

Menopausia prematura y/o temprana: factor de riesgo de enfermedad cardiovascular

Premature and early menopause: a risk factor for cardiovascular disease

FABIO SÁNCHEZ-ESCOBAR¹

Resumen

El cese prematuro de la vida fértil en la mujer ha venido siendo clasificado en varias denominaciones: menopausia prematura (MP); falla ovárica prematura o menopausia precoz, cuando la falla ovárica ocurre antes de los 40 años; menopausia temprana (MT), cuando ocurre antes de los 45 años; y finalmente menopausia natural, cuando ocurre alrededor de los 51,4 años.

Se presentan alteraciones a corto plazo como síntomas secundarios al déficit estrogénico, el cual es más severo cuando la menopausia es quirúrgica y lleva a la paciente a un estado de depresión estrogénica y androgénica súbita que requiere terapia hormonal inmediata y a efectos a largo plazo al generar mayor morbilidad secundaria a enfermedad coronaria de inicio temprano por alteración de la función endotelial y, por lo tanto, a mortalidad prematura.

En este artículo se revisa la literatura con relación a la morbilidad y la mortalidad secundarias a los trastornos cardiovasculares en pacientes con menopausia prematura y temprana, aunque se omitirán los demás factores de riesgo.

Palabras clave: menopausia prematura, precoz, ECV, ACV.

Summary

Premature cessation of reproductive life in women has come to be classified in various denominations; premature menopause (MP), premature ovarian failure or early menopause when ovarian failure occurs before age 40, early menopause (MT) when they finally natural menopause occurs before age 45, and finally, natural menopause when it occurs around 51.4 years.

Short-term symptoms secondary to estrogen deficiency, which is more severe when menopause is surgical patient and leads to a state of depression and sudden estrogenic androgen hormone therapy that requires immediate and long-term effects to generate increased morbidity changes secondary to: early-onset coronary heart disease by altering endothelial function and premature mortality.

This article reviews the literature regarding the morbidity and secondary cardiovascular disorders in patients with premature and early menopause although other risk factors are ignored.

Keywords: premature menopause, CVD, stroke.

1. Ginecólogo, endocrinólogo, profesor titular VI U de A., densitometrista clínico certificado ISCD. Correo electrónico fabiosancheze@hotmail.com

Introducción

El cese prematuro de la vida fértil en la mujer ha venido siendo clasificado en varias denominaciones: menopausia prematura (MP); falla ovárica prematura o menopausia precoz, cuando la falla ovárica ocurre antes de los 40 años; menopausia temprana (MT), cuando ocurre antes de los 45 años; y finalmente menopausia natural, cuando ocurre alrededor de los 51.4 años. La prevalencia de la menopausia precoz es del 1% y asciende al 5% en la menopausia temprana.

Actualmente en los programas de fertilización *in vitro* se ha implementado el término de falla ovárica incipiente (FOI), que corresponde a la resistencia folicular a la inducción de la ovulación, como una etapa previa a la menopausia prematura.

La menopausia prematura y temprana es el resultado de un proceso acelerado de envejecimientos determinados por causas genéticas y no genéticas, con la participación de órganos y tejidos de todo el organismo, incluyendo los ovarios. Luego las pacientes con esta patología deben evaluarse desde un punto de vista sistémico y se debe prever, en el futuro, alteraciones orgánicas y no únicamente alteraciones secundarias al déficit hormonal¹.

Las causas desencadenantes de la menopausia prematura son:

1. Internas o propias de la paciente: genéticas, enzimáticas e inmunológicas; entidades que no se pueden evitar, pero sí prever su evolución. Se asocian a falla ovárica autoinmune hipotiroidismo, diabetes, miastenia gravis, artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, atrofia gástrica, trastornos hematológicos y aún pueden constituir el síndrome pluriglandular autoinmune. Esta entidad secundaria al déficit estrogénico puede asociarse a muerte prematura o presentar enfermedades cardiovasculares, neurológicas, osteoporosis, trastornos psiquiátricos y sexuales.
2. Causas externas, en donde la más importante es la quirúrgica, cual es la ooforectomía bilateral² (tabla 1).

Tabla 1. Causas más frecuentes de menopausia prematura y temprana.

Internas

- Genéticas. Cromosómicas
 - Enzimáticas. Galactosemia
 - Inmunológicas. Autoinmunes
-

Externas

No-Iatrogénicas

- Infecciosas: parotiditis y tuberculosis
 - Ambientales
 - Metabólicas: lupus, galactosemia
 - Tóxicos: Pesticidas, Pinturas, Combustibles, Anestésicos, Cigarrillo.
-

Iatrogénica

- Cirugía
 - Radioterapia
 - Quimioterapia
-

Consecuencias de la menopausia prematura y precoz

Estas pacientes presentan alteraciones a corto plazo como síntomas secundarios al déficit estrogénico, el cual es más severo cuando la menopausia es quirúrgica y lleva a la paciente a un estado de depresión estrogénica y androgénica súbita que requiere terapia hormonal inmediata.

Efectos a largo plazo al generar mayor morbilidad secundaria a:

- Enfermedad coronaria de inicio temprano por alteración de la función endotelial y mortalidad prematura.
- Enfermedad cerebrovascular.
- Osteoporosis y fracturas de inicio temprano.
- Enfermedades neurológicas: demencia y Alzheimer precoz.
- Trastornos psico-sexuales.
- Trastornos del comportamiento: depresión.
- Disminución del bienestar general y del deseo sexual.
- Estados de depresión, ansiedad, hostilidad y trastornos psicológicos³.

La causa de muerte de estas pacientes puede ser el resultado de alteraciones metabólicas y

cambios en el endotelio cardiovascular que se suceden con el cese de la función ovárica y desencadenan problemas cardiovasculares, accidente cerebrovascular u osteoporosis.

Este artículo solo se limitará a revisar la literatura con relación a la morbilidad y la mortalidad secundarias a los trastornos cardiovasculares en pacientes con menopausia prematura y temprana, y se omitirán los demás factores de riesgo.

Ya desde 1993 el Adult Treatment Panel II se consideró a la menopausia prematura sin terapia hormonal como riesgo de enfermedad cardiovascular⁴. Posteriormente, el Adult Treatment Panel III eliminó la menopausia prematura como factor de riesgo cardiovascular⁵.

