

Perimenopausia y riesgo cardiovascular

Perimenopause and cardiovascular risk

MsC. Lissetti Padró Suárez ¹ y MsC. Antonio Ángel Pelegrín Martínez ²

¹ Especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia. Máster en Atención Integral a la Mujer. Instructora. Hospital Provincial Ginecoobstétrico "Mariana Grajales Coello", Santiago de Cuba, Cuba.

² Especialista de I Grado en Medicina General Integral y en Cardiología. Máster en Urgencias Médicas. Instructor. Investigador Agregado. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

En la mujer, el fenómeno conocido como menopausia ocurre entre los 45 - 55 años de edad y viene determinado por una insuficiencia folicular ovárica. La incidencia y prevalencia de la enfermedad cardiovascular es superior en el hombre que en la mujer (en una relación de 3:1) hasta después que esta experimenta la fase menopáusica. Posteriormente la diferencia se atenúa por un incremento casi exponencial de esa cardiopatía en las féminas hasta igualar su presencia en los ancianos de 75 años y superarla en los de 85; por tanto, parece probable que el déficit hormonal originado por el fallo ovárico influye de forma determinante en ese proceso, sobre todo cuando la menstruación cesa precozmente con carácter definitivo.

Palabras clave: mujer, menopausia, menstruación, enfermedad cardiovascular.

ABSTRACT

The phenomenon known as menopause takes place in the woman between 45-55 years and is determined by a follicular ovarian failure. The incidence and prevalence of the cardiovascular disease are higher in man than in woman (in a relationship of 3:1) until the stage her menopause begins. Later on the difference decreases by an almost exponential increase of that cardiopathy in the females until equalling its presence in the 75 year-old men and exceeding it in those of 85; therefore, it seems probable that the hormonal deficit caused by the ovarian failure influences in a decisive way in that process, mainly when the menstruation has an early and definitive end.

Key words: woman, menopause, menstruation, cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye la causa de muerte más frecuente en todo el mundo. De hecho, en Europa, 55 % de los fallecimientos de mujeres se deben a esta entidad clínica, en comparación con 43 % en los varones. Durante los últimos 40 años, en los países occidentales, la mortalidad por ECV ha disminuido de manera continua, según la edad; sin embargo, esta reducción ha sido menor en el sexo femenino.¹

Por otra parte, con el aumento de la esperanza de vida, especialmente en las féminas, se ha incrementado de manera acelerada la proporción de mujeres con ECV. Las repercusiones que esta situación tiene en la salud pública no solo están relacionadas con la tasa de mortalidad, pues los avances de la medicina permiten que muchas sobrevivan durante más tiempo con la afección, sino también con la expansión de la población femenina en riesgo (casi 38,2 millones de mujeres tan solo en los Estados Unidos). A medida que la esperanza de vida continúe aumentando y las economías vayan siendo más industrializadas, la cantidad de mujeres con ECV y su repercusión en la economía global continuarán aumentando.²

Uno de los motivos de preocupación en cuanto al tratamiento de las afectadas con ECV es el empleo subóptimo que se aprecia en el uso de la revascularización y los tratamientos apropiados.

Entre los 45 y 55 años de edad tiene lugar en la mujer el "fenómeno" conocido como menopausia, el cual se encuentra determinado por una insuficiencia folicular ovárica. El cese definitivo de las menstruaciones representa, en realidad, un hecho en el contexto de un largo período que se denomina climaterio.

La menopausia solo puede establecerse retrospectivamente, cuando hayan transcurrido 9 meses consecutivos de amenorrea. En este punto, la insuficiencia ovárica, con reducción de la producción de 17 β estradiol, es ya un suceso definitivo. Los síntomas y las consecuencias clínicas asociadas a la menopausia son variadas: a corto plazo, aparecen, sobre todo, síntomas vasomotores y alteraciones tróficas del tracto genital; y a más largo plazo, toman "protagonismo" la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular.

