

## Prevención de enfermedades después de la menopausia

R. A. Lobo, S. R. Davis\*, T. J. De Villiers<sup>†</sup>, A. Gompel<sup>‡</sup>, V. W. Henderson\*\*, H. N. Hodis<sup>††</sup>, M. A. Lumsden<sup>††</sup>, W. J. Mack\*\*\*, S. Shapiro<sup>†††</sup> e R. J. Baber<sup>†††</sup>

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Columbia, Nueva York, NY, EE.UU;

\*Escuela de Salud Pública y Medicina Preventiva, Universidad Monash, Melbourne, Australia;

<sup>†</sup>Mediclinic Panorama y Departamento de Ginecología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Stellenbosch, Cape Town, Sud-África; <sup>‡</sup>UF de Gynécologie Endocrinienne, Université Paris

Descartes, AP-HP, Hôpitaux Universitaires Paris Centre, Paris, Francia; \*\*Departamentos de

Investigación en Salud y Políticas (Epidemiología) y de Neurología y Ciencias de Neurológicas,

Universidad de Stanford, Stanford, CA, EE.UU; <sup>††</sup>Unidad de Investigación en Aterosclerosis,

Universidad del Sur de California, Los Ángeles, CA, EE.UU; <sup>†††</sup>Profesor de Educación Médica y

Ginecología, Clínica Líder para Medicina Reproductiva y Materna, Universidad de Glasgow, Reino

Unido; \*\*\*Departamento de Medicina Preventiva, Universidad del Sur de California, Los Ángeles,

CA, EE.UU; <sup>†††</sup>Departamento de Salud Pública y Medicina Familiar, Escuela de Medicina de la

Universidad de Cape Town, Cape Town, Sud-África; <sup>†††</sup>Escuela de Medicina de Sídney, Universidad de Sídney, NSW, Australia

Palabras clave: PREVENCIÓN, MENOPAUSIA, OBESIDAD, CARDIOVASCULAR, OSTEOPOROSIS, COGNICIÓN, DEMENCIA, CÁNCER, TERAPIA HORMONAL

Correspondence: Professor R. A. Lobo, Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, New York, NY, USA; e-mail: ral35@columbia.edu

This paper was published in the October 2014 issue of *Climacteric*: *Climacteric* 2014;17:540–56

(c) 2014 International Menopause Society

## RESUMEN

Las mujeres tienen una esperanza de vida que incluye pasar más de un tercio de sus vidas después de la menopausia. A partir de la sexta década aparecen muchas enfermedades crónicas que afectan tanto a la calidad como a la cantidad de vida femenina. Así, la menopausia constituye una oportunidad para desarrollar estrategias preventivas para mejorar la calidad de vida y aumentar la longevidad. Las principales enfermedades a considerar son la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes, la enfermedad cardiovascular, la osteoporosis y la artrosis, el deterioro cognitivo, la demencia y la depresión, y el cáncer. Las estrategias de prevención en la menopausia tienen que empezar con el cribado y la evaluación cuidadosa de factores de riesgo, pero también deben incluir el diagnóstico molecular y genético en la medida que se disponga. Así, la identificación de ciertos riesgos permitirá una terapia dirigida. La prevención de las enfermedades mencionadas basada en evidencias incluye llevar un estilo de vida apropiado, dejar de fumar, reducir el consumo excesivo de alcohol, una dieta sana y ejercicio moderado, así como actividades mentales estimulantes. Aunque las publicaciones más recientes de seguimiento de la cohorte Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) no recomiendan la terapia hormonal de la menopausia (THM) como una estrategia de prevención, esas conclusiones pueden no ser totalmente válidas para mujeres de mediana edad considerando los datos disponibles. En las mujeres sanas de 50 a 59 años, la terapia con estrógeno disminuye la enfermedad coronaria y la mortalidad por cualquier causa; esta interpretación es totalmente coherente con los resultados de otros ensayos controlados aleatorios y estudios observacionales. Por lo tanto, la THM, sobre todo con estrógenos, puede considerarse como parte del arsenal para una estrategia integral de prevención de las enfermedades crónicas después de la menopausia.

---

## INTRODUCCIÓN

A medida que aumenta la población mundial también aumenta la esperanza de vida, de manera que muchos millones de mujeres pasarán un tercio o más de sus vidas después de la menopausia. En el pasado varios de los temas para el Día Mundial de la Menopausia se han centrado en el tratamiento. Este año, nuestra atención se centra en la *Prevención*. De hecho, desde una perspectiva de economía médica, aunque sigue siendo objeto de debate, creemos que la prevención de la enfermedad es preferible a esperar a tener una condición clínica e iniciar su tratamiento. En este documento tratamos de esbozar las principales enfermedades crónicas que se producen después de la menopausia y sugerir estrategias que se podrían poner en marcha para su prevención. Algunas de estas condiciones (enfermedad cardiovascular) se aceleran en las mujeres después de la menopausia, y otras (cáncer) aumentan en función de la edad, tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo, en última instancia, nuestro objetivo es sugerir estrategias para combatir todas las enfermedades después de la menopausia, con el objetivo de mejorar no sólo la esperanza de vida, sino también la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas de todo el mundo. *Las mujeres que acuden a sus proveedores de*

*servicios clínicos durante la transición menopáusica tienen una ocasión única para la evaluación de riesgos, asesoramiento y la instauración de diversas medidas preventivas.*

Nuestro objetivo es conseguir que las mujeres logren, en todo el mundo, una situación de mayor felicidad y salud. Somos conscientes que las prevalencias de diversas enfermedades son diferentes en distintas regiones del mundo y, por lo tanto, las estrategias específicas variarán. Además, se prevé que en un futuro cercano vamos a disponer de diferentes herramientas para la evaluación de riesgos que se podrán personalizar. Las herramientas moleculares y la farmacogenómica nos permitirán determinar los riesgos individuales y la adecuación de diversas terapias preventivas; algunos de estos conceptos también serán revisados en este documento.

## **EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS DESPUÉS DE LA MENOPAUSIA**

Como hemos señalado, la esperanza de vida ha aumentado en todas las regiones del mundo, con excepción del África subsahariana. Este cambio puede ser interpretado como consecuencia de la mejor salud y vigor que permitirían más años de trabajo y una jubilación agradable o ser visto con preocupación por la fuga de potencial en la economía a causa de los que no son aptos y sufren enfermedades crónicas. Así, es prioritario investigar formas de mejorar la salud y el bienestar de todos los adultos.

En los países desarrollados, la edad de la menopausia natural es entre los 50 y 52 años<sup>1,2</sup> mientras que en los países menos desarrollados ocurre 3–4 años antes<sup>3</sup>. El agotamiento de las hormonas esteroides sexuales es una consecuencia importante del envejecimiento normal y la insuficiencia gonadal que potencialmente aumenta la vulnerabilidad para la enfermedad de los tejidos sensibles a las hormonas, incluyendo el cerebro, los huesos y el sistema cardiovascular. Por lo tanto, la menopausia precoz se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y osteoporosis, mientras que el retraso de la menopausia se asocia con mayor riesgo de cánceres estrógeno-dependientes, tales como de endometrio y de mama. Después de la menopausia, en general durante la sexta década, pueden aparecer varias enfermedades crónicas como la obesidad y el síndrome metabólico, la ECV, la osteoporosis y la artritis, la demencia y el deterioro cognitivo, y el cáncer. En el inicio de la menopausia hay una oportunidad para prevenir o atenuar estas enfermedades crónicas que se manifiestan, aproximadamente, unos 10 años más tarde.

La obesidad es un problema mundial creciente que agrava muchas enfermedades crónicas. En las mujeres, la alteración de la distribución de la grasa que se produce en la menopausia conduce a un aumento de la resistencia a la insulina, de manera que la incidencia de diabetes aumenta de manera exponencial. Este aumento, a su vez, se traduce en mayor riesgo de ECV y mortalidad, con la peculiaridad de tener mayor impacto en mujeres que en hombres. Si la disminución de los estrógenos produce una distribución anormal de la masa adiposa, sería lógico que ese cambio pudiera ser revertido por la terapia con estrógeno. El tratamiento hormonal parece que disminuye la incidencia de la diabetes y mejora el control de la diabetes como se desprende de la evaluación de concentración de

hemoglobina glicosilada<sup>4,5</sup> pero los efectos sobre la glucemia son complejos, haciendo difícil evaluar su verdadero impacto<sup>6</sup>.

La ECV es la principal causa de muerte en las mujeres, representando la mayor proporción de muertes a partir de los 50 años de edad. La prevalencia general de enfermedad coronaria cardiaca (ECC) se estima en el 5.1% en las mujeres en comparación con el 7.9% en los hombres, mientras que el riesgo de desarrollar ECC después de los 40 años de edad es de 32% en mujeres y 49% en los hombres. Además, en las mujeres la ECC se presenta unos 10 años más tarde que en los varones y el infarto de miocardio (IM) y muerte súbita se presentan unos 20 años más tarde que en los varones. Sin embargo, las mujeres tienen en general peor pronóstico tras un evento primario que los varones<sup>7</sup>. El 18% de las mujeres y el 8% de los hombres de 45 a 64 años desarrollan insuficiencia cardíaca dentro de los 5 años después del primer IM. Cuando la menopausia se presenta tardíamente se asocia, de forma independiente, con menor riesgo de insuficiencia cardíaca incidental<sup>8</sup>. Estudios previos han investigado la relación entre la menopausia y ECV<sup>9,10</sup>; sin embargo, los resultados han sido inconsistentes y la relación de causalidad directa entre la menopausia y el aumento del riesgo cardiovascular sigue siendo motivo de debate. La menopausia antes de los 45 años se asocia con mayor riesgo cardiovascular<sup>10</sup>.

La osteoporosis es una enfermedad frecuente cuya prevalencia aumenta con la edad y predispone a un mayor riesgo de fracturas<sup>11</sup>. Hasta el 70% de las mujeres a los 80 años tienen osteoporosis de la cadera, la columna lumbar o en el antebrazo distal<sup>12</sup>. Otros factores que pueden influir negativamente sobre la densidad y fortaleza ósea, aumentando el riesgo de fractura, incluyen -entre otros- el bajo índice de masa corporal (IMC), el tabaco y el alcohol<sup>13</sup>. Las fracturas vertebrales representan casi la mitad de todas las fracturas relacionadas con la osteoporosis<sup>14</sup>. La fractura osteoporótica es más frecuente en mujeres que en hombres, causando considerable morbilidad y mortalidad indirecta debido a problemas relacionados con la inmovilidad. El número de fracturas osteoporóticas (cadera y columna) está aumentando de manera exponencial y esto tiene un enorme impacto en los servicios de salud, así como sobre la calidad de vida individual. La artritis es muy frecuente y la artrosis es prácticamente universal en la paciente mayor. Pueden ser causadas por el desgaste de realizar deporte en los años jóvenes o ser simplemente la expresión del envejecimiento articular que, indudablemente, se agrava con la obesidad. Aunque la pérdida de peso puede que no afecte el proceso per se, es posible que mejore la movilidad. La artritis es más frecuente en las mujeres, pero se asocia con edades jóvenes.

La demencia y el deterioro cognitivo son preocupaciones importantes para las mujeres y la sociedad, sobre todo porque su incidencia está aumentando en todo el mundo a medida que se incrementa la esperanza de vida. En la actualidad aproximadamente 36 millones de personas en todo el mundo sufren la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Se calcula que esta cifra será más del doble para el año 2030<sup>15</sup>. La enfermedad de Alzheimer es la forma más frecuente de demencia. Raramente se manifiesta antes de los 60 años y, si lo hace, a menudo se asocia con mutaciones genéticas específicas. Su incidencia está relacionada con la edad y es más frecuente en el sexo femenino. Las

mutaciones por herencia dominante no juegan un papel importante en las mujeres mayores, aunque un polimorfismo frecuente en el gen que codifica la apolipoproteína E aumenta el riesgo, más entre las mujeres que entre los varones. El inicio de la enfermedad de Alzheimer es insidioso, con disminución de la memoria episódica, por ejemplo, mala memoria de los acontecimientos recientes, la fluidez verbal y nominación. A menudo coexiste con alteración vascular y se puede mejorar mediante una mejor función circulatoria.

Con el envejecimiento aumenta la incidencia de todos los cánceres<sup>16</sup>. Para las mujeres, los cánceres más importantes son de mama, colon, endometrio, ovario y pulmón; este último es la principal causa de mortalidad oncológica en muchos países. La posible prevención de estos cánceres valiéndose de cambios en el estilo de vida y una revisión clínica adecuada adquieren más importancia después menopausia<sup>17,18</sup>. Antes de la menopausia, la mortalidad por cáncer de mama es mayor que la debida a ECV. Por otra parte, el tratamiento para el cáncer a menudo acelera la menopausia, con la consiguiente repercusión tanto en la calidad de vida, la presencia de enfermedad crónica y también la función reproductiva.

