia y Nueva Zelanda. El estudio se cerró mientras aún se estaba en el

reclutamiento, después de un promedio de solo 11.9 meses de tratamiento, cuando se reportaron en el 2002 los primeros resultados del brazo de TEP del Women's Health Initiative (WHI).

Al cerrar el estudio, 5.692 mujeres habían iniciado el tratamiento, debido a que las mujeres mayores fueron las primeras reclutadas; el promedio de edad de las participantes fue de 62.8 años (desviación estándar DE 4.8). El promedio del número de años desde la menopausia en todas las mujeres con útero fue de 13.8 años (DE 6.7). El promedio de número de años desde el último período menstrual o histerectomía con o sin ooforectomía en todas las mujeres sin útero fue de 18.5 (DE 7.5).

El total de número de eventos para todos los objetivos fue bajo porque el estudio se suspendió tempranamente. Las mujeres que tomaban TEP tenían un aumento significativo de tasa de eventos ECV mayores (7 vs.0,  $p=0.016$ ) y TEV (22 vs. 3; RR, 7.36; IC 95% 2.20-24.6),  $p<0.001$ ), comparadas con su contraparte: quienes tomaban placebo. No hubo una reducción significativa en el riesgo de fractura, y tasas de eventos cerebro vasculares, cáncer de mama y otros cánceres no fueron significativamente diferentes.

Los resultados sugieren que las mujeres que comienzan TE/TEP en promedio 14 años después de la menopausia están en un riesgo mayor de eventos cardiovasculares y tromboembólicos. Aunque el estudio tenía solo un pequeño número de eventos y un breve período de seguimiento, parece que la terapia de estrógenos y progestágenos no se debe prescribir a mujeres mayores para prevención de ECV, establece el estudio. Se especula que la administración de TE/TEP, especialmente TEP, a mujeres mayores, con arterosclerosis establecida puede causar disrupción de la superficie de la placa, con adherencia plaquetaria, coágulos y posterior estrechamiento arterial. La mayoría de los eventos adversos en el WISDOM ocurrió en mujeres por encima de 68 años, muchas de las cuales tenían riesgos cardiovasculares persistentes.

Comentario. El intento del estudio WISDOM fue estudiar 22.0000 mujeres entre 50 y 69 años por un período de diez años para establecer los beneficios a corto o largo plazo de la TE/TEP. Sin embargo, el estudio fue lento para despegar y se terminó prematuramente durante el reclutamiento en octubre del 2002, después de la publicación del WHI.

Así, al WISDOM le faltó número y tiempo de observación para sacar conclusiones firmes de sus hallazgos. Los autores dicen que la mayor lección aprendida del WISDOM fue que los estudios grandes requieren más trabajo cooperativo en el desarrollo del protocolo para asegurar el costo y la efectividad al momento de su publicación I.

El WISDOM fue similar al WHI en su metodología, pero solo fue capaz de reclutar 5.692 mujeres sanas. Esas mujeres tuvieron en promedio 63 años de edad y 14 años en promedio de menopausia para TEP y 18 años para TE. El seguimiento promedio fue de 11.9 meses (rango 7.1 meses-19.6

meses). De manera similar al WHI, las mujeres con TEP tenían significativamente más angina, infarto del miocardio, muerte coronaria súbita y TEV, comparadas con las del placebo. No se encontraron diferencias significantes entre los dos grupos para ACV, cáncer, fracturas y mortalidad total.

En el reanálisis secundario del WHI de los datos de riesgo de ECV por edad y años desde la menopausia, Rossouw y col2. encontraron un riesgo mayor en mujeres con 20 años o más desde la menopausia y aquellas de 70 años de edad o mayores. En contraste, encontraron que la ECV se redujo (aunque no de manera significativa) en la TE/TEP en mujeres más jóvenes o con menos de diez años de menopausia. Se encontró también una disminución no significativa del 30% en la mortalidad total en mujeres entre 50 y 59 años. Para aquellas con TE, 10 eventos CV menos, 2 ACV menos, y 10 muertes menos, todo por 10.000 mujeres.

Los nuevos resultados del WISDOM confirman los hallazgos del WHI: que la TE/TEP no es efectiva para la protección de la enfermedad cardíaca y la TEV en mujeres mayores, cuando se inicia en mujeres muchos años después de la menopausia.

Las mujeres jóvenes pueden tener un efecto preventivo de la TE/TEP, pero se esperan resultados concluyentes de estudios en marcha tales como el Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). Ni el WISDOM ni el WHI estudia-

ron a las mujeres perimenopáusicas sanas o en la menopausia temprana con síntomas vasomotores moderados o severos para quienes las bajas dosis de TE/TEP permanecen como el tratamiento ideal.

Sin embargo, el reanálisis del WHI2 sugiere que para mujeres más jóvenes de 60 años o cerca de la menopausia, la TE y la TEP, en particular la TE parecen ser seguras.

JoAnn V. Pinkerton, MD  
Director, Midlife Health  
Professor of Obstetrics and Gynecology  
University of Virginia Health System  
Charlottesville, VA  
Member, NAMS Board of Trustees  
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

## Referencias

1. Vickers MR, Martin J, Meade TW, for the WISDOM study team. The women's international study of longduration oestrogen after menopause (WISDOM): a randomized controlled trial. *BMC Women's Health*. 2007; 7: 2.
2. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.

## MENOPAUSIA AL DIA

**WHI: el suplemento de calcio y vitamina D puede inhibir ligeramente la ganancia de peso**  
*Calcium plus vitamin D supplementation and risk of postmenopausal weight gain. Arch Intern Med 2007; 167: 893-902.*

CAAN B, NEUHouser M, ARAGAKI A, ET AL.

### Nivel de Evidencia: I

La suplementación con calcio y colecalciferol en mujeres posmenopáusicas con ingesta inadecuada de estos nutrientes tiene un pequeño efecto positivo en la prevención de la ganancia de peso, de acuerdo a este estudio grande, randomizado, controlado, con placebo, del Women's Health Initiative (WHI). Las mujeres se sacaron de las reclutadas entre 1993 y 1998 del brazo de la modificación dietaria o brazo de terapia hormonal del WHI, y fueron reclutadas para el estudio de calcio más vitamina D un año después de la inducción en el estudio principal.

Un total de 36.282 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 79 años de edad (promedio 62.4 años  $\pm$  6.9 años) se randomizaron a recibir placebo o 500 mg de carbonato de calcio más 200 IU de colecalciferol dos veces al día en dosis

divididas. La ingesta total fue determinante de la dieta y los suplementos. El objetivo primario medido fueron los cambios de peso, los cuales se midieron anualmente por siete años. Un análisis secundario examinado fue la ganancia de peso por tres años después de la randomización.

Las mujeres que toman calcio más colecalciferol tienen en promedio una menor ganancia de peso que las que recibieron placebo. La diferencia promedio entre los dos grupos, a favor del grupo de suplemento, fue de -0.13 ( $p=0.001$ ).

Las mujeres que se adhirieron al tratamiento (que consumieron más del 80% de las pastas) tuvieron una diferencia promedio de 0.14 de cambio de peso ( $p<0.001$ ). La diferencia fue más prominente para mujeres que entraron al estudio con una menor ingesta de calcio que para las asignadas diariamente de 1.200 mg/día.

Los RRs e intervalos de confianza (ICs) se estimaron para pequeñas ganancias de peso (>3 Kg.) comparadas con el peso estable (+1 Kg) o pérdida de peso (>1 Kg) durante el período de tres años de la randomización. Las mujeres con intervención activa tenían un riesgo menor de ganancia de peso durante este período en pequeñas cantidades (1-3 kg) (RR, 0.95; IC 95%, 0.90-1.01) y moderadas cantidades (>3 kg) (RR, 0.94; IC 95% 0.90-0.99). Ellas también tenían una mayor posibilidad de permanecer con el peso estable o perdiendo peso. Las mujeres que entraron al estudio con una inadecuada ingesta de calcio y vitamina D tenían un 11% de menor riesgo de ganancia de peso, mientras que aquellas que tenían una ingesta adecuada, no se afectaron por el tratamiento.

