

PREMIO GINECOLOGÍA PROF. DR. ARMANDO MENDIZABAL

MENOPAUSIA, TRH Y URICEMIA

Dras. Lorenzo Sandra, Martínez María Inés

*Departamento de Ginecología y Obstetricia del Hospital Central de las Fuerzas Armadas
Dirección Nacional de Sanidad de las Fuerzas Armadas. Montevideo. Uruguay.
Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Montevideo. Uruguay.*

Correspondencia: spousa@adinet.com.uy; inesmartinez@adinet.com.uy

*Una mujer no tendrá gota
en tanto no cesen sus menstruaciones"*

Hipócrates

RESUMEN

En la mujer postmenopáusicas, la disminución de las hormonas sexuales se asocia a múltiples modificaciones metabólicas, entre ellas el aumento de la uricemia. Con el objetivo principal de evaluar el efecto de la terapia de reposición hormonal (TRH) sobre los niveles séricos de ácido úrico luego de la menopausia, se realiza la siguiente investigación.

Método: estudio casos-contróles. Dado el tamaño de la población blanco (2693), se diseña una muestra probabilística y aleatoria con una precisión del 5%, a los efectos de determinar una prevalencia de uricemia del 7%. Se analizan las historias de 265 mujeres postmenopáusicas (biológica: 65, quirúrgica: 200), entre 35 y 65 años, 169 casos y 96 controles. Se estudia: edad, peso, talla, presión arterial, uricemia, glucemia y perfil lipídico antes y al año de uso de TRH. Se comparan las usuarias de TRH con las que solo reciben estrógenos (ETR), así como las usuarias de TRH con las que además usan drogas hipouricemiantes. En todos los casos $\alpha = 0.05$.

Resultados: en función de los cambios iniciales – 12 meses: En la totalidad de la muestra: se observa una diferencia significativa en los valores de uricemia ($p=0.000001$) entre las pacientes con TRH y sin TRH, con disminución significativa de la uricemia ($p=0.003$) en las usuarias y aumento significativo ($p=0.002$) en las no usuarias. En las pacientes hiperuricémicas (total 33 – 12.45%) las 16 usuarias de TRH presentan un descenso significativo de los valores de uricemia del 10.4% ($p=0.02$). Cuando se compara TRH vs ETR, tanto las hiper como las normouricémicas usuarias de ETR presentan un descenso significativo de la uricemia, $p=0.02$ y $0,006$ respectivamente. Las que asocian gestágenos tienen un descenso no significativo. Al vincular la TRH

asociada o no a drogas hipouricemiantes se observa un descenso significativo sólo cuando se usa exclusivamente TRH ($p=0.007$).

Conclusiones: La TRH disminuye la uricemia y corrige la hiperuricemia de las mujeres postmenopáusicas. El máximo beneficio se logra cuando se utiliza la ETR.

PALABRAS CLAVES

Menopausia, uricemia, terapia de reposición hormonal (TRH).

INTRODUCCIÓN

Luego de la menopausia, como consecuencia del déficit de hormonas sexuales, ocurre una serie de modificaciones, entre ellas el aumento de los niveles plasmáticos de ácido úrico. La hiperuricemia se asocia estrechamente a la enfermedad cardiovascular (ECV) y muerte por esta causa, sin embargo, aún no se ha podido dilucidar cual es su rol ^(1,2). La mayoría de los estudios epidemiológicos han sugerido que existe una asociación entre el ácido úrico plasmático y la enfermedad coronaria ^(3,4); algunos sólo encontraron esta asociación en el sexo femenino ^(5,6,7).

La ECV es la principal causa de muerte en las mujeres. En Uruguay, 1 de cada 3 mujeres muere por esta causa; esta proporción aumenta luego de la menopausia siendo 1 de cada 2 muertes (fuente: Mortalidad por enfermedades cardiovasculares en Uruguay, 1993-1997. Comisión Honoraria para la Salud Cardiovascular. Montevideo, 2000).

Son muy pocos los estudios epidemiológicos que han investigado el efecto de la terapia de reposición de hormonas sexuales (TRH) sobre los niveles plasmáticos de ácido úrico, entre ellos se destacan los trabajos de Sumino ⁽⁸⁾.

En el año 2001 la American Heart Association recomienda no iniciar la TRH para prevención secundaria de ECV y cuestiona su uso en prevención primaria ⁽⁹⁾. Esta decisión se basó inicialmente en los resultados del estudio Heart and

Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) (10). Posteriormente, los resultados del estudio Women's Health Initiative Study (WHI) (11) aportaron información más definitiva con respecto a los riesgos y beneficios de la TRH combinada. Este estudio encontró que la TRH combinada aumenta el riesgo de trombosis en el curso del primer año de uso y posteriormente de cáncer de mama. Sin embargo, estos resultados adversos parecen estar vinculados con el inicio tardío de la TRH (12), riesgo que no se aplicaría a las mujeres sanas postmenopáusicas, entre 50 y 59 años de edad. (13)

La siguiente investigación estudiará el impacto de la TRH sobre los niveles plasmáticos de ácido úrico en la postmenopausia. El gran número de mujeres que la inician por sus efectos beneficiosos sobre la sintomatología climatérica y la esfera génito-urinaria justifican este estudio, a pesar de los "resultados adversos" con respecto a la indicación de la TRH como cardioprotectora.

