ESTROGENOS Y ENDOTELIO

Camilo Rueda Beltz* Germán Barón Castañeda, MD Rodrigo Cuevas Marín, MD*****

INTRODUCCION

Los avances en el estudio del endotelio, tal vez han sido los responsables en gran parte, del descubrimiento y entendimiento de la fisiopatología de las enfermedades relacionadas con el mismo. Las enfermedades cardiovasculares, las enfermedades metabólicas, los trastornos inmunológicos, el proceso de envejecimiento y muchos otros eventos se relacionan con la alteración y la injuria de esta importante estructura (1)

Es conocido que la mujer tiene menor probabilidad de sufrir enfermedad coronaria durante la vida reproductiva y los años previos a la menopausia. (1)

Entre los treinta y los cuarenta años la proporción de infarto entre el hombre y en la mujer está en relación de 8/1. (1) Al llegar a la menopausia esta proporción se altera y las afecciones coronarias se hacen un 25% más frecuentes en la mujer que en el hombre. (1)

Esta importante evidencia de patología cardiovascular, a la cual se expone toda mujer en la que ha disminuido su función ovárica y por ende sus niveles circulantes de estrógenos, muestra la importancia de conocer cada vez más la relación que existe entre los estrógenos y el endotelio. Es por eso, que me permito revisar en esta monografía los conceptos básicos sobre el endotelio en cuanto a estructura y función se refieren la fisiopatología de la ateromatosis y por último la relación directa de los estrógenos con el endotelio y su papel en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

I. ENDOTELIO: ESTRUCTURA Y FUNCION

Para poder comprender las enfermedades de los vasos es importante conocer un poco las características histológicas de los mismos.

Todas las arterias se caracterizan por poseer tres capas o túnicas: íntima, media y adventicia, claramente distinguibles en los vasos de mayor calibre. La íntima de los vasos de gran calibre como son la aorta y sus grandes ramas, está revestida por las células endoteliales y por el tejido conjuntivo subendotelial subyacente, este último constituido por colágeno, proteoglicanos, elastina y otras glicoproteínas de la matriz intracelular. (2-3)

La túnica media o capa muscular de las arterias de grueso calibre, es rica en tejido elástico, de ahí su nombre de arterias elásticas. El tejido elástico se condensa en el límite externo de la media y forma una membrana elástica externa. En general esta túnica media se encuentra poco vascularizada. (2-3)

La túnica adventicia es una capa poco definida de tejido conjuntivo de envoltura, por el que se distribuyen fibras elásticas, nerviosas y pequeños vasos nutricios de pared delgada, llamados los vasa vasorum. (2-3)

El endotelio, componente principal de la pared arterial, desempeña un importante papel en todos los tipos de patología vascular. Reviste arterias y venas formando la interfase antitrombótica entre la sangre y los tejidos subendoteliales potencialmente trombogénicos. Es por eso, que la integridad del endotelio es un requerimiento fundamental para considerar la estructura y función normales de la pared vascular. La lesión endotelial producirá el inicio de las lesiones vasculares, de la hipertensión y de los cambios que promueven el proceso de aterosclerosis.(2)

El endotelio es una membrana semipermeable que controla el paso de moléculas pequeñas y grandes a la pared arterial. A pesar de tener una estructura aparentemente simple, es un tejido con múltiples funciones sintéticas y metabólicas. Además de su papel de barrera, las células endoteliales están implicadas en el mantenimiento de la interfase no trombogénica entre la sangre y los tejidos, en la modulación del flujo sanguíneo y la resistencia vascular, en la regulación de las reacciones inflamatorias e inmunitarias y en el crecimiento de otros tipos de células.(2)

Hoy se sabe que el preservar el endotelio y guardar su integridad estructural, promueve la vasodilatación, inhibe la vasoconstricción y reduce la producción de radicales libres por la célula.(4)

En realidad, las células endoteliales son bastante activas desde el punto de vista metabólico y producen normalmente sustancias que afectan la luz vascular y las plaquetas. El primero de los vasodilatadores endoteliales es la prostaciclina (PGI2) que también inhibe la adhesión y la agregación plaquetaria. Cuando el endotelio es estimulado por gran número de sustancias, como el ATP, ADP, acetil-colina, trombina, neurotransmisores y serotonina, el endotelio normal segrega también un potente vasodilatador y antiagregante como es el Oxido Nítrico (NO). El endotelio también produce otra sustancia como es el Factor Relajante Derivado del Endotelio (FRDE), que cuando es estimulado por el estrés del arrastre del flujo sanguíneo, controla la luz de las arterias y arteriolas en relación con el flujo a través del vaso. A su vez, el FRDE en conjunto con la PG2.