## **EFFECTOS METABÓLICOS, OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS**

La obesidad se ha convertido en un problema de salud mundial que afecta a las mujeres tanto en los países desarrollados como en los que están en vías de desarrollo. La prevalencia de la obesidad (definida como un IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) es mayor en mujeres que en varones<sup>19</sup>. La obesidad contribuye de manera clave en la patogénesis de la diabetes mellitus, ECV, demencia, algunos tipos de cáncer (de endometrio, mama y colon), la depresión, la disfunción sexual, la incontinencia urinaria y las alteraciones músculo-esqueléticas, especialmente la artrosis<sup>20-25</sup>.

### **Prevalencia de obesidad en mujeres**

En 2008, el 14% de la población femenina mundial (300 millones de mujeres) eran obesas<sup>26</sup>.

Las tasas de obesidad femenina más altas se han reportado en las Américas (29%), el Mediterráneo Oriental (24%) y Europa (23%) y las más bajas en el sudeste de Asia (3%)<sup>26</sup>. La obesidad es más frecuente en las mujeres que en los hombres, excepto en los países con mayores ingresos económicos<sup>26</sup>, y está inversamente relacionada con el nivel educativo y de urbanización<sup>27,28</sup>. La pandemia mundial de obesidad se ha atribuido al consumo exagerado de calorías<sup>29</sup>. Otros factores predictivos de la obesidad en mujeres de mediana edad son el matrimonio a edad temprana, la paridad elevada, el antecedente familiar de obesidad, el trabajo por turnos, la privación del sueño, la depresión y el uso de algunos antipsicóticos<sup>28,30,31</sup>. La relación entre depresión y diabetes tipo 2 es bidireccional<sup>32</sup>.

La adiposidad central está fuertemente asociada con un incremento del riesgo de resistencia a la insulina y el desarrollo posterior de diabetes tipo 2, y la mayor circunferencia de la cintura se asocia<sup>33</sup> con mayor mortalidad en las mujeres con un IMC entre 20 y 50 kg/m<sup>2</sup>. Sin embargo, para predecir la resistencia a la insulina, al parecer la circunferencia de la cintura y el IMC son intercambiables en el

sentido que a mayor sobrepeso/obesidad tenga una persona mayor el grado de resistencia a la insulina<sup>34</sup>.

Aunque con frecuencia las mujeres comunican aumento de peso en la edad mediana, estudios en diferentes poblaciones han demostrado que el aumento de peso está influido principalmente por la edad, no por la menopausia<sup>35,36</sup>. La abrupta caída de los estrógenos en la menopausia se caracteriza por un aumento de la masa grasa subcutánea y visceral abdominal sin un cambio proporcional de la actividad física o del peso corporal total<sup>37</sup>. El resultado es una transición de distribución grasa de tipo ginecoide a un patrón androide y un aumento en la masa grasa corporal total<sup>38,39</sup>. Este cambio de la composición corporal asociado a la menopausia se ha demostrado en diferentes grupos étnicos, tanto en las mujeres no-obesas como en las obesas<sup>38</sup>. La acumulación de grasa abdominal en las mujeres postmenopáusicas es un factor crítico en el desarrollo de la resistencia a la insulina que, a su vez, es un factor de riesgo importante para la progresión a la diabetes tipo 2. Más aún, el aumento de peso abdominal después de la menopausia se asocia con el desarrollo de un perfil lipídico adverso, con un aumento del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y una disminución en el cociente de colesterol total/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL)<sup>37</sup>. Por lo tanto, en las mujeres postmenopáusicas parece existir asociación entre el aumento de masa abdominal y la resistencia a la insulina y otras condiciones relacionadas con la edad, como la ECV, demencia<sup>40</sup> y cáncer mama<sup>41</sup>.

En las mujeres, la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) tiene una relación compleja, y no del todo comprensible, con la obesidad y la resistencia a la insulina. Los niveles bajos de SHBG en individuos obesos están inversamente asociados con la resistencia a la insulina predicen de manera independiente el desarrollo de diabetes tipo 2<sup>42</sup>. En las mujeres postmenopáusicas la relación inversa entre la SHBG y la resistencia a la insulina es independiente de los niveles endógenos de estrógenos y andrógenos y es, al menos en parte, independiente del IMC<sup>43</sup>. Los niveles bajos de SHBG se asocian con la acumulación de tejido adiposo en el hígado que probablemente explica la relación entre SHBG baja, resistencia a la insulina y diabetes tipo 2<sup>44</sup>.

Durante la menopausia, junto con la ganancia de masa troncular, también hay una disminución de la producción de adiponectina, una adipocina de origen adiposo. Los niveles séricos de adiponectina son bajos en condiciones asociadas a la ECV, resistencia a la insulina y síndrome metabólico<sup>45</sup>. Esta vía es estimulada<sup>46</sup> por la metformina, una droga ampliamente usada en la diabetes tipo 2. Como consecuencia, la metformina induce la oxidación de ácidos grasos, suprime la expresión de enzimas lipogénicas y aumenta la sensibilidad a la insulina.

### **Prevención de obesidad y resistencia a la insulina**

La prevención primaria de la obesidad se consigue con un equilibrio adecuado entre la ingesta de energía y su gasto<sup>47</sup>. Las políticas de salud pública para prevenir la obesidad han planteado una serie de cuestiones éticas que exceden los objetivos de esta revisión<sup>48</sup>. Las intervenciones para tratar la obesidad incluyen la actividad física, la dieta controlada en calorías, la farmacoterapia y la cirugía

bariátrica. Los tratamientos complementarios y alternativos como la acupuntura, yoga, y suplementos de hierbas también pueden ayudar a perder peso. Estos aspectos han sido revisados recientemente<sup>49</sup>. La mayoría de los ensayos aleatorios controlados han demostrado que la THM se asocia con una reducción de la obesidad central y un aumento de la sensibilidad a la insulina<sup>50-52</sup>. En los ensayos de intervención del estudio WHI tanto el tratamiento solo con estrógenos equinos conjugados (EEC) como con EEC asociados con acetato de medroxiprogesterona (AMP) se asociaron con una reducción del riesgo para desarrollar diabetes tipo 2 en comparación con el placebo (tasa de riesgo relativo [HR] 0.86, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0.76 a 0.98,  $p = 0.02$ ; HR 0.81, IC 95%: 0.70 a 0.94,  $p = 0.005$ , respectivamente)<sup>5</sup>. Este beneficio no persistió después de la interrupción de la terapia hormonal.

La terapia con metformina no trata la obesidad, aunque evita la progresión de la intolerancia a la glucosa a la diabetes tipo 2<sup>53</sup>. La metformina también produce efectos favorables sobre las lipoproteínas, independientemente de la adiponectina, el IMC y resistencia a la insulina<sup>53</sup>. Aunque se ha observado que la terapia con metformina es un poco menos eficaz en la prevención de la diabetes tipo 2 que la dieta y el ejercicio, en ensayos controlados aleatorios, la adherencia a largo plazo a dietas modificadas y regímenes de ejercicio fuera del contexto del ensayo sigue siendo un reto<sup>54</sup>.

En resumen, la obesidad es un problema creciente de salud global y económicamente gravoso<sup>55</sup> que se refleja en la duplicación del número de personas con diabetes tipo 2 en los últimos 30 años<sup>56</sup>. Las mujeres en los grupos socioeconómicos más bajos son más propensas a ser obesas y desarrollar diabetes tipo 2. La transición a la menopausia no contribuye directamente al aumento de peso, sino más bien a la redistribución de la grasa corporal, con más depósito en el abdomen. Estos cambios aumentan el riesgo de resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa y diabetes tipo 2. La intervención más eficaz frente a la obesidad es la modificación del estilo de vida.

*Los proveedores de salud deben aprovechar todas las oportunidades para indicar modificaciones de la dieta y la actividad física; las mujeres en la transición a la menopausia son candidatas ideales para iniciar medidas preventivas.* La THM puede mejorar la redistribución de la grasa y proporcionar cierta protección contra la diabetes tipo 2, pero no debe ser indicada únicamente con ese objetivo. La metformina debe considerarse en mujeres con intolerancia a la glucosa con la finalidad de prevenir la progresión a la diabetes tipo 2.

## **ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

La ECV, sobre todo la ECC, es la causa principal de muerte en las mujeres en el mundo desarrollado. La incidencia aumenta a un ritmo anual que es superior que en los hombres una vez que se supera la menopausia. Esto sugiere que se pierden los factores de protección en las mujeres premenopáusicas al pasar la menopausia; el principal candidato para este efecto protector es el estrógeno.

El cribado de la ECV a intervalos periódicos es extremadamente importante después de la menopausia, incluyendo la medición de la presión arterial, los lípidos y tal vez los marcadores inflamatorios, el IMC, y la determinación de los factores de estilo de vida tales como el nivel de

actividad física y la condición de fumador. Además, una historia familiar de enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular también es importante. En el futuro, es probable que dispongamos de marcadores genéticos para la evaluación del riesgo de ECV. En la actualidad contamos con instrumentos de evaluación que calculan el riesgo de IM a 10 años basados en género y raza para individuos de 40 a 79 años. Los principales calculadores de riesgo utilizados son el modelo de Framingham y uno nuevo de la Asociación Cardíaca Norteamericana<sup>57</sup>. Este último también se utiliza como parte del algoritmo para decidir la conveniencia de iniciar la terapia con estatinas. Los principales componentes de estos modelos de riesgo son la edad, el sexo, la raza, el colesterol total, el colesterol HDL, la presión arterial sistólica, el tratamiento para la hipertensión, la diabetes y el tabaquismo. Los individuos de bajo riesgo tienen menos del 7.5% de riesgo de sufrir un evento cardíaco en 10 años.

Las intervenciones para reducir el riesgo de ECV después de la menopausia incluyen dejar de fumar, controlar el peso a través de dieta y ejercicio, el tratamiento estricto de la hipertensión, y las terapias dirigidas a reducir el colesterol elevado y el riesgo de trombosis. La Asociación Cardíaca Norteamericana ha señalado sobre la base de diferentes estudios prospectivos<sup>58,59</sup> recomendaciones de dieta y estilo de vida para reducir la ECV y mejorar la salud de la población. En el ensayo PREMIER se calculó una reducción del 12–14% en el riesgo de ECC a 10 años mediante intervenciones sobre el estilo de vida que se consideró como 'sustancial'<sup>60</sup>. Un reciente estudio sueco también confirmó que las intervenciones en el estilo de vida son costo-efectivas<sup>61</sup>.

El paradigma de la prevención primaria de la ECC femenina mediante fármacos se debe principalmente a los estudios de intervención realizados en los hombres, con la suposición que los resultados masculinos pueden ser generalizables a las mujeres. Sin embargo, en la última década se han acumulado resultados para refutar esta presunción. La creencia dominante es que las estatinas reducen los eventos relacionados con la ECC y la mortalidad femenina y masculina debida a todas las causas en situaciones de prevención primaria y secundaria. Sin embargo, una evaluación cuidadosa y meta-análisis de los datos de ensayos controlados aleatorios (ECA) no proporciona una evidencia clara a favor de la reducción de eventos relacionados con la ECC o sobre la mortalidad por cualquier causa en mujeres en condiciones de prevención primaria. Se han emitido conclusiones erróneas a partir de meta-análisis que combinan estudios de prevención secundaria junto con otros de prevención primaria y combinando los resultados masculinos y femeninos. Por ejemplo, el Estudio de Protección del Corazón (*Heart Protection Study*) realizado predominantemente en hombres (75%), con sólo el 15% de la cohorte sin enfermedad vascular cuando se aleatorizó, fue un ensayo de prevención secundaria que ha determinado la mayor parte de los resultados del meta-análisis que concluye que las estatinas reducen significativamente la ECC en las mujeres en condiciones de prevención primaria. Un análisis cuidadoso de los ensayos incluidos en el meta-análisis muestra claramente que las estatinas no reducen significativamente la ECC en las mujeres cuando se usan como prevención primaria<sup>62,63</sup>.



