

Estrógenos y enfermedad cardiovascular en el varón

Sr. Editor:

El papel de los estrógenos en la prevención de enfermedades cardiovasculares es un tema de actualidad. Recientemente, Wenger¹ ha revisado diversos ensayos clínicos aleatorizados para comprobar el efecto del tratamiento hormonal sustitutivo en la enfermedad cardiovascular y ha concluido que el tratamiento hormonal posmenopáusico no previene los episodios cardiovasculares clínicos en mujeres sanas ni en las afectadas de coronariopatía. El tema, sin embargo, es controvertido, ya que todavía se desconoce el efecto de los estrógenos aplicados precozmente, en distintas dosis y por otras vías. También en el varón hay pruebas clínicas y experimentales que obligan a considerar el papel de los estrógenos en la enfermedad cardiovascular.

Aunque las acciones precisas de los estrógenos no son bien conocidas, se consideran esenciales para el correcto desarrollo del varón, como se observa en los casos poco frecuentes de déficit, por defecto de la enzima aromatasa, o

resistencia estrogénica, por alteración en el receptor celular estrogénico. Fenotípicamente se han asociado con osteoporosis, estatura alta, retraso en el cierre epifisario, genu valgo y proporciones eunucoideas; metabólicamente se asocian con cambios en el perfil lipídico, hiperglucemia e insulinoresistencia. Estas manifestaciones varían según el mecanismo de déficit estrogénico: en un paciente con resistencia a los estrógenos se observaron bajas concentraciones de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL), colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y triglicéridos (TG) normales, mientras que en varones deficientes en aromatasa se han encontrado bajos valores de cHDL y altos de cLDL y TG². En varones sanos, el estradiol se relaciona con las concentraciones de apolipoproteína E, la regulación de las cifras de presión arterial sistólica y diastólica que, junto con la testosterona, mantendría los valores normales de insulinosensibilidad. Los efectos estrogénicos se explican también por su acción reguladora sobre el óxido nítrico³.

Los resultados de estudios en animales, al igual que en humanos, han sido dispares: mientras que en varones jóvenes el estradiol se correlaciona negativamente con el cLDL y la glucemia en ayunas, en un trabajo posterior no se encuentra relación entre distintos factores de riesgo cardiovascular y estrógenos^{4,5}. En un estudio de cohortes prospectivo en varones en el que se examinó la asociación entre hormonas sexuales circulantes y enfermedad cardiovascular se encontró una asociación entre las concentraciones más altas de estradiol y el menor riesgo de enfermedad, para varones mayores de 56 años, sin que hubiese una asociación significativa con las hormonas sexuales masculinas, aunque no podía excluirse un efecto cardioprotector de éstas⁶. En varones sanos en edad fértil en tratamiento de supresión estrogénica se observó una disminución de las concentraciones plasmáticas de cHDL, en especial la fracción 2, y un descenso significativo de la vasodilatación mediada por flujo^{7,8}. Los suplementos estrogénicos en varones sanos mayores de 65 años reducen las concentraciones de homocisteína, fibrinógeno y inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), y actúan favorablemente sobre el colesterol asociado con lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), cLDL y cHDL. En varones jóvenes, la reactividad vascular (vasodilatación mediada por flujo) es mayor entre los que reciben estrógenos y testosterona que en los que reciben solamente testosterona⁹. Se ha observado también una disminución de la respuesta vasoconstrictora a sustancias como la angiotensina II o la norepinefrina¹⁰. En cambio, en un estudio anterior no se demostró una variación en el diámetro del vaso en varones de más edad, antes y después de la suplementación estrogénica, como sí ocurría en mujeres posmenopáusicas de edad similar¹¹. En transexuales en tratamiento estrogénico crónico se observó una mayor reactividad vascular que en controles, así como mayores concentraciones de cHDL y TG, grasa visceral y subcutánea, disminución de cLDL, del tamaño de las partículas LDL y sensibilidad a la insulina^{12,13}. Estos resultados discordantes pueden explicarse por las distintas dosis de estrógenos empleadas en los estudios y el uso o no de antiandrógenos, que eliminaría la posible influencia de la testosterona.

