Rev Obstet Ginecol Venez 2018;78(1): 60 - 70.

Menopausia y riesgo cardiovascular

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil[1].

RESUMEN

A medida que las mujeres llegan a la menopausia, esta provoca cambios fisiológicos asociados a la disminución de las concentraciones de estrógenos y progesterona. La naturaleza de la relación entre hormonas y enfermedad cardiovascular subclínica también parece experimentar cambios. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en menopáusicas. Si bien se conoce que los estrógenos protegen a las mujeres antes de la menopausia, su papel después de esta, y durante la transición a la menopausia, es controversial. Aunque es una enfermedad del envejecimiento, la enfermedad cardiovascular comienza mucho antes. Por lo tanto, es necesario conocer los mecanismos para prevenir su desarrollo desde una edad temprana y continuar esta vigilancia durante toda la vida. Tanto la menopausia como la menopausia temprana presentan una oportunidad ideal para evaluar los posibles factores de riesgo cardiovascular. Por otra parte, cuando se estudia la relación de los estrógenos con el riesgo cardiovascular es clave diferenciar los efectos de estrógenos endógenos y exógenos. Esta revisión aborda los factores de riesgo cardiovascular específicos de las menopaúsicas que pueden contribuir al potencial desarrollo de enfermedades cardiovasculares.

Palabras clave: Enfermedad cardiovascular; Menopausia; Estrógenos; Terapia de reemplazo de hormonas.

SUMMARY

As women reach menopause, this causes physiological changes associated with decreased levels of estrogen and progesterone. The nature of the relationship between hormones and subclinical cardiovascular disease also seems to undergo changes. Cardiovascular disease is the main cause of morbidity and mortality in menopausal women. While it is known that estrogen protects women before menopause, their role after menopause, and during the transition to menopause, is controversial. Although it is a disease of aging, cardiovascular disease begins much earlier. Therefore, it is necessary to know the mechanisms to prevent their development from an early age and continue this surveillance throughout life. Both menopause and early menopause present an ideal opportunity to evaluate possible risk factors. On the other hand, when studying the relationship of estrogen with cardiovascular risk, it is key to differentiate the effects of endogenous and exogenous estrogens. This review addresses the cardiovascular risk factors specific to menopausal women that may contribute to the potential development of cardiovascular diseases.

Keywords: Cardiovascular disease; Menopause; Estrogens; Hormone replacement therapy.

INTRODUCCIÓN

Durante el climaterio, un gran número de mujeres refiere síntomas que pueden ser molestos, los cuales pueden persistir por varios años y, a menudo, se asocian con alteraciones en la calidad de vida. La edad media de la aparición de la menopausia es alrededor de los 50 años, pero existen variaciones interindividuales sustanciales, que van entre los 40 y 60 años (1). Si la menopausia natural ocurre antes de los 40 años, se considera insuficiencia ovárica primaria. Establecer la edad al momento de aparición de la menopausia puede ser difícil en mujeres que usan métodos anticonceptivos o después de histerectomía con conservación de anexos.

Los estrógenos tienen efectos fundamentales en la función cardiovascular, reactividad vascular, presión arterial, relajación endotelial y remodelación cardíaca (2,3). Estos efectos se producen por medios genómicos directos, a través de los receptores de estrógenos presentes tanto en la pared vascular como

[1] Doctor en Medicina Clínica. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Obstetricia y Ginecología.Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo.Estado Zulia.

en los cardiomiocitos. Los estrógenos circulantes también poseen efectos reguladores sobre el sistema de coagulación, factores metabólicos, concentraciones de diferentes fracciones lipídicas y marcadores inflamatorios (4,5). Durante la edad fértil, el estado estrogénico de las mujeres se relaciona directamente con el retraso de la aparición de cardiopatía isquémica y remodelado miocárdico comparado con los hombres.

Mientras que el endotelio sano es sensible a las propiedades vasodilatadoras de los estrógenos, estos efectos pueden disminuir debido a la rigidez vascular y signos de enfermedad aterosclerótica que se desarrollan gradualmente durante el envejecimiento (6,7). Los hombres tienen mayor riesgo de desarrollar todos los tipos de enfermedad cardiovascular, incluyendo enfermedad cardiaca coronaria, comparado con las mujeres a lo largo de su vida. Las bajas concentraciones de estrógenos durante la menopausia parecen estar asociadas con alteración de la función vascular, inflamación y modificaciones en la regulación de otros sistemas como el sistema renina-angiotensina-aldosterona y nervioso simpático (8-10).

INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA Y MENOPAUSIA PREMATURA

La edad al inicio de la menopausia es mediada, en parte, por las modificaciones en la información del ADN y alteraciones auto-inmunitarias (11). La insuficiencia ovárica primaria, previamente denominada insuficiencia ovárica prematura, se caracteriza por amenorrea secundaria (al menos 4 meses de duración) acompañada de concentraciones de hormona folículoestimulante superiores a 40 IU/L, antes de los 40 años de edad (12). La frecuencia estimada es aproximadamente de 1 % a 2 %. Esta edad temprana de aparición de la menopausia se asocia con mayor frecuencia de enfermedades cardiovasculares (13).

Una revisión sistemática encontró que las mujeres que experimentaron menopausia antes de los 45 años tenían un riesgo relativo de 1,19 (intervalo de confianza de 95 %; 1,08 - 1,31) de mortalidad debida a enfermedades cardiovasculares (14). Otros estudios epidemiológicos han demostrado una disminución de aproximadamente 2 % del riesgo de mortalidad por eventos cardiovasculares por cada año que se retrasa la menopausia (15).