**Tabla 1** Comparación de la terapia de reemplazo hormonal, terapia hipolipemiante y la aspirina en la prevención primaria de la enfermedad coronaria y la mortalidad por cualquier causa en mujeres. Los datos se presentan como riesgos relativos (intervalos de confianza del 95%)

| Resultado                       | Terapia hormonal   |                                | Terapia hipolipemiante         | Aspirina                       |
|---------------------------------|--|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
|                                 | Mujeres jóvenes*   | Mujeres mayores*               |                                |                                |
| Enfermedad coronaria cardíaca   | 0.68 (0.48–0.96) <sup>67</sup>                                   | 1.03 (0.91–1.16) <sup>67</sup> | 0.87 (0.69–1.09) <sup>64</sup> | 1.01 (0.84–1.21) <sup>70</sup> |
|                                 |  |                                | 0.95 (0.78–1.16) <sup>65</sup> | 0.91 (0.80–1.03) <sup>71</sup> |
|                                 |  |                                | 0.79 (0.56–1.13) <sup>66</sup> |                                |
| Mortalidad por todas las causas | 0.61 (0.39–0.95) <sup>68</sup><br>0.72 (0.62–0.82) <sup>69</sup> | 1.03 (0.90–1.18) <sup>68</sup> | 0.95 (0.62–1.46) <sup>64</sup> | 0.94 (0.74–1.19) <sup>70</sup> |
|                                 |  |                                | 0.96 (0.81–1.13) <sup>65</sup> | 0.95 (0.85–1.06) <sup>71</sup> |
|                                 |  |                                | 0.91 (0.76–1.08) <sup>66</sup> |                                |

\*, Mujeres jóvenes: < 60 años y/o < 10 años transcurridos desde la menopausia al momento de la aleatorización; Mujeres mayores: > 60 años y/o > 10 años desde la menopausia al momento de ser aleatorizada

Cuando se consideran los meta-análisis específicos separados por sexos que separan los estudios de prevención primaria de aquellos de prevención secundaria, las estatinas no producen reducción estadísticamente significativa de la ECC en las mujeres<sup>64-66</sup>. Es importante destacar que la mortalidad total femenina no se modifica por el tratamiento con estatinas cuando se usa en prevención primaria (Tabla 1). Las conclusiones de estos meta-análisis se basan en dos ensayos de prevención primaria que incluyeron las cohortes de mujeres más numerosas: el estudio MEGA (*Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese*) incluyó 5356 mujeres controladas durante más de 5 años, y el estudio JUPITER (*Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) incluyó 6801 mujeres<sup>62,63</sup>. Aunque el segundo estudio se ha presentado como indicativo de que las estatinas reducen significativamente la ECC en condiciones de prevención primaria en mujeres, un análisis meticuloso de los resultados claramente no demuestra esa conclusión<sup>62,63</sup>.

El parámetro final principal de ECV en el estudio JUPITER fue un conjunto de IM no-mortal, ictus no-mortal o muerte confirmada por causas cardiovasculares así como la ocurrencia de revascularización arterial o la hospitalización por angina de pecho inestable (parámetros secundarios que son el resultado de decisiones médicas). Mientras que al parecer los hombres se beneficiaron del tratamiento con estatinas, en las mujeres sólo se redujeron significativamente los parámetros secundarios (revascularización y hospitalización); en cambio ninguno de los parámetros primarios alcanzaron significación estadística en las mujeres ( $p > 0,10$ )<sup>62,63</sup>. La mortalidad por cualquier causa no fue estadísticamente diferente entre los grupos de estatinas y placebo en mujeres ( $p = 0.12$ ) ni en los hombres ( $p = 0.08$ ). Aún incluyendo al estudio JUPITER en el meta-análisis, junto con otros ensayos de prevención primaria, la conclusión no se altera dado que el tratamiento con estatinas reduce eventos por ECC y tiene un efecto nulo sobre la mortalidad por cualquier causa en la prevención primaria en mujeres<sup>62,63</sup>. En conclusión, no hay evidencia clara de que las estatinas reduzcan eventos o mortalidad por cualquier causa para la prevención primaria de ECC en las mujeres.

Los efectos específicos del género son similares en el caso de la aspirina<sup>62,63,70</sup>. En los meta-análisis de los ensayos de prevención primaria de ECC la aspirina redujo significativamente el IM en aproximadamente un 32%, con nulo efecto sobre el ictus en los hombres. En cambio, en las mujeres la aspirina tuvo un efecto nulo frente al IM, pero redujo significativamente el ictus isquémico en aproximadamente un 17%<sup>62,63</sup>. En ambos sexos, la terapia con aspirina no tiene efecto sobre la mortalidad por todas las causas en las condiciones de prevención primaria de la ECC. En el mismo sentido que las estatinas, la ausencia de efecto terapéutico de la aspirina sobre la ECC se extiende a mujeres de alto riesgo con diabetes mellitus sin antecedentes de ECV. En el estudio japonés de prevención primaria de la aterosclerosis con aspirina para la diabetes (JPAD), el mayor ensayo aleatorio y controlado de la terapia con aspirina y prevención primaria de la ECC en personas de 30 a 85 años con diabetes mellitus tipo 2 (1152 mujeres), el efecto de la aspirina sobre la ECC fue nulo en comparación con el placebo (riesgo relativo [RR] 0.88, IC 95%: 0.53 a 1.44) después de una mediana de 4.4 años de tratamiento<sup>62,63</sup>. La consistencia entre los ensayos individuales de prevención primaria de ECC y los meta-análisis específicos por género no demuestran evidencia a favor de que la terapia con aspirina frente a placebo reduzca eventos por ECC o mortalidad por cualquier causa en las mujeres.

Los datos acumulados durante la última década, procedente de los ECA sobre THM, demuestran claramente dos poblaciones distintas de mujeres que responden de manera diferente según el momento de iniciar el tratamiento en relación con la edad y tiempo de la menopausia<sup>62,63</sup>. Los beneficios de la THM sobre eventos coronarios cardiacos y mortalidad por todas las causas se producen cuando el tratamiento se inicia en mujeres de menos de 60 años de edad o en fechas cercanas a la edad de la menopausia (< 10 años), en cambio el efecto es nulo o posiblemente adverso cuando se inicia en mujeres mayores de 60 años o en fases remotas de la menopausia (> 20 años)<sup>62,63</sup>. Estos resultados han sido revisados detalladamente y las conclusiones de datos previos han sido confirmadas en el último compendio de datos de THM del estudio WHI para todas las causas de mortalidad y ECC en mujeres tratadas solo con estrógenos<sup>5</sup>. Los datos acumulados demuestran de manera concluyente que cuando se inicia la THM en mujeres < 60 años de edad y/o dentro de los 10 años desde la menopausia, se reduce significativamente la ECC y mortalidad total<sup>62,63</sup>. Estos resultados han sido validados con el Estudio Danés de Prevención de la Osteoporosis (DOPS) realizado en mujeres que se aleatorizaron para recibir THM cuando llevaban una media de 7 meses de menopausia y que completaron 10 años de tratamiento y 16 años de seguimiento total<sup>72</sup>. Datos acumulados de ensayos aleatorizados de THM iniciados en mujeres jóvenes contrastan con los de las terapias para disminuir lípidos y aspirina para la prevención primaria de ECC, y, sobre todo, en lo que se refiere a la reducción de la mortalidad por todas las causas en mujeres en condiciones de prevención primaria (Tabla 1).

Como ocurre con los varones, la hipertensión es el factor de riesgo tratable más importante para reducir el riesgo de ictus en las mujeres. El ictus aumenta progresivamente por encima de los 115/75 mmHg, duplicándose el riesgo de ECV por cada incremento de 20/10 mmHg<sup>73</sup>. Con la reducción de la

presión arterial, se reducen el riesgo de accidente cerebrovascular entre un 30 y 40%, el de IM un 20–25% y el de insuficiencia cardiaca un 50%. La utilidad de la terapia con estatinas en la prevención primaria femenina del ictus es menos clara que en el caso de los varones. A diferencia de los resultados en ECC revisados, no se han publicado meta-análisis demostrando los efectos de las estatinas en la prevención del ictus en mujeres. Sin embargo, en un meta-análisis estratificado por sexo de ensayos de prevención secundaria (pocos participantes con antecedentes de ictus), las estatinas tuvieron un beneficio significativo, en mujeres, sobre ictus (RR 0.92, IC 95%: 0.76 a 1.10) y la mortalidad por todas las causas (RR 0.82, IC 95%: 0.76 a 1.13)<sup>74</sup>. Por otra parte, las estatinas pueden aumentar el riesgo de ictus hemorrágico<sup>62,63</sup>. En cambio, la aspirina reduce significativamente el ictus isquémico en aproximadamente un 17%, pero aumenta de forma no significativa el ictus hemorrágico en un 24% con respecto a las mujeres tratadas con placebo<sup>62,63</sup>. Por el contrario, en mujeres con una edad media de 64 años, la THM aumenta de forma no significativa el ictus isquémico y reduce el ictus hemorrágico (18% para EEC + AMP y 36% para EEC) en comparación con el placebo. Los eventos citados son poco frecuentes, de 5 a 11 eventos por 10.000 mujeres por año de THM. Es importante destacar que el riesgo de ictus no es estadísticamente significativo y raro en mujeres que inician la THM antes de los 60 años. El estudio WHI demostró que hay 5 ictus adicionales por 10000 mujeres año de tratamiento con EEC + AMP cuando se inicia el tratamiento antes de los 60 años e incluso menor para EEC solo, dos ictus menos por cada 10000 mujeres año tratadas con EEC<sup>62,63</sup>. Los resultados del DOPS coincide con éste y otros estudios aleatorizados en el sentido que no se produce aumento en el riesgo de ictus con el 17 $\beta$ -estradiol oral junto con acetato de noretisterona secuencial o tratamiento solo con 17 $\beta$ -estradiol<sup>62,63</sup>.

En conclusión, el riesgo de ictus causado por la THM es raro y similar en magnitud al relacionado con otras terapias como las estatinas o la aspirina usadas en la prevención de ECC en las mujeres. Cuando se inicia en mujeres de menos de 60 años de edad y/o antes de haber transcurrido 10 años desde la menopausia, los beneficios de la THM son mayores que los riesgos, dado que la MHT reduce significativamente ECC y la mortalidad por cualquier causa, dos resultados importantes que no se han demostrados con las terapias con estatinas y la aspirina pero cada uno de los cuales conllevan riesgos similares a la THM<sup>62,63</sup> cuando se utiliza para la prevención primaria de las ECC en las mujeres.

### **EFECTOS ÓSEOS (OSTEOPOROSIS, FRACTURAS Y ARTRITIS CRÓNICA)**

La osteoporosis se define como una alteración esquelética sistémica con deterioro de la resistencia ósea, aumentando el riesgo de fracturas. Las localizaciones más frecuentes de dichas fracturas son las de vértebras, cadera, muñeca, pelvis, sacro, costillas, esternón, clavícula y húmero. Todas las fracturas osteoporóticas son importantes en términos de discapacidad y dolor<sup>75</sup> y se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad<sup>76</sup>. Las fracturas relacionadas con la osteoporosis afectan por lo menos a un tercio de las mujeres mayores de 50 años<sup>12</sup>. La osteoporosis afecta a unos 75 millones de personas en Europa, los EE.UU y Japón, pero en vista del aumento de la esperanza de vida, se estima que aumentará en un 240% en 2050<sup>77</sup>. Se calcula que más de 2 millones de fracturas relacionadas con la

osteoporosis se produjeron en los EE.UU durante el año 2005 con un coste de 19 mil millones de dólares. Las fracturas de cadera representan el 72% de ese coste<sup>78</sup>.

La resistencia ósea está estrechamente vinculada a la remodelación ósea, un proceso que elimina el hueso viejo (resorción) y la reemplaza por hueso nuevo (formación) tanto en mujeres como en varones; la pérdida ósea relacionada con la edad es del alrededor de 1% por año. El déficit de estrógenos relacionado con la menopausia origina un aumento en la resorción ósea con una pérdida ósea adicional durante unos 5 años.

### **Estrategias para la prevención de las fracturas relacionadas con la osteoporosis**

*El estilo de vida y la dieta deben de ser una estrategia de apoyo fundamental para la conservación de la masa ósea después de la menopausia.* El consumo excesivo de tabaco y alcohol es tóxico para el hueso y debe de ser evitado. La inmovilidad aumenta la resorción ósea, mientras que el ejercicio diario con carga de peso moderado incrementa la formación ósea por lo cual debe fomentarse. Los medicamentos, como los glucocorticoides, aumentan el riesgo de fractura y se deben utilizar a la dosis mínima eficaz durante el menor período de tiempo. Las caídas deben de ser prevenidas usando calzado adecuado, superficies de pisos no resbaladizos y evitando medicamentos como los tranquilizantes.

#### *La dieta y la suplementación*

Una dieta equilibrada es esencial para mantener la matriz proteica del hueso. Un IMC bajo aumenta el riesgo de fractura<sup>79</sup>. Las mujeres postmenopáusicas necesitan una ingesta dietética de referencia (IDR) de 1200 mg de calcio elemental<sup>80</sup>. Los suplementos de calcio deben limitarse a cubrir el déficit entre la ingesta dietética y la IDR. Las dosis más altas pueden asociarse con daño cardiovascular<sup>81</sup>, así como con cálculos renales.

