

E.5 – La menopausia como factor de riesgo cardiovascular para las arritmias

E.5 – Menopause as a cardiovascular risk factor for arrhythmias

Dra. Carmen Encarnación Roa, FACC, FSIAC

Cardióloga Electrofisióloga Hospital Metropolitano De Santiago, CMM-MCA
Pasada presidenta de SODOCARDIO
Pasada presidenta de ACEIDSS
Pasada vicepresidenta SIAC
Coordinadora residencia de cardiología HRUPEU
Máster en dirección y gestión sanitaria
Miembro fundador LAHRS

Dra. Ana Berni Betancourt, MD, FESC.

Cardióloga-Electrofisióloga, Hospital Angeles Pedregal, Ciudad de México.
Vicepresidenta de la Sociedad Mexicana de Electrofisiología y Estimulación Cardíaca (SOMEEC)
Miembro fundador LAHRS
Secretaria del capítulo ElectroSIAC de la Sociedad Interamericana de Cardiología, SIAC.
Ex-tesorera de la Sociedad Mexicana de Cardiología, 2020-2022.

CORRESPONDENCIA

Carmen Encarnación Roa

E-mail: encarnacionroa@yahoo.es
Celular: + 1 (809) 756-1373

ARRITMIAS Y MENOPAUSIA

El sexo es un factor determinante de la incidencia, etiología y presentación clínica de las arritmias. Estas abarcan un amplio espectro de presentaciones clínicas, que van desde extrasístoles benignas en el electrocardiograma (ECG) hasta arritmias que pueden representar una amenaza clínica significativa. Los factores predominantes que determinan las diferencias en la mujer son las hormonas sexuales.¹

Los niveles de hormonas sexuales cambian durante la vida como parte de procesos fisiológicos. Las hormonas sexuales femeninas aumentan durante la adolescencia y disminuyen durante la menopausia.

Los estrógenos y a progesterona son las principales hormonas femeninas, la testosterona es la principal hormona en el hombre.

El estradiol, el estrógeno más potente, tiene la función de regular los ciclos reproductivos en las hembras. La evaluación de los niveles de estradiol es un desafío, dado que cambia mucho durante el ciclo menstrual. Además, también está sujeto a una variabilidad circadiana, que se ve más afectada por el ciclo menstrual, en mujeres posmenopáusicas, los niveles de estrógeno disminuyen y muestran fluctuaciones². El potencial de acción del miocardio a través de las corrientes iónicas transmembrana se conoce relativamente bien. Se han descrito diferencias de sexo en varias de estas corrientes y en su regulación, pero las comparaciones de diferentes estudios no son necesariamente concluyentes³.

EFFECTOS DE LAS HORMONAS EN LAS PROPIEDADES ELECTROFISIOLÓGICAS

El tránsito de iones a través de la membrana celular está permitido por proteínas transmembrana específicas, es decir, canales iónicos. Cualquier cambio que afecte el flujo de iones a través de estos canales tendrá un impacto en el electrocardiograma.² Los canales dependientes de voltaje son el principal grupo de canales iónicos a cargo de la actividad eléctrica cardíaca. Dado que las diferencias de sexo antes mencionadas no están presentes al nacer, sino que solo aparecen en la pubertad, esto ha llevado a la hipótesis de que dependen de la regulación de las hormonas sexuales⁴. Los miocitos cardíacos tienen una variedad de receptores para hormonas sexuales, específicamente estrógeno, progesterona y testosterona, cuya activación puede alterar la actividad eléctrica del corazón a través de la modulación de los canales iónicos. Aunque la literatura es escasa, los niveles hormonales fluctuantes pueden conducir a cambios en el comportamiento y la expresión de los canales iónicos del miocardio.² Los canales de potasio juegan un papel fundamental en la regulación de la excitabilidad muscular.⁵ Los corazones femeninos tienen expresión reducida de las subunidades de los canales de potasio involucradas en la repolarización cardíaca. Las hormonas sexuales influyen en estos canales de manera diferente, el estradiol inhibe la IKr, por el contrario, la testosterona aumenta los IKr, exhibiendo así una influencia arrítmica protectora. Los canales de Ca²⁺ tipo L son proteínas heteromultiméricas,



que consisten en múltiples subunidades. La evidencia sobre la interacción de las hormonas sexuales y los canales de calcio cardíacos es contradictoria.

