RESUMENES CONFERENCIAS DICTADAS EN EL SIMPOSIO SOBRE "TERAPIA HORMONAL DE SUPLENCIA: CORAZON, HUESO Y CANCER"

ENFERMEDAD CORONARIA DURANTE LA POST-MENOPAUSIA

Alberto Barón Castañeda, MD
Profesor de Cardiología. Pontificia Universidad Javeriana. Hospital Universitario de San Ignacio.

Enfermedad coronaria:

La enfermedad coronaria es la principal causa de morbilidad y mortalidad de los países industrializados; en Colombia es la segunda causa de mortalidad, después de la muerte violenta. Esta enfermedad es más frecuente en los hombres y la diferencia es más significativa en el grupo menor de 50 años. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad coronaria aparecen en promedio 10 años más tarde en las mujeres comparadas con los hombres y el retardo en la aparición de complicaciones serias como el infarto o la muerte es alrededor de 20 años. Esta diferencia en el comportamiento de la nefermedad coronaria disminuye después de los 50 años hasta el punto que la incidencia es igual a ambos sexos después de los 60 años de edad.

Estas evidencias epidemiológicas sugieren que durante al edad fértil existe una protección natural que retarda el daño arterial. Los estrógenos, especialmente el estradiol, parecen ser los responsables de la protección cardiovascular de las mujeres jóvenes, de manera que cuando sus niveles disminuyen con la menopausia y la estrona es entonces el principal estrógeno, el desarrollo de la enfermedad coronaria es semejante al de los hombres.

Parte del efecto anti-ateroesclerótico de los estrógenos se debe a su acción sobre las lipoproteína-lipasa (LPL), que depura las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Los remanentes son eliminados por los receptores de LDL, que reconocen la apoproteína E en la superficie de la lipoproteína. La acción de la LPL también disminuye los niveles de LDL, pero puede ocasionar un ligero incremento en los valores séricos de los triglicéridos. El significado clínico de la depuración aumentada de los remanentes de colesterol de las VLDL, se reduce en forma relativamente a los triglicéridos con lo que se disminuye la aterogenicidad de esta fracción de lipoproteína.

Por otro lado, los estrógenos disminuyen la lipasa hepática que también tiene un papel importante en la depuración de los remanentes de las lipoproteínas. Los estrógenos también estimulan la remoción por el receptor de LDL, con lo que se disminuye la cantidad de esta lipoproteína en el suero. Otra acción de los estrógenos desempeña un papel importante en la aterogénesis por se semejante al plasminógeno.

Las lipoproteínas de alta densidad (HDL) se incrementan con la administración de estrógenos, debido a la menor acción de la lipasa hepática y por aumento de la apoproteína A-1. La excreción de colesterol en la bilis se encuentra aumentada.

Además de los efectos sobre los lípidos sanguíneos, los estrógenos pueden ejercer un efecto directo sobre la pared arteriolar, favoreciendo la vasomotilidad. El 17ß-estradiol además de los efectos antiateroscleróticos ejerce un efecto directo sobre el tono vascular, actuando como vasodilatador. Una de las primeras evidencias se obtuvo a comienzos de la presente década cuando se demostró en un grupo de primates ooforectomizadas y con ateroesclerosis tenían una respuesta vascular anormal, con vasoconstricción cuando se les administraba acetilcolina, la administración de estrógenos transformó la respuesta vasoconstrictora de estos animales en una respuesta vasodilatadora, normal. En otro modelo animal se demostró que el estradiol causa vasodilatación no mediada por el endotelio en la aorta de conejos.

Vale la pena resaltar un estudio realizado por Gilligan y cols., realizado en humanos, que demostró que la infusión de 17ß-estradiol incrementó la vasodilatación mediada por el endotelio (dependiente de óxido nítrico) en un grupo de mujeres sanas, mientras que en las pacientes con factores de riego y evidencia de función vascular alterada la administración del estrógeno potencializa la dilatación arterial independiente del endotelio, además de la vasodilatación mediada por NO:

Podemos concluir que los estrógenos tienen efecto vasodilatador directo, que mejoran la función endotelial y por esto se puede explicar en parte la mayor incidencia de la hipertensión arterial y de enfermedad coronaria en la mujer post-menopáusica.

Stampfer y cols de mostraron en un seguimiento a 10 años, buscando que la terapia de suplencia hormonal durante la menopausia reduce en el riesgo de enfermedad coronaria más del 50% comparado con las mujeres que jamás recibieron hormonas.

