

E.4 - La menopausia como factor de riesgo cardiovascular para el tromboembolismo venoso

E.4 - Menopause as a cardiovascular risk factor for venous thromboembolism

Iris Rodríguez MD, FACC

Miembro Comité Ejecutivo SIAC 2021-2023, Vicepresidente. Guatemala. Miembro Consejo SIAC Mujer. Grupo Hospitalario La Paz, Guatemala.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Iris Rodríguez

Médico Internista y Cardiólogo.

Dirección: 10 Calle 2-31 zona 14, Guatemala.

E-mail: irisbrod@hotmail.com

Celular: +502 45935950

El sexo femenino experimenta fluctuaciones frecuentes de la actividad protrombótica durante su vida relacionadas con los ciclos menstruales, el uso de anticonceptivos orales, el embarazo, la menopausia, y la terapia de reemplazo hormonal, con un posible impacto en las manifestaciones clínicas de la enfermedad cardiovascular (ECV).

La menopausia, en la actualidad, se considera un factor de riesgo (FR) sexo-específico que debe ser considerado en la evaluación del riesgo cardiovascular (CV) en la mujer. El efecto protector del estradiol (estrógeno endógeno) en el sistema CV disminuye durante la menopausia, y aumenta el riesgo CV. Además, la deficiencia estrogénica se asocia a mayor prevalencia de otros FR, como: diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, síndrome metabólico, y cambios desfavorables en el peso, distribución de la grasa corporal, sensibilidad insulínica y tono simpático, entre otros, todos factores proinflamatorios y protrombóticos.^(1,2)

Los estrógenos endógenos tienen numerosas acciones benéficas en la arteria: protegen el endotelio, induciendo un mecanismo de vasodilatación mediada por el óxido nítrico, inhiben el vasoespasmo coronario, aumentan el flujo vascular, reducen la resistencia vascular, aumentan el débito cardíaco, facilitan la angiogénesis, tienen un efecto antiapoptótico en los cardiomiocitos, regulan las concentraciones de los lípidos séricos, aumentan la sensibilidad a la insulina, y modulan el sistema fibrinolítico y antioxidante, reduciendo la inflamación, mecanismo promotor de la trombosis vascular.⁽³⁾ Trabajos recientes han confirmado que el recuento de plaquetas varía significativamente según la edad y el sexo, con valores más altos en las mujeres, además de presentar un mayor número de receptores de superficie plaquetarios para unir mayor cantidad de fibrinógeno. Otras hormonas, como la hormona del crecimiento, la progesterona y la testosterona también podrían aumentar el riesgo trombótico.^(3,4,5)

Entre los factores negativos de los estrógenos exógenos, se encuentran el aumento de triglicéridos, proteína C reactiva y factores de coagulación. Estos efectos son exclusivos de la vía oral de administración de terapia de reemplazo hormonal (TRH) y se explican por el fenómeno denominado de

“primera pasada hepática”.^(6,7) Por otra parte, los estrógenos transdérmicos combinados con norpregnanos pueden inducir resistencia a la proteína C activada (APC) y activar la coagulación. Estos resultados proporcionarían plausibilidad biológica sobre los posibles efectos trombogénicos de los norpregnanos. Sin embargo, estos hallazgos siguen requiriendo más investigación.

La resistencia APC con o sin presencia de la mutación del factor V Leiden, es un FR bien establecido para el tromboembolismo venoso⁽⁸⁾. En uno de los últimos estudios, después de la exclusión de mujeres con mutaciones en el factor V Leiden y/o alteración del gen de la protrombina G20210A, no hubo cambios significativos en la sensibilidad a la APC entre las que usaron estrógenos transdérmicos combinados más progesterona micronizada en comparación con las no usuarias. Sin embargo, las mujeres que usaron estrógenos transdérmicos combinados con norpregnanos fueron menos sensibles a la APC que las no usuarias o las usuarias de estrógenos transdérmicos combinados con progesterona micronizada. Además, la concentración de fragmentos de protrombina fue mayor en usuarias de estrógenos transdérmicos más norpregnanos que en las no usuarias. Otros parámetros hemostáticos no variaron significativamente entre los subgrupos.