En este mismo sentido, con la menopausia, e independientemente de la edad, se producen cambios desfavorables en varios parámetros del "perfil de riesgo cardiovascular". Ya en la década de los 90 del pasado siglo, algunos ensayos clínicos, bien diseñados, demostraron que el tratamiento hormonal (TH) previene o revierte dichos cambios y todo señalaba hacia la potencialidad de un efecto preventivo de la TH en la enfermedad cardiovascular.²

Asimismo, la investigación básica sugería un efecto protector de los estrógenos en la génesis, evolución y complicación de la placa de ateroma y en la función endotelial. En este contexto, varios estudios de cohortes y casos y controles comunicaron menor riesgo de accidente cardiovascular en mujeres con menopausia más tardía y en las que empleaban TH respecto a aquellas con menopausia precoz.³⁻⁶

Los ensayos clínicos aleatorios, a doble ciego y controlados por placebo, efectuados en la siguiente década, no demostraron reducción de los accidentes cardiovasculares con el uso de la terapia hormonal; incluso, se halló un incremento de riesgo en el primer año de terapia y un aumento de accidente cerebrovascular. Este mismo hallazgo se corroboró en

grandes estudios aleatorios y a doble ciego, realizados en mujeres con edades promedio de 60-63 años, sin cardiopatía previa o con ella.⁷

El desconcierto producido fue grande en los ciudadanos y en los medios de comunicación social, todo lo cual contribuyó a la drástica reducción de la prescripción y el uso de la terapia hormonal. Sin embargo, desde el punto de vista científico, la discordancia entre los hallazgos esperados y los observados resulta muy "intrigante", por lo que surgieron diversas hipótesis plausibles que, no obstante, no han sido debidamente contrastadas. El tema es de gran relevancia y las evidencias de calidad deben analizarse profundamente, por lo que resulta conveniente revisar la información existente sobre el efecto de la TH en la enfermedad cardiovascular.

PERIMENOPAUSIA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Hay numerosos obstáculos para la salud cardiovascular en las mujeres. Entre estos ha tenido especial importancia la confusión derivada de los mensajes contradictorios difundidos por los medios de comunicación, así como la tendencia de las propias féminas a subestimar el problema. Los encargados de establecer políticas sanitarias, los profesionales de la salud y, principalmente, las propias pacientes tienen una importante función que desempeñar para conseguir optimizar la consecución de las medidas óptimas de prevención primaria y secundaria.⁵

El final de la vida reproductora de la mujer se conoce como perimenopausia o climaterio, pudiendo considerarse ambos términos como sinónimos. La menopausia es el cese permanente de las menstruaciones que resulta de la pérdida de actividad folicular ovárica, o sea, constituye la última regla y suele ocurrir aproximadamente a los 50 años de edad, mientras que la perimenopausia (climaterio) es definida como el periodo inmediatamente anterior a la menopausia (cuando comienzan las manifestaciones endocrinológicas, biológicas y clínicas indicativas de que se aproxima la menopausia), como mínimo el primer año siguiente a la menopausia. Finalmente, la posmenopausia establecida es el período que comienza a partir de la menopausia.

Las diferencias en las hormonas sexuales pueden explicar, en parte, algunas de las discrepancias existentes entre varones y mujeres en cuanto a la forma en la que se manifiesta la ECV. Se sabe que las hormonas sexuales afectan al tono vascular, y se han identificado receptores de estrógenos, progesterona y testosterona en las células vasculares. La estimulación inducida por las hormonas sexuales en los mecanismos de relajación vascular dependientes del endotelio y la inhibición de mecanismos de contracción del músculo liso vascular pueden contribuir a producir diferencias entre los sexos en cuanto al tono vascular.³

Sin embargo, son pocos los estudios publicados sobre el tratamiento actual de mujeres con esta cardiopatía en los que hayan sido evaluadas de manera suficientemente detallada, para permitir determinar si eran premenopáusicas o posmenopáusicas. Serían necesarios nuevos estudios para valorar las diferencias biológicas y fisiopatológicas de la ECV en hembras y varones, mediante ensayos clínicos centrados en los marcadores biológicos y genéticos. En el futuro, es posible que esto sea útil para dirigir los tratamientos de manera más específica a las mujeres.