Pero todas estas evidencias podemos concluir que los estrógenos tienen efecto antiterosclerótico y vasodilatador y su disminución en la menopausia son un factor que incrementa el riesgo de enfermedad coronaria.

Teniendo en cuenta que la incidencia de la enfermedad cardiovascular de las mujeres se incrementa en forma significativa en la menopausia, es importante hacer una evaluación para determinar su riesgo cardiovascular. Esta se debe iniciar con una magnífica historia clínica, buscando síntomas sugestivos de enfermedad coronaria. Se debe hacer énfasis en la presencia de factores de riesgo como la hipertensión arterial, el tabaquismo, la hiperlipidemia, la diabetes mellitus, la obesidad, el estilo de vida sedentaria, etc. Por otro lado, se debe contemplar el riesgo/beneficio del reemplazo hormonal y si éste es favorable se puede recomendar desde el inicio de la menopausia, como una alternativa buscando prevención de las enfermedades cardiovasculares.

BIBLIOGRAFIA

1. Escobar ML, Gallardo HM, Giraldo y cols. la carga de la enfermedad en Colombia. Publicación del Ministerio de Salud de Colombia. 1994.
2. Kannel Wb. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women. Perspective form the framingham Study. 1987; Am Heart J 114: 413-419.
3. Campos H, McNamara J, Wilson P et all. Differences in low density lipoprotein subfractions and Apolipoproteins in premenopausal and postmenopausal women Journal of Clinical Endocrinology, 1988; 67: 30-35.
4. Knopp RH; Zhu X; Lau J and Walden C: Sex hormones and lipid interactions: Implications for cardiovascular disease in women. The Endocrinologist. 1994; 4: 286-301.
5. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC, et all. Postemnopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten year follow-up from the Nurses study. N Engl J Med 1991; 325: 756-762.
6. Gilligan DM; Badar DA; Guetta V, et all. Estradiol potentiation of Endothelium dependent vasodilatations in dependent on nitric oxide production JAAC 1994: 378A.
7. Gilligan DM; Badar DA, Panza JA. Acute vascular effects of estrogen in postmenopausal women. Circulation 1994; 90: 786-791.
8. Morise AP, Dalal JN. Value of a simple measure of etsrogen status for improving the diagnosis of coronary artery disease women. An J Med 1993; 94: 491-496.
9. Jenner JL, Ordovas JM, Lamopn-Fava S, et all. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels the Framingham Offspring Study. Circulation 1993; 87: 1135-1141.
10. Sullivan JM, Vander Swaag R, Lemp GF et all. Postemenoapusal estrogen use and coronary atheroesclerosis. Ann Intern Med 1988; 108: 358-362.
11. Barret-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary Heart Disease in woman. JAMA 1991; 265: 1861-1867.
12. Williams JK. Adams MR, Klopfenstein HB. Estrogen modulates responses of coronary arteries. Circulation 1990; 81: 1680-1687.
13. Soma MR Osnago-Gada Y, Paoletti R et all. The lowering of lipoprotein(a) induced by estrogens plus progesterone replacement therapy in postmenopausal women. Arch Intern Med 1993; 153: 1462-1468.
14. Gehard M, Ganaz P. How do we explain the clinical benefits of estrogen? Circulation 1995; 92: 5-8.
15. Jenner J, Ordovas JM, Lamon-Fava S, et all. . Effects of age, sex, menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. Circulation 1993; 87: 1135-1141.

MASA OSEA EN EL CLIMATERIO

Dr. Enrique Ardila Ardila
Profesor Asociado de Medicina Interna y Endocrinología.
Director Centro de Epidemiología Clínica. Facultad de Medicina, Universidad Nacional.

Fuller Alfright, profesor de la Universidad de Harvard y pionero de la investigación de el metabolismo mineral, fue uno de los primeros que habló en los años cuarenta de la relación existente entre las hormonas sexuales femeninas y la osteoporosis, concluyendo que ésta era debida a una falla de los osteoblastos para producir matriz ósea y que la actividad de aquellos era influenciada a su vez, por hormonas esteroideas, estrés mecánico y balance nitrogenado. Los estrógenos los consideraba esteroides anabólicos (junto con los andrógenos) y pensaba que la osteoporosis senil podría atribuirse a una pérdida de las hormonas gonadales y a la secreción de un esteroide "N", antianabólico de la corteza suprarrenal. Además llegó a demostrar que el balance nitrogenado negativo se producía en las mujeres postmenopáusicas, podría ser reversible mediante la administración de estrógenos.