La vitamina D es esencial para la absorción de calcio. Alrededor del 60% de los pacientes de edad avanzada pueden tener niveles inadecuados de vitamina D debido a los cambios en la piel relacionados con la edad y a la escasa exposición solar. El Instituto de Medicina de los Estados Unidos recomienda un IDR de 600 UI para las mujeres de 51 a 70 años y de 800 UI después de 70 años de edad. Los suplementos de vitamina D han demostrado que disminuyen, de forma independiente, el riesgo de caídas en pacientes mayores<sup>82</sup>.

#### *Intervenciones farmacológicas para la prevención*

La aparición de la menopausia es una oportunidad ideal para evaluar el riesgo de osteoporosis y de fracturas asociadas. Esta evaluación se puede hacer utilizando los factores de riesgo conocidos y midiendo la densidad ósea por absorciometría dual de rayos X. Un modelo integrado como el FRAX (<http://www.shef.ac.uk>, 2014) puede predecir el riesgo de fractura a los 10 años. El umbral para la intervención farmacológica en los EE.UU. se recomienda cuando el riesgo a 10 años de fractura de cadera es del 5% o cuando es del 20% para cualquier otra fractura osteoporótica. Debe mantenerse un balance entre confiar sólo en las medidas de estilo de vida y la necesidad de intervención

farmacológica, con el objetivo de prevenir la morbilidad y la mortalidad de las fracturas osteoporóticas.

En esta sección, no se abordan los agentes para el *tratamiento* de la osteoporosis establecida según la definición de un *T*-score de  $< -2.5$  o la presencia de fracturas por fragilidad.

### **Agentes que inhiben la resorción ósea**

#### *El uso de THM*

Desde hace muchos años se sabe que la pérdida ósea asociada a la menopausia se puede prevenir mediante el uso de THM de un modo dosis dependiente. Los resultados del estudio WHI presentaron la primera evidencia en un ECA grande de que la THM (estrógeno y progestágeno o estrógeno solo) reduce el riesgo de las fracturas relacionadas con la osteoporosis, incluso en pacientes con bajo riesgo de fractura<sup>83</sup>. Los primeros resultados del estudio WHI demostraron que cuando se consideraban los efectos negativos de la THM sobre los riesgos de otras enfermedades no había un balance beneficioso neto<sup>84,85</sup>. Esta conclusión se ha cuestionado a la luz del nuevo análisis de los datos del citado estudio<sup>86,87</sup>. El inicio de la THM antes de los 60 años o en los 10 años después de la menopausia (ventana de oportunidad) plantea muy pocos riesgos<sup>88</sup>. Un posicionamiento reciente de las sociedades de menopausia más importantes en el mundo estableció que la THM es eficaz y apropiada para la prevención de las fracturas relacionadas con la osteoporosis cuando se inicia en la ventana de oportunidad. Esta recomendación no limita la duración de su uso, siempre y cuando se cumplan los objetivos del tratamiento y los factores de seguridad individualizados<sup>89</sup>.

El cáncer de mama es la principal preocupación de seguridad con respecto a la duración de la THM, pero el riesgo parece estar limitado a la utilización de determinados progestágenos. El riesgo se puede reducir con el uso de progestágeno natural o bazedoxifeno (BZA) que se opone al efecto de los estrógenos sobre el endometrio<sup>90</sup>. Cabe señalar que la única evidencia que demuestra la eficacia anti-fractura de la THM es para EEC a una dosis de 0.625 mg al día. La THM es especialmente útil en las pacientes más jóvenes con osteopenia. La mayor parte del resto de terapias específica del hueso carecen de pruebas de eficacia en este grupo de mujeres.

#### *Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos*

Los moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs) son un grupo complejo de moléculas sintéticas que imitan los efectos beneficiosos de los estrógenos sobre el hueso y los lípidos, sin estimular los receptores de estrógenos en la mama y el endometrio. El raloxifeno a dosis de 60 mg al día reduce la pérdida de hueso asociada con la menopausia, pero no hay evidencia de protección contra las fracturas en el análisis primario de las mujeres osteopénicas; sin embargo, en pacientes con osteoporosis establecida el riesgo de fractura vertebral se reduce en 34-51% sin ningún efecto sobre fracturas no vertebrales<sup>91</sup>. El raloxifeno reduce el riesgo de cáncer de mama invasivo con receptores

estrogénicos positivos en un 76%<sup>92</sup>. A diferencia del estrógeno, el raloxifeno no trata los síntomas vasomotores de la menopausia y de hecho puede causar sofocos.

El BZA es un SERM aprobado para la prevención de la fracturas vertebrales<sup>93,94</sup>. Aunque su efecto protector de fractura es, en términos generales, comparable al de raloxifeno, el BZA ofrece una protección endometrial superior en comparación al resto de los SERMs. Esto permite que el BZA pueda asociarse con EEC para evitar los efectos negativos de los EEC sobre el endometrio y la mama, mientras que se mantiene el tratamiento sobre los síntomas vasomotores asociados con la menopausia, así como sobre la salud vaginal y la densidad mineral ósea<sup>95</sup>.

### *Los bifosfonatos*

Los bifosfonatos son potentes inhibidores del recambio óseo y eficaces para la prevención de fracturas en la osteoporosis establecida. Tienen un papel limitado en la prevención de fracturas en las mujeres más jóvenes con osteopenia debido a las siguientes razones:

- El alendronato ha demostrado ser ineficaz en la prevención de fracturas en los pacientes con un T-score > -2.5 sin fracturas<sup>96</sup>;
- La duración de la terapia para la prevención en la paciente más joven es de más de 5 años. El uso de bisfosfonatos durante esa duración de tiempo puede asociarse con fracturas atípicas de fémur que se producen en la región subtrocantérea de la diáfisis femoral, tras un traumatismo mínimo; a menudo esas fracturas son precedidas por un dolor prodrómico o una fractura por estrés y muchas veces se producen de forma bilateral. La radiografía de una fractura atípica de fémur presenta las características de una fractura simple transversal u oblicua del fémur y un engrosamiento difuso de la cortical en la diáfisis femoral proximal<sup>97</sup>. Aunque la relación causal entre los bifosfonatos y las fracturas atípicas por fragilidad no se ha demostrado de forma concluyente<sup>98</sup>, se ha sugerido que el tratamiento con alendronato podría interrumpirse después de 5 años, iniciando un periodo libre de fármaco en pacientes con bajo riesgo de fractura<sup>99</sup>.
- La osteonecrosis de la mandíbula es una entidad descrita como la exposición de un área de hueso alveolar de la mandíbula o el maxilar superior durante más de 8 semanas en una paciente que en la actualidad o previamente ha sido tratada con bifosfonatos. La osteonecrosis de la mandíbula ocurre generalmente en las intervenciones terapéuticas por indicaciones oncológicas en donde las dosis utilizadas son más altas que las aprobadas para la prevención de fractura.

### *Denosumab*

El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano activador del receptor del ligando factor nuclear-kappa B (RANKL); a la dosis de 60 mg por vía subcutánea, cada 6 meses, reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera en pacientes con osteoporosis establecida. Tiene un papel limitado en la prevención en la mujer más joven con osteopenia. El denosumab también puede tener efectos inmunológicos adversos<sup>100</sup>.

## **PIEL, CARTÍLAGOS Y OTROS TEJIDOS CONECTIVOS**

La caída de estrógenos en la menopausia se asocia con pérdida de tejido conectivo en la dermis de la piel, en las capas arteriales mediales y en los discos intervertebrales, así como en el cartílago articular. La osteoartritis puede ser especialmente debilitante y una causa importante de morbilidad para muchas mujeres después de la menopausia. La artrosis afectará a 59.4 millones de personas en los EE.UU. en el año 2020; solo para la artrosis de rodilla la incidencia es de 240 por cada 100 000 personas-año<sup>101</sup>. Se piensa que esta entidad será superada en frecuencia únicamente por las enfermedades del corazón como causa de discapacidad laboral en las personas mayores de 50 años. Las consecuencias económicas de la artrosis en los EE.UU. son 100 mil millones de dólares al año y se incrementarán en un 25% en el año 2020<sup>102</sup>. Aunque la artrosis es más común en hombres que en mujeres antes de la menopausia, después es mayor en las mujeres. La identificación de las mujeres con antecedentes familiares de artrosis o aquellas que están empezando a tener rigidez o inmovilidad en las articulaciones con la aparición de la menopausia es importante y podrían servir para plantear intervenciones como la terapia física, la pérdida de peso, el ejercicio físico y agentes antiinflamatorios<sup>103</sup>. Hay algunos datos que sugieren que el estrógeno puede tener un papel en la mejoría o en la reducción del riesgo de artrosis<sup>104</sup>.

## **DEMENCIA, DETERIORO COGNITIVO Y DEPRESIÓN**

La demencia, incluso más que el cáncer, es el principal problema de salud de muchos adultos mayores. Durante la transición a la menopausia natural y en la postmenopausia temprana, algunas mujeres notan olvidos u otros síntomas cognitivos, que pueden hacer sospechar problemas de deterioro mental. Durante la transición a la menopausia, puede ocurrir una moderada disminución de la atención<sup>105</sup>, pero la menopausia natural *per se* no parece conducir a un empobrecimiento de la memoria<sup>106</sup>. Muchas habilidades cognitivas pueden sufrir un sutil deterioro que comienza mucho antes durante la vida adulta<sup>107</sup> y no hay evidencia de un cambio en esa trayectoria alrededor de la época de la menopausia. La menopausia prematura ha sido menos estudiada<sup>108</sup> y la menopausia quirúrgica a una edad relativamente joven se ha vinculado con un mayor riesgo de deterioro cognitivo o demencia<sup>109,110</sup>.

El envejecimiento cognitivo es conceptualmente independiente de los procesos patológicos que subyacen a las formas específicas de la demencia. La enfermedad de Alzheimer es la causa más común de demencia; se caracteriza por placas neuríticas y marañas o enredos neurofibrilares<sup>111</sup>. Una característica notable es la agregación y la propagación de las proteínas mal plegadas, aberrantes, como el  $\beta$ -amiloide. En la autopsia, los cambios de la enfermedad de Alzheimer se encuentran a menudo junto con otras patologías que son causa de demencia<sup>112</sup>. Entre ellos se incluyen el infarto (demencia vascular), los cuerpos de Lewy (demencia con cuerpos de Lewy) e inclusiones TDP-43 (demencia frontotemporal). Una paciente puede desarrollar una demencia cuando la carga de la placa y enredos es relativamente modesta, si otra patología presente al mismo tiempo<sup>112</sup>.

Debido a que el mal de Alzheimer solo o en combinación con otras patologías es causa de numerosas demencias<sup>112</sup>, muchas estrategias van dirigidas a la prevención de la enfermedad de Alzheimer. Algunos marcadores bioquímicos y metabólicos de la enfermedad pueden preceder en décadas a los síntomas de demencia<sup>113</sup> y, por lo tanto, la prevención del deterioro cognitivo y de la demencia en la edad avanzada pueden requerir intervenciones previas con suficiente antelación. Los tres enfoques generales son: (1) mejorar la salud del cerebro, (2) aumentar la reserva cognitiva, y (3) reducir la enfermedad de Alzheimer<sup>114</sup>.

### **La mejora de la salud del cerebro**

Muchos de los cambios patológicos de la enfermedad de Alzheimer pueden ser tolerados antes de sobrepasar el umbral de los síntomas clínicos en un cerebro por lo demás sano. La ECV es un objetivo atractivo para las intervenciones preventivas. Las patologías de las ECV y la enfermedad de Alzheimer a menudo se producen al mismo tiempo<sup>112</sup> y comparten factores de riesgo<sup>113</sup>. Estos incluyen la hipertensión, la diabetes, la hiperlipidemia, la obesidad de la mediana edad, y fumar cigarrillos. La mejora cardiovascular podría afectar de manera directa a la enfermedad de Alzheimer (a través, por ejemplo, de efectos sobre el estrés oxidativo o citoquinas inflamatorias), pero el efecto principal es probablemente debido a la reducción de la aterosclerosis intracraneal y de los microinfartos<sup>112,116</sup>. Las estrategias para mejorar la salud cardiovascular retrasarían la aparición no solo de la demencia vascular sino también la provocada por la enfermedad de Alzheimer.

### **El aumento de la reserva cognitiva**

La reserva cognitiva implica mayor capacidad, eficiencia o redundancia en áreas del cerebro y en las vías neuronales utilizadas cuando se realiza una tarea cognitiva<sup>117</sup>. Hay evidencias consistentes demostrando que las personas de mayor inteligencia, mayor rendimiento escolar, y con ocupaciones cognitivamente exigentes tienen menor riesgo de enfermedad de Alzheimer. Las actividades de ocio estimulantes mentales y la implicación social también podrían reducir el riesgo, quizás debido en parte a mecanismos similares. No hay evidencias que apoyen una actividad mental en particular u otra.