Las mujeres con diagnóstico de insuficiencia ovárica primaria tienen perfiles séricos de lípidos ligeramente más aterogénicos comparado con mujeres controles sanas y función ovárica normal (16). La menopausia precoz también es predictora de episodios recurrentes de angina de pecho posterior al infarto de miocardio (17). En un estudio de casos y controles, las mujeres con insuficiencia ovárica primaria mostraron un perfil de riesgo cardiovascular desfavorable, que incluía mayor cantidad de grasa abdominal, elevación de las concentraciones de marcadores inflamatorios crónicos, tendencia a valores mayores de presión arterial y alteración de la función renal comparado con mujeres controles, pero no se encontraron diferencias en los signos subclínicos de aterosclerosis (18).

A pesar de la asociación entre cese prematuro de la función ovárica y los problemas ginecológicos a corto plazo, como disminución de fertilidad y síntomas climatéricos, los datos disponibles de diferentes investigaciones indican que la insuficiencia ovárica primaria es solo un factor de riesgo moderado para enfermedad isquémica cardiaca y enfermedades cardiovasculares, pero no para la aparición de enfermedades cerebrovasculares (19,20).

MUTACIÓN BRCA 1/2 Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Las mujeres portadoras de la mutación BRCA1 / BRCA2 (un gen supresor de tumores humano, que regula el ciclo celular y evita la proliferación incontrolada) tienen mayor riesgo de cáncer de mama y ovario. Para disminuir el riesgo de cáncer de ovario, se recomienda la realización de salpingooforectomía reductora del riesgo a todas las portadoras de la mutación a los 35 - 40 años (BRCA1) o a los 40 - 45 años (BRCA2) (20). Como

los genes BRCA tienen un papel importante en la reparación del daño del ADN, también pueden estar involucrados en la fisiopatología de la aterosclerosis. Esto se ha confirmado al demostrar que las células con la mutación BRCA1 / BRCA2 son más sensibles al estrés oxidativo (21). El posible aumento de la susceptibilidad intrínseca y extrínseca en las mujeres portadoras de la mutación BRCA1 / BRCA 2 en la frecuencia de enfermedades cardiovasculares aún necesita ser investigado.

SÍNTOMAS VASOMOTORES Y ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Junto a los síntomas ginecológicos específicos, más de la mitad de las mujeres experimentan síntomas vasomotores durante el climaterio y la menopausia. Estos consisten en: sofocos, calorones, sudoración nocturna, palpitaciones, trastornos del sueño, problemas de concentración y cefaleas. Todos estos síntomas también pueden estar relacionados con el aumento del estrés oxidativo y en el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares, aunque diferentes investigaciones han reportado resultados contradictorios sobre la posible asociación entre calorones y enfermedad cardiovascular (22). La presencia de síntomas vasomotores severos se ha asociado con la aparición de hipertensión, concentraciones más elevadas de colesterol total y aumento en la frecuencia de eventos cardiovasculares (23).

Diferentes informes han sugerido que la aterosclerosis subclínica es más común en mujeres con síntomas vasomotores que en mujeres sin estos síntomas (24). De igual forma, los síntomas vasomotores en las menopáusicas se asocian con mayor frecuencia de disfunción simpática y parasimpática, lo cual puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares (25). Estos síntomas también se ven acentuados por el aumento en la insulinorresistencia y liberación de factores inflamatorios derivados del tejido adiposo visceral, los cuales tienen mayor actividad durante la menopausia (26).

El Estudio de la Iniciativa de Salud de la Mujer (*Women´s Health Initiative* o WHI, por sus siglas en inglés) demostró que los síntomas vasomotores tempranos, antes o alrededor del cese de las menstruaciones, se asociaban con menor riesgo de enfermedades cardiovasculares (riesgo relativo, 0,89; intervalo de confianza de 95 %: 0,81 - 0,97), mientras que en las mujeres que presentaban síntomas en forma más tardía presentaban un perfil de riesgo menos importante (riesgo relativo, 1,23, intervalo de confianza de 95 % 1,00-1,52) (27). Por lo tanto, los mecanismos que producen los síntomas vasomotores pueden tener diferentes formas y momentos de aparición durante la transición a la menopausia. Los síntomas vasomotores tempranos están asociados con disminución del efecto de los estrógenos sobre la zona de termorregulación cerebral, mientras que los síntomas vasomotores tardíos, los que se observan en las menopáusicas mayores de 55 años, están relacionados con mayor actividad del sistema simpático (10).

Se ha demostrado que las mujeres con antecedentes de alteraciones hipertensivas durante el embarazo tienen mayor actividad del sistema nervioso simpático y síntomas vasomotores más incapacitantes comparadas con aquellas mujeres embarazadas normotensas (28).

MENOPAUSIA QUIRÚRGICA Y RIESGO CARDIOVASCULAR

En un estudio de seguimiento se encontró que la salpingooforectomía bilateral se asocia con el doble de riesgo de enfermedades cardiovasculares, especialmente cuando se realiza antes de los 50 años de edad (29). También se ha demostrado que este aumento de la frecuencia de eventos cardiovasculares se asociaba de forma significativa con la condición socioeconómico más baja y un peor perfil de riesgo de enfermedades cardiovasculares previo a la cirugía (30). Los datos observacionales confirmaron la asociación positiva entre histerectomía con o sin conservación de anexos y la frecuencia de enfermedades cardiovasculares en mujeres menores de 50 años, pero esta asociación no se encontró en pacientes de mayor edad (31).

ANTICONCEPTIVOS ORALES, ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES Y GINECOLÓGICAS

Las nuevas generaciones de anticonceptivos orales no se han asociado con un mayor riesgo de hipertensión o enfermedad cardiaca isquémica, pero sí con aumento

persistente del riesgo de tromboembolismo venoso (32). Las mujeres fumadoras que utilizaban anticonceptivos orales tienen un riesgo de 8,8 veces mayor (razón de probabilidad 8,79, intervalo de confianza de 95 %; 5,73 - 13,49) para tromboembolismo venoso comparado con mujeres no fumadoras que no usaban anticonceptivos orales (33).

