

Medicentro Electrón. 2012 jul.-sep.;16(3)

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
«DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ»
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

LOS ESTRÓGENOS COMO PROTECTORES CARDIOVASCULARES

Por:

MSc. Dra. Marianela Ballesteros Hernández¹ y MSc. Dra. Otmara Guirado Blanco²

1. Máster en Atención Integral a la Mujer. Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Asistente. UCM-VC. e-mail: marianelabh@ucm.vcl.sld.cu
2. Máster en Educación Médica Superior. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Profesora Auxiliar. UCM-VC. e-mail: otmaragb@ucm.vcl.sld.cu

Resumen

Durante el período de climaterio se produce un descenso de los niveles de estrógenos ováricos, lo que provoca cambios físicos y metabólicos que ocasionan un incremento en la incidencia de hipertensión, diabetes, dislipidemias y síndrome metabólico. Además, se producen alteraciones en el peso, la sensibilidad a la insulina, el perfil lipídico, el tono simpático y la función vascular. Estos cambios interactúan entre sí y aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas. El estrógeno endógeno actúa como un factor protector, al contribuir en el mantenimiento de la salud cardiovascular a través de efectos directos e indirectos.

Descriptores DeCS:

ESTRÓGENOS
CLIMATERIO
MENOPAUSIA
TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS
LÍPIDOS

Subject headings:

ESTROGENS
CLIMACTERIC
MENOPAUSE
LIPID METABOLISM DISORDERS

El climaterio es la etapa de la mujer en la que se pasa del estado de reproducción al de no reproducción; en este lapso ocurre la menopausia, lo que acontece alrededor de los 51 años¹⁻³. Esta etapa se encuentra inmersa dentro del proceso de envejecimiento normal del organismo, el cual no implica solamente el paso del tiempo, sino que es un proceso biológico complejo que ocurre a nivel celular, tisular y orgánico³.

Durante el período de climaterio se producen grandes cambios hormonales; uno de los principales es el descenso de los niveles de los estrógenos ováricos, fundamentalmente, del estradiol. En el momento de la menopausia el organismo de la mujer se reajusta, y pasa de una situación de estimulación fisiológica de estrógenos y progesterona a otra, prácticamente desprovista de estas hormonas⁴. Aunque la menopausia se define como la interrupción permanente de la menstruación

que se produce después del cese de la función ovárica –que es el suceso más identificable durante ese período–, los años que la preceden y que le siguen son de mayor importancia clínica⁵.

En la posmenopausia, la disminución de estas hormonas provoca cambios físicos y metabólicos que producen alteraciones en el peso corporal, la sensibilidad a la insulina, el tono simpático y la función vascular, que ocasionan un incremento en la incidencia de hipertensión, diabetes, dislipidemias y síndrome metabólico. Estos cambios interactúan entre sí y aumentan aún más el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV)⁶⁻¹⁰. Además, se han descrito otra serie de factores contribuyentes, como son: un deficiente aporte dietético de calcio y posibles trastornos psicológicos asociados^{11,12}.

En el período posterior a la menopausia, la fuente de estrógenos es extragonadal, fundamentalmente a nivel del tejido adiposo, donde una aromatasa convierte los andrógenos secretados por la glándula adrenal en estrógenos. Se ha informado que el mayor aumento del peso ocurre durante los primeros años después de la menopausia. Este está asociado con los niveles de estrógenos y es independiente de otros factores, como el color de la piel o el tabaquismo¹³, pero lo más significativo es la modificación que experimenta la distribución del tejido adiposo que pasa de ginecoide a androide, lo que incrementa el riesgo cardiovascular¹⁴⁻¹⁷.

El cambio en el perfil lipídico que se observa en la posmenopausia se caracteriza por el aumento de triacilglicéridos, del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de la lipoproteína a, y por el descenso del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL). Esta modificación del perfil lipídico se relaciona con mayor riesgo de ECV^{6,9,18,19}.

Los mecanismos responsables del aumento de la presión arterial (PA) en las mujeres posmenopáusicas no son bien conocidos; sin embargo, varios estudios clínicos y experimentales sugieren que los estrógenos endógenos protegen de la hipertensión arterial (HTA) por diferentes mecanismos^{2,20,21}. Los cambios en la estructura y función arterial en esta etapa de la vida pueden deberse a modificaciones en el tono arterial por la falla de los efectos del estrógeno sobre el sistema nervioso simpático o deterioro de la función endotelial, aunque también pueden influir otros factores, incluidos los efectos directos de los propios estrógenos²²⁻²⁴.

