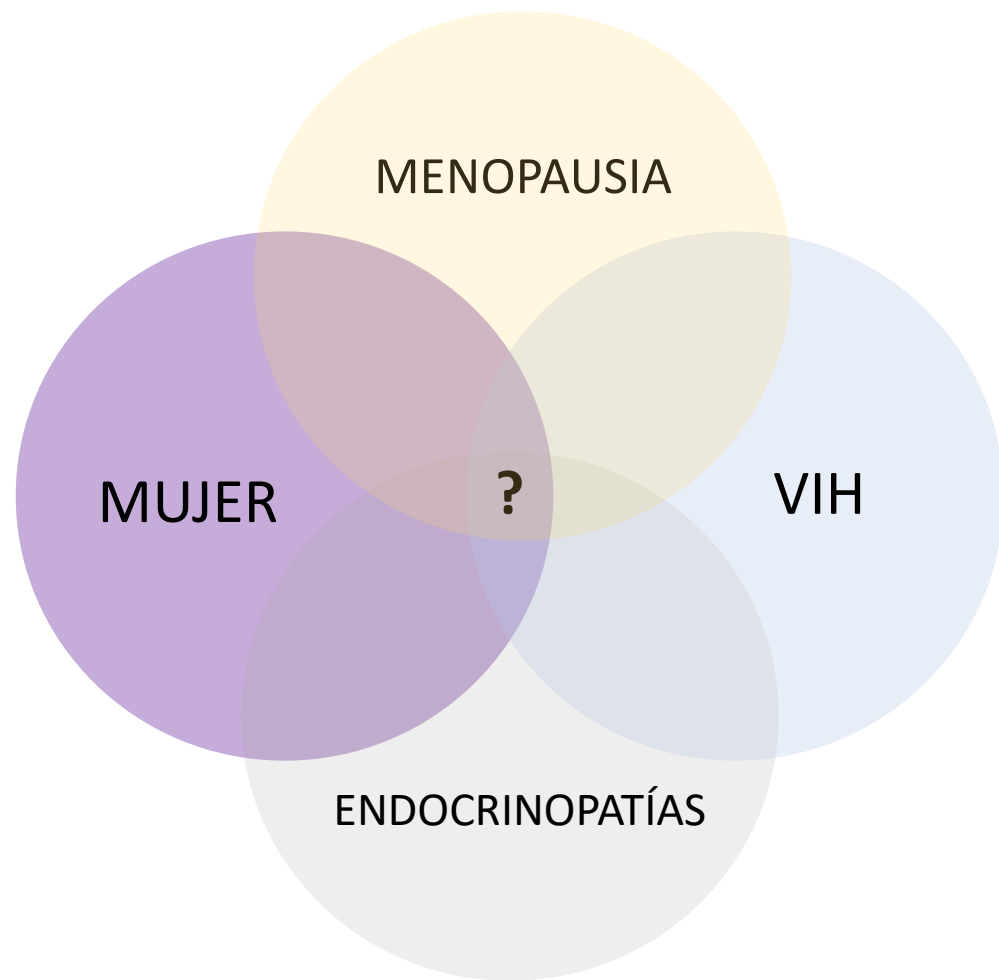


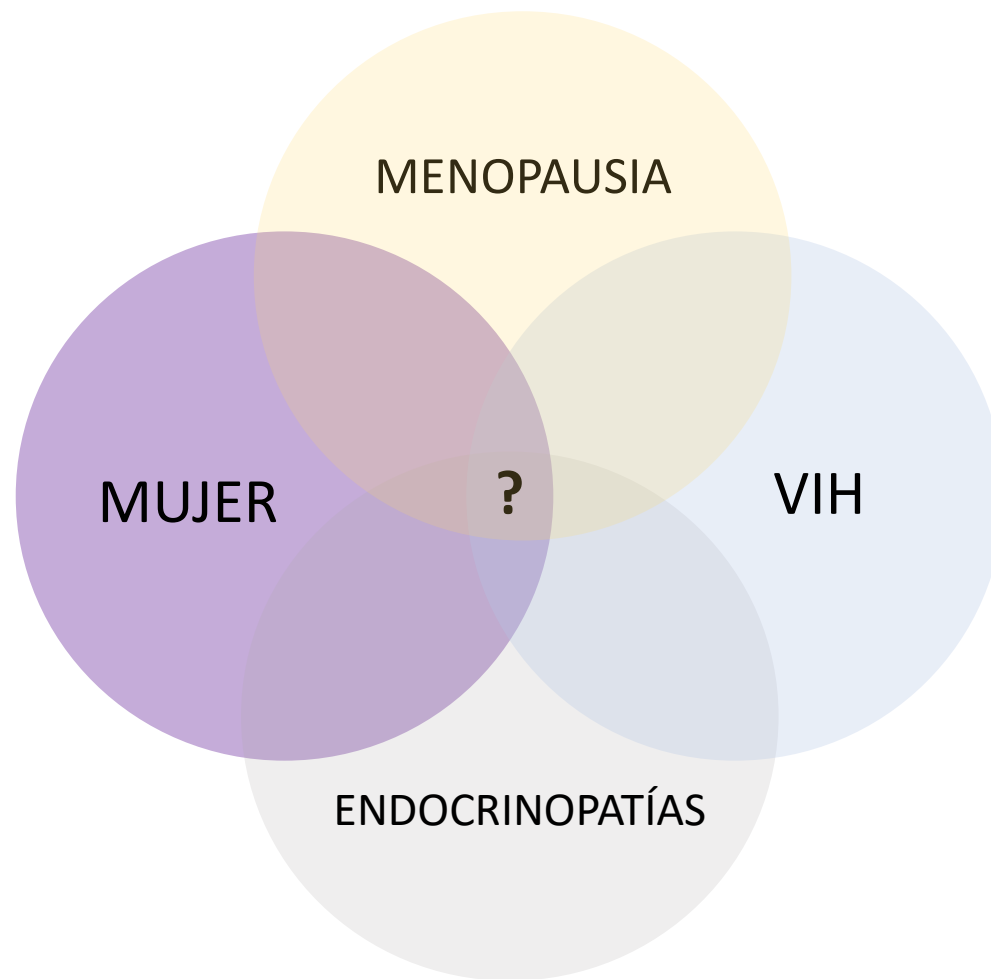


TRASTORNOS ENDOCRINOS MANEJO EN LA MVIH DURANTE LA MENOPAUSIA

Elena Outeiriño Blanco
Médico Especialista en Endocrinología
Hospital de A Coruña
17/02/2024

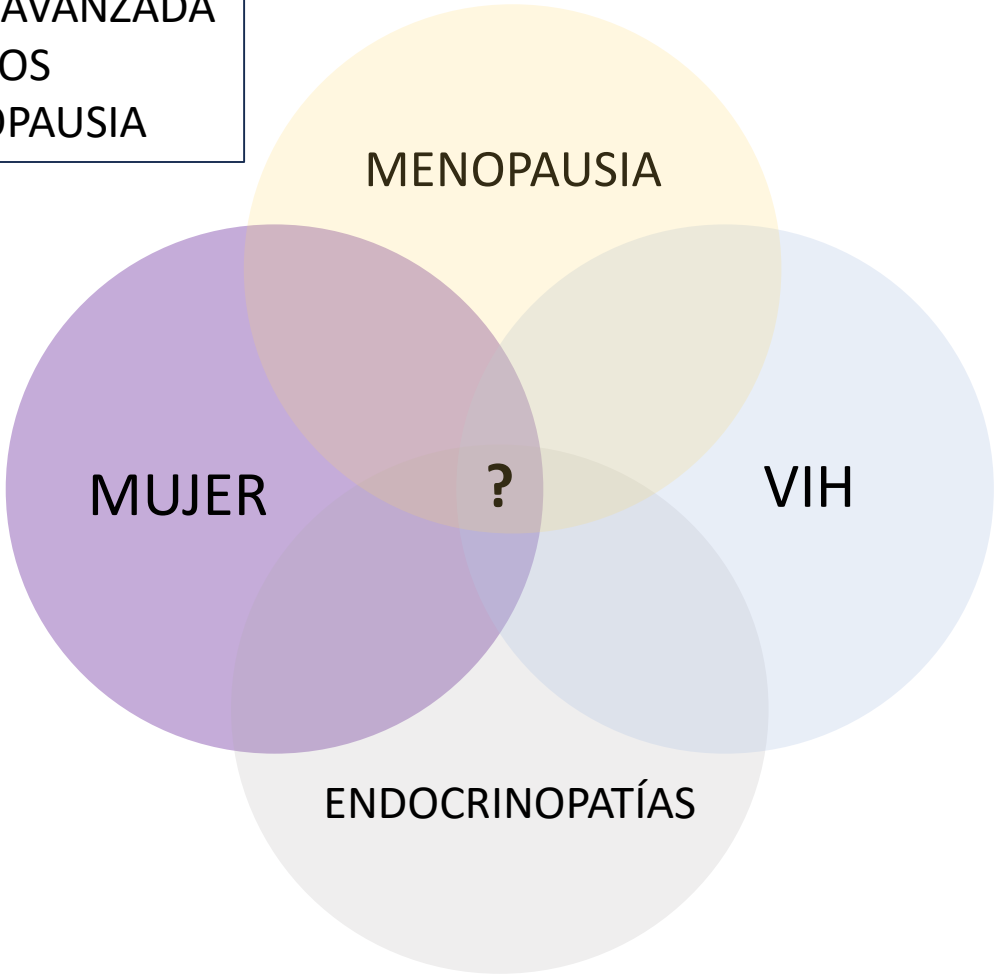


INFRARREPRESENTACIÓN
10-20%



- EDAD AVANZADA
- 65 AÑOS
- MENOPAUSIA

INFRARREPRESENTACIÓN
10-20%



- EDAD AVANZADA
- 65 AÑOS
- MENOPAUSIA

MENOPAUSIA

- ENVEJECIMIENTO CON HIV
- CONTAGIO "TARDÍO"

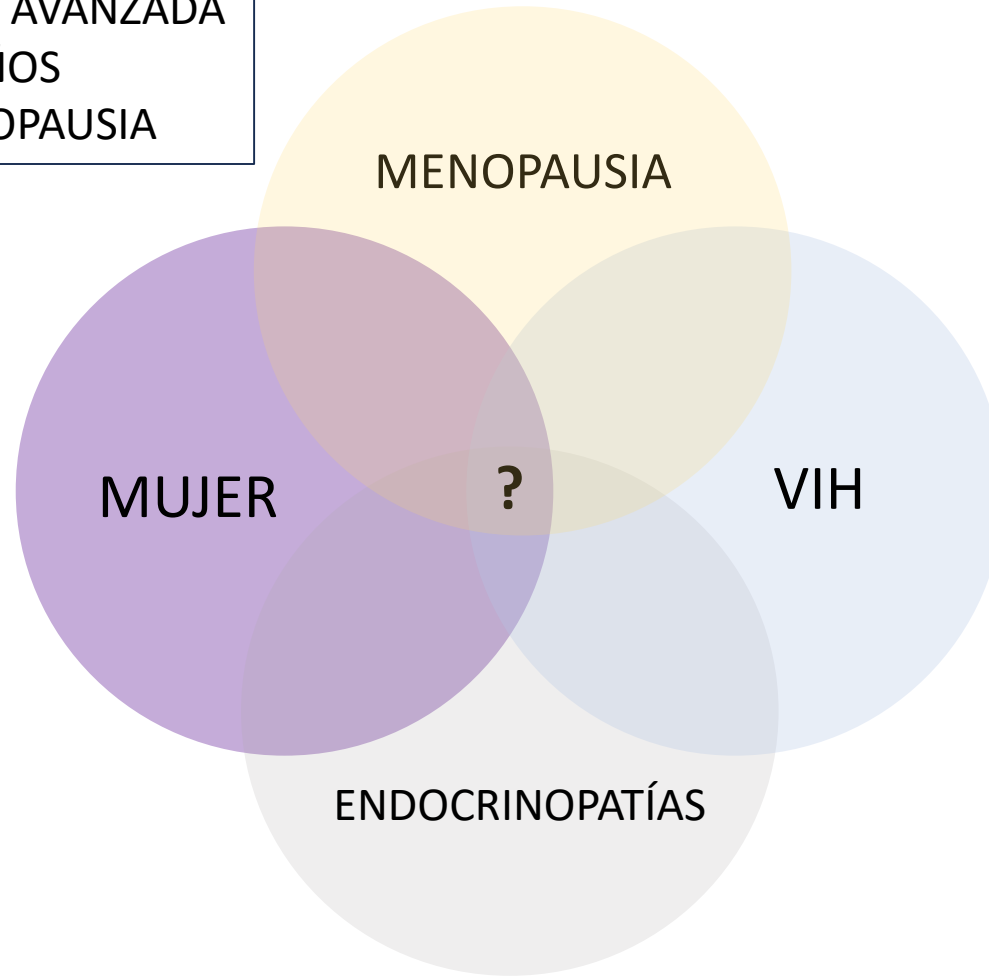
INFRARREPRESENTACIÓN
10-20%

MUJER

?

VIH

ENDOCRINOPATÍAS



- EDAD AVANZADA
- 65 AÑOS
- MENOPAUSIA

MENOPAUSIA

- ENVEJECIMIENTO CON HIV
- CONTAGIO "TARDÍO"

INFRARREPRESENTACIÓN
10-20%

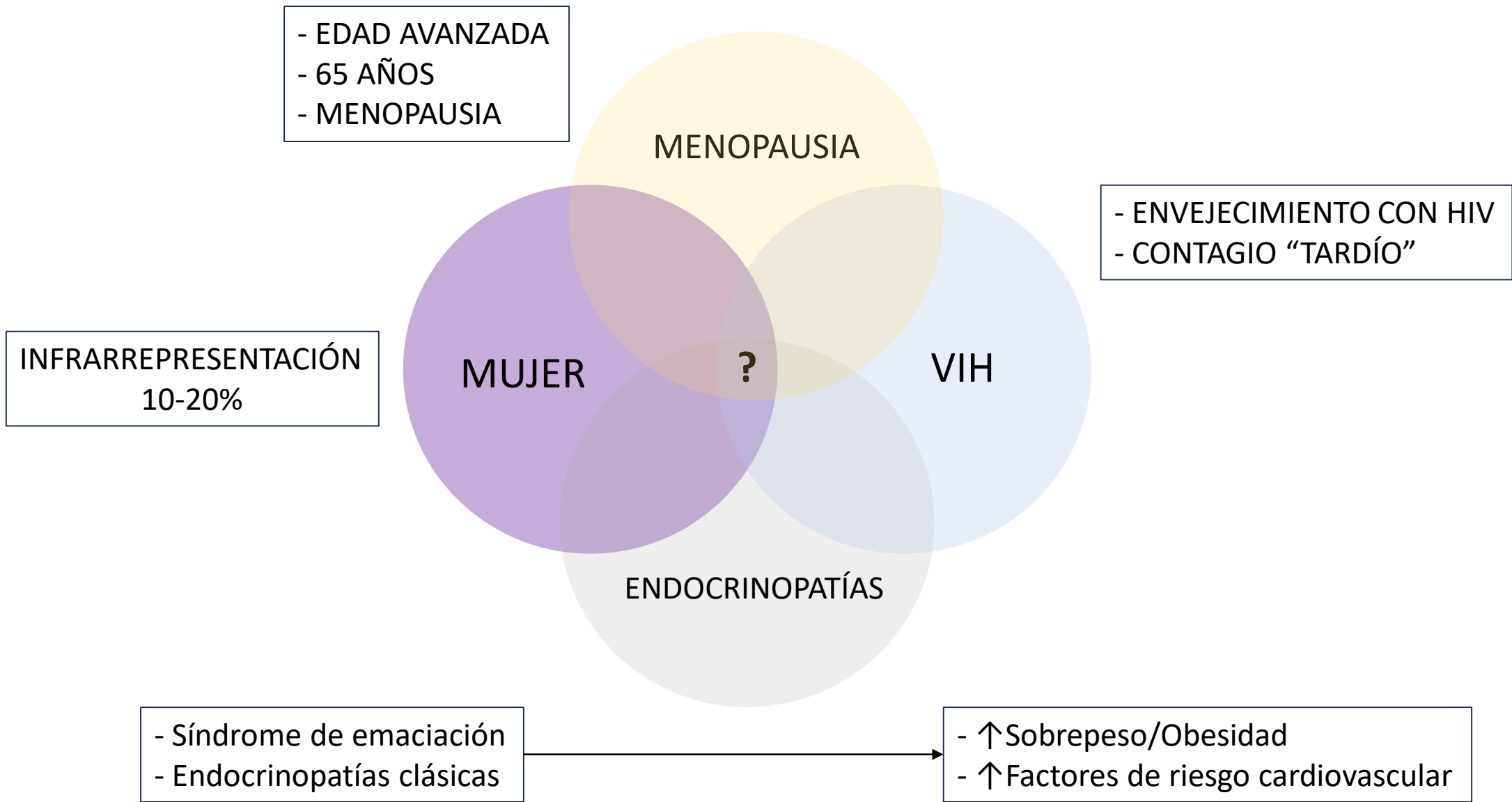
MUJER

?

VIH

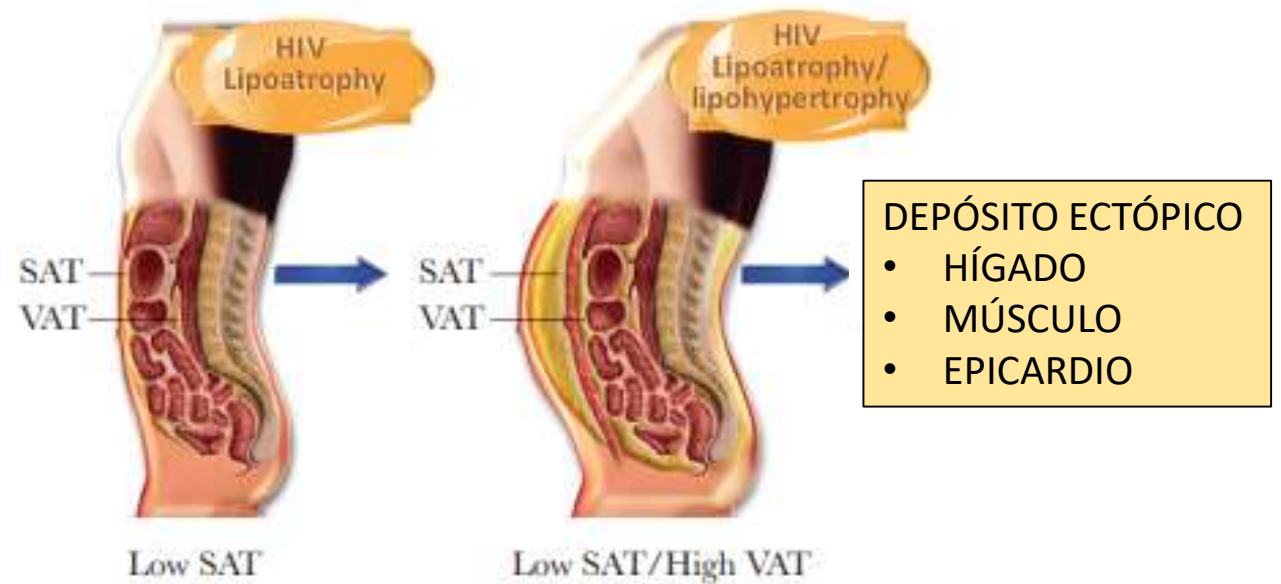
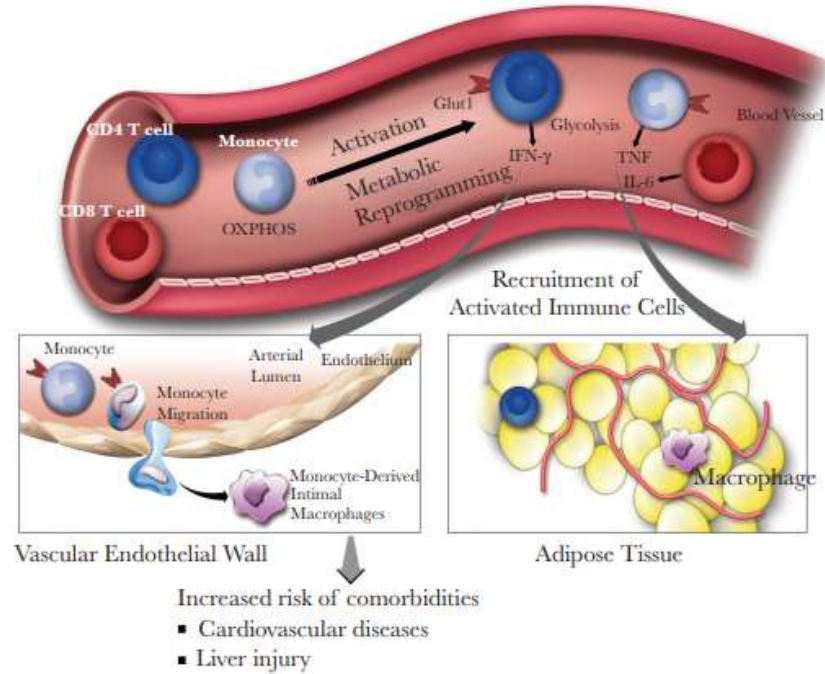
ENDOCRINOPATÍAS

- Síndrome de emaciación
- Endocrinopatías clásicas



FACTORES RELACIONADOS CON LA PROPIA ENFERMEDAD

- Tratamiento antiretroviral.
- Alteración de la barrera gastrointestinal. Disbiosis intestinal.
- Alteración del sistema inmune.
- Inflamación crónica.