El hábito tabáquico actúa de forma sinérgica con los anticonceptivos orales y contrarresta los efectos vasodilatadores - protectores de los estrógenos en las mujeres pre-menopáusicas. El uso prolongado de anticonceptivos orales disminuye el riesgo de cáncer de ovario, endometrio y colon (34). No se ha demostrado que el uso a largo plazo se asocie con mayor aterosclerosis coronaria determinada por angiografía coronaria cuantitativa (35). Otros datos indican que los anticonceptivos orales que contienen levonorgestrel deben ser la primera opción cuando se prescriben anticonceptivos combinados (36).

Los anticonceptivos orales están contraindicados en mujeres después de trombosis venosa profunda / embolia pulmonar y eventos isquémicos cardíacos o neurológicos (32). Además, no se recomienda su uso en mujeres mayores de 35 años con múltiples factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares (37). También está contraindicado en mujeres que reciben anticoagulación con antagonistas de la vitamina K o nuevos anticoagulantes orales (38).

El riesgo elevado de hemorragia uterina anormal en mujeres pre-menopáusicas inducida por el uso de anticoagulantes orales puede exigir asesoramiento y tratamiento ginecológico específico (39). Debe evitarse el uso concomitante a largo plazo de ácido acetilsalicílico u otros antiagregantes plaquetarios, ya que el tratamiento combinado aumenta el riesgo de hemorragia uterina anormal y no mejora la eficacia para la prevención del accidente cerebrovascular o trombosis venosa profunda (40).

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN EL CLIMATERIO

Las menopáusicas tienen tres veces más riesgo de aterosclerosis en comparación con las pre-menopáusicas. Sin embargo, después del ajuste por edad y otros factores de confusión, existe controversia sobre si la menopausia se asocia con un mayor riesgo independiente comparado con el envejecimiento (41). La disminución de la función endotelial parece comenzar en la menopausia de aparición temprana antes de observar signos de aterosclerosis sub-clínica (42). Esto podría provocar dolor torácico y disnea, que a menudo se denomina estrés o molestias asociadas a la menopausia. Sin embargo, las mujeres diagnosticadas con dolor torácico indeterminado tienen dos veces más riesgo de desarrollar episodios de enfermedad isquémica cardiaca en los siguientes 5 a 7 años. Los cambios en el estilo de vida y la modificación de los factores de riesgo son cruciales para disminuir este riesgo (43).

El hábito tabáquico induce disfunción endotelial prematura en mujeres pre-menopáusicas, debido a alteración de la regulación de receptores de estrógenos en la pared vascular, además de inflamación, activación del sistema trombótico y promoción de la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (44).

La posibilidad de detectar signos de disfunción endotelial, como primer signo del envejecimiento vascular, puede ser importante para evaluar el riesgo cardiovascular con mayor precisión, aunque la variabilidad de la respuesta limita la aplicación en la práctica clínica (45). La evaluación de la función endotelial se puede hacer de forma no invasiva mediante ecografía de la arteria braquial o tonometría arterial digital (46). Las mediciones de la función endotelial periférica se correlacionan con la función endotelial de la arteria coronaria y puede predecir futuros eventos cardiovasculares (47). Con las mediciones de la velocidad de la onda de pulso se puede establecer el grado de rigidez arterial, el cual es un predictor de futuros eventos cardiovasculares (48). El estándar para evaluar la función endotelial coronaria de forma invasiva incluye las respuestas tanto de arterias epicárdicas como de la microcirculación a un vasodilatador que produce efectos dependientes del endotelio (49).

Las posibles desventajas de estas pruebas funcionales es que consumen tiempo, tienen variabilidad diaria, similar a la presión arterial, que requiere pruebas

repetidas y sus resultados dependen de la experiencia del laboratorio vascular (50). Una ventaja es que pueden observarse anomalías vasculares funcionales antes que se observen signos de aterosclerosis sub-clínica, como las mediciones de espesor de la íntima media carotidea o una puntuación de calcio de la arteria coronaria con angiografía por tomografía axial computarizada.

HIPERTENSIÓN Y MENOPAUSIA

La hipertensión es un factor de riesgo crítico que puede afectar a las mujeres en los primeros años de la menopausia. Por otro lado, la presión arterial elevada en este grupo de mujeres a menudo se trata deficientemente (51). Alrededor de 30 % – 50 % de las mujeres desarrollan hipertensión antes de los 60 años y la aparición de esta puede causar algunas manifestaciones clínicas que a menudo se atribuyen a la menopausia (52). La detección y control de la presión arterial elevada en el periodo de perimenopausia son cruciales para la prevención de la hipertensión (53). En mujeres normotensas, los valores de presión arterial más altos se asocian con mayor riesgo cardiovascular comparado con presiones arteriales más bajas, incluso cuando se encuentran dentro del rango normal (54). La hipertensión de “bata blanca” ocurre con mayor frecuencia en mujeres y puede progresar a hipertensión sostenida (55). El automonitoreo con aplicaciones electrónicas puede mejorar el control de la presión arterial y el cumplimiento de la terapia médica (56).

