

# EFFECTOS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Orlando J. Figueroa Gómez\*

La expectativa de vida de la mujer en el siglo actual, se ha incrementado considerablemente en los países occidentales, con un promedio de 60 a 80 años; sin embargo, el promedio de edad de la menopausia no ha variado, permaneciendo alrededor de los 50 años. Esto ha llevado a un incremento en los años que vive la mujer en la etapa postmenopáusica (aproximadamente un tercio de su vida).

Se estima que en un país desarrollado como Estados Unidos en el año 2020, veinte millones de mujeres estarán en edad menopáusica<sup>1</sup>.

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en la mujer en la edad postmenopáusica en los países occidentales desarrollados<sup>2</sup> y es la enfermedad coronaria específicamente la responsable de un 50% de dichas muertes; por lo que una mujer de 50-60 años tiene una probabilidad de muerte por cardiopatía isquémica de uno en cuatro (25%) comparado con un riesgo de 4% para el cáncer de mama, 2.5% por fracturas osteoporóticas y 2% por neoplasias del tracto genital<sup>3-4</sup>.

Hay un amplio consenso, soportado por estudios epidemiológicos, que las mujeres tienen una protección relativa contra la enfermedad coronaria aterosclerótica durante su vida reproductiva. La premisa es que las hormonas ováricas le confieren esta protección, con pérdida de la misma después de la menopausia y un incremento concomitante de la mortalidad por enfermedad coronaria, la cual se iguala a la del sexo masculino entre los 60-70 años y luego la supera (70-80 años)<sup>5</sup>.

De nuevo la evidencia epidemiológica ha mostrado una reducción del 50% del riesgo de enfermedad cardiovascular en la mujer postmenopáusica que recibe terapia sustitutiva con estrógenos<sup>6</sup>.

Varios factores metabólicos interrelacionados entre sí incrementan el riesgo de aterosclerosis, entre los más importantes tenemos: el metabolismo de los carbohidratos, de los lípidos y factores hemostáticos, todos estos pueden ser modificados con la terapia de reemplazo hormonal<sup>7</sup>. La deficiencia estrogénica en la edad de la menopausia es factor causal de una serie de efectos metabólicos (factores de riesgo) que incrementan la probabilidad de enfermedad coronaria. Dentro de los cuales se describen: elevación de los niveles de colesterol y triglicéridos; disminución de los niveles de HDL y en particular la subfracción HDL<sub>2</sub>; elevación de los niveles de LDL, a predominio de LDL densas; incremento de los niveles de Apolipoproteína a; incremento de la resistencia a la insulina; disminución de la secreción y eliminación de insulina;

mayor prevalencia de distribución de grasa abdominal; alteraciones hemostáticas (incremento del Factor VII, fibrinógeno, niveles de Inhibidor del Activador del Plasminógeno: PAI-1)<sup>8</sup> y deterioro de la función vascular y en particular disfunción endotelial<sup>9</sup>.

## Efectos de los estrógenos sobre las arterias coronarias y vasos periféricos

Se han descrito propiedades vasoactivas de los estrógenos, como vasodilatación coronaria, de arterias cerebrales y de arterias periféricas. Además se han propuesto, diferentes mecanismos para explicar estas propiedades. Entre ellas, los estrógenos estimulan la producción de óxido nítrico a nivel endotelial por activación de la óxido-nítrico sintetasa o incremento de la vida media de liberación del óxido nítrico<sup>9</sup>.

La administración intracoronaria de 17 beta estradiol a mujeres postmenopáusicas con aterosclerosis coronaria produce un incremento en el flujo coronario, mediado por acetilcolina (potenciación de la vasodilatación dependiente del endotelio)<sup>10</sup>. Collins y colaboradores demostraron reversión de la disfunción endotelial (vasoconstricción inducida por acetilcolina) en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria, no así, en hombres de la misma edad y con igual extensión de enfermedad coronaria<sup>11</sup>. Similares efectos vasodilatadores han sido descritos en arterias periféricas<sup>12</sup>.

Existe evidencia clínica de mejoría de la isquemia miocárdica inducida por fármacos (stress con Dobutamina) y con el ejercicio en mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria, posterior a la administración aguda de estrógenos vía sublingual e intravenosa respectivamente<sup>13-14</sup>.

## Efectos hemostáticos de los estrógenos

Estudios en mujeres postmenopáusicas que reciben dosis convencionales de estrógenos, comúnmente estrógenos equinos conjugados (0,625 mg/día) han reportado efectos favorables sobre los factores hemostáticos implicados en los síndromes coronarios agudos: disminución de los niveles de fibrinógeno<sup>15</sup> y aumento de los niveles de PAI-1<sup>16</sup>. El mecanismo probable de este efecto favorable hemostático es en parte debido a una protección de la oxidación de las LDL y reducción de los niveles de lipoproteína a plasmáticos<sup>11</sup>.