La túnica media o capa muscular de las arterias de grueso calibre, es rica en tejido elástico, de ahí su nombre de arterias elásticas. El tejido elástico se condensa en el límite externo

de la media y forma una membrana elástica externa. En general esta túnica media se encuentra poco vascularizada. (2, 3)

La túnica adventicia es una capa poco definida de tejido conjuntivo de envoltura, por el que se distribuyen fibras elásticas, nerviosas y pequeños vasos nutricios de pared delgada, llamados los vasa vasorum. (2-3)

El endotelio, componente principal de la pared arterial, desempeña un importante papel en todos los tipos de patología vascular. Reviste arterias y venas formando la interfase antitrombótica entre la sangre y los tejidos subendoteliales potencialmente trombogénicos. Es por eso, que la integridad del endotelio es un requerimiento fundamental para considerar la estructura y función normales de la pared vascular. La lesión endotelial producirá el inicio de las lesiones vasculares, de la hipertensión y de los cambios que promueven el proceso de aterosclerosis. (2)

El endotelio es una membrana semipermeable que controla el paso de moléculas pequeñas y grandes a la pared arterial. A pesar de tener una estructura aparentemente simple, es un tejido con múltiples funciones sintéticas y metabólicas. Además de su papel de barrera, las células endoteliales están implicadas en el mantenimiento de la interfase no trombogénica entre la sangre y los tejidos, en la modulación del flujo sanguíneo y la resistencia vascular, en la interacción sinérgicamente en la dilatación de los vasos sanguíneos y en la inhibición de la agregación de las plaquetas. (4-5)

El endotelio también sintetiza la trombomodulina, una glicoproteína con un peso molecular de 105.000 que actúa como un receptor endotelial de trombina. Cuando la trombina se une a la trombomodulina localizada en la superficie luminal del endotelio vascular, pierde su actividad procoagulante, se acelera la velocidad de inactivación por la antitrombina III y aumenta la actividad de la proteína C, uno de los principales anticoagulantes naturales. (4)

Las células endoteliales también producen un grupo de factores de crecimiento que son mitógenos para el endotelio y pueden inducir la formación de nuevos vasos sanguíneos, proceso conocido como angiogénesis. Este estímulo angiogénico dentro de los varios efectos que tiene, produce alargamiento y proliferación de las células endoteliales así como la reparación de nuevos vasos sanguíneos. (5-6)

Resumiendo las múltiples funciones que tiene el endotelio se puede decir que mantiene una barrera de permeabilidad, elabora moléculas anticoagulantes y antitrombóticas, modula el flujo sanguíneo y la reactividad vascular, regula la inflamación y la inmunidad a través de la producción de Interleucina I y de moléculas de adhesión y regula el crecimiento celular. (2)

HIPERPROLACTINEMIA, ANOVULACION Y OSTEOPOROSIS

Enrique Herrera C., MD
Jefe Dpto. Ginecología y Obstetricia Univalle.
Profesor Asociado Sección Endocrino - Infertilidad.

La Hiperprolactinemia está conmúnmente asociada con alteración de la función ovárica y se encuentra presente en un 15% de las mujeres con amenorrea.

La prolactina es una hormona proteica similar a la hormona del crecimiento y al lactógeno placentario.

Existe una gran variedad de dímeros y polímeros unidos a proteínas fijadoras con diferente actividad biológica. Esto explica la existencia de excesos de prolactina en pacientes con ciclos menstruales normales sin alteración de la función gonadal.

La prolactina es sintetizada en las células Lactotropas Hipofisiarias, liberada en forma pulsátil a la circulación bajo la inhibición Tónica por uno de los factores inhibidores de Prolactina (PIF), el cual parece ser la Dopamina (DA).

Las neuronas Tubero Infundibulares del núcleo Arcuato a nivel Hipotalámico producen Dopamina, la cual es transportada a la Hipofisis vía del sistema Porta.

La DA se une a receptores de membrana específicos compuestos por proteína G con distintas subunidades y sistemas de traducción, los cuales involucran varios mensajeros tales como el AMP cíclico, el Trifosfato de Inositol o el Diacil glicerol, los cuales finalmente van a regular los canales de calcio y su localización intracelular, inhibiendo la secreción y liberación de Prolactina.

Existen además otra serie de compuestos involucrados en la regulación de Prolactina, los unos estimulando y otros inhibiendo su síntesis y secreción.

