

Etapas del climaterio y función endotelial en mujeres de edad mediana

Climacteric stages and endothelial function in middle-aged women

Dra. Yanelkis Sariol Corrales,^I Dra.C. Daysi Navarro Despaigne,^I Dr. Reinel Álvarez Plasencia,^{II} Dra. Yamila de Armas Águila,^{III} Dra. Emma Domínguez Alonso,^I Dr. Marcos Dopazo Alonso^{II}

^IInstituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

^{II}Instituto de Cardiología y Cirugía Vascular. La Habana, Cuba.

^{III}Dirección Municipal de Salud del Cerro. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la disminución de los estrógenos durante el climaterio repercute negativamente en el endotelio vascular, y origina disfunción endotelial, cuyo significado clínico está aún por definir.

Objetivo: determinar la frecuencia de disfunción endotelial en las etapas del climaterio.

Métodos: estudio descriptivo transversal, en 133 mujeres de 40-59 años, sin factores de riesgo cardiovascular, seleccionadas en centros de los 3 niveles de atención del Sistema Nacional de Salud, entre mayo de 2012 y mayo de 2013. Se evaluó la función endotelial mediante la prueba de dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial, y su relación con etapas del climaterio. Se exploró la asociación entre variables utilizando pruebas no paramétricas (Kruskal-Wallis).

Resultados: en el 38 % de las mujeres se encontró disfunción endotelial, más frecuente en la etapa temprana de la posmenopausia respecto a la tardía y a la perimenopausia (45,0 vs. 27,5 vs. 27,5 % respectivamente [$p < 0,05$]).

Conclusiones: la disfunción endotelial es un evento frecuente en las mujeres de edad mediana aparentemente sanas, y al parecer, el descenso inicial de los estrógenos en los primeros años de la posmenopausia, tiene mayor impacto negativo en el endotelio vascular que el tiempo de exposición al hipoestrogenismo.

Palabras clave: disfunción endotelial, climaterio, menopausia, edad mediana.

ABSTRACT

Introduction: estrogen reduction during the climacteric has a negative effect on the vascular endothelium and causes endothelial dysfunction, whose clinical significance is still to be defined.

Objective: determine the frequency of endothelial dysfunction in the different stages of climacteric.

Methods: a descriptive cross-sectional study was conducted of 133 women aged 40-59 with no cardiovascular risk factors, selected from institutions of the three health care levels within the National Health System from May 2012 to May 2013. Endothelial function was evaluated using the brachial artery flow-mediated dilation test and its association with climacteric stages. The relationship between variables was analyzed using non-parametric tests (Kruskal-Wallis).

Results: 38 % of the women had endothelial dysfunction, which was more common in the early stage of post-menopause than in the late stage and in perimenopause (45.0 vs. 27.5 vs. 27.5 %, respectively [$p < 0.05$]).

Conclusions: endothelial dysfunction is a common event among seemingly healthy middle-aged women. It seems that the initial reduction in estrogens in the first years of post-menopause has a greater negative impact on the vascular endothelium than the time of exposure to hypoestrogenism.

Key words: endothelial dysfunction, climacteric, menopause, middle age.

INTRODUCCIÓN

El climaterio es el periodo que precede, acompaña y sigue a la retirada definitiva de la menstruación, que recibe el nombre de menopausia, y se traduce clínicamente como la pérdida de la función reproductiva de los ovarios.¹

El climaterio se ha dividido en dos etapas: la perimenopausia (desde el inicio de los síntomas climatéricos hasta la menopausia) y la posmenopausia (etapa que en nuestro medio se extiende desde la menopausia hasta los 64 años, y que a su vez, se subdivide en etapa temprana, que se refiere a los 5 primeros años de posmenopausia; y la etapa tardía, desde 5 años después de la menopausia, hasta los 64 años).²