Los objetivos del tratamiento de la hipertensión en adultos son más estrictos para los pacientes menores de 60 años comparados con los sujetos más ancianos (57). Sin embargo, esto fue antes de la publicación del ensayo de prueba de intervención de presión arterial sistólica que encontró evidencia de beneficio cardiovascular con la disminución más marcada de la presión arterial sistólica (objetivo menor de 120 mm de Hg, en comparación con el objetivo recomendado (menor de 140 mm de Hg), en pacientes mayores de 75 años con riesgo cardiovascular pero sin diabetes o enfermedades cerebrovasculares (58). Esto ha llevado a un debate sobre hasta qué punto debe reducirse la presión arterial en hombres y mujeres, dentro de varias categorías de edad y diferentes niveles de riesgo de enfermedades cardiovasculares (59, 60). Existen sugerencias clínicas de disminuir el umbral para la presión arterial sistólica normal a 130 mm de Hg, con un énfasis particular en las mujeres (59, 61).

El aumento de la presión arterial sistólica asociada al envejecimiento es causado por rigidez vascular de las grandes arterias en combinación con cambios ateroscleróticos en la pared del vaso. La presión arterial sistólica se considera el indicador más importante de envejecimiento y aumenta en forma más brusca en mujeres comparada con los hombres (62). Esto también puede estar relacionado a los efectos de los cambios hormonales durante la menopausia (63). Otros factores relacionados, como las variaciones en las concentraciones de hormonas sexuales y aumento de peso, tienen efectos sumatorios en el aumento de la presión arterial durante la transición a la menopausia (64,65).

La sensibilidad al sodio también aumenta durante el climaterio y la menopausia, lo que conduce a retención intermitente de líquido y edema en piernas, manos y párpados (66, 67). Se debe intensificar la detección y diagnóstico de hipertensión en mujeres de mediana edad con antecedentes de trastornos hipertensivos del embarazo (68). Este grupo de mujeres desarrollan mayor rigidez vascular y miocárdica comparadas con los hombres durante el envejecimiento (69). Además, está íntimamente relacionado con mayor prevalencia de diabetes, obesidad e hipertensión, lo que se traduce en mayor riesgo de enfermedades cerebrovasculares, hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada (70).

Mientras que la hipertensión puede ser asintomática en pacientes de edad avanzada con arterias rígidas y ateroscleróticas, puede manifestarse con una variedad de síntomas en pacientes más jóvenes (71). La presión arterial alta causa estrés en la pared arterial promoviendo cierto grado de disfunción endotelial que se traduce en síntomas de angina de pecho, que responde a nitratos de acción corta, los cuales producen vasodilatación y disminución de la presión arterial (72). Otros síntomas como trastornos del sueño, palpitaciones, fibrilación auricular

paroxística, cefaleas, mareos, retención de líquidos, disnea, cansancio extremo y falta de energía también se mencionan con cierta frecuencia.

Todos estos síntomas pueden variar en el tiempo y aumentar durante situaciones de estrés y ejercicio. Muchas mujeres experimentan síntomas de disnea mientras suben las escaleras. En las mujeres que tienen síntomas vasomotores severos, la presión arterial durante el seguimiento por 24 horas es de 10 mm de Hg más elevada comparado con mujeres asintomáticas (73). Las mujeres de mediana edad con hipertensión sintomática visitan establecimientos ambulatorios donde se realiza el examen cardíaco tradicional para descartar la enfermedad cardiaca coronaria, pero terminan sin diagnóstico, tratamiento y explicación plausible de sus síntomas. La elección del tipo más adecuado de tratamiento antihipertensivo debe basarse en los síntomas predominantes que tiene cada paciente, frecuencia cardíaca en reposo y tolerancia a los medicamentos.

La hipertensión puede inducir fibrilación auricular con cambios en el segmento ST-T en el electrocardiograma en reposo, que puede ser secundario a estrés miocárdico, a menudo asociado con disfunción endotelial y/o isquemia sub-endocárdica de las arterias coronarias más pequeñas. El estudio WHI encontró que las anomalías no específicas de la repolarización se asocian con aumento del riesgo cardiovascular a largo plazo (74). Los cambios dinámicos en la electrocardiografía están asociados a presiones arteriales sistólicas altas y se resuelven con nitratos. En mujeres más jóvenes, con pocas probabilidades de tener enfermedades cardiovasculares, esto a menudo conduce a angiografías coronarias innecesarias y repetidas.

EFECTOS DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO SOBRE CORAZÓN Y CEREBRO DURANTE LA MENOPAUSIA

Los efectos vasoprotectores de los estrógenos durante la edad fértil de las mujeres han sido la base para proponer que la terapia hormonal de reemplazo puede proteger a las menopáusicas de enfermedades cardiovasculares (75). La “hipótesis estrogénica” inicialmente fue apoyada por grandes estudios observacionales, que demostraron menor prevalencia de enfermedades cardiovasculares en las usuarias de terapia hormonal de reemplazo comparada con la de aquellas menopáusicas que no la utilizaban (76).

Sin embargo, en los grandes ensayos aleatorizados de terapia hormonal de reemplazo, como el estudio WHI, no lograron demostrar el efecto protector de la terapia hormonal y, por el contrario, demostraron mayor frecuencia de eventos cardiovasculares en mujeres mayores de 60 años (77). En un meta-análisis de ensayos aleatorios, se encontró un riesgo significativamente menor de enfermedad cardiaca isquémica y muerte por cualquier causa (riesgo relativo 0,72; intervalo de confianza de 95 % 0,62 - 0,82) en las usuarias de terapia hormonal menores de 60 años con menos de 10 años desde la aparición de la menopausia (78). Otro estudio en mujeres tratadas con estradiol solo, o en combinación con progesterona, mostró un riesgo significativamente menor de enfermedad cardiaca isquémica luego de 10 y 16 años de seguimiento entre usuarias de terapia hormonal de reemplazo comparadas con las no usuarias (79). Por lo tanto, los efectos de la terapia hormonal de reemplazo en la mortalidad por enfermedades cardiovasculares dependen de forma importante del momento del inicio del tratamiento en relación con el inicio de la menopausia (80).