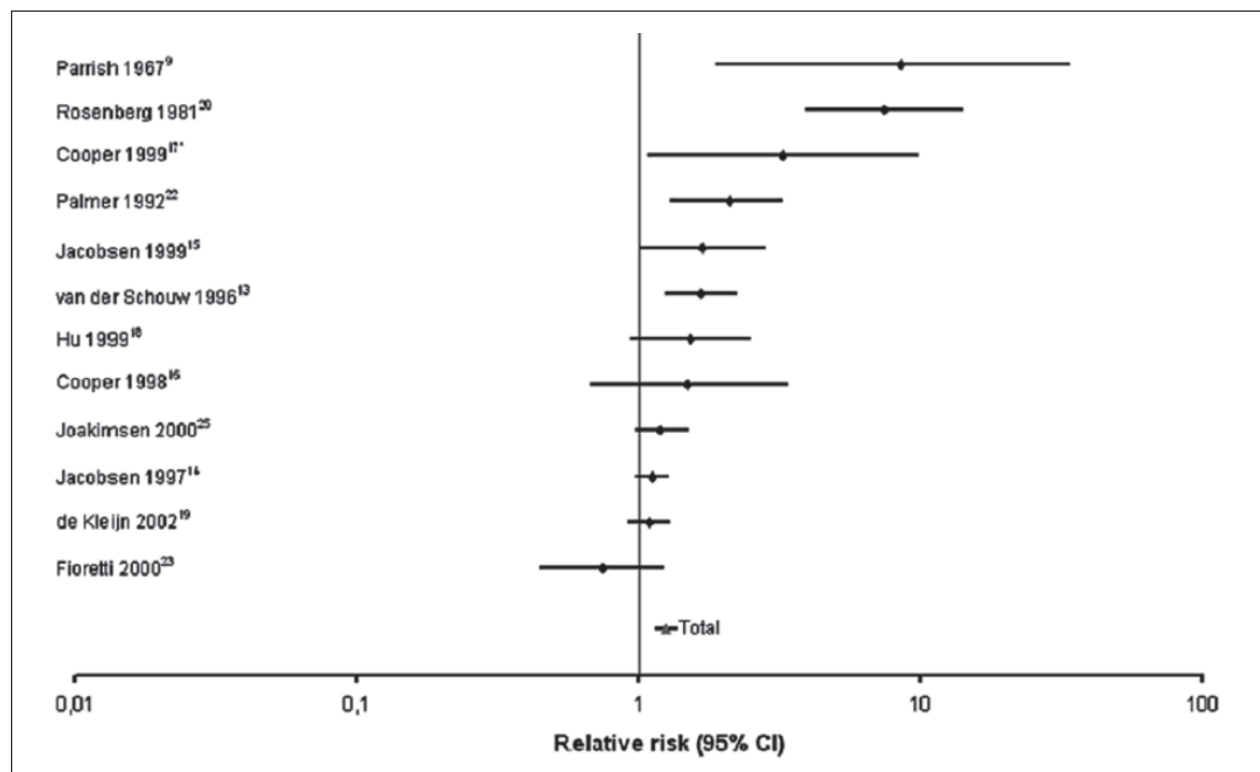
Sin embargo, estudios observacionales sugieren que la menopausia prematura aumenta la mortalidad y el riesgo de enfermedad isquémica del corazón; es así como las múltiples publicaciones que se han venido sucediendo al respecto están de acuerdo en incluirla como factor de riesgo cardio-cerebro-vascular.

Menopausia prematura (MP) y enfermedad cardiovascular (ECV)

En un metaanálisis publicado en el 2006, titulado *Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease*, de 392 artículos de estudios observacionales publicados desde 1966 hasta mayo 1 de 2004 en *Pub Med* y *EMBASE*, seleccionaron 18 estudios sobre posmenopausia, edad de la menopausia y enfermedad cardiovascular. De estos, solo 12 investigaciones eran sobre menopausia prematura y enfermedad cardiovascular. Así, se pudo concluir que el riesgo cardiovascular en la MP era de 1.25 (IC 95%, 1.15-1.35) cuando se comparaba con un grupo de referencia de personas que tuvieron la menopausia alrededor de los 50 años.

Cuando se hizo un análisis estratificado controlando por edad y cigarrillo, el RR ascendió a 1.38 (IC 95%, 1.21-1.58). Con respecto a menopausia temprana e infarto de miocardio, fue de 2.03 (IC 95%, 1.51 a 2.73)⁶ (tabla 2).

Tabla 2. Riesgo cardiovascular en los 12 estudios de menopausia prematura.



Ref. Atsma F., Menopause 2006;13:265-279.

Múltiples estudios han demostrado que la menopausia prematura se asocia a mortalidad por enfermedad coronaria, resultado que se evidenció en el estudio Premier, que fue prospectivo multicéntrico, en 17 centros de EUA, de enero de 2003 a junio de 2004 en 807 mujeres seleccionadas al salir del hospital luego de haber sufrido un infarto cardiaco, con un promedio de edad de 65.4 ± 11.3 y divididas en menopausia prematura menores de 40, 41 a 49 y más de 50 años.

De estas pacientes se seleccionaron 493 mujeres, quienes tenían confirmado el diagnóstico de infarto cardiaco mediante el aumento de biomarcadores cardiacos como la troponina o la creatina kinasa-MB y evidencia clínica de infarto del miocardio.

Estas pacientes fueron controladas durante el primer año, y así se pudo demostrar, por medio del análisis de regresión logística, que las que tuvieron menopausia prematura presentaron al año post IM dos veces más probabilidades de tener angina y mayor frecuencia diaria semanal o mensual que las mujeres con menopausia, mayores de 50 años (tabla 3).

El análisis no ajustado demuestra que estas pacientes tienen angina más severa RR 3.37 (IC 95%, 1.82-6.26) y por análisis multivariado el RR 2.65 (IC 95%, 1.34-5.22), que continúa siendo muy elevado. También se pudo concluir que por cada cinco años de disminución en la

edad de la menopausia hay aumento en el riesgo de angina en un 19%, RR 1.19 (IC 95%, 1.07-1.32). En conclusión, mujeres con menopausia precoz tienen mayor riesgo de angina después de un IM, independiente de comorbilidades, calidad de la atención, gravedad del IM y pronóstico. Hay que tener en cuenta que la angina se asocia a aumento de la mortalidad coronaria, alteración de la calidad de vida, tasas altas de hospitalizaciones y limitación significativa en las actividades de la vida diaria.