### **Reduciendo la patología de Alzheimer a través de la actividad física**

Existe literatura sólida que vincula el ejercicio aeróbico con el mantenimiento cognitivo y la reducción del riesgo de Alzheimer<sup>118,119</sup>. Se estima que la reducción del riesgo de Alzheimer es de alrededor del 28%<sup>119</sup>. En modelos de animales<sup>120</sup> y en humanos<sup>121</sup>, el ejercicio físico reduce el depósito de  $\beta$ -amiloide en el cerebro. En los adultos sanos el ejercicio también aumenta el volumen del hipocampo<sup>122</sup>, una región del cerebro de importancia crítica para la memoria. Otros efectos del ejercicio pueden ser mediados a través de factores neurotróficos inducidos por el ejercicio<sup>123-125</sup>.

### **Reduciendo la patología de Alzheimer: terapia con estrógenos**



Los estrógenos pueden afectar el proceso patológico de la enfermedad de Alzheimer. Luego de una ovariectomía, el estradiol disminuye el depósito de  $\beta$ -amiloide en ratones transgénicos que desarrollan una enfermedad tipo-Alzheimer<sup>126</sup>. Otros efectos sobre neuroplasticidad, neurogénesis, estrés oxidativo y metabolismo cerebral pueden aumentar la reserva cerebral<sup>127-129</sup>. Sin embargo, los efectos de la terapia hormonal estrogénica sobre el riesgo de demencia son controversiales. Los hallazgos del Estudio de la Memoria del WHI indican que el tratamiento con EEC/AMP en mujeres mayores de 65 años duplica el riesgo de demencia<sup>130</sup>, aunque con EEC solos no hubo cambios significativos. En forma opuesta, la terapia hormonal utilizada después de una menopausia quirúrgica<sup>109</sup> en mujeres postmenopáusicas más jóvenes (no así en mujeres postmenopáusicas en edad más avanzada)<sup>131</sup>, y durante la mediana edad (pero no durante la vejez)<sup>132,133</sup> se asocia con menor riesgo de enfermedad de Alzheimer. Una posibilidad es que los efectos de los estrógenos sobre el riesgo de enfermedad de Alzheimer sean modificados por la edad o por la proximidad temporal con la menopausia<sup>134</sup>. Se desconoce si los hallazgos del estudio WHI en mujeres de 65 o más años puedan generalizarse a mujeres en los inicios de la década de los 50 – mujeres probablemente más apropiadas para considerar la terapia hormonal en el tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos. También se desconoce si factores de confusión no reconocidos en los estudios observacionales de mujeres postmenopáusicas más jóvenes hayan llevado a inferencias no válidas sobre la reducción del riesgo. En relación a los efectos sobre la cognición en ausencia de demencia, la evidencia es ahora más contundente. Datos convincentes de ensayos clínicos indican que la THM no afecta en forma apreciable las capacidades cognitivas de mujeres postmenopáusicas relativamente sanas<sup>135,136</sup>. Llama la atención que hasta la fecha exista pocos datos de investigación vinculado a mujeres con menopausia prematura.

### **Depresión**

Las mujeres tienen el doble de riesgo de desarrollar depresión que los hombres<sup>137</sup>. La transición a la menopausia puede ser un momento de mayor vulnerabilidad, pero el riesgo de depresión no parece estar elevado en la postmenopausia tardía<sup>138</sup>. La depresión se asocia fuertemente con el riesgo de enfermedad de Alzheimer<sup>139,140</sup>, pero la asociación puede no ser causal. Algunos casos de depresión de inicio en el adulto pueden ser desencadenados por la formación de ovillos neurofibrilares en los núcleos serotoninérgicos y noradrenérgicos del tronco cerebral mucho antes que aparezcan los síntomas cognitivos<sup>141,142</sup>; estos sistemas de neurotransmisores están implicados en la depresión. La inflamación y el estrés oxidativo<sup>139</sup> pueden predisponer tanto a la depresión como a la enfermedad de Alzheimer. El cortisol está implicado más directamente. Las concentraciones plasmáticas de esta hormona del estrés están incrementadas en la depresión. Concentraciones más elevadas pueden reducir la reserva cerebral mediante efectos deletéreos en el hipocampo y, posiblemente contribuir a la acumulación de  $\beta$ -amiloide<sup>143,144</sup>.

### **Estrategias para combatir la declinación cognitiva y la demencia**

La evidencia disponible desgraciadamente, no avala suficientemente ninguna estrategia de reducción de riesgo en particular<sup>119</sup>, pero sí apoya algunos enfoques más que otros. La salud del cerebro debe favorecerse por medio de la mejoría de factores de riesgo cardiovascular; la reserva cognitiva debe aumentarse a través de actividades mentales estimulantes asociadas al trabajo, actividades recreacionales y actividades sociales. El proceso patológico de la enfermedad Alzheimer debe ser abordado a través de actividad física aeróbica sistemática<sup>114</sup>. La depresión debe ser diagnosticada y tratada, y las mujeres en la década de los sesenta o mayores no deben iniciar terapia hormonal. La falta de evidencia en cuanto a estrategias efectivas enfatiza la necesidad de realizar estudios bien diseñados de efectividad y pragmáticos.

### **RIESGO DE CÁNCER**

En el año 2012, hubo 6.7 millones de casos de cáncer en las mujeres de todo el mundo, de un total de 14.1 millones de casos nuevos de cáncer<sup>145</sup>. En el año 2035 se espera que el número total aumente a 24 millones. El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente (1.67 millones de nuevos casos en el 2012), seguido del colo-rectal (614 000), pulmonar (583 000), cervical (528 000), gástrico (320 000), endometrial (320 000) y ovárico (239 000). El cáncer de mama por sí solo aporta el 25.2% de los casos y los tres primeros contribuyen a más del 43% de todos los casos de neoplasias malignas. Las tasas de cáncer son 1.8 veces más altas en países más desarrollados que en los menos desarrollados, con la excepción del cáncer de cuello uterino. El país con la tasa más alta de cáncer en mujeres es Dinamarca (328.8/100 000), seguido de los EEUU (297.4/100 000) y la República de Corea (293.6/100 000)<sup>145</sup>. La incidencia específica por edad de diversos tipos de cáncer varía según la región del mundo. Para el cáncer de mama, la incidencia aumenta después de la menopausia, mientras que en Asia se incrementa antes o en la menopausia. Las tasas de mortalidad para el cáncer también varían según el tipo y la región del mundo, pero sobre todo aumentan con la edad.

### **El cribado del cáncer**

Se cree que los factores genéticos contribuyen significativamente al riesgo de diversos tipos de cáncer. Aunque se han identificado algunos polimorfismos de interés, el cribado masivo de mutaciones específicas es impracticable en la actualidad, pero podría ser más común en el futuro. Entre las más de 20 mutaciones identificadas para el cáncer de mama, cada una explica sólo un pequeño porcentaje de los casos. Por ejemplo, las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 están asociadas con sólo el 5% de los casos de cáncer de mama<sup>146</sup>.

La incidencia y la mortalidad pueden ser, al menos parcialmente, controladas por los programas de cribado. Tal vez el mejor ejemplo de esto es para el cáncer de cuello uterino. El cáncer cervical se puede casi erradicar con la implementación de cribado mediante citología o, posiblemente, con la detección del virus de papiloma humano (VPH). Se ha observado una reducción drástica en la incidencia y mortalidad del cáncer cérvico-uterino en todos los países en que se ha adoptado el

cribado sistemático. Además, la vacunación contra el VPH está ahora disponible y también se asocia con una disminución de todas las enfermedades asociadas a la infección por VPH (cánceres cervical, anal y oral). Para los países en desarrollo, la OMS recomienda que se realicen citologías comenzando a la edad de 30 años, cada 10 años.

La mortalidad por cáncer de mama ha disminuido significativamente en los países donde existe un programa nacional de detección. Se recomienda el cribado mediante la realización de mamografía (cada dos años en la mayoría de los países) entre los 50 y 74 años de edad. En el caso de mujeres de alto riesgo, el cribado puede comenzar más temprano en la vida y ser anual. La resonancia magnética se reserva para las mujeres portadoras de mutaciones BRCA1/2, basado en pruebas efectuadas por un cáncer de mama familiar o ante mamografías de difícil interpretación.

Se proponen diferentes estrategias para el cáncer de colon. La prueba de sangre oculta en heces (SOH) es la prueba de detección más utilizada para los cánceres colo-rectales y la única prueba de cribado actualmente recomendada por la Unión Europea. Como los cánceres colo-rectales sólo sangran intermitentemente, la prueba de SOH tiene que repetirse cada año o bien cada dos años. Aunque la sensibilidad de la prueba es baja, un meta-análisis de Cochrane cuantificó una reducción relativa de la mortalidad de 16%<sup>147</sup>. La colonoscopia es la mejor herramienta de diagnóstico, pero no ha sido rigurosamente evaluada en ensayos aleatorios; la colonoscopia virtual es una técnica nueva que aún no ha encontrado su lugar en la práctica clínica.

No existen pruebas específicas de cribado validadas para la detección de cáncer de endometrio, de ovario, de pulmón y otros tipos de cáncer, aunque hay varias en uso clínico. Sin embargo, se prevé que en el futuro habrá perfiles moleculares específicos para ciertos tipos de cáncer. La anamnesis y la exploración anual siguen siendo importantes en el proceso de cribado del cáncer y los antecedentes familiares de ciertos cánceres pueden justificar pruebas de diagnóstico más específicas. El antecedente de tabaquismo fuerte puede justificar el estudio imagenología de pulmón.

Los principales factores de riesgo modificables son fumar, consumo excesivo de alcohol, el IMC elevado, factores dietéticos y la inactividad física. El control de estos factores podría disminuir la incidencia de cáncer como ha sido previamente comunicado<sup>148</sup>. Se estima que un tercio de las aproximadamente 572 000 muertes por cáncer en los EEUU pueden ser atribuidas a la dieta y los hábitos de actividad física, y otra tercera parte debido al tabaco<sup>149</sup>. En el estudio de cohorte Europea (EPIC), el cumplimiento de estrategias de estilo de vida, utilizando un sistema de puntuación, se tradujo entre los participantes en la reducción del riesgo en el rango de 16% para el cáncer de mama, 27% para el cáncer colo-rectal, 14% para el cáncer de pulmón y 23% para cáncer de endometrio<sup>150</sup>. En general, se podrían haber prevenido 12.6% (IC 95% 3.6 a 21.4%) de todos los cánceres en toda la población de estudio.

Cesar el hábito de fumar y reducir el consumo de alcohol (< 15 g/día) son importantes. Se han estudiado recomendaciones específicas para los componentes de la dieta (por ejemplo, menos grasa, con incremento de fibra y disminución de carnes y específicamente la roja) y el ejercicio en ensayos clínicos y están especificadas en las Guías de La Sociedad Americana de Cáncer<sup>151</sup>. Se recomienda

por lo general que el ejercicio sea de naturaleza 'vigorosa' por lo menos 2–3 horas/semana. No existen pruebas concluyentes para el beneficio de los diversos tipos de suplementos como vitaminas y minerales.

El uso de THM no debe ser considerado como una estrategia para disminuir el riesgo de cáncer. Sin embargo, los estudios observacionales más antiguos han sugerido una disminución en la mortalidad por cáncer con la THM; en el estudio WHI<sup>5</sup> con EEC la tasa global de cáncer se redujo en un 20% en el grupo etario de 50 a 59 años, de nuevo en el WHI, uso de EEC solos mostró una disminución en la mortalidad general y por cáncer de mama después de 10 años<sup>152</sup>. También hay una fuerte evidencia de un efecto protector contra el cáncer de colon con THM. Por otro lado, el cáncer de mama puede aumentar con el uso prolongado de dosis habituales de estrógeno en combinación con ciertos progestágenos; el uso muy prolongado de estrógenos solos (10 a 15 años) o bien disminuye el riesgo o lo aumenta ligeramente<sup>90</sup>.

En conclusión, el cribado y la evaluación de riesgos (eventualmente con herramientas nuevas moleculares y genéticas) deben ser ampliamente implementadas. La modificación del estilo de vida con la adherencia persistente a la dieta, el ejercicio y evitar ciertas exposiciones (incluyendo tabaco y alcohol) para reducirá el riesgo de cáncer.

### **CONSIDERACION DE LA THM PARA LA PREVENCIÓN: INQUIETUES SOBRE EL ANÁLISIS DEL WHI**

A pesar de las dudas sobre un posible aumento en el riesgo de cáncer de mama, a finales del siglo 20 se creía comúnmente que el alivio de los síntomas de la menopausia, junto a los efectos beneficiosos de la THM sobre el riesgo de ECC, fracturas por osteoporosis y cáncer de intestino grueso justificaban su uso.