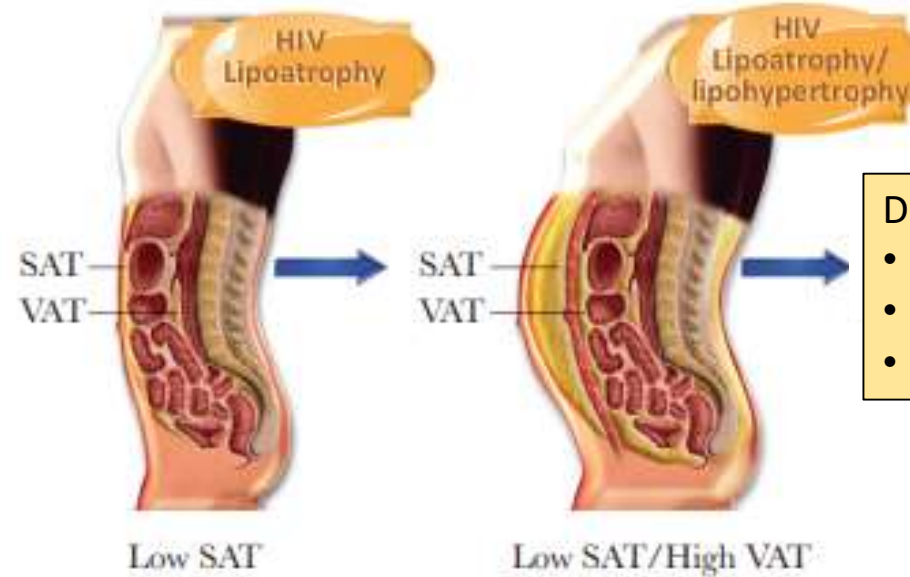
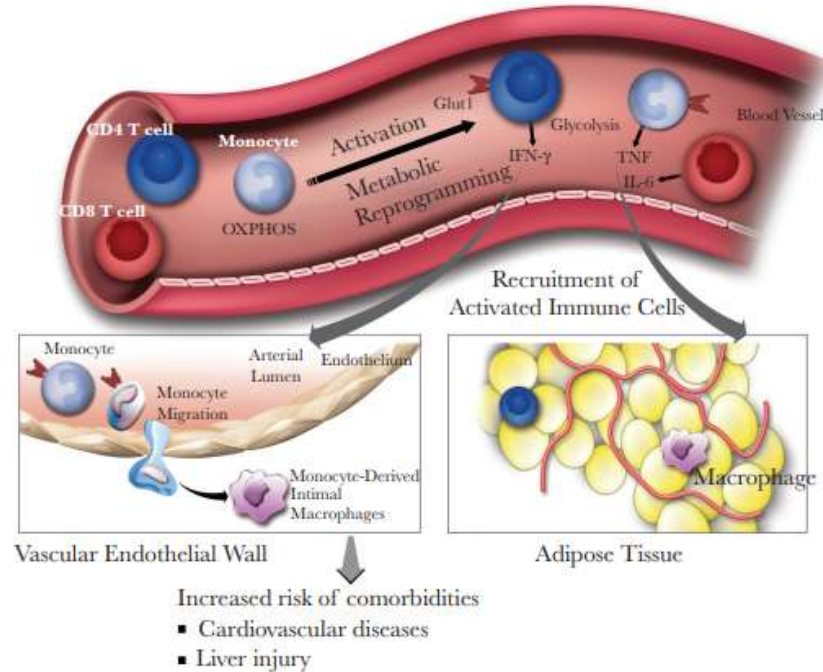


FACTORES RELACIONADOS CON LA PROPIA ENFERMEDAD

- Tratamiento antiretroviral.
- Alteración de la barrera gastrointestinal. Disbiosis intestinal.
- Alteración del sistema inmune.
- Inflamación crónica.

ALTERACIONES en el TEJIDO ADIPOSO

- CUANTITATIVAS
- CUALITATIVAS
- DISTRIBUTIVAS



DEPÓSITO ECTÓPICO

- HÍGADO
- MÚSCULO
- EPICARDIO

ESTADO DE INFLAMACIÓN METABÓLICA DE ALTO GRADO

MÁS GRAVE EN LA MUJER VIH

FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES

- Obesidad.
- Hipertensión.
- Dislipemia.
- Diabetes mellitus.
- Hábito tabáquico.

The Prevalence and Burden of Non-AIDS Comorbidities Among Women Living With or at Risk for Human Immunodeficiency Virus Infection in the United States

Incident Non-AIDS Comorbidity Burden Among Women With or at Risk for Human Immunodeficiency Virus in the United States

The Effect of Menopausal Status, Age, and Human Immunodeficiency Virus (HIV) on Non-AIDS Comorbidity Burden Among US Women

Comorbilidades “no relacionadas con VIH”

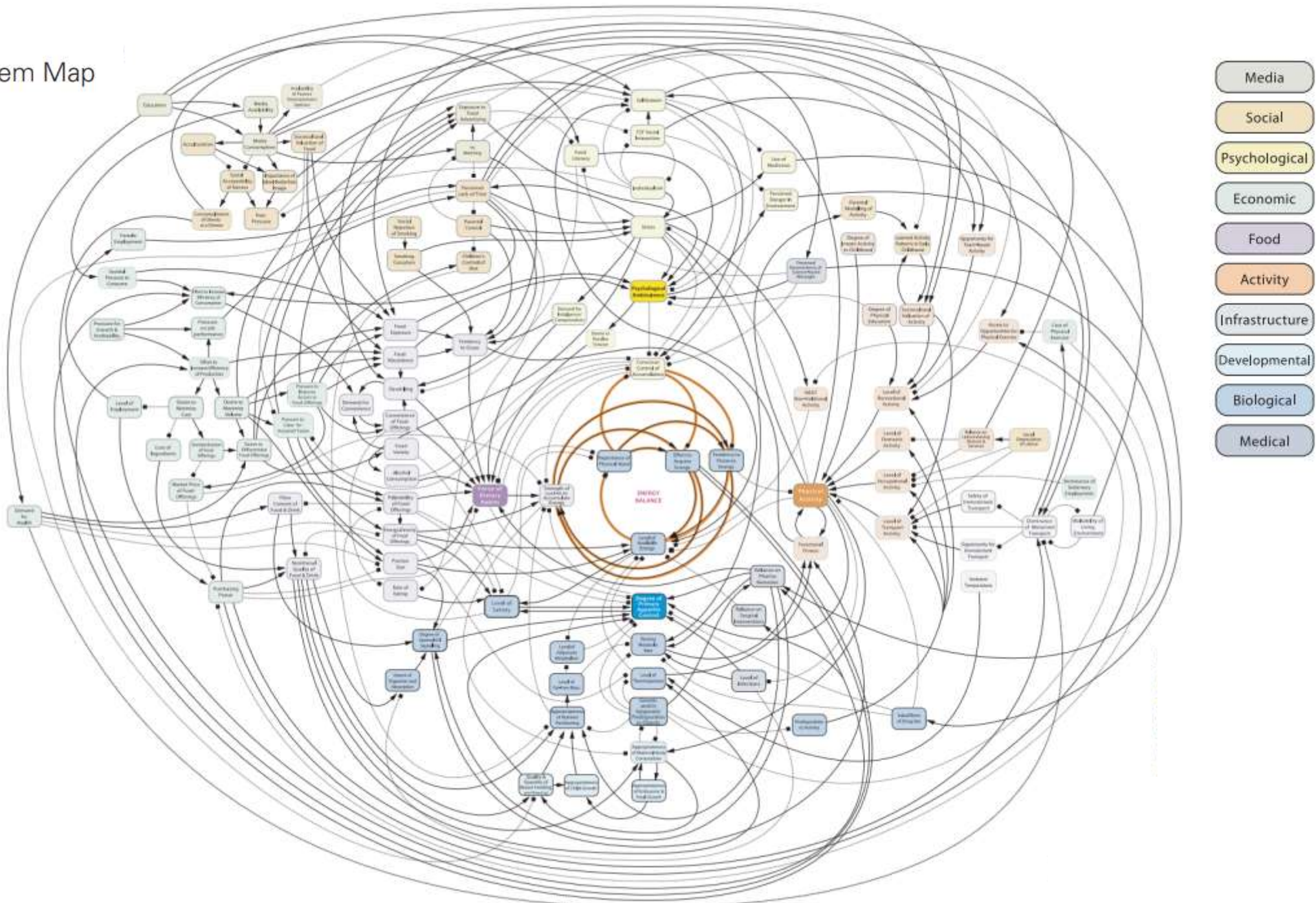
1. Hipertensión arterial
2. Dislipemia
3. Diabetes mellitus
4. Cáncer no relacionado con VIH
5. Enfermedad psiquiátrica
6. Enfermedad cardiovascular
7. Enfermedad ósea
8. Nefropatía
9. Neumopatía
10. Hepatopatía

FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES

- Obesidad.
- Hipertensión.
- Dislipemia.
- Diabetes mellitus.
- Hábito tabáquico.

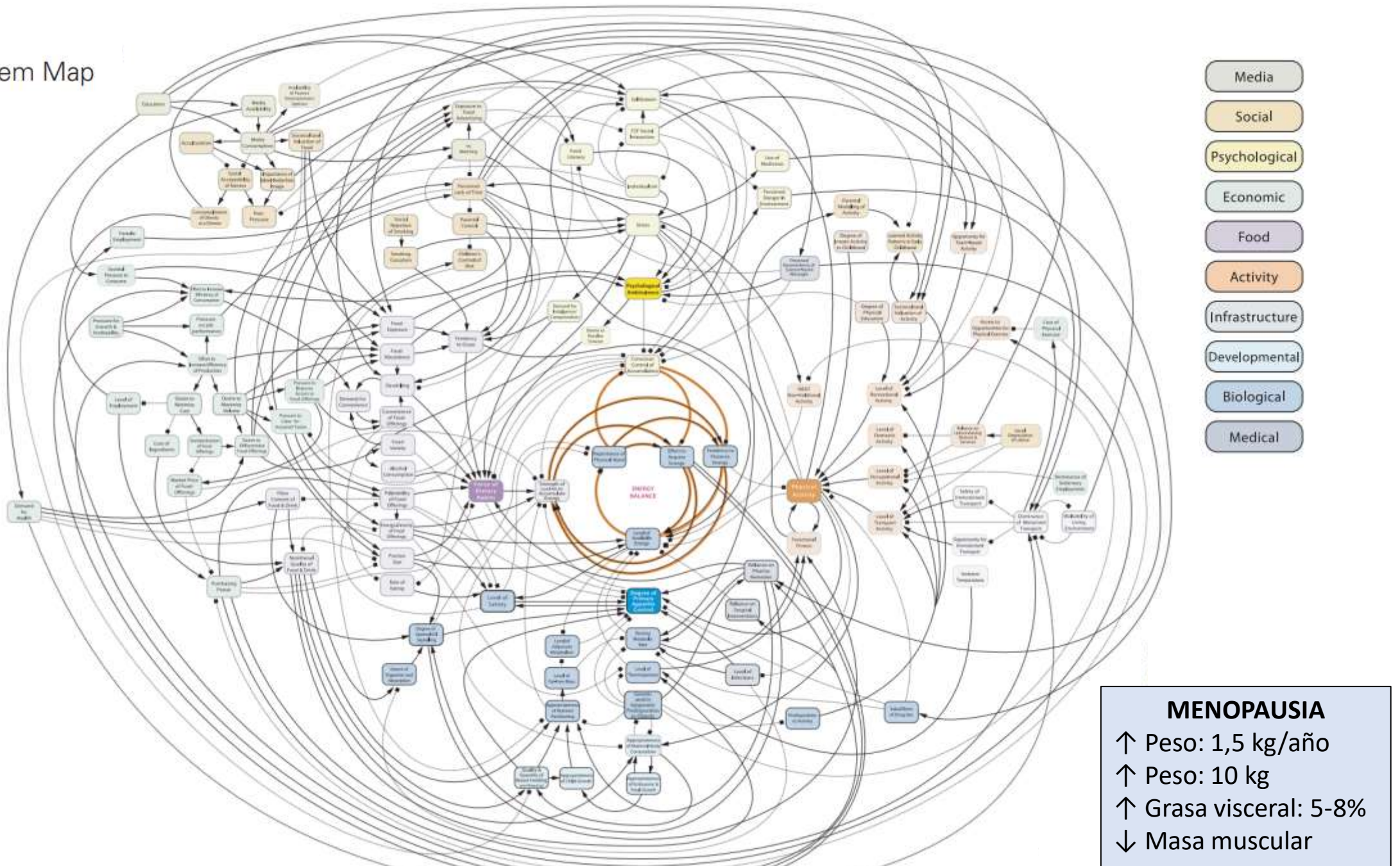
**EXCESO DE EDAD DEL CORAZÓN en MUJER VIH
de 16 AÑOS**

Obesity System Map



Foresight

Obesity System Map



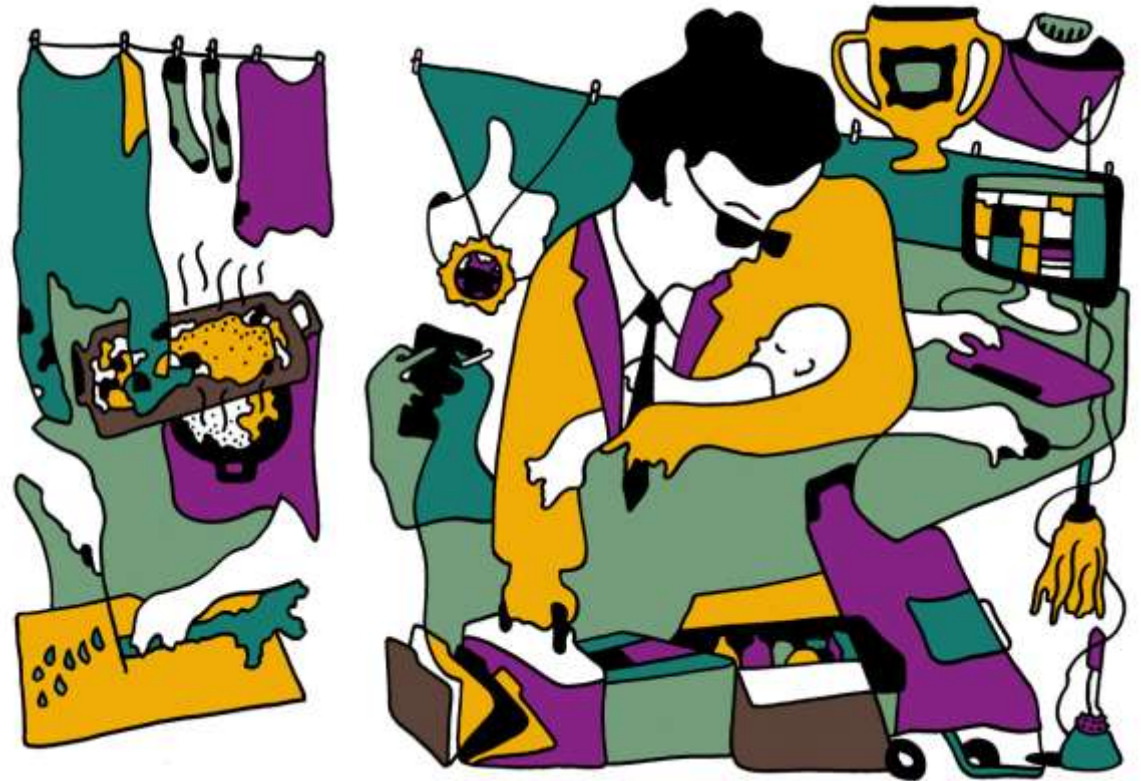
FACTORES RELACIONADOS **CON EL SEXO FEMENINO**

- Exposición hormonal.
- Embarazo.
- **Instauración temprana de la menopausia.**
- Tratamientos reafirmación de género.
- **Disparidad sociodemográfica.**
- Carga de estrés específica.

FACTORES RELACIONADOS CON EL SEXO FEMENINO

- Exposición hormonal.
- Embarazo.
- **Instauración temprana de la menopausia.**
- Tratamientos reafirmación de género.
- **Disparidad sociodemográfica.**
- Carga de estrés específica.

ASISTENCIA HOLÍSTICA
PERSPECTIVA DE GÉNERO



Cardiovascular disease risk in women living with HIV

RIESGO CARDIOVASCULAR RELACIONADO CON VIH

FACTORES RELACIONADOS CON LA PROPIA ENFERMEDAD

- Tratamiento antirretroviral.
- Alteración de la barrera gastrointestinal.
- Alteración del sistema inmune.
- Inflamación crónica.

FACTORES DE RIESGO TRADICIONALES

- Obesidad.
- Hipertensión.
- Dislipemia.
- Diabetes mellitus.
- Hábito tabáquico.

