

La disfunción vascular en las etapas de la transición a la menopausia está asociada con los síntomas de la menopausia y la calidad de vida.

Vascular dysfunction across the stages of the menopause transition is associated with menopausal symptoms and quality of life. Kerry L. Hildreth, Cemal Ozamek, Wendy M. Kohrt, Patrick J. Blatchford, Kerrie L. Moreau. *Menopause*. 2018 Sep

RESUMEN

Objetivo

La transición a la menopausia se asocia con síntomas somáticos y mayores tasas de depresión, lo que puede afectar la calidad de vida (QOL) y aumentar el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Este período también se asocia con un envejecimiento vascular acelerado (rigidez arterial y disfunción endotelial), un antecedente de la ECV. Este análisis buscó explorar las asociaciones entre la depresión, los síntomas de la menopausia y la calidad de vida, y el envejecimiento vascular a lo largo de las etapas de la menopausia.

Métodos

Rigidez arterial (distensibilidad de la arteria carótida), función endotelial (dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial-FMD), síntomas de la menopausia (Lista de síntomas de la menopausia), depresión (Escala de depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos - CES-D) y QOL (Escala de Utian QOL) se midieron en 138 mujeres (19-70 años) clasificadas como premenopáusicas (N = 41, 34 ± 8 años; media ± DE), precoces (N = 25, 49 ± 3 años) o perimenopáusicas tardías (N = 26, 50 ± 4 años) o precoz (N = 22, 55 ± 4 años) o posmenopáusica tardía (N = 24, 61 ± 5 años). Las diferencias entre las etapas de la menopausia se determinaron mediante ANOVA de una vía; Las asociaciones entre medidas vasculares y MSL, CES-D y UQOL se probaron utilizando análisis de correlación de Pearson.

Introducción

A pesar de los avances en el tratamiento y la prevención, las enfermedades cardiovasculares (ECV) siguen siendo la principal causa de muerte entre las mujeres en los países desarrollados. La depresión ha sido identificada como un factor de riesgo de ECV con varios estudios epidemiológicos grandes que informan una asociación entre depresión o síntomas depresivos y nuevos eventos de ECV fatales y no fatales. Las mujeres tienen tasas más altas de depresión que los hombres y la prevalencia parece aumentar significativamente a medida que las mujeres pasan por la menopausia.

Junto con un aumento de los síntomas somáticos y psicológicos, la transición a la menopausia se asocia con una aceleración del envejecimiento vascular. Los marcadores del envejecimiento vascular, que incluyen el endurecimiento de las grandes arterias elásticas y la disfunción endotelial, precede al desarrollo de la ECV clínica y predicen de forma independiente los eventos CV futuros.

Mediciones

Los participantes fueron estudiados en posición supina después de un ayuno nocturno (≥10 horas) con la hidratación adecuada (solo agua) y sin cafeína. Los participantes mantuvieron sus patrones dietéticos normales, incluida la ingesta de sodio, durante 2 días antes de la prueba. Las mujeres premenopáusicas y, cuando fue posible, perimenopáusicas se evaluaron en la fase folicular media (7 a 10 días después del inicio de la menstruación) para que las comparaciones entre estos grupos fueran representativas a lo largo del ciclo menstrual. Se evaluó a mujeres perimenopáusicas tardías independientemente de la fase del ciclo menstrual después de 2 meses de amenorrea.

Imágenes de la arteria carótida

La determinación de la distensibilidad de la arteria carótida se realizó mediante imágenes de ultrasonido de alta resolución y medidas de presión arterial. Brevemente, se adquirió una imagen longitudinal de la porción cefálica de la arteria carótida ~ 1-2 cm distal al bulbo carotídeo. Las imágenes de la carótida se analizaron para determinar los diámetros sistólico y diastólico utilizando un software de detección de bordes semi automatizado

computarizado que permite una identificación precisa y mediciones del diámetro de la luz de la arteria carótida a lo largo de la arteria (Vascular Analysis Tools v. 5.5, MIA, LLC, Coralville, Iowa). Las presiones sanguíneas de las arterias periféricas se midieron con un dispositivo semiautomático sobre la arteria braquial. Todas las imágenes fueron codificadas por número, cegadas al grupo de menopausia y analizadas por el mismo individuo (K.L.M.).

