

Menopausia y el riesgo cardiovascular: ¿Intervenimos el eje gonadal o el sistema renina- angiotensina-aldosterona?

Dra. Valeria Martínez

Becaria Postdoctoral CONICET. Centro de Investigaciones Cardiovasculares de La Plata- CONICET-UNLP.

Dra. Verónica De Giusti

Investigadora Adjunta CONICET. Centro de Investigaciones Cardiovasculares de La Plata- CONICET-UNLP.

En la actualidad sabemos que la enfermedad cardiovascular (ECV) en la mujer es la principal causa de muerte. Sabemos que durante la etapa menopáusica existe un estado de inflamación crónica, de estrés oxidativo y de fibrosis que conducen entre otras cosas, a desarrollar un aumento de su riesgo cardiovascular caracterizado por hipertensión arterial (HTA), disfunción cardíaca diastólica y alteración del metabolismo de glúcidos y colesterol. Sabemos también que todo esto genera que el riesgo de ECV tras la menopausia se iguale o incluso supere al de los hombres de su misma edad¹. ¿Son todas estas alteraciones un mero cambio esperable de una etapa de la vida? ¿Debemos solamente esperar a que ocurran? ¿O debemos intentar prevenirlos y tratarlos como lo hacemos en cualquier otra ECV? Claramente la respuesta es que hay que implementar una estrategia terapéutica y cuanto más temprano sea mejor. Por otro lado, dentro de la salud pública, también hemos aprendido que cuando una patología, en este caso la ECV, tiene alta prevalencia, se puede prevenir y se tiene la posibilidad de hacer un monitoreo o screening en búsqueda de factores de riesgo o alteraciones de corta evolución; todo ello justifica la implementación de medidas a nivel poblacional que tengan como objetivo el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de la misma. Lo sabemos, está estudiado y comprobado, pero ¿sólo esperamos a que ocurra? La respuesta es no y discutiremos dos alternativas: intervenir sobre las hormonas sexuales femeninas o sobre el sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).

A favor de intervenir el eje gonadal: Dra. Verónica De Giusti

Desde pequeños nos enseñan que la menopausia es una etapa de la vida de una mujer, definida tras un año de amenorrea y corroborada hormonalmente por el aumento de la concentración de hormona foliculo estimulante (FSH) y descenso de las hormonas sexuales femeninas (estrógenos y progesterona). Las hormonas sexuales femeninas no tienen como órganos diana solamente a aquellos órganos comprendidos dentro del aparato genital femenino; sino que tienen claros e importantes efectos a nivel del metabolismo óseo, del sistema nervioso y por sobre todo tienen un

efecto protector sobre el sistema cardiovascular, induciendo relajación del músculo liso vascular, disminución del estrés oxidativo y de la fibrosis vascular. Estos efectos desaparecen con la llegada de la menopausia; desarrollándose progresivamente un estado proinflamatorio, profibrótico y consecuentemente la aparición de HTA. El médico, ¿cómo debe abordar a esta mujer con hipertensión? ¿Es una paciente? ¿Es una mujer menopáusica con un cambio cardiovascular esperable? ¿Es una mujer menopáusica que además es hipertensa? O, por último, ¿es una paciente con HTA, independientemente de su “etapa de la vida”? Claramente necesita un tratamiento, pero ¿cuál? Lo más sencillo y casi “causa-efecto” de pensar es que, si faltan las hormonas sexuales femeninas, que eran las que protegían a la mujer, por lo menos en lo concerniente a su sistema cardiovascular, el tratamiento debería ser la terapia de reemplazo hormonal (TRH). Es decir, suplementar de manera exógena lo que el cuerpo ya no puede producir. Así, se realizaron los ensayos clínicos para investigar el efecto de la TRH como una medida de prevención primaria o secundaria de las enfermedades cardiovasculares. En oposición a lo esperado, los ensayos clínicos mostraron que en realidad la TRH no era una alternativa eficiente para las ECV. Por supuesto, sí la TRH tiene indicaciones precisas y situaciones para las cuales es efectiva, pero no para las ECV o por lo menos de ese modo. Aquí, es donde a nivel experimental se abren hace unos años alternativas a la clásica TRH. Se ha demostrado la existencia de un novedoso receptor para estrógenos ubicado en las membranas celulares (no en el interior celular como los clásicos y conocidos receptores hormonales) llamado receptor de estrógenos acoplado a proteína G (GPER). Además, se ha visto que la mayoría de los efectos cardioprotectores de los estrógenos son llevados a cabo tras la activación del GPER, el cual llamativamente está disminuido a nivel vascular en las mujeres menopáusicas. ¿Será entonces que no alcanza con administrar hormonas femeninas exógenas porque no hay receptor para que se lleven a cabo sus efectos? En este punto, se está avanzando experimentalmente en terapias alternativas con el uso



de agonistas sintéticos y selectivos del GPER, como el G1, que logren reactivar su vía protectora. Así, se ha demostrado que el tratamiento crónico con G1 es capaz de aumentar la expresión del GPER, de disminuir la presión arterial y de prevenir el deterioro de la función cardíaca, tanto sistólica como diastólica^{2,3}.