Comentario. De los más obvios, y aún menos apreciados, aspectos de la nutrición son que los nutrientes típicamente muestra características basales y sus efectos dentro de cualquier sistema simple tienden a ser pequeños los resultados de la intervención de calcio y vitamina D en el brazo del WHI muestra más efectos. El componente de vitamina D de la intervención puede ser ignorado para esos propósitos, puesto que a las tasas de adherencia reportadas, la magnitud absoluta de la suplementación de vitamina D raya en lo homeopático. Sin embargo, aun con una tasa del 50% de adherencia, la suplementación de calcio aún agrega 500 mg/día de calcio a la ingesta típica.

Lo que el artículo muestra es que este aumento redujo la tendencia universal de ganancia de peso en las mujeres mayores. El efecto, como predicen los estándares nutricionales, fue mayor en aquellas que tenían las más bajas ingestas al inicio y se fue perdiendo en aquellas con ingesta adecuada. El más pequeño de los efectos en general, cuando se enfocaba la terapia solamente en este objetivo, fue también el típico efecto de los nutrientes generalmente y que había sido notado previamente por estos revisores y sus colegas.

Por lo tanto, no hay sorpresa aquí. Es importante destacar, sin embargo, que lo pequeño del efecto (enfaticado por los autores con el término de ligero en el título del artículo) no significa que no sea importante. Para individuos, un pequeño efecto en la ganancia de peso debe ser agregado a un pequeño efecto en la presión sanguínea, un pequeño efecto en la masa ósea, un pequeño efecto en el cáncer de colon, etc., etc. Pequeñas cosas se agregan. Adicionalmente, se debe hacer una distinción entre los efectos individuales en el paciente y

los efectos a nivel de la población. Los prestadores de salud, apropiadamente, tienden a enfocar en lo primero y podrían estar tentados a pensar que una pequeña diferencia de peso es de poca o ninguna importancia mientras puede ser verdad en cierto grado para pacientes individuales; ciertamente no es apropiado a nivel poblacional- cambiando la distribución de los pesos de las mujeres adultas de US en solo 15 o 16 libras bajan del número quienes están clasificadas como obesas, en aproximadamente el 80%, y bajan la presión sanguínea en 4 a 6 mm Hg, y reducen el número de diagnósticos de hipertensión en cerca del 50%.

Aunque este artículo se enfoca solamente en un solo objetivo sistemático, ciertamente confirma que aumentando la ingesta de calcio a los niveles recomendados se produce un efecto real en el peso. Desafortunadamente, ha habido recientemente una disminución en el interés de los clínicos por asegurar una ingesta adecuada de calcio<sup>2</sup>, y Caan y col. Nos ayudan a ver que esta tendencia debe ser revertida.

El efecto de los nutrientes debe ser evaluado a nivel de la población, en contraste con los efectos de la droga, los cuales son apropiadamente evaluados en el paciente individualmente. A veces hay tendencia de los médicos a pensar en los nutrientes como si fueran drogas; p. ej., por otra parte, buscamos grandes efectos y otras veces ignoramos (o no lo medimos adecuadamente) el estado basal nutricional del paciente.

Robert P. Heaney, MD  
John A. Creighton University Professor  
Creighton University  
Osteoporosis Research Center  
Omaha, NE

## Referencias

1. Davies KM, Heaney RP, Recker RR, et al. Calcium intake and body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4635-4638.
2. Stafford RS, Drieling RL, Hersh AL. Nutritional trends in osteoporosis visits and osteoporosis treatment, 1988-2003. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1525-1530.

## MENOPAUSIA AL DIA

### Altos niveles de calcio y vitamina D protegen contra el cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas: datos del Women's Health Initiative

*Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. Arch Intern Med 2007; 167: 1050-1059.*

LIN J, MANSON JE, LEE I-M, COOK NR, BURING JE, ZHANG SM.

#### Nivel de evidencia: II-2

Alta ingesta de calcio y vitamina D de la dieta y de suplementos se puede asociar con un bajo riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, y este hallazgo puede ser más pronunciado en tumores de mama más agresivos.

La asociación inversa de calcio y riesgo de cáncer de mama no es evidente en mujeres posmenopáusicas, de acuerdo a los datos del Women's Health Study. El estudio de cohorte examinó prospectivamente la ingesta total de calcio y vitamina D de la dieta y de fuentes de suplementación en relación con la incidencia de cáncer de mama en 10.578 mujeres premenopáusicas y 20.909 mujeres posmenopáusicas de 45 años o más al tiempo de entrar al estudio entre 1993 y 1995: el estudio también examinó la asociación entre varias características del tumor incluyendo receptores hormonales, tamaño de tumor, nódulos linfáticos metastásicos, y grado del tumor. La ingesta dietética se midió de base por medio del cuestionario de frecuencia de 131 alimentos.

Los participantes también informaron sobre el uso de suplementos de calcio y vitaminas, como también sobre la historia médica y factores de estilo de vida. Las mujeres completaron el cuestionario cada seis meses por el primer año y después anualmente, sobre si ellas habían tenido diagnóstico de cáncer de mama, historia clínica y reporte de patología que se obtuvieron cuando un diagnóstico era positivo. Las mujeres se clasificaron de acuerdo a los quintiles de ingesta de calcio y vitamina D. Se estimaron los riesgos de peligro (RR) y los intervalos de confianza, con ajuste por edad y riesgo de cáncer de mama.

Todas las mujeres estaban sin cáncer al ingreso y fueron seguidas por un promedio de diez años.

La media (desviación estándar) de ingesta total de calcio y vitamina D fueron 1,021 (498) mg/día y 353 (244) IU/día, respectivamente; las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas tenían ingestas similares. Las mujeres premenopáusicas en el quintil más alto de ingesta tenían un riesgo más bajo de cáncer de mama, RR para el grupo del quintil más alto relativo al grupo de más bajo quintil de 0.61 (0.40-0.92) para el calcio total ( $p=0.04$  para tendencia) y 0.65 (0.42-1.00) para vitamina D ( $p=0.07$  para tendencia).

El análisis de ambos, calcio total y vitamina D, de acuerdo a las características del tumor entre mujeres premenopáusicas mostró que la ingesta más alta de calcio fue asociada marginalmente con un menor riesgo de receptores de progesterona positivo y tumores más agresivos, incluyendo aquellos mayores de 2 cm, y aquellos con nódulos linfáticos o que eran pobremente diferenciados. Altos niveles de vitamina D se asociaron inversamente con tumores con receptores estrogénicos positivos en mujeres premenopáusicas.

No se encontró en las mujeres posmenopáusicas una asociación inversa entre más altos niveles de nutrientes y riesgo de cáncer de mama y tipo de tumores agresivos.

Inesperada fue la asociación positiva entre ingesta de calcio y vitamina D en las mujeres posmenopáusicas, con una asociación positiva entre la ingesta de calcio y tumores con ganglios linfáticos positivos y tumores moderadamente diferenciados, y entre vitamina D y tumores moderadamente diferenciados.

El estudio notó que las mujeres que consumían más calcio y vitamina D eran mayores, más delgadas, más activas físicamente y con más tendencia a tener mamografías, terapia hormonal, y suplementos de calcio y vitamina D y fueron menos fumadoras. Ellas también consumían menos alcohol y grasa pero más fósforo y lactosa. Ellas tenían menos partos también.

**Comentario.** Estudios como el WHS ofrecen la oportunidad de sacar datos aparentemente sin fin.

El artículo de Lin y col. representa un ejemplo que usa la desviación del tamaño de la base de datos del WHS como si fuera una especie de antídoto a la inherente debilidad del proceso investigativo seguido en este estudio. Con 131 variables de dieta, y docenas de variables demográficas, personales y de cáncer, el número de posibles asociaciones excede a las 10.000, algo que podría ser, de manera inevitable aparentemente significativo, simplemente por cosa del azar. En la pruebas de tales asociaciones es esencial que uno comience con una hipótesis a priori, plausible y como existe para la vitamina D y no para el calcio. Al menos una explicación para el papel del calcio en el cáncer de mama, descrita por los autores, parece inventada y sustancialmente mal representada en los artículos citados para apoyar esa explicación.