Vasodilatación vascular dependiente del endotelio

Las mediciones de ultrasonido de la FMD de la arteria braquial se realizaron de acuerdo con métodos estándar con ecografía dúplex (GE Vivid I) utilizando un transductor de matriz lineal multifrecuencia. Brevemente, se colocó un manguito pediátrico en la parte superior del antebrazo y se adquirieron imágenes de la arteria braquial ~ 3 a 6 cm por encima de la fosa antecubital. La sonda de ultrasonido se pinzó para asegurar la ubicación del mismo segmento arterial para mediciones en serie y para evitar movimientos involuntarios. Después de obtener medidas concurrentes de la línea de base del diámetro de la arteria braquial y la velocidad del flujo sanguíneo, se produjo hiperemia reactiva inflando el manguito a 250 mmHg durante 5 minutos, seguido de un desinflado rápido. Después de la liberación de la oclusión arterial, se adquirió la velocidad del flujo sanguíneo Doppler y se midieron imágenes del diámetro de la arteria braquial por ultrasonido en modo B de forma continua durante 2 minutos. El diámetro de la arteria braquial y la velocidad del flujo sanguíneo se analizaron usando un paquete de software disponible comercialmente (Vascular Analysis Tools 5.5.1; Medical Imaging Applications, Iowa City, Iowa). Todas las imágenes fueron codificadas por número, cegadas al grupo de menopausia y analizadas por el mismo individuo (K.L.M.).

Análisis estadístico

Se utilizaron estadísticas descriptivas para examinar todos los elementos de los datos. Los parámetros con distribuciones asimétricas se transformaron logarítmicamente y se presentan como mediana y rango intercuartílico. Se utilizó un análisis de varianza unidireccional (ANOVA) para evaluar las diferencias en las características de los participantes y comparar los parámetros vasculares y hemodinámicos, y las puntuaciones de MSL, CESD y UQOL en las etapas de la menopausia. Se utilizaron análisis de correlación de Pearson para probar las asociaciones bivariadas de MSL, CESD y UQOL con la distensibilidad de la arteria carótida y la fiebre aftosa de la arteria braquial. Los valores de p se ajustaron para múltiples comparaciones utilizando el método Adaptive Holm (27). El análisis de los datos se realizó con IBM SPSS Statistics, versión 21.0.

Resultados

Características de los participantes

Entre las mujeres posmenopáusicas, la edad y el tiempo desde la menopausia informados fueron 51 ± 4 años y 7 ± 5 años, respectivamente. Cuarenta y tres por ciento de las mujeres posmenopáusicas habían usado terapia hormonal basada en estrógenos durante un promedio de 5.4 ± 4.5 años. La grasa corporal total y del tronco, la presión arterial sistólica, el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos se elevaron a lo largo de las etapas de la transición a la menopausia (todos $P < 0,05$). Los niveles de hormonas sexuales siguieron los patrones esperados con FSH más alto y estradiol, progesterona, estrona y testosterona más bajos en las etapas de la menopausia (todos $P < 0,01$).

