

CONFERENCIA

TERAPIA HORMONAL Y CAMBIOS LIPIDICOS

ANTONIO CANO SANCHEZ

Facultad de Medicina, Universidad de Valencia. España

La enfermedad cardiovascular (ECV), especialmente la enfermedad cardiaca coronaria (ECC) como su forma más letal y frecuente, es la primera causa de mortalidad en la mujer, sumando más muertes que la combinación de cáncer, accidentes y diabetes juntos¹. Con cada década que se suma a la edad, la tasa de mortalidad por ECC aumenta entre 3 y 5 veces. Igualmente, debe subrayarse que el 40% de todos los procesos coronarios son fatales en la mujer, y que un 67% de todas las muertes súbitas ocurren en mujeres sin historia previa de ECC. Junto al factor mortalidad, la ECV es también la primera causa de morbilidad, esencialmente incapacidad, que oscila entre el 36% en mujeres de 55 a 64 años y el 55% en mujeres de 75 ó más años. Las cifras son aún más dramáticas si solo se considera al ictus, que constituye la primera causa de incapacidad grave en hombres y mujeres, con un 62% y un 61% para iguales franjas de edad, respectivamente².

La actuación preventiva sobre ECV se ha configurado como la estrategia más eficiente para controlar el problema. Resulta evidente, por otro lado, que la prevención, sea primaria o secundaria, pasa por un adecuado control de los factores de riesgo. El metabolismo lipídico ha sido considerado como uno de los principales factores de riesgo en la patología cardiovascular. Hay una relación directa entre la concentración de colesterol total en plasma y la probabilidad de contraer la enfermedad. Esta constatación está complementada por dos hallazgos, el primero, la existencia de una relación directa entre colesterol vehiculizado por las LDL y ECV, y el segundo, la relación inversa entre la concentración de colesterol transportado por las HDL y el desarrollo de arteriosclerosis³. Por otra parte, se ha descrito que con el mismo rango en la concentración de colesterol total, de colesterol-LDL y de colesterol-HDL, el riesgo aumenta en los individuos hipertriglicéridémicos respecto a los normotriglicéridémicos⁴.

Puesto que el equilibrio lipoproteico aparece como un claro factor de riesgo de ECV, buena parte de los esfuerzos encaminados a desentrañar el mecanismo protector observado para la función ovárica se ha dirigido a estu-

diar la dependencia entre ésta y el metabolismo de lípidos.

Acción de las hormonas sobre el metabolismo lipídico

Hay evidencias que ligan las diferencias de patrones lipídicos con sexo y edad⁵. En las mujeres, los triglicéridos aumentan con la edad, mientras que en los hombres se mantienen estables al alcanzar edades entre 45 y 49 años. Sin embargo, los niveles de LDL son permanentemente más bajos en la mujer hasta la edad de los 55 años, momento en que alcanzan y llegan a superar a los encontrados en el hombre. De forma similar ocurre con los niveles de colesterol total. Al margen de la influencia de otras variables, se ha hipotetizado que el equilibrio esteroideo gonadal podría influir en estas diferencias.

La acción de esteroides es particularmente clara en el caso de los estrógenos, que actúan a distintos niveles del metabolismo lipoproteico⁶. Éste resulta de un adecuado equilibrio entre dos vías fundamentales, la exógena, encargada de aportar grasas, esencialmente en forma de quilomicrones, al hígado a partir de la dieta, y la endógena, que distribuye grasa hacia los tejidos periféricos a partir de grandes partículas de muy baja densidad (VLDL). El hígado produce VLDL para proporcionar triglicéridos a los tejidos periféricos, gracias a la acción de la lipoprotein-lipasa (LPL), una enzima unida a las células endoteliales de los capilares extrahepáticos. La LPL hidroliza a la VLDL, convirtiéndola en partículas progresivamente menores y más densas, las denominadas partículas de densidad intermedia (IDL) primero, y LDL después.

Es una observación ampliamente confirmada que el hígado es un tejido diana de estrógenos. La magnitud del efecto estrogénico, sin embargo, depende de la dosis, la vía de administración, y la duración del tratamiento. En realidad, dosis y vía de administración constituyen variables equiparables, pues las diferencias observadas entre la vía oral y la transdérmica, por ejemplo, se inter-

pretan en términos de dosis recibida por la célula hepática. En efecto, las modificaciones lipídicas son más claras en la estrogenoterapia oral, pero en buena parte ello se debe a que, como resultado del metabolismo inherente a esa vía, la masa de hormona que se distribuirá en periferia debe pasar antes por el hígado a través de la vena porta. En consecuencia, la dosis recibida por cada hepatocito supera considerablemente a la que llega a las células periféricas. La duración del tratamiento es también relevante, pues observaciones recogidas a partir de estudios con estrógeno transdérmico han confirmado que los cambios en el metabolismo lipídico sólo comienzan a hacerse claros tras varios meses de tratamiento.