Es opinión de los investigadores que casi un tercio de mujeres posmenopáusicas con IM (33%) tienen menopausia antes de los 40 años y solo el 5% corresponde a mujeres sanas sin enfermedad coronaria. Los autores concluyen que posiblemente la privación estrogénica desencadena cambios a nivel de la inflamación vascular, endotelial y microvascular, trastornos en la coagulación y disminución de la eficiencia vascular, convirtiéndose así la menopausia prematura en un predictor de angina y severidad de la misma⁷.

Menopausia prematura y accidente cerebrovascular (ACV)

Tres estudios de cohortes y una revisión describen el incremento del riesgo de ACV en MP: La cohorte de Framingham es un estudio prospectivo que comprende a 1.430 pacientes reclutadas entre 1986 y 1990, sin ACV, a los 60

Tabla 3. Edad de la menopausia y seguimiento a un año después de un infarto del corazón.

	Edad de la Menopausia			<i>P</i> ^b
	≤ 40 y	41-49 y	≥ 50 y	
Resultado (Número de eventos)	(n = 111) ^a	(n = 148) ^a	(n = 164) ^a	
Presencia de angina de pecho (n = 84)	36 (32.4)	28 (18.9)	20 (12.2)	< 0.001
Angina gravedad				< 0.001
Ninguno	75 (67.6)	120 (81.1)	144 (87.8)	
Mensual	25 (22.5)	18 (12.2)	15 (9.1)	
Semanal o diario	11(9.9)	10 (6.8)	5 (3.0)	

^a Number of women available for analysis at 1 year.

^b *P* valor se ajusta a la edad del paciente y otras variables.

Ref. Parashar S. *Menopause* 2010;17:938-945.

años de edad, con menopausia natural y sin utilización de estrógenos. Ellos estudiaron mujeres con menopausia antes de los 42 años, entre 42 y 54 y más de 55. Del total de mujeres, hubo 234 accidentes cerebro-vasculares isquémicos. La incidencia de isquemia cerebral en mujeres menores de 42 años fue dos veces mayor, 2.03 (IC 95%, 1.16-3.56), con relación al grupo de referencia. Los investigadores afirman que el 4-5% de los accidentes cerebro-vasculares se le atribuyen a mujeres con historia de menopausia prematura⁸ (tabla 4).

Tabla 4. Incidencia de accidente cerebrovascular en mujeres en menopausia temprana

Años	N	n	RR
<42	56	13	2.03; IC 95%, 1.16-3.56
42-54	1299	213	0.50; IC 95%, 0.29-0.89
≥55	75	8	0.31; IC 95%, 0.13-0.76
		234	

Ref. Lisabeth L. *Stroke* 2009;40:1044-1049.

La cohorte japonesa, Jichi Medical School Cohort Study, es un estudio prospectivo en 4.790 mujeres posmenopáusicas reclutadas entre 36 y 89 años y seleccionadas desde abril de 1992 a julio de 1995, en 12 zonas rurales del Japón. Se obtuvieron 185 accidentes cerebro-vasculares durante 10.8 años de seguimiento, clasificados como infartos cerebrales, 105 (56.8%); hemorragias cerebrales, 46 (24.9%); hemorragia sub-aracnoidea, 33 (17.8%), y uno no determinado. El número de pacientes con accidente cerebrovascular en mujeres con menopausia prematura fue solo de 10 de las 237 para un RR 1.73 (95% CI 0.89-3.34) con relación a personas con menopausia entre los 50 y 54 años, que fue el grupo de referencia. La mayoría de ellas tuvieron menopausia quirúrgica con un RR de 2.19 (0.47-10.14) (ns), pero con tendencia al riesgo y 2.5 veces mayor riesgo de infarto cerebral que el grupo de referencia.

La menopausia prematura se asocia con alto riesgo de aterosclerosis, la cual desencadena todas estas alteraciones a nivel cardiovascular.

En conclusión: La menopausia temprana y la menopausia prematura se deben considerar como un indicador de riesgo de infarto cerebral y de la necesidad de tener una intervención médica agresiva dirigida a la prevención del infarto cerebral⁹.

Datos que están de acuerdo con los resultados de Nurses' Health Study, en mujeres en menopausia, sin terapia hormonal y sin enfermedad cardiovascular, seguidas entre 1976 y 1994 y evaluadas en 1976. Se apreció que el RR para infarto del miocardio en mujeres en menopausia prematura ajustado a la edad fue de 1.95 (IC 95%, 1.21- 3.13) vs. grupo de referencia de mujeres en menopausia a los 50-54 años, ajustado a factores de riesgo tradicionales; el incremento fue mayor en mujeres fumadoras RR, 1.72 (IC 95%, 0.95-3.11) y sin terapia hormonal, pero no se encontró diferencia en mujeres no fumadoras¹⁰.

Posteriormente, en una revisión de 150 artículos observacionales publicados en inglés desde 2006 hasta 2010, se seleccionaron siete artículos: tres son cohortes de mujeres con ooforectomía bilateral antes de los 50 años, quienes tuvieron mayor incremento de ACV, en comparación con mujeres mayores de 50 años, y cuatro estudios observacionales que demuestran la asociación de ACV e isquemia cerebral con menopausia temprana. Estudios observacionales en donde no se puede excluir un sesgo de confusión.

Se concluye que la terapia con 0.625 de EEC oral en mujeres entre 50 y 59 años posiblemente sea benéfica para prevención de enfermedad coronaria, pero es un riesgo para ACV, en contraste con mujeres con menopausia prematura que toman TH oral antes de los 50 años, en donde la TH puede ser segura y benéfica para ambos problemas, ECV y ACV. El efecto de los estrógenos en pacientes jóvenes es más benéfico que perjudicial y deletéreo después de esta edad (especialmente con el uso de terapia oral con EEC y AMP), lo que se ha denominado universalmente como la ventana de oportunidad.

Los autores postulan que los estrógenos tienen un doble papel: inducir efectos benéficos como antiaterogénicos y vasoprotectores y perjudiciales por su efecto pro inflamatorio y pro

trombótico. Los efectos pueden variar con la edad, por lo que es posible que la TH entre los 50 y 59 años incremente un pequeño riesgo de isquemia cerebral debido a embolismos cardíacos, a pesar de ofrecer un largo efecto protector de la progresión de la enfermedad arterioesclerótica, tanto en grandes como en pequeños vasos del cerebro y el corazón¹¹.