- Factores de riesgo cardiovascular en la menopausia

- 1) Alteraciones lipídicas: El perfil lipídico de las mujeres posmenopáusicas se deteriora en los primeros años después de la introducción de las menstruaciones. Entonces, se puede observar aumento de la fracción colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), con disminución de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y aumento de la tasa de triglicéridos.
- 2) Presión arterial: Existen datos que señalan cómo la menopausia precoz se asocia con elevaciones puntuales de la presión arterial (PA), sobre todo la diastólica (PAD). Con la menopausia fisiológica, aunque de forma más pausada, también se observa una tendencia ascendente de las cifras de PA, aunque otros factores como la edad también deban ser operativos.
- 3) Tabaquismo: En las mujeres jóvenes el tabaco es uno de los principales factores de riesgo cardiovascular y se ha señalado que tendría un efecto antiestrogénico, por lo que las fumadoras pueden experimentar la menopausia a una edad más temprana.
- 4) Metabolismo (hidratos de carbono): Algunos estudios epidemiológicos señalan que con la menopausia existiría una tendencia a padecer intolerancia hídrica, dato que no ha sido totalmente confirmado. Otros factores como el sobrepeso y la menor actividad física pueden sustentar esas discrepancias, por lo que no se puede afirmar, de forma taxativa, que las alteraciones hormonales inherentes a la menopausia sean realmente inductoras de un estado de resistencia insulínica.
- 5) Envejecimiento: Sin duda, el factor edad incrementa de forma exponencial el peligro cardiovascular de los sujetos que ya presentan uno o varios factores de riesgo. No obstante, en la mujer el efecto "edad" estaría atenuado en la premenopausia y durante los primeros años de la menopausia, precisamente por el efecto protector de los estrógenos.⁷

Probablemente con la edad aumentan los mecanismos de oxidación y ello también se traduciría de forma negativa en el sistema cardiovascular. En este contexto se viene señalando desde hace años que es precisamente el déficit estrogénico, en general, el principal causante de la mayor susceptibilidad femenina, en la época posmenopáusicas, para padecer enfermedades cardiovasculares. Al respecto, también se ha señalado que el cese brusco de la función ovárica, cuando se practica una ooforectomía bilateral, es más pernicioso para el sistema cardiovascular que cuando la menopausia comienza de forma pausada y natural.

El déficit estrogénico será aterogénico no solo por inducir alteraciones lipídicas, también se pueden desarrollar mecanismos oxidativos y procoagulantes, así como facilitar cierto grado de disfunción endotelial.

- Efectos sistémicos de los estrógenos

Varios estudios prospectivos demuestran que los estrógenos a largo plazo disminuyen el colesterol total y aumentan el c-HDL. Los mecanismos vienen predeterminados porque a nivel hepático aumenta la expresión de genes de al menos las apoproteínas A, B y D30.

La ruta de administración de estrógenos tiene alguna influencia y la asociación de progestágenos podría frenar sus efectos. Está reiteradamente señalado que el efecto protector de los estrógenos no puede explicarse exclusivamente por los cambios lipídicos,

por lo que adquieren plena vigencia los datos referidos anteriormente sobre las consecuencias vasculares. En el hígado también se sintetiza el fibrinógeno y algunas proteínas que regulan la coagulación.^{6,8}

Determinados estudios epidemiológicos demuestran, de forma incuestionable, que las cifras de PA son inferiores en mujeres premenopáusicas que en hombres de la misma edad (35 años), pero con la menopausia desaparecen estas diferencias y después, incluso, son superiores los niveles de PA y el índice de hipertensión arterial en mujeres posmenopáusicas.⁹

En los últimos años han existido reservas sobre la oportunidad de administrar en la posmenopausia algún tratamiento sustitutivo con estrógenos a mujeres hipertensas. Esta interrogante, sin dudas, debe ser considerada sobre la base de la evolución de la hipertensión arterial en féminas jóvenes que han recibido tratamiento con píldoras anticonceptivas que contenían estrógenos.⁸

