

Coordinador: *María G. Campos-Lara*  
*Jose Antinio Palma-Aguirre*

## **El síndrome metabólico de la mujer posmenopáusica. Implicaciones clínicas**

Arturo Zárate,\* Lourdes Basurto,\* Marcelino Hernández\*

### **Resumen**

*La causa de muerte más frecuente en la mujer después de los 45 años es la patología cardiovascular (PCV) que se manifiesta por una insuficiencia coronaria o por un accidente vascular cerebral. A partir de la menopausia se inician cambios hormonales y metabólicos que pudieran condicionar alteraciones en la pared vascular y propiciar procesos inflamatorios y trombóticos que finalmente pueden terminar en PCV. Por lo que se ha propuesto el término de “síndrome metabólico de la menopausia”, el cual se establece cuando existen tres o más de los siguientes factores: obesidad de predominio abdominal, hipertensión arterial, hiperglucemia de ayuno, elevación de los triglicéridos en sangre y decremento de las lipoproteínas de alta densidad. El estradiol por otra vía que no sea la oral, corrige alteraciones de los biomarcadores de coagulación e inflamación y al parecer, el uso de estradiol solo administrado por una vía parenteral pudiera evitar los riesgos de PCV. Las estatinas han mostrado un efecto benéfico en la corrección de la dislipoproteinemia, también la aspirina ha mostrado el efecto protector sobre PCV y otros agentes farmacológicos como la metformina y las tiazolidinedionas pueden ser útiles para mejorar la resistencia a la insulina y la obesidad.*

**Palabras clave:** *Menopausia, terapia de reemplazo hormonal, síndrome metabólico, resistencia a la insulina, enfermedad cardiovascular, coagulación y trombosis.*

### **Summary**

*Cardiovascular diseases (CVD) remain the major cause of death in postmenopausal women. Before menopause, women are relatively protected from ischemic heart disease and thromboembolism by their circulating estrogens, but this protection is lost after menopause. Following menopause, adverse lipid changes occur and the levels of several coagulation factor increase. One of the major predisposing factors for CVD is the metabolic syndrome, including myriad risk biomarkers: abdominal girth, blood pressure, fasting glucose, triglycerides, lipids. In many ways, the metabolic syndrome is a precursor to the development of abnormalities of insulin action and diabetes. In parallel, there are effects upon blood coagulation and fibrinolysis. Common preventive therapies require rigorous evaluation. Hormone replacement therapy (HRT) has not produced the expected reduction in CVD and the ideal HRT is probably unobtainable. For long-term HRT users, the risk of thromboembolism needs to be weighed against probable benefits. With respect to the effects of HRT, oral estrogen is associated with elevation in C-reactive protein and varied effects on IL-6, but transdermal estradiol has no significant effect on these parameters. Despite the varied effects of HRT on inflammatory biomarkers, there is no definitive evidence that change in these markers results in modification of cardiovascular risk.*

**Key words:** *Menopause, hormone replacement therapy, metabolic syndrome, hemostatic factors, coagulation, thromboembolism.*

*\*Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, IMSS  
Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dr. Arturo Zárate, Hospital de México, Agrarismo 208-601, 11 800 México, D.F. Tel. y Fax: 55603744, correo: zaratre@att.net.mx*

En la actualidad se sabe que la causa de muerte más frecuente en la mujer después de los 45 años es la patología cardiovascular (PCV) que se manifiesta ya sea por una insuficiencia coronaria o por un accidente vascular cerebral.<sup>1</sup> Un infarto del miocardio letal puede ser la primera manifestación de PCV. No obstante que PCV es más frecuente en el hombre que en la mujer, la supervivencia después del episodio cardiovascular es en términos generales menor en la mujer. Por todo lo anterior, se ha despertado un gran interés por los estudios dirigidos a esclarecer el mecanismo del trastorno y determinar los factores de riesgo involucrados en este problema, para así establecer medidas diagnósticas y preventivas. El notable crecimiento de la población de mujeres en la tercera edad y el hecho que muchas de éstas reciban terapia hormonal de reemplazo<sup>2,3</sup> han contribuido al resurgimiento del interés por la PCV, en forma semejante a lo que ocurrió hace cerca de 50 años cuando surgieron los primeros anticonceptivos hormonales ya que éstos se asociaban con episodios tromboembólicos.