El déficit estrogénico presente desde la peri a la posmenopausia parece tener una influencia negativa en el endotelio vascular, y causa disfunción endotelial (DE),³⁻⁶ la cual se ha definido como un desequilibrio en la biodisponibilidad de sustancias activas de origen endotelial, que predispone la inflamación, vasoconstricción y el incremento de la permeabilidad vascular, lo cual puede mediar el desarrollo y la expresión clínica de aterosclerosis.⁷⁻¹⁵ La enfermedad cardiovascular aterosclerótica constituye la primera causa de muerte en la mujer en Cuba y el mundo.^{7,8,10,16-18}

Estudios en Cuba han permitido identificar la influencia de las diferentes etapas del climaterio en la salud ósea, en la esfera sexual, en los niveles de tensión arterial, así como en la composición corporal.¹⁹⁻²² Por otra parte, se reporta la presencia de DE en mujeres con afecciones miocárdicas,²³⁻²⁷ lo que no justifica el efecto primario del hypoestrogenismo sobre el endotelio. Por tal motivo se consideró pertinente

identificar el efecto de las diferentes etapas del climaterio sobre el endotelio en mujeres, aparentemente sanas, en etapa de climaterio.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo transversal, que incluyó 133 mujeres de 40-59 años sin factores de riesgo cardiovascular, seleccionadas en la atención primaria (Policlínico "Héroes del Moncada"), en la consulta de climaterio del Hospital "Ramón González Coro", y en la Clínica de climaterio y osteoporosis del INEN, entre mayo de 2012 y mayo de 2013, a partir de 500 mujeres que asistieron a las consultas de climaterio del INEN y del Hospital "Ramón González Coro" en 1 año, y teniendo en cuenta una frecuencia de enfermedades cardiovasculares en la mujer de 25 %.²⁸

La pesquisa a las mujeres en la atención primaria se llevó a cabo por parte del médico y la enfermera de sus respectivos consultorios, y enviada a las consultas de climaterio antes mencionadas.

Se evaluó la función endotelial (FE) mediante la prueba de dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial (FMD). Se incluyeron mujeres climatéricas con edades entre 40 y 59 años, supuestamente sanas. Se excluyeron aquellas con menopausia quirúrgica, uso previo de terapia hormonal de reemplazo y presencia de factores de riesgo cardiovascular como: obesidad, hipertensión arterial (HTA), hábito de fumar, hipercolesterolemia (colesterol > 6,2 mmol/L) e hipertrigliceridemia (triglicéridos > 2,2 mmol/L).

La prueba FMD se realizó en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV), se utilizó un equipo ultrasonográfico multiuso de alta resolución (ALOKA L-10), y se midió el diámetro de la arteria braquial antes y después de un incremento del estrés inducido por hiperemia reactiva, método que para el diagnóstico de DE presenta una sensibilidad de 71 %, especificidad del 81 % y valor predictivo positivo de 95 %.^{7,11-15}

Se calculó la dilatación mediada por el flujo (FMD)= diámetro endotelial después de retirar el esfigmomanómetro del antebrazo (LBDH)- diámetro de la luz endotelial basal (LBB, que se calculó promediando 5 mediciones en distintos lugares de la luz endotelial basal) por 100, y se consideró DE cuando la FMD fue menor del 5 %.^{8,11}

Las mujeres fueron distribuidas en 2 subgrupos; uno, con DE, y otro con FE normal. Para comparar las FMD en los 2 grupos se utilizó el *test de student*. Se establecieron diferencias entre las variables en ambos grupos, y se determinó mediana y amplitud intercuartil para las variables cuantitativas, así como distribuciones de frecuencia (cualitativas). Para identificar la asociación entre variables se utilizó la prueba Kruskal-Wallis para comparar las 3 etapas del climaterio. Se utilizó la prueba chi cuadrado para evaluar la significación estadística de la posible asociación, y se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$.

La investigación fue aprobada por el Comité de Ética del INEN, y a cada mujer se le solicitó consentimiento informado para su participación en el estudio, respetando su voluntariedad y guardando la confidencialidad de los datos.

RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se muestran las principales características del grupo de estudio. Nótese que predominaron las mujeres con edades entre 45 y 49 años, con la piel blanca y escolaridad universitaria.

