

Asociación significativa entre la vida reproductiva más corta y la enfermedad cardiovascular en mujeres

Ley SH, Li Y, Tobias DK, 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.

Resumen. Aunque el momento de la menarquia y la menopausia puede estar asociado con la enfermedad cardiovascular (ECV), toda la vida reproductiva no se ha considerado de forma exhaustiva como un riesgo de ECV. Los investigadores estudiaron las asociaciones de la duración de la vida reproductiva y las edades en la menarca y la menopausia, inducida por medios naturales o la ooforectomía bilateral quirúrgica, con ECV incidente en las mujeres.

Este estudio de cohorte prospectivo siguió a 73.814 participantes del Estudio de salud de enfermeras (Nurses Health Study) sin ECV, definido como enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular incidente, de 1980 a 2012. La duración de la vida reproductiva se generó al restar la edad a la menarquia de la edad en la menopausia.

Una vida reproductiva más corta se asoció con un mayor riesgo de ECV incidente después del ajuste multivariable (riesgo relativo [RR], 1,32; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,16-1,49 comparando la duración <30 y con ≥42 y; P para la tendencia, <0,0001). La edad temprana en la menopausia se asoció con un mayor riesgo de ECV multivariable (RR, 1,32 [IC 95%, 1,16-1,51] comparando la edad menor de 40 años con la edad de 50 a 55 años (P para la tendencia, <0,0001), con exceso de riesgo para la menopausia natural y quirúrgica.

En comparación con las mujeres con menarca a la edad de 13 años, el riesgo de ECV multivariable para la menarca temprana a los 10 años o menos fue de 1,22 (IC 95%, 1,09-1,36). La asociación entre la duración de la vida reproductiva y la ECV siguió siendo significativa en los análisis de sensibilidad, excluidas las mujeres que experimentaron una edad temprana

extrema en la menarca o que usaron terapia hormonal (TH).

Una duración más corta de la vida reproductiva se asoció con un mayor riesgo de ECV, que probablemente se deba a la sincronización de la menopausia, ya sea de forma natural o quirúrgica. La edad extremadamente temprana en la menarca también se asoció con un mayor riesgo de ECV.

Comentario

Aunque se sabe desde hace tiempo que el momento de la menopausia puede afectar el riesgo de ECV (específicamente, sabemos que las mujeres que experimentan menopausia temprana están expuestas a un mayor riesgo de ECV¹), este estudio de Ley y sus colegas evaluó el riesgo de ECV como un ángulo de longitud de la vida reproductiva.

Los investigadores observaron independientemente la edad de la menarca y la edad de la menopausia con el riesgo de ECV. Descubrieron que una vida reproductiva más corta se asociaba con un mayor riesgo de ECV incidente, con una edad temprana de la menopausia (<40 años) que resultaba en un mayor riesgo de ECV multivariable. También es de interés que las mujeres con menarquia a los 10 años o menos tenían un mayor riesgo de ECV que las mujeres con menarca a los 13 años.

Este estudio tiene importantes implicaciones clínicas en el sentido de que las asociaciones de vida reproductiva con ECV sugieren un papel subyacente de las hormonas sexuales. También podría afectar la forma en que aconsejamos y tratamos a las pacientes con respecto a su riesgo de ECV.

Es importante señalar que aunque el estudio demuestra que la duración de la vida reproductiva puede servir como un marcador de riesgo de ECV en las mujeres, es probable que los hallazgos se debieran principalmente a la edad temprana de la menopausia y la edad temprana de la menarquia como otro factor de riesgo independiente.

La menarca temprana es un factor de riesgo interesante a considerar, y esto parece plausible dado que previamente se ha demostrado que la edad temprana de la menarquia se asocia con un mayor riesgo de desarrollar diabetes mellitus.²

Además, se especula que las mujeres con edad extrema de la menarquia experimentan niveles hormonales anormales, como el aumento de los niveles séricos de estradiol a una edad más temprana, posiblemente debido a la obesidad infantil.³ Sin dudas, el trabajo futuro continuará analizando esto.