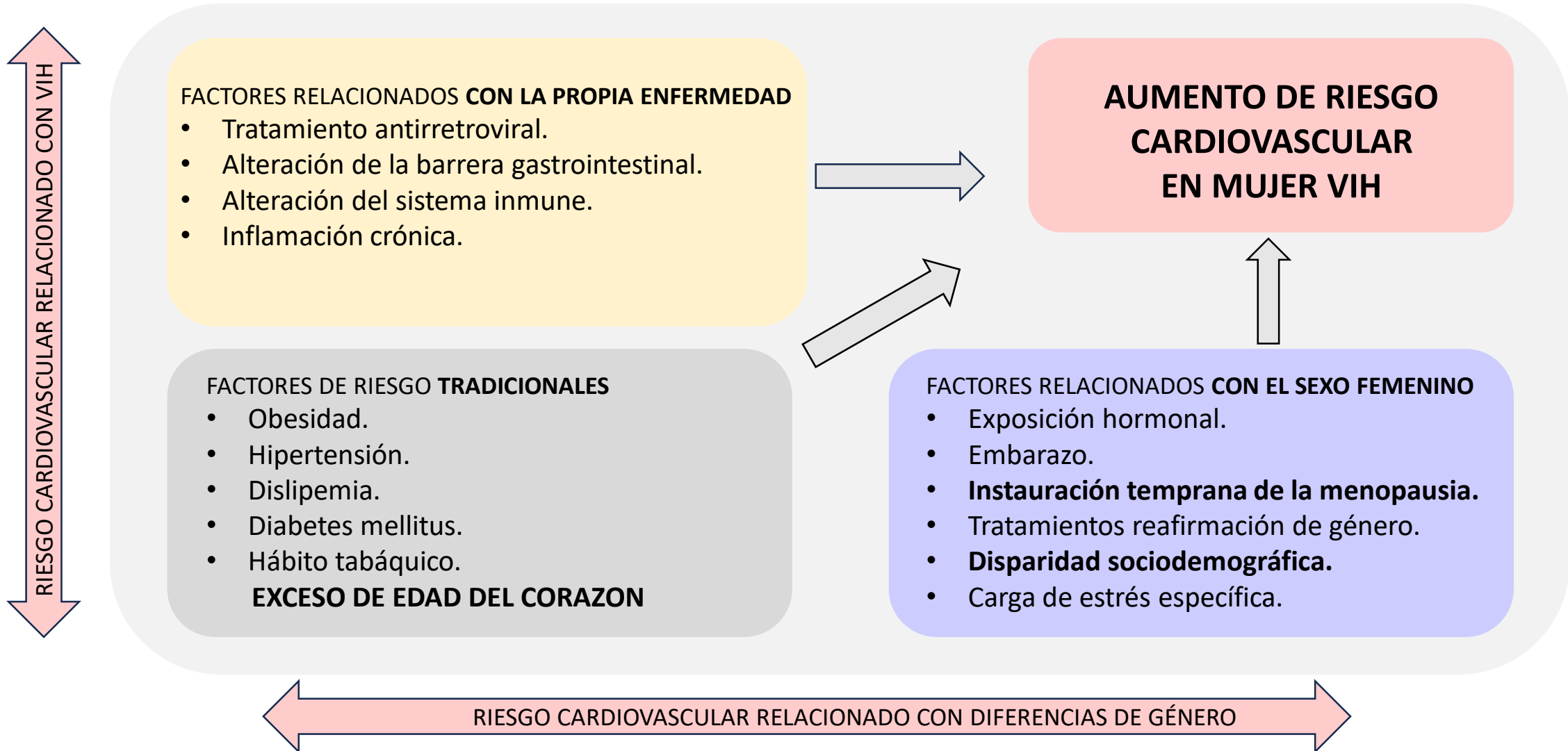
EXCESO DE EDAD DEL CORAZON

FACTORES RELACIONADOS CON EL SEXO FEMENINO

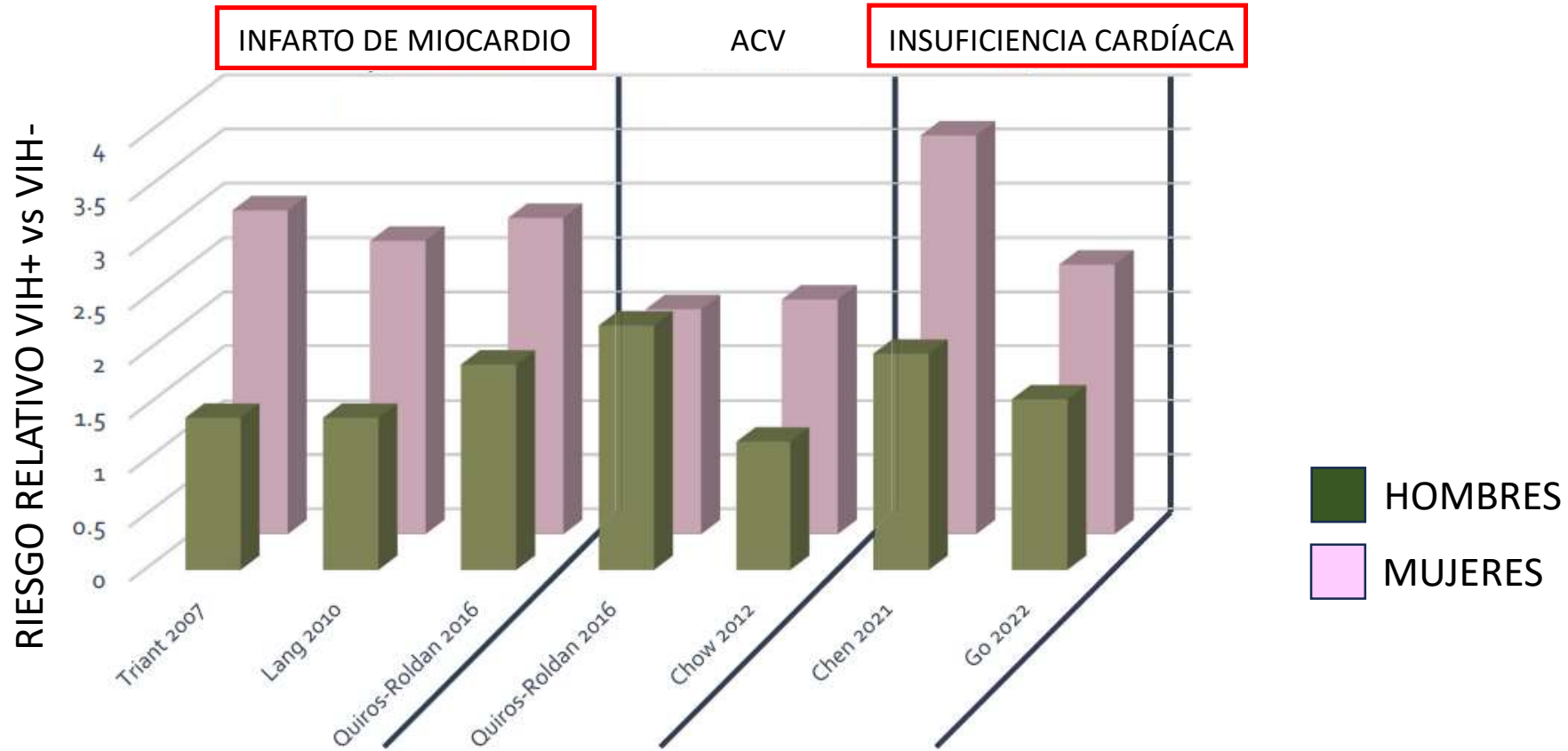
- Exposición hormonal.
- Embarazo.
- **Instauración temprana de la menopausia.**
- Tratamientos reafirmación de género.
- **Disparidad sociodemográfica.**
- Carga de estrés específica.

RIESGO CARDIOVASCULAR RELACIONADO CON DIFERENCIAS DE GÉNERO

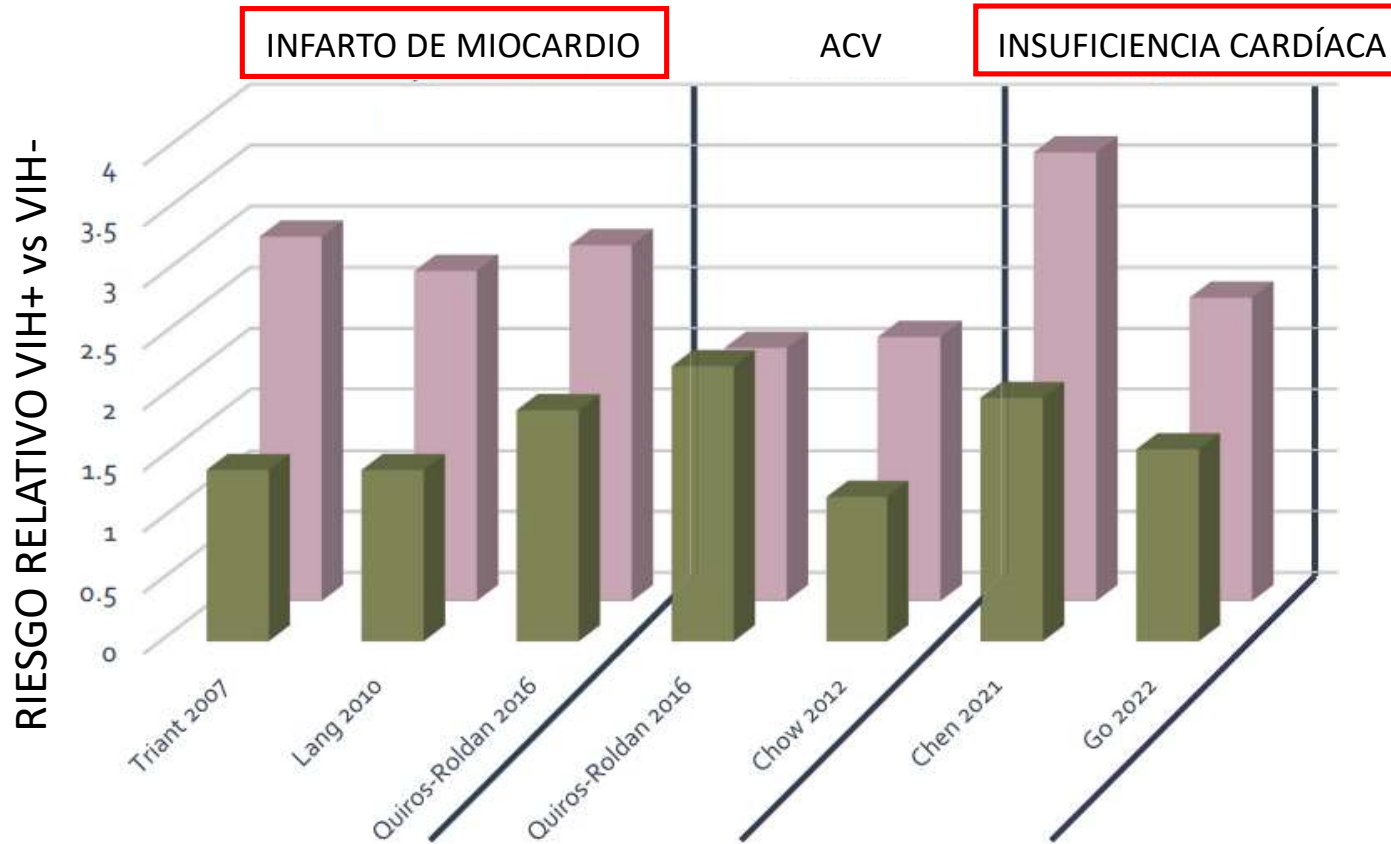
Cardiovascular disease risk in women living with HIV



Cardiovascular disease risk in women living with HIV



Cardiovascular disease risk in women living with HIV



La mujer que vive con VIH tiene mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que las mujeres sin VIH y que los hombres con VIH

■ HOMBRES
■ MUJERES

UNA MAÑANA EN LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA...

Con respecto al motivo de consulta

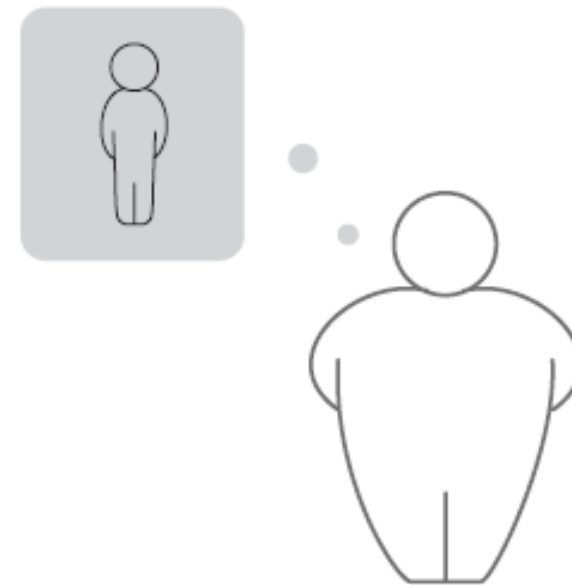
- ♀, 56 años.
- Diagnosticada de VIH desde hace 12 años.
- A tratamiento con bicitgravir/emtricitabina/tenofovir alafenamida
- Adecuado control de la enfermedad.

¿ Existen otros factores de riesgo cardiovascular?

- Fumadora.
- Hipertensión arterial (125/75) a tratamiento con Enalapril 20 mg.
- Colesterol total: 226 mg/dl. LDL colesterol: 125 mg/dl HDL: 48 mg/dl. Sin tratamiento.
- Obesidad (IMC: 32 kg/m². Perímetro cintura: 98 cm).

¿ Otros aspectos a considerar?

- Menopausia desde los 43 años.
- Trabaja en ayuda a domicilio.
- Bajos ingresos económicos.
- Familia monoparental (2 hijos).



Otros datos de interés

- Incontinencia urinaria.
- Artrosis de rodilla bilateral.
- Apnea del sueño.

¿CUÁL ES EL RIESGO CARDIOVASCULAR DE LA PACIENTE?

¿CUÁL ES EL RIESGO CARDIOVASCULAR DE LA PACIENTE?

CALCULAR RIESGO de sufrir un EVENTO CARDIOVASCULAR EN 10 AÑOS

- TODAS LAS PACIENTES
- TODOS LOS AÑOS

¿CUÁL ES EL RIESGO CARDIOVASCULAR DE LA PACIENTE?

CALCULAR RIESGO de sufrir un EVENTO CARDIOVASCULAR EN 10 AÑOS

- TODOS LOS PACIENTES
- TODOS LOS AÑOS



CONSEJO DIETÉTICO y de ESTILO DE VIDA SALUDABLE a todas los pacientes

Aspectos específicos en caso de SOBREPESO/OBESIDAD

DEFINICIÓN: ENFERMEDAD **CRÓNICA** DEBIDO A UNA ACUMULACIÓN EXCESIVA DE **GRASA** QUE PUEDE SER PERJUDICIAL PARA LA SALUD.

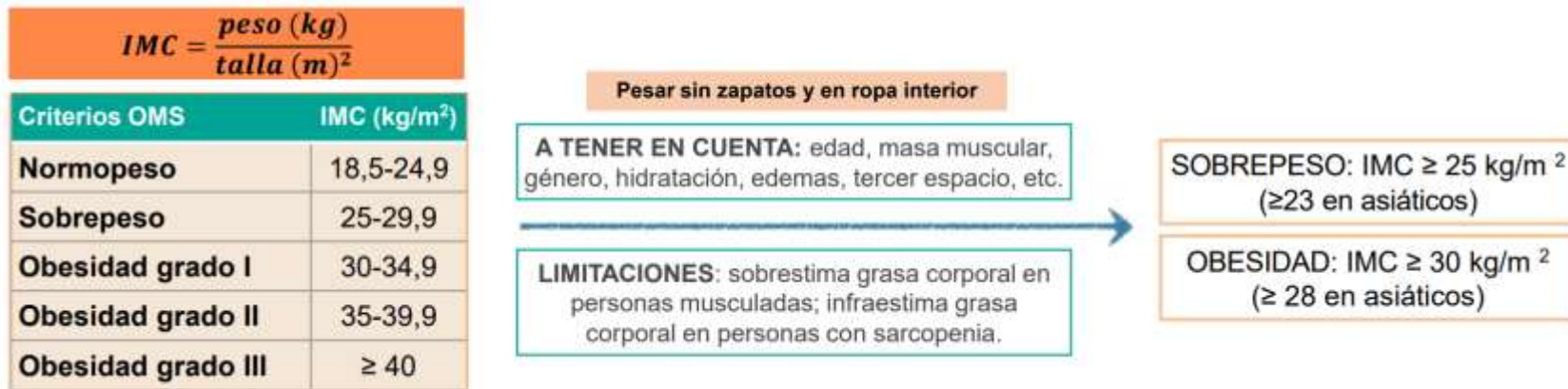
CONSEJO DIETÉTICO y de ESTILO DE VIDA SALUDABLE a todos los pacientes

Aspectos específicos en caso de SOBREPESO/OBESIDAD

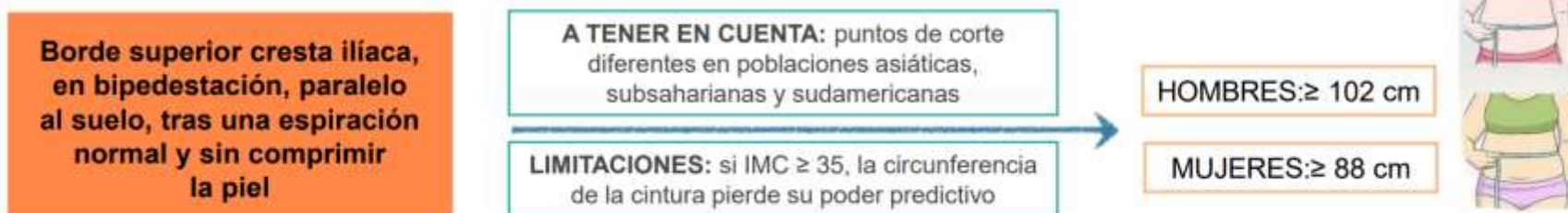
DEFINICIÓN: ENFERMEDAD **CRÓNICA** DEBIDO A UNA ACUMULACIÓN EXCESIVA DE **GRASA** QUE PUEDE SER PERJUDICIAL PARA LA SALUD.

DIAGNÓSTICO:

1) ÍNDICE DE MASA CORPORAL (Peso (kg)/Talla (m)²)



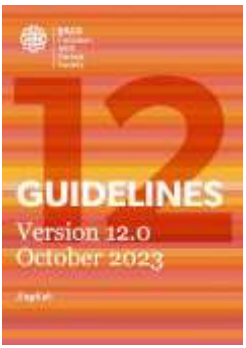
2) CIRCUNFERENCIA DE LA CINTURA (cm)



CONSEJO DIETÉTICO y de ESTILO DE VIDA SALUDABLE a todos los pacientes

Aspectos específicos en caso de SOBREPESO/OBESIDAD

OBJETIVO: PÉRDIDA DE PESO 5-10%.



CONSEJO DIETÉTICO y de ESTILO DE VIDA SALUDABLE a todos los pacientes

Aspectos específicos en caso de SOBREPESO/OBESIDAD

OBJETIVO: PÉRDIDA DE PESO 5-10%.



CONSEJO DIETÉTICO y de ESTILO DE VIDA SALUDABLE a todos los pacientes

Aspectos específicos en caso de SOBREPESO/OBESIDAD

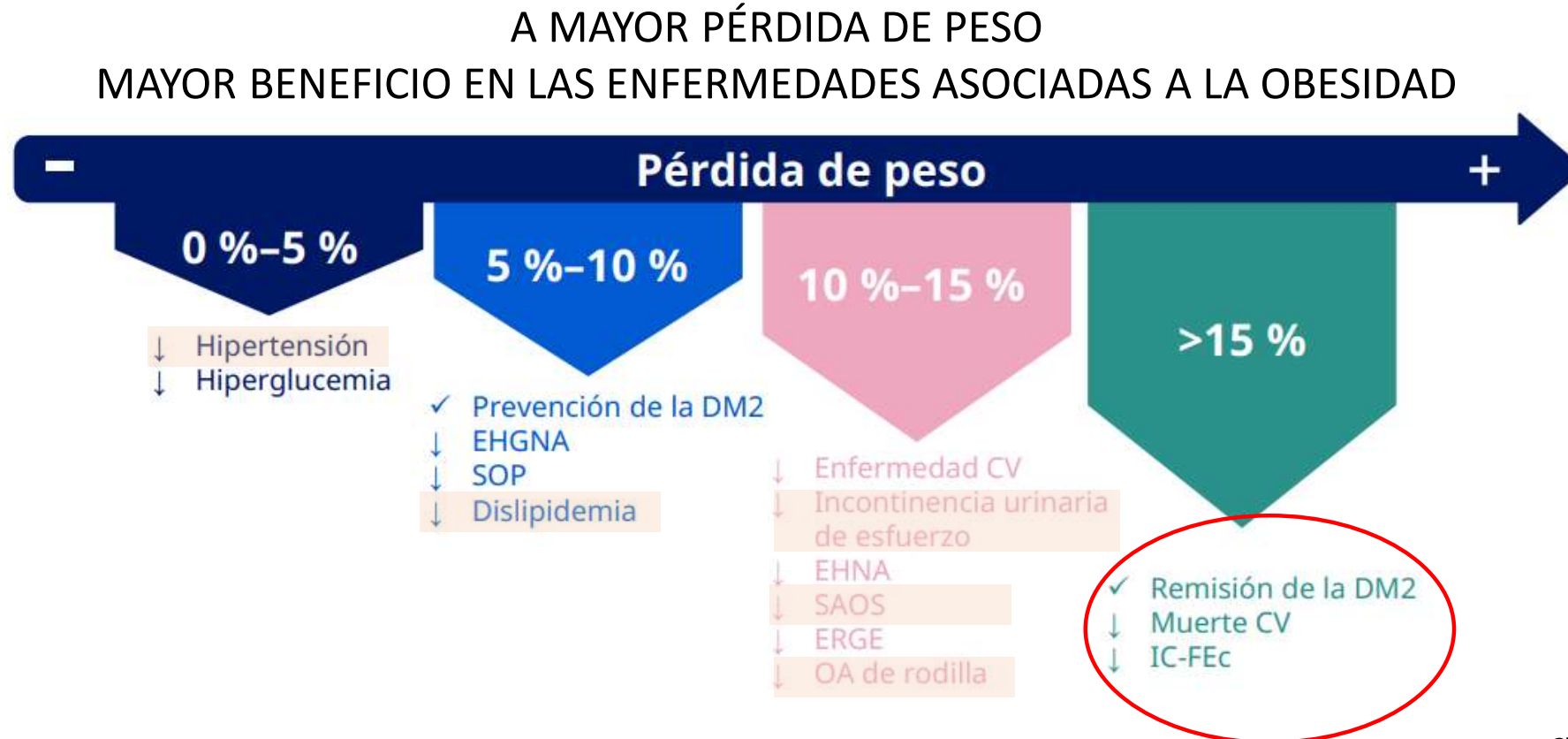
OBJETIVO: PÉRDIDA DE PESO 5-10%.