A favor de intervenir el SRAA: Dra. Valeria Martínez

La etapa menopáusica no es la mera disminución de las hormonas sexuales femeninas, sino una conjunción de desbalances de sistemas hormonales y nerviosos, que complejizan enormemente la situación. Dentro de ellos, el más conocido es la desregulación que se genera entre los brazos presor y depresor del SRAA. El brazo presor comandado por la renina, angiotensina I, la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la angiotensina II (la principal efectora) y el receptor AT-1; y su opuesto brazo protector a cargo del receptor AT2, ECA2, la angiotensina 1-7 y su receptor RMAS y la recientemente descubierta, la alamandina y su receptor MrgD. Y cada vez son más los péptidos vasoactivos derivados de la angiotensina que se van conociendo y ejercen efectos vasodilatadores⁴. Esto ocurre, y ahora se conoce cada vez más sobre los mecanismos celulares y moleculares implicados, por una modulación que existe por parte de los estrógenos hacia el SRAA, siendo ellos los promotores del brazo depresor e inhibidores del brazo presor. Asimismo, se sabe que hay un crosstalk entre los receptores clásicos de estrógenos y los receptores del SRAA, en donde también podría estar implicado el receptor no clásico GPER. En base a esto, encontramos ya una explicación del porqué durante la menopausia y la respectiva caída de estrógenos, hay una hiperactividad del brazo presor, que, en consecuencia, conlleva a un aumento del estrés oxidativo, del estado inflamatorio, de la disfunción endotelial, de la fibrosis vascular y cardíaca, la HTA y disfunción cardíaca. Surge entonces que una de las estrategias terapéuticas ideales sería intervenir en el SRAA, no solo inhibiendo el eje hipertensor, sino también, favoreciendo el eje protector. No solo se debería prestar especial atención al eje gonadal femenino, sino que debemos centrarnos en lo que efectivamente está mediando el deterioro cardiovascular. El tratamiento con los bloqueantes de

los receptores AT-1 es uno de los tratamientos más utilizados como herramienta antihipertensiva, pero si bien descienden los valores, no llegan a normalizarlos sino son usados en combinación con la THR, terapia que presenta numerosos efectos secundarios. Teniendo en cuenta el estrés oxidativo que acompaña a estas patologías, el empleo de oligometales que intervengan en el mecanismo antioxidante podría mejorar el tratamiento, como lo es el Zinc, quien también demostró recientemente regular el SRAA. En este punto, y a nivel experimental también se han desarrollado compuestos combinando un bloqueante de los receptores AT-1 con el metal zinc, demostrando una mayor eficacia antihipertensiva⁵. Esta modificación si bien es experimental, es plausible de probarse en humanos rápidamente ya que son fármacos que han demostrado ampliamente su seguridad, y ahora se estaría aumentando su eficacia.

Lecturas recomendadas

Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM y Gordon T. La menopausia y el riesgo de enfermedad cardiovascular: el estudio de Framingham. *Anales de medicina interna*. 1976; 85: 447-52.

Ogola BO, Clark GL, Abshire CM, Harris NR, Gentry KL, Gunda SS, Kilanowski-Doroh I, Wong TJ, Visniauskas B, Lawrence DJ, Zimmerman MA, Bayer CL, Groban L, Miller KS y Lindsey SH. El sexo y el receptor de estrógeno acoplado a proteína G impactan la rigidez vascular. *Hipertensión*. 2021; 78: e1-e14.

Groban L, Tran QK, Ferrario CM, Sun X, Cheng CP, Kitzman DW, Wang H y Lindsey SH. Salud cardíaca femenina: ¿GPER es el eslabón perdido? *Endocrinol frontal (Lausana)*. 2019; 10: 919.

Novella S, Perez-Cremades D, Mompeon A y Hermenegildo C. Mecanismos subyacentes a la influencia de los estrógenos en la fisiología cardiovascular en mujeres. *La Revista de fisiología*. 2019; 597: 4873-4886.

Martinez VR, Aguirre MV, Todaro JS, Lima AM, Stergiopoulos N, Ferrer EG y Williams PA. La complejación con zinc mejora el bloqueo del receptor de angiotensina II tipo 1 y la actividad antihipertensiva in vivo de telmisartán. *Future Med Chem*. 2021; 13: 13-23.