Este artículo posteriormente es resquebrajado por confiar en un cuestionario de frecuencia de alimentos, que es, a lo mucho, una débil herramienta para evaluar la ingesta de cualquier nutriente, y especialmente vitamina D, la mayor fuente de la cual es el sol. Para el calcio, los métodos usados por los autores captan solamente el 26% al 30% de la varianza en la ingesta registrada en los diarios de dietas (que no se correlaciona muy bien con la ingesta actual). Estos resultados están sustancialmente mal clasificados en ingestas individuales de quintiles.

El 95% de intervalo de confianza de estimados de ingesta podría por lo mismo ser extremadamente amplio: un individuo clasificado en el quintil medio de ingesta es muy posible que sea ocultado por al menos uno y posiblemente dos quintiles.

Uno sospecha que de la observación total inversa entre riesgo de cáncer de mama e ingesta de “calcio y vitamina D” no era el calcio el que estaba involucrado sino la vitamina D, puesto que la asociación está bien apoyada en observaciones básicas y clínicas. La aparente conexión con el calcio es mejor explicada por el hecho de que la principal fuente de ambos, calcio y vitamina D, es la dieta; como anotan los autores, es la leche (aquí, la ingesta de un nutriente varía con el otro, pre-

cisamente como observan los investigadores). Aun así, este artículo agrega muy poco, al ya existente cuerpo de datos observacionales que asocian el estatus de la vitamina D con el cáncer de mama.

Sin embargo, si este artículo alerta a los médicos sobre la necesidad de asegurar un adecuado estatus de la vitamina D en cada paciente, es algo bueno. Pero directamente agrega muy poco al conocimiento actual.

Robert P. Heaney, MD  
John A. Creighton University Professor  
Creighton University  
Osteoporosis Research Center  
Omaha, NE

## Referencias

1. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 684-696.

## MENOPAUSIA AL DIA

### El estudio Framingham Offspring promulga algoritmo de riesgo de DM usando medidas clínicas simples

*Prediction of incident diabetes mellitus in middle-aged adults: the Framingham Offspring Study. Arch Intern Med* 2007; 167: 1068-1074.

WILSON PWF, MEIGS JB, SULLIVAN L, FOX CS, NATHAN DM, D'AGOSTINO RB SR.

### Nivel de Evidencia: II-2

Examinando las características personales y simples medidas clínicas comúnmente obtenidas de una consulta médica, los clínicos pueden predecir efectivamente los riesgos de diabetes mellitus (DM) en adultos de edades medias en el curso de ocho años, fue lo que encontró este estudio que probó varios modelos para predecir su habilidad. Se estudiaron modelos de simples a complejos de medidas de riesgo comenzando con la inclusión de características personales, progresando a la adición de medidas clínicas simples de características de síndrome metabólico, y finalmente, medidas clínicas más complejas.

El estudio encontró que los modelos complejos no mejoraron la habilidad predictiva. Los investigadores usaron una muestra de población de 3.140 de edad mediana, principalmente blancos y no hispanos (99%), hombres y mujeres, (edad promedio 54 años, 54% mujeres) del quinto examen

clínico del estudio Framingham Offspring.

El estudio investigó tres modelos básicos para su habilidad predictiva durante un seguimiento de siete años. Se consideró que los participantes habían desarrollado DM si tenían glucosa en ayunas de 126 mg/dl o más en la visita de seguimiento.

El “modelo personal” usó características personales para predecir el riesgo de DM- edad, historia familiar de DM e índice de masa corporal (IMC). Un “modelo clínico simple” incluyó las características anteriores como también la presión sanguínea, el colesterol HDL (HDL-C), los triglicéridos, circunferencia de cintura y la glucosa en ayunas de 100 a 126. Por último, más exámenes clínicos sofisticados se agregaron a las mediciones junto con las medidas anteriores (“modelos clínicos complejos”) que también incluyeron: a) proteína C reactiva, insulina en ayunas más test oral de tolerancia de la glucosa a la insulina 140-200 mg/dL; b) el índice de sensibi-

lidad a la insulina de Gutt, o c) el índice de resistencia a la insulina: modelos de medida de homeostasis (HOMA) e índice de células HOMA.

Los investigadores examinaron varias premutaciones de tres modelos básicos por regresión logística, con examen de la capacidad discriminativa de los modelos usando la estadística C (área debajo del receptor operativo de la curva característica AROC).

En análisis del modelo personal, más altas categorías de edad e IMC (>30 kg/m<sup>2</sup>) y una historia familiar de DM fueron relacionadas significativamente con el desarrollo de DM durante el seguimiento. El AROC para el modelo personal, el cual indica la capacidad predictiva de discriminar aquellos que podrían desarrollar DM de aquellos que no, fue de 0.72. Medidas de los modelos clínicos simples encontraron que una historia familiar de DM, presión sanguínea mayor de 130/85 mm Hg, bajo HDL-C, triglicéridos por encima de 150 mg/dl, glucosa en ayunas alterada, mayor IMC y circunferencia de cintura (>102 en el hombre y >88 en la mujer) se asociaron significativamente con el desarrollo de DM (la edad no fue significativa en el modelo clínico simple). Al incluir el IMC y la circunferencia de la cintura no mejoró la capacidad predictiva sobre la inclusión individual de cada uno. El estudio estableció que los AROC para los modelos clínicos simples fue aproximadamente fue de 0.85, lo cual indica una capacidad discriminativa excelente. Varios resultados del modelo clínico complejo no dan mejores habilidades predicativas que los modelos clínicos simples (AROC entre 0.850 y 0.854).

El estudio promulga un algoritmo basado en el modelo clínico simple, calculando el riesgo de desarrollar DM al seguimiento por ocho años que puede ser usado en una oficina. Este asigna 10 puntos a la glucosa alterada, 5 puntos al IMC mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>, 5 puntos a HDL-C bajo, 3 puntos a la historia familiar de DM, 3 puntos a los niveles de triglicéridos mayores de 150 mg/dl, 2 puntos a la presión arterial elevada, 2 puntos al IMC de 25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>. La edad y el sexo se encontraron relativamente no relacionados al desarrollo de la DM, usando el modelo clínico simple. El AROC para el resultado final de predicción fue de 0.85.

**Comentario.** Este estudio crea otra regla de predicción para el desarrollo de DM. Los autores encontraron que mientras las variables conocidas del paciente pueden dar un riesgo estimado razonable, la adición de unos pocos y fáciles parámetros clínicos de rutina (presión sanguínea, HDL-C, triglicé-

ridos, glucosa en ayunas) resultan en una regla de predicción con alta habilidad discriminativa.

Así, esto puede ser usado como un instrumento en pacientes en el consultorio. Es de anotar que se usó el IMC y la circunferencia de la cintura, que son muy fáciles de medir en la clínica. Mientras la habilidad predictiva parece similar a otros modelos, este tiene el beneficio de una fácil ejecución (sumando puntos), mientras algunos otros modelos incluyen una ecuación compleja.

Como esta escala fue desarrollada solo en caucásicas, necesita validación en otras cohortes para determinar su generalización. Una importante desventaja de este algoritmo es la inhabilidad para discriminar entre individuos de alto riesgo para desarrollar DM y aquellos en muy alto riesgo.

Aquellos con un puntaje total mayor o igual a 25 tienen un 35% más alto riesgo de desarrollar DM a ocho años.