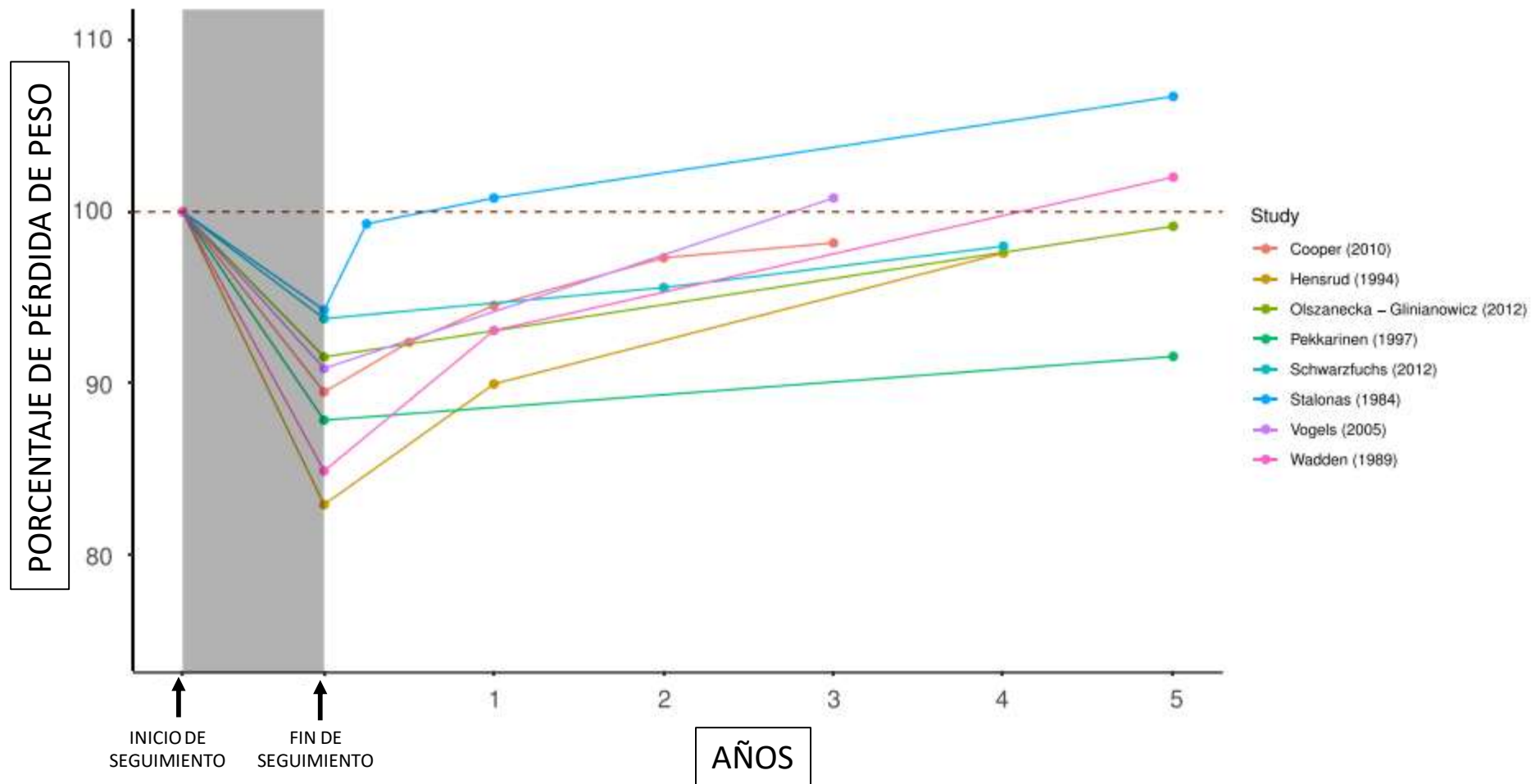
CONSEJO DIETÉTICO y de ESTILO DE VIDA SALUDABLE a todos los pacientes

Aspectos específicos en caso de SOBREPESO/OBESIDAD

OBJETIVO: PÉRDIDA DE PESO 5-10%.



¿ Las pérdidas de peso con cambios de estilo de vida son suficientes y sostenibles a medio/largo plazo?



CONSEJO DIETÉTICO y de ESTILO DE VIDA SALUDABLE **a todos los pacientes**

Aspectos específicos en caso de SOBREPESO/OBESIDAD

OBJETIVO: ¿PÉRDIDA DE PESO 5-10%?

ÍNDICE DE MASA CORPORAL

≥25 kg/m² con comorbilidades
≥30 kg/m²

CONSIDERAR
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

≥35 kg/m² con comorbilidades
≥40 kg/m²

CONSIDERAR
CIRUGÍA BARIÁTRICA

CONSEJO DIETÉTICO y de ESTILO DE VIDA SALUDABLE **a todos los pacientes**

Aspectos específicos en caso de SOBREPESO/OBESIDAD

OBJETIVO: ¿PÉRDIDA DE PESO 5-10%?

ÍNDICE DE MASA CORPORAL

≥25 kg/m² con comorbilidades
≥30 kg/m²

CONSIDERAR
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

≥35 kg/m² con comorbilidades
≥40 kg/m²

CONSIDERAR
CIRUGÍA BARIÁTRICA

¿SON EFICACES Y SEGUROS?

CONSEJO DIETÉTICO y de ESTILO DE VIDA SALUDABLE a todos los pacientes

Aspectos específicos en caso de SOBREPESO/OBESIDAD

OBJETIVO: ¿PÉRDIDA DE PESO 5-10%?

Nuestra paciente tiene una IMC **32 kg/m²** con comorbilidades

**CONSIDERAR
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

CONSEJO DIETÉTICO y de ESTILO DE VIDA SALUDABLE a todos los pacientes

Aspectos específicos en caso de SOBREPESO/OBESIDAD

OBJETIVO: ¿PÉRDIDA DE PESO 5-10%?

Nuestra paciente tiene una IMC 32 kg/m² con comorbilidades

CONSIDERAR
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

COMERCIALIZADOS

PENDIENTES
COMERCIALIZACIÓN

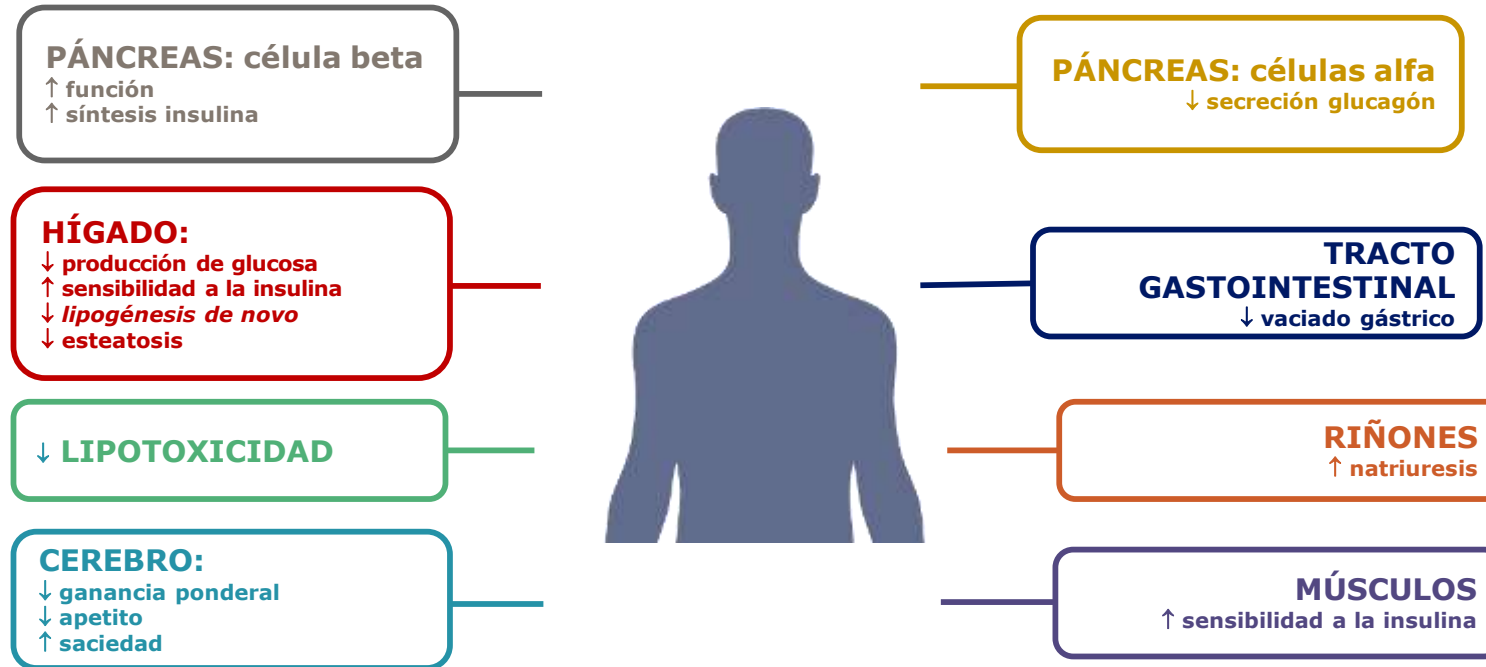
FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	MECANISMO ACCIÓN	PÉRDIDA PESO	EFFECTOS SECUNDARIOS	VÍA	FRECUENCIA
ORLISTAT	XENICAL®	Inhibidor lipasa	5,8-6,7 kg	Esteatorrea	ORAL	DIARIA
LIRAGLUTIDE	SAXENDA®	Agonista receptor GLP-1	8,4-7,3 kg 8%	Gastrointestinal	SC	DIARIA
SEMAGLUTIDE	WEGOBY®	Agonista receptor GLP-1	15,3 kg 17%	Gastrointestinal	SC	SEMANAL
TIRZEPATIDE	MUNJARO®	Agonista receptor GLP-1 y GIP	16,1 kg 22,2 kg 23,6 kg 21%	Gastrointestinal	SC	SEMANAL

Hormonas gastrointestinales
que regulan el equilibrio metabólico



MECANISMO ACCION

EFFECTOS METABÓLICOS DE GLP-1



CONSEJO DIETÉTICO y de ESTILO DE VIDA SALUDABLE a todos los pacientes

Aspectos específicos en caso de SOBREPESO/OBESIDAD

OBJETIVO: ¿PÉRDIDA DE PESO 5-10%?

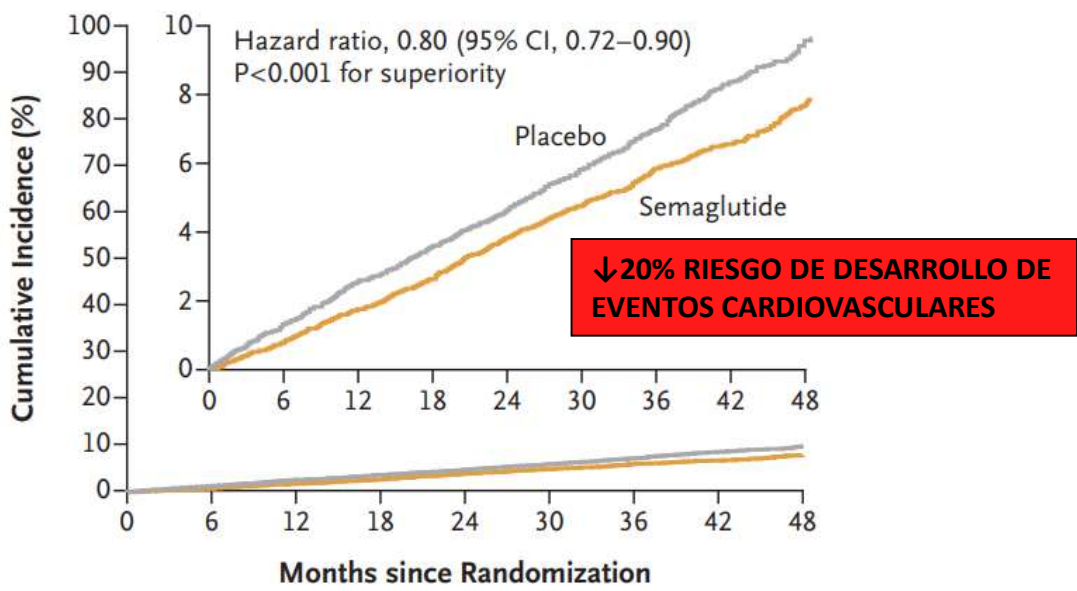
Nuestra paciente tiene una IMC 32 kg/m² con comorbilidades

CONSIDERAR
TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

COMERCIALIZADOS

PENDIENTES
COMERCIALIZACIÓN

FÁRMACO	NOMBRE COMERCIAL	MECANISMO ACCIÓN	PÉRDIDA PESO	EFFECTOS SECUNDARIOS
ORLISTAT	XENICAL®	Inhibidor lipasa	5,8-6,7 kg	Esteatorrea
LIRAGLUTIDE	SAXENDA®	Agonista receptor GLP-1	8,4-7,3 kg	Gastrointestinal
SEMAGLUTIDE	WEGOBY®	Agonista receptor GLP-1	15,3 kg	Gastrointestinal
TIRZEPATIDE	MUNJARO®	Agonista receptor GLP-1 y GIP	16,1 kg 22,2 kg 23,6 kg	Gastrointestinal



Lincoff AM. New England Journal of Medicine . 2023
Kosiborod MN. New England Journal of Medicine. 2023

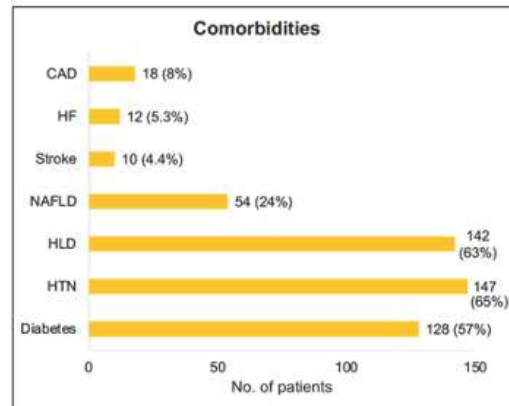
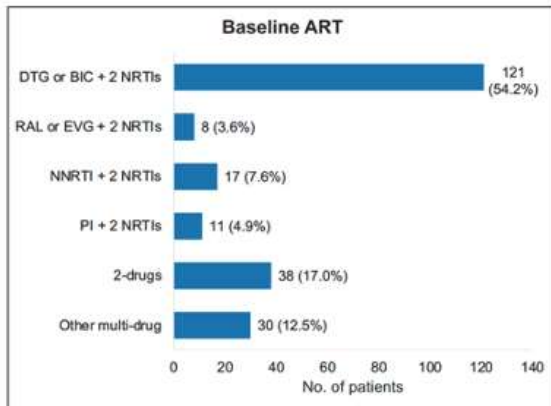
GLP-1 RECEPTOR AGONISTS PROMOTE WEIGHT LOSS AMONG PEOPLE WITH HIV

Presenter: Quynh P Nguyen, PhD (she/her/hers)

Co-authors: **Darcy Wooten**, Kye Duren, Manuel Moreno, Katherine Promer, Amutha Rajagopal, Matthew Tan, Michael Tang, Jeffery Yin, **Lucas Hill**

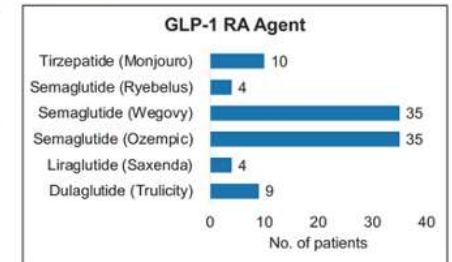
UC San Diego School of Medicine; Owen Clinic

- 225 pacientes.
- Edad: 54.3 años
- **Mujeres: 17.2%**
- IMC: 34.1 kg/m²
- CD4 células/uL: 744
- Carga viral < 50 copias/ml: 202



Subgroup analysis: PWH without DM (N = 97)

Mean Age, years (range)	51.5 (31 – 73)	
Sex assigned at birth	Female 20 (20.6%)	
Mean CD4, cells/uL (range)	787 (79 – 2713)	
Viral load <50 copies/mL	91 (93.8%)	
ART	DTG or BIC + 2 NRTIs	46 (47.4%)
	RAL or EVG + 2 NRTIs	2 (2.1%)
	NNRTI + 2 NRTIs	8 (8.2%)
	PI + 2 NRTIs	7 (7.2%)
	Other multi-drug	34 (35.1%)
Average duration of therapy	9 months	

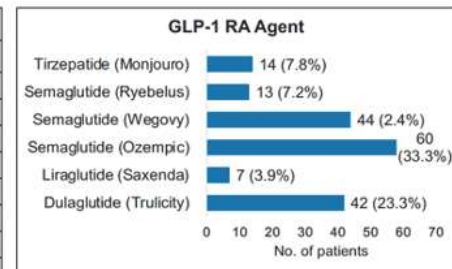


	Baseline	On GLP-1 RA	Δ
Mean Weight, kg (± Std. dev)	109.8 (91.6 – 128.3)	102.5 (82.6 – 122.9)	-7.3
Mean BMI, kg/m ² , (± Std. dev)	35.6 (31.4 – 39.8)	33.2 (27.9 – 38.5)	-2.3

50.5% (49) had >5% weight loss

Subgroup analysis: PWH with BMI > 30 (N=180)

Mean Age, years (range)	53.2 (27 – 73)	
Sex assigned at birth	Female 20.6% (37)	
Mean CD4, cells/uL (range)	741 (12 – 2713)	
Viral load <50 copies/mL	90% (162)	
ART	DTG or BIC + 2 NRTIs	97
	RAL or EVG + 2 NRTIs	5
	NNRTI + 2 NRTIs	16
	PI + 2 NRTIs	11
	Other multi-drug	51
Average duration of therapy	12 months	



	Baseline	On GLP-1 RA	Δ
Mean Weight, kg(± Std. dev)	108.4 (90.7 – 126.6)	102.5 (83.5 – 121.1)	-5.9
Mean BMI, kg/m ² , (± Std. dev)	35.8 (31.1 – 40.4)	33.7 (28.5 – 38.9)	-2

23.0% (41) changed from obese to overweight category
49.4% (88) patients had >5% weight loss

50% de los pacientes perdieron > 5% peso corporal

Swift Study

Semaglutide's Efficacy in Achieving Weight Loss
for those Living with HIV

The aim of this
investigational study is to
test to see if a drug called
semaglutide helps 80
people living with HIV and
obesity to lose weight.



DEXA
ESTUDIO DE
COMPOSICIÓN
CORPORAL



FIBROSCAN
ESTUDIO DE GRASA Y
FIBROSIS HEPÁTICA



SEMAGLUTIDE 2,4 mg
sc semanal



PLAN DE
ALIMENTACIÓN



PLAN DE EJERCICIO
FÍSICO

CONSEJO DIETÉTICO y de ESTILO DE VIDA SALUDABLE **a todos los pacientes**

Aspectos específicos en caso de SOBREPESO/OBESIDAD

$\geq 35 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades
 $\geq 40 \text{ kg/m}^2$

**CONSIDERAR
CIRUGÍA BARIÁTRICA**

SEGURA → Morbimortalidad similar a una cirugía vesícula biliar
EFICAZ → Pérdidas del exceso de peso > 50%



BYPASS GÁSTRICO



GASTRECTOMÍA TUBULAR

CONSEJO DIETÉTICO y de ESTILO DE VIDA SALUDABLE a todos los pacientes

Aspectos específicos en caso de SOBREPESO/OBESIDAD

≥35 kg/m² con comorbilidades
≥40 kg/m²

CONSIDERAR
CIRUGÍA BARIÁTRICA

SEGURA → Morbimortalidad similar a una cirugía vesícula biliar
EFICAZ → Pérdidas del exceso de peso > 50%

CARACTERÍSTICAS DEL FÁRMACO ANTIRRETROVIRAL IDEAL PARA EL PACIENTE OPERADO

1. Absorción lo más sencilla posible (no dependiente de las ingestas, las grasas o el PH bajo).
2. Absorción distal a estómago y duodeno.
3. Hidrofílico (no lipofílico).
4. No interacción con cationes divalentes (hierro, calcio, magnesio) o antiácidos.
5. Formulaciones alternativas (flash, líquidas...)

- Abacavir
- Emtricitabina
- Lamivudina
- TDF
- Dolutegravir (separado de cationes)
- Ritonavir-boosted darunavir (con comida)



BYPASS GÁSTRICO



GASTRECTOMÍA TUBULAR

RIESGO CV	< 50 años	50-69 años	> 70 años
BAJO/MODERADO	< 2,5%	< 5%	< 7.5%
ALTO	2.5-7.5%	5-10%	7.5-15%
MUY ALTO	> 7.5%	> 10%	> 15%

PREVENCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

CALCULAR RIESGO DE EVENTO CARDIOVASCULAR EN 10 AÑOS

CONSEJO DE ESTILO DE VIDA Modificar tratamiento si riesgo CV ≥ 10%

Abandono del tabaco

IDENTIFICAR FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR MODIFICABLES

OBESIDAD

TENSIÓN ARTERIAL

ANTIAGREGACIÓN

GLUCEMIA

DISLIPEMIA

Considerar tratamiento si
TA sistólica ≥ 140
y/o TA diastólica ≥ 90

Considerar tratamiento si
enfermedad cardiovascular
o diabetes con riesgo CV
muy alto/alto

SCREENING ANUAL y si hay CAMBIOS DE MEDICACIÓN

EL RIESGO DE DESARROLLO DE DIABETES ES CUATRO VECES SUPERIOR AL DE LA POBLACIÓN GENERAL.