INFLUENCIA DEL ÁCIDO ÚRICO SOBRE LA ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La relación entre los niveles de ácido úrico y la ECV son tema de discusión desde hace muchos años. A la hiperuricemia se le ha asignado distintos roles de importancia en dicha relación. A los efectos de una mayor comprensión se presenta en forma cronológica la evolución de los conocimientos de este "marcador", en base a los resultados de los distintos estudios epidemiológicos realizados.

Uricemia como factor de riesgo cardiovascular independiente

La información sobre el ácido úrico como factor de riesgo cardiovascular independiente es contradictoria (14,15). En los últimos años, varios estudios agregaron información novedosa al tema, tal es el caso del First National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES I) (3,6). Éste encontró que la uricemia en las mujeres, a diferencia de los hombres, es un predictor independiente de mortalidad por todas las causas y de cardiopatía isquémica. En las mujeres sería evidente una relación con los niveles plasmáticos de ácido úrico: por cada 1mg/dl de cambio, la mortalidad por cardiopatía isquémica aumenta por un factor de 1.48. Este aumento es comparable al cambio en los niveles de colesterol total del orden de 40 – 60 mg/dl, observado en el First National Health and Nutrition Examination Survey and Framingham cohorts (3,7,16). En este estudio, la asociación persiste después de corregir la presión diastólica y el peso, así como del uso de drogas antihipertensivas y diuréticos. Estos hechos

sugieren que la relación entre los niveles de ácido úrico y mortalidad cardiovascular es diferente en el hombre y en la mujer. Esto no debe sorprender porque en las mujeres, a diferencia de los hombres, la uricemia aumenta en paralelo con la edad, sin lugar a dudas el mayor factor de riesgo de enfermedad cardiovascular (16).

Estos datos coinciden con los resultados de dos de los primeros estudios realizados en mujeres: The Population Study of Women in Gothenburg (5,17) y el Chicago Heart Association Detection Project in Industry (18). Ambos estudios prospectivos, con seguimientos de 12 y 11 años respectivamente, vinculan los niveles plasmáticos de ácido úrico con muerte por todas las causas así como por ECV, y atribuyen su acción como factor independiente. Sin embargo, el estudio de Chicago atribuye a la menopausia el exceso de mortalidad encontrado, fundamentalmente en mujeres entre 55 y 64 años, y sugiere este proceso fisiológico como responsable de la relación entre los niveles de ácido úrico y la mortalidad de este grupo etario. Otros estudios, investigando el efecto de la menopausia sobre la uricemia, han presentado resultados conflictivos (19,20).

Acido úrico y ECV: una relación cardio-renal

En mayo de 2001, Bruce Culleton publica una revisión del tema, donde atribuye el desarrollo y mantenimiento de la hiperuricemia a mecanismos renales (2). También plantea que existe evidencia de que los niveles séricos de ácido úrico pueden proveer una información pronóstica adicional en pacientes con hipertensión esencial, sin embargo, no se ha demostrado que la reducción de los mismos prevengan la ECV. Probablemente la uricemia refleje e integre distintos factores de riesgo y sus posibles interacciones.

Hiperuricemia marcador de hiperinsulinemia

Habría una relación entre la hiperuricemia y la hiperinsulinemia. La explicación estaría dada por el descenso de la excreción renal de ácido úrico y de sodio, generado por el efecto de la insulina sobre el riñón (21,22). Es decir, la hiperuricemia sería un marcador de hiperinsulinemia.

Hiperuricemia como predictor independiente de enfermedad coronaria

Una de los estudios más recientes es el de Cristoph Bickel y colaboradores (23). Ellos estudiaron la influencia de los niveles de ácido úrico en la mortalidad de los pacientes con enfermedad coronaria. En contraste con los planteamientos de Culleton, y en base a los resultados obtenidos en el

estudio prospectivo que realizaron en pacientes con enfermedad coronaria, ellos concluyen que el ácido úrico es un factor independiente de riesgo en pacientes con enfermedad coronaria.

TRH y uricemia

Sumino publicó en Lancet en 1999, un estudio que vincula la TRH con los niveles de ácido úrico. El mismo demostró que la TRH reduce los niveles séricos elevados de ácido úrico en la postmenopausia, y propone que dicha reducción sería uno de los mecanismos por los cuales la TRH reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular. El descenso de los niveles de ácido úrico con TRH en mujeres con hiperuricemia no podría ser explicado exclusivamente por su efecto a nivel de la insulino-resistencia, ya que una vez instituida no existe una reducción significativa de la insulina-resistencia.

Recientemente, Simon ⁽²⁴⁾ concluye que el tratamiento con estrógenos y progesterona disminuye moderadamente los niveles de ácido úrico, pero estos cambios no afectarían el riesgo de enfermedad coronaria.

Es evidente que no se ha podido demostrar que la reducción de ácido úrico pueda prevenir la ECV, ni tampoco un rol causal en el desarrollo de la misma. Los niveles de ácido úrico probablemente reflejen e integren diferentes factores de riesgo y sus posibles interacciones. Además, en la práctica habitual es muy infrecuente asistir a una paciente con hiperuricemia que no presente otros factores de riesgo asociados. La implementación de estudios epidemiológicos con diseño apropiado, serán los que finalmente permitirán dilucidar el rol de los niveles de ácido úrico en el desarrollo o mortalidad por enfermedad cardiovascular.

OBJETIVOS

• Objetivo principal:

Evaluar el efecto de la TRH sobre los niveles séricos de ácido úrico, luego de la menopausia.

• Objetivo secundario:

Determinar el perfil somático, metabólico, de la hipertensión arterial y del hábito tabaco en este grupo etario.