Además, también se debe considerar el tipo de terapia hormonal, dosis y vía de administración. El tratamiento con dosis bajas de estrógenos conjugados o combinación estradiol - progesterona oral en mujeres entre 42 y 58 años, con bajo riesgo para enfermedades cardiovasculares, no mostró efectos significativos en la progresión de espesor de la íntima media carotidea comparado con placebo luego de 2 años de tratamiento (81). Por el contrario, un ensayo de intervención temprana comparando el uso en forma tardía de estradiol, demostró que la terapia hormonal de reemplazo se asociaba con menor progresión de aterosclerosis subclínica comparado con placebo cuando el tratamiento se inició en los primeros 6 años siguientes a la menopausia pero no cuando se inició después de 10 (82).

El riesgo de tromboembolismo venoso es mayor en las usuarias de tratamiento hormonal con estrógenos y progestágenos que en las usuarias de estrógenos solos (83). Varios estudios han demostrado que los estrógenos transdérmico y vaginal no parecen aumentar el riesgo de tromboembolismo venoso (83, 84). La posible mejoría asociadas al uso de la terapia hormonal de reemplazo sobre la función cognitiva no ha sido totalmente demostrada y los ensayos a largo plazo demuestran mayor frecuencia de demencia y deterioro cognitivo leve en aquellas mujeres que usan terapia hormonal comparado con el placebo (85). Para aquellas mujeres con menopausia prematura, se recomienda que comience el uso de la terapia hormonal de reemplazo al momento del inicio de la menopausia (86). Se debe considerar una mayor duración del tratamiento hormonal cuando existen síntomas vasomotores severos.

Después de las publicaciones de los resultados del estudio WHI se observó disminución cercana a 80 % en la prescripción de terapia hormonal de reemplazo, debido a las dudas entre pacientes y médicos (87). Esto ha llevado al uso excesivo de tratamientos alternativos no probados y potencialmente nocivos. Aunque la terapia hormonal de reemplazo no se recomienda para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiaca isquémica en mujeres menopáusicas, su uso temporal puede ser seguro, siguiendo los consejos de médicos bien entrenados, valorando los posibles riesgos y beneficios en cada paciente. Las mujeres con enfermedad cardiaca isquémica conocida o con múltiples factores de riesgo coronario que necesitan ser tratadas con terapia hormonal de reemplazo, debido a los síntomas climatéricos, deben ser debidamente aconsejadas por su riesgo inicial individual de desarrollar cáncer de mama, tromboembolismo venoso y enfermedad cardiovascular recurrente.

El diagnóstico y tratamiento adecuado de los factores de riesgo, síntomas vasomotores y enfermedad cardiovascular es esencial para las mujeres de mediana edad, ya que el impacto de los síntomas menopaúsicos sobre la calidad de vida y capacidad laboral es alto (88).

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El tratamiento hormonal de reemplazo es una estrategia útil para el manejo de las mujeres con síntomas menopaúsicos. Aunque los grandes estudios epidemiológicos y observacionales apoyaron su uso para reducir la incidencia y riesgo de enfermedad cardiovasculares en menopáusicas, varios estudios prospectivos, con diseños que no incluyeron mujeres de estado clínico comparable a los de los estudios observacionales, proporcionaron información importante que modificó la práctica médica con respecto al momento del inicio del tratamiento, formulaciones y dosis. Además, el uso de terapia hormonal de reemplazo está contraindicado para la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular.

Aunque no se recomienda que la terapia hormonal de reemplazo se indique en forma específica para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares, algunas mujeres que inician este tipo de tratamiento para aliviar los síntomas de la menopausia pueden tener un riesgo reducido de desarrollar enfermedades cardiovasculares. Según el análisis posterior de los resultados del WHI y otros estudios, las mujeres que se beneficiarían de esta forma de tratamiento serían aquellas sometidas a salpingooforectomía bilateral antes de los 45 años, aquellas que experimentaron menopausia natural y que iniciaron el tratamiento dentro de los 5 años siguientes a la menopausia, sin obesidad y con perfiles de lípidos moderadamente elevados.

Debido a que las formulaciones y dosis de estrógenos han cambiado desde la publicación de los resultados del WHI, las prácticas de prescripción se han vuelto más individualizadas para conseguir resultados más adecuados para cada paciente. Por lo tanto, los futuros intentos de evaluar los efectos de la terapia hormonal en la salud cardiovascular a partir de estudios observacionales representan un desafío. Además, queda mucho por aprender sobre la genómica del metabolismo de los estrógenos y la farmacogenómica de las variantes genéticas existentes en respuesta al tratamiento. Por lo tanto, las investigaciones futuras

diseñadas para comprender la función cardiovascular durante la transición hormonal de la mujer, incluido el uso de terapia hormonal de reemplazo, deben tener un enfoque integrado para considerar genética, metabolismo, componentes vasculares (como el endotelio), mecanismos de control autónomo, comorbilidades, medicamentos y otros factores ambientales.