Con los matices que se acaban de expresar, lo cierto es que, a partir de ciertas dosis, los estrógenos se asocian a aumento en la producción hepática de VLDL, no adecuadamente compensada con su depuración periférica, lo que se traduce en hipertrigliceridemia, observada preferentemente en la estrogenoterapia oral. Este aumento se acompaña del de apoproteínas B y E (apos B y E). El aumento de VLDL, sin embargo, no es seguido del de LDL, como correspondería esperar de lo dicho antes acerca del metabolismo periférico de VLDL. Entre otras posibles razones, los estrógenos potencian la oferta de receptores para las apos B y E en el hígado, lo que contribuye a una optimización del proceso de drenaje de LDL, de manera que paradójicamente, el uso de estrógenos se asocia a una reducción en la concentración del colesterol-LDL circulante. Algunos investigadores han propuesto incluso una reducción dependiente de estrógenos en la actividad de la hidroximetilglutaril-CoA-reductasa, pieza clave en la síntesis endógena del colesterol.

Los estrógenos también estimulan la producción hepática de apoproteína A1, elemento clave en la síntesis de HDL. Estas partículas se constituyen en forma de HDL3 en la periferia, a partir de colesterol excedente en los tejidos, en buena medida aportado por la lisis de partículas de VLDL, convirtiéndose finalmente en partículas de HDL2. La buena oferta de apo A favorece la producción de HDL, adicionalmente potenciada por una probable reducción en su digestión hepática.

En su conjunto, por tanto, y más claramente para la vía oral que para la transdérmica, la estrogenoterapia se asocia a reducción en el colesterol total y en colesterol-LDL, aumento en colesterol-HDL, y leves incrementos en triglicéridos⁷. Globalmente, se trata de un patrón lipídico favorable, acorde con disminución de riesgo de arteriosclerosis.

Los gestágenos siguen, en cuanto a la magnitud de sus efectos, una dependencia paralela en cuanto a dosis, duración del tratamiento, vía de administración, y principalmente, tipo de preparado⁶. El grupo de gestágenos derivados de la nortestosterona, donde el más popular en terapia hormonal de sustitución (THS)

es sin duda el acetato de noretisterona, revierte en general los efectos descritos para los estrógenos. También lo hacen, aunque en forma más leve, los derivados de la progesterona, mientras que la progesterona natural micronizada parece casi neutra. Sin embargo, esta negativización de la ventaja estrogénica solo resulta perceptible a partir de umbrales de dosis superiores a los mínimos requeridos en THS. Cada vez resulta más evidente que el control de la proliferación endometrial dependiente de estrógenos, principal motivo para el uso de gestágenos, se consigue con dosis bajas de gestágeno, siempre que se mantenga un patrón de cierta continuidad en la exposición a los mismos. Por tanto, hemos asistido en los últimos años a una desactivación considerable del papel negativo de los gestágenos.

Acciones de las hormonas sobre otros parámetros de LDL. Oxidación

La relación entre colesterol y arteriosclerosis está, de acuerdo a diversos hallazgos experimentales, mediada por la transformación de las partículas de LDL como consecuencia, particularmente, de la oxidación de sus ácidos grasos. La oxidación de LDL está relacionada con alteraciones de las propiedades tanto morfológicas como vasomotoras del árbol vascular, que conducen al desarrollo de arteriosclerosis.

Entre los efectos atribuidos a la LDL oxidada destacan^{8,9}: 1) la inducción de moléculas de adherencia como VCAM-1 y selectinas, 2) la estimulación de distintos factores de crecimiento y quimioquinas, 3) la proliferación de células musculares lisas vasculares y monocitos, 4) la actividad quimiotáctica sobre monocitos, estimulando su unión al endotelio, 5) la inhibición de migración de macrófagos, y 6) la formación de células espumosas.

La LDL oxidada pierde afinidad por el receptor nativo y la aumenta por receptores presentes en la membrana de macrófagos. Estos receptores, denominados «barrenderos» o «scavengers», incorporan LDL oxidada en su interior la cual, debido a la incapacidad macrofágica para degradarla, acaba acumulándose y originando las denominadas células espumosas.

Los estrógenos demuestran cierta capacidad antioxidante a través de la porción hidroxilo fenólica que en su molécula constituye el anillo A. Se trata de un efecto no mediado por receptor, pues se mantiene cuando se emplea una molécula derivada de estradiol que no se combina con el receptor estrogénico. Esa propiedad justifica que se les haya atribuido una cierta participación en la inhibición de oxidación de LDL, lo que se demuestra claramente en estudios *in vitro*. Si ello es o no así *in vivo*, queda actualmente en la duda, con estudios que la confirman cuando en sangre circulan concentraciones fisiológicas de la hormona, y otros que no.