La regla de predicción de San Antonio I es capaz de dar una figura de predicción más útil. Por ejemplo, considera una mujer de 45 años blanca con glicemia en ayunas de 112 mg/dL, IMC 35 mg/m<sup>2</sup>, presión sanguínea de 142/81, HDL-C 39 mg/dL, triglicéridos 159 mg/dL y un padre con DM. Por esta escala su riesgo de DM a ocho años es >35%, mientras en la escala de San Antonio su riesgo a 7.5 años de desarrollar DM es de 79%. Lo último es mucho mejor para motivar al paciente a cambiar de estilo de vida y tomar medidas para prevenir la DM.

Mark O. Goodarzi, MD, PhD  
Glenn D. Braunstein, MD  
Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism  
Department of Medicine  
Cedars-Sinai Medical Center  
Los Angeles, CA

## Referencias

1. Stern MP, Williams K, Haffner SM. Identification of person at high risk for type 2 diabetes mellitus: do we need the oral glucose tolerance test? *Ann Intern Med* 2002; 136: 575-581.

## PERLAS

### **Proteína de soja podría reducir recambio óseo posmenopáusico**

*Evalúan el impacto de la soja y el ejercicio en los huesos de mujeres posmenopáusicas.*

*Fuente: Menopause 2007; 14: 481-488*

MedWire News: suplementar la dieta de las mujeres posmenopáusicas con proteína de soja puede afectar favorablemente el recambio óseo pero no tiene impacto en la densidad mineral ósea (DMO), con el ejercicio moderado sin afectar ningún parámetro, indican los hallazgos de un ensayo.

Ellen Evans (de la Universidad de Illinois, Urbana, EE.UU.) y colaboradores designaron al azar a 61 mujeres posmenopáusicas para ingerir diariamente bebidas con un aislado de 25.6 g de proteína de soja o láctea, con unidades de isoflavonas con 91.2 mg de aglicona o nada, respectivamente.

Las participantes fueron designadas al azar para concurrir a entrenamiento de resistencia supervisado tres días por semana o ningún ejercicio. Entre las 43 mujeres que completaron el estudio de nueve meses, las reducciones en los marcadores de resorción ósea telopéptidos séricos C-terminal de enlace cruzado con el colágeno I fueron mayores en el grupo con soja que en el de leche, en un 13.3 por ciento frente a un 1.5 por ciento.

La formación ósea, según lo evaluado por la fosfatasa alcalina sérica específicamente ósea, también se redujo más en el grupo con soja que en el grupo con leche, con una reducción del 4.7 por ciento frente a un aumento del 6.5 por ciento.

Los investigadores comentan que el ejercicio limitó la resorción ósea pero que no tuvo impacto en la formación ósea, y que ninguna intervención afectó la DMO.

Y agregan: "No hubo ningún efecto aditivo o de sinergia evidente de los tratamientos con soja y ejercicio en los marcadores de recambio óseo en la DMO".

## PERLAS

### **Anillo vaginal con baja dosis de estradiol beneficia la DMO**

*Determinan si el estradiol liberado por un anillo vaginal puede beneficiar la densidad mineral ósea de las mujeres ancianas.*

*Fuente: Maturitas 2007; Advance online publication*

MedWire News. Las bajas dosis de estradiol vaginal pueden beneficiar la densidad mineral ósea (DMO) de las mujeres ancianas, indica un ensayo abierto.

Investigadores suecos del Instituto Karolinska de Estocolmo designaron al azar a 115 mujeres, con una edad promedio de 73.8 años, para que recibieran 7.5 µg de estradiol vaginal por día administrado continuamente a través de un anillo vaginal blando de silicona cada tres meses, o ningún anillo.

Todas las participantes recibieron un suplemento diario con 5.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D3.

El análisis de intención de tratar reveló que la DMO de cadera total aumentó significativamente en un 0,6 por ciento a los dos años entre las mujeres que recibieron estradiol pero disminuyó en las que recibieron el tratamiento control en un 0.7 por ciento.

La DMO de columna lumbar aumentó más en el grupo con estradiol que en el control, en 2.6 por ciento y 2.2 por ciento, respectivamente.

En todas las mujeres, los marcadores de recambio óseo y los niveles séricos de hormona paratiroidea disminuyeron mientras que los niveles de 25-hidroxivitamina D aumentaron, lo que podría deberse a los suplementos.

Sin embargo, Helena Salminen y equipo comentan que el marcador de resorción ósea C-terminal telopéptidos disminuyó más en el grupo de tratamiento que en el grupo de control.

En general, los investigadores concluyen: "Nuestro estudio muestra un efecto positivo en la DMO de cadera total y columna lumbar durante el tratamiento con 7,5 µg de estradiol transvaginal".

## PERLAS

### Al registro de los sofocos

Issue 10: 29 may 2007

Fuente: *Fertility and Sterility* 2007; in press

Investigadores han desarrollado un nuevo dispositivo para registrar los sofocos que según afirman es “más simple y más cómodo para que las pacientes lo usen” que el método patrón oro existente, y que podría ser particularmente útil en los ensayos clínicos de tratamientos para los sofocos.

En un trabajo a publicarse en la revista *Fertility and Sterility*, investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad Estatal de Wayne, en Detroit, EE.UU., describen estudios de laboratorio y de campo llevados a cabo para probar el nuevo dispositivo –un registrador de sofocos higrométrico (humedad) en miniatura.

Hasta la fecha, se ha utilizado conductancia en la piel del esternón como indicador objetivo de sofocos. Sin embargo, los dispositivos de registro que utilizan este método son típicamente engorrosos, difíciles de utilizar, y requieren cambiar los electrodos llenos de gel cada 24 horas, escriben los investigadores.

Éstos diseñaron un dispositivo más pequeño con un sensor higrométrico, para medir la humedad relativa. El dispositivo, colocado sobre el esternón con cuellos adhesivos, no necesita electrodos ni gel, puede ser fácilmente extraído y vuelto a colocar por la usuaria, no tiene controles, y puede realizar registros durante 31 días gracias a una simple batería de audífono.

Para probar el dispositivo, los investigadores realizaron estudios en 10 mujeres posmenopáusicas que referían más de seis sofocos por día, y que por otro lado eran sanas y no tomaban medicación alguna, ni siquiera terapia hormonal o suplementos dietarios.

#### **Humedad vs. conductancia dérmica vs. marcas de eventos**

Los investigadores compararon el número de sofocos registrados por el sensor de humedad relativa con el número de sofocos registrados por la paciente (presionando una tecla marcadora de evento cada vez que ocurría un sofoco) en dos períodos de dos horas. Los registros de conductancia dérmica también se realizaron utilizando un dispositivo de registro Biolog como patrón oro.

Para la primera parte del estudio los investigadores evaluaron un sensor de humedad relativa, y para la segunda parte evaluaron un registrador totalmente prototipo (que medía 3.8 cm de diámetro, 1 cm de grosor, y 14 g de peso, incluyendo la batería).

En la primera parte del estudio se registró un total de 20 sofocos que reunían el criterio de cambio de conductancia dérmica de 2 micromho/ 30 s, y 18 en la segunda parte. Todos fueron acompañados por una marca de evento, y por un aumento de la humedad relativa de tres por ciento por minuto, y no hubo eventos falsos positivos ni falsos negativos.

Los investigadores concluyen que “el valor de predicción positivo, la sensibilidad, y la especificidad del cambio de humedad relativa del 3 por ciento por minuto frente al criterio de nivel de conductancia dérmica y las marcas de evento son del 100 por ciento”.

Un mayor análisis de los datos del monitoreo ambulatorio confirmó que un aumento de la humedad relativa del tres por ciento por minuto producía el mejor valor predictivo positivo. En la segunda parte del estudio, el dispositivo de humedad relativa detectó un promedio de 21.4 sofocos por paciente, mientras que el dispositivo Biolog detectó un promedio de 23.8 sofocos por paciente.

Con el dispositivo Biolog como patrón oro, el valor predictivo positivo de la humedad relativa fue del 95.6 por ciento, mientras que la especificidad fue del 95.2 por ciento, y la sensibilidad del 90.9 por ciento.