Aún se desconoce la influencia de las hormonas sexuales en los canales de sodio cardíacos. Si bien no existe una asociación reportada entre las hormonas sexuales y el QTL3, cada vez hay más evidencia que vincula a las hormonas sexuales con la expresión fenotípica del Síndrome de Brugada, a pesar de que ambas enfermedades se derivan de mutaciones en los canales de sodio cardíacos².

PRINCIPALES ARRITMIAS EN LA MENOPAUSIA

Existen diferencias relacionadas al sexo en la presentación de las arritmias. La prevalencia de extrasístoles supra-ventriculares frecuentes (>30/h) es similar entre hombres y mujeres e incrementa con la edad.³ En el estudio de corazón de Copenhague, que incluyó individuos entre 55 y 75 años, la presencia de extrasístoles frecuentes incrementa hasta 60% el riesgo de muerte, enfermedad vascular cerebral (EVC) y fibrilación auricular (FA), posterior al ajuste de factores de riesgo.⁶ La taquicardia por reentrada del nodo atrio-ventricular y la taquicardia auricular son más frecuentes en mujeres que en hombres. La variación en la concentración de hormonas sexuales influye en la frecuencia de los paroxismos de taquicardia. En mujeres postmenopáusicas, la deficiencia de estrógenos se relaciona con más eventos de taquicardia; la ablación con catéter es también más frecuente en esta población.⁷ La prevalencia de fibrilación auricular es menor en mujeres que en hombres, sin embargo, a partir de los 75 años es similar o mayor que en sexo masculino. Es relevante resaltar que en mujeres postmenopáusicas las comorbilidades más frecuentes son la hipertensión arterial, enfermedad valvular, obesidad e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada.⁹ Los datos obtenidos de grandes cohortes (Framingham Heart Study, Women's Health Study) no han demostrado una relación directa entre la edad de inicio de la menopausia y la incidencia de FA.^{8,10} El sexo femenino es un factor modificador de riesgo de embolismo cerebral, sin embargo, cuando se asocia a edad avanzada y comorbilidades, incrementa el riesgo de embolismo y desenlaces adversos.³

La incidencia de muerte súbita cardíaca (MSC) es menor en mujeres, sin embargo, el riesgo de cardiopatía isquémica (CI) y MSC incrementa después de la menopausia, etapa durante la cual se pierde el efecto cardio protector de los estrógenos en la homeostasia del calcio, apoptosis mitocondrial y la generación de arritmias por reperfusión.² Si bien la CI es menos frecuente en mujeres, la menor susceptibilidad a desarrollar arritmias ventriculares (TV/FV) sugiere un efecto hormonal, relacionado con el papel de los estrógenos en la liberación de norepinefrina y modulación del sistema nervioso autónomo.³ La información sobre arritmias ventriculares en cardiomiopatía no isquémica es escasa ya que las mujeres han sido subrepresentadas en los grandes registros, cuya inclusión es no mayor al 20%.¹¹ En cuanto a las arritmias ventriculares

idiopáticas, los complejos ventriculares prematuros originados del tracto de salida del ventrículo derecho son dos veces más frecuentes en mujeres que en hombres. La carga arrítmica incrementa en la etapa premenstrual, gestacional y perimenopausia, lo que sugiere una influencia hormonal.¹² Con relación al uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH) y la inducción de arritmias, algunos estudios en mujeres postmenopáusicas han demostrado incremento del intervalo QT con tras el inicio de la TRH. En el caso de fibrilación auricular, la información es controversial, el estudio de salud en mujeres (Women's Health Study) concluye que la monoterapia con estrógenos incrementa el riesgo de FA; lo cual no ocurre con la terapia conjugada de estrógenos y progesterona.¹⁰