En 2002, los primeros resultados comunicados del estudio WHI<sup>83</sup>, un ensayo clínico de EEC/AMP versus placebo, cambiaron radicalmente esa percepción. El ensayo fue interrumpido después de una mediana de 5.2 años de seguimiento ya que sorprendentemente estableció que la combinación de EEC/AMP no reduce el riesgo de ECC, sino que en realidad lo aumenta. Además, la combinación EEC/AMP en realidad causa cáncer de mama. Por otra parte, un "índice global" que sintetiza los riesgos de ECC, cáncer de mama, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, cáncer colo-rectal, cáncer de endometrio, fractura de cadera, y la mortalidad por cualquier causa, indica que, en general, los riesgos superan a los beneficios.

A partir del año 2002, se dio considerable publicidad a los hallazgos del estudio WHI y el uso de THM disminuyó rápidamente en todo el mundo. Por ejemplo, En EE.UU, el uso de la THM se redujo en un 66%<sup>153</sup>. Esa disminución se acentuó en 2005, cuando un ensayo clínico del WHI de EEC frente a placebo<sup>154</sup> se interrumpió después de 7.2 años de seguimiento debido a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular. Sin embargo, este ensayo comunicó evidencia estadística sólida sugiriendo que los EEC no aumentan el riesgo de cáncer de mama, y la evidencia más límite incluso sugirió que los EEC en realidad podrían reducir el riesgo.

A lo largo de los años, se publicaron otros resultados del estudio WHI<sup>5</sup>; así, en el 2013 se comunicaron los efectos generales de la combinación EEC/AMP y EEC después de un total de 13 años de seguimiento<sup>5</sup>. En ese informe, se estimaron los riesgos para los resultados en debate para los períodos antes de que los ensayos terminaron (las fases de “intervención”), y para los períodos posteriores a cuando los ensayos terminaron (las fases “post-intervención”), cuando las mujeres fueron liberadas del enmascaramiento y se dio libertad de usar o no usar THM. La conclusión general de este último informe fue que la THM no debe ser utilizada para la prevención de enfermedades crónicas. Esto fue impulsado en gran medida por los datos del grupo que recibió EEC/AMP (incluyendo todas las edades) y en gran parte influenciada por la percepción de un mayor riesgo de cáncer de mama.

La validez de los hallazgos del estudio WHI<sup>155</sup> ha sido evaluada recientemente aplicando criterios epidemiológicos generalmente aceptados de causalidad (o prevención)<sup>156-158</sup> hacia la evidencia. La conclusión de esa revisión es que bajo ningún concepto la THM deba ser utilizada para la prevención de enfermedades.

En primer lugar, el "índice global" no era una herramienta validada y no era una razón legítima para dar por terminado el ensayo EEC/AMP: ECC, cáncer de mama, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, cáncer colo-rectal, cáncer de endometrio, y fractura de cadera son entidades clínicas y patológicas disímiles, con diferentes distribuciones por edad y etnia, determinantes ambientales y genéticos y efectos de dosis y duración. Desde el punto de vista estadístico, si bien puede ser posible sintetizar los riesgos de una amplia gama de resultados disímiles en una sola estimación, en términos clínicos o epidemiológicos, usar esa estimación única para evaluar el beneficio global contra el riesgo no es válido.

El "índice global" también estaba sesgado. El riesgo de fracturas de cadera y vertebrales se redujo significativamente. Sin embargo, aunque ambas fracturas se incluyeron originalmente en el "índice global", por razones inexplicables, se excluyeron las fracturas vertebrales. El efecto de esta exclusión fue sesgar el "índice global" y hacerlo aparentemente más adverso. Además, el estudio WHI no empleó la detección rutinaria de rayos X y por tanto no detectó las fracturas radiológicas asintomáticas. Las altas tasas de discontinuación en el brazo de tratamiento activo (42%) y el cambio al tratamiento activo en el grupo placebo (10,7%) diluyó más aún el efecto de la THM sobre la reducción de fractura y plantea la pregunta sobre el uso de análisis con intención-de-tratar.

La consideración de riesgo versus beneficio sería diferente en función de la población en estudio; por ejemplo, para las mujeres con enfermedad benigna de mama, una historia familiar de cáncer de mama, hipertensión, hiperlipidemia, osteoporosis, y otras. Por lo tanto, la aplicación de un índice global a cualquier mujer en particular es cuestionable. En segundo lugar, las tasas «sin enmascaramiento» entre usuarias de EEC/AMP y placebo fueron del 44.4% y 6.4%, respectivamente, a causa de la hemorragia uterina<sup>83</sup>. Inevitablemente, la tasa considerablemente más alta entre las usuarias de EEC/AMP dio como resultado la detección sesgada y selectiva de cánceres de mama "clínicamente silenciosos". Además, el aumento significativo del riesgo de cáncer de mama estaba en el límite y

dependiente de su definición como "resultado primario". En el protocolo original, se especificó al cáncer de mama como un "resultado secundario". Si esa definición no se hubiese cambiado, la asociación no habría sido estadísticamente significativa y podría haber sido debida a la casualidad. La evidencia del aumento del riesgo de cáncer de mama entre las usuarias EEC/AMP es sesgado fue respaldada por los hallazgos del estudio WHI entre las usuarias de EEC (donde no-enmascaramiento fue de sólo el 2%). En esta investigación, la evidencia estadísticamente sólida y no sesgada sugirió que el EEC no aumenta el riesgo de cáncer de mama; y se redujo significativamente en las mujeres adherentes en los datos de seguimiento a 10 años<sup>152</sup>. Los hallazgos no sesgados de EEC plantean la posibilidad de que los resultados sesgados para EEC/AMP pueden haber sido espurios. Más aún, cuando se realizaron ajustes a los datos primarios para variables de confusión, el grupo entero resultó en un aumento significativo del cáncer mama<sup>159</sup>. Estos datos también indican que el aumento en el riesgo sólo se aplica a las mujeres que fueron anteriormente usuarias THM<sup>159</sup>.

En tercer lugar, el aumento significativo del riesgo de ECC reportado originalmente en usuarias de EEC/AMP disminuyó con el devenir del seguimiento y, a medida que pasaba el tiempo, los hallazgos para ECC fueron inconsistentes y estadísticamente no significativos. El aumento del riesgo de ECC reportado inicialmente a 5.2 años<sup>83</sup> dejaba de estar aumentado significativamente después de 5.6 años<sup>5</sup> y a los 13 años había desaparecido totalmente. Es probable que las tasas diferenciales de usuarias no-enmascaradas tratadas con EEC/AMP y placebo resultaran en la detección sesgada de ECC "clínicamente silenciosa" entre las usuarias de EEC/AMP. En consecuencia, en el estudio WHI no se excluyó una reducción del riesgo de ECC.

En resumen, las tres razones originales para dar por terminado el ensayo clínico EEC/AMP (el incremento del riesgo de cáncer de mama, el incremento del riesgo de ECC y un "índice global" adverso) no eran válidas. Además, la mejor evidencia sugiere que el uso de solo estrógenos no aumenta el riesgo de cáncer de mama e incluso podría reducirlo.

En el lado negativo de la ecuación, todo lo que se ha establecido o confirmado en los estudios del WHI es que EEC/AMP (y presumiblemente EEC también) aumenta el riesgo de embolia pulmonar y, posiblemente, de ictus, aunque el análisis estadístico no fue riguroso. Además, no está claro que estos efectos adversos contrarresten los beneficios bien establecidos de la THM: la reducción del riesgo de fracturas por osteoporosis y el cáncer colo-rectal.

Se calcularon los riesgos absolutos<sup>5</sup> (las tasas de incidencia en mujeres no expuestas restados de las tasas en las mujeres expuestas) bajo la hipótesis extrema de que todos los riesgos incrementados identificados en el estudio WHI eran causales y que todas las reducciones del riesgo eran protectoras. Las tasas de incidencia atribuibles a la exposición oscilaron entre -7 a 11 por 10 000 mujeres año. Es decir, aunque las limitaciones del estudio WHI se dejasen de lado por un momento, en el marco de supuesto "peor caso" o "mejor caso", los cambios en la incidencia atribuible a la THM fueron acontecimientos muy poco frecuentes.

Por último, en el estudio WHI se investigaron sólo EEC y AMP orales. Los productos actualmente en uso tienen diferentes efectos biológicos y con frecuencia se prescriben en dosis más bajas y por

diferentes vías de administración. Por lo tanto, la recomendación de los estudios WHI que la THM no deba ser utilizada para la prevención de enfermedades crónicas no es defendible. Sin embargo, la tergiversación y el exceso de interpretación de la evidencia limitada han dado lugar a un considerable daño a la salud y el bienestar de las mujeres menopáusicas.

### **LA THM COMO POSIBLE TERAPIA DE PREVENCIÓN DESPUÉS DE LA MENOPAUSIA**

Los problemas estadísticos y de interpretación de los ensayos hormonales del estudio WHI no permiten concluir que la THM no tiene un papel en la prevención como se señaló anteriormente. Por otra parte, aun por considerar en el análisis es que el análisis de riesgo-beneficio es muy diferente para las mujeres más jóvenes tal como fue revisado en la sección de ECV. La interrupción brusca de la THM por parte de la mayoría de las mujeres después de los informes iniciales del estudio WHI por temor a los efectos adversos, se ha asociado con un aumento en el número de fracturas osteoporóticas<sup>160,161</sup>; un cálculo matemático también ha sugerido que puede haber más muertes por ECC en mujeres que han tenido una histerectomía y no han utilizado estrógeno<sup>162</sup>.

Las mujeres cerca de la menopausia o en el rango de edad de 50 a 59 años son las candidatas más adecuadas para la iniciación de la THM; en cambio, no es apropiado iniciar la THM como prevención en mujeres de edad avanzada. En este grupo de edad de mujeres más jóvenes, y en general saludables, no hay pruebas claras de beneficio cardiovascular<sup>163</sup>. La percepción ampliamente citada, de que incluso mujeres de 50 a 59 años que reciben terapia combinada (EEC/AMP) tienen un mayor riesgo de ECC, no fue un hallazgo estadísticamente significativo. Debido a que el análisis de las mujeres más jóvenes del WHI fue un análisis de subgrupos, se ha afirmado que no podemos confiar en estos datos. Sin embargo, estos datos, en particular para EEC solos, son completamente consistentes con datos observacionales previos y similares a los de otro ECA, el estudio DOPS, con 16 años de seguimiento<sup>72</sup> y un meta-análisis de 23 ECA en mujeres < 60 años o que tengan 10 años desde la menopausia, tal como fue revisado en la sección de ECV. Un meta-análisis bayesiano que analiza datos observacionales y de ECA (aunque debatido por motivos estadísticos) también es consistente en demostrar una reducción de la mortalidad en mujeres más jóvenes con el uso de THM<sup>69</sup>. Aunque el riesgo de ictus isquémico se puede observar en mujeres más jóvenes (incluyendo usuarias de anticonceptivos orales), el grado de riesgo es de significancia marginal y el riesgo absoluto en mujeres jóvenes es raro. Al seguimiento de 13 años, ninguno de los grupos de 50 a 59 años de edad que recibieron EEC o EEC/AMP mostraron un aumento estadístico de ictus en los periodos de intervención o de seguimiento<sup>5</sup>.

La hipótesis de la “ventana de oportunidad” para el inicio de THM postula que existe un periodo crítico de alrededor de 6 años a partir del momento de la menopausia para tener un efecto protector para ECC. Los datos recientes del estudio ELITE han confirmado esta hipótesis demostrando que las mujeres dentro de los 6 años de la menopausia tuvieron una reducción en el grosor de la íntima-media de la carótida con el uso de estradiol oral (1 mg/día), mientras que las mujeres que tenían más de 10 años a partir de la menopausia no mostraron este efecto<sup>164</sup>. La hipótesis de la “ventana de

oportunidad” también puede ser relevante para el mantenimiento de la función cognitiva y la reducción del riesgo de enfermedad de Alzheimer, aunque los datos disponibles son insuficientes para sacar conclusiones.

La fortaleza de los hallazgos anteriormente mencionados debe ser considerada a largo plazo, con un seguimiento de al menos 10 años. Los datos de seguimiento de 10 - y 13 años de mujeres de 50 a 59 años de edad que recibieron EEC en el estudio WHI muestran reducciones estadísticamente significativas para IM y el índice global<sup>5,165</sup>, y el estudio DOPS demostraron un efecto protector en resultados cardiovasculares y mortalidad con 16 años de seguimiento<sup>72</sup>. Estos datos también apoyan el análisis de costo-efectividad mostrando que cuando se inicia tempranamente la THM y continuada durante 15 a 30 años, la calidad de vida ajustada por año aumento en 1.5 años a un costo de \$ 2400 por año de calidad de vida ajustado, considerado que es muy costo-efectivo<sup>166</sup> y similar a otro análisis en mujeres sintomáticas<sup>167</sup>.