Sin embargo, los estrógenos utilizados como anticonceptivos, son diferentes a los naturales o los equinos conjugados, utilizados para el tratamiento sustitutivo, y también son diferentes las dosis y, probablemente, sus efectos en los receptores estrogénicos.⁸

Todo esto conduce a pensar que el tratamiento sustitutivo con estos nuevos estrógenos, sobre todo por vía transdérmica, debería ser beneficioso también en mujeres hipertensas, pues dicha administración remedia mucho más el ciclo metabólico natural, pues llega a la circulación sanguínea y evita un primer paso por el hígado. Hasta el momento, diversos ensayos realizados sobre este tipo de terapéutica, enfatizan en los beneficios cardiovasculares.

- Estrógenos

La elección del estrógeno incide considerablemente en los cambios metabólicos. Los estrógenos, tanto naturales como sintéticos, tienen un efecto parecido sobre las lipoproteínas cuando se ingieren, pero no es así sobre los triglicéridos. Los compuestos sintéticos, etinilestradiol y mestranol, tienden a aumentar los niveles de triglicéridos, mientras que los estrógenos equinos, el 17 estradiol y el valerianato de estradiol no presentan este efecto.

Debido a su potencia, los estrógenos sintéticos tienen más efecto sobre las globulinas hepáticas que los naturales. Los primeros elevan los factores W y X, que acrecienta el riesgo de trombosis, y el angiotensinógeno, lo cual puede incrementar la tensión arterial, debido a su influencia tanto en el tromboxano como en la aldosterona. De ahí el interés en que estas consecuencias sean mínimas con la terapia.

Usando como indicador el aumento de globulinas, se ha demostrado que el etinilestradiol es 100 veces más potente que los estrógenos naturales.

Lo anteriormente expuesto indica que los estrógenos que deben ser prescritos en la THS son los naturales: humanos (17 estradiol, estrona y estriol) y conjugados.

No existen datos objetivos que señalen la superioridad de los estrógenos naturales humanos respecto a los equinos, o viceversa, en relación con la mejoría de los síntomas, o los beneficios obtenidos a largo plazo o la aparición de efectos secundarios.

- Gestágenos

Está bien documentado que la terapia estrogénica administrada sin gestágenos se asocia a una incidencia aumentada de hiperplasia endometrial y, consecuentemente, a un riesgo mayor de cáncer de endometrio.

La adición de un gestágeno a la terapia estrogénica de sustitución reduce de manera importante el riesgo de enfermedad endometrial, sin contrarrestar el efecto beneficioso de los estrógenos sobre el conjunto sintomático vasomotor, la atrofia genitourinaria y la osteoporosis.

Los detractores de su uso han señalado que además de producir efectos secundarios indeseados, alteran algunos parámetros metabólicos, lo cual podría disminuir la cardioprotección de los estrógenos.

De hecho, los progestágenos, dados en dosis suficientes, pueden contrarrestar el aumento de los triglicéridos inducido por los estrógenos, así como atenuar, a corto plazo, los efectos de los estrógenos; sin embargo, todo parece señalar que estos efectos disminuyen con el tiempo.

La influencia de los gestágenos en las lipoproteínas dependerá de la dosis, la duración del tratamiento y el tipo del gestágeno. Al respecto, los más utilizados son los derivados de la progesterona y nortestosterona, tanto por vía oral como cutánea. Según el efecto androgénico, así repercutirán en los lípidos y lipoproteínas, por lo que la progesterona micronizada y sus derivados, así como el acetato de ciproterona, cuando no tiene efecto androgénico, no modifican el metabolismo de las lipoproteínas o lo hacen muy levemente.