En la actualidad, cerca del 60 % de las mujeres adultas suponen que el cáncer de mama es la enfermedad letal que más frecuentemente podría ocurrir y sólo un 4 % piensa en la posibilidad de que ocurra PCV,<sup>4</sup> y ésta es la que realmente representa la causa principal de mortalidad, alcanzando 39 %. En contraste el cáncer de mama sólo provoca 5 % de todas las muertes (Figura 1). Se sabe que después de la menopausia se inician cambios hormonales y metabólicos que pudieran condicionar alteraciones en la pared vascular y propiciar procesos inflamatorios y de trombosis que al final pueden terminar en PCV.<sup>5,6</sup> Por este motivo, se ha propuesto el término de “síndrome metabólico de la menopausia”, que podría estar presente en cerca del 40% de las mujeres mayores de 50 años.<sup>7</sup>

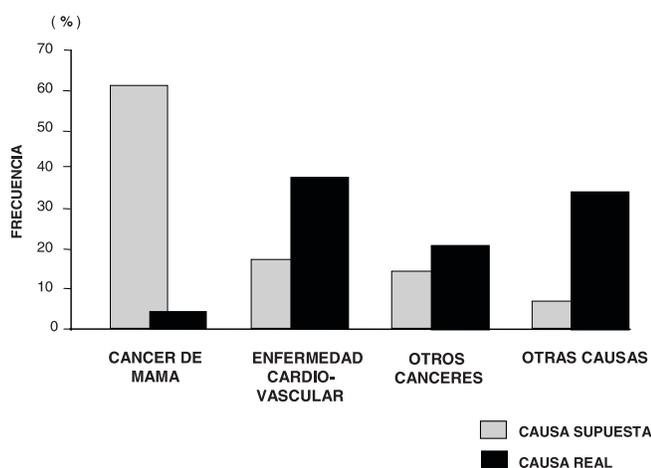


Figura 1. Se muestra la preocupación de las mujeres por la posible causa de muerte, en contraste con las causas reales, apreciando que la enfermedad cardiovascular es la más alta. Es una adaptación de Shapiro M. 2003.<sup>18</sup>

## Síndrome metabólico

El diagnóstico se establece cuando existen tres o más de los siguientes factores:

- 1) obesidad de predominio abdominal
- 2) hipertensión arterial
- 3) hiperglucemia de ayuno
- 4) elevación de los triglicéridos en sangre
- 5) decremento de las lipoproteínas de alta densidad (cuadro I)

### Cuadro I. Diagnóstico de síndrome metabólico

Al menos uno de los siguientes criterios:

- Diabetes Mellitus 2
- Intolerancia a la glucosa
- Resistencia a la insulina

Dos de los siguientes componentes:

- Hipertensión arterial
- Obesidad
- Dislipemia, triglicéridos ↑ y/o HDL ↓
- Microalbuminuria

En los últimos años se ha colocado en lugar preponderante el estado de “resistencia a la insulina” por su asociación con el desarrollo de hiperinsulinismo, dislipoproteinemia, obesidad e hipertensión arterial, todo ello como factores condicionantes de PCV.<sup>8</sup> Al síndrome metabólico, se le han sumado últimamente biomarcadores que se relacionan con el riesgo de alteración tromboembólica y estado preinflamatorio (cuadro II).

### Cuadro II. Marcadores de la enfermedad cardiovascular

Preinflamatorios

- ↑ Proteína C-reactiva
- ↑ Interleucina-6
- ↑ Lipoproteína (a)
- ↑ Homocisteína

Hemostáticos y trombolíticos

- ↑ Fibrinógeno
- ↑ Resistencia a la Proteína C reactiva
- ↑ Inhibidor del activador del plasminógeno 1
- ↓ Activador tisular del plasminógeno

Es común que en el periodo posmenopáusico, caracterizado esencialmente por el descenso en los estrógenos endógenos, aparezca un trastorno en las lipoproteínas circulantes, el cual consiste en incremento de los triglicéridos y del colesterol de baja densidad así como decremento en el colesterol de alta densidad. Asimismo, se ha encontrado una elevación de los niveles de lipoproteína "a" (Lp (a)) que individualmente propicia PCV.<sup>9</sup>