De acuerdo con los investigadores, los registros de la humedad relativa “no se vieron significativamente afectados por las amplias variaciones de la humedad al aire libre ni por la humedad ambiental registrada en el pecho”. Pero reconocen que el dispositivo podría tener problemas si la humedad relativa es muy alta, tales como en una sala de baño con vapor o ciertos climas tropicales.

Los investigadores concluyen que los datos reunidos por el registrador “son comparables con los registrados por el nivel de conductancia dérmica, pero el método es más simple y más cómodo para que lo usen las pacientes”. El dispositivo de registro “debería ser útil como criterio de valoración en ensayos clínicos y para la investigación de los determinantes de los sofocos”, agregan los investigadores.

### La inhibina en el cáncer ovárico

Fuente: *Cancer Letters* 2007; 249: 14-17. Issue 10: 29 may 2007

Los autores de un nuevo trabajo de revisión han resumido la evidencia actualmente disponible para usar inhibina, sola o en combinación con el CA125, como marcador diagnóstico de cáncer ovárico. Los investigadores concluyen que la inhibina parece ser un fuerte marcador de cáncer ovárico de estadio avanzado en las mujeres posmenopáusicas, pero se necesitan más investigaciones para determinar si es un marcador efectivo de patología en estadio inicial.

Las inhibinas son una familia de factores de crecimiento, producidas principalmente por los folículos ováricos, que desempeñan un rol en la regulación de la fertilidad (incluyendo la secreción de FSH). Luego de una ooforectomía o de la menopausia, cuando los folículos ováricos se han agotado, los niveles séricos son indetectables.

En su nuevo trabajo de revisión en la revista *Cancer Letters*, investigadores de centros de Clayton, Australia, discuten información publicada sobre la inhibina como marcador diagnóstico de cáncer ovárico, y comentan que la inhibina total ha mostrado ser más útil como marcador que los diferentes subtipos de inhibina.

Los niveles séricos de inhibina total han mostrado ser elevados en las mujeres posmenopáusicas con cáncer ovárico —particularmente con tumores de células de granulosa (GCTs) o el subtipo mucinoso del carcinoma epitelial. Algunos de los puntos claves del trabajo incluyen:

- “Los niveles muy bajos, si no indetectables, de inhibina en la circulación de las mujeres posmenopáusicas no afectadas por cáncer ovárico son particularmente atractivos en el hecho de que dos tercios del cáncer ovárico se detectan luego de la menopausia y los bajos niveles antecedentes permiten que elevaciones incluso pequeñas que se originan a partir de los tumores productores de inhibina se detecten fidedignamente y con sensibilidad por la prueba, tanto en el diagnóstico inicial como durante el tratamiento”.

- “Lamentablemente, la inhibina es menos efectiva como marcador de cáncer ovárico en las mujeres premenopáusicas, cuando los niveles circulantes son apreciables y varían en todo el ciclo menstrual”.

- “La inhibina completa a otro marcador de cáncer ovárico, el CA125, en cuanto a que cada uno se desempeña mejor con diferentes subtipos de cáncer ovárico. La inhibina es el mejor marcador de GCTs y del subtipo mucinoso del carcinoma epitelial, mientras que el CA125 es mucho mejor para detectar los subtipos seroso y endometroide del carcinoma epitelial”.

Los investigadores comentan que en un estudio los dos marcadores, inhibina y CA125, detectaron el 95 por ciento de los tumores ováricos con una especificidad del 95 por ciento.

Las investigaciones también han mostrado que otros cánceres que pueden ocurrir en el período posmenopáusico, como el cáncer de mama o el de colon, más la mayoría de los tipos de tumores ováricos benignos (incluyendo quistes, fibromas, y fibromas y cistoadenomas serosos) secretan solamente cantidades insignificantes de inhibina en la circulación. Sin embargo —escriben los autores de la revisión— los cistoadenomas mucinosos y tecomas secretan cantidades “apreciables” de inhibina.

#### ***¿Estadio avanzado y estadio inicial?***

Concluyendo, los investigadores dicen que los estudios con inhibina a la fecha han sido “suficientemente promisorios” para justificar investigaciones más extensas de su potencial como marcador diagnóstico de cáncer ovárico. Y aclaran que se necesitan más estudios para proporcionar nueva información sobre el valor y el uso de la inhibina para detectar cáncer ovárico.

Particularmente se necesitan estudios en la patología de estadio inicial, dado que la mayoría de los casos en los que se ha probado la inhibina como marcador fueron casos de estadio avanzado.

Y continúan diciendo: “No obstante, la propensión de GCTs a secretar grandes cantidades de inhibina en la circulación hace que posiblemente la inhibina resulte ser una prueba temprana sensible de este cáncer”.

## PERLAS

### **Germen de soja mejora perfil lipídico de mujeres posmenopáusicas en tratamiento con TH** *Evalúan el efecto de extractos de germen de soja en mujeres posmenopáusicas bajo terapia hormonal.*

**Fuente:** *International Journal of Gynecology Obstetrics 2007: Advance online publication*

MedWire News: los extractos de germen de soja podrían mejorar el perfil de lípidos de las mujeres posmenopáusicas que reciben terapia hormonal, sugiere un ensayo taiwanés.

El consumo de isoflavonas de soja ha sido inversamente asociado con el riesgo de enfermedad cardiovascular y cáncer de mama, dicen I Hsu (de la Universidad Católica Fu-Jen) y colaboradores.

Los investigadores estudiaron el efecto del germen de soja –la fuente más concentrada de isoflavonas en la soja– entre 39 mujeres posmenopáusicas que recibían terapia hormonal.

Las participantes recibieron 6 g de extractos de germen de soja por día durante cuatro semanas, con muestras de sangre y orina recolectadas al comienzo y al final.

#### **Treinta y tres mujeres completaron el estudio**

El equipo investigador informa que los niveles plasmáticos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) aumentaron marcadamente a lo largo del estudio, de 63.0 a 67.7 mg/dl. Además, hubo importantes aumentos en las relaciones colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) – HDL, y LDL – niveles de triglicéridos.

También hubo un importante aumento en la resistencia de LDL a la oxidación, y la sugerencia de un efecto favorable en el metabolismo de estrógeno.

Hsu y colaboradores concluyen: “Nuestros resultados indican que agregar isoflavonas a las usuarias de terapia hormonal podría reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular que se asocia con la terapia hormonal”.

## PERLAS

### **Infusión anual reduce riesgo de fracturas osteoporóticas** *Evalúan los efectos de las infusiones anuales de ácido zoledrónico a lo largo de un período de estudio de tres años en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.*

**Fuente:** *New England Journal Medicine 2007; 356: 1809-1822*

MedWire News: la terapia anual para la osteoporosis es tan efectiva como los habituales regímenes mensuales o semanales para reducir el riesgo de fractura ósea, muestra una investigación.

Un estudio de 7736 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis mostró que una infusión de ácido zoledrónico por año reducía efectivamente su riesgo de fracturas.

Las mujeres experimentaron una reducción del riesgo del 70 por ciento de fracturas de columna y una reducción del 40 por ciento de fractura de cadera. Esto continuó así a lo largo de los tres años de estudio.

“Las reducciones en las fracturas de cadera y columna fueron como mínimo tan grandes como las observadas con otros fármacos en esta categoría”, dijo Dennis Black (de la Universidad de California en San Francisco, EE.UU.).

“Pero aún más notables fueron los fuertes efectos significativos y consistentes en todos los tipos de fracturas”.

En contraposición a los estudios previos, las mujeres no experimentaron daño renal o deterioro óseo con la terapia anual de ácido zoledrónico.

No obstante, una pequeña proporción de mujeres experimentó fibrilación auricular, en un 1.3 por ciento en el grupo con ácido zoledrónico y un 0.5 por ciento en el grupo con placebo.

“Por primera vez, las mujeres podrían tener la opción de ser tratadas una vez al año por su osteoporosis, en lugar de tener que recordar tomar una píldora semanal”, dijo Black.