- El estrógeno y la enfermedad cardiovascular

El estrógeno está relacionado con cantidades más elevadas de lipoproteínas de gran densidad (HDL o "colesterol bueno") y niveles más bajos de lipoproteínas de poca densidad (LDL o "colesterol malo"). Como la esperanza de vida de las mujeres en los Estados Unidos de Norteamérica es de 79 años, estas también pueden anticipar que tengan una gran parte de su vida con un riesgo cardiovascular más elevado. Es más, una de cada 4 mujeres mayores de 65 años de edad padece algún tipo de enfermedad cardiovascular.¹⁰

Muchos investigadores han estudiado la manera en que la terapia de reemplazo hormonal (TRH) puede afectar a las afectadas con alguna enfermedad cardiovascular. En el ensayo clínico HERS: *Heart and Estrogen/progestin Replacement Study* (El corazón y el reemplazo de estrógeno/progestágeno), los especialistas descubrieron que las mujeres posmenopáusicas con enfermedades cardiovasculares, que recibían estrógeno y progestágeno, padecían más ataques cardíacos y muertes por enfermedad cardiovascular durante el primer año del estudio que las mujeres que no recibían TRH. Sin embargo, después de 4 años de estudio, no había diferencia alguna entre los grupos en lo que hace a ataques cardíacos y muertes por enfermedad cardiovascular. Después de la prueba HERS y otros ensayos clínicos, la Asociación Americana del Corazón (AHA) desaconsejó el uso de TRH en las féminas con afecciones del corazón.

En el 2002, una fase del ensayo clínico *Women's Health Initiative* (WHI, Iniciativa para la Salud de las Mujeres) demostró que las mujeres posmenopáusicas sanas, con útero, que

consumían el tratamiento hormonal combinado de estrógeno y progestágeno no estaban protegidas contra las enfermedades cardíacas.

La AHA estaba esperando los resultados de este ensayo clínico, antes de dar sus recomendaciones sobre la TRH a estas afectadas, pero el estudio fue suspendido anticipadamente porque el tratamiento combinado de estrógeno y progestágeno demostró un aumento de los riesgos de cáncer de mama, ataque cerebral y enfermedad cardiovascular. Por consiguiente, los investigadores recomendaron que no se iniciara ni continuara ese tratamiento combinado de estrógeno y progestágeno, exclusivamente para prevenir las cardiopatías en estas féminas.

Se sugiere que las mujeres consideren los riesgos de la terapia de reemplazo hormonal y consulten sobre el tema con los especialistas, pues existen tratamientos no hormonales eficaces para evitar los síntomas de la menopausia e, inclusive, la pérdida de masa ósea.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, Graham I. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27(8):994-1005.
2. Chacko M, Lincoff AM, Wolski KE, Cohen DJ, Bittl JA, Lansky AJ, et al. Ischemic and bleeding outcomes in women treated with bivalirudin during percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the randomized evaluation in PCI linking angiomas to reduced clinical events (REPLACE)-2 trial. *Am Heart J* 2006; 151(5):1032.
3. Tizón-Marcos H, Bertrand OF, Rodés-Cabau J, Larose E, Gaudreault V, Bagur R, et al. Impact of female gender and transradial coronary stenting with maximal antiplatelet therapy on bleeding and ischemic outcomes. *Am Heart J* 2009; 157:740-5.
4. O'Connor GT, Morton JR, Diehl MJ, Olmstead EM, Coffin LH, Levy DG, et al. Differences between men and women in hospital mortality associated with coronary artery bypass graft surgery. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation* 1993; 88:2104-10.
5. Edwards FH, Carey JS, Grover FL, Bero JW, Hartz RS. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:125-31.
6. Aldea GS, Gaudiani JM, Shapira OM, Jacobs AK, Weinberg J, Cupples AL, et al. Effect of gender on postoperative outcomes and hospital stays after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1097-103.
7. Blankstein R, Ward RP, Arnsdorf M, Jones B, Lou YB, Pine M. Female gender is an independent predictor of operative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 2005; 112 (Suppl 1):323-7.
8. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273(3):199-208.

9. Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, Koritnik DR, Parks JS, Wolfe MS, et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. *Arteriosclerosis* 1990; 10:1051-7.
10. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD, Williams JK. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:217-21.

Recibido: 12 de agosto de 2011

Aprobado: 25 de agosto de 2011

MSc. Lissetti Padró Suárez. Hospital Provincial Ginecoobstétrico "Mariana Grajales Coello", avenida Victoriano Garzón, Santiago de Cuba, Cuba.
Dirección electrónica: lissetti@medired.scu.sld.cu