Mortalidad y menopausia prematura

La enfermedad cardiovascular, y en particular la enfermedad coronaria, es la principal causa de muerte en mujeres mayores. Además, se debe considerar que la menopausia precoz y la prematura son factores de riesgo cardiovascular¹².

Dos estudios presentan los resultados de la muerte por ECV en pacientes con menopausia prematura. Entre ellos, la cohorte de California Seventh-Day Adventist, publicada en 1999. Según esta, 6.182 mujeres sanas con menopausia tuvieron un seguimiento por cuestionario desde 1976 a 1988. Durante este seguimiento de 13 años hubo 1831 muertes, de las cuales 308 fueron por enfermedad isquémica del corazón.

La hipótesis de estos investigadores fue que la edad de la menopausia es inversamente proporcional a la mortalidad por cardiopatía isquémica y que la diferencia del riesgo de ECV en las mujeres es evidente entre antes y después de la menopausia.

De las 286 pacientes con menopausia prematura, hubo 30 muertes, para un RR de 2.0 (IC

95%, 1.2-3.3) con relación a mujeres en menopausia entre los 49 y 51 años (tabla 5).

En conclusión, mujeres con menopausia prematura tuvieron el doble de mortalidad que mujeres en menopausia a los 49-51 años, resultado que es estadísticamente significativo: 0.001¹³.

Estos datos son confirmados con publicaciones en el 2006, como es la de la cohorte de mujeres en Utrecht (Holanda): 20.555 seleccionadas desde diciembre de 1974 a septiembre de 1977, de las cuales 12.134 fueron posmenopáusicas inscritas para el programa de tamizaje para cáncer de mama, con edades comprendidas entre 48 y 68 años y seguimiento de 17 años. Hubo 2.607 muertes, de las cuales 963 fueron por enfermedad cardiovascular, 812 por cáncer y 832 por otras causas. El mayor riesgo de mortalidad correspondió a las pacientes con menopausia prematura y en menor proporción a las de menopausia temprana, en comparación con mujeres en menopausia a los 50-54 años. La entidad más frecuente fue la muerte por isquemia cardíaca (tabla 6).

De esta investigación se concluye que existe un 2% de reducción del riesgo de mortalidad por ECV por cada año de retardo en la aparición de la menopausia, lo que corresponde a dos años más de vida con respecto a pacientes con menopausia prematura¹⁴.

Muchos autores coinciden en que la menopausia prematura y la menopausia temprana espontánea o inducida se asocian a mayores

Tabla 5. Mortalidad por enfermedad isquémica del corazón de acuerdo con la edad de la menopausia en mujeres danesas desde el inicio del seguimiento; número de mujeres y muertes, RR y 95% de IC.

Edad de la menopausia	Pacientes/muertes	No-ajustado Todas las mujeres	No-ajustado No TH
35-40	286/30	1.8 1.2-2.7	2.0 1.2-3.3
49-51	368/26	1.3 0.9-2.1	1.1 0.6-2.0
49-51	1.520/75	1.0	1.0
52-55	15676/65	1.0 (0.7-1.3)	1.1 (0.7-1.7)
56-60	282/21	1.4 0.9-2.2	1.9 1.1-3.4
	18132/217		

Tomado de Jacobsen B.K. *J Clin Epidemiol* 1999;52:303-307.

Tabla 6. Asociación de edad de la menopausia (años) con causas específicas y totales de mortalidad.

Muertes ajustadas a la edad	Menores de 40	40 - 44
Todas las causas	1.45 1.20-1.74	1.12 0.99-1.27
Enfermedad cardiovascular	1.58 1.18-2.12	1.17 0.95-1.43
Isquemia del corazón	1.78 1.1-72.73	1.06 0.76-1.46
Enfermedad cerebrovascular	1.57 0.89-2.79	1.22 0.82-1.80

Ossewaarde M.E. *Epidemiology* 2005;16:556-562.

riesgos (muerte prematura, enfermedad cardiovascular, enfermedad neurológica, osteoporosis, trastornos sicosexuales y de comportamiento) y en que los estrógenos pueden mitigar algunos, pero no todo los efectos.

Para Shuster L. T. la menopausia prematura es la primera etapa de una cadena de causalidad que compromete el funcionamiento de órganos y tejidos y alteraciones hormonales; por lo tanto, le corresponde al médico mantenerse en una permanente vigilancia de este grupo de pacientes³.

Enfermedad cardiovascular (ECV) en pacientes sometidas a menopausia prematura quirúrgica

En EE. UU., aproximadamente una de nueve mujeres de 35 a 45 años ha tenido una histerectomía, y un 40% de ellas con ooforectomía bilateral¹⁵.

Cada año se practica ooforectomía profiláctica a 300.000 mujeres, lo que da origen a una aparición repentina de menopausia con el déficit súbito de estrógenos y andrógenos¹⁶. Esta es una práctica que se ha duplicado entre 1965 y 1999¹⁷.

La menopausia inducida por ooforectomía bilateral también es responsable de muerte precoz, ECV, ACV, cáncer pulmonar, alteración cognitiva, demencia, parkinsonismo, osteoporosis, depresión, síntomas de ansiedad y disfunción sexual y disminución de los riesgos de cáncer de ovario y de mama¹⁸.

Esto lo confirman los resultados del WHI en una cohorte de 25.448 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años y con 7.6 años de seguimiento, en pacientes que no tenían antecedentes familiares de cáncer de ovario. En efecto, se estudiaron 14.254 pacientes (56.0%) con histerectomía y ooforectomía bilateral y 11.194 (44.0%) con histerectomía y conservación de ovarios. Los resultados obtenidos se pueden apreciar en la tabla 7.

En conclusión, los hallazgos del WHI sugieren que la anexo histerectomía y la histerectomía con conservación de ovarios no tienen efecto adverso sobre la salud cardiovascular, fractura de cadera, cáncer o mortalidad, en donde no aparece ninguna diferencia significativa, como ocurre en muchos de los estudios del WHI, debido a que el análisis se hizo sobre la población total estudiada, y para que haya alguna

Tabla 7. Anexo histerectomía vs. conservación de ovarios (análisis multivariado).