En cuanto a los tipos de THM, los datos sobre protección son menos convincentes cuando se incluye un progestágeno (AMP en el estudio WHI). La combinación EEC y AMP en dicho estudio sólo demostró una tendencia a producir beneficio en el grupo de edad más joven. Sin embargo, en el estudio DOPS, la adición secuencial de acetato de noretindrona en mujeres con un útero al parecer no atenuó los resultados. Hasta que se disponga de más datos sobre las diferencias en las formulaciones, la adición de progestágenos en la THM con el objetivo de prevenir la ECC y la mortalidad debe realizarse con precaución y de manera individualizada. Los progestágenos sintéticos de la THM también han sido implicados en el riesgo de cáncer de mama a largo plazo.

Tampoco disponemos de información adecuada sobre tipo de estrógeno para prevención. Mientras que ciertos riesgos de la THM, sobre todo en lo referido a trombosis venosa profunda e ictus isquémico (aunque es raro en mujeres más jóvenes), pueden ser reducidos o eliminados por el uso de estrógenos transdérmicos, hasta la fecha no tenemos evidencia sobre los beneficios cardiovasculares mencionados anteriormente. Las diferencias biológicas intrínsecas de cada mujer, la genética y la susceptibilidad a los factores de riesgo sugieren que se necesitarán diferentes tipos de THM. Por lo tanto, probablemente no hay un régimen de THM y ningún régimen específico puede ser aprobado en este momento.

La decisión de utilizar THM como estrategia de prevención en mujeres jóvenes después de la menopausia no es una decisión sencilla. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, no hay otras terapias aprobadas, aparte de instaurar medidas de estilo de vida. En la mujer más joven que tiene síntomas de la menopausia, la decisión de tratar es clara. Del mismo modo, en las mujeres más jóvenes con un alto riesgo de fractura osteoporótica, hay argumento suficiente para iniciar la THM, la cual sería beneficiosa. En otras mujeres, otras cuestiones como la calidad de vida y los factores de riesgo deben ser considerados con más cuidado. Sin embargo, la THM puede ser considerada como parte de un arsenal terapéutico para la prevención en mujeres más jóvenes y seleccionadas.



## RESUMEN DE LAS ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

La evaluación de riesgos para enfermedades crónicas tiene una gran importancia al inicio de la menopausia. Esto incluye la anamnesis, exploración física y análisis de ciertos marcadores de riesgo establecidos y, en el futuro, también marcadores moleculares y genéticos. Los primeros 10 años después de la menopausia son un periodo importante para la intervención.

Las medidas de estilo de vida (dieta y ejercicio), control del peso corporal, actividades estimulantes para la mente y el cribado rutinario para el cáncer se debe llevar a cabo en todas las mujeres. Como parte de este arsenal, se debe considerar la THM, sobre todo en mujeres sintomáticas. Más allá de esto, la identificación de riesgos específicos (por ejemplo, osteoporosis) puede justificar una terapia preventiva más específica.

## CONCLUSIÓN

A medida que aumenta la esperanza de vida, las mujeres de todo el mundo vivirán más años después de la menopausia. Mejorar su calidad-de vida debe ser la meta de todos los que velan por la salud femenina. *Las enfermedades crónicas como se describe aquí comienzan-alrededor de los 60 años; por lo tanto, existe un periodo de unos 10 años desde el momento de la menopausia para tener un impacto significativo en la prevención.* Existe evidencia de calidad que apoya que los cambios de estilo de vida (dieta y ejercicio) y dejar de fumar y de consumir alcohol en exceso puede disminuir la incidencia de de las enfermedades antes mencionadas. Además, existe evidencia convincente sugiriendo que la THM puede ser considerada como parte de esta estrategia global.

*Conflicto de interés* La profesora S. R. Davis ha recibido una asignación para investigación no. 1041853 de NHMRC Australia, honorarios por asesoría de Trimel Pharmaceuticals Canadá, y una asignación sin restricciones de Lawley Pharmaceuticals Australia y Besins Healthcare. El Dr T. J. de Villiers ha recibido honorarios por conferencias para Bayer, Abbott y Pfizer y para servir como miembro de los Consejos Consultivos de Merck y Amgen, y apoyo para viaje de Pfizer. La profesora A. Gompel ha recibido honorarios por conferencias para Viropharma y asignaciones de apoyo de organizaciones sin fines de lucro para asesorar a Behring, Richter, y a Shire. El Dr W. J. Mack ha recibido asignación de investigación como co-investigador del Instituto Nacional de Salud. El profesor S. Shapiro ha recibido honorarios para servir como miembro de los Consejos Consultivos de Bayer Schering y Merck. El profesor R. J. Baber ha recibido honorarios por conferencias de Abbott Pharmaceuticals. Los profesores R. A. Lobo, V. W. Henderson, H. N. Hodis y M. A. Lumsden comunican que no tienen conflictos de interés.

*Fuente de financiación* Ninguna.

*Translated into Spanish by* Peter Chedraui, Placido Llana, Faustino Perez-Lopez and Paulina Villaseca.

## Referencias

1. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, *et al.* Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001;153:865–74
2. Dratva J, Gomez RF, Schindler C. Is age at menopause increasing across Europe? Results on age at menopause and determinants from two population-based studies. *Menopause* 2009;16:385–94
3. Kriplani A, Banerjee K. An overview of age of onset of menopause in northern India. *Maturitas* 2005;52:199–204
4. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, *et al.* The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992;326:1406–16
5. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353–68
6. Kim C, Cleary PA, Cowie CC, *et al.* Effect of glycemic treatment and microvascular complications on menopause in women with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort. *Diabetes Care* 2014;37:701–8
7. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, *et al.* Heart disease and stroke statistics – 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014;129:e28–292
8. Ebong IA, Watson KE, Goff DC Jr, *et al.* Age at menopause and incident heart failure: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause* 2014 Jan 13. Epub ahead of print
9. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early menopause predicts future coronary heart disease and stroke: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Menopause* 2012;19:1081–7
10. Tom SE, Cooper R, Wallace RB, Guralnik JM. Type and timing of menopause and later life mortality among women in the Iowa Established Populations for the Epidemiological Study of the Elderly (EPESE) cohort. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21:10–16
11. Compston J. How to manage osteoporosis after the menopause. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2005;19:1007–19
12. Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2005;16(Suppl 2):S3–7
13. Pirro M, Fabbriani G, Leli C, *et al.* High weight or body mass index increase the risk of vertebral fractures in postmenopausal osteoporotic women. *J Bone Miner Metab* 2010;28:88–93
14. Briggs AM, Greig AM, Wark JD. The vertebral fracture cascade in osteoporosis: a review of aetiopathogenesis. *Osteoporos Int* 2007;18:575–84
15. Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat Rev Neurol* 2011;7:137–52
16. Hosseini MS, Arab M, Nemati HB, *et al.* Age-specific incidence rate change at breast cancer and its different histopathologic subtypes in Iran and Western countries. *Pak J Med Sci* 2013;29:1354–7
17. Zhang Y, Liu H, Yang S, Zhang J, Qian L, Chen X. Overweight, obesity and endometrial cancer risk: results from a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Markers* 2014;29:e21–9
18. Lee H, Li JY, Fan JH, *et al.* Risk factors for breast cancer among Chinese women: a 10-year nationwide multicenter cross-sectional study. *J Epidemiol* 2014;24:67–76
19. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet No. 311, May 2012. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>

20. Pace G, Silvestri V, Guala L, Vicentini C. Body mass index, urinary incontinence, and female sexual dysfunction: how they affect female postmenopausal health. *Menopause* 2009;16:1188–92
21. Connolly BS, Barnett C, Vogt KN, Li T, Stone J, Boyd NF. A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer. *Nutr Cancer* 2002;44:127–38
22. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371:569–78
23. Istvan J, Zavela K, Weidner G. Body weight and psychological distress in NHANES I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:999–1003
24. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996;23:1221–6
25. Botlero R, Davis SR, Urquhart DM, Shortreed S, Bell RJ. Age-specific prevalence of, and factors associated with, different types of urinary incontinence in community-dwelling Australian women assessed with a validated questionnaire. *Maturitas* 2009;62:134–9
26. Global Health Observatory. Obesity. Geneva: World Health Organization, 2014. Available at: [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/obesity](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity)
27. Jacoby E, Goldstein J, Lopez A, Nunez E, Lopez T. Social class, family, and life-style factors associated with overweight and obesity among adults in Peruvian cities. *Prev Med* 2003;37:396–405
28. Hajian-Tilaki KO, Heidari B. Prevalence of obesity, central obesity and the associated factors in urban population aged 20–70 years, in the north of Iran: a population-based study and regression approach. *Obes Rev* 2007;8:3–10
29. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, *et al.* The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 2011;378:804–14
30. Fonken LK, Workman JL, Walton JC, *et al.* Light at night increases body mass by shifting the time of food intake. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:18664–9
31. Sutin AR, Zonderman AB. Depressive symptoms are associated with weight gain among women. *Psychol Med* 2012;42:2351–60
32. Pan A, Lucas M, Sun Q, *et al.* Bidirectional association between depression and type 2 diabetes mellitus in women. *Arch Intern Med* 2010;170:1884–91
33. Cerhan JR, Moore SC, Jacobs EJ, *et al.* A pooled analysis of waist circumference and mortality in 650,000 adults. *Mayo Clin Proc* 2014;89:335–45
34. Farin HM, Abbasi F, Reaven GM. Body mass index and waist circumference both contribute to differences in insulin-mediated glucose disposal in nondiabetic adults. *Am J Clin Nutr* 2006;83:47–51
35. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, *et al.* Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women’s Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2004;160:912–22
36. Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. *Climacteric* 1999;2:205–11
37. Franklin RM, Ploutz-Snyder L, Kanaley JA. Longitudinal changes in abdominal fat distribution with menopause. *Metabolism* 2009;58:311–15
38. Abdulnour J, Doucet E, Brochu M, *et al.* The effect of the menopausal transition on body composition and cardiometabolic risk factors: a Montreal–Ottawa New Emerging Team group study. *Menopause* 2012;19:760–7

39. Ho SC, Wu S, Chan SG, Sham A. Menopausal transition and changes of body composition: a prospective study in Chinese perimenopausal women. *Int J Obes (Lond)* 2010;34:1265–74
40. Han TS, van Leep EM, Serdeel JC, Lean ME. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: prevalence in a random sample. *BMJ* 1995;311:1401–5
41. Cust AE, Stocks T, Lukanova A, *et al.* The influence of overweight and insulin resistance on breast cancer risk and tumour stage at diagnosis: a prospective study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113:567–76
42. Ding EL, Song Y, Manson JE, *et al.* Sex hormone-binding globulin and risk of type 2 diabetes in women and men. *N Engl J Med* 2009;361:1152–63
43. Davis SR, Robinson PJ, Moufarege A, Bell RJ. The contribution of SHBG to the variation in HOMA-IR is not dependent on endogenous oestrogen or androgen levels in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77:541–7
44. Flechtner-Mors M, Schick A, Oeztuerk S, *et al.* Associations of fatty liver disease and other factors affecting serum SHBG concentrations: a population based study on 1657 subjects. *Horm Metab Res* 2014;46:287–93
45. Inoue M, Maehata E, Yano M, Taniyama M, Suzuki S. Correlation between the adiponectin–leptin ratio and parameters of insulin resistance in patients with type 2 diabetes. *Metabolism* 2005;54:281–6
46. Zhou G, Myers R, Li Y, *et al.* Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest* 2001;108:1167–74
47. Dubnov-Raz G, Berry EM. The dietary treatment of obesity. *Med Clin N Am* 2011;95:939–52
48. Buchanan D. Ethical standards to guide the development of obesity policies and programs. Comment on 'Ethical agreement and disagreement about obesity prevention policy in the United States'. *Int J Health Policy Manag* 2013;1:313–15
49. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, *et al.* Understanding weight gain at menopause. *Climacteric* 2012;15:419–29
50. Sorensen MB, Rosenfalck AM, Hojgaard L, Ottesen B. Obesity and sarcopenia after menopause are reversed by sex hormone replacement therapy. *Obes Res* 2001;9:622–6
51. Yuksel H, Odabasi AR, Demircan S, *et al.* Effects of oral continuous 17beta-estradiol plus norethisterone acetate replacement therapy on abdominal subcutaneous fat, serum leptin levels and body composition. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:381–7
52. Davis SR, Walker KZ, Strauss BJ. Effects of estradiol with and without testosterone on body composition and relationships with lipids in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7:395–401
53. Goldberg R, Temprosa M, Otvos J, *et al.* Lifestyle and metformin treatment favorably influence lipoprotein subfraction distribution in the Diabetes Prevention Program. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:3989–98
54. Merlotti C, Morabito A, Pontiroli AE. Prevention of type 2 diabetes; a systematic review and meta-analysis of different intervention strategies. *Diabetes Obes Metab* 2014 Jan 29. Epub ahead of print
55. Lee CM, Colagiuri R, Magliano DJ, *et al.* The cost of diabetes in adults in Australia. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;99:385–90
56. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus – present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:228–36
57. American Heart Association. <https://www.heart.org/gglRisk/>
58. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, *et al.* Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;114:82–96