“Un tratamiento anual significa que las pacientes tienen muchas más probabilidades de recibir realmente protección valiosa contra fracturas potencialmente devastadoras”.

La Administración de Alimentos y Medicamentos aún tiene que aprobar el tratamiento anual de ácido zoledrónico.

## PERLAS

### Inyecciones de anestesia para tratar los sofocos

*Descubren vías sin hormonas para tratar a las mujeres con sofocos menopáusicos.*

*Fuente: Medical Hypotheses 2007; Advance online publication*

MedWire News: las inyecciones de anestesia local tratan con efectividad a las mujeres que sufren sofocos menopáusicos, muestra una investigación.

Inyectar anestesia local en el tejido nervioso del cuello para crear un bloqueo del ganglio estrellado es un método que ha sido utilizado por mucho tiempo para tratar el dolor severo.

“Ahora hemos mostrado que este tratamiento también ofrece un notable alivio de los sofocos que pueden resultar de la menopausia o del tratamiento contra el cáncer”, dice Eugene Lipov (del Advanced Pain Center, en Chicago, EE.UU.). Luego de las inyecciones de anestesia, diecinueve de veinte mujeres experimentaron como mínimo una disminución del 80 por ciento de los sofocos durante todo un año.

Algunas mujeres también sintieron que su libido retornaba luego de las inyecciones de anestesia.

Los investigadores sugieren que los bloqueos del ganglio estrellado alivian los sofocos recomponiendo el control de la temperatura corporal de las mujeres y permitiendo que funcione normalmente.

“Estamos recomponiendo las señales termoreguladoras del hipotálamo y la corteza insular en el cerebro, reduciendo así, y posiblemente eliminando, los sofocos”, dice Livop.

Linda Holt, de la Northwestern University en EE.UU., comentó: “El bloqueo del ganglio estrellado es un tratamiento bien acogido para las mujeres que afrontan sofocos extenuantes”.

Livop está actualmente estudiando cuán efectivamente los bloqueos del ganglio estrellado tratan los sofocos en las mujeres que han sobrevivido al cáncer de mama.

## PERLAS

### Una revisión aborda la perimenopausia y la depresión

*Fuente: Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2007; 21: 275-292. Issue 09: 15 may 2007*

Presentan en un nuevo trabajo de revisión el actual estado de conocimiento respecto de la depresión y de la perimenopausia.

Publicado en la última edición de la revista Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism, el trabajo en detalle llevado a cabo por especialistas de la Universidad de Minnesota, en Miniápolis, EE.UU., incluye secciones sobre:

- Definiciones de menopausia, perimenopausia y depresión.
- Una visión general de los factores asociados con la edad a la menopausia.
- La fortaleza de la asociación entre depresión y perimenopausia.
- Mecanismos causales.
- Diagnóstico y recomendaciones de tratamiento.

Los investigadores señalan que evaluar y comparar los resultados de múltiples estudios a menudo se complica por cuestiones metodológicas tales como el uso de diferentes definiciones de perimenopausia o depresión.

Sin embargo, luego de presentar y discutir evidencias, dicen que existen evidencias suficientemente buenas para avalar un modelo multifactorial de depresión durante la perimenopausia, con una variedad de factores psicológicos, genéticos y fisiológicos implicados.

En particular, las mujeres que experimentan otros síntomas menopáusicos, tales como sofocos e insomnio, parecen tener un elevado riesgo de desarrollar depresión durante este tiempo. Asimismo, las mujeres con antecedentes de depresión, especialmente durante eventos relacionados con la reproducción tales como el embarazo, parecen tener un elevado riesgo de depresión perimenopáusica.

### Puntos de práctica

Los autores del trabajo de revisión concluyen con cuatro “puntos de práctica”, a saber:

- “Considerar iniciar un diálogo acerca de la menopausia y el alivio de los síntomas a la edad de 40 años”.
- “Estar alerta a signos sutiles de menopausia, incluyendo trastornos del estado de ánimo y del sueño, y analizar a las mujeres perimenopáusicas para detectar depresión”.
- “La TH [Terapia Hormonal] podría ser útil si las mujeres también están experimentando otros síntomas de menopausia, a menos que esté contraindicada”.
- “Los ISRS [inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina] deberían ser el primer curso de acción

para las mujeres con un trastorno del estado de ánimo primario o depresión diagnosticada, a menos que estén contraindicados”.

También instan a realizar más estudios de la asociación entre los síntomas depresivos y el estado perimenopáusico, particularmente con respecto al momento y al impacto del estilo de vida, al entorno y la etnia.

Sobre un tema relacionado, un estudio publicado a principios de este año halló que las mujeres con trastorno bipolar experimentan un significativo aumento en la frecuencia de episodios depresivos durante la transición menopáusica, en comparación con sus años reproductivos. Para más información sobre éste, consulte el artículo de ORGYN Revista en Línea: “La depresión durante la transición menopáusica”.

## PERLAS

**Los sofocos no son la única causa de los trastornos del sueño menopáusicos**  
***Determinan qué causa trastornos del sueño en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.***  
**Fuente: Menopause 2007; Advance online publication**

MedWire News: los médicos deberían prestar cuidadosa atención a las mujeres menopáusicas que manifiestan dormir mal, dicen expertos.

Y dicen que el tratamiento para los síntomas menopáusicos podría no necesariamente aliviar los trastornos del sueño primarios subyacentes.

“Estos trastornos pueden tener una significativa morbilidad y mortalidad y no deberían pasar inadvertidos”, dicen Robert Freedman (de la Facultad de Medicina de la Universidad Estatal de Wayne, Detroit, Michigan, EE.UU.) y colaboradores.

El equipo investigador evaluó a 102 mujeres que sufrían trastornos del sueño.

Utilizaron el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburg y las escalas de valoración de Ansiedad y Depresión de Hamilton.

Las mujeres que sufrían cansancio de piernas o apnea, más que sofocos, fueron más propensas a experimentar problemas para dormir.

Más de la mitad de las mujeres (el 53 por ciento) sufría apnea o piernas cansadas, o ambas.

Los investigadores concluyen: “Nuestro estudio tiene importantes implicancias para el diagnóstico y tratamiento de las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas.

A menudo se asume que el mal dormir de las mujeres de estos grupos se debe a los sofocos. Sin embargo, el tratamiento de los sofocos no necesariamente trata un trastorno del sueño primario subyacente, si alguno se haya presente”.

## PERLAS

### Herramienta de Internet ayuda a mujeres menopáusicas a escoger tratamientos

*Descubren si una herramienta de apoyo disponible en la Web ayuda a las mujeres menopáusicas a escoger un tratamiento para sus síntomas.*

*Fuente: Maturitas 2007; 57: 95-99*

MedWire News: una herramienta de apoyo disponible en la Web podría ayudar a las mujeres maduras a escoger el tratamiento que se adapte a ellas, sugiere una investigación.

Para tomar decisiones racionales e informadas, las mujeres necesitan ayuda de sus médicos para sopesar los beneficios y riesgos de un tratamiento.

Pero Nananda Col (Brown University, Providence, EE.UU.) dice que esto puede “consumir tiempo y ser exigente para que los médicos lo lleven a cabo, y parece que raramente se realiza en la práctica clínica”.

La investigadora sugiere que, alternativamente, las mujeres deberían utilizar la herramienta de la Web de apoyo para la toma de decisiones “WISDOM” (del inglés: Sistema Interactivo para Mujeres sobre Decisiones acerca de la Menopausia).

La herramienta proporciona información individualizada

acerca del impacto del tratamiento menopáusico en los síntomas y riesgos. Luego, puede utilizarse un modelo de riesgo para predecir el desarrollo de las diversas complicaciones.

WISDOM también genera un informe sumario para los médicos de las mujeres.

El ensayo aleatorio WISDOM en 232 mujeres mostró que éstas se sentían informadas adecuadamente, más seguras acerca de los riesgos, y participes de la toma de decisión final que las mujeres que no usaron la herramienta de apoyo.