Cardiopatía coronaria mortal y no mortal	RR 1.00 [IC 95%, 0.85-1.18]
Angioplastia coronaria	RR 0.95 [IC 95%, 0.82-1.10]
Accidente cerebrovascular	RR 1.04 [IC 95%, 0.87-1.24]
Enfermedad cardiovascular total	RR 0.99 [IC 95%, 0.91-1.09]
Fractura de cadera	RR 0.83 [IC 95%, 0.63-1.10]
Muerte	RR 0.98 [IC 95%, 0.87-1.10]

Jacoby V.L. *Arch Intern Med* 2011;171:760-768.

estadística es necesario que este problema sea individualizado para personas con ooforectomía en edad menor de 40 años. Estos datos son contrarios a los que se aprecian en el resto de artículos que se describen posteriormente.

Esta publicación también tiene un gran interés con relación a la protección de la ooforectomía profiláctica y cáncer de ovario, en donde la incidencia de cáncer de ovario para pacientes con salpingo ooforectomía bilateral es de 0.02% vs. 0.33% en mujeres con conservación de ovarios (incidencia de carcinoma peritoneal primario: variante poco común de la malignidad del ovario). Además no hubo relación significativa con respecto al cáncer de mama, el colorrectal o el de pulmón¹⁹.

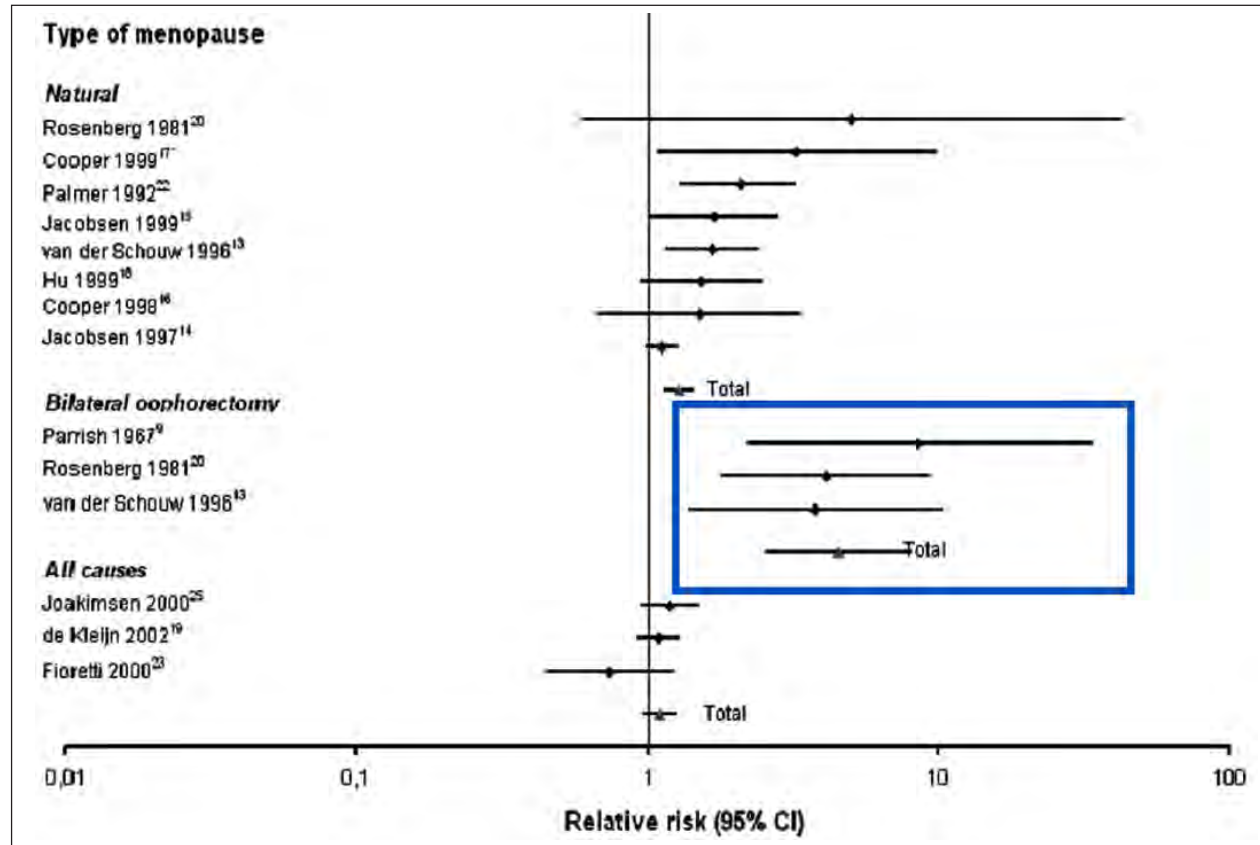
Posteriormente, según la publicación del WHI en la fase intervención de 7645 mujeres hysterectomizadas, luego de 10.7 años de seguimiento, hasta agosto de 2009, se apreció que no hubo incremento de accidente cerebrovascular

en el grupo de pacientes ooforectomizadas con relación al grupo placebo RR, 0.89; (IC, 95% 0.64-1.24). De estas pacientes de la intervención correspondió el 39.8% a casos y el 39.0% a los controles de pacientes con ooforectomía bilateral, en donde era de esperarse que debía haber diferencias importantes. Hasta ahora no hay un informe del WHI sobre el comportamiento de este grupo individualizado de pacientes²⁰.

Del metaanálisis publicado en el 2006, titulado *Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease*, mencionado al principio del artículo, en este aparte mencionamos la relación entre la ooforectomía bilateral y la enfermedad cardiovascular en donde solo hubo cuatro estudios seleccionados para este metaanálisis (tabla 8).

El riesgo cardiovascular con la cirugía se incrementó a 2.62 (IC, 95% 2.05-3.35) y cuando se estratificó con relación a edad y tabaquismo, el incremento fue aún mayor 4.55 (IC, 95%

Tabla 8. Riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres sometidas a ooforectomía profiláctica antes de los 40 años de edad.



Ref. Atsma F. Menopause 2006;13:265-279.

2.56-8.01). Por lo que se aprecia que el efecto de la ooforectomía prematura y ECV es más pronunciado después de controlar por edad y tabaquismo; además las fumadoras tienen la menopausia dos años antes que las no fumadoras, lo que agrava el pronóstico. De lo anteriormente expuesto se puede deducir que hay una relación directa entre menopausia prematura quirúrgica y enfermedad cardiovascular⁶.