DISEÑO METODOLÓGICO

Se realiza un estudio casos-contróles de la población asistida durante el período I/92 – 12/00 en la policlínica de climaterio de un centro hospitalario de la ciudad de Montevideo (n=1977), así como las pacientes histerectomizadas con anexectomía bilateral procedentes de dicho centro hospitalario (n=84) y de una institución de asistencia médica colectiva

(IAMC) (n=632), representando una población blanco de 2693 mujeres.

Dado el tamaño de la población se diseña una muestra probabilística y aleatoria con una precisión del 5%, a los efectos de determinar una prevalencia de hiperuricemia del 7%. La muestra queda constituida con 265 pacientes (96 de policlínica de climaterio, 84 histerectomizadas del centro hospitalario y 85 de la IAMC).

A los efectos de la selección de pacientes se establecen los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Cumplir con la definición conceptual de Menopausia.
- Edad: entre 35 y 65 años.
- Tener dosificaciones de uricemia, glucemia y perfil lipídico solicitadas en la primera consulta o en el momento de la histerectomía, y la repetición de las mismas con intervalo de un año.

Criterios de exclusión:

- Ser o haber sido usuaria de TRH en el momento de la consulta inicial o de la histerectomía con anexectomía bilateral.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Caso:

Todas aquellas pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y que posteriormente recibieron TRH según los datos aportados por la historia clínica.

Control:

Todas aquellas pacientes que cumplen con los criterios de inclusión y que posteriormente no recibieron TRH según los datos aportados por la historia clínica.

Variables:

Menopausia:

Conceptual: la menopausia es la cesación permanente de la menstruación. Clínicamente, se diagnostica en forma retrospectiva después de 12 meses de amenorrea. Puede ser biológica, cuando ocurre sin participación de factores externos o iatrogénicos; o inducida, ya sea quirúrgica (ooforectomía bilateral), por quimioterapia o radioterapia.

Operacional: en el estudio se define menopausia cuando ha transcurrido un año o más del cese definitivo de la menstruación.

Escala: cualitativa binaria.

Conjunto de valores: Si – No

Terapia de Reposición Hormonal (TRH):

Conceptual: se define a la TRH como la administración de hormonas sexuales en déficit,

con el fin de evitar o atenuar los efectos de la carencia hormonal.

Operacional: en el siguiente trabajo la TRH se realiza con los siguientes compuestos hormonales:

- Estrógenos: equino conjugados, 17 β estradiol o valerianato de estradiol, administrados por vía oral, transdérmica o percutánea, en forma exclusiva (ETR) o asociados a gestágenos (TRH), en forma continua o cíclica.

- Gestágenos: acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretisterona o acetato de ciproterona.

Se utilizará el término TRH en forma global, para indicar todo tipo de tratamiento con hormonas sexuales, combinado o no. Cuando se desee especificar que se trata de estrógenos exclusivos, se usará la sigla ETR.

Escala: cualitativa binaria.

Conjunto de valores: Si - No

Edad:

Conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de atención en la Policlínica de Climaterio o la realización de la histerectomía con anexectomía bilateral.

Operacional: la edad se obtiene de la historia clínica y se consigna en años.

Escala: cualitativa continua.

Conjunto de valores: entre los 35 a 65 años cumplidos.

Peso:

Conceptual: la medida de peso corporal se expresa en kilogramos con una precisión de 0.1 kg.

Operacional: la paciente es pesada en una báscula de plataforma, con los brazos colgando a ambos lados del cuerpo sin tomar contacto con ningún objeto. La medida se realiza con ropa ligera y sin zapatos, consignándose para el estudio al inicio y a los 12 meses de iniciado la TRH.

Escala: cualitativa continua.

Conjunto de valores: entre 45 a 140 Kg.

Estatura:

Conceptual: la estatura o talla, se define como la distancia que existe entre el vértex y el plano de sustentación.

Operacional: la paciente se coloca de pie, sin calzado, con los talones juntos y apoyados en el tope posterior, de forma que el borde interno de los pies forme un ángulo de 60 grados. Los glúteos y la parte alta de la espalda contactan con la tabla vertical del tallímetro. Se indica que realice una inspiración profunda sin levantar la planta de los pies y manteniendo la posición de la cabeza. Se

desciende la plataforma horizontal del tallímetro hasta contactar con la cabeza, ejerciendo una suave presión para minimizar el efecto del cabello.

Escala: cualitativa continua.

Conjunto de valores: entre 1,40mts a 1,90mts.

Índice de Masa Corporal:

Conceptual: el índice de masa corporal (IMC) es la relación entre el peso y la talla.

Operacional: Se calcula con los valores iniciales obtenidos, dividiendo el peso (kg) por la talla (m) al cuadrado. Se considera bajo peso cuando el IMC es de 19.9Kg/m², normo peso: entre 20 y 24.9Kg/m², sobrepeso entre 25 y 29.9 Kg/m² y obesidad 30 Kg/m² o más.

Escala: cualitativa continua.

Conjunto de valores: entre 17 y 46 Kg/m².

Hipertensión Arterial:

Conceptual: se define Hipertensión Arterial a las cifras de presión arterial sistólica (PAS) igual o mayor de 140 mm Hg o una presión arterial diastólica (PAD) igual o mayor de 90 mm Hg.

Operacional: se consignan como hipertensas aquellas pacientes que se declaran como tal o que toman medicación antihipertensiva.