Aumenta con:

- Algunos inhibidores de proteasa
- Nucleótidos/Nucleósidos reverse transcriptasa inhibidores (NRTIs)

DIAGNÓSTICO	Glucemia basal (mg/dl)	2 horas tras sobrecarga oral de glucosa (mg/dl)	HbA1c (porcentaje)
DIABETES	≥ 126	≥ 200	≥ 6.5%
GLUCEMIA BASAL ALTAMENTE	< 126	140-199	PREDIABETES 5.7-6.4%
INTOLERANCIA A HIDRATOS DE CARBONO	100-125	< 7.8	

ESPECÍFICAS → la HA1c infraestima la diabetes

LIMITACIONES GENERALES:

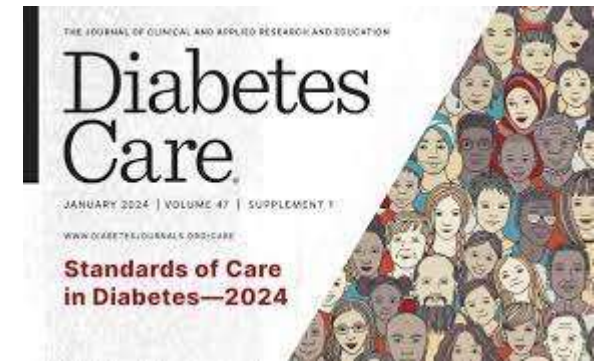
- Hemoglobinopatías
- Sangrados, transfusiones
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática
- Hierro
- Vitamina C
- Edad > 70



SCREENING ANUAL y si hay CAMBIOS DE MEDICACIÓN

EL RIESGO DE DESARROLLO DE DIABETES ES **CUATRO VECES SUPERIOR** AL DE LA POBLACIÓN GENERAL
Aumenta con:

- Algunos inhibidores de proteasa
- Nucleósidos/Nucleótidos inhibidores de la transcriptasa inversa (NRTIs)



DIAGNÓSTICO	Glucemia basal (mg/dl)	2 horas tras sobrecarga oral de glucosa (mg/dl)	HA1c (mmol/mol)
DIABETES	≥ 126	≥ 200	$\geq 6.5\%$
GLUCEMIA BASAL ALTERADA	< 126	140-199	PREDIABETES 5.7-6.4%
INTOLERANCIA A HIDRATOS DE CARBONO	100-125	< 7.8	

LIMITACIONES ESPECÍFICAS → la HA1c infraestima la diabetes

LIMITACIONES GENERALES:

- Hemoglobinopatías
- Sangrados. Trasfusiones.
- Insuficiencia renal.
- Insuficiencia hepática.
- Hierro.
- Vitamina C.
- Edad >70 años.

RIESGO CV	< 50 años	50-69 años	> 70 años
BAJO/MODERADO	< 2,5%	< 5%	< 7.5%
ALTO	2.5-7.5%	5-10%	7.5-15%
MUY ALTO	> 7.5%	> 10%	> 15%

PREVENCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

CALCULAR RIESGO DE EVENTO CARDIOVASCULAR EN 10 AÑOS

CONSEJO DE ESTILO DE VIDA

Modificar tratamiento si riesgo ≥ 10%

Abandono del tabaco

IDENTIFICAR FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR MODIFICABLES

OBESIDAD

TENSIÓN ARTERIAL

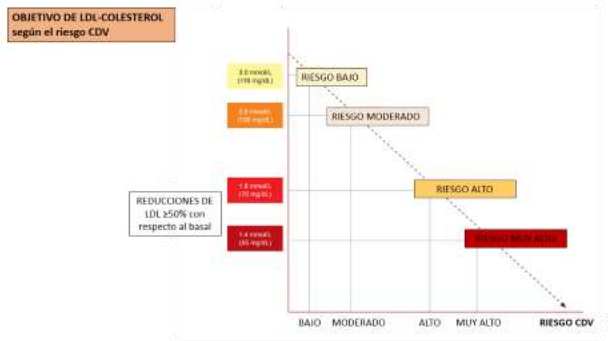
ANTIAGREGACIÓN

GLUCEMIA

DISLIPEMIA

Considerar tratamiento si
TA sistólica≥ 140
y/o TA diastólica ≥ 90

Considerar tratamiento si
enfermedad cardiovascular
o diabetes con riesgo CV
muy alto/alto



**OBJETIVO DE LDL-COLESTEROL
según el riesgo CDV**

REDUCCIONES DE
LDL $\geq 50\%$ con
respecto al basal

3.0 mmol/L
(116 mg/dL)

2.6 mmol/L
(100 mg/dL)

1.8 mmol/L
(70 mg/dL)

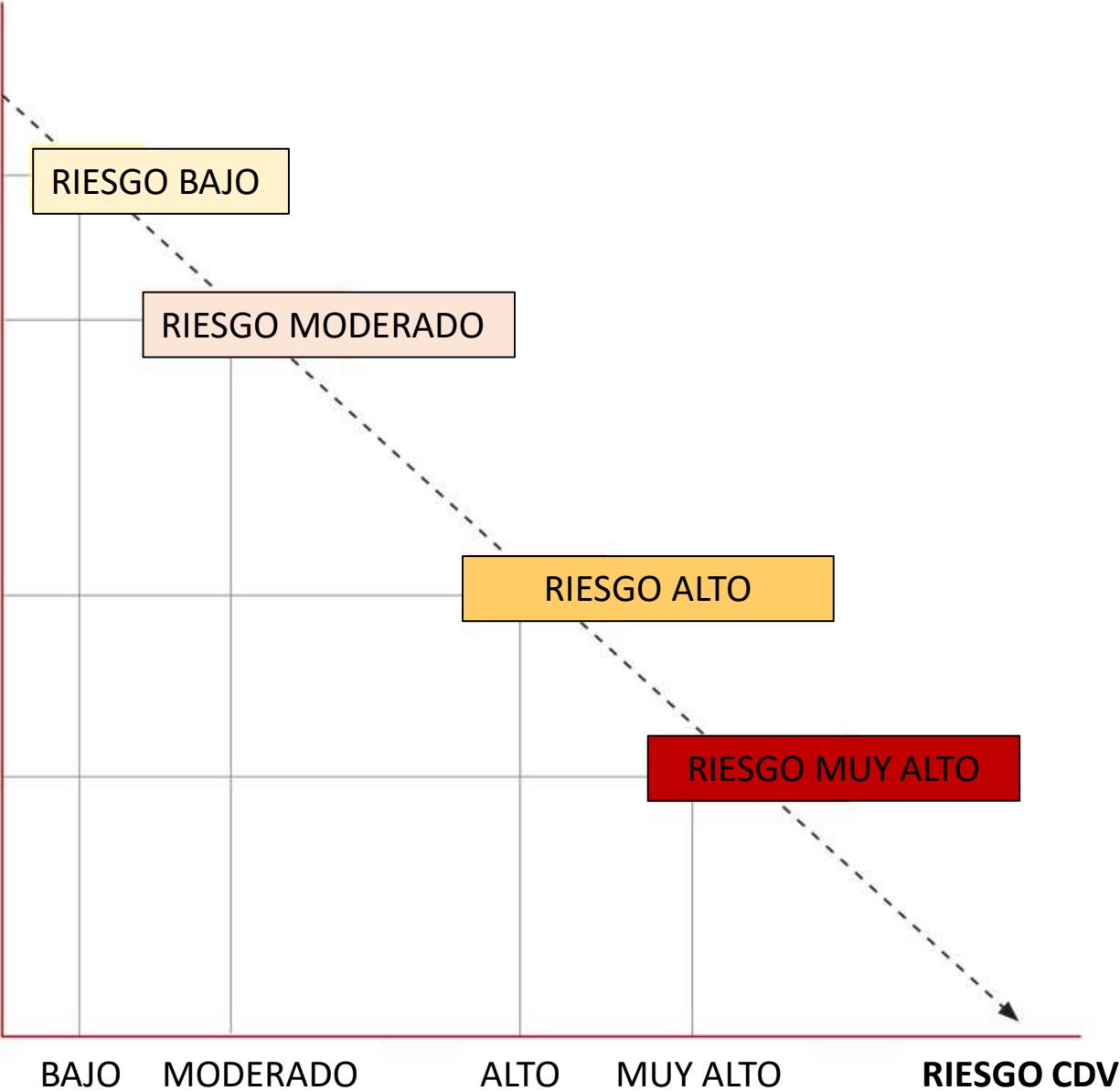
1.4 mmol/L
(55 mg/dL)

RIESGO BAJO

RIESGO MODERADO

RIESGO ALTO

RIESGO MUY ALTO



OBJETIVO DE LDL-COLESTEROL según el riesgo CDV



PERFIL LIPÍDICO
Colesterol total: 226 mg/dl.
LDL colesterol: 125 mg/dl
HDL: 48 mg/dl.



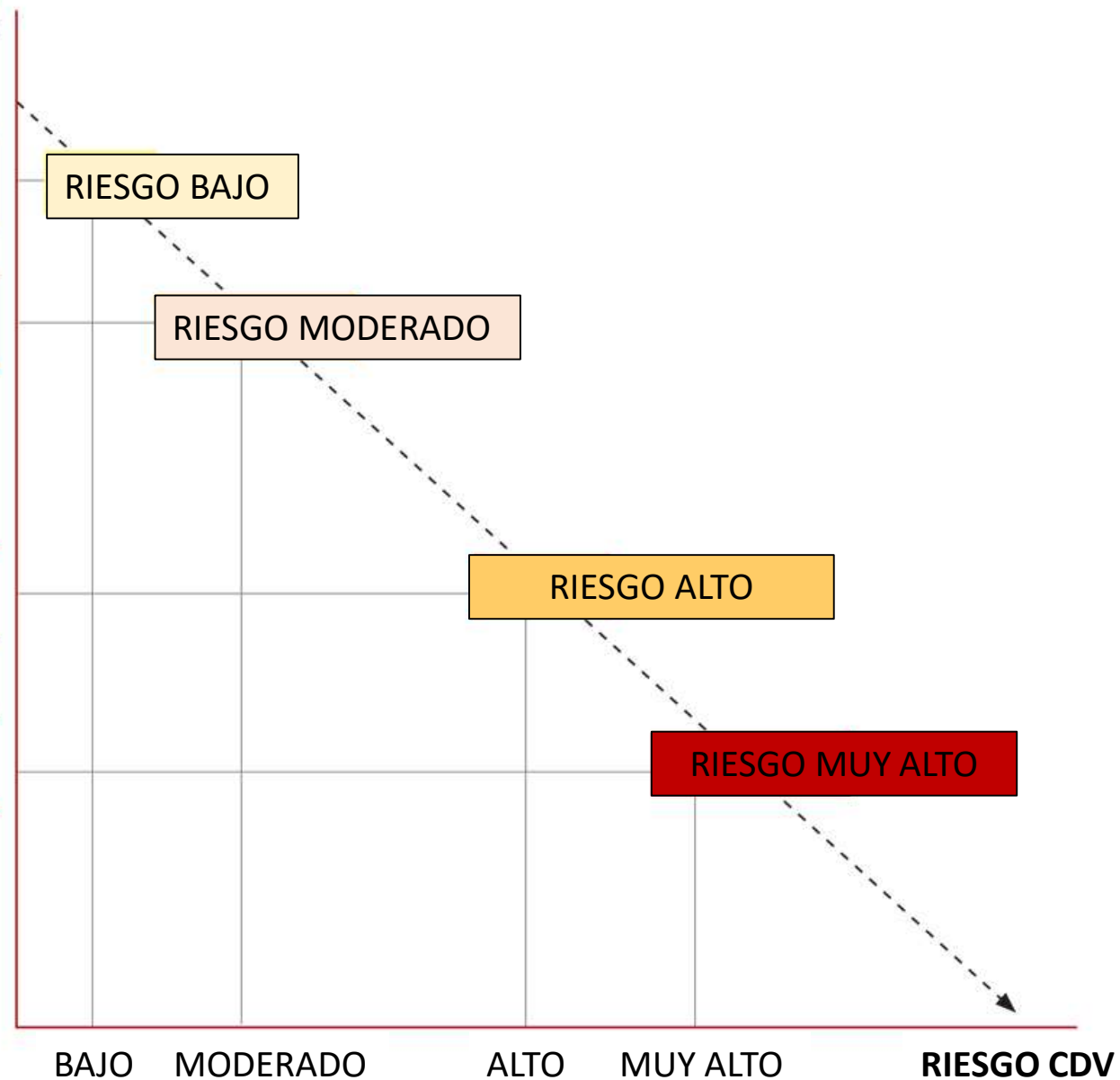
3.0 mmol/L
(116 mg/dL)



2.6 mmol/L
(100 mg/dL)

1.8 mmol/L
(70 mg/dL)

1.4 mmol/L
(55 mg/dL)





Valorar un estudio sin precedentes de prevención primaria de enfermedad cardiovascular en pacientes con el virus de la inmunodeficiencia humana



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

7557
CANTIDAD DE PARTICIPANTES

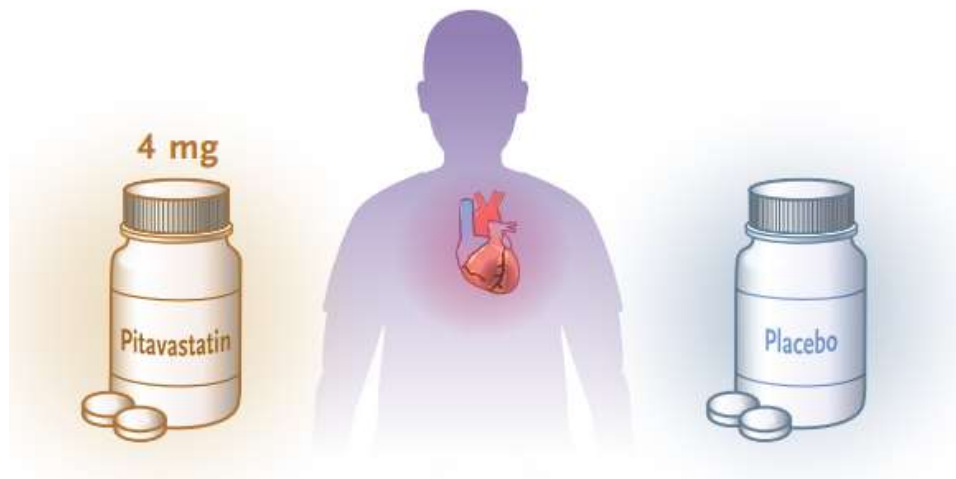
32%
PORCENTAJE DE MUJERES

50
EDAD PROMEDIO

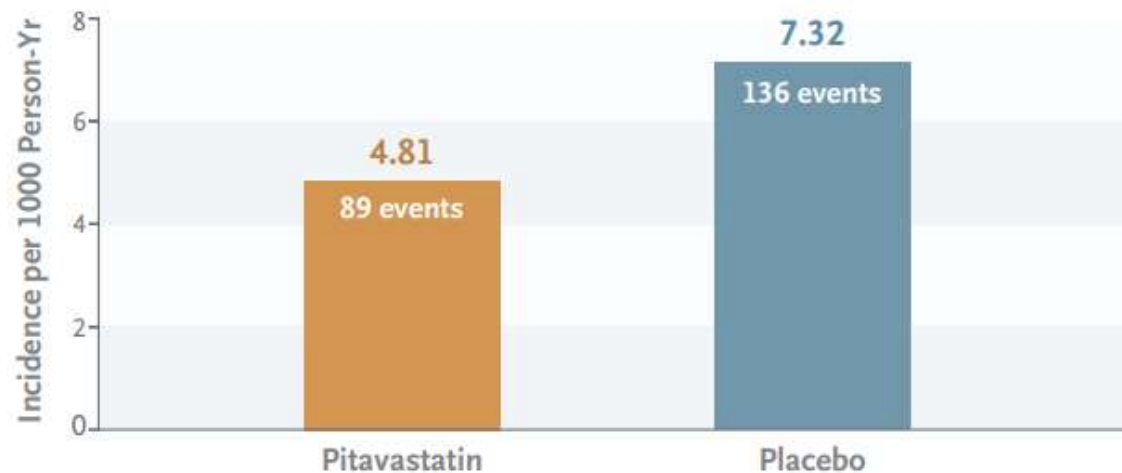
13
PROMEDIO DE AÑOS VIVIENDO CON VIH

RESEARCH SUMMARY

Pitavastatin to Prevent Cardiovascular Disease in HIV Infection

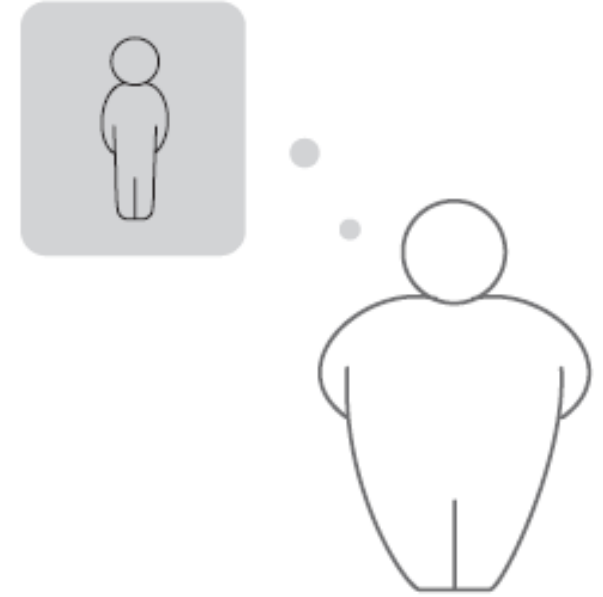


↓35% RIESGO EVENTOS CARDIOVASCULARES



UNA MAÑANA EN LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA

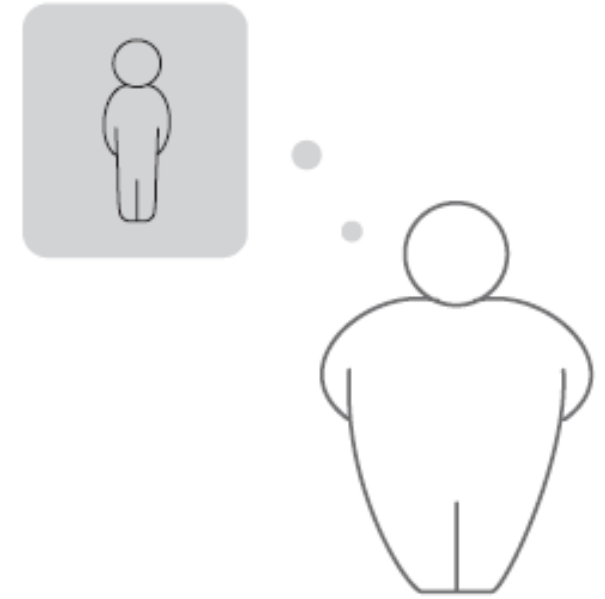
ADEMÁS DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA ENFERMEDAD...



UNA MAÑANA EN LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA

ADEMÁS DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA ENFERMEDAD...

La mujer que vive con VIH tiene mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que las mujeres sin VIH y que los hombres con VIH

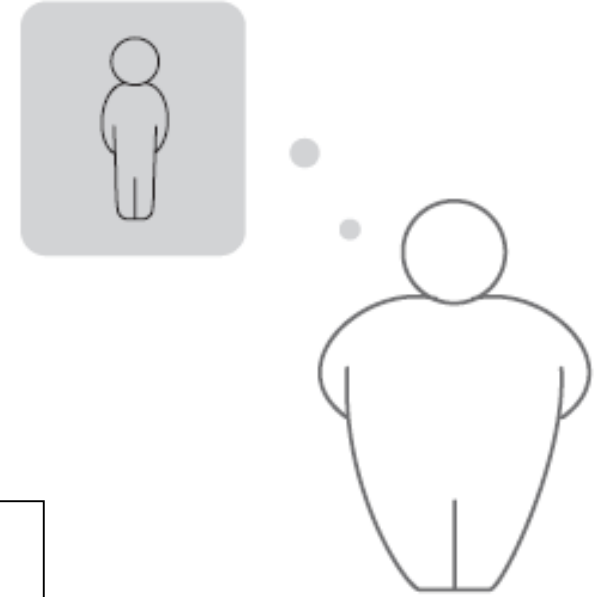


UNA MAÑANA EN LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA

ADEMÁS DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA ENFERMEDAD...

La mujer que vive con VIH tiene mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que las mujeres sin VIH y que los hombres con VIH

1. CALCULAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR.
2. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:
 - **Hábito tabáquico.**
 - **Hipertensión arterial.**
 - **Perfil lipídico.**
 - **Diabetes** (screening).
 - **Sobrepeso/Obesidad:** Talla. Peso. IMC. Perímetro cintura.

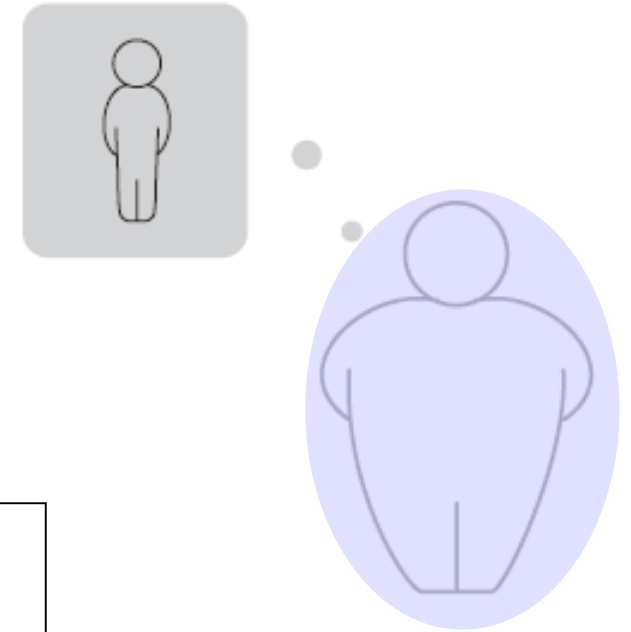


UNA MAÑANA EN LA CONSULTA DE MEDICINA INTERNA

ADEMÁS DEL TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LA ENFERMEDAD...