Entre los inhibidores figuran la DA además del Acido Gama aminoburítico (GABA), hormona estimulante de los melanocitos (&MSH) proteína fijadora de GnRH (GAP) y algunos factores del crecimiento. (1)

Entre los estimuladores figuran: Hormona liberadora de Tirotropina (TRH), Péptido intestinal vaso activo (VIP), GnRH, Serotonina, Histamina, Angiotesina II y Bombesina.

El efecto inicial de la Hiperprolactinemia sobre el Hipotálamo-Hipófisis-Ovario es a nivel de la GnRH causando alteración en la amplitud y frecuencia en los pulsos de LH.

Además se considera que la elevación de Prolactina, produce incremento en la secreción de Dopamina en un intento por disminuir secreción de Prolactina.

A su vez dicha elevación de Dopamina conlleva a una disminución en la pulsatilidad de GnRH, dando como resultado un estado de Hipogonadismo Hipogonadotrópico. Otro posible mecanismo incluye una disminución en la respuesta del gonadotropo al estímulo de la GnRH, disminución de la respuesta ovárica al estímulo de la gonadotropina e incremento en la producción de andrógenos por parte del ovario y la glándula adrenal. El efecto final de estos procesos es un estado Hipogonadal.

Además de los niveles altos de Prolactina pueden causar anovulación por los mecanismos antes descritos, razón por la cual en toda paciente con esta alteración así como en situación de deficiencia del cuerpo lúteo, amenorrea debe realizarse un tamizaje de prolactina.

Hay un número de procesos fisiológicos y patológicos los cuales pueden resultar en hiperprolactinemia. Procesos fisiológicos incluyen: Embarazo, Lactancia, Strees, Dieta alta en proteínas, Hipoglicemia y Ejercicio. En estas situaciones la Hiperprolactinemia es generalmente leve y transitoria, con niveles en 25-30ng/dl.

Existe un número de causas patológicas de Hiperprolactinemia, las cuales incluyen Prolactinomas, lesiones compresivas de la hipófisis, hipotiroidismo, falla renal crónica, cirrosis y algunas no determinadas o idiopáticas.

Medicamentos tales como Metoclopramina, Metildopa, Fenotiazinas, actúan como Antagonistas de Dopamina. Otras sustancias actúan estimulando su secreción como por ejemplo Estrógenos y Cimetidina. Más raras son las causas de Hipoprolactinemia, generalmente asociadas a alteraciones Hipotálamo-Hipofisiarias. (2)

Si bien es cierto que niveles de prolactina entre 5 y 20ng/dl son necesarios para un adecuado funcionamiento ovárico, sus niveles elevados interfieren con el eje Hipotálamo, Hipófisis, Ovario dando como resultado alteración de la folículo génesis lo cual clínicamente se traduce en defectos de fase lútea, Oligoovulación, o Anovulación completa.

Dentro de la Etiología de la Hiperprolactinemia ésta puede ser debida a:

1. Estímulo de los lactotropos hipofisiarios

1.1. Exceso de estrógenos
- Embarazo - Anticonceptivos orales - Otros estrógenos

1.2. Influencias neurales.
- Estimulación del pezón - Trauma o cirugía pared torácica.
- Herpes zoster torácico

1.3. Estimulación de la TRH.

2. Disfunción en la inhibición de dopamina

2.1. Depleción de DA hipotalámica.
- Reserpina - Alfametildopa

2.2. Bloqueo del receptor de DA
- Fenotiazina antipsicóticos (Torazine, Stelazine, etc.)

2.3. Antagonistas de la DA
- Metoclopramida - Sulpiride

3. Alteraciones primarias hipotalámicas/ hipofisiarias

3.1. Hipotálamo
- Craneofaringioma
- Sarcoide y otras alteraciones granulomatosas

3.2. Hipófisis
- Hiperprolactinemia idiopática
- Micro y macroadenoma hipofisiario
- Sección del tallo hipofisiario - Síndrome de silla turca vacía.

4. Otros

4.1. Falla renal o hepática crónica.

De todas maneras independientemente de la causa, los niveles altos de Prolactina, considerándose esta biológicamente activa, conduce a un freno mayor a nivel ovárico produciendo un Hipoestrogenismo más marcado y por ende el inicio de trastornos a nivel óseo que resultaran en una Osteoporosis.

La presentación más común de Hiperprolactinemia es la amenorrea la cual se encuentra asociada en un 20%. (3)

El Hipoestrogenismo que acompaña a la anovulación por Hiperprolactinemia puede producir a largo plazo un descenso en la densidad mineral ósea. La Osteopenia y/o la Osteoporosis son equiparables a las inducidas por otras amenorreas de origen central como las asociadas al Strees o al ejercicio. Principalmente se afecta el hueso trabecular en localización vertebral con una reducción respecto a un grupo control del 20 al 25%. (4)

La pérdida de masa ósea es de 2 a 3 veces superior cuando se comparan con pacientes sanos y se detiene cuando se recuperan los niveles Estrogénicos.