En cuanto a la distribución de las mujeres según la etapa del climaterio, el 46,6 % estaba en la perimenopausia y el 53,4 % en la posmenopausia, de las cuales se encontraban en etapa temprana y tardía el 56,8 y 43,2 % respectivamente ([tabla 2](#)).

Tabla 1. Descripción de la muestra según variables de persona

Variables generales		n= 33	
Edad actual (en años)		N	%
40-44		20	15,0
45-49		45	33,9
50-54		41	30,8
55-59		27	20,3
Color de la piel			
Blanca		81	60,9
Negra		19	14,3
Mestiza		33	24,8
Escolaridad			
Primaria		1	0,7
Secundaria		7	5,3
Técnico medio		25	18,8
Preuniversitario		33	24,8
Universitario		67	50,4

Tabla 2. Distribución de las mujeres según etapas del climaterio

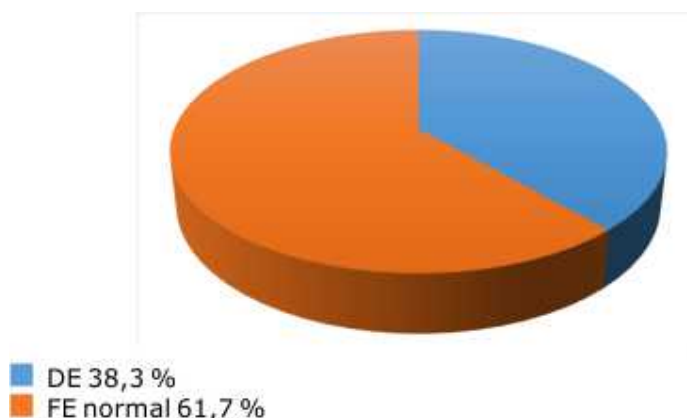
Etapas del climaterio		N	%
Perimenopausia		62	46,6
Posmenopausia (n= 71)	Etapa temprana *	42	31,6
	Etapa tardía**	29	21,8
Total		133	100

* Primeros 5 años de la posmenopausia,

** siguientes años hasta los 64 años.

El 38,3 % tuvieron DE, y mostraron un promedio de dilatación dependiente del endotelio de $1,81 \pm 1,57$. Aquellas con FE normal (61,7 %), tuvieron una respuesta vasodilatadora promedio de $10,49 \pm 4,92$ ($p < 0,05$), como se muestra en la [figura 1](#).

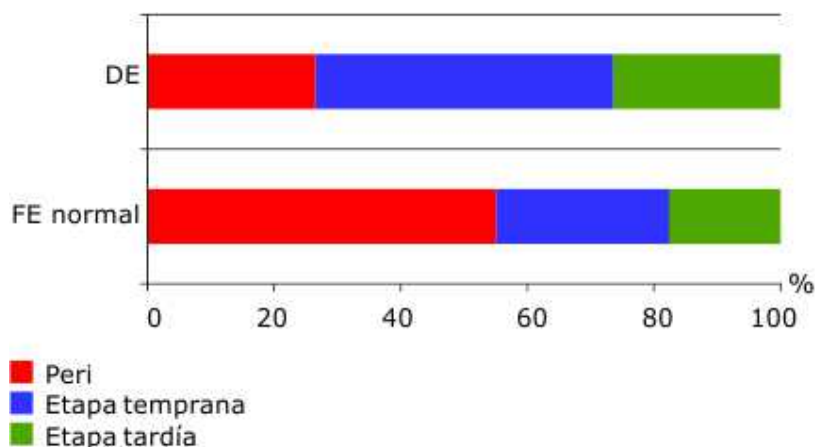
De las 51 mujeres que presentaron DE, 37 estaban en posmenopausia (72,5 %) y 14 en perimenopausia (27,4 %; $p = 0,001$). Se observó, además, que del total de mujeres con FE normal, el 58,5 % eran perimenopáusicas y el 41,5 posmenopáusicas.



FE: función endotelial, DE: disfunción endotelial.

Fig. 1. Distribución de las mujeres según características de la función endotelial (FE).