Por otro lado, se ha demostrado en mujeres posmenopáusicas que un gran diámetro de la túnica adventicia de la arteria carótida común se asocia consistentemente con elevado riesgo de ECV; estos aumentos en el diámetro reflejan la respuesta adaptativa de los vasos para controlar niveles adversos de cizallamiento y tracción²².

Un estudio posterior al Estudio Nacional de Salud Femenina (SWAN, por sus siglas en inglés): el *SWAN Heart*, ha proporcionado mucha información sobre cómo la menopausia puede vincularse con la enfermedad cardiovascular subclínica. Este estudio encontró que las mujeres posmenopáusicas tenían una función endotelial alterada, la cual se asoció con la aparición de bochornos o sofocos. Así, la reactividad vascular anormal en estas mujeres parece ser un factor subyacente en estos episodios y en la ECV^{21,22}.

En un estudio realizado por nuestro grupo de investigación, que incluyó a 125 mujeres aparentemente sanas: 121 en edad fértil y 24 posmenopáusicas, se constató que las presiones basales no presentaron diferencias significativas entre ambos grupos; sin embargo, durante la prueba isométrica del peso sostenido, se observó un aumento significativo de las presiones sistólicas, diastólicas y medias en las mujeres posmenopáusicas, lo que demostró un mayor grado de reactividad vascular al esfuerzo isométrico en este grupo. Han sido propuestos diversos mecanismos para explicar esta exagerada respuesta de la PA frente al ejercicio físico^{25,26}, entre los que se encuentra la presencia de un deterioro en la función vasodilatadora endotelial²⁷ debido, en gran medida, al daño oxidativo de las células endoteliales²⁸.

Se puede afirmar que los cambios producidos en el organismo de la mujer en la posmenopausia, y que conllevan a un aumento del riesgo cardiovascular, pueden dividirse en tres grandes grupos: cambios lipídicos en los mecanismos de aterogénesis y cambios vasculares.

La hipoestrogenemia no solo favorece el incremento de las LDL, sino también su oxidación, por lo cual la aterogénesis está favorecida por dos mecanismos fundamentales: uno es la oxidación de las LDL, cuya captación por los macrófagos aumenta cuando están oxidadas, y segundo, por las alteraciones del metabolismo de la insulina, que ocurren en la posmenopausia por la disminución

de los estrógenos.

Los cambios vasculares se basan en que los estrógenos normalmente favorecen la vasodilatación arterial por incremento en la concentración local de óxido nítrico (ON) y la disminución de los niveles de endotelina; aunque parecen existir otros elementos no dilucidados, está bien establecido que la disminución que ocurre de estas hormonas posterior a la menopausia induce una inestabilidad vasomotora con propensión a la vasoconstricción arterial²⁹.

Como se ha mencionado anteriormente, varios estudios sugieren que los estrógenos endógenos protegen de la HTA por diferentes mecanismos^{2,20,21}. Estos explican la acción de los estrógenos como vasodilatadores, y algunos de ellos incluyen los siguientes: potencian la acción de las prostaciclina, incrementan la producción de óxido nítrico, inhiben la enzima de conversión de angiotensina en las células mioepiteliales, disminuyen la reactividad vascular, aumentan la sensibilidad a la insulina e interactúan con el metabolismo lipídico³⁰. Además, tienen un papel tanto en la regulación del tono vascular, en el crecimiento de los miocitos vasculares, así como en el incremento de la sensibilidad a la sal⁷.

Los efectos de esta hormona a nivel vascular se adjudican a los receptores de estrógeno ER α y ER β que actúan en el núcleo celular. Estos receptores se expresan en el endotelio vascular y en la célula muscular lisa y son considerados factores de transcripción inducibles por ligando. Al unirse al estradiol, se producen cambios conformacionales en el receptor y estos se traslocan al núcleo donde reconocen secuencias específicas de ADN en la región promotora de ciertos genes, lo que permite la activación o represión de la expresión génica. Estas acciones ocurren en un tiempo relativamente largo y son sensibles a inhibidores de la transcripción^{2,31}.