Se dispone de pruebas experimentales y clínicas del beneficio de los estrógenos en el varón, a pesar de los resultados contradictorios en algunos trabajos, que pueden explicarse por las características del estudio. Se necesitan más datos

acerca de las concentraciones fisiológicas de estrógenos en el varón, sus efectos fisiológicos y del aporte suplementario cardiovascular de éstos, con objeto de valorar su utilidad en la prevención y el tratamiento de la enfermedad aterosclerótica.

Beatriz Fleta-Asín

Servicio de Medicina Interna. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wenger NK. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1058-69.
2. Faustini-Fustini M, Rochira V, Carani C. Oestrogen deficiency in men: where are today? *Eur J Endocrinol.* 1999;140:111-29.
3. Muller M, Van der Schouw YT, Thijssen JHH, Grobbee DE. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:5076-86.
4. Shono N, Kumagai S, Higaki Y, Nishizumi M, Sasaki H. The relationships of testosterone, estradiol, dehydroepiandrosterone-sulfate and sex hormone-binding globulin to lipid and glucose metabolism in healthy men. *J Atheroscler Thromb.* 1996;3:45-51.
5. Muller M, Grobbee DE, Tonkelaar ID, Lamberts SWJ, Van der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2618-23.
6. Arnlov J, Pencina MJ, Amin S, Nam BH, Benjamin EJ, Murabito JM, et al. Endogenous sex hormones and cardiovascular disease incidence in men. *Ann Intern Med.* 2006;145:176-84.
7. Bagatell CJ, Knopp RH, Rivier JE, Bremner WJ. Physiological levels of estradiol stimulate plasma high density lipoprotein2 cholesterol levels in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994;78:855-61.
8. Lew R, Komesaroff P, Williams M, Dawood T, Sudhir K. Endogenous estrogens influence endothelial function in young men. *Circ Res.* 2003;93:1127-33.
9. Sader MA, McCredie RJ, Griffiths KA, Wishart SM, Handelsman DJ, Celermajer DS. Oestradiol improves arterial endothelial function in healthy men receiving. *Clin Endocrinol.* 2001;54:175-81.
10. Komesaroff PA, Fullerton M, Esler MD, Dart A, Jennings G, Sudhir K. Low-dose estrogen supplementation improves vascular function in hypogonadal men. *Hypertension.* 2001;38:1011-6.
11. Kawano H, Motoyama T, Kugiyama K, Hirashima O, Ohgushi M, Fujii H, et al. Gender difference in improvement of endothelium-dependent vasodilation after estrogen supplementation. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:914-9.
12. Elbers JMH, Giltay EJ, Teerlink T, Scheffer PG, Asscheman H, Seidell JC, et al. Effects of sex steroids on components of the in-

ulin resistance syndrome in transsexual subjects. *Clin Endocrinol.* 2003;58:562-71.

13. New G, Timmins KL, Duffy SJ, Tran BT, O'Brien RC, Harper RW, et al. Long-term estrogen therapy improves vascular function in male to female transsexuals. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1437-44.

Respuesta

Sr. Editor:

Agradecemos la interesante y bien documentada Carta al Editor de la Dra. Fleta-Asín. Estamos completamente de acuerdo, como se refleja en la sección titulada «Cuestiones no resueltas» del artículo de revisión¹, con que todavía se necesitan nuevos estudios de investigación para establecer si la terapia hormonal, iniciada de forma temprana en la transición menopáusica, confiere cardioprotección o permite disminuir el riesgo cardiovascular. En particular, precisamos conocer mejor la eficacia de diferentes dosis, formulaciones y formas de administración.

También coincidimos con la idea de que se necesitan más datos sobre los posibles efectos beneficiosos de los estrógenos en la prevención y el tratamiento de la aterosclerosis en el varón. Sin embargo, algunos resultados previos del estudio Coronary Drug Project de Estados Unidos ya señalaron la aparición de graves efectos adversos asociados con el tratamiento con dosis altas de estrógenos equinos conjugados en varones que habían experimentado un infarto de miocardio. Por tanto, creemos que debemos ser extremadamente cautelosos al valorar los potenciales efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico, ya que podrían ser contrarrestados y superados por efectos adversos sobre los marcadores inflamatorios y sobre los mecanismos trombóticos.

Nanette K. Wenger

Emory University School of Medicine.
Chief of Cardiology, Grady Memorial Hospital.
Consultant, Emory Heart and Vascular Center.
Atlanta, Georgia, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wenger NK. Tratamiento hormonal sustitutivo y enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:1058-69.