DESENLACES CLÍNICOS EN EL TRATAMIENTO DE ARRITMIAS

La principal manifestación de las arritmias son las palpitaciones, que se presentan hasta en el 42 % de las mujeres perimenopáusicas y el 54 % postmenopáusicas¹³, además de acompañarse de síntomas vasomotores que pueden confundirse con los síntomas propios de la menopausia y en otras ocasiones, son minimizados o atribuidos a síntomas psicossomáticos, trastornos de ansiedad o depresión, en lugar de causas cardíacas. Este hecho resulta en la atención tardía de los trastornos del ritmo. Los datos reportados en registros multinacionales muestran que en general las mujeres son referidas de manera más tardía a ablación con catéter en comparación con los hombres³; menos probable que reciban cardioversión eléctrica y/o aislamiento de venas pulmonares como tratamiento de FA y mayor tendencia a estrategias de control de frecuencia; mayor riesgo de efecto pro-arrítmico inducido por fármacos, mayor riesgo de complicaciones relacionadas con ablación, como perforación y tamponade.^{9,14}

Conclusiones: las hormonas sexuales juegan un papel relevante en la génesis de arritmias durante la menopausia. Es fundamental analizar minuciosamente los síntomas referidos por mujeres en etapa menopáusica para un diagnóstico certero y referir de manera oportuna a tratamientos especializados como procedimientos de ablación o implante de dispositivos de estimulación cardíaca. Es necesario incluir más mujeres en los grandes ensayos clínicos para determinar las diferencias en la presentación de arritmias y el beneficio de las terapias actuales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Encarnación-Roa, C., González-Luna, A.C., & Núñez-Ayala, E. Frequent cardiac arrhythmias in women. *Cardiovasc Metab Sci.* 2022; 33 (s5): s474-s476. <https://dx.doi.org/10.35366/108057>
2. Costa, S., Saguner, A., Gasperetti, A., Akdis, D., Brunckhorst, C., & Duru, F. The link between sex hormones and susceptibility to cardiac arrhythmias: from molecular basis to clinical implications. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 2021. Vol 8, article 644279.

3. Linde, C., Bongiorno, M. G., Birgersdotter-Green, U., et al. Sex differences in cardiac arrhythmia: a consensus document of the Europe and Heart Rhythm Association, endorsed by the Heart Rhythm Society and Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace* (2018) 20, 1565. doi: 10.1093/europace/euy067.
4. Surawicz, B., & Parikh, S. R. Prevalence of male and female patterns of early ventricular repolarization in the normal ECG of males and females from childhood to old age. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40: 1870-1876.
5. Sakamoto, K., & Kurokawa, J. Involvement of sex hormonal regulation of K⁺ channels in electrophysiological and contractile functions of muscle tissues. *J Pharmacol Sci.* (2019) 139: 259–65. doi: 10.1016/j.jphs.2019.02.009.
6. Binici, Z., Intzilakis, T., Nielsen, O.W., Kober, L., & Sajadieh, A. Excessive supraventricular ectopic activity and increased risk of atrial fibrillation and stroke. *Circulation* 2010; 121: 1904–11.
7. Rosano, G. M. C., Leonardo, F., Rosano, G. M. C., De Luca, F., Sarrel, P. M., Beale, C. M., et al. Cyclical variation in paroxysmal supraventricular tachycardia in women. *Lancet* 1996; 347: 786–8.
8. Magnani, J. W., et al. Age of natural menopause and atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 2012; 163(4): 729e34.
9. Mendonca-Rivera, M. A., Berni-Betancourt, A., Cárdenas, I., Escobar, J., & Hardy, C. From the pathophysiology to the treatment of atrial fibrillation in women. *Cardiovasc Metab Sci.* 2022; 33 (s5): s477-s479.
10. Wong, J. A., et al. Menopausal age, postmenopausal hormone therapy and incident atrial fibrillation. *Heart* 2017;103(24):1954e61.
11. Baldinger, S., Kumar, S., Romero, J., Fujii, A., Epstein, L., Michaud, G., et al. A comparison of women and men undergoing catheter ablation for sustained monomorphic ventricular tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017; 28:201–7.
12. Marchlinski, F. E., Deely, M. P., & Zado, E. S. Sex-specific triggers for right ventricular outflow tract tachycardia. *Am Heart J* 2000; 139:1009–13.
13. Carpenter, J. S., Sheng, Y., Elomba, C., et al. A systematic review of palpitations prevalence by menopausal status. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2021; 10: 7–13.
14. Ehdai, A., Cingolani, E., Shehata, M., Wang, X., Curtis, A., & Chugh, S. Sex differences in cardiac arrhythmias. Clinical and research implications. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2018; 11: e005680.