Escala: cualitativa binaria

Conjunto de valores: Si - No

Exámenes de laboratorio

Se seleccionan de la historia clínica, las determinaciones iniciales y a los 12 meses de los siguientes exámenes:

Ácido Úrico

Conceptual: el ácido úrico es el producto final del metabolismo de las purinas en el organismo humano. La hiperuricemia se define como el nivel elevado de uratos en plasma, que refleja una alteración metabólica con compromiso variable a nivel articular, renal y/o vascular.

Operacional: para las determinaciones se utiliza un test color enzimático (uricasa/peroxidasa/cromógeno/punto final) con analizador Roche/Hitachi 912.

Hiperuricemia: valores superiores a 6mg/dl en mujeres no grávidas.

Escala: cualitativa continua.

Conjunto de valores: 1 a 10mg/dl.

Perfil de lípidos en sangre:

Colesterol:

Conceptual: el colesterol es un esteroide

con un grupo hidroxilo secundario en la posición C₃. Se sintetiza en muchos tejidos, especialmente en el hígado y en la pared del intestino. Sus valores elevados se asocian a la enfermedad cardiovascular.

Operacional: la determinación se realiza por un test color enzimático (esterasa/colesterol/oxidasa/peroxidasa/cromógeno/punto final) con la utilización de un analizador Roche/ Hitachi 912.

Se consideran elevados los valores superiores a 240 mg/dl

Escala: cualitativa continua.

Conjunto de valores: 180 a 300 mg/dl.

Triglicéridos:

Conceptual: los triglicéridos son ésteres de glicerol, un alcohol trivalente con tres ácidos grasos de cadena larga. Una parte proviene de los alimentos y otra es sintetizada por el hígado. Sus valores elevados representan un factor de riesgo ECV, en especial para aquellas pacientes con enfermedad coronaria y diabetes.

Operacional: La determinación de triglicéridos en plasma se realiza con un test color enzimático (lipasa lipoproteica/oxidasa/peroxidasa/cromógeno/punto final) con la utilización de un analizador Roche/ Hitachi 912.

Se consideran valores normales aquellos que están por debajo de 200 mg/dl.

Escala: cualitativa continua.

Conjunto de valores: 60 a 210 mg/dl.

HDL Colesterol:

Conceptual: Es una lipoproteína de alta densidad que interviene en el transporte inverso del colesterol, desde las células periféricas al hígado, para su metabolización y final excreción intestinal. Existe una correlación inversa entre la concentración de HDL Colesterol y el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Operacional: La determinación de HDL Colesterol se realiza por medio de test colorimétrico-enzimático con analizador Roche/Hitachi 912.

Escala: cualitativa continua.

Conjunto de valores: 25 a 80mg/dl.

LDL Colesterol:

Conceptual: Es una lipoproteína de baja densidad que interviene en el transporte de los ésteres del colesterol desde el hígado a la pared arterial. Sus valores elevados se vinculan al proceso de arterioesclerosis.

Operacional: La determinación de las lipoproteínas de baja densidad se realiza mediante la fórmula de Friedwald, válida para triglicéridos menores de 300mg/dl.

(Col.LDL = Col.total – Col.HDL + Triglicéridos / 5).

Escala: cualitativa continua.

Conjunto de valores: 90 a 190mg/dl.

Glucemia:

Conceptual: la glucemia es la medición de la glucosa en sangre. Su determinación es útil para el diagnóstico y monitorización de enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus e hipoglucemia y por su asociación como factor predictor de enfermedad cardiovascular.

Operacional: para la medición de la glucemia se utilizó un test color enzimático GOD-PAP modificado (glucosa/oxidasa/peroxidasa/modificación del método de Trider) con un analizador Roche/Hitachi 912.

Se toma como glucemia normal entre 55 – 115 mg/dl.

Escala: cualitativa continua.

Conjunto de valores: 60 a 120 mg/dl.

Método de recolección de datos

Se diseñó un formulario para dicho fin, el cual es llenado por un único encuestador, autor del trabajo, Figura 1.

Entrada de datos y validación de los mismos:

Se constituyen 2 grupos de acuerdo al uso o no de TRH: usuarias y no usuarias. Cada uno a su vez se divide en 2 subgrupos en función de los datos iniciales y a los 12 meses.

La comparación entre las variables numéricas continuas y las proporciones, se realiza intergrupo a través del Chi cuadrado o del test de Fisher.

Para la comparación intra o intergrupo de las variables numéricas continuas, se utiliza el análisis de la varianza y la prueba de t apareada, previa exploración de la normalidad de los datos a través de la prueba de Shapiro-Wilk. En todos los casos $\alpha = 0.05$.

Se utilizaron los paquetes estadísticos Epi Info V6.0.4b, Prophet (NHI) y SPSS V10.0 para Windows.

RESULTADOS

Descripción de la población

La muestra probabilística aleatorizada se integra con 265 mujeres cuya edad media es de 50.9 +/- 5.7 años, una talla media de 1.60 +/- 0,06 m, un peso de 71.5 +/- 12.7 kg y un IMC medio de 28.0 +/- 4.76 kg/m² (Tabla 2).

Las tres cuartas partes (200 – 75.5%) tuvieron su menopausia en forma quirúrgica, y la cuarta

parte restante (65 – 24.5%) lo hizo en forma espontánea. 94 mujeres (35.5%) declararon hipertensión.