En la [figura 2](#) se muestran las características de la FE según las etapas del climaterio. Se observó que con el avance de la peri a la posmenopausia tardía disminuyó el por ciento de mujeres con FE normal (58,5 vs. 23,2 vs. 18,3 % respectivamente). Existió un aumento de la frecuencia de DE en la etapa temprana de la posmenopausia, con disminución en la etapa tardía de la posmenopausia (27,5 vs. 45,0 vs. 27,5 % respectivamente; $p = 0,001$).



FE: función endotelial, DE: disfunción endotelial.

Fig. 2. Características de la función endotelial (FE) según las etapas del climaterio.

Según por cientos de FMD en las diferentes etapas del climaterio, se aprecia que las mujeres en perimenopausia tuvieron 7,7 % de dilatación, y aquellas en posmenopausia 4,7 % de dilatación ($p = 0,01$). Durante la etapa tardía de la posmenopausia existió un aumento en la respuesta vasodilatadora respecto a la etapa temprana (5,7 vs. 4,6 % respectivamente).

DISCUSIÓN

Al analizar los datos derivados de este estudio es importante destacar que el 38,3 % de las pacientes estudiadas tuvieron una DE, resultado cuya magnitud no es posible definir, toda vez que al revisar la literatura nacional e internacional no se encontraron muchos trabajos que reflejaran la frecuencia de DE en mujeres de edad mediana supuestamente sanas, pues, en su mayoría, tratan la presencia de DE en mujeres con angina microvascular, con lesión arterial coronaria, o con alteración en la perfusión miocárdica.²³⁻²⁷ *Kaźmierski* y otros,²³ estudiaron 65 mujeres con una edad promedio similar a la de nuestro grupo de estudio, y utilizaron igual método para medir la dilatación dependiente del flujo de la arteria braquial, una respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio menor, en el grupo con lesión coronaria respecto al grupo sin lesión coronaria ($6,53 \pm 0,98$ vs. $7,89 \pm 0,85$; $p < 0,001$).

En el Estudio Nacional de Salud Femenina (*SWAN*, por sus siglas en inglés), estudio multicéntrico, multiétnico, prospectivo observacional de mujeres inicialmente premenopáusicas con un seguimiento de hasta 10 años a partir de 2009, diseñado específicamente para evaluar los cambios en la salud que ocurren durante la transición a la menopausia,²⁷ se encontró que las mujeres posmenopáusicas tenían una FE alterada, lo cual concuerda con nuestros resultados. *Bechlioulis* y otros,²⁹ reportaron valores de FMD significativamente menores en mujeres en etapa temprana de posmenopausia, respecto a las premenopáusicas ($5,43 \pm 2,53$ vs. $8,74 \pm 3,17$ %; $p < 0,001$); y *Maeda* y otros,²⁵ en 151 mujeres en edad mediana, distribuidas como premenopáusicas, menopáusicas y posmenopáusicas, reportaron valores de FMD significativamente inferiores en la posmenopausia, respecto al resto de las etapas, resultados estos —en general— similares a los nuestros.

Moreau y otros²⁶ evaluaron 132 mujeres sanas con edades entre 22 y 70 años, y las clasificaron en etapa premenopáusica, perimenopausia temprana, perimenopausia tardía, posmenopausia temprana y tardía, respectivamente. Reportaron FMD de $9,9 \pm 2,1$ % en mujeres premenopáusicas, en perimenopausia temprana de $8,2 \pm 2,5$ %, en perimenopausia tardía de $6,5 \pm 1,9$ %, en posmenopausia temprana $5,5 \pm 1,9$ % y en posmenopausia tardía $4,7 \pm 1,7$ ($p = 0,001$); o sea, que a medida que las mujeres transitaban por las diferentes etapas del climaterio, se iba deteriorando la FE.

Aunque no determinamos niveles plasmáticos de estradiol, lo antes expuesto y nuestros resultados, sugieren que el hipoestrogenismo posmenopausia debe estar implicado en el daño endotelial. El *SWAN Heart*³⁰ es otro estudio que avala el papel del hipoestrogenismo sobre el sistema cardiovascular, y reportó que, conforme las mujeres evolucionaron hacia la menopausia y las concentraciones de estradiol disminuyeron, el diámetro de la adventicia aumentó, y argumentaron que estos cambios en la estructura arterial estuvieron relacionados con deterioro de la FE.