La mayor pérdida de la función endocrina que ocurre en el ovario de la mujer menopáusica es una disminución importante de la secreción de estrógenos y de progesterona. El ovario premenopáusico produce primordialmente estradiol y los niveles circulantes de éste caen de tener un rango que oscilaba entre 100 y 1000 pmol/l alrededor de 20 a 50 pmol/l; la estrona también disminuye, pero de una forma más moderada que el estradiol. La progesterona, que se producía de una forma cíclica después de la ovulación, cae a niveles muy bajos. Estos cambios se produce de una forma gradual, iniciándose antes de desaparecer los períodos menstruales.

Después de los 35 años aparecen períodos menstruales anovulatorios, anormalidades de la fase luteal y un aumento gradual de la hormona folículo estimulante (FSH). Estas alteraciones de la función endocrina podrían influenciar el metabolismo óseo antes de la aparición de la menopausia y causarían, al menos el algunas mujeres, pérdidas importantes de hueso.

Estos son los cambios más importantes, pero no los únicos. Los andrógenos, especialmente la testosterona, producidos en la mujer premenopáusica en el ovario, podrían continuar secretándose en algunas mujeres durante la menopausia. Los niveles circulantes de testosterona caerán hasta en un 50%, originándose ésta en este grupo etario de la conversión de la dehidroepiandrostenediona (DHEA), la cual a su vez es convertida a androstenediona, que se aromatiza a estrona, porceso que se lleva a cabo en la grasa, y que representa la mayor fuente de estrógenos en la postmenopausia.

Ahora conocemos bien que al aparición de la menopausia está asociada con un aumento de la velocidad de remodelación y pérdida consiguiente de hueso. A medida que los cambios descritos anteriormente en el ovario ocurren, estos pueden ser monitorizados en el esqueleto mediante determinación de algunos marcadores bioquímicos. Tanto la menopausia, como la ooforectomía, están asociadas con un aumento en la mayoría de éstos; en un principio fueron descritos el calcio y hidroxiprolina urinarios, lo mismo que la fosfatasa alcalina sérica. Recientemente las piridolinas urinarias y la osteocalcina sérica, han demostrado tener índices de especificidad y sensibilidad importantes.

Los cambios que ocurren en el hueso como consecuencia de la pérdida de las hormonas ováricas es complejo y no completamente definido hasta el momento. Está claro que existe un aumento de la frecuencia con la cual los sitios de remodelación del hueso cortical y el endocortex son activados. El aumento en la remodelación produce una disminución temporal de la masa ósea (más tejido óseo en este proceso puede ser reemplazado), proceso que podría ser reversible reduciendo la frecuencia en la activación. Sin embargo, por sí mismo un aumento en la activación de la frecuencia podría no resultar en una pérdida significativa de masa ósea si existe un balance entre la cantidad de hueso resorbido y la cantidad de hueso nuevo sintetizado dentro de cada ciclo de remodelación.

Esta relación entre resorción y formación puede llegar a alterarse, siendo la cantidad resorbida mayor que la formada, la diferencia entre formación y resorción dentro de cada ciclo de remodelación produce déficit permanente en la masa que no sería irreversible fácilmente una vez que se ha removido completamente. Este trastorno causado por la población de osteoclastos o disminución en la síntesis de hueso por los osteoblastos, no es muy clara. No existen mecanismos bioquímicos completamente definidos de un aumento de la resorción, lo cual podría significar simplemente un aumento en la velocidad de activación de sitios nuevos de remodelación.

Una característica de la pérdida ósea que sigue a la disminución ovárica es la pérdida de la conexión entre las diferentes trabéculas, que ha sido llamado por algunos como "Perfiles aislados" en la biopsia ósea. Para poder entender este fenómeno se hace necesario evaluar íntegramente toda su arquitectura, que forma parte del fenómeno óseo que se sucede en la menopausia.

El aumento en la frecuencia por la cual nuevos sitios de remodelación son activados después de la menopausia, resulta en un aumento en la cantidad de superficie que es remodelada. Entre más superficie sea remodelada mas probabilidad existe que dos sitios ubicados en lados opuestos puedan ser activados dentro de una misma trabécula. Por su lado este proceso llevará a su vez a romper toda una estructura trabecular, hasta hacerla desaparecer, que corresponde al proceso típico de lo que es la osteoporosis.

Mientras todos estos acontecimientos ocurren, existe evidencia de otras alteraciones derivadas de la deficiencia de esteroides sexuales. 1) La población de osteoclastos llega-