Las usuarias de WISDOM tendieron a probar hacer más ejercicio y cambios dietarios que las mujeres del grupo de control.

Col concluye que WISDOM “permite a los médicos dar mejor prioridad a su tiempo limitado con las pacientes y a abordar mejor las preocupaciones de salud de éstas”.

## PERLAS

### Isoflavonas alivian sofocos y sudoraciones nocturnas

*Evalúan el efecto del tratamiento con isoflavonas en mujeres posmenopáusicas.*

*Fuente: Menopause 2007; 14: 468-473*

MedWire News: el tratamiento con isoflavonas podría ser usado para aliviar los síntomas menopáusicos agudos, sugieren investigadores.

Las isoflavonas se encuentran primordialmente en los porotos de soja y se cree que influyen en la respuesta del cuerpo a los niveles hormonales cambiantes durante la menopausia.

Gojun Cheng (del Hospital Universitario Huddinge, en Estocolmo, Suecia) y colaboradores designaron al azar a 51 mujeres posmenopáusicas para que recibieran 60 mg de isoflavonas o placebo todos los días, durante tres meses.

La frecuencia de los sofocos disminuyó en un 57 por ciento y las sudoraciones nocturnas en un 43 por ciento en las mujeres que recibieron isoflavonas cada día.

Sin embargo, el tratamiento con isoflavonas no afectó en

las mujeres los niveles de estradiol circulante u hormona foliculo estimulante.

Tampoco tuvo efecto en los niveles de expresión de las mujeres de los receptores de esteroides y estrógeno.

Las mujeres que recibieron isoflavonas no aumentaron de peso ni experimentaron perfiles lipídicos adversos.

Los investigadores dicen que, a corto plazo, las isoflavonas parecen aliviar con eficacia los sofocos sin efecto adverso en el endometrio o el tejido mamario de las mujeres, o en sus lípidos de lipoproteínas.

Pero agregan: “Si las isoflavonas pueden sustituir al estrógeno respecto de las consecuencias muy graves de la deficiencia de estrógeno, es decir, la osteoporosis, disminución de la cognición, y trastornos del sistema inmunológico, requiere mayor investigación”.

## PERLAS

### **Polimorfismo asociado con alto riesgo de fractura ósea luego de la menopausia**

*Verifican la asociación entre una mutación de punto y el riesgo de osteoporosis y fractura ósea en mujeres posmenopáusicas.*

*Fuente: Bone 2007; 40: 737-742*

Expertos han hallado que un polimorfismo previamente asociado con la osteoporosis supera dos veces el riesgo de fractura ósea para las mujeres luego de la menopausia.

La mutación de punto se encuentra en el gen que codifica para la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), con valina sustituida por alanina.

Se piensa que MTHFR desempeña un rol clave en el metabolismo de la homocisteína.

Xiumei Hong (de la Universidad de Ciencia y Tecnología de China, ciudad de Hefei) y equipo estudiaron a 1899 mujeres posmenopáusicas chinas y hallaron que el 39.2% por ciento portaba la mutación de punto.

Las mujeres portadoras de la mutación no tenían un riesgo mayor de osteoporosis pero sí un elevado riesgo de fracturas óseas antes o después de la menopausia.

Al analizar a las mujeres después de la menopausia, las que portaban la mutación presentaron un riesgo superior al doble de fractura ósea que las que no la portaba.

El riesgo ocurría independientemente de la edad, la actividad física, la ocupación, hábitos de fumar, años desde la menopausia y densidad mineral ósea de cadera total.

Los investigadores comentan que se necesitan más análisis para identificar el mecanismo que subyace al alto riesgo asociado con este polimorfismo.

“La identificación de este mecanismo podría ayudar a comprender mejor la etiología de la osteoporosis y la fractura osteoporótica en el futuro y daría lugar a mejores estrategias de prevención, identificación y tratamiento tempranos”, concluyen Hong y cols.

## PERLAS

### **Terapia hormonal reduce riesgo de calcificación arterial mamaria**

*Comprendiendo la relación entre la terapia hormonal y la calcificación arterial mamaria.*

*Fuente: Maturitas 2007; Advance online publication*

Las mujeres que reciben terapia hormonal durante la menopausia tienen un riesgo reducido de calcificación arterial mamaria (CAM), dicen expertos estadounidenses.

Los investigadores agregan que contrariamente a la creencia común, la CAM no es un trastorno benigno sino un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular.

Peter Schnartz (de la Facultad de Medicina de la Universidad de Connecticut, Farmington, EE.UU.) y colaboradores analizaron los mamogramas de 1995 mujeres y hallaron que el 14% tenían CAM.

Las mujeres con CAM fueron muy propensas a sufrir también ictus y diabetes.

La CAM también fue más común entre las mujeres de mayor edad, en el 40.7% de éstas con una edad superior a los 65 años de edad, en el 10.9% de las mujeres de 55-64 años y sólo en el 13% de las que eran menores de 55 años.

Independientemente de la edad, las mujeres que recibieron terapia hormonal fueron menos propensas a la CAM.

La terapia hormonal posmenopáusica se asoció con una reducción del 50% del riesgo de CAM.

Los investigadores concluyen que si la CAM desempeña un rol en el proceso normal de envejecimiento, recibir terapia hormonal podría hacer más lento su desarrollo.

## PERLAS

### **Expertos identifican “qué quieren las mujeres” de sus especialistas en menopausia** *Evalúan lo que las mujeres quieren de sus médicos especialistas en menopausia.*

*Fuente: Maturitas 2007; 56: 184-189*

Experiencia, conocimiento y capacidad son las tres principales cualidades que las mujeres más desean hallar en sus médicos especialistas en menopausia, muestran los resultados de un sondeo estadounidense.

Peter Schnartz (de la Facultad de Medicina de la Universidad de Connecticut, Farmington, EE.UU.) y colaboradores preguntaron a 72 mujeres estadounidenses de 45 años de edad o más qué cualidades y atributos buscaban en sus especialistas en menopausia.

De las mujeres entrevistadas, el 95.6% deseaba experiencia, el 95.6 conocimiento, y el 92.6 deseaba capacidad.

Que el profesional fuera de sexo femenino no fue tan importante como creían los investigadores.

Sólo el 4.2 por ciento de las mujeres lo enumeraron como uno de los tres atributos más importantes.

Si una visita se centraba en el bienestar general o una

prueba de detección, el 6.6 por ciento de las mujeres prefería que fuera hombre, el 13.1 que fuera una mujer, y el 80.3 no tenía preferencias.

La preferencia por atenderse con una médica fue levemente mayor (29.2 por ciento) si asistían a una visita para un examen pélvico.

Sin embargo, si la visita se refería a una cirugía ginecológica más mujeres prefirieron un hombre, en un 14.5 por ciento frente a un 6.6 por ciento.

“Cuando los consultorios médicos satisfacen las crecientes demandas de las mujeres menopáusicas, es útil conocer las cualidades y atributos que las pacientes desean”, dicen Schnartz y equipo.

Y agregan que para incorporar experiencia, conocimiento y capacidad en las clínicas menopáusicas, éstas deberían “esforzarse por conseguir equipos bien diversificados” que ofrezcan estas cualidades a las pacientes menopáusicas.

## PERLAS

### **Tratamiento menopáusico a base de plantas: una “alternativa efectiva”**

*Evalúan la eficacia de un producto terapéutico alternativo con isoflavonas y extractos de plantas para los síntomas menopáusicos.*

*Fuente: Maturitas 2007; 56: 249-256*

Expertos han diseñado una alternativa basada en plantas a la convencional terapia hormonal para las mujeres menopáusicas.

Cada dosis contiene 72 mg de isoflavonas derivadas de trébol rojo, poroto de soja, y cimicífuga en combinación con otros extractos de plantas.

Para probar su eficacia, F Cancellieri (de la Universidad de Messina, Italia) y equipo designaron al azar a 125 mujeres menopáusicas para que recibieran durante seis meses una tableta a base de plantas o una tableta placebo por día.