La mujer que vive con VIH tiene mayor riesgo de enfermedad cardiovascular que las mujeres sin VIH y que los hombres con VIH

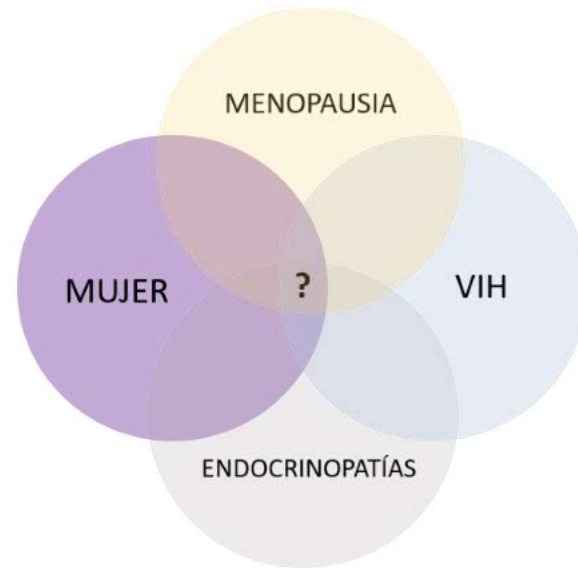
1. CALCULAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR.
2. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR:
 - Hábito tabáquico.
 - Hipertensión arterial.
 - Perfil lipídico.
 - Diabetes (screening).
 - **Sobrepeso/Obesidad**: Talla. Peso. IMC. Perímetro cintura.

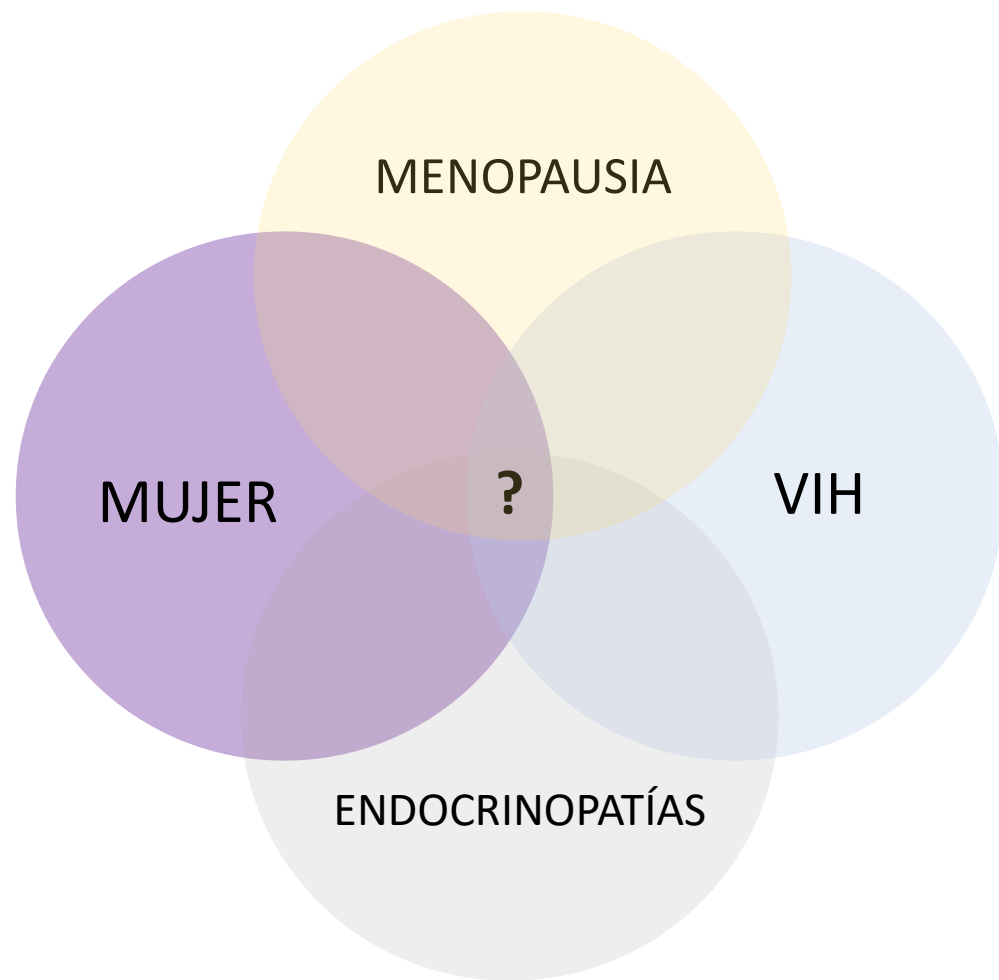


ASISTENCIA HOLÍSTICA
PERSPECTIVA DE GÉNERO

ÁREAS DE CONOCIMIENTO A DESARROLLAR

- Adecuada representación de la mujer en los ensayos clínicos (50%).
- Evidencia científica de calidad en relación con:
 - Los factores de riesgo cardiovascular en la mujer con VIH.
 - La enfermedad cardiovascular en la mujer con VIH.
 - Los métodos de screening óptimos y cuándo aplicarlos.
 - Medidas preventivas.
 - Medidas terapéuticas.



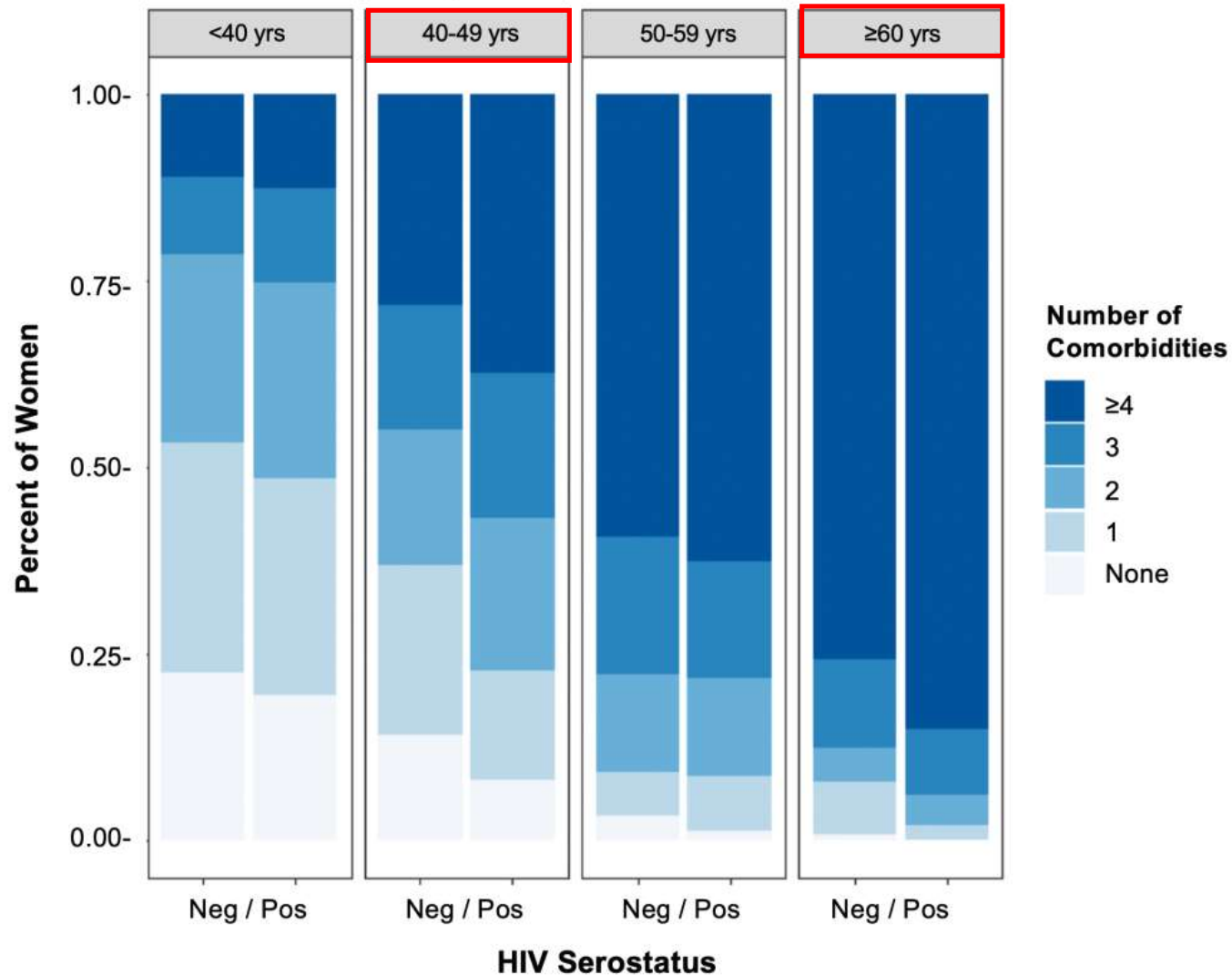




MUCHAS GRACIAS

elena.outeirino.blanco@sergas.es

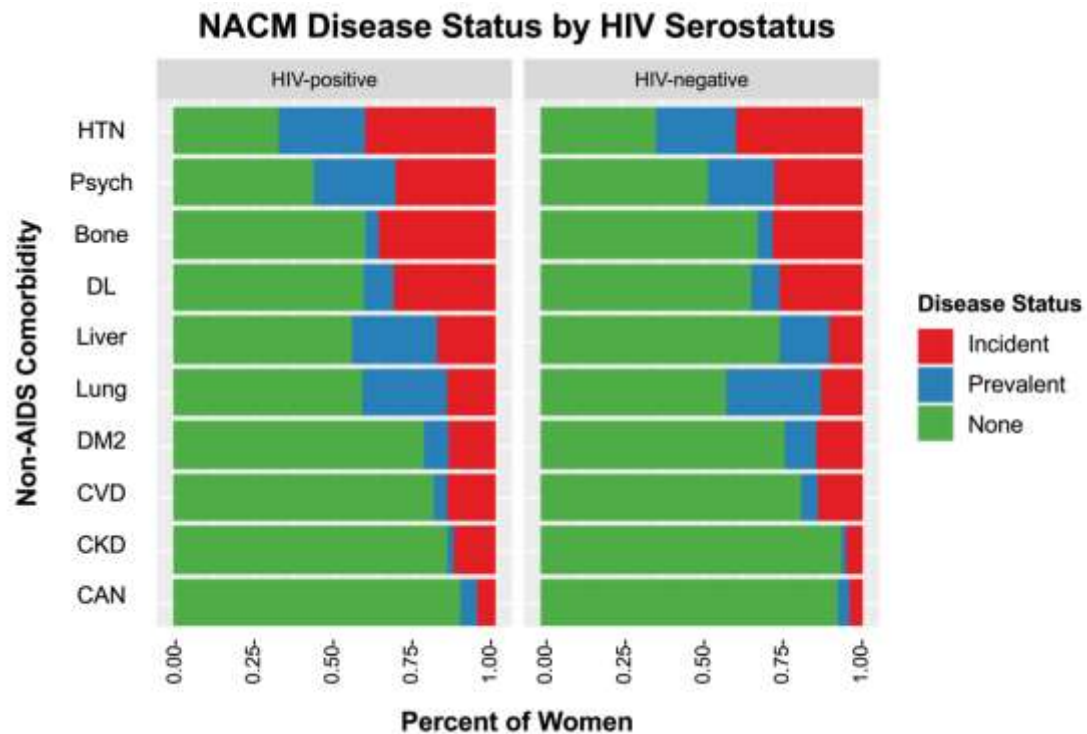
NACM Burden by HIV Serostatus and Age Group



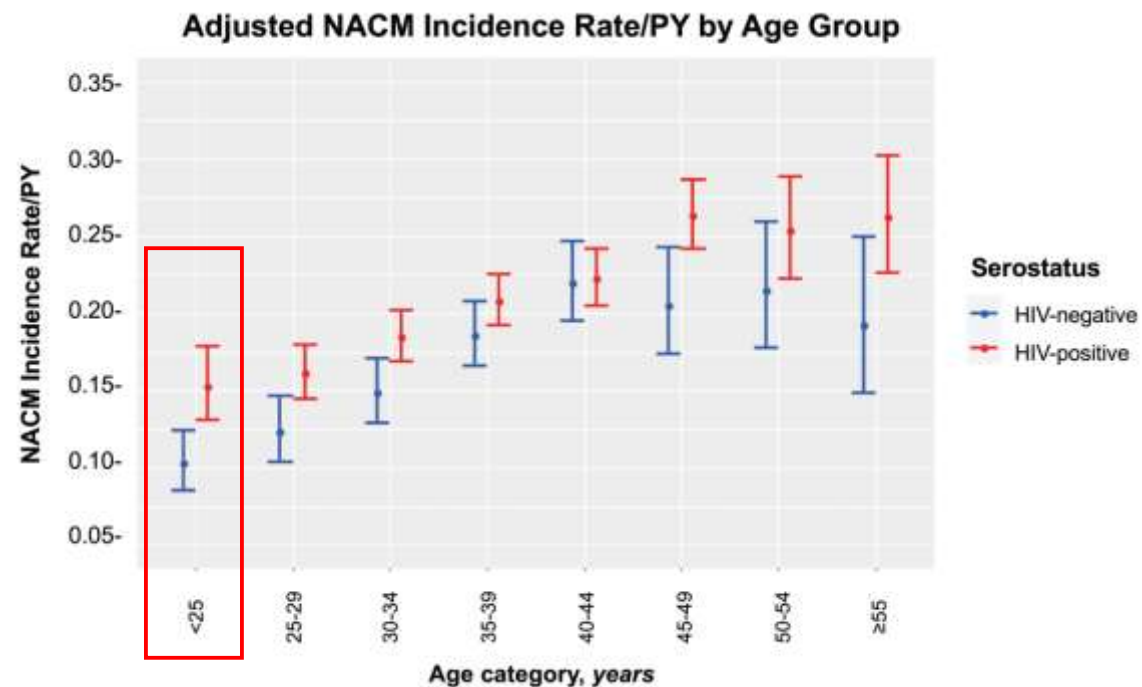
FACTORES RELACIONADOS	FACTORES NO RELACIONADOS
Mayor edad Raza blanca Obesidad Ingresos ≤ 22.364 euros Hábito tabáquico Cocaína/heroína	Recuento CD4 Tiempo desde inicio de tratamiento Supresión viral Excepción: USO RECIENTE ABACABIR

MAYOR PREVALENCIA EN MUJERES VIH:

1. Enfermedad psiquiátrica
2. Hepatopatía
3. Dislipemia
4. Enfermedad ósea
5. Enfermedad renal crónica
6. Cáncer no-VIH



Mayor prevalencia y mayor incidencia en mujeres HIV



El impacto del VIH en el desarrollo de comorbilidades parece mayor en las mujeres **más jóvenes**

Table 1. Estimated Mean Non-AIDS Comorbidity Burden at Last Observation in the Women’s Interagency HIV Study by HIV Serostatus, Age, Menopausal Status Adjusted for Race, Body Mass Index, and Smoking Status

		Estimated Mean NACM Burden (95% CI)				
Age	HIV Serostatus	Sample Size (Pre-, Peri-, Postmenopausal), n	Premenopausal (n = 923)	Perimenopausal (n = 411)	Postmenopausal (n = 1382)	P
<40 years	Women with HIV	241, 40, 32	1.89 (1.64, 2.13)	2.33 (1.79, 2.88)	2.48 (1.87, 3.09)	.0687
	Women without HIV	156 36, 12	1.66 (1.37, 1.95)	1.81 (1.23, 2.38)	2.70 (1.69, 3.71)	.0519
40–49 years	Women with HIV	318, 144, 235	2.56 (2.35, 2.77)	3.32 (3.03, 3.61)	3.57 (3.32, 3.81)	<.0001
	Women without HIV	160, 61, 60	2.06 (1.76, 2.35)	2.89 (2.44, 3.34)	3.32 (2.86, 3.77)	<.0001
50–59 years	Women with HIV	36, 97, 788	2.95 (2.38, 3.52)	3.56 (3.20, 3.92)	4.30 (4.15, 4.46)	<.0001
	Women without HIV	12, 33, 255	2.43 (1.46, 3.40)	3.09 (2.48, 3.69)	4.12 (3.89, 4.36)	.0008

Linear regression was performed for NACM burden with HIV serostatus, categorized age, menopausal status, and all interaction terms included in the model, as well as race, body mass index, and smoking status: age, $P < .0001$; HIV serostatus, $P = .0083$; menopausal status, $P < .0001$; race, $P < .0001$; body mass index, $P < .0001$; smoking status, $P < .0001$; age $\times$ HIV, $P = .7275$; age $\times$ menopausal status, $P = .0722$; menopausal status $\times$ HIV, $P = .3522$; HIV $\times$ age $\times$ menopausal status, $P = .9580$.

Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; NACM, non-AIDS comorbidity.

Mayor carga de enfermedad en períodos de pre y perimenopausia



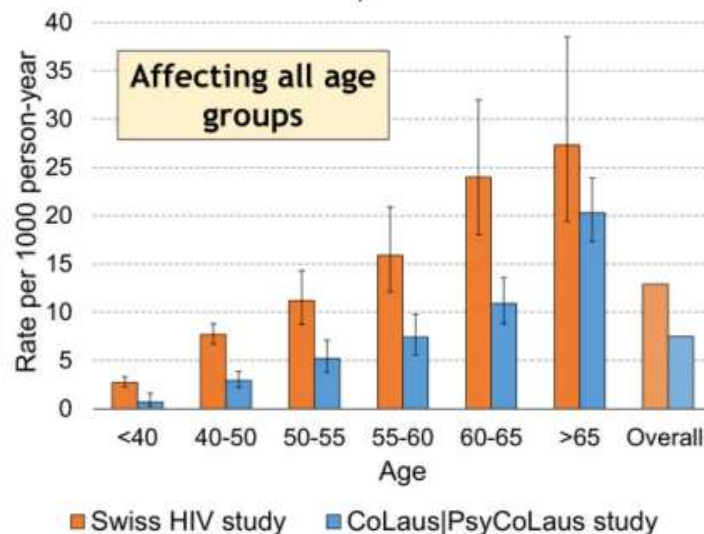
Swiss HIV Cohort Study
& Swiss Mother and Child HIV Cohort Study

86,303.9 person-years of follow-up

28% ♀

12.9 (95% CI 12.8-13.0)

**Age-standardized
atherosclerotic
cardiovascular
disease rate**



7.5 (95% CI 7.4-7.5)

53,216.9 person-years of follow-up

**colaus
psycolaus**



SCORE-2



PCE



ESC
European Society
of Cardiology

AUROC:
0.745

**AMERICAN
COLLEGE of
CARDIOLOGY**

AUROC:
0.757

D:A:D

AUROC:
0.763

**10-year predictive
performance of
cardiovascular risk scores**



ESC
European Society
of Cardiology

AUROC:
0.800



**AMERICAN
COLLEGE of
CARDIOLOGY**

AUROC:
0.806

Abbreviations: ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; AUROC, area under the receiver operating curve; CI, confidence interval; D:A:D, Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs

People living with HIV

People from the general population



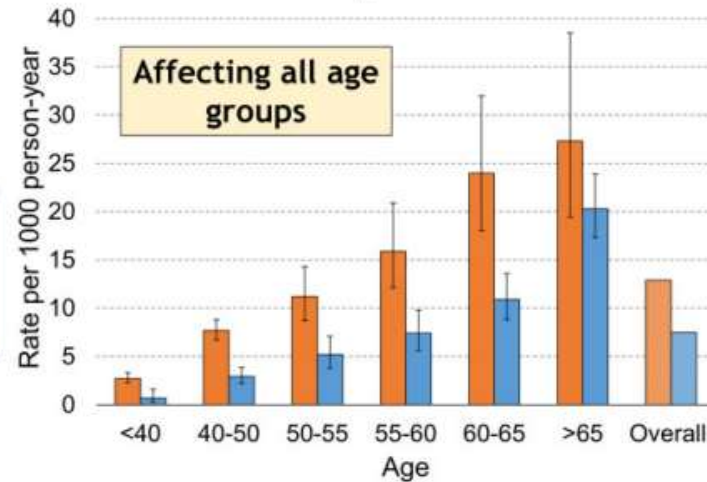
Swiss HIV Cohort Study
& Swiss Mother and Child HIV Cohort Study

86,303.9 person-years of follow-up

28% ♀

12.9 (95% CI 12.8-13.0)

**Age-standardized
atherosclerotic
cardiovascular
disease rate**



■ Swiss HIV study ■ CoLaus|PsyCoLaus study

7.5 (95% CI 7.4-7.5)

53,216.9 person-years of follow-up

**colaus
psycolaus**

Abbreviations: ASCVD, atherosclerotic cardiovascular disease; AUROC, area under the receiver operating curve; CI, confidence interval; D:A:D, Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs



SCORE-2

ESC
European Society
of Cardiology

AUROC:
0.745



PCE

**AMERICAN
COLLEGE of
CARDIOLOGY**

AUROC:
0.757



D:A:D

AUROC:
0.763

**10-year predictive
performance of
cardiovascular risk scores**

ASCVD correctly identified ASCVD not identified



ESC
European Society
of Cardiology

AUROC:
0.800



**AMERICAN
COLLEGE of
CARDIOLOGY**

AUROC:
0.806

INTERVENCIONES EN ESTILO DE VIDA

1) ABANDONO HÁBITO TABÁQUICO

2) PROMOCIÓN DEL EJERCICIO FÍSICO

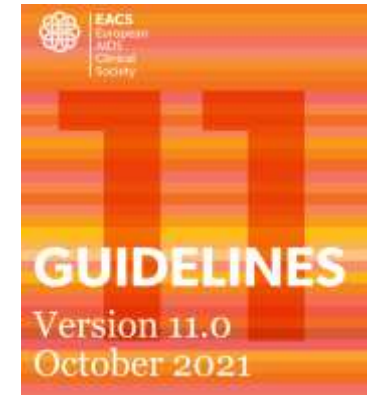
- Promover una vida activa para evitar y tratar la obesidad, la hipertensión y la diabetes.
- Recomendar ejercicio físico de intensidad moderada frente a ejercicio de alta intensidad.
- Mantener la fuerza muscular y la flexibilidad articular.