El balance entre costo y beneficio de la ooforectomía profiláctica es discutible por los hallazgos de que la histerectomía sola con conservación de ovarios es suficiente para reducir el riesgo de cáncer de ovario en un 40%, sin los efectos indeseables de la ooforectomía²¹⁻²².

En tanto la importancia de la terapia hormonal profiláctica en pacientes con menopausia prematura se puede apreciar en el estudio de Løkkegaard E, en una investigación prospectiva de cohortes en enfermeras danesas mayores de 44 años de edad, entre 1993 y 1998. Se seleccionaron 10.533 mujeres posmenopáusicas, con edad de la menopausia definida, que no tuvieran enfermedad isquémica del corazón, derrame cerebral o cáncer. El informe fue obtenido por correo. Un total de 380 mujeres con menopausia prematura se compararon con 8.186 mujeres con menopausia después de los 45 años.

La hipótesis de la investigación fue que pacientes con menopausia precoz tenían mayor riesgo para enfermedad isquémica del corazón y mayor aun en pacientes con ooforectomía prematura.

En cuanto al RR en pacientes con menopausia prematura sin historia de TH el riesgo de enfermedad isquémica del corazón fue de 2.2 (IC 95%, 1.0-4.9), pero se disminuía a 1.3 (IC 95%, 0.4-4.1) cuando utilizaban terapia hormonal; no obstante, este dato no es significativo debido al número escaso de pacientes. El riesgo fue aún mayor en pacientes con menopausia prematura ooforectomizadas y sin terapia hormonal: RR, 8.7 (IC 95%, 2.0-38.1). Cuando se evalúa el número de pacientes con menopausia prematura, ooforectomizadas, con presencia de enfermedad isquémica del corazón y sin terapia hormonal, corresponde a 16.2 (IC 95%, 6.7-38.90) por 1.000 personas/año y baja a 5.5 (IC 95%, 2.4-12.2) cuando utilizan terapia hormonal.

En conclusión, en mujeres con menopausia prematura, ooforectomizadas y con inicio precoz de TH, el riesgo de ECV es menor; en tanto que para la menopausia prematura espontánea, sin TH, el riesgo es mayor con relación a mujeres con menopausia por encima de los 45 años. En este artículo llama la atención el alto riesgo de cardiopatía isquémica en mujeres con menopausia prematura por ooforectomía con relación a pacientes ooforectomizadas luego de los 45 años²³.

En la investigación Health Study (HUNT-2 Noruega), realizada entre 1995 y 1997 en 263 mujeres con anexectomía antes de los 50 años (63 con útero intacto y 200 con anexo-histerectomía), controladas con 789 menopáusicas mayores de 50 años (tres controles por cada caso), se evalúa la prevalencia de síndrome metabólico, según IDF. Este fue mayor en el grupo con anexectomía: 47% versus 36%; $p = 0.001$, y según la clasificación del NCEP ATP III fue de 35% versus 25%; $p = 0.002$, después de ajustar por variables de estilo de vida, salud global y vida reproductiva. La prevalencia del puntaje de Framingham > 0 fue de 22% en los casos frente a 15% en los controles, $p = 0.005$. En conclusión, la ooforectomía bilateral antes de los 50 años de edad se asocia significativamente al síndrome metabólico y a incremento en la clasificación de los factores de Framingham con relación al grupo control. Estas mujeres pueden tener en el futuro mayor riesgo de enfermedad hipertensiva y diabetes tipo II que la población general²⁴.

Mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes sometidas a menopausia quirúrgica

Una cohorte de la Clínica Mayo incluyó a mujeres residentes en Olmsted County Minnesota, EE. UU., que se sometieron a ooforectomía unilateral o bilateral desde 1950 a 1987: 1.433 pacientes tenían historia de ooforectomía unilateral; 1.824, ooforectomía bilateral antes de los 50 años. Se incluyeron en el estudio 1274 con anexectomía unilateral y 1091 con anexectomía bilateral, y 2.383 pacientes del grupo control mayores de 50 años.

Estas pacientes fueron seguidas hasta su muerte o al final del estudio desde 2001 hasta

2006. Fueron controladas con entrevistas directas o a acudientes, evaluación de expedientes médicos en el registro de vinculación al sistema de salud y certificados de defunción a nivel del Estado. De las 1091 ooforectomías bilaterales el 51% (554) correspondió a tumor benigno de ovario y el 49% (537) restante fueron ooforectomías profilácticas. De las 124 pacientes ooforectomizadas, la mortalidad antes de los 45 años correspondió a un HR de 67%, que fue estadísticamente significativo. Es interesante apreciar cómo este riesgo disminuye cuando se administra terapia hormonal (no informan si además de estrógenos también tenían terapia androgénica).

La mortalidad en mujeres con ooforectomía bilateral profiláctica con relación a mujeres de

referencia ooforectomizadas luego de los 50 años fue de 67%. El riesgo de mortalidad se incrementó al 96% cuando estas pacientes no tuvieron terapia hormonal (tabla 9).

La mortalidad fue significativamente mayor en mujeres con ooforectomía bilateral profiláctica por condiciones benignas y sin terapia hormonal, antes de los 45 años, que en mujeres de referencia, cuya ooforectomía fue luego de los 50 años. Sin embargo, este efecto se puede disminuir con la TH profiláctica²⁵ (Figura 1).

Posteriormente, el estudio prospectivo y observacional de las enfermeras (Nurses' Health Study) publicó un seguimiento de 29.380 mujeres durante 24 años, de las cuales 16.345 (55.6%) tenían historia de anexo-histerectomía bilateral por enfermedad benigna y 13.035 (44.4%) te-

Tabla 9. Mortalidad en mujeres con ooforectomía bilateral antes de los 40 años de edad.

Ooforectomía/edad	Total	Muertes	RR	95% CI	Vr P
Todas las indicaciones	1.091	360	1.05	0.92-1.20	0.45
Menores de 45	124	33	1.67	1.16-2.40	0.006
Con TH	45	10	1.27	0.67-2.39	0.46
Sin TH	79	23	1.96	1.28-3.01	0.002
Mayores de 50	170	76	0.90	0.68-1.19	0.46

Ref. Rocca. W. A. *Lancet Oncol* 2006;7:821-828.