Tamaño de partícula

Las partículas de LDL no son homogéneas, sino que presentan variaciones en cuanto a tamaño, densidad y composición lipídica. De hecho, se ha descrito la existencia de siete subespecies, cuyo diámetro oscila entre 27.5 nm y 21.8 nm¹⁰. El potencial aterogénico de unas y otras es distinto, siendo las pequeñas las más nocivas. Concretamente, a medida que su tamaño se reduce, ganan en susceptibilidad para oxidarse, en capacidad para unirse a los proteoglicanos de la pared arterial y a células del torrente sanguíneo, y pierden en afinidad por receptores de LDL.

De acuerdo con esas diferencias entre partículas, se ha encontrado que en la ECC prematura hay concentraciones más altas de partículas pequeñas y densas. Igualmente, la postmenopausia supone un aumento en la población de partículas de LDL pequeñas¹¹, un hallazgo que también se asocia a un aumento en los niveles de triglicéridos. De hecho, algunos autores establecen una relación causal, donde el aumento de triglicéridos sería el condicionante de la reducción en el tamaño de las LDL¹².

Hay discrepancias acerca del papel de los estrógenos sobre el patrón de tamaño de la LDL circulante. Aunque la reducción en tamaño observada en la postmenopausia podría tomarse como un indicador en favor de un efecto contrario tras la administración estrogénica, los estudios disponibles discrepan entre sí. Experimentos más sofisticados sobre cinética de partículas concluyen que la aparente fallida reducción de partículas pequeñas de LDL está mediada por su menor afinidad por el receptor de LDL. Concretamente, los estrógenos aumentan la población de receptores de LDL, a los que se unirían con más afinidad las partículas más grandes; las partículas más pequeñas se acumularían por tanto, dando así la falsa impresión de un aumento¹³.

Otros efectos de las hormonas sobre metabolismo lipídico: lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) [Lp(a)] se parece estructuralmente a la LDL, pero en ella la apo B está unida covalentemente a otra apoproteína, denominada apo (a). La Lp (a) comparte con la LDL el potencial aterogénico, pues como ella, puede atravesar el endotelio y acumularse en la íntima. Sin embargo, la Lp (a) presenta un interés adicional, pues puede interferir en los procesos fibrinolíticos. El fundamento está en la apo (a), cuya estructura es muy similar a la del plasminógeno, de suerte que puede sustituirle en su unión a la enzima activadora del plasminógeno, impidiendo la génesis de plasmina.

Diversos grupos han encontrado que la menopausia, natural o quirúrgica, se asocia con aumento en los nive-

les circulantes de Lp (a), lo que resulta revertido tras la THS¹⁴. Sin embargo, el mecanismo por el que los estrógenos regulan los niveles de Lp (a) es desconocido. Hay actualmente gran interés por desvelar la magnitud del potencial antifibrinolítico de las distintas isoformas de Lp (a), y su eventual regulación diferencial por los estrógenos¹⁵.

Bibliografía

1. Eaker ED, Chesebro JH, Sacks FM, et al. Cardiovascular disease in women. *Circulation* 1993; 88: 1999-2009.
2. Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, et al. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312-8.
3. Hopkins PN, Williams RR. A survey of 246 suggested coronary risk factors. *Atherosclerosis* 1981; 40: 1-52.
4. Assmann G, Schulte H. Relations of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70: 733-7.
5. Brown SA, Hutchinson R, Morrisett J, et al. Plasma lipid, lipoprotein cholesterol, and apoprotein distributions in selected US communities. *Arteriosclerosis Thromb* 1993; 13: 1139-42.
6. Castelo-Branco C. Terapéutica hormonal sustitutiva en la menopausia, lípidos y riesgo cardiovascular. En: *Fundamentos Básicos y Clínicos en Menopausia*, ed. por A. Cano, ELA, Madrid, 1996, pp. 193-218.
7. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
8. Erl W, Weber PC, Weber C. Monocytic cell adhesion to endothelial cells stimulated by oxidized low density lipoprotein is mediated by distinct endothelial ligands. *Atherosclerosis* 1998; 136: 297-303.
9. Braun M, Pietsch P, Schror K, et al. Cellular adhesion molecules on vascular smooth muscle cells. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 395-401.
10. Krauss RM, Burke DJ. Identification of multiple subclasses of plasma low density lipoproteins in normal humans. *J Lipid Res* 1982; 23: 97-104.
11. Ikenoue N, Wakatsuki A, Okatani Y. Small low density lipoprotein particles in women with natural or surgically induced menopause. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 566-570.
12. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: 7B-12B.
13. Campos H, Walsh BW, Judge H, et al. Effect of estrogen on very low density lipoprotein and low density lipoprotein subclass metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3955-63.
14. Lobo RA, Notelovitz M, Bernstein L, et al. Lp(a) lipoprotein: relationship to cardiovascular disease risk factors, exercise, and estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1182-90.
15. Estellés A, Cano A, Falco C, et al. Lipoprotein (a) levels and isoforms and fibrinolytic activity in postmenopause. Influence of hormone replacement therapy. *Thromb Haemostas* 1999; 81: 104-10.