REFERENCIAS

1. Ley SH, Li Y, Tobias DK, Manson JE, Rosner B, Hu FB, *et al*. Duration of Reproductive Life Span, Age at Menarche, and Age at Menopause Are Associated With Risk of Cardiovascular Disease in Women. J Am Heart Assoc. 2017; 6 (11):e006713.
2. Dworatzek E, Mahmoodzadeh S. Targeted basic research to highlight the role of estrogen and estrogen receptors in the cardiovascular system. Pharmacol Res. 2017; 119: 27-35.
3. Salerni S, Di Francescomarino S, Cadeddu C, Acquistapace F, Maffei S, Gallina S. The different role of sex hormones on female cardiovascular physiology and function: not only oestrogens. Eur J Clin Invest. 2015; 45 (6): 634-645
4. Yabur J. La menopausia puesta al día. Gac Med Caracas. 2006; 114: 1-12.
5. Chakrabarti S, Morton JS, Davidge ST. Mechanisms of estrogen effects on the endothelium: an overview. Can J Cardiol. 2014; 30 (7): 705-712.
6. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, *et al*. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. JAMA. 2002; 288 (8): 980-987.
7. Carrasquilla GD, Frumento P, Berglund A, Borgfeldt C, Bottai M, Chiavenna C, *et al*. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: A pooled analysis of data from population-based cohort studies. PLoS Med. 2017; 14 (11): e1002445.
8. Piťha J. Lost in menopausal transition: the timing of atherosclerosis prevention in women. Physiol Res. 2017; 66 (Supp 1): S39-S45
9. Charkoudian N, Hart ECJ, Barnes JN, Joyner MJ. Autonomic control of body temperature and blood pressure: influences of female sex hormones. Clin Auton Res. 2017; 27 (3): 149-155.
10. Maranon RO, Reckelhoff JF. Mechanisms responsible for postmenopausal hypertension in a rat model: Roles of the renal sympathetic nervous system and the renin-angiotensin system. Physiol Rep. 2016; 4 (2): e12669.
11. Hart EC, Charkoudian N. Sympathetic neural regulation of blood pressure: influences of sex and aging. Physiology (Bethesda). 2014; 29 (1): 8-15.
12. Shi J, Zhang B, Choi JY, Gao YT, Li H, Lu W, *et al.* Age at menarche and age at natural menopause in East Asian women: a genome-wide association study. Age (Dordr). 2016; 38 (5-6): 513-523.
13. Collins G, Patel B, Thakore S, Liu J. Primary Ovarian Insufficiency: Current Concepts. South Med J. 2017; 110 (3): 147-153.
14. Lubiszewska B, Kruk M, Broda G, Ksiezycka E, Piotrowski W, Kurjata P, *et al*. The impact of early menopause on risk of coronary artery disease (PREmature Coronary Artery Disease In Women--PRECADIW case-control study). Eur J Prev Cardiol. 2012; 19 (1): 95-101.
15. Muka T, Oliver-Williams C, Colpani V, Kunutsor S, Chowdhury S, Chowdhury R, *et al.* Association of Vasomotor and Other Menopausal Symptoms with Risk of Cardiovascular Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016; 11 (6): e0157417.
16. Rosendahl M, Simonsen MK, Kjer JJ. The influence of unilateral oophorectomy on the age of menopause. Climacteric. 2017; 20 (6): 540-544.
17. Gulhan I, Bozkaya G, Uyar I, Oztekin D, Pamuk BO, Dogan E. Serum lipid levels in women with premature ovarian failure. Menopause. 2012; 19 (11): 1231-1234.
18. Doll JA, Tang F, Cresci S, Ho PM, Maddox TM, Spertus JA, *et al.* Change in Angina Symptom Status After Acute Myocardial Infarction and Its Association With Readmission Risk: An Analysis of the Translational Research Investigating Underlying Disparities in Acute Myocardial Infarction Patients' Health Status (TRIUMPH) Registry. J Am Heart Assoc. 2016; 5 (6): e003205.
19. Daan NM, Muka T, Koster MP, Roeters van Lennep JE, Lambalk CB, Laven JS, *et al*. Cardiovascular Risk in Women With Premature Ovarian Insufficiency Compared to Premenopausal Women at Middle Age. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101 (9): 3306-3315.
20. Roeters van Lennep JE, Heida KY, Bots ML, Hoek A; collaborators of the Dutch Multidisciplinary Guideline Development Group on Cardiovascular Risk Management after Reproductive Disorders. Cardiovascular disease risk in women with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2016; 23 (2): 178-186.
21. Zhao W, Steinfeld JB, Liang F, Chen X, Maranon DG, Jian Ma C, *et al.* BRCA1-BARD1 promotes RAD51-mediated homologous DNA pairing. Nature. 2017; 550 (7676): 360-365.