Las alteraciones vasculares que condicionan la PCV generalmente se inician con procesos inflamatorios del endotelio que producen la ruptura de las placas ateromatosas y en consecuencia el desarrollo de trombosis. Se han estudiado otros biomarcadores como la proteína C-reactiva (PCR), la resistencia a la activación de PC, la interleucina 6 (IL-6), y la Lp (a). La IL-6 es trombogénica, aumenta la viscosidad sanguínea, el número y actividad de las plaquetas; por lo cual propicia la lesión del endotelio vascular.<sup>10</sup> El incremento de IL-6 contribuye a deteriorar el estado de resistencia a la insulina, acompañándose de hipertensión arterial y empeoramiento de la obesidad central. La Lp (a) cuya síntesis está regulada genéticamente (de manera independiente con la dieta y el ejercicio), también posee efectos aterogénicos y protrombóticos porque compite con el acoplamiento del plasminógeno a los sitios de unión de la fibrina.<sup>11</sup> La elevación de la concentración de homocisteína se ha asociado con los procesos trombóticos.<sup>12</sup> Últimamente se están evaluando nuevos biomarcadores de coagulación como son el activador tisular del plasminógeno (t-PA) y el inhibidor de la actividad del plasminógeno (PAI-I); sin embargo, el biomarcador más ampliamente utilizado en la clínica sigue siendo la PCR y debe ser parte del estudio de rutina en personas de riesgo.

Finalmente, es prudente mencionar que los cambios que pueden presentarse en la función tiroidea pudiera considerarse como parte del síndrome metabólico.<sup>13</sup> En mujeres de esta edad aumenta la frecuencia de hipotiroidismo subclínico que empeora la alteración metabólica, aunque no se ha aclarado si los cambios hormonales de la menopausia son los que determinan la falla tiroidea o hacen aparente un hipotiroidismo que había cursado en forma silenciosa.

### Efecto de agentes farmacológicos

Se sabe que la terapia hormonal de reemplazo (HRT) puede corregir algunas de las alteraciones metabólicas, principalmente la dislipoproteinemia y la resistencia a la insulina, pero puede contribuir al desarrollo de trombosis e inflamación.<sup>14</sup> Existe controversia sobre el efecto de HRT sobre la coagulación y fibrinólisis, aunque parece ser mayor con el uso de los estrógenos por vía oral ya que al pasar por el hígado, afectan la síntesis de varias

proteínas del equilibrio hemostático. El reemplazo hormonal aumenta la resistencia a la proteína C reactiva y reduce tanto al fibrinógeno como al PAI-I, pero por otra parte incrementa los niveles de t-PA. Se debe tener en cuenta que varios factores trombóticos como el fibrinógeno y el PAI-I, también son modificados por otros factores como la obesidad, el alcoholismo y la diabetes mellitus. Los estrógenos reducen el tromboxano que causa vasoconstricción y agregación plaquetaria. El mayor riesgo de trombosis en mujeres que reciben HRT se presenta al inicio del tratamiento por lo cual se supone que pudiera tratarse de personas con predisposición genética a trombosis, además este riesgo es aún mayor cuando existe resistencia a la proteína C reactiva y en presencia del factor de Leiden. El mayor número de observaciones ha resultado de los estudios que usan la combinación de estrógenos con una progestina por vía oral. En contraste, la administración de estradiol por vía transdérmica y por las mucosas nasal y vaginal tiene efectos distintos, incluso puede corregir alteraciones de los biomarcadores de coagulación e inflamación.<sup>15</sup> Al parecer, el uso de estradiol sin progestina, administrado por una vía parenteral pudiera evitar los riesgos de PCV.

Las estatinas han mostrado un efecto benéfico en la corrección de la dislipoproteinemia, pero aún no se determina la acción sobre el equilibrio hemostático y el proceso inflamatorio endovascular.<sup>16</sup> Asimismo, la aspirina ha mostrado el efecto protector sobre PCV. Los fármacos, metformina y tiazolidinedionas, que sensibilizan a los tejidos a la acción de la insulina pueden ser útiles para mejorar la resistencia a la insulina y la obesidad.<sup>17</sup>