En años recientes han surgido evidencias de acciones estrogénicas rápidas en diferentes tejidos, las que son generadas por otro mecanismo, que ha sido definido como no genómico o extranuclear del receptor de estrógeno, para subrayar el hecho de que estas acciones son independientes de la expresión de genes y son obtenidas por receptores que residen en la membrana plasmática. A través de interacciones con moléculas de señalización asociadas a la membrana como canales iónicos, proteínas G y el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF), los receptores de estrógeno inducen la activación de cascadas de señalización en las que intervienen la proteína cinasa activada por mitógenos (MAPK), la cinasa 3-OH de fosfatidilinositol (PI3K), la GTPasa RhoA y la proteínas cinasas A y C (PKA/C). Estas vías de señalización producen un número de efectos fisiológicos que dependen del contexto celular y del tipo de tejido. En el sistema cardiovascular, la acción extranuclear prototipo del estrógeno es la inducción de vasodilatación rápida, aunque por esta vía también estimulan la actividad antiinflamatoria, regulan el crecimiento y la migración celular vascular, las que finalmente convergen en una acción protectora en los vasos contra la degeneración aterosclerosa, además de proteger a los cardiomiocitos^{31,32}.

Varios estudios indican que la administración de corta duración de 17 β -estradiol potencia la vasodilatación dependiente del endotelio en mujeres posmenopáusicas sanas o hipertensas. Este efecto inmediato es el resultado de la regulación de moléculas vasoactivas e iones en células endoteliales vasculares y células del músculo liso vascular. Un mecanismo central que explica esta vasodilatación es la activación enzimática de la sintasa de óxido nítrico endotelial (eNOS)^{24,31,32} a través de diferentes vías de transducción de señales, de las cuales la principal es la activación de PI3K, lo que conduce a la liberación subsiguiente de óxido nítrico (ON). Adicionalmente a estas acciones rápidas, una exposición más larga al estrógeno promueve la expresión génica de eNOS, lo que conduce a mayor incremento en la síntesis de ON^{31,32}.

Los receptores extranucleares de estrógeno son extremadamente importantes en el sistema cardiovascular, ya que no solo ejercen acciones rápidas, como la vasodilatación, sino también participan en los efectos a largo plazo de los estrógenos a través de la interrelación entre las vías genómica y no genómica³¹.

Por consiguiente, el resultado de la acción a nivel vascular de los estrógenos depende de la presencia de sus receptores activados, lo que permite que se activen los mecanismos de vasodilatación. Por otro lado, cuando los niveles disminuyen, predomina la actividad de vasoconstricción arterial y se favorecen así los posibles mecanismos de HTA en la menopausia².

Adicionalmente, se han implicado otros mecanismos bioquímicos para explicar la regulación de la

presión arterial en la posmenopausia, como el sistema renina-angiotensina (SRA). Este sistema es uno de los principales reguladores de la PA, a través de la modulación de la resistencia periférica y del volumen plasmático. Se conoce que la exposición a los estrógenos aumenta las concentraciones circulantes de renina y angiotensina I. Sin embargo, estas modificaciones no se relacionan con un aumento en la PA, dado que los estrógenos inhiben la conversión de angiotensina I a angiotensina II e inhiben la expresión y la sensibilidad de los receptores de angiotensina II. Es de destacar que mientras en la población general la actividad de la renina plasmática tiende a reducirse con la edad, en las mujeres posmenopáusicas es mayor. El aumento en la actividad del SRA también parece estar relacionado con la actividad de este sistema en el tejido ovárico, dado que después de la menopausia la conversión de la angiotensina I aumenta a este nivel⁷.

Una de las consecuencias de la pérdida de la regulación del SRA es un aumento en la sensibilidad a la sal, la cual en realidad aumenta con la edad en ambos sexos, en parte, como consecuencia de una vasodilatación renal deteriorada. Sin embargo, las mujeres posmenopáusicas parecen ser más sensibles a la sal que las premenopáusicas, y la ooforectomía se relaciona con un aumento en la sensibilidad a la sal, mientras el tratamiento con estradiol transdérmico la reduce⁷.

El sistema nervioso simpático (SNS) es uno de los principales reguladores de la PA y su actividad aumenta progresivamente con el proceso de envejecimiento, tanto en hombres como en mujeres. Además, mientras que antes de la menopausia la actividad del SNS en el músculo es menor en mujeres que en hombres, en el período de la posmenopausia esta diferencia se desvanece. Este fenómeno, en parte amplificado por la alta incidencia de obesidad con la menopausia, también puede estar relacionado con los efectos directos de los estrógenos sobre los receptores en las áreas del sistema nervioso central que están sujetas a la activación del SNS y al control de la PA. En este sentido, se ha demostrado que la terapia estrogénica crónica transdérmica es capaz de reducir la actividad del SNS en las mujeres posmenopáusicas⁷.