Se excluyeron las mujeres con antecedentes de histerectomía y ooforectomía. Los criterios de inclusión incluyeron: sedentarismo o actividad recreativa (<3 días / semana de ejercicio vigoroso), sin uso de anticonceptivos orales o terapia hormonal durante ≥ 6 meses antes de la inscripción, no fumar durante ≥ 12 meses, normotenso (presión arterial en reposo $< 140 / 90$ mmHg), glucosa plasmática en ayunas y no diabéticos < 110 mg / dL, sin uso de medicamentos que influyan en la función cardiovascular (es decir, medicamentos antihipertensivos, hipolipemiantes) y saludable según lo determinado por el historial médico, el examen físico y la química sanguínea estándar. Se pidió a los participantes que tomaban suplementos vitamínicos o medicamentos antiinflamatorios no esteroideos que se abstuvieran de usarlos durante ≥ 4 semanas antes de la prueba vascular. El estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional Múltiple de Colorado y todos los participantes proporcionaron su consentimiento informado por escrito.

Parámetros vasculares y hemodinámicos

La rigidez arterial se elevó (distensibilidad arterial reducida) y la función endotelial (FMD de la arteria braquial) se redujo a lo largo de las etapas de la menopausia.

Síntomas de la menopausia, calidad de vida y depresión

La calidad de vida relacionada con la salud, sexual y total fue menor en los grupos de perimenopausia tardía y posmenopáusica temprana con diferencias significativas entre las etapas de la menopausia en la calidad de vida sexual y total (ambos $P < 0.05$). Los síntomas depresivos también difirieron según el grupo de menopausia ($P = 0,03$); los puntajes fueron más altos en las mujeres perimenopáusicas tardías, mientras que las mujeres posmenopáusicas tempranas tenían más probabilidades de tener puntajes consistentes con una depresión significativa. Un total de 25 (18,1%) de los participantes tomaban medicamentos antidepresivos. Las puntuaciones CES-D fueron más altas en las mujeres que usaban antidepresivos en comparación con las no usuarias ($8,2 \pm 6,0$ frente a $11,4 \pm 8,3$, $p = 0,03$).

Correlaciones entre la función vascular y el estado de ánimo, la calidad de vida y los síntomas de la menopausia

La distensibilidad de la arteria carótida se correlacionó con la calidad de vida total ($P = 0,01$) y tendió a asociarse tanto con la calidad de vida relacionada con la salud como con la calidad de vida sexual ($P = 0,06$ y $P = 0,07$, respectivamente). Tanto la distensibilidad de la arteria carótida como la FMD se correlacionaron con la frecuencia de los síntomas vasosomáticos (ambos $P = 0,04$) y con la frecuencia y gravedad de los síntomas somáticos generales (todos $P < 0,01$).

Discusión

En este estudio de mujeres sanas en las etapas de la menopausia, la rigidez arterial y la disfunción endotelial en las etapas de la transición a la menopausia se asociaron con síntomas menopáusicos más frecuentes y graves, y con una peor calidad de vida, pero no con depresión.

Menopausia y envejecimiento vascular

El envejecimiento vascular, caracterizado por disfunción endotelial y rigidez de las grandes arterias elásticas, es un factor de riesgo importante para el desarrollo de ECV. En las mujeres, los cambios profundos en el entorno hormonal durante la transición de la menopausia coinciden con cambios adversos en los factores de riesgo de ECV (por ejemplo, presión arterial, lípidos, adiposidad central, resistencia a la insulina). En mujeres posmenopáusicas con deficiencia de estrógenos, el tratamiento con estrógenos a corto plazo se asoció con una mejora significativa en la FMD de la arteria braquial. Asimismo, hemos demostrado que la rigidez arterial se reduce en mujeres posmenopáusicas con terapia hormonal tanto aguda como crónica.