3) CONSEJO DIETÉTICO

- Limitar el consumo de grasas saturadas, colesterol y azúcares refinados.
 - Ingesta de grasa < 30% aporte calórico total.
 - Ingesta de colesterol < 300 mg diarios.
- Priorizar el consumo de frutas, verduras, aporte de fibra.
- Priorizar el consumo de pescado y carnes blancas.
- Evitar azúcares añadidos.
- Moderar el consumo de sal < 3 gr diarios.
- En caso de sobrepeso/obesidad (IMC) recomendar pérdida ponderal evitando dietas restrictivas.
- Limitar la ingesta de alcohol a < 20-40 g diarios (1 bebida en mujeres y 2 bebidas en hombres).



American
Heart
Association®



INTERVENCIONES EN ESTILO DE VIDA

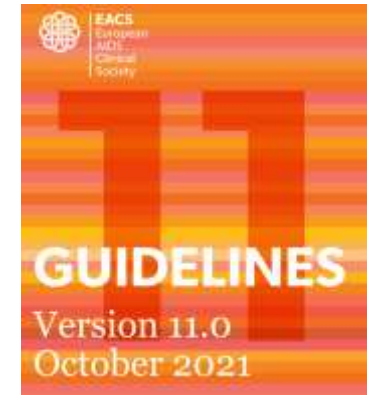
1) ABANDONO HÁBITO TABÁQUICO

2) PROMOCIÓN DEL EJERCICIO FÍSICO

- Promover una vida activa para evitar y tratar la obesidad, la hipertensión y la diabetes.
- Recomendar ejercicio físico de intensidad moderada frente a ejercicio de alta intensidad.
- Mantener la fuerza muscular y la flexibilidad articular.

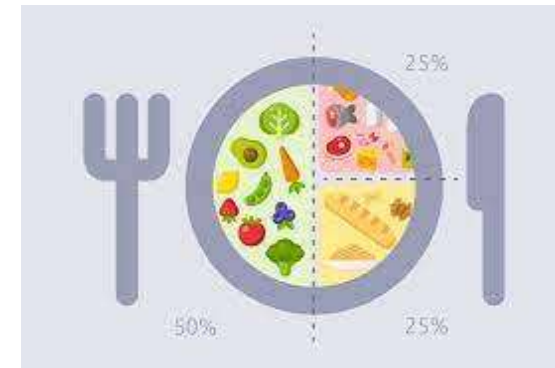
3) CONSEJO DIETÉTICO

- Limitar el consumo de grasas saturadas, colesterol y azúcares refinados.
 - Ingesta de grasa < 30% aporte calórico total.
 - Ingesta de colesterol < 300 mg diarios.
- Priorizar el consumo de frutas, verduras, aporte de fibra.
- Priorizar el consumo de pescado y carnes blancas.
- Evitar azúcares añadidos.
- Moderar el consumo de sal < 3 gr diarios.
- En caso de sobrepeso/obesidad (IMC) recomendar pérdida ponderal evitando dietas restrictivas.
- Limitar la ingesta de alcohol a < 20-40 g diarios (1 bebida en mujeres y 2 bebidas en hombres).



ESTILO DE VIDA SALUDABLE → MENOPAUSIA SALUDABLE

1. Preguntar acerca de la **autopercepción** de su dieta y estilo de vida.
2. Recoger un **diario de hábitos** de dieta y ejercicio de 3-4 días.
3. Plantear **cambios graduales**. 2-3 cambios en cada visita.
4. **Planificar los menús** diarios o semanales.
5. **No** recomendar **dietas populares**.
6. Hacer recomendaciones basadas en **grupos de alimentos** (Plato de Harvard).
7. El **ejercicio de resistencia** practicado de forma regular es esencial para perder peso y mantener la masa muscular.
8. Recomendar suplementos solo si es necesario.
9. Aconsejar valorar la evolución con *medidas variadas*: peso, circunferencia de cintura, ropa, autopercepción...
10. Plantear **expectativas realistas, alcanzables y sostenibles en el tiempo**.



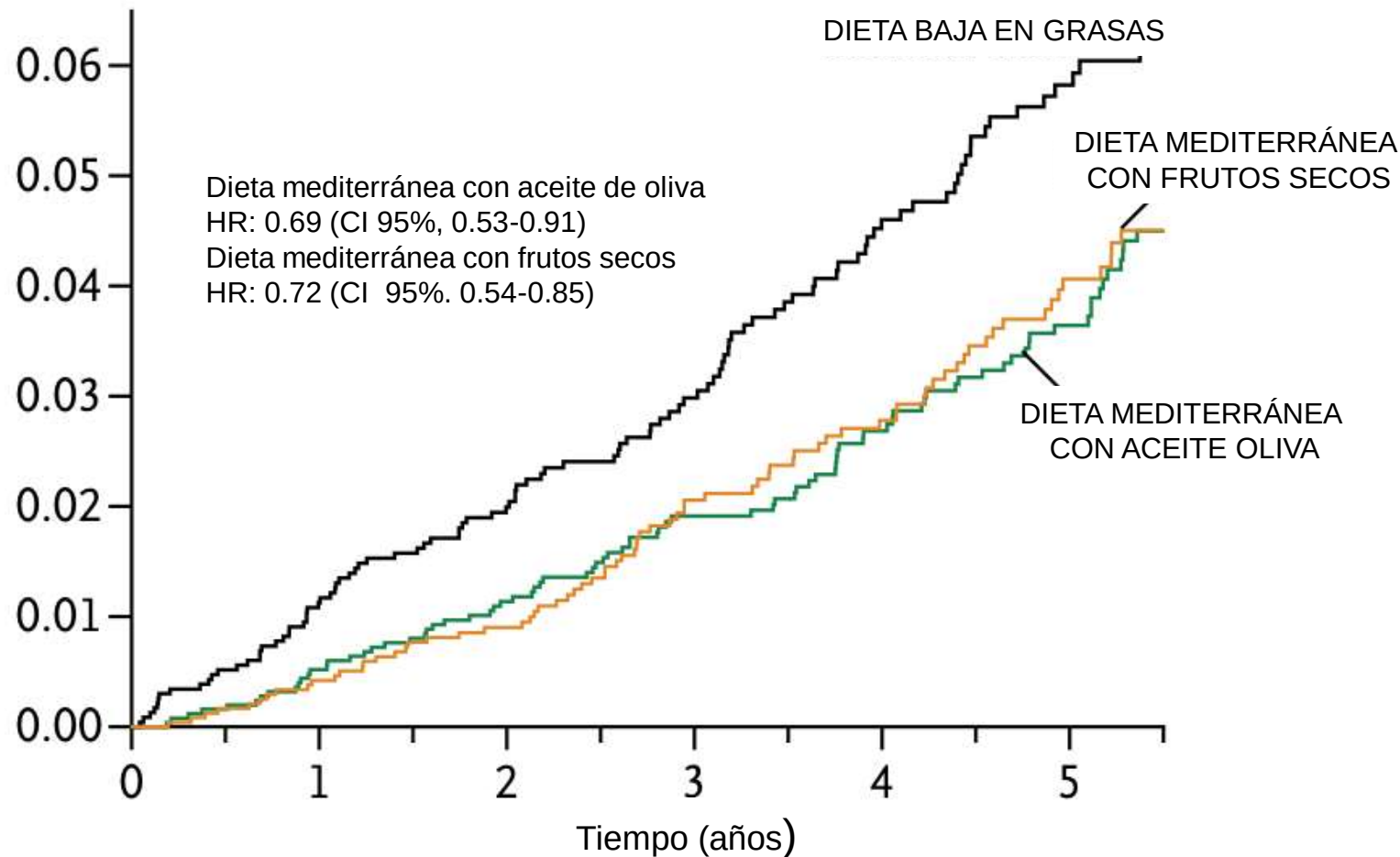
The evolution of the heart-healthy diet for vascular health: A walk through time

Nicole Mercado Fischer, Vincent A Pallazola, Helen Xun, Miguel Cainzos-Achirica and Erin D Michos

“Eat food, not too much, mostly plants”

Dietary pattern	Includes	Restricts	Health benefits	Key differences
Dietary Approaches to Stop Hypertension (the DASH diet) ^{35,36} OMNIHEART	Vegetables, fruits, low-fat dairy products, wholegrains, lean meats, fish, poultry, fish, beans, and nuts	Sodium intake $\leq$ 2300 mg or $\leq$ 1500 mg per day	• Lower blood pressure • Lower LDL-C level • Reduced CVD risk	- More emphasis on restricting sodium intake than other diets
The Mediterranean Diet ^{39–41} PREDIMED	Vegetables, fruits, nuts, legumes, wholegrains, and extra-virgin olive oil, lean meats, fish, and poultry	Limited red meat, processed meats, and sweets intake	• Primary and secondary prevention of CVD • Reduced risk of CVD mortality • Reduced risk of MI and stroke • Reduced risk of all-cause mortality	- More emphasis on nuts, fish, and olive oil than other diets - Less emphasis on dairy than the other diets
Healthy Vegetarian Eating Pattern ^{34,44,45}	Vegetables, fruits, wholegrains, legumes, soy products, nuts, low-fat dairy products, and seeds	All meats, poultry, and sea food	• Lower blood pressure • Lower LDL-C level • Reduced CVD risk	- More emphasis on soy products, legumes, and dairy products compared to other diets - Lean protein is entirely plant-based

CVD, cardiovascular disease; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; MI, myocardial infarction.

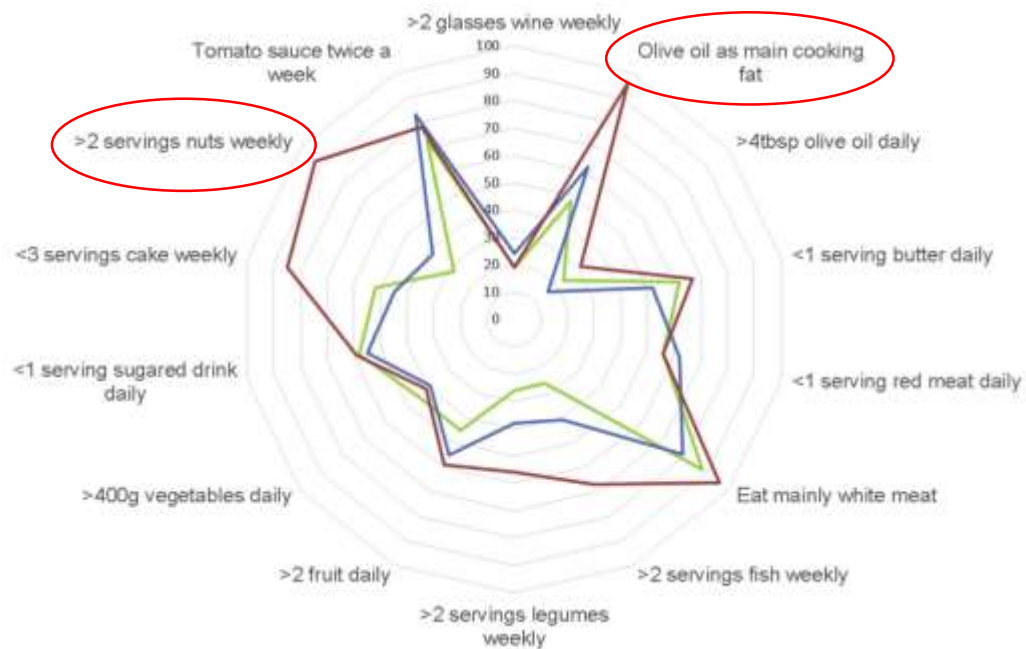


Una intervención con una Dieta Mediterránea tradicional
suplementada con Aceite de Oliva Virgen Extra y Frutos Secos
reduce en un 30% la incidencia de complicaciones cardiovasculares mayores

Randomized parallel-group pilot trial (Best foods for your heart)
comparing the effects of a Mediterranean Portfolio diet with a low
saturated fat diet on HIV dyslipidemia



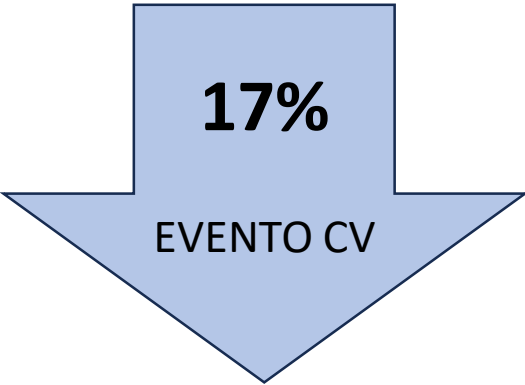
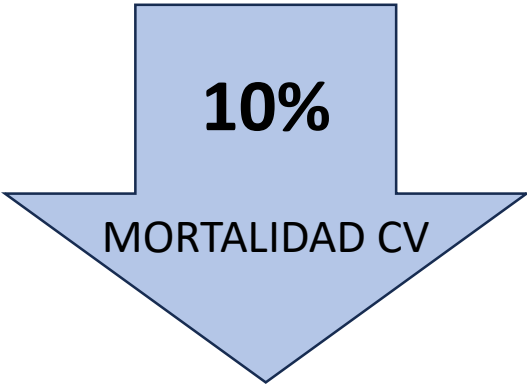
Características basales:
Edad media: 42,4 ± 6,8 años
Proporción de mujeres: 52%



DIFERENCIAS ESTADÍSTICAMENTE SIGNIFICATIVAS
A FAVOR DE LA DIETA MEDITERRÁNEA

↓LDL-COLESTEROL 19,3 mg/dl

↓TA SISTÓLICA 8 mmHg



HIV Infection Does Not Prevent the Metabolic Benefits of Diet-Induced Weight Loss in Women with Obesity

TABLE 1 Body composition and cardiometabolic variables before and after weight loss

	HIV– before	HIV– after	Percent difference	HIV+ before	HIV+ after	Percent difference
Body weight (kg)	113 ± 17	105 ± 6	−7.3 ± 0.1*	108 ± 5	100 ± 4	−7.7 ± 0.1*
BMI (kg/m²)	39.9 ± 2.2	36.9 ± 1.9	−7.1 ± 1.0*	39.1 ± 1.6	36.3 ± 1.5	−7.2 ± 0.8*
Fat-free mass (kg)	55.7 ± 3.0 ^B	54.8 ± 2.9 ^{A,B}	−1.7 ± 1.0 ^B	51.1 ± 2.0 ^B	48.9 ± 1.9 ^{A,B}	−4.4 ± 0.7 ^B
Appendicular fat-free mass (kg)	25.5 ± .9	25.4 ± 1.1*	−0.6 ± 2.4	25.2 ± 1.3	23.7 ± 1.1*, ^B	−5.8 ± 0.7 ^B
Fat mass (% body weight)	45.9 ± 2.4	44.0 ± 2.3	−4.4 ± 1.6*	49.7 ± 1.6	48.0 ± 1.4	−3.2 ± 0.8*
Total abdominal adipose tissue (cm³)	5052 ± 574	4815 ± 618	−6.4 ± 4.9*	5227 ± 428	4757 ± 461*	−7.4 ± 3.1*
Visceral adipose tissue (cm³)	1139 ± 187	1034 ± 183	−12 ± 4*	1164 ± 140	997 ± 137*	−14 ± 4*
VAT:TAT ratio	0.22 ± 0.03	0.22 ± 0.03	−5.1 ± 4.7*	0.24 ± 0.03	0.22 ± 0.03*	−7.1 ± 3.0*
IHTG content (%)	7.5 ± 2.4	5.4 ± 1.5	−16.8 ± 43.8*	4.6 ± 1.7	2.2 ± 1.0*	−26.3 ± 18.6*

Values are means ± SE.

* $P < 0.05$ for main effect of time. ^AValue is different from corresponding value at baseline, $P < 0.05$. ^BValue is different from corresponding value in other group, $P < .05$. VAT:TAT, visceral adipose tissue (VAT) area as percent of total abdominal adipose tissue (TAT) area; IHTG, intrahepatic triglyceride content; BP, blood pressure; FFA, free fatty acid; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.

HIV Infection Does Not Prevent the Metabolic Benefits of Diet-Induced Weight Loss in Women with Obesity

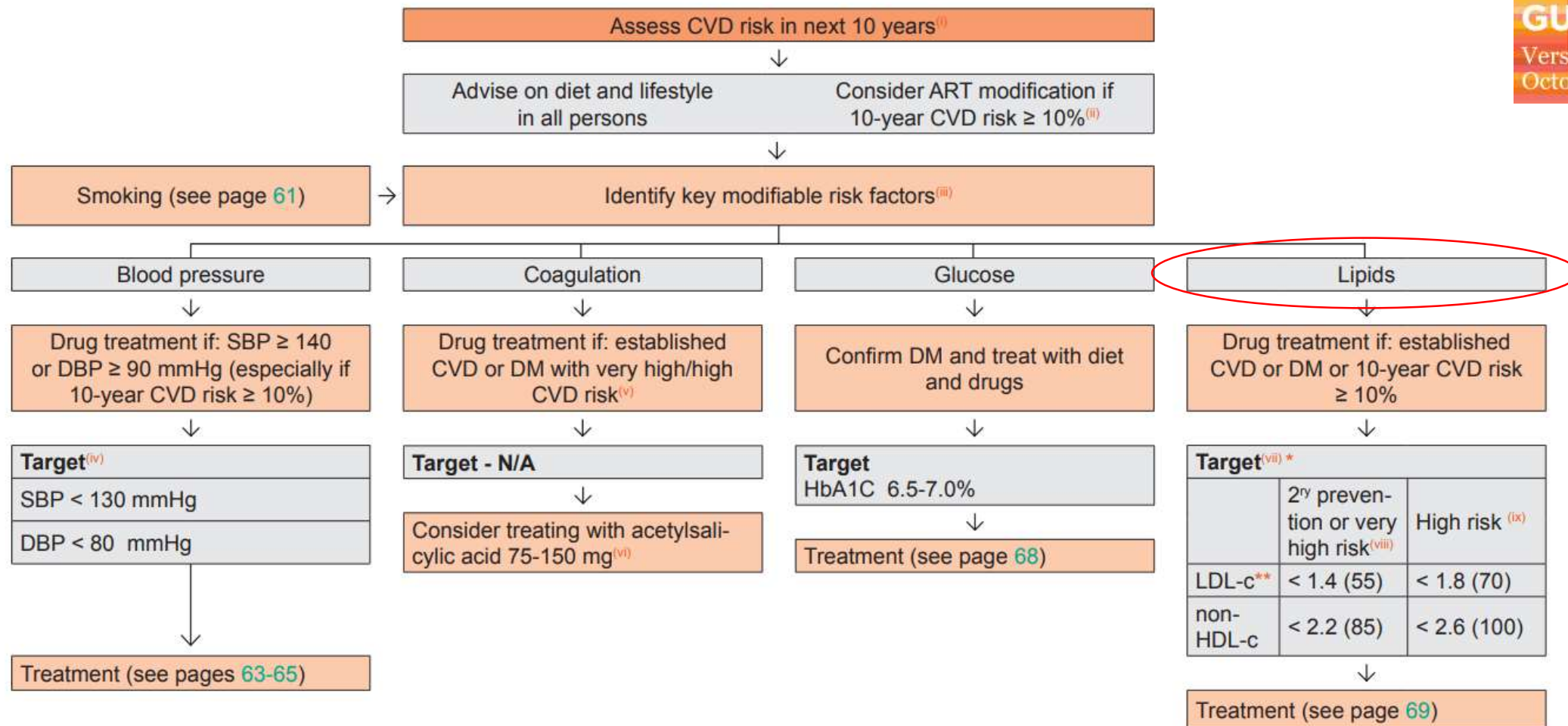
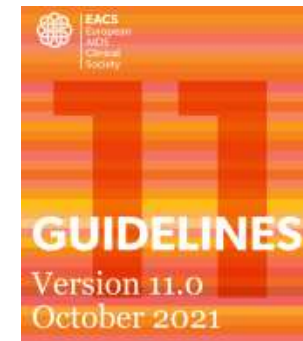
TABLE 1 Body composition and cardiometabolic variables before and after weight loss