En la Tabla 3 se observan los cambios iniciales – 12 meses, considerando los valores de “p” en referencia a la tabla anterior entre las usuarias y no usuarias de TRH. Se destaca:

En las no usuarias el HDL disminuyó significativamente (p: 0.02)

En las no usuarias la uricemia aumentó significativamente (p: 0.000006)

En las usuarias la uricemia disminuyó significativamente (p: 0.003)

Pruebas de hipótesis:

Se plantean 2 interrogantes:

- ¿TRH disminuye la uricemia?

• ¿TRH corrige la hiperuricemia?

A los efectos de responder a las mismas, se comparan los valores de uricemia de las usuarias vs. las no usuarias y se evalúa el impacto de la TRH.

Estudio de la totalidad de la muestra (n= 265)

No se observa diferencia entre el grupo con TRH y sin TRH al inicio (p= 0.27). A los 12 meses se aprecia una diferencia significativa entre ambos grupos (p = 0.000001).

Si se considera cada grupo por separado, a los 12 meses las usuarias muestran una reducción significativa de los niveles de uricemia (p= 0.003), en cambio las no usuarias presentan un aumento significativo de los valores de uricemia (p = 0.002) (Tabla 4).

FORMULARIO DE RECOLECCIÓN DE DATOS				Nº...
Nº de registro....	Edad...		PROCEDENCIA: Pol. Climaterio... Hist. + AB Hospital Hist. + AB IAMC	
		Inicial	12Meses	
URICEMIA				
GLUCEMIA				
COLESTEROL TOTAL				
HDL COLESTEROL				
LDL COLESTEROL				
TRIGLICÉRIDOS				
TRH: NO... SI..				
Exclusivo	EEC V/O	17 βestadiol V/O... Transd... Perc...		Valerato de estadiol V/O
Combinado Ciclo	MPA NETA	MPA	NETA	MPA NETA Ac. ciproterona
Combinado Continuo	MPA NETA	MPA	NETA	MPA NETA Ac. ciproterona
Otros medicamentos: SI... NO...				
Tiazidas: SI... NO...		Mecamilamina: SI... NO...		
Alcohol: SI... NO...		Mercaptopurina (antineoplástico): SI... NO...		
Sulfonilureicos: SI... NO...		Probenecid: SI... NO...		
Allopurinol: SI... NO...		Teofilina: SI... NO...		
IECA: SI... NO...		Otros HTA: SI... NO...		
HTA: SI... NO...				
	P. A. mm Hg	TALLA m	PESO kg	IMC k/m2
Inicial				
12 meses				

Tabla 2	TRH			P (*)
	Total	Usuarías	No usuarias	
	265 (100%)	169 (63.8%)	96 (36.2%)	
Edad media +/- 1ds	50.9 +/- 5.7	50.1 +/- 5.2	52.6 +/- 6.2	0.0005
Menopausia Biológica	65 (24.5%)	49 (28.9%)	16 (16.7%)	0.02
Menopausia Quirúrgica	200 (75.5%)	120 (71.0%)	80 (83.3%)	0.02
Talla	1.60 +/- 0.06	1.59 +/- 0.06	1.62 +/- 0.06	0.0001
Peso inicial	71.5 +/- 12.7	69.9 +/- 11.2	74.4 +/- 14.7	0.005
Peso a los 12 meses	71.6 +/- 12.7	70.5 +/- 10.7	73.5 +/- 15.4	0.06
BMI	28 +/- 4.76	27.7 +/- 4.4	28.6 +/- 5.3	0.02
Declaración de hipertensión arterial	94 (35.5%)	55 (32.5%)	39 (40.6%)	0.19
PAS inicial	131 +/- 19	129 +/- 18	134 +/- 19	0.03
PAS a 12 meses	131 +/- 51	132 +/- 63	131 +/- 19	0.89
PAD inicial	77 +/- 13	76 +/- 12	80 +/- 15	0.02
PAD a 12 meses	74 +/- 14	74 +/- 14	76 +/- 14	0.26
Colesterol inicial	228 +/- 42	225 +/- 39	233 +/- 46	0.13
Colesterol a 12 meses	233 +/- 41	229 +/- 39	240 +/- 44	0.04
Triglicéridos inicial	134 +/- 73	133 +/- 67	135 +/- 84	0.83
Triglicéridos a 12 meses	132 +/- 58	134 +/- 63	130 +/- 47	0.59
HDL inicial	54 +/- 28	55 +/- 34	52 +/- 12	0.40
HDL a 12 meses	54 +/- 14	58 +/- 13	48 +/- 12	0.00001
LDL inicial	145 +/- 35	144 +/- 34	147 +/- 37	0.50
LDL a 12 meses	143 +/- 34	142 +/- 35	146 +/- 34	0.37
Glucemia inicial	0.92 +/- 0.16	0.90 +/- 0.14	0.95 +/- 0.18	0.01
Glucemia a 12 meses	0.92 +/- 0.17	0.90 +/- 0.12	0.95 +/- 0.24	0.02
Uricemia inicial	4.35 +/- 1.28	4.38 +/- 1.14	4.32 +/- 1.51	0.27
Uricemia a 12 meses	4.49 +/- 2.53	4.02 +/- 1.10	4.95 +/- 1.28	0.00001
Uricemia > 6 mg	33 (12.8%)	16 (9.5%)	17 (17.7%)	0.05
(*) Paired t test				