Depresión, síntomas de la menopausia y calidad de vida

En comparación con el período premenopáusico, el riesgo de trastornos del estado de ánimo es de 2 a 3 veces mayor durante la transición a la menopausia. Se ha planteado la hipótesis de que la fluctuación de los niveles de estrógeno durante la perimenopausia, en lugar de la disminución, per se, aumenta el riesgo de síntomas depresivos. Debido a que el estrógeno es un potente neuroesteroide que influye en múltiples sistemas de neurotransmisores, el cerebro femenino debe responder a los niveles de estrógeno que cambian regularmente a lo largo del ciclo menstrual durante los años reproductivos. A medida que los ciclos se vuelven irregulares con la transición a la menopausia, se requiere una mayor flexibilidad para mantener la homeostasis, y la falta de adaptación rápida puede predisponer a las mujeres a alteraciones del estado de ánimo. Los resultados del presente estudio apoyan los del Estudio de la salud de la mujer en todo el país (SWAN), en el que tanto los análisis transversales como los longitudinales encontraron que los síntomas depresivos significativos ($CES-D \geq 16$), el estado de ánimo disfórico y la angustia psicológica eran más probables en mujeres perimenopáusicas tempranas y tardías en comparación con mujeres premenopáusicas. En el presente estudio, los patrones en las medidas de calidad de vida fueron similares a los de la depresión y los síntomas de la menopausia, y las mujeres perimenopáusicas tardías informaron las puntuaciones más bajas de calidad de vida en todos los dominios excepto en el ocupacional.

Depresión, síntomas de la menopausia y envejecimiento vascular

La depresión duplica aproximadamente el riesgo de desarrollar ECV. En mujeres posmenopáusicas sin antecedentes de ECV, la depresión inicial se asoció con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular durante un promedio de cuatro años de seguimiento, después del ajuste por edad, raza, educación, ingresos y factores de

riesgo cardiovascular tradicionales. Varias medidas de rigidez arterial se han relacionado con la depresión en adultos mayores, pero faltan estudios de mujeres en el contexto de la transición a la menopausia. En el presente estudio, no encontramos asociación entre la distensibilidad de la arteria carótida o la FMD y los síntomas depresivos.

Los síntomas de la menopausia, predominantemente los síntomas vasomotores, también se han relacionado con un mayor riesgo cardiovascular y mortalidad. Los sofocos se han asociado con calcificación aórtica y función endotelial reducida. En el presente estudio, la frecuencia de los síntomas vasomotores se asoció con una mayor rigidez arterial y con una función endotelial reducida. Estos mismos marcadores de envejecimiento vascular también se asociaron tanto con la frecuencia como con la gravedad de los síntomas somáticos generales.

Mecanismos potenciales

El estrógeno modula la síntesis y captación de serotonina, que tiene acciones neuromoduladoras, termorreguladoras y cardiovasculares. Los niveles fluctuantes y decrecientes de estrógeno con la transición a la menopausia pueden alterar la actividad de la serotonina; de hecho, los antidepresivos que funcionan como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) han demostrado su eficacia en el tratamiento de los sofocos y en la disminución del riesgo de ECV. Otro posible mecanismo que vincula los síntomas de la menopausia y el envejecimiento vascular es un aumento del estrés oxidativo. El estrógeno es un potente antioxidante. Se observan niveles más altos de estrés oxidativo en mujeres posmenopáusicas con deficiencia de estrógenos en comparación con mujeres premenopáusicas, mientras que se observan niveles más bajos de estrés oxidativo en usuarias de terapia hormonal posmenopáusica en comparación con no usuarias. El aumento de ROS puede reducir la biodisponibilidad del óxido nítrico (NO), un modulador clave de la rigidez arterial y la función vasodilatadora endotelial, tanto al eliminar el NO como al suprimir su síntesis. También se ha demostrado que las mujeres que experimentan sofocos menopáusicos tienen niveles más altos de marcadores de estrés oxidativo que las mujeres sin sofocos.

Conclusiones

En las mujeres, la transición a la menopausia puede ser un momento particularmente vulnerable al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular dada la convergencia de cambios hormonales, síntomas psicológicos y físicos, y cambios desfavorables en la presión arterial, los lípidos, la resistencia a la insulina y la composición corporal. A lo largo de las etapas de la menopausia, la rigidez arterial y la disfunción endotelial se asociaron con síntomas menopáusicos más frecuentes y graves, y una menor calidad de vida, pero no con síntomas depresivos.