	HIV– before	HIV– after	Percent difference	HIV+ before	HIV+ after	Percent difference	
COMPOSICIÓN CORPORAL	Body weight (kg)	113 ± 17	105 ± 6	−7.3 ± 0.1*	108 ± 5	100 ± 4	−7.7 ± 0.1*
	BMI (kg/m ²)	39.9 ± 2.2	36.9 ± 1.9	−7.1 ± 1.0*	39.1 ± 1.6	36.3 ± 1.5	−7.2 ± 0.8*
	Fat-free mass (kg)	55.7 ± 3.0 ^B	54.8 ± 2.9 ^{A,B}	−1.7 ± 1.0 ^B	51.1 ± 2.0 ^B	48.9 ± 1.9 ^{A,B}	−4.4 ± 0.7 ^B
	Appendicular fat-free mass (kg)	25.5±.9	25.4 ± 1.1*	−0.6 ± 2.4	25.2 ± 1.3	23.7 ± 1.1* ^B	−5.8 ± 0.7 ^B
	Fat mass (% body weight)	45.9 ± 2.4	44.0 ± 2.3	−4.4 ± 1.6*	49.7 ± 1.6	48.0 ± 1.4	−3.2 ± 0.8*
	Total abdominal adipose tissue (cm ³)	5052 ± 574	4815 ± 618	−6.4 ± 4.9*	5227 ± 428	4757 ± 461*	−7.4 ± 3.1*
	Visceral adipose tissue (cm ³)	1139 ± 187	1034 ± 183	−12 ± 4*	1164 ± 140	997 ± 137*	−14 ± 4*
	VAT:TAT ratio	0.22 ± 0.03	0.22 ± 0.03	−5.1 ± 4.7*	0.24 ± 0.03	0.22 ± 0.03*	−7.1 ± 3.0*
	IHTG content (%)	7.5 ± 2.4	5.4 ± 1.5	−16.8 ± 43.8*	4.6 ± 1.7	2.2 ± 1.0*	−26.3 ± 18.6*
	Systolic BP (mmHg)	126 ± 5	117 ± 6	−7 ± 4*	122 ± 3	118 ± 4	−4 ± 2*
Diastolic BP (mmHg)	76 ± 5	69 ± 5	−9 ± 3*	72 ± 3	69 ± 3	−4 ± 3*	
VARIABLES METABÓLCAS	Glucose (mg/dL)	91.5 ± 3.0	87.6 ± 2.5	−4.0 ± 3.3	94.1 ± 2.0	91.7 ± 1.6	−2.2 ± 2.0
	Insulin (μU/L)	18.3 ± 3.3	8.8 ± 2.6 ^{A,B}	−54.0 ± 7.3 ^B	16.6 ± 2.5	14.2 ± 1.9 ^B	−11.1 ± 10.5 ^B
	C-peptide (ng/mL)	3.2 ± 0.5	2.2 ± 0.4 ^{A,B}	−28.2 ± 9.4	2.8 ± 0.3	2.7 ± 0.2 ^B	−3.9 ± 6.6 ^B
	Leptin (μg/L)	39.0 ± 6.6	36.2 ± 6.3	−8.6 ± 11.8*	53.1 ± 4.5	39.8 ± 4.3	−20.4 ± 6.4*
	Hemoglobin A ^{1c} (%)	5.8 ± 0.2	5.3 ± 0.2	−7.9 ± 2.9	5.7 ± 0.1	5.6 ± 0.1	−3.2 ± 2.0
	FFA (μmol/mL)	550 ± 66	527 ± 85	−3.1 ± 7.9	661 ± 45	662 ± 58	−1.1 ± 8.4
	LDL-C (mg/dL)	111 ± 14	100 ± 7	−9 ± 5	103 ± 10	101 ± 12	−1 ± 4
	HDL-C (mg/dL)	43 ± 3	39 ± 3 ^A	−9 ± 3*	42 ± 2	39 ± 2 ^A	−7 ± 3*
Triglyceride (mg/dL)	128 ± 28	92 ± 28	−17 ± 15	112 ± 18	119 ± 22	12 ± 12	

Values are means ± SE.

* $P < 0.05$ for main effect of time. ^AValue is different from corresponding value at baseline, $P < 0.05$. ^BValue is different from corresponding value in other group, $P < .05$. VAT:TAT, visceral adipose tissue (VAT) area as percent of total abdominal adipose tissue (TAT) area; IHTG, intrahepatic triglyceride content; BP, blood pressure; FFA, free fatty acid; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol.

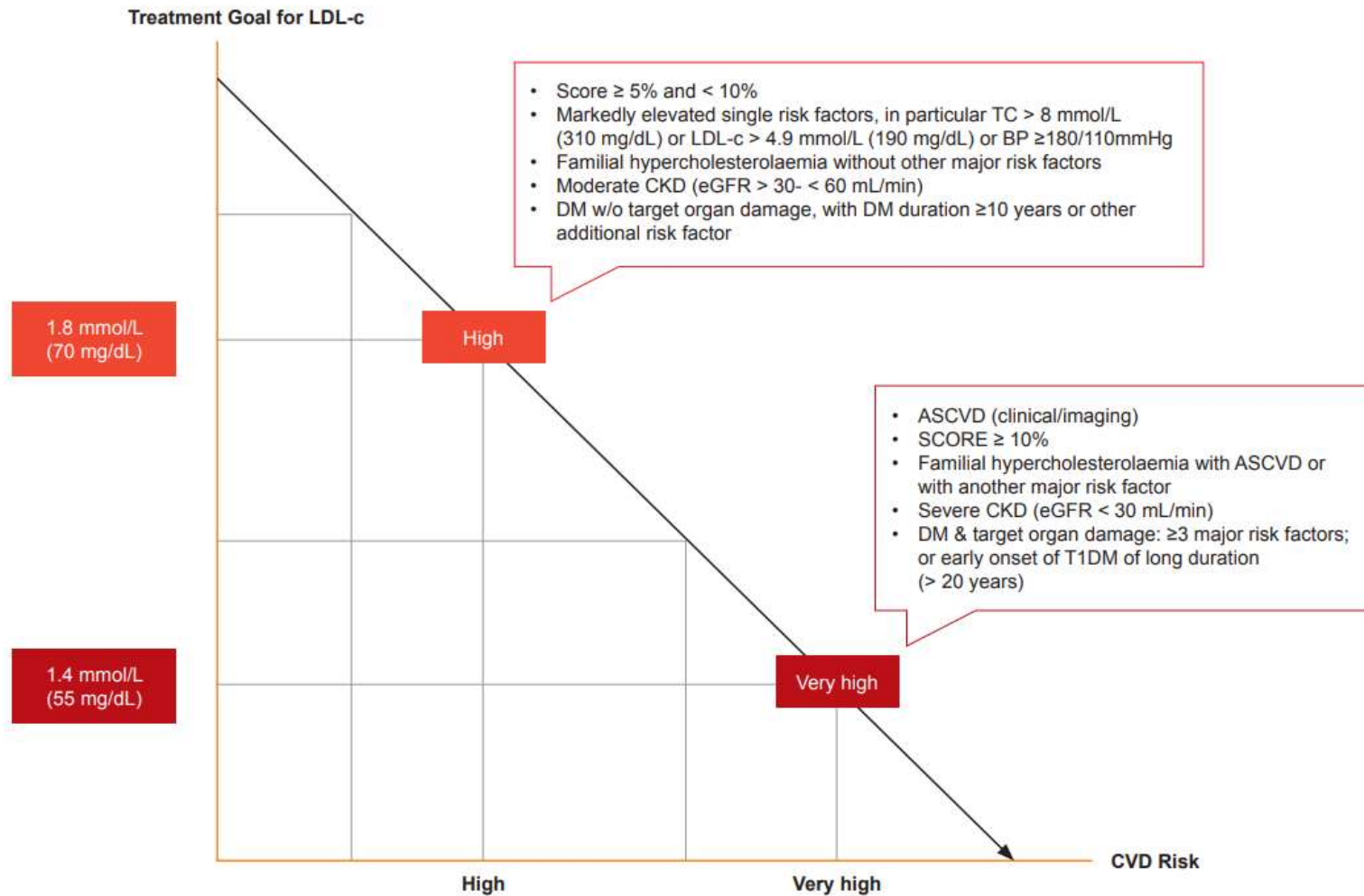
PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR



* Fasting or non-fasting samples may be used

** and $\geq 50\%$ reduction from baseline

OBJETIVOS LDL-C EN PACIENTES DE MUY ALTO Y ALTO RIESGO CV



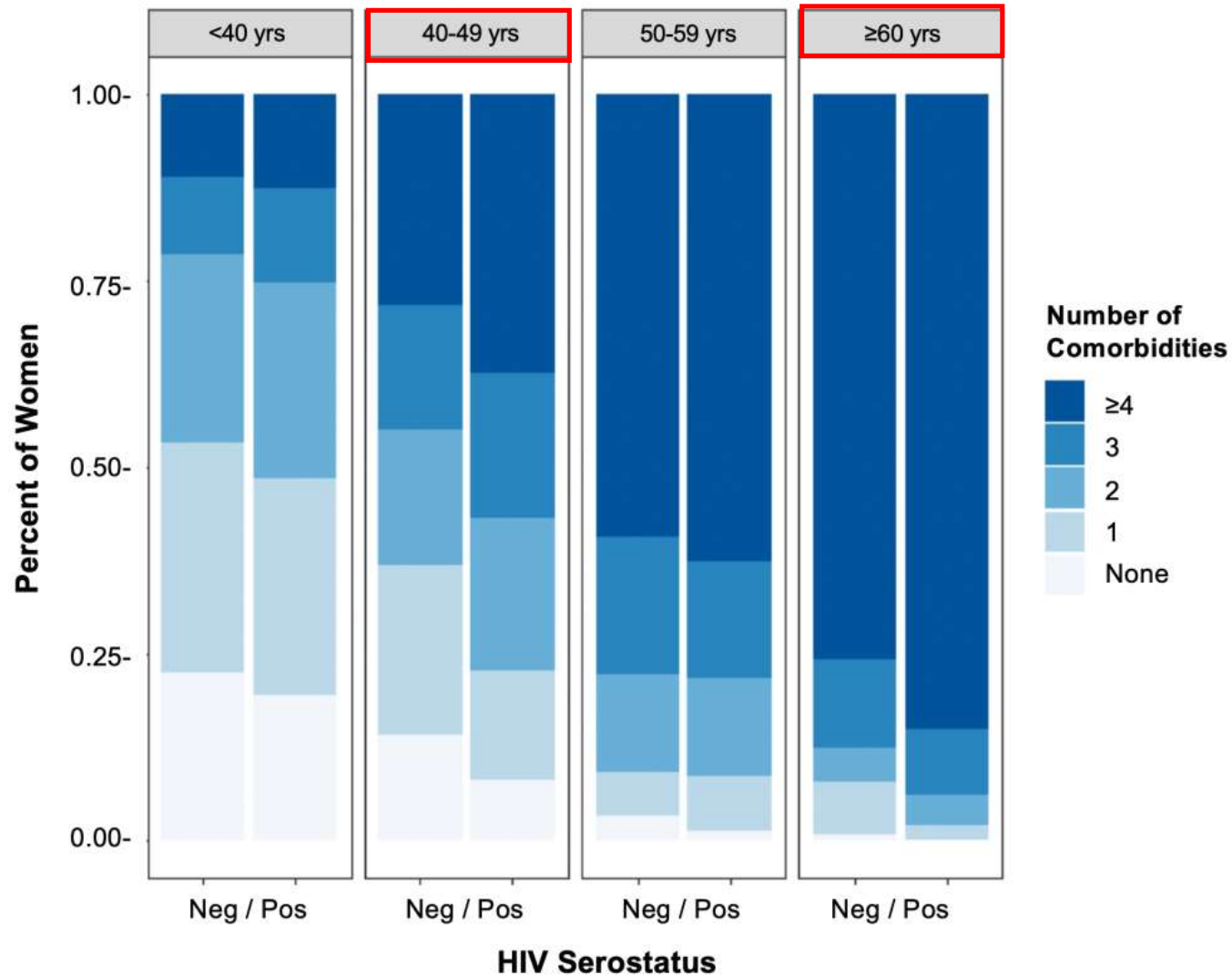
Moderate CVD risk:

Young persons (T1DM < 35 years; T2DM < 50 years) with DM duration < 10 years, without other risk factors. Calculated SCORE $> 1\%$ and $< 5\%$ for 10-year risk of fatal CVD/. LDL-c goal 2.6 mmol/L (100 mg/dL)

Low CVD risk:

Calculated SCORE $< 1\%$ for 10-year risk of fatal CVD. LDL-c goal 3.0 mmol/L (116 mg/dL)

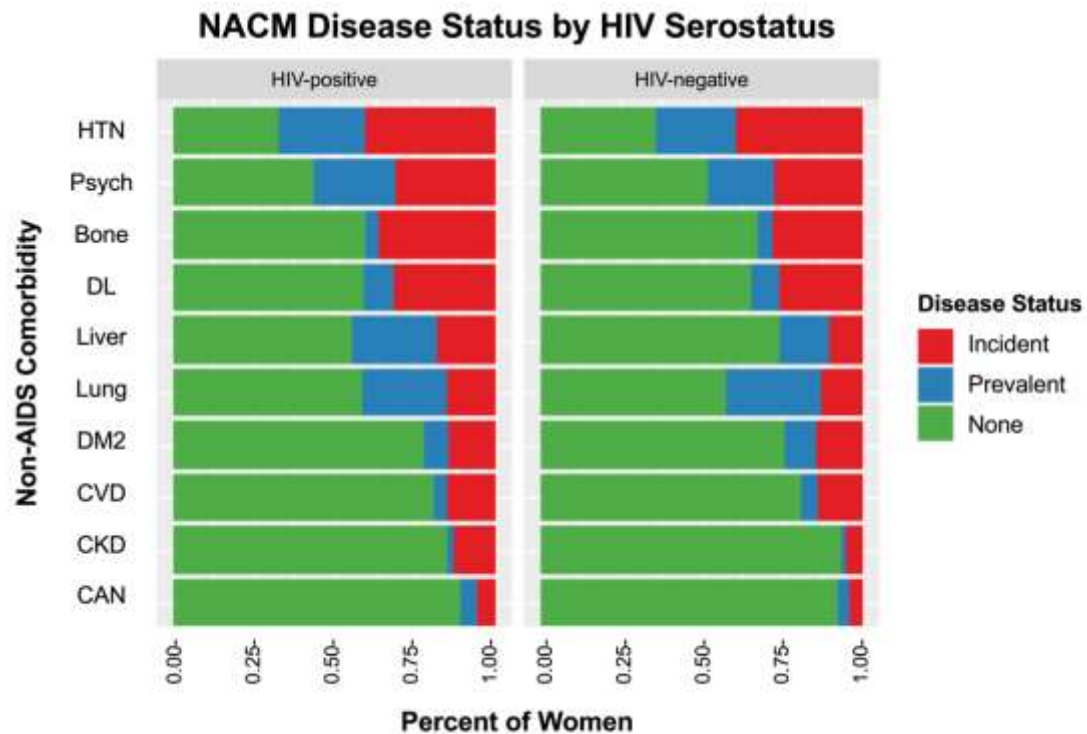
NACM Burden by HIV Serostatus and Age Group



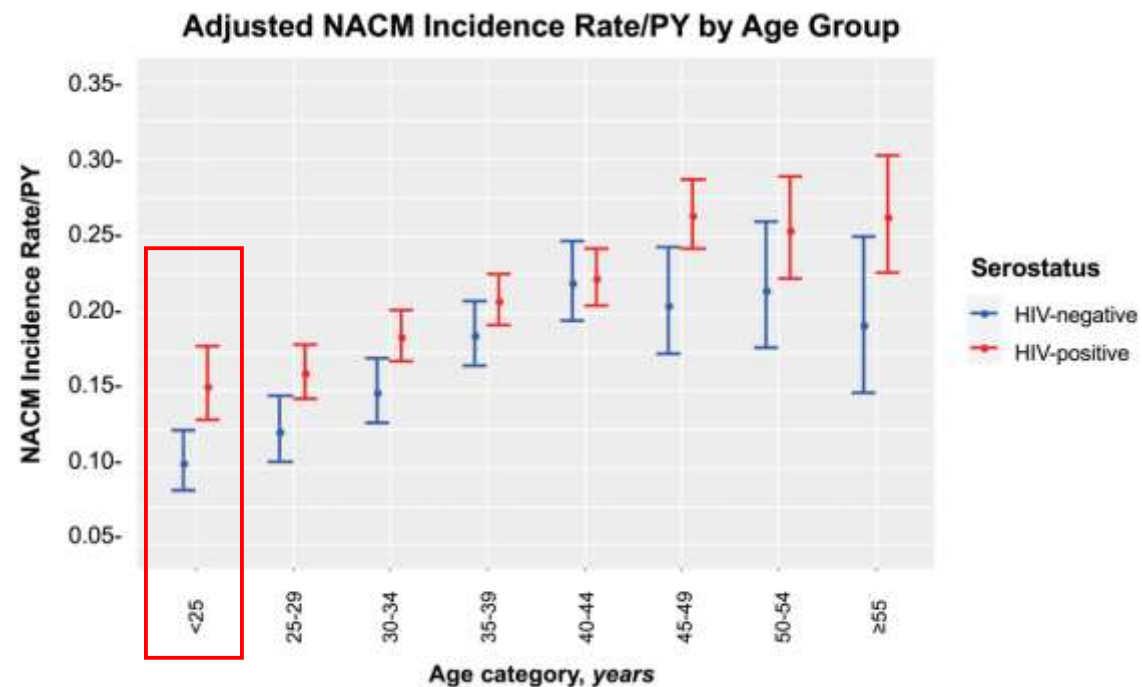
FACTORES RELACIONADOS	FACTORES NO RELACIONADOS
Mayor edad Raza blanca Obesidad Ingresos ≤ 22.364 euros Hábito tabáquico Cocaína/heroína	Recuento CD4 Tiempo desde inicio de tratamiento Supresión viral Excepción: USO RECIENTE ABACABIR

MAYOR PREVALENCIA EN MUJERES VIH:

1. Enfermedad psiquiátrica
2. Hepatopatía
3. Dislipemia
4. Enfermedad ósea
5. Enfermedad renal crónica
6. Cáncer no-VIH



Mayor prevalencia y mayor incidencia en mujeres HIV



El impacto del VIH en el desarrollo de comorbilidades parece mayor en las mujeres **más jóvenes**

Table 1. Estimated Mean Non-AIDS Comorbidity Burden at Last Observation in the Women’s Interagency HIV Study by HIV Serostatus, Age, Menopausal Status Adjusted for Race, Body Mass Index, and Smoking Status

		Estimated Mean NACM Burden (95% CI)				
Age	HIV Serostatus	Sample Size (Pre-, Peri-, Postmenopausal), n	Premenopausal (n = 923)	Perimenopausal (n = 411)	Postmenopausal (n = 1382)	P
<40 years	Women with HIV	241, 40, 32	1.89 (1.64, 2.13)	2.33 (1.79, 2.88)	2.48 (1.87, 3.09)	.0687
	Women without HIV	156 36, 12	1.66 (1.37, 1.95)	1.81 (1.23, 2.38)	2.70 (1.69, 3.71)	.0519
40–49 years	Women with HIV	318, 144, 235	2.56 (2.35, 2.77)	3.32 (3.03, 3.61)	3.57 (3.32, 3.81)	<.0001
	Women without HIV	160, 61, 60	2.06 (1.76, 2.35)	2.89 (2.44, 3.34)	3.32 (2.86, 3.77)	<.0001
50–59 years	Women with HIV	36, 97, 788	2.95 (2.38, 3.52)	3.56 (3.20, 3.92)	4.30 (4.15, 4.46)	<.0001
	Women without HIV	12, 33, 255	2.43 (1.46, 3.40)	3.09 (2.48, 3.69)	4.12 (3.89, 4.36)	.0008

Linear regression was performed for NACM burden with HIV serostatus, categorized age, menopausal status, and all interaction terms included in the model, as well as race, body mass index, and smoking status: age, *P* < .0001; HIV serostatus, *P* = .0083; menopausal status, *P* < .0001; race, *P* < .0001; body mass index, *P* < .0001; smoking status, *P* < .0001; age × HIV, *P* = .7275; age × menopausal status, *P* = .0722; menopausal status × HIV, *P* = .3522; HIV × age × menopausal status, *P* = .9580.

Abbreviations: HIV, human immunodeficiency virus; NACM, non-AIDS comorbidity.

Mayor carga de enfermedad en períodos de pre y perimenopausia