Tabla 3	TRH	
	Usuarías	No usuarias
	Inicial-vs-12 m	Inicial-vs-12 m
Peso inicial	69.9 +/- 11.2	74.4 +/- 14.7
Peso a los 12 m	70.5 +/- 10.7	73.5 +/- 15.4
P (*)	0.67	0.64
PAS inicial	129 +/- 18	134 +/- 19
PAS a los 12 m	132 +/- 63	131 +/- 19
P (*)	0.55	0.27
PAD inicial	76 +/- 12	80 +/- 15
PAD a los 12 m	74 +/- 14	76 +/- 14
P (*)	0.16	0.06
Colesterol inicial	225 +/- 39	233 +/- 46
Colesterol a los 12 m	229 +/- 39	240 +/- 44
P (*)	0.35	0.28
Triglicéridos inicial	133 +/- 67	135 +/- 84
Triglicéridos a los 12 m	134 +/- 63	130 +/- 47
P (*)	0.89	0.61
HDL inicial	55 +/- 34	52 +/- 12
HDL a los 12 m	58 +/- 13	48 +/- 12
P (*)	0.28	0.02
LDL inicial	144 +/- 34	147 +/- 37
LDL a los 12 m	142 +/- 35	146 +/- 34
P (*)	0.59	0.84
Uricemia inicial	4.38 +/- 1.14	4.32 +/- 1.51
Uricemia a los 12 m	4.02 +/- 1.10	4.95 +/- 1.28
P (*)	0.003	0.000006
(*) Paired t test		

Estudio de las pacientes normouricémicas

Al excluir las pacientes hiperuricémicas y comparar las usuarias vs. las no usuarias, surge que los valores de uricemia a los 12 meses son menores en las mujeres que reciben TRH que en las que no reciben, diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.000001$).

En el grupo de las usuarias se observa una reducción significativa de la uricemia a los 12 meses ($p = 0.003$), en tanto que en el grupo de las no usuarias se comprueba un aumento significativo ($p = 0.000006$) (Tabla 5).

Estudio de las pacientes hiperuricémicas (Tabla 6)

Las pacientes no usuarias de TRH catalogadas como "hiperuricémicas" no tienen diferencias significativas entre la uricemia inicial y a los 12 meses de la observación. En cambio las usuarias de TRH catalogadas como "hiperuricémicas" presentan un descenso significativo del 10.4% de los valores de uricemia ($p = 0.02$).

Estudio de la uricemia en función del tipo de TRH

El 71% de las mujeres recibieron estrogénica terapia exclusiva (120), y el 29% restante recibió terapia combinada con estrógenos y gestágenos (49). Al comparar ambos grupos, no se observa diferencia significativa entre el inicio y los 12 meses.

Al comparar cada grupo, las mujeres que recibieron estrogénica terapia exclusiva presentan una disminución significativa de los valores de uricemia a los 12 meses ($p = 0.005$). En cambio el grupo con terapia combinada, si bien presenta una reducción, esta no es estadísticamente significativa (Tabla 7).

A los 12 meses de iniciada la observación, las pacientes "hiperuricémicas", tanto con estrogénica terapia exclusiva como combinada, presentan descenso de los valores de uricemia del 13.4% y 5.8% respectivamente, valor estadísticamente significativo solo en el caso de la estrogénica terapia exclusiva.

Las pacientes con uricemias ≤ 6 mg/dl a los 12 meses, también presentan un descenso signi-

Tabla 4		TRH		p (*)
Uricemia	Inicial media +/- 1ds mediana 12 meses media +/- 1ds mediana p (*)	Si (n = 169)	No (n = 96)	
				4.38 +/- 1.14 4.30
		4.02 +/- 1.10 4.10 0.003	4.95 +/- 1.28 5.10 0.002	0.000001

Tabla 5		TRH		p (*)
Uricemia	Inicial Media +/- 1ds mediana 12 meses Media +/- 1ds mediana 3.85 p (*)	Si (n = 153)	No (n = 79)	
				4.14 +/- 0.92 4.10
		3.82 +/- 0.92 4.80 0.003	4.57 +/- 0.99 0.000006	0.000001

Tabla 6		No usuarias (n=96)			Usuarias (n=169)			
Uricemia	n	Inicial	12 meses	p	n	Inicial	12 meses	p
> 6 mg	17	6.58 +/- 1.42	6.74 +/- 0.86	0.69	16	6.49 +/- 0.74	5.81 +/- 0.94	0.02
≤ 6 mg	79	3.53 +/- 1.00	4.57 +/- 0.99	0.000006	153	4.14 +/- 0.92	3.82 +/- 0.92	0.003
p		0.01	0.0000001			0.0000001	0.000001	

Tabla 7		Estrógenos	Estrógenos - Gestágenos	p (*)
Uricemia inicial	media +/- 1ds media +/- 1ds p (*)	(n = 120)	(n = 49)	
				4.49 +/- 1.18
		4.07 +/- 1.14 0.005	3.88 +/- 0.98 0.27	0.29

ficativo del 8.5% ($p = 0.006$) cuando usan estrogeneroterapia exclusiva. Al observar el grupo con terapia combinada se comprueba un descenso de 5.6%, valor estadísticamente no significativo (Tabla 8).

Estudio de la uricemia en función de la TRH y las drogas hipouricemiantes

Al comparar el impacto del uso de TRH asociada o no a drogas hipouricemiantes, se observa un descenso significativo de la uricemia del 12.3% ($p=0.007$) cuando se utiliza TRH exclusiva en pacientes hiperuricémicas. Con el uso de la TRH asociada a drogas, también se observa un descenso (9.7%), pero en este caso no es estadísticamente significativo.

En las pacientes normouricémicas, también se observa un mayor beneficio con el uso exclusivo de la TRH que cuando se asocia a drogas (Tabla 9).