22. Fridlich R, Annamalai D, Roy R, Bernheim G, Powell SN. BRCA1 and BRCA2 protect against oxidative DNA damage converted into double-strand breaks during DNA replication. DNA Repair (Amst). 2015; 30: 11-20.
23. Gambacciani M, Pepe A. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk. Climacteric. 2009; 12 Suppl 1:32-35.
24. Jackson EA, El Khoudary SR, Crawford SL, Matthews K, Joffe H, Chae C, *et al.* Hot Flash Frequency and Blood Pressure: Data from the Study of Women's Health Across the Nation. J Womens Health (Larchmt). 2016; 25 (12): 1204-1209.
25. Thurston RC, Chang Y, Barinas-Mitchell E, Jennings JR, Landsittel DP, Santoro N, *et al*. Menopausal Hot Flashes and Carotid Intima Media Thickness Among Midlife Women. Stroke. 2016; 47 (12): 2910-2915.
26. Harvey RE, Barnes JN, Hart EC, Nicholson WT, Joyner MJ, Casey DP. Influence of sympathetic nerve activity on aortic hemodynamics and pulse wave velocity in women. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2017; 312 (2): H340-H346.
27. Thurston RC, El Khoudary SR, Sutton-Tyrrell K, Crandall CJ, Gold E, Sternfeld B, *et al.* Are vasomotor symptoms associated with alterations in hemostatic and inflammatory markers? Findings from the Study of Women's Health Across the Nation. Menopause. 2011; 18 (10): 1044-1051.
28. Szmuilowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, Howard BV, Margolis KL, Greep NC, *et al*. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. Menopause. 2011; 18 (6): 603-610.
29. Drost JT, van der Schouw YT, Herber-Gast GC, Maas AH. More vasomotor symptoms in menopause among women with a history of hypertensive pregnancy diseases compared with women with normotensive pregnancies. Menopause. 2013; 20 (10): 1006-1011.
30. Parker WH, Feskanich D, Broder MS, Chang E, Shoupe D, Farquhar CM, *et al*. Long-term mortality associated with oophorectomy compared with ovarian conservation in the nurses' health study. Obstet Gynecol. 2013;121(4):709-16.
31. Howard BV, Kuller L, Langer R, Manson JE, Allen C, Assaf A, *et al*. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: the Women's Health Initiative Observational Study. Circulation. 2005; 111 (12): 1462-1470.
32. Lobo RA. Is there a relationship between cardiovascular risk factors and hysterectomy? Menopause. 2016; 23 (2): 115-116.
33. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, RoquéiFiguls M, BonfillCosp X, *et al.* Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (3): CD002229.
34. Blondon M, Wiggins KL, McKnight B, Psaty BM, Rice KM, Heckbert SR, *et al*. The association of smoking with venous thrombosis in women. A population-based, case-control study. Thromb Haemost. 2013; 109 (5): 891-896.
35. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, *et al.* Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013; 22 (11): 1931-1943.
36. Molina R, Martínez J. Terapia hormonal en la posmenopausia y riesgo de carcinoma mamario. Rev Obstet Ginecol Venez. 2005; 65: 109-113.
37. Merz CN, Johnson BD, Berga S, Braunstein G, Reis SE, Bittner V, *et al*. Past oral contraceptive use and angiographic coronary artery disease in postmenopausal women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. Fertil Steril. 2006; 85 (5): 1425-1431.
38. Weill A, Dalichampt M, Raguideau F, Ricordeau P, Blotière PO, Rudant J, *et al*. Low dose oestrogen combined oral contraception and risk of pulmonary embolism, stroke, and myocardial infarction in five million French women: cohort study. BMJ. 2016; 353: i2002.
39. Kaunitz AM. Clinical practice. Hormonal contraception in women of older reproductive age. N Engl J Med. 2008; 358 (12):1262-1270.
40. Martinelli I, Lensing AW, Middeldorp S, Levi M, Beyer-Westendorf J, van Bellen B, *et al.* Recurrent venous thromboembolism and abnormal uterine bleeding with anticoagulant and hormone therapy use. Blood. 2016; 127 (11): 1417-1425.
41. Godin R, Marcoux V, Tagalakis V. Abnormal uterine bleeding in women receiving direct oral anticoagulants for the treatment of venous thromboembolism. Vascul Pharmacol. 2017; 93-95: 1-5.
42. Tsu LV, Dager WE. Safety of new oral anticoagulants with dual antiplatelet therapy in patients with acute coronary syndromes. Ann Pharmacother. 2013; 47 (4): 573-577.
43. Gierach GL, Johnson BD, Bairey Merz CN, Kelsey SF, Bittner V, Olson MB, *et al.* Hypertension, menopause, and coronary artery disease risk in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. J Am Coll Cardiol. 2006; 47 (3 Suppl): S50-58.
44. Hildreth KL, Kohrt WM, Moreau KL. Oxidative stress contributes to large elastic arterial stiffening across the stages of the menopausal transition. Menopause. 2014; 21 (6): 624-632.
45. Lambrinoudaki I, Augoulea A, Armeni E, Rizos D,

Alexandrou A, Creatsa M, *et al.* Menopausal symptoms are associated with subclinical atherosclerosis in healthy recently postmenopausal women. Climacteric. 2012; 15 (4): 350-357.

46. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014; 34 (3): 509-515.
47. Matsuzawa Y, Guddeti RR, Kwon TG, Lerman LO, Lerman A. Treating coronary disease and the impact of endothelial dysfunction. Prog Cardiovasc Dis. 2015; 57 (5): 431-442.
48. MacRae CA, Loscalzo J. The Future of Cardiovascular Biomedicine. Circulation. 2016; 133 (25): 2601-2602.
49. Takase B, Hamabe A, Satomura K, Akima T, Uehata A, Matsui T, *et al*. Comparable prognostic value of vasodilator response to acetylcholine in brachial and coronary arteries for predicting long-term cardiovascular events in suspected coronary artery disease. Circ J. 2006; 70 (1): 49-56.
50. Niiranen TJ, Kalesan B, Larson MG, Hamburg NM, Benjamin EJ, Mitchell GF, *et al.* Aortic-Brachial Arterial Stiffness Gradient and Cardiovascular Risk in the Community: The Framingham Heart Study. Hypertension. 2017; 69 (6): 1022-108.
51. Ong P, Athanasiadis A, Sechtem U. Patterns of coronary vasomotor responses to intracoronary acetylcholine provocation. Heart. 2013; 99 (17): 1288-1295.
52. Sade LE. Vascular Function Tests in Women With no Obstructive CAD: A Few Pieces of the Puzzle. JACC Cardiovasc Imaging. 2016; 9 (4): 418-420.
53. August P. Hypertension in women. Adv Chronic Kidney Dis. 2013; 20 (5): 396-401.
54. Ahmad A, Oparil S. Hypertension in Women: Recent Advances and Lingering Questions. Hypertension. 2017; 70 (1): 19-26.
55. Talavera A, Kiriakidis J. Valores de tensión arterial en pacientes postmenopáusicas. Bol Med Postgrado 2000; 16: 2-9.
56. Zanchetti A, Facchetti R, Cesana GC, Modena MG, Pirrelli A, Sega R, *et al.* Menopause-related blood pressure increase and its relationship to age and body mass index: the SIMONA epidemiological study. J Hypertens. 2005; 23 (12): 2269-2276.
57. Kshirsagar AV, Carpenter M, Bang H, Wyatt SB, Colindres RE. Blood pressure usually considered normal is associated with an elevated risk of cardiovascular disease. Am J Med. 2006; 119 (2): 133-141.
58. Filipovský J.White-coat hypertension and masked hypertension.Vnitr Lek. 2015; 61 (5): 401- 405.
59. McManus RJ, Mant J, Haque MS, Bray EP, Bryan S, Greenfield SM, *et al*. Effect of self-monitoring and medication self-titration on systolic blood pressure in hypertensive patients at high risk of cardiovascular disease: the TASMIN-SR randomized clinical trial. JAMA. 2014; 312 (8): 799-808.
60. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, Humphrey LL, Frost J, Forciea MA, *et al*. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med. 2017; 166 (6): 430-437.
61. SPRINT Research Group, Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, Snyder JK, Sink KM, *et al*. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. 2015; 373 (22): 2103-2116.
62. Egan BM, Li J, Wagner CS. Systolic Blood Pressure Intervention Trial (SPRINT) and Target Systolic Blood Pressure in Future Hypertension Guidelines. Hypertension. 2016; 68 (2): 318-323.
63. López-Jaramillo P, Coca A, Sánchez R, Zanchetti A; Latin American Society of Hypertension. Hypertension Guidelines: Is It Time to Reappraise Blood Pressure Thresholds and Targets? Position Statement of the Latin American Society of Hypertension. Hypertension. 2016; 68 (2): 257-262.
64. Wenger NK, Ferdinand KC, Bairey Merz CN, Walsh MN, Gulati M, Pepine CJ, *et al*. Women, Hypertension, and the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. Am J Med. 2016; 129 (10): 1030-1036.
65. Denton KM, Hilliard LM, Tare M. Sex-related differences in hypertension: seek and ye shall find. Hypertension. 2013; 62 (4): 674-677.
66. Cadeddu C, Franconi F, Cassisa L, Campesi I, Pepe A, Cugusi L, *et al.* Arterial hypertension in the female world: pathophysiology and therapy. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2016; 17 (4): 229-236.
67. Erdine S, Arslan E, Olszanecka A. Hypertension in women--pathophysiological and clinical aspects. Przegl Lek. 2012; 69 (2): 72-75.
68. Zhao Z, Wang H, Jessup JA, Lindsey SH, Chappell MC, Groban L. Role of estrogen in diastolic dysfunction. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2014; 306 (5): H628-640.
69. Maric-Bilkan C, Manigrasso MB. Sex differences in hypertension: contribution of the renin-angiotensin system. Gend Med. 2012; 9 (4): 287-291.
70. Cannoletta M, Cagnacci A. Modification of blood pressure in postmenopausal women: role of hormone replacement therapy. Int J Womens Health. 2014; 6: 745-757.

71. Drost JT, Arpaci G, Ottervanger JP, de Boer MJ, van Eyck J, van der Schouw YT, *et al.* Cardiovascular risk factors in women 10 years post early preeclampsia: the Preeclampsia Risk EValuation in FEMales study (PREVFEM). Eur J Prev Cardiol. 2012; 19 (5): 1138-1144.
72. Coutinho T. Arterial stiffness and its clinical implications in women. Can J Cardiol. 2014; 30 (7): 7567-64.
73. Merz AA, Cheng S. Sex differences in cardiovascular ageing. Heart. 2016; 102 (11): 825-831.
74. Maas AH, Franke HR. Women's health in menopause with a focus on hypertension. Neth Heart J. 2009; 17 (2): 68-72.
75. Brandes RP. Endothelial dysfunction and hypertension. Hypertension. 2014; 64 (5): 924-928.
76. Erkal N, Cağlar M, Sahillioglu B, Gulerman C, Guray Y, Korkmaz S. Is there any association between mild hypertension and hot flash experience among women? Clin Exp Obstet Gynecol. 2014; 41 (4): 409-414.
77. Rautaharju PM, Kooperberg C, Larson JC, LaCroix A. Electrocardiographic predictors of incident congestive heart failure and all-cause mortality in postmenopausal women: the Women's Health Initiative. Circulation. 2006; 113 (4): 481-489.
78. Hodis HN, Mack WJ. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014; 142: 68-75.
79. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med. 2000; 133 (12): 933-941.
80. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288 (3): 321-333.
81. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. Am J Med. 2009; 122 (11): 1016-1022.
82. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stilgren L, Eiken P, Mosekilde L, *et al*. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. BMJ. 2012; 345:e6409.
83. Clarkson TB, Meléndez GC, Appt SE. Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future. Menopause. 2013; 20 (3): 342-353.
84. Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, *et al.* Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. Ann Intern Med. 2014; 161 (4): 249-260.
85. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, *et al.* Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. N Engl J Med. 2016; 374 (13): 1221-1231.
86. Bergendal A, Kieler H, Sundström A, Hirschberg AL, Kocoska-Maras L. Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration. Menopause. 2016; 23 (6): 593-599.
87. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, *et al.* Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation. 2007;115 (7): 840-845.
88. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, *et al*. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. PLoS Med. 2015;12 (6): e1001833;
89. King J, Wynne CH, Assersohn L, Jones A. Hormone replacement therapy and women with premature menopause--a cancer survivorship issue. Eur J Cancer. 2011; 47(11): 1623-1632.
90. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause Management--Getting Clinical Care Back on Track. N Engl J Med. 2016; 374 (9): 803-806.
91. Geukes M, van Aalst MP, Nauta MC, Oosterhof H. The impact of menopausal symptoms on work ability. Menopause. 2012; 19 (3): 278-282.

Recibido el 15/2/2018
Aprobado el 3/3/2018