Kalantaridou y otros³¹ también encontraron disminución de la dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial en mujeres con menopausia prematura (< 40 años de edad), lo cual indirectamente confirma el efecto protagónico del hipoestrogenismo en el daño vascular.

Un aspecto interesante de nuestros resultados fue la mayor frecuencia de DE en las mujeres que se encontraban en la etapa temprana de la posmenopausia (primeros 5 años), respecto a las que se encontraban en la etapa tardía, ya que —teóricamente y por resultados de otros investigadores— se esperaría que a mayor tiempo de exposición al déficit estrogénico, debería existir mayor frecuencia de DE. Si bien no se tiene explicación cierta para este resultado, es plausible plantear que,

al igual que ocurre con los síntomas vasomotores y el contenido mineral del hueso, los primeros 5 años de la posmenopausia serían la etapa más crítica del climaterio, y con posterioridad, el ajuste y adaptación al hipoestrogenismo sería menos lesivo.^{2,19,22} Criterio similar plantean *Moreau* y otros,²⁶ cuando al analizar el subgrupo de mujeres entre 50 y 59 años, encontraron valores menores de FMD en las mujeres en perimenopausia tardía y posmenopausia temprana y tardía, respecto a las que se encontraban en perimenopausia temprana, y concluyeron que la perimenopausia constituye un período o ventana crítica para cambios adversos en el endotelio vascular. *Leuzzi* y otros³² también plantean que la posmenopausia temprana constituye un factor de riesgo cardiovascular *per se*, en adición a los tradicionales factores de riesgo cardiovascular.

En conclusión, los resultados de esta investigación muestran que la DE es un evento frecuente en las mujeres en etapa de climaterio aparentemente sanas, y sugieren que la transición a la menopausia constituye una etapa de grandes y diversos cambios vasculares, cuyo significado clínico está por definir. Al parecer, el descenso inicial de los estrógenos en los primeros años de la posmenopausia, tiene mayor impacto negativo en el endotelio vascular, que el tiempo de exposición al hipoestrogenismo, hipótesis que está por confirmar.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Capote MI, Segredo AM, Gómez O. Climaterio y menopausia. *Rev Cubana Med Gen Integr.* 2011;27(4):543-57.
2. Sarduy M, Lugones M. II Consenso Cubano de Climaterio y Menopausia. Capítulo 1. La Habana: CIMEQ; 2007. p. 15.
3. Dessapt AL, Gourdy P. Menopause and cardiovascular risk. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2012;41(7):13-9.
4. Matthews K, Sutton-Tyrrell K. ¿Qué hay de nuevo acerca de la menopausia y el riesgo cardiovascular? *Revista del Climaterio.* 2011;14(81):80-4.
5. Mendelsohn ME. Efectos de los estrógenos en el sistema cardiovascular. *Revista del Climaterio.* 2010;13(74):56-60.
6. Hernández M, Blanco O. Los estrógenos como protectores cardiovasculares. *Medicentro Electrónica.* 2012;16(3):148-53.
7. Simón A, Castro A, Kaski J. Avances en el conocimiento de la disfunción endotelial y su aplicación en la práctica clínica. *Rev Cubana Med.* 2001;40(3):212-22.
8. Badimón L, Martínez-González J. Disfunción endotelial: Actualización y futuro del óxido nítrico en el tratamiento de la enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol Supl.* 2006;6(1):21-30.
9. Zaragoza C, Márquez S, Saura M. Endothelial mechanosensors of shear stress as regulators of atherogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2012;23(5):446-52.
10. Sánchez C, Peiró C, Rodríguez-Mañas L. Disfunción endotelial asociada al envejecimiento vascular humano. *Clínica Invest Arterioscler.* 2011;23(3):135-9.