Dado que la exposición a los estrógenos exógenos se ha relacionado positivamente con el tromboembolismo venoso en las mujeres posmenopáusicas, las mujeres con un clima estrogénico más fuerte tendrían más probabilidades de tener un alto riesgo trombótico. Como consecuencia, no podemos excluir la posibilidad de que la resistencia a la APC que se observa entre las mujeres que usan derivados de norpregnana, también pueda estar relacionada con un estado de mayor hipercoagulabilidad debido a la presencia de un estado hiperestrogénico previo, y no exclusivamente, con el efecto de estos progestágenos sobre la hemostasia.

Existe numerosa investigación en marcha sobre las diferencias en el riesgo trombótico por diferentes progestágenos, vías de administración de los estrógenos y dosis. Hasta el momento, los datos clínicos como los biológicos sugieren que los estrógenos transdérmicos combinados con



progesterona micronizada podrían ser seguros con respecto al riesgo trombótico.^(7,8,9)

La TRH con estrógenos sintéticos administrados por vía oral, y en dosis altas en combinación con progesterona, aumentan el riesgo tromboembólico en un grupo de pacientes. Por ello, no se deben administrar en mujeres con: ECV conocida (como enfermedad cerebrovascular, coronaria, arterial periférica, antecedente de infarto agudo al miocardio, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar), como tampoco en aquellas con enfermedades conocidas de la coagulación, cáncer de mama, y en aquellas mujeres con puntaje de riesgo ASCVD > 7.5% a 10 años. La TRH debe evaluarse con precaución en mujeres diabéticas, fumadoras, hipertensas no controladas, obesas, sedentarias, aquellas con movilidad limitada, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoidea, migraña con aura, hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia no controladas, y riesgo ASCVD > 5-7.4% a 10 años. La TRH sería aceptable en mujeres activas, con menopausia reciente (< de 10 años), aquellas con peso normal y presión arterial normal, y todas las con riesgo ASCVD bajo (< de 5% a 10 años).^(9,10)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colditz, G. A., Willett, W. C., Stampfer, M. J, Rosner, B., Speizer, F. E., & Hennekens, C. H. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105-10.
2. Grundy, S. M. Guidelines for cholesterol management: recommendations of the National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel II. *Heart Dis Stroke* 1994; 3 (3): 123-7.
3. Arnlöv, J., Pencina, M. J., Amin, S., Nam, B. H., Benjamin, E. J., Murabito, J. M., et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med.* 2006; 145(3): 176-84.
4. Gómez, E. Trombosis y anticoagulación en la mujer. *Revista Colombiana de Cardiología.* 2018; 25(S1): 132-138
5. Patti, G., De Caterina, R., Abbate, R., Andreotti, F., Marzio Biasucci, L., Calabrò, P., et al. Platelet function and long-term antiplatelet therapy in women: is there a gender-specificity? A 'state-of-the-art' paper. *European Heart Journal* 2014, 35(33): 2213–2223.
6. Rosendaal, F. R., Helmerhorst, F. M., & Vandenbroucke, J. P. Oral contraceptives, hormone replacement therapy and thrombosis. *Thromb Haemost.* 2001 ;86(1): 112-23.
7. Canonico, M., Alhenc-Gelas, M., Plu-Bureau, G., Olie, V., & Scarabin, P. Y. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopause* 2010; 17: 1122-7.
8. Sundell M, Spetz Holm AC, Fredrikson M, Hammar M, Hoffmann M, Brynhildsen J. Pulmonary embolism in menopausal hormone therapy: a population-based register study. *Climacteric.* 2022; 25(6): 615-621.
9. 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: 840-845.
10. El Khoudary, S. R., Aggarwal, B., Beckie, T. M., Hodis, H. N., Johnson, A. E., Langer, R. D. et al. Menopause Transition and Cardiovascular Disease Risk: Implications for Timing of Early Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 142 (25): e506-e532.