59. Spring B, Ockene JK, Gidding SS, *et al.* Better population health through behavior change in adults: a call to action. *Circulation* 2013;128:2169–76
60. Maruthur NM, Wang N-Y, Appel LJ. Lifestyle interventions reduce coronary artery disease risk. Results from the PREMIER trial. *Circulation* 2009;119:2026–31
61. Saha S, Carlsson KS, Gerdtham U-G, *et al.* Are lifestyle interventions in primary care cost-effective? An analysis based on a Markov model, differences-in-differences approach and the Swedish Bjorknas study. *PLOS One* 2013;8, e80672:1–10
62. Hodis HN, Mack WJ. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. 1. Comparison of therapeutic efficacy. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1005–10
63. Hodis HN, Mack WJ. The timing hypothesis and hormone replacement therapy: a paradigm shift in the primary prevention of coronary heart disease in women. 2. Comparative risks. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:1011–18
64. Walsh JME, Pignone M. Drug treatment of hyperlipidemia in women. *JAMA* 2004;291:2243–52
65. Petretta M, Costanzo P, Perrone-Filardi P, Chiariello M. Impact of gender in primary prevention of coronary heart disease with statin therapy: a meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010;138:25–31
66. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, *et al.* The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;338:b2376
67. Salpeter SR, Walsh JME, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–6
68. Salpeter SR, Walsh JME, Greybe, E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2004;19:791–804
69. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:1016–22
70. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, *et al.* Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:306–13
71. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, *et al.* A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293–304
72. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, *et al.* Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. *BMJ* 2012;345:e6409
73. Lawes CMM, Bennett DA, Feigin VL, Rodgers A. Blood pressure and stroke: an overview of published reviews. *Stroke* 2004;35:1024–33
74. Gutierrez J, Ramirez G, Rundek T, Sacco RL. Statin therapy in the prevention of recurrent cardiovascular events: a sex-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:909–19
75. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, *et al.*; Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816–22
76. Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, *et al.* Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556–61
77. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 1977;7:407–13
78. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, *et al.* Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465–75

79. De Laet C, Kanis JA, Oden A, *et al.* Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:1330–8
80. Institute of Medicine. website: [www.iom.edu/Reports/2010/Dietary](http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary)
81. Boland MJ, Avenell A, Baron JA, *et al.* Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691
82. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett W, *et al.* Fall prevention by vitamin D treatment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004;291:1999–2006
83. The 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;288:321–33
84. Jackson RD, Wactawski-Wende J, LaCroix AZ, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen on risk of fractures and BMD in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women’s Health Initiative randomized trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:817–28
85. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women’s Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729–38
86. De Villiers TJ. Individualized therapy for osteoporosis prevention and treatment in women under 60. *Climacteric* 2009;12:210–12
87. De Villiers TJ, Stevenson J. The WHI: The effect of hormone replacement therapy on fracture prevention. *Climacteric* 2012;15:263–6
88. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;7:1465–77
89. De Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, *et al.* Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2013;16:203–4
90. De Villiers TJ, Pines A, Panay N, *et al.* Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316–37
91. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, *et al.*; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637–45
92. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, *et al.* for CORE Investigators. Continuing outcomes relevant to Evista; breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1751–61
93. De Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, *et al.* Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 2011;22:567–76
94. De Villiers TJ. Bazedoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator for postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2010;13:210–18
95. Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, *et al.* Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1045–52
96. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, *et al.* Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998;280:2077–

97. Lenart BA, Lorich DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *N Engl J Med* 2008;358:1304–6
98. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009;24:1095–102
99. Colon-Emeric C. Editorial. Ten vs five years of bisphosphonate treatment for osteoporosis. *JAMA* 2006;296:2968–9
100. Black DM, Delmas PD, Eastell R, *et al.*; HORIZON Pivotal Fracture Trial. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809–22
101. Oliveria SA, Felson DT, Reed JI, Cirillo PA, Walker AM. Incidence of symptomatic hand, hip and knee osteoarthritis among patients in a health maintenance organization. *Arthritis Rheum* 1995;38: 1134–41
102. Weinstein JN, Barmier JD. *The Dartmouth Atlas of Musculoskeletal Health Care*. Chicago: American Hospital Association Press, 2000
103. Arthritis Foundation, 2014. [www.arthritis.org/conditions-treatments/disease-center/osteoarthritis](http://www.arthritis.org/conditions-treatments/disease-center/osteoarthritis)
104. Tanko LB, Christiansen C, Karsdal MA. Potentials of estrogens in the prevention of osteoarthritis: what do we know and what questions are still pending? In Lobo RA, ed. *Treatment of the Postmenopausal Woman*. Academic Press, 2007:393–401
105. Weber MT, Mapstone M, Staskiewicz J, Maki PM. Reconciling subjective memory complaints with objective memory performance in the menopausal transition. *Menopause* 2012;19:735–41
106. Henderson VW. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Women's Health (Lond Engl)* 2011;7:81–93
107. Salthouse TA. When does age-related cognitive decline begin? *Neurobiol Aging* 2009;30:507–14
108. Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007;14:572–9
109. Bove R, Secor E, Chibnik LB, *et al.* Age at surgical menopause influences cognitive decline and Alzheimer pathology in older women. *Neurology* 2014;82:222–9
110. Rocca WA, Bower JH, Ahlskog JE, *et al.* Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074–83
111. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362:329–44
112. Schneider JA, Arvanitakis Z, Bang W, Bennett DA. Mixed brain pathologies account for most dementia cases in community-dwelling older persons. *Neurology* 2007;69:2197–204
113. Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, *et al.* Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:795–804
114. Henderson VW. Three midline strategies to prevent cognitive impairment due to Alzheimer's disease. *Climacteric* 2014;17:in press
115. Stampfer MJ. Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links. *J Intern Med* 2006;260:211–23
116. Dolan H, Crain B, Troncoso J, *et al.* Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort. *Ann Neurol* 2010;68:231–40
117. Stern Y. Cognitive reserve in aging and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2012;11:1006–12
118. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, *et al.* Physical activity and risk of cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011;269:107–17

119. Williams JW, Plassman BL, Burke J, *et al.* *Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline*. Evidence Report/Technology Assessment Number 193. Department of Health and Human Services, Rockville, MD, 2010. AHRQ Publication No. 10-E005
120. Liu HL, Zhao G, Zhang H, Shi LD. Long-term treadmill exercise inhibits the progression of Alzheimer's disease-like neuropathology in the hippocampus of APP/PS1 transgenic mice. *Behav Brain Res* 2013;256:261–72
121. Liang KY, Mintun MA, Fagan AM, *et al.* Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol* 2010;68:311–18
122. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, *et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108:3017–22
123. Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007;30:464–72
124. Kobil T, Liu QR, Gandhi K, *et al.* Running is the neurogenic and neurotrophic stimulus in environmental enrichment. *Learning Memory* 2011;18:605–9
125. Korol DL, Gold PE, Scavuzzo CJ. Use it and boost it with physical and mental activity. *Hippocampus* 2013;32:125–35
126. Vest RS, Pike CJ. Gender, sex steroid hormones, and Alzheimer's disease. *Horm Behav* 2013;63:301–7
127. Bailey ME, Wang AC, Hao J, *et al.* Interactive effects of age and estrogen on cortical neurons: implications for cognitive aging. *Neuroscience* 2011;191:148–58
128. Ding F, Yao J, Zhao L, *et al.* Ovariectomy induces a shift in fuel availability and metabolism in the hippocampus of the female transgenic model of familial Alzheimer's disease. *PLoS One* 2013;8:e59825
129. McClure RE, Barha CK, Galea LA. 17 $\beta$ -Estradiol, but not estrone, increases the survival and activation of new neurons in the hippocampus in response to spatial memory in adult female rats. *Horm Behav* 2013;63:144–57
130. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, *et al.* Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS). *JAMA* 2003;289:2651–62
131. Henderson VW, Benke KS, Green RC, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103–5
132. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, *et al.* Hormone therapy and AD dementia: new findings from the Cache County study. *Neurology* 2012;79:1846–52
133. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011;69:163–9
134. Resnick SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: a critical time. *JAMA* 2002;288:2170–2
135. Asthana S, Gleason CE, Wharton W, *et al.* The Kronos Early Estrogen Prevention Study: results of the Cognitive & Affective Sub-Study (KEEPS Cog). *Menopause* 2012;19:1364 (Abstr)
136. Henderson VW, Popat RA. Effects of endogenous and exogenous estrogen exposures in midlife and late-life women on episodic memory and executive functions. *Neuroscience* 2011;191:129–38
137. Weissman MM, Bland RC, Canino GJ, *et al.* Cross-national epidemiology of major depression and bipolar disorder. *JAMA* 1996;276:293–9



138. Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, *et al.* Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause* 2010;17:815–22
139. Diniz BS, Butters MA, Albert SM, *et al.* Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 2013;202:329–35
140. Ownby RL, Crocco E, Acevedo A, *et al.* Depression and risk for Alzheimer disease: systematic review, meta-analysis, and metaregression analysis. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63: 530–8
141. Braak H, Thal DR, Ghebremedhin E, Del Tredici K. Stages of the pathologic process in Alzheimer disease: age categories from 1 to 100 years. *J Neuropathol Exp Neurol* 2011;70:960–9
142. Grinberg LT, Rüb U, Ferretti RE, *et al.* The dorsal raphe nucleus shows phospho-tau neurofibrillary changes before the transentorhinal region in Alzheimer's disease. A precocious onset? *Neuropathol Appl Neurobiol* 2009;35:406–16
143. Byers AL, Yaffe K. Depression and risk of developing dementia. *Nature Rev Neurol* 2011;3:323–31
144. Green KN, Billings LM, Roozendaal B, *et al.* Glucocorticoids increase amyloid-beta and tau pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2006;30:9047–56
145. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, *et al.* GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality World Wide: IARC Cancer Base No.11 (internet). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013
146. Robson M, Offit K. Clinical practice. Management of an inherited predisposition to breast cancer. *N Engl J Med* 2007;357:154–62
147. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test. *Hemoccult Cochrane Database Syst Rev* 2007(1):CD001216
148. Gompel A, Baber RJ, de Villiers TJ, *et al.* Oncology in midlife and beyond. *Climacteric* 2013;16:522–35
149. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington DC: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2007
150. Romaguera D, Vergnaud AC, Peeters PH, *et al.* Is concordance with World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research guidelines for cancer prevention related to subsequent risk of cancer? Results from the EPIC study. *Am J Clin Nutr* 2012;96:150–63
151. Kushi LH, Doyle C, McCullough M, *et al.* and the American Cancer Society 2010 Nutrition and Physical Activity Guidelines Advisory Committee. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2012;62:30–67
152. Anderson G. Conjugated equine estrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:476–86
153. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RL. National use of menopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004;291:47–53
154. 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;291:1701–12

155. Shapiro S. Bias in the evaluation of low-magnitude associations: an empirical perspective. *Am J Epidemiol* 2000;151:939–945
156. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295–300
157. Susser M. *Causal Thinking in the Health Sciences*. New York: Oxford University Press, 1979
158. Susser M. What is a cause and how do we know one? *Am J Epidemiol* 1991;133:635–48
159. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, *et al*. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103–15
160. Karim R, Dell RM, Greene DF, Mack WJ, Gallagher JC, Hodis HN. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18:1172–7
161. Islam S, Liu Q, Chines A, Helzner. Trend in incidence of osteoporosis-related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000–2005. *Menopause* 2009;16:77–82
162. Sarrel PM, NjikeV, Vinante V, Katz DL. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women age 50 to 59. *Am J Pub Health* 2013;103:1583–8
163. Lobo RA. Where are we 10 years after the Women's Health Initiative? *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:1771–80
164. Hodis HN. ELITE – Does the trial outcome confirm or refute the timing hypothesis of hormone therapy? Presented at the 14th World Congress on Menopause of the International Menopause Society, May 1–4, 2014, Cancun, Mexico
165. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, *et al.*; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305–14
166. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:45–52
167. Lekander I, Borgström F, Ström O, *et al*. Cost-effectiveness of hormone therapy in the United States. *J Womens Health* 2009;18:1669–77