Por otra parte, los estrógenos tienen propiedades antioxidantes e intervienen en diferentes etapas de la oxidación lipídica. Algunos estudios *in vitro* han evidenciado su capacidad antioxidante, al disminuir la oxidación de LDL y el CuSO₄, e incluso, se ha observado una disminución de lesiones inducidas por daño oxidativo en el ADN²⁰. El daño oxidativo es un denominador común subyacente a la disfunción endotelial en la HTA y además está involucrado en el mecanismo de formación de la lesión arteriosclerótica y en el desarrollo de otras enfermedades del sistema cardiovascular³³⁻³⁶.

En estudios realizados por nuestro grupo de investigación, se ha demostrado que existe relación entre el cinc –considerado como un oligoelemento antioxidante– y el hierro, el cual parece tener acción predominantemente prooxidante, con los valores de presiones obtenidos durante la prueba isométrica del peso sostenido, hecho que pudiera formar parte de los mecanismos implicados en la hiperreactividad vascular a través del daño oxidativo.

Se puede afirmar, por tanto, que la privación de estrógenos endógenos a partir de la menopausia, directa e indirectamente, es responsable de las alteraciones fisiológicas, bioquímicas y mecánicas que contribuyen al aumento del riesgo cardiovascular, el cual puede amplificarse por la aparición de otros factores que acompañan este proceso.

Abstract

During the climacteric period a decline of ovarian estrogen levels takes place. It brings about physical and metabolic changes that cause an increased incidence of hypertension, diabetes, dyslipidemia and metabolic syndrome. In addition, changes in weight, insulin sensitivity, lipid profile, sympathetic tone and vascular function take place. These changes interact with each other and increase the risk of cardiovascular disease in postmenopausal women. The endogenous estrogen acts as a protective factor because it contributes to the maintenance of cardiovascular health through direct and indirect effects.

Referencias bibliográficas

1. Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología. Sección climaterio y menopausia. En: II Consenso cubano sobre climaterio y menopausia. Ciudad Habana: CIMEQ; 2007.
2. Zilberman JM. Hipertensión y menopausia [Internet]. PROSAC, Sociedad argentina de Cardiología; 2008 [citado 9 feb. 2011];2(1):71-81. Disponible en: http://www.sac.com.ar/prosac2007/modulo2/archivos/prosac_2_6.pdf
3. Pacheco J. Estrés oxidativo en la mujer climaterica. Rev Peruana Ginecol Obstet. 2010;56:85-6.
4. Guyton AC, Hall JE. Female physiology before pregnancy and the female hormones. En: Textbook of Medical Physiology. 11th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 1011-26.
5. Hurd WH. Menopausia. En: Berek JS, Hillard PA, Adashi EY. Ginecología de Novak. 12ma ed. México: McGraw Hill Interamericana; 1997. p. 981-1011.
6. Rosano G. Enfermedad cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas. Climateric. 2009;12(1):41-6.
7. Taddei S. La presión arterial en el envejecimiento y la menopausia. Rev Climaterio. 2010;13(74):79-84.
8. Consenso de la Sociedad Internacional de Menopausia. Envejecimiento, menopausia, enfermedad cardiovascular y terapia de reemplazo hormonal. Rev Climaterio. 2009;13(73):11-23.
9. Ratiani L, Parkosadze G, Koptonashvili L, Ormotsadze G, Sulaqvelidze M, Sanikidze T. Correlation of atherogenetic biomarkers and estradiol changes in postmenopause. Georgian Med News. 2011;195:100-5.
10. Bechlioulis A, Naka KK, Calis KA, Makrigiannakis A, Michalis L, Kalantaridou SN. Cardiovascular effects of endogenous estrogen and hormone therapy. Curr Vasc Pharmacol. 2010;8(2):249-58.
11. Barrera SJ, Osorio LS. Hipertensión arterial en mujeres climatericas. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2006 [citado 7 mayo 2010];25(4):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002006000400008&lng=es
12. Heredia Hernández B, Lugones Botell M. Principales manifestaciones clínicas, psicológicas y de la sexualidad en un grupo de mujeres en el climaterio y la menopausia. Rev Cubana Obstet Ginecol [Internet]. 2007 [citado 16 ene. 2012];33(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2007000300009&lng=es&nrm=iso
13. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. Menopause. 2010;17(4):718-26.
14. Meyer MR, Clegg DJ, Prossnitz ER, Barton M. Obesity, insulin resistance and diabetes: sex differences and role of estrogen receptors. Acta Physiol (Oxf). 2011;203(1):259-69.
15. Teede HJ, Lombard C, Deeks AA. Obesity, metabolic complications and the menopause: an opportunity for prevention. Climacteric. 2010;13(3):203-9.
16. Hart-Unger S, Korach KS. Estrogens and obesity: is it all in our heads? Cell Metab. 2011;14(4):435-6.
17. Ignacio DL, Frankenfeld TG, Fortunato RS, Vaisman M, Werneck-de-Castro JP, Carvalho DP. Body mass regulation by estrogen and physical activity. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009;53(3):310-7.
18. Padró Suárez L, Pelegrín Martínez AA. Perimenopausia y riesgo cardiovascular. Medisan. 2011;15(10):1485-92.
19. Villasmil ER, Guerra VM, Torres MM, Reyna N, Mejía MY. Perfil lipídico en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Rev Obstet Ginecol Venezuela. 2007;67(2):107-13.
20. Escalante GC, Quesada MS, Zeledón SF. Perfil oxidativo de la mujer menopáusica: Papel de los estrógenos en la prevención y tratamiento de las enfermedades. Acta Méd Costarric. 2009;51(4):206-12.
21. Gambacciani M, Pepe A. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk. Climacteric.