11. García D, García R, García J, Concepción A, Peix A. Diagnóstico preclínico de la aterosclerosis: función endotelial. *Rev Cubana Med.* 2003;42(1):58-63.
12. Hashimoto M, Miyamoto Y, Matsuda Y, Akita H. New Methods to Evaluate Endothelial Function: Non-invasive Method of Evaluating Endothelial Function in Humans. *J Pharmacol Sci.* 2003;93(4):405-8.
13. Markos F, Ruane O'Hora T, Noble MI. What is the mechanism of flow-mediated arterial dilatation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2013;40(8):489-94.
14. Rossi R, Nuzzo A, Origliani G, Modena M. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in post-menopausal women. *J Am Col Cardiol.* 2008;51(10):997-1002.
15. Poredos P, Jezovnik MK. Testing endothelial function and its clinical relevance. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(1):1-8.
16. Sánchez M, Granero R, Pompini G. Epidemiología de la enfermedad cardiovascular en la mujer. *Enfermedad cardiovascular en la mujer: prevención, diagnóstico y tratamiento.* Caracas: Editorial 2 Mundos C.A.; 2011. p. 25-30.
17. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;121(7):46-215.
18. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de salud 2012 [homepage en Internet]; La Habana, Minsap, 2012 [citado 3 de marzo de 2013]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2013/04/anuario_2012.pdf
19. Navarro D, Céspedes I, Díaz C. Estilos de vida y salud ósea en mujeres de edad mediana. *Rev Cubana Endocrinol [serie en Internet].* 2008 [citado 6 de marzo de 2012];19(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532008000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
20. Santana F, Navarro D, Padrón R, Cabrera M. Efectos de la menopausia sobre los niveles de prolactina en mujeres con hiperprolactinemia. *Rev Cubana Endocrinol [serie en Internet].* 2007 [citado 6 de marzo de 2012];18(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532007000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
21. Taddei S. La presión arterial en el envejecimiento y la menopausia. *Rev Climaterio.* 2010;13(74):79-84.
22. Navarro D. Hormonas del eje hipotálamo-hipófisis gonadal y síndrome climatérico. *Rev Cubana Endocrinol [serie en Internet].* 2007 [citado 6 de marzo de 2012];18(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532007000300003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
23. Kaźmierski M, Michalewska-Włodarczyk A, Krzych LJ. Intima-media thickness and flow-mediated dilatation in the diagnosis of coronary artery disease in perimenopausal women. *Pol Arch Med Wewn.* 2010;120(5):181-8.

24. Valdés A, Sixto S. Angina microvascular en mujeres posmenopáusicas. *Medisur*. 2011;9(5):443-51.
25. Maeda M, Nakamura C, Uchigaki A, Yuba K, Utsumi M, Siba M, et al. Effects of aging and menopause on women's vascular systems. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi*. 2011;48(2):158-62.
26. Moreau KL, Hildreth KL, Meditz AL, Deane KD, Kohrt WM. Endothelial function is impaired across the stages of the menopause transition in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(12):4692-700.
27. Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz CN. Women and ischemic heart disease: Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(17):1561-75.
28. Eluf OO, Willerson N, Mendes J. Interaoes entre estrogénios e endotélio. *Endotélio e doenças cardiovasculares*. Brasília: Editorial Atheneu; 2003. p. 281-96.
29. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, Chatzikyriakidou A, Calis KA, Makrigiannakis A, et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flashes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(3):1199-206.
30. Wildman RP, Colvin AB, Powell LH, Matthews KA, Everson-Rose SA, Hollenberg S, et al. Associations of endogenous sex hormones with the vasculature in menopausal women: The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Menopause*. 2008;15(3):414-21.
31. Kalantaridou SN, Naka KK, Papanikolaou E. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(8):3907-13.
32. Leuzzi C, Marzullo R, Modena MG. Is menopause a risk factor for ischemic heart disease in women? *G Ital Cardiol*. 2012;13(6):401-6.

Recibido: 22 de julio de 2014.

Aprobado: 29 de octubre de 2014.

Yanelkis Sariol Corrales. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba. Correo electrónico: yanelkis@infomed.sld.cu