DISCUSION

Las características de la población estudiada muestran una prevalencia de hiperuricemia del

12.8%, y sobrepeso en casi la totalidad de la muestra (IMC medio de 28 ± 4.76).

En ningún caso se encontró cifras de PAS superiores a 150 ni PAD mayores de 90 mmHg (Tabla II: PAS media 131 ± 9 mmHg; PAD media 77 ± 13 mmHg), incluyendo el 35% que declaró Hipertensión Arterial (94), lo que permite ubicar la muestra en una categoría de PA normal alta, con algún caso de Hipertensión Grado 1 de acuerdo con la definición operativa de la OMS - SIH.

Al estudiar los factores mayores de riesgo cardiovascular, se observa un grupo de mujeres postmenopáusicas relativamente joven (edad media 50.9 ± 5.7) y LDL medio de 145 mg/dl. No se aprecian otras modificaciones patológicas en los valores medios del perfil lipídico.

Al realizar la estratificación del riesgo y cuantificación pronóstica, tomando en cuenta las cifras máximas de Presión Arterial más los factores mayores de riesgo cardiovascular, se concluye que es una población de bajo o a lo sumo mediano riesgo. (último: II Consenso Uruguayo sobre hipertensión arterial - 2000).

Tabla 8 n	Estrógenos	Estrógenos + progesterona
	120	49
Uricemia > 6 mg		
n	12	4
Inicial	6.78 +/- 0.63	5.95 +/- 0.52
12 meses	5.87 +/- 1.05	5.60 +/- 0.78
% Descenso	13.4	5.8
p	0.02	0.47
Uricemia ≤ 6 mg		
n	108	45
Inicial	4.24 +/- 0.93	3.94 +/- 0.87
12 meses	3.88 +/- 0.97	3.72 +/- 0.85
% Descenso	8.5	5.6
p	0.006	0.23

Tabla 9 n	TRH exclusiva	TRH + Drogas H (*)
	148	21
Uricemia > 6 mg		
n	13	3
Inicial	6.51 +/- 0.72	6.83 +/- 0.65
12 meses	5.71 +/- 0.67	6.17 +/- 2.03
% Descenso	12.3	9.7
p	0.007	0.61
Uricemia ≤ 6 mg		
n	135	18
Inicial	4.09 +/- 0.93	4.57 +/- 0.78
12 meses	3.81 +/- 0.94	4.00 +/- 0.88
% Descenso	6.8	12.5
p	0.01	0.05

(*) H: Hiporucemiantes

El alto porcentaje de pacientes histerectomizadas con anexectomía bilateral, ha permitido comparar el efecto de los estrógenos vs. estrógenos más gestágenos. Es indudable que los mayores beneficios se logran cuando se administran estrógenos en forma exclusiva. Esta confirmación está de acuerdo con todas las investigaciones realizadas hasta la fecha, dejando en evidencia el efecto antagonista de los gestágenos.

Por tratarse de un estudio retrospectivo, con recolección de datos a partir de la historia clínica, no ha podido evaluarse en forma independiente los distintos preparados estrogénicos utilizados así como los gestágenos.

También es llamativo como se obtienen mejores resultados hipouricemiantes con la TRH exclusiva que cuando se la asocia a drogas con probado efecto hipouricemiante.

¿Qué repercusión tiene este efecto en la salud de la mujer postmenopáusica? Es una pregunta que no podemos responder en función de los resultados obtenidos. La controversia existente acerca del rol del ácido úrico en el desarrollo de ECV y muerte por la misma causa, nos permite presumir que, de una forma u otra, existe una asociación entre los niveles de ácido úrico y ECV. Si es un factor de riesgo independiente, o es un marcador de insulinoresistencia, o un predictor de enfermedad coronaria, en todos los casos, la disminución de sus valores representa un beneficio adicional. La magnitud del beneficio será aclarada en función de un mayor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos responsables de la ECV.

Otra pregunta que surge es: **¿el descenso se mantiene en forma lineal mientras dure la TRH?** El estudio observa los cambios que se producen en el intervalo que va desde el inicio hasta los 12 meses de uso. Inmediatamente aparece una nueva interrogante: **¿en que forma, por cuanto tiempo y hasta que niveles se incrementa la uricemia en la postmenopausia?** La edad media de la población estudiada es 50.9 años +/- 5.7, por lo tanto se encuentran en un período postmenopáusico relativamente precoz; no obstante no se pueden sacar otras conclusiones más allá de los resultados obtenidos en el intervalo de 12 meses. Si bien hace muchos años atrás, Hipócrates asoció el cese de la menstruación con la gota, enfermedad articular con altos niveles séricos de ácido úrico, no todas las mujeres postmenopáusicas desarrollan esta enfermedad. El estudio Framingham demostró que al cabo de 12 años sólo el 2% de aquellos pacientes con niveles mayores a 7 mg/dl sufrieron un ataque de gota. Este es otro aspecto que deberá ser estudiado.

¿Qué ocurre con la uricemia cuando se suspende la TRH? Evidentemente, todos estos interrogantes y muchos más, ponen de manifiesto el escaso conocimiento que se tiene al respecto.

La decisión de inicio de TRH (o ETR en las histerectomizadas) ha sido una opción de las pacientes y de su médico tratante en el momento de la consulta. Son llamativas algunas características de la población usuaria que muestran diferencias significativas con las no usuarias. Se destacan: menor edad, menor peso así como menor IMC, menor proporción de hipertensas y menores cifras de glucemia. Todos estos parámetros revelan un perfil "más saludable" que el de las no usuarias, y sugieren un autocuidado más exigente, seguramente asociado a mejores hábitos higiénico-dietéticos.