El Índice Menopáusico de Kupperman (KI, su acrónimo en inglés) fue utilizado para evaluar las variaciones de los síntomas menopáusicos, en el cual un grado de tres es severo y de uno es leve.

Los puntajes del KI cayeron tanto en el grupo con placebo como en el grupo con plantas; pero luego de seis meses, los puntajes fueron mucho más bajos en las mujeres tratadas con las tabletas derivadas de plantas que con placebo.

Las mujeres que recibieron tabletas elaboradas de plantas también tuvieron niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad más bajos, y niveles mucho menores de triglicéridos que las mujeres tratadas con placebo.

La “impresión clínica global” que las mujeres rescataron de su período de tratamiento también fue superior cuando recibieron la terapia a partir de plantas en comparación con el placebo.

Los investigadores dicen que las tabletas derivadas de plantas pueden ser consideradas una “posible terapia alternativa efectiva” en las mujeres intolerantes a o no deseadas de que les administren terapia hormonal convencional.

## PERLAS

### Investigadores aprenden a calcular el último período de una mujer

*Cómo pronosticar cuándo una mujer mayor tendrá su período menstrual final.*

*Fuente: Menopause 2007; Advance online publication*

Investigadores han identificado factores que ayudarán a los médicos a individualizar con precisión

cuándo las mujeres de más edad tendrán su último período menstrual.

A menudo las mujeres que se acercan a la menopausia preguntan a sus médicos: "¿cuándo van a finalizar mis períodos?"

Los investigadores piensan que analizar la edad, el tiempo entre los ciclos menstruales, el hábito de fumar y los niveles hormonales ayudará a responder esta pregunta.

Nanette Santoro (del Albert Einstein College of Medicine de Nueva York) y equipo estudiaron a 2662 mujeres de 45-52 años de edad que no estaban embarazadas ni tomaban hormonas reproductivas.

Al comienzo del estudio todas las mujeres habían tenido como mínimo un período menstrual en el curso de los tres meses pasados y 706 mujeres tuvieron su período final durante el estudio.

La edad en aumento, los ciclos menstruales que se apartaban más de lo normal o que eran más variables y el hábito de fumar se asociaron todos con un tiempo más corto hasta el último período menstrual.

Los altos niveles de hormona folículo-estimulante (FSH) también se asociaron con un último período menstrual más temprano.

Por el contrario, los niveles altos de actividad física y la educación se asociaron con un período menstrual final más tardío.

Los investigadores concluyen que refinar su modelo podría aportar al desarrollo de fórmulas que tomen como base la edad y que se puedan poner en uso en la práctica clínica.

## PERLAS

### Fitoestrógeno de soja mejora DMO posmenopáusica

*Investigan el efecto de los fitoestrógenos de soja en la densidad mineral ósea de mujeres posmenopáusicas.*

*Fuente: Annals of Internal Medicine 2007; 146: 839-847*

MedWire News: un fitoestrógeno abundante en los productos derivados del poroto de soja podría tener efectos positivos en la densidad mineral ósea (DMO) de las mujeres posmenopáusicas con osteopenia, indica un ensayo italiano.

La isoflavona de soja genisteína se asemeja estructuralmente al 17beta-estradiol, explican los investigadores de la Universidad de Messina.

Trescientas ochenta y nueve mujeres posmenopáusicas con una DMO de cuello femoral menor a 0.795 g/cm<sup>2</sup> fueron designadas al azar para recibir 54 mg de genisteína (un nivel de isoflavona similar al de las dietas vegetarianas asiáticas o placebo, diariamente). Ambos tipos de comprimidos contenían calcio y vitamina D.

Luego de dos años, la DMO en la región lumbar antero-posterior y el cuello femoral había aumentado en el grupo con genisteína en 0.049 g/cm<sup>2</sup> y 0.035 g/cm<sup>2</sup>, respectivamen-

te, pero disminuyó en el grupo con placebo en 0.053 g/cm<sup>2</sup> y 0.037 g/cm<sup>2</sup>.

El tratamiento con genisteína también disminuyó la excreción urinaria de marcadores de resorción ósea, aumentó los niveles séricos de marcadores asociados con la formación ósea y no afectó el grosor endometrial, en comparación con el placebo.

No obstante, los efectos secundarios gastrointestinales fueron más comunes entre las mujeres que recibieron genisteína que entre las que recibieron placebo, en un 19 frente a un 8 por ciento.

Herbert Marini y colaboradores concluyen: "Futuros estudios en mujeres osteopénicas justifican determinar si la genisteína también disminuye significativamente el riesgo de fractura en este grupo".

## PERLAS

### Revelan factores de severidad menopáusica

*Identifican factores que predicen la severidad de los síntomas menopáusicos.*

*Fuente: Maturitas 2007; 57: 271-278*

MedWire News: un sondeo ecuatoriano ha revelado varios factores que predicen la severidad de los síntomas menopáusicos.

Peter Chedraui y colaboradores de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil solicitaron a 300 mujeres de 40 años de edad o más, con útero y ovarios intactos, que completaran el cuestionario de la Escala de Calificación de la Menopausia (MRS, su acrónimo en inglés).

La edad promedio de las participantes era de 45.1 años, y el 40.6 por ciento del grupo era premenopáusico, el 48 por ciento perimenopáusico, y el 11,4 por ciento posmenopáusico.

Los cinco síntomas más comunes en la escala MRS fueron problemas musculares y articulares en el 77.0 por ciento de las mujeres, estado de ánimo deprimido en el 74.6 por ciento, problemas sexuales en el 69.6 por ciento, sofocos en el 65.5

por ciento y trastornos del sueño en el 45.6 por ciento.

Las puntuaciones de la MRS total y la subescala aumentaron significativamente con la edad y el estado menopáusico.

Además, las mujeres con menor nivel educativo tuvieron puntuaciones somáticas y psicológicas más altas que las que poseían mayor nivel de educación, con las mujeres sexualmente inactivas que también tuvieron puntuaciones urogenitales y totales más elevadas que las que se hallaban activas sexualmente.

Chedraui y cols. creen que su estudio es el primero en validar la versión española de la MRS en una población latinoamericana sana y en la madurez.

“La edad, la menopausia, la inactividad sexual y el nivel educativo fueron factores de riesgo independientes que predijeron más síntomas menopáusicos severos”, concluyen los investigadores.

## PERLAS

### Elevada DMO en cáncer de mama ER-positivo

*Evalúan si la densidad mineral ósea es elevada en las pacientes con cáncer de mama con tumores positivos al receptor de estrógeno.*

*Fuente: Maturitas 2007; 57: 221-225*

MedWire News: la densidad mineral ósea (DMO) es elevada entre las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama con tumores positivos al receptor de estrógeno (ER), sugiere un estudio.

El estrógeno es uno de los determinantes principales de la DMO, dicen los investigadores de la Universidad de Kagoshima en Japón.

Teniendo en cuenta que los niveles elevados de estrógeno son considerados un factor de riesgo de cáncer de mama, los investigadores compararon la DMO en 110 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama con tumores ER positivos frente a 261 mujeres sanas de la misma edad.

La DMO en la columna lumbar evaluada por absorciometría de rayos X de energía dual fue mucho más alta en las pacientes con cáncer que en las mujeres sanas, en 0.89 frente a 0.84 g/cm<sup>2</sup>, respectivamente.

De manera similar, el puntaje Z en esta región fue más alto en las pacientes que en los sujetos de control, en un correspondiente 110 por ciento frente a un 100 por ciento.

Ambas asociaciones continuaron significativas después de controlar la edad, los años desde la menopausia, y el índice de masa corporal.

Tsutomu Douchi y colaboradores informan: “La expresión del ER en la mama humana refleja actividad y entorno estrogénicos”.

Y sugieren: “Es posible que un ambiente de estrógeno elevado, como lo muestra la presencia de expresión de ER en las muestras de cáncer de mama, aumente la DMO”.