### Conclusión

Es importante tener en cuenta la presencia del síndrome metabólico en la mujer adulta para establecer medidas que eviten la PCV. Se puede aceptar que como parte de los estudios de pesquisa en la menopausia se incluyan alguno de los biomarcadores de coagulación e inflamación, cuando menos la determinación de PC-R. La corrección del síndrome metabólico: obesidad, hipertensión arterial, resistencia a la insulina, dislipoproteinemia, hiperglucemia, etc, es una tarea ineludible. Asimismo, se debe insistir en la importancia de evitar tabaquismo, mantener una dieta adecuada y la práctica regular de ejercicio. El reemplazo hormonal (naturalidad, dosis, vía de administración y duración del tratamiento) se prescribirá de manera individual y después de valorar los riesgos y beneficios. La coexistencia de otros factores de hipercoagulabilidad como son cáncer, inmovilidad, tabaquismo, obesidad, alcoholismo, diabetes mellitus y taras hereditarias pueden contribuir a que el balance hemostático se dirija a la activación de la coagulación.

## Agradecimientos

Los autores desean reconocer el apoyo del Fondo de Investigación del IMSS (FOFOI) y del CONACYT, asimismo al Sistema Nacional de Investigadores por los estímulos a estos autores. Los autores no tienen conflicto de interés.

## Referencias

1. **Knopp RH.** Risk factors for coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 2002;89:28E-35E.
2. **Zárate A, Fonseca E, Ochoa R, Basurto L, Hernández-Valencia M.** Low-dose conjugated equine estrogens elevate circulating neurotransmitters and improve the psychological well-being of menopausal women. *Fertil Steril* 2002;77:952-955.
3. **Fonseca E, Ochoa R, Galván R, Hernández-Valencia M, Mercado M, Zárate A.** Increased serum levels of growth hormone and insulin-like growth factor-1 associated with simultaneous decrease of circulating insulin in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. *Menopause* 1999;6:56-60.
4. **Criqui MH, Langer RD, Fronek A.** Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N Engl J Med* 1992;326:381-386.
5. **Phillips GB, Pinker W BH, Jing TY.** Relationship between serum sex hormones and coronary artery disease in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:695-701.
6. **Groop L, Orho-Melander M.** The dysmetabolic syndrome. *J Intern Med* 2001;250:105-120.
7. **Wamala SP, Lynch J, Horsten MMA, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Orth-Gomer K.** Education and the metabolic syndrome in women. *Diabetes Care* 2000;22:1999-2003.
8. **Sakkinen PA, Wahi P, Cushman M, Lewis MR, Tracy RP.** Clustering of procoagulation, inflammation, and fibrinolysis variables with metabolic factors in insulin resistance syndrome. *Am J Epidemiol* 2000;152:897-907.
9. **Lupattelli G, Pascualini L, Siepi D, Marchesi S, Pirro M, Vaudo G, Ciuffetti G, Mannarino E.** Increased postprandial lipemia in patients with normolipemic peripheral arterial disease. *Am Heart J* 2002;143:733-738.
10. **Harris TB, Ferruci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger WH, Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R.** Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999;106:506-512.
11. **Orth-Gomer K, Mittleman MA, Schenck-Gustafsson K, Wamala SP, Erickson M, Belkic K, Kirkeeide R, Svane B, Ryden L.** Lipoprotein (a) as a determinant of coronary heart disease in younger women. *Circulation* 1997-195:329-334.
12. **Davison S, Davis SR.** New markers for cardiovascular disease risk in women: impact of endogenous estrogen status and exogenous postmenopausal hormone therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2470-2478.
13. **Zárate A, Basurto L, Hernández-Valencia M.** Los trastornos tiroideos en la mujer. *Ginecol Obstet Mex* 2001;69:200-205.
14. **Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N.** C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342:835-843.
15. **Lasco A, Alvaro S, Frisina N, Di Benedetto A, Denuzzo G, Cucinotta D.** Longterm transdermal estrogen therapy improves lipid profile not insulin resistance in healthy postmenopausal women. *Diabetes Care* 2000; 23:422-424.
16. **Sacks FM, Pfeiffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, Brown L, Warnica JW, Arnold JM, Wun CC, Davis BR, Braunwald E.** The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996;335:1001-1009.
17. **Bailey CJ, Turner RC.** Metformin. *N Engl J Med* 1996;334:574-578.
18. **Shapiro M.** Menopause: current controversies in hormone replacement. *Geriatrics & Aging* 2003;6:30-33.