También se debe tener en cuenta que el equipo del estudio no encontró una asociación entre la menarca extremadamente tardía, lo que habría disminuido la duración de la vida reproductiva y el riesgo de ECV. Los autores señalan que es posible que el estudio no tuviera el poder suficiente para evaluar este riesgo porque solo menos del 0,1% de las mujeres estudiadas experimentaron menarquia cuando tenían 18 años o más.

Otro hallazgo digno de mención es que no hubo diferencia en el riesgo de ECV si las mujeres se sometieron a menopausia quirúrgica o natural. Esto sugiere que la disminución de los niveles de hormonas esteroides sexuales asociadas con la menopausia, y no necesariamente el motivo de la menopausia temprana, es responsable del aumento del riesgo de ECV. Se ha demostrado previamente que los niveles de estrógenos endógenos cambian durante la transición a la menopausia y pueden afectar los niveles de lípidos de manera perjudicial.

El estudio Healthy Women demostró que las mujeres que experimentaron menopausia natural y no recibieron TH tuvieron un colesterol de lipoproteína de alta densidad (HDL-C) más bajo y concentraciones más altas de colesterol de lipoproteína de baja densidad (LDL-C) con un seguimiento de 2,5 años en comparación con aquellas que sí recibieron TH.⁴

El Estudio de mujeres en toda la nación mostró que las mujeres posmenopáusicas tenían partículas de HDL-C más pequeñas en comparación con las mujeres premenopáusicas, cambiando el perfil de la subclase de lipoproteínas.⁵ Se especula que la lipasa hepática, la enzima que convierte partículas de HDL-C más grandes en pequeñas negativamente inhibida por el estradiol⁶. Debido a que el estradiol se reduce en el período posmenopáusico, la deficiencia de estrógenos durante la menopausia puede alterar los perfiles de HDL-C y conducir a signos de ECV, como la aterosclerosis.

Las principales fortalezas de este estudio incluyen el hecho de que involucra a una gran cohorte de enfermeras, junto con un seguimiento a largo plazo. También incluye información detallada de historial médico y de estilo de vida, lo cual permitió un análisis exhaustivo. Sin embargo, una limitación importante es que las mujeres analizadas fueron principalmente mujeres blancas de ascendencia europea, por lo que los resultados pueden no ser aplicables para otras poblaciones, como las mujeres negras.

En general, este estudio es importante para que los médicos que tratan a las mujeres menopáusicas sean conscientes de que una vida reproductiva más corta debido a la menopausia temprana es un factor de riesgo para la ECV. Sin embargo, también proporciona un nuevo factor de riesgo a tener en cuenta: la menarca temprana. Aunque es probable que el trabajo futuro se concentre en dilucidar aún más la menarca temprana como un factor de riesgo para ECV, el proveedor que trata a las mujeres en la actualidad debe tener en cuenta este posible factor de riesgo al aconsejar y evaluar a los pacientes.

Referencias

1. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*. 2006;13(2):265-79.
2. He C, Zhang C, Hunter DJ, et al. Age at menarche and risk of type 2 diabetes: results from 2 large prospective cohort studies. *Am J Epidemiol*. 2010;171(3):334-44.
3. Zhai L, Liu J, Zhao J, et al. Association of obesity with onset of puberty and sex

hormones in Chinese girls: a 4-year longitudinal study. PLoS One. 2015;10(8):e0134656.

4. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med. 1989;321(10): 641-6.
5. Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. Menopause. 2011;18(4): 376-84.
6. Berg GA, Siseles N, González AI, Ortiz OC, Tempone A, Wikinski RW. Higher values of hepatic lipase activity in postmenopause:

relationship with atherogenic intermediate density and low density lipoproteins. Menopause. 2001;8(1):51-7.

Mindy S Christianson, MD
Assistant Professor
Division of Reproductive
Endocrinology and Infertility
Department of Gynecology
and Obstetrics
Johns Hopkins University School
of Medicine
Baltimore, Maryland

Conflicto de intereses:

El Dr. Christianson no declara conflictos de intereses relevantes.