Aunque realmente para algunos autores el mecanismo no es claro, la Hiperprolactinemia crónica se ha postulado que puede inducir a Osteoporosis por los siguientes mecanismos:

A través de un incremento en la excreción urinaria de calcio en estado de Hiperprolactinemia de bajo riesgo (menos de 50 mg/dl). Sin embargo en estado de Hiperprolactinemia de alto riesgo (valores por encima de 100ng/dl) se ha

observado que el compromiso de la densidad mineral ósea es más a expensas del Hipoestrogenismo que a trastornos en el balance de calcio sérico. (6)

Otro, como lo demostró Di-Somma-C que el compromiso óseo de 20 pacientes Hiperprolactinémicos se mejora después de tratamientos por períodos de 6 a 18 meses con diferentes agonistas de Dopamina así como también normalización de los niveles de Testosterona, Dihidrotestosterona y Osteocalcina conjuntamente con la recuperación ósea. (7)

De otro lado Park-Kh demostró que estados de oligomenorrea y amenorrea causan pérdida de la densidad mineral ósea a nivel de fémur y columna en un período de dos años, lo cual demuestra que la cronicidad en la patología es un hecho importante para Osteoporosis, así como también observaron una disminución en la absorción de fosfatos en estos pacientes. (8)

A su vez recientes estudios en hombres con alteraciones en el gen que codifica el receptor para estrógeno, así como mujeres con alteraciones en el gen que determina las Aromatazas, sugieren que los estrógenos son importantes para el mantenimiento de la densidad mineral ósea, si bien es cierto que la deficiencia androgénica aumenta el riesgo de osteoporosis, los estrógenos, en el hombre compensan esta deficiencia.

Además deficiencia de hormona del crecimiento está asociada a disfunción gonadal y puede alterar metabolismo óseo. (9)

Todas estas evidencias soportan el hecho que la prolactina induce osteoporosis a través de un

hipogonadismo hipogonadotrópico más que de otros factores tales como alteraciones del metabolismo del calcio y fosfatos.

Así mismo es importante recordar que la hiperprolactinemia de manera crónica asociada a factores de riesgo tales como dieta deficiente en calcio, inactividad, excesivo uso de alcohol, cigarrillo, cafeína etc., puede acelerar la aparición de la alteración ósea.

En conclusión pacientes con hiperprolactinemia deben ser tratadas con el fin de prevenir esta secuela. Ha sido demostrado que los diferentes agonistas de la dopamina son efectivos en disminuir los niveles de prolactina, restaurar la función gonadal y normalizar los niveles sanguíneos de hormonas esteroides sexuales.

BIBLIOGRAFIA

1. Neil JD, Nagy GM. Prolactina and its Control: IN: Knoil E, Neill JF (eds). The Physiology of Reproduction. New York: Raven Press, 1994 App 1833-60.

2. Bohnet HG, Dahlen HG, Wuttke et al. Hyperprolactinemic anovulatory Syndrome J Clin Endocrinol Metab. 1976; 42: 132-43.

3. Jacobs HS. Prolactin and Amenorrhea, NEJM 1976; 295: 954.

4. Schelche J; El-Khoury G; Kathol M: Walkner L. Forearmand vertebral Bone mineral in treated and undertreated hyperprolactinemic amenorrhea. J Clin Endocrinology Metan. 1987; 65(5): 1021-6.

5. Wardlaw SL; Bilezikian JP. Hyperprolactinemia and Osteapenia J Clin Endocrinology Metab. 1992; 75: 690-1.

6. Adler-Ra, Evani-R, Mansouri-A, Krieg-RJ. Relative effects of prolactin excess and estrogen deficiency on bone in rats. Metabolism 1998 Apr; 47(4): 425-8.

7. Di-Somma-C, Colao-A, Di-Sarno, Klain-M, Landi-Ml, Facciolli-G, Pivonel-R, Panza-N, Salvatore-M, Lombardi-G. Bone marker and bone density Responses to dopamine Agonist therapy in Hiperprolactinemic males. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83(3): 807-13.

8. Park-KH, Song-CH. Bone mineral density in perimenopausal anovulatory women. J Obstet Gynecol 1995; 21(1): 89-97.

9. Natsume H, Naka Mura H. Hipogonadism and Osteoporosis. Nippon Rinsho 1998; 56(6): 1613-7.