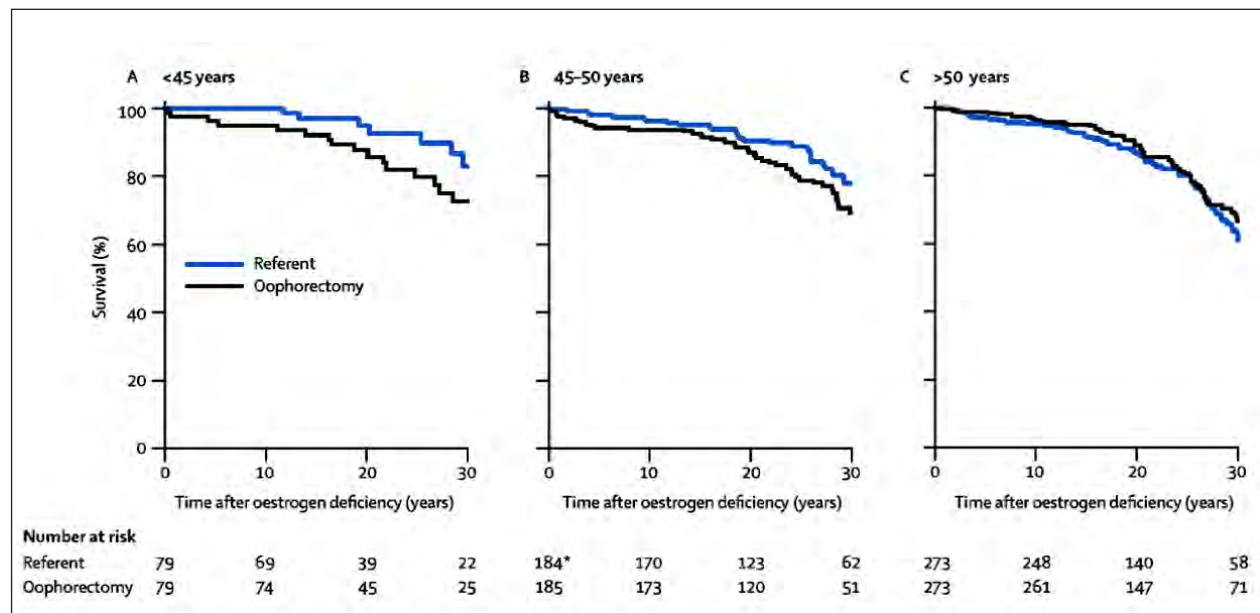


Figura 1. Mortalidad en mujeres sometidas a ooforectomía bilateral y sin terapia hormonal.

Ref. Rocca. W. A. *Lancet Oncol* 2006;7:821-828.

nían histerectomía con conservación de ovarios, antes de los 50 años de edad y sin terapia hormonal de sustitución. Se apreció incremento de la mortalidad total RR 1.12 (IC 95%, 1.03-1.21), ECV mortal y no mortal RR 1.17 (IC 95%, 1.02-1.35) y ACV de RR 1.14 (IC 95%, 0.98-1.33). El riesgo de cáncer de mama disminuyó con un RR 0.75 (IC 95%, 0.68-0.84), el cáncer de ovario un RR 0.04 (IC 95%, 0.01-0.09), y el total de mortalidad por todos los cánceres de RR 0.90 (IC 95%, 0.84-0.96), en tanto la incidencia de cáncer pulmonar se incrementó a RR 1.26 (IC 95%, 1.02-1.56) y la mortalidad por todos los cáncer RR 1.17 (IC 95%, 1.04-1.32). Nivel de evidencia II.²⁶

Menopausia temprana y enfermedad cardiovascular

El estudio estuvo dirigido a evaluar la relación de la menopausia temprana (antes de los 45 años) natural o quirúrgica con las mujeres en menopausia entre los 50 y los 51 años y su vínculo con la enfermedad coronaria o accidente cerebrovascular (ACV). Se programó un estudio multicéntrico, multiétnico, longitudinal, prospectivo, en seis comunidades de EE. UU., denominado Multiethnic Study Atherosclerosis (MESA), que investigó sobre la prevalencia y las entidades subclínicas de ECV y factores que influyen en su progresión.

La selección de pacientes comprendió hombres y mujeres entre los 45 y los 84 años de edad, entre el año 2000 y el 2002, y el seguimiento fue hasta 2008. Se seleccionaron 2.509 mujeres de diferentes etnias: 987 blancas, 641 negras, 331 chinas y 550 hispanas. De estas pacientes, 693 (28%) tenían diagnóstico de menopausia temprana natural o quirúrgica, de las cuales, a su vez, el 36% correspondía a la menopausia natural y el 64% eran con menopausia quirúrgica.

El riesgo de enfermedad coronaria fue del 2.08 (IC 95%, 1.17-3.70), y el de accidente cerebrovascular de 2.19 (IC 95%, 1.11-4.32).

Conclusión

La menopausia temprana también es un predictor moderado de ECV y ACV aún des-

pués de ajustar los factores de riesgo tradicionales de diversas poblaciones de EE. UU.²⁷.

Se supone que los estrógenos en mujeres menores de 50 años tienen un efecto protector de isquemia cerebral. Hallazgos que tienen dos implicaciones clínicas: primero: se debe considerar que la anexectomía bilateral para la protección del cáncer de mama debería incluir el incremento del riesgo de isquemia cerebral para valorar el riesgo-beneficio de la cirugía. Segundo, mujeres que experimentan una menopausia precoz con déficit estrogénico antes de los 45 años bien sea natural o quirúrgica, se deben considerar para TH, a menos que haya una clara contraindicación²⁸⁻²⁹.

Mujeres con histerectomía, con o sin anexectomía antes de los 45 años, pueden tener más factores de riesgo de ECV en comparación con mujeres que no se someten a histerectomía. Estas pacientes ameritan un manejo agresivo de prevención de enfermedades secundarias al déficit hormonal²⁷.

The American College of Obstetrics and Gynecology, en 2008, sugirió que la ooforectomía profiláctica debe evitarse en mujeres premenopáusicas³⁰.

Los hallazgos del WHI y sus interpretaciones argumentan que el efecto de los estrógenos sobre el corazón, el cerebro y otros órganos y tejidos puede variar según la edad, el tiempo de administración, el tipo de menopausia y el estado de la menopausia. Además el WHI sugiere que sus datos deben interpretarse según el tipo de estrógenos (EEC vs. E2), el régimen (oral vs. transdérmico), la dosis (bajas vs. altas) y el esquema de administración (cíclica vs. continua)³¹.