- 2009;12(1):32-5.
22. Matthews K, Sutton-Tyrrell K. ¿Qué hay de nuevo acerca de la menopausia y el riesgo cardiovascular? *Rev Climaterio*. 2011;14(81):80-4.
 23. Teede HJ. Sex hormones and the cardiovascular system: effects on arterial function in women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2007;34(7):672-6.
 24. White RE, Gerrity R, Barman SA, Han G. Estrogen and oxidative stress: A novel mechanism that may increase the risk for cardiovascular disease in women. *Steroids*. 2010;75(11):788-93.
 25. Santana López S, Gravalosa Cruz AJ, González Marrero A. Hiperreactividad cardiovascular, edad, actividad física e índice de masa corporal. Su relación en trabajadores. *INSAT 2007-2008. Rev Cubana Salud Trabajo*. 2009;10(1):3-8.
 26. Ganong WF. Hemostasia cardiovascular en la salud y en la enfermedad. En: *Fisiología médica*. 20th ed. México: El Manual Moderno; 2006. p. 589-602.
 27. Campbell R, Fisher JP, Sharman JE, McDonnell BJ, Frenneaux MP. Contribution of nitric oxide to the blood pressure and arterial responses to exercise in humans. *J Hum Hypertens*. 2011;25(4):262-70.
 28. Romero Elías MJ, Figueroa MH, Morales Segura MA, Rojas RA. El estrés oxidativo en la pared vascular y su potencialidad de manipulación terapéutica. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2009;28(3):112-29.
 29. Rocabado Urquieta EJ, Rocha Soria MI, Rivera Rojas CM, Morales Clavijo M. Síndrome metabólico en la menopausia. *Rev Méd*. 2007;18(28):85-90.
 30. Valero LP, Lázaro RC, García BP, Martínez Rocique MJ. Enfermedad cardiovascular y menopausia. *Informes de la SVMFIC*; 2009:14-7.
 31. Simoncini T. Mecanismos de acción de los receptores de estrógeno en células vasculares: relevancia para la menopausia y el envejecimiento. *Rev Climaterio*. 2010;13(74):41-7.
 32. Bottino MC, Lanari C. Localización extranuclear de receptores esteroides y activación de mecanismos no genómicos. *Medicina*. 2010;70:173-84.
 33. Delgado Roche L, Martínez Sánchez G. El estrés oxidativo en la enfermedad cardiovascular: evidencias para un tratamiento más integral. *Rev Cubana Farm [Internet]*. 2009 [citado 20 feb. 2012];43(1):[aprox. 6 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000100011&lng=es&nrm=iso
 34. Harrison CM, Pompilius M, Pinkerton KE, Ballinger SW. Mitochondrial oxidative stress significantly influences atherogenic risk and cytokine-induced oxidant production. *Environ Health Perspect*. 2011;119(5):676-81.
 35. Vaidya D, Szklo M, Cushman M, Holvoet P, Polak J, Bahrami H, *et al*. Association of endothelial and oxidative stress with metabolic syndrome and subclinical atherosclerosis: multi-ethnic study of atherosclerosis. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65(7):818-25.
 36. Jiménez-Rosales A, Domínguez García V, Amaya-Chávez A. El papel del estrés oxidativo en la disfunción endotelial de la aterosclerosis. *Ciencia Ergo Sum*. 2011;17(3):258-68.

Recibido: 10 de marzo de 2012

Aprobado: 30 de junio de 2012