## Efectos antioxidantes de los estrógenos

Se ha acumulado evidencia que la oxidación de las LDL incrementa su potencial aterogénico y que los antioxidantes pueden reducir la severidad de la aterosclerosis. Estudios in vitro

han demostrado propiedades antioxidantes de los estrógenos, los cuales tienen similitud estructural con antioxidantes lipofílicos, como el Probuco y la Vitamina E. Los estudios de Cannon colaboradores con la administración de estradiol en las arterias braquiales de mujeres postmenopáusicas demostraron reducción de la oxidación de las LDL en sangre venosa braquial ipsilateral I I.

Se ha propuesto que el efecto antioxidante del estradiol se deba en parte a la liberación de sustancias antioxidantes provenientes de la pared arterial I I.

### Efectos antiaterogénicos de los estrógenos

La insuficiencia estrogénica en la postmenopausia incrementa la morbimortalidad por enfermedad coronaria en la mujer y los estudios observacionales con terapia sustitutiva con estrógenos han demostrado reducción de la misma, lo que hace pensar en un efecto antiaterogénico de los estrógenos.

Los estudios realizados por Clarkson y colaboradores en monos hembras ooforectomizadas muestran una marcada exacerbación de la aterosclerosis con la privación de estrógenos, con un incremento cinco veces mayor de la captación de LDL por la pared arterial y del tamaño de las placas de ateroma (0.09 mm<sup>2</sup> Vs 0.2 mm<sup>2</sup>)<sup>9</sup>.

La terapia sustitutiva con estrógenos en modelos experimentales con monos, logró inhibir la progresión de la enfer-

medad coronaria demostrando el efecto antiaterogénico de los estrógenos I 7.

La evidencia observacional en mujeres postmenopáusicas demostró que la terapia de reemplazo estrogénica estuvo asociada con una reducción del 87% de la prevalencia de enfermedad arterial coronaria, elevación de los niveles de HDL y una relación colesterol total-HDL baja I 8.

### Otros efectos cardiovasculares de los estrógenos

Además de los efectos descritos anteriormente, la terapia estrogénica en modelos animales y cultivos celulares ha demostrado reducir la síntesis de colágeno, elastina, la proliferación de células lisas y disminución de la agregación plaquetaria. También se ha observado potenciación de los efectos de la Prostaciclina I I. En estudios recientes, la administración de estrógenos en mujeres postmenopáusicas por un período de seis meses llevaron a una reducción del 20% de los niveles séricos de enzima convertidora de angiotensina I 9.

Podemos concluir, que la terapia estrogénica de reemplazo en la mujer postmenopáusica se perfila como una de las medicinas cardiovasculares más importantes y con más futuro en la prevención primaria y secundaria de la morbimortalidad cardiovascular. Serán los estudios prospectivos de intervención a largo plazo (WHI: prevención primaria; HERS: prevención secundaria) que están en curso, los que nos darán las respuestas definitivas a los interrogantes actuales.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lori Mosca et al. Cardiovascular Disease in Women. *Circulation* 1997; 96: 2468-2482.
2. Advance report of final mortality statistics, 1989. *Monthly Vital Stat Rep.* 1992; 40(suppl. 2): 1-47.
3. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1992; 326: 1406-1415.
4. Cummings SR, Black DM, Rubin SM. Life time risk of hip, colles or vertebral fracture and coronary heart disease among white postmenopausal women. *Arch Inter Med* 1989; 149: 2445-2448.
5. Langer RD, Barret-Connor. Extended hormone replacement: Who should get it, and for how long? *Geriatrics.* 1994; 49: 20-29.
6. Lobo RA. Benefits And Risks of Estrogen Replacement Therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 982-990.
7. Bailey J. HRT and Cardio-Protection: Unravelling the Tangled Web. *Eur Menopause J* 1997; 4(1): 1-4.
8. Spencer CP et al. Si there a menopausal metabolic syndrome? *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(5) : 341-355.
9. Cooke JP. Therapeutic interventions in endothelial dysfunction: endotelium as a target organ. *Clin Cardiol* 1997; 20 (suppl. 2): II-45-51.
10. Gilligan DM et al. Effects of physiological levels of estrogen on Coronary Vasomotor Function in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 2545-2551.
11. Guetta V, Cannon III RO. Cardiovascular effects of estrogen and lipid-lowering therapies in postmenopausal women. *Circulation* 1996; 93(10): 1928-1937.
12. Lieberman EH et al. Estrogens improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Inter Med* 1994; 121: 936-941.
13. Rosano GMC et al. Beneficial effect of oestrogen on exercise-induced myocardial ischaemia in women with coronary artery disease. *Lancet* 1993; 342: 133-136.
14. Alpaslan M et al. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1466-1471.

15. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of Estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal woman: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. JAMA 1995; 273: 199-208.
16. Gebara OCE et al. Association between increased estrogen status and increased fibrinolytic potential in the Framingham offspring study. Circulation 1995; 91: 1952-1958.
17. Clarkson TB et al. Effects of Estrogen treatment on arterial wall structure and function. Drugs 1994; 47(suppl. 2): 42-51G.
18. Hong MK et al. Am J Cardiol 1992; 69(15): 175-178.
19. Prodler AJ et al. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting enzyme activity in postmenopausal women. Lancet 1995; 346: 89-90.