Desafortunadamente los datos del WHI han sido inapropiadamente extrapolados de mujeres mayores de 50 años al tiempo de iniciación del tratamiento a mujeres jóvenes. Muchas mujeres, incluyendo las menores de 50 años, han suspendido la TH o evitado empezarla¹¹.

El retardo en la aparición de la menopausia debe ser un factor protector, por lo que algunos autores conceptúan que por cada año que se retarde la aparición de la menopausia se disminuye el riesgo cardiovascular en un 2%³², lo que confirma el concepto de Cooper GS, quien

afirma que la edad de la menopausia natural sirve como marcador biológico de salud y de edad, con implicaciones que se extienden más allá que la enfermedad cardiovascular³³.

Referencias

1. Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, Burke GL, Sprafka JM, Potter J, *et al.* Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health* 1989;79:709-714. [PubMed: 2729468]
2. Gleicher N, Weghofer A, Oktay K, and Barad D. Do etiologies of premature ovarian aging (POA) mimic those of premature ovarian failure (POF)? *Human Reproduction* 2009;24: 2395-2400.
3. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: Long-term health consequences. *Maturitas* 2010;65:161-166.
4. Grundy S, Bilheimer D, Chait A, Clark L, Denke M, Havel RJ, *et al.* Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel II). *JAMA* 1993;269:3015-3023.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
6. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, Van der Schouw YT. *Menopause* 2006;13:265-279. PubMed: 16645540.
7. Parashar S, Reid KJ, Spertus JA, Shaw LJ, Vaccarino V. Early Menopause predicts angina after myocardial infarction. *Menopause* 2010;17:938-945.
8. Lisabeth L, Beiser A, Brown D, Murabito J, Kelly-Hayes M, Wolf P. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham Heart Study. *Stroke* 2009; 40:1044-1049.
9. Baba Y, Ishikawa S, Amagi Y, Kayaba K, Gotoh T, Kajii E. Premature menopause is associated with increased risk of cerebral infarction in Japanese women. *Menopause* 2010;17:506-510.
10. Hu FB, Grodstein F, Hennekens CH, Colditz GA, Johnson M, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ. Age at Natural Menopause and Risk of Cardiovascular Disease. *Arch Intern Med* 1999;159:1061-1066.
11. Rocca WA, Grossardt BR, Miller VM, Shuster LT, and Brown RD. Jr. Premature menopause or early menopause and risk of ischemic stroke. *Menopause* 2012;19:272-277.
12. Hoyert DL, Heron MP, Murphy SL, Kung HC. National Vital Statistics Report, Centers for Disease Control and Prevention. Deaths: Final Data for 2003. 2006;54, April 19.
13. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at Natural Menopause and Total Mortality and Mortality from Ischemic Heart Disease: The Adventist Health Study *J Clin Epidemiol* 1999;52:303-307.
14. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek A, Petra LM, Peeters HM, van der Graaf Y, Grobbee DE, van der Schouw YT. Age at Menopause, Cause-Specific Mortality and Total Life Expectancy. *Epidemiology* 2005;16:556-562.
15. Rayburn WF. Sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. A summary. *J Reprod Med* 1998;43: 444-450 soicitado.
16. Parker WH, Broder MS, Liu Z, *et al.* Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2005;106:219-226.
17. Keshavarz H, Hillis SD, Kieke BA, Marchbanks PA. Hysterectomy surveillance-United States, 1994-1999. *MMWR Surveill Summ* 2002;51:1-8.
18. Shuster LT, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Prophylactic oophorectomy in premenopausal women and long-term health. *Menopause Int* 2008;14:111-116.
19. Jacoby VL. Oophorectomy vs. Ovarian Conservation With Hysterectomy Cardiovascular Disease, Hip Fracture, and Cancer in the Women's Health Initiative Observational Study WHI. *Arch Intern Med* 2011;171:760-768.
20. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, *et al.* Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-1314.

21. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, *et al.* Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993;270:2813-2818.
22. Kreiger N, Sloan M, Cotterchio M, Parsons P. Surgical procedures associated with risk of ovarian cancer. *Int J Epidemiol* 1997;26:710-715.
23. Løkkegaard E, Jovanovic Z, Heitmann BL, Keiding N, Ottesen B, Pedersen AT. The association between early menopause and risk of ischaemic heart disease: Influence of Hormone Therapy. *Maturitas* 2006;53:226-233.
24. Dørum A, Tonstad S, Liavaag AH, Michelsen TM, Hildrum B, Dahl AA. Bilateral oophorectomy before 50 years of age is significantly associated with the metabolic syndrome and Framingham risk score: a controlled, population-based study (HUNT-2). *Gynecol Oncol* 2008;109:377.
25. Rocca WA, Grossardt BR, de Andrade M, Malkasian GD, Melton LJ. III Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006;7:821-828.
26. Parker WH, Broder MS, Chang E, Feskanich D, Farquhar C, Liu Z, Shoupe D, Berek JS, Hankinson S. and Manson JE. Ovarian Conservation at the Time of Hysterectomy and Long-Term Health Outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet & Gynecol* 2009;113:1027-1037.
27. Wellons M, Ouyang P, Schreiner PJ, Herrington DM, Vaidya D. Early Menopause Predicts Future Coronary Heart Disease and Stroke: The Multi-ethnic Study of Atherosclerosis MESA. *Menopause* 2012;19(10): 1081-1087.
28. Petty GW, Brown RD Jr, Whisnant JP, Sicks JD, O'Fallon WM, Wiebers DO. Ischemic stroke subtypes: a population-based study of incidence and risk factors. *Stroke* 1999;30:2513-2516.
29. Woo D, Gebel J, Miller R, *et al.* Incidence rates of first-ever ischemic stroke subtypes among blacks: a population-based study. *Stroke* 1999;30:2517-2522.
30. ACOG Practice Bulletin No. 89. Elective and risk-reducing salpingoophorectomy. *Obstet Gynecol* 2008;111:231-241.
31. Rocca WA, Grossardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, menopause, estrogen treatment, and cognitive aging: clinical evidence for a window of opportunity. *Brain Res* 2011;1379:188-198.
32. van der Schouw YT, van der Graaf Y, Steyerberg EW, Eijkemans JC, Banga JD. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996;347:714-718.
33. Cooper GS, and Sandler DP. Age at Natural Menopause and Mortality. *AEP* 1998;8: 229-235.