Del análisis de los resultados obtenidos se desprende que, más allá de haber logrado los objetivos propuestos y confirmar las hipótesis planteadas, es imprescindible un cambio en la planificación de nuevas investigaciones. Es necesario, en primer lugar, conocer en forma acabada los aspectos fisiológicos para luego entender los mecanismos fisiopatológicos y, recién entonces, utilizar los recursos de la farmacología. A pesar de lo obvio, generalmente esta no es la secuencia que se sigue.

CONCLUSIONES

Los resultados del estudio presentado permiten realizar las siguientes afirmaciones:

- En las mujeres postmenopáusicas la uricemia aumenta significativamente.
- La TRH posee un efecto beneficioso sobre los niveles plasmáticos de ácido úrico.
- Este efecto hipouricemiante es más evidente cuando se utiliza ETR exclusiva, ya sean mujeres normo o hiperuricémicas.
- La ETR exclusiva corrige la hiperuricemia.
- Las mujeres postmenopáusicas histerectomizadas son quienes obtienen los mayores beneficios hipouricemiantes, ya que se prescinde del efecto antagonista de los gestágenos.
- Las usuarias de TRH poseen un perfil que evidencia mejores condiciones biológicas que las no usuarias, probablemente vinculado a un autocuidado más exigente.

Las hipótesis planteadas han sido confirmadas para un período de 12 meses. Ha sido demostrado el impacto de la ETR sobre los niveles de ácido úrico, tanto normales como elevados. Sin embargo, no se puede concluir por extensión que la ETR disminuya el riesgo de desarrollar una ECV.

Es imprescindible la planificación de nuevas investigaciones que permitan aclarar el comporta-

miento normal del ácido úrico y su interrelación con otros sistemas; cuales son los mecanismos fisiopatológicos que vinculan los niveles plasmáticos de ácido úrico con la ECV en la mujer y su rol como factor independiente, asociado a otros factores de riesgo de ECV o como predictor de la misma.

Bibliografía

1. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13
2. Culleton B. Uric acid and cardiovascular disease: a renal-cardiac relationship?, *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:371-5
3. Fang J, Alderman MH. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971-1992: National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2000;283:2404-10
4. Klein R, Klein BE, Cornoni JC, Maready J, Cassel JC, Tyroler HA. Serum uric acid: its relationship to coronary heart disease risk factors and cardiovascular disease, Evans County, Georgia. *Arch Intern Med* 1973;132:401-10
5. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenstrom J. Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall death: a 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Med Scand* 1988;224:549-55
6. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease: The NHANES I epidemiologic follow-up study. *Am J Epidemiol* 1995;141:637-44
7. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;114:413-9
8. Sumino H, Ichikawa S, Kanda T, Nakamura T, Sakamaki T. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia. *Lancet* 1999;354:650
9. Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME, Pasternak RC, Robertson RM, Schenck-Gustafsson K, Smith SC Jr, Taubert KA, Wenger NK; American Heart Association. Hormone Replacement Therapy and Cardiovascular Disease: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2001;104(4):499-503
10. Hulley SB, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. HERS Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women; *JAMA* 1998;280:605-13
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators; Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women – Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial; *JAMA*, 2002;288;321-33
12. Genazzani AR, Gambacciani M. A personal initiative for women's health: to challenge the women's health initiative. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:255-7
14. Lobo R, Pickar J. Evaluation of cardiovascular event rates with hormone therapy in healthy postmenopausal women (poster). Presented at: 51 st Annual Meeting of the American College of Obstetricians and Gynecologists, 2003
15. Garcia Puig J, Ruilope Urioste LM. Hiperuricemia como factor de riesgo cardiovascular. *Med. Clínica (Barc.)* 2001;117:93-5
16. Kant A. Consumption of energy-dense, nutrient-poor foods by adult Americans: nutritional and health implications (NHANES III) A. Kant, The third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *American Journal of Clinical Nutrition* 2000;72:929-36
17. Burnier M, Brunner HR. Is hyperuricaemia a predictor of cardiovascular risk? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1999;8:167-72
18. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C, Waldenstrom J. Hyperuricemia and risk of cardiovascular disease and overall death. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gothenburg, Sweden. *Acta Med Scand* 1988; 224:549-55
19. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, Schoenberger JA, Stamler J. Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *J Clin Epidemiol* 1989;42:257-67
20. Bengtsson C, Tibblina E. Serum uric acid levels in women. *Acta Med Scand* 1974;196:93-102
21. Okada M, Takeshita M, Ueda K, Omae T, Hirota Y. Factors influencing the serum uric

- acid levels. A study based on a population survey in Hisayama town, Kyushu, Japan. *J Chron Dis* 1980;33:607-12
22. Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and the plasma uric acid concentration. *JAMA* 1991;266:3008-11
23. Quinones-Galvan A, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, Ferrannini E. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *Am J Physiol* 1995;268: E1-5
24. Bickel C, Rupprecht HJ, Blankenberg S, Rippin G, Hafner G, Daunhauer A, Hofmann KP, Meyer J. Serum Uric Acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease, *Am. J Cardiol* Vol 2002;89:12-7
25. Simon JA, Lin F, Vittinghoff E, Bittner V; for the Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: The Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study (HERS), *Ann Intern Med* 2006;144:138-45
26. *Ann Epidem* 2006;16:138-45