

Revista de la Facultad de Medicina

Volumen
Volume **46**

Número
Number **3**

Mayo-Junio
May-June **2003**

Artículo:

Mecanismos de acción de los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Facultad de Medicina, UNAM

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Edigraphic.com

Artículo original

Mecanismos de acción de los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular

Yanira Franco,¹ Víctor Mendoza-Fernández,¹ Cristina Lemini¹

¹ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM.

Resumen

Numerosos estudios clínicos señalan que los hombres son más susceptibles a sufrir enfermedades cardiovasculares que las mujeres en la misma edad. La protección en las mujeres está estrechamente relacionada con los niveles de los estrógenos en sangre, ya que cuando la producción de estas hormonas cesa, aumenta el riesgo de padecer este tipo de enfermedades de manera semejante al de los hombres. Se ha observado que la terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas disminuye este riesgo. Estas observaciones han permitido proponer que los estrógenos juegan un papel cardioprotector en las mujeres. Sin embargo, el mecanismo por el cual estas hormonas pueden modificar la reactividad cardiovascular y los elementos que desencadenan estas enfermedades son aún desconocidos. Los estrógenos participan en el metabolismo de las lipoproteínas, en el proceso de hemostasis, inducen la liberación de factores relajantes en las células endoteliales y modifican la reactividad de las células de músculo liso en los vasos sanguíneos, eventos que han sido descritos como cardioprotectores. En este trabajo se presenta una revisión actualizada de los aspectos señalados anteriormente, intentando proporcionar mayor información.

Palabras clave: *Enfermedades cardiovasculares; hormonas femeninas protectoras.*

Summary

A number of clinical studies have shown that cardiovascular diseases are more common among men than in women at reproductive ages. The protection in women has been associated with estrogens blood levels. When hormones production declines in the menopause, the susceptibility is similar to that observed in men. Also, replacement hormone therapy diminishes the risk for cardiovascular diseases in postmenopausal women. These observations have supported the idea that estrogens play a cardioprotective role for women before the physiological menopausal state. However, the mechanism through which hormones modify the cardiovas-

cular reactivity and the elements that induce changes such as are still not well known. Estrogens participates on lipoprotein metabolism, blood coagulation, induction of relaxing factors from the endothelium cells and the modification of blood vessels smooth muscle reactivity. These events play an important cardioprotective role. In this work we show updated information about how estrogens acts upon the cardiovascular system and produced protective effects.

Key words: *Sex difference in cardiovascular diseases, protective role of female hormones.*

Introducción

Los estrógenos son hormonas esteroideas producidas principalmente en los ovarios. Participan en la proliferación y el crecimiento celular, en el mantenimiento de las características sexuales secundarias de la mujer, durante el embarazo, en el control del ciclo menstrual-ovulatorio y en la modulación de algunos procesos metabólicos.¹

Estas hormonas juegan un papel importante en la fisiopatología cardiovascular; debido a que numerosas observaciones clínicas han demostrado que las mujeres en edad fértil están protegidas contra enfermedades cardiovasculares, protección que desaparece cuando los ovarios dejan de producir estas hormonas durante la menopausia o por la extirpación de los ovarios en mujeres premenopáusicas o en edad fértil.² Sin embargo, los mecanismos a través de los cuales las hormonas estrogénicas confieren protección cardiovascular en las mujeres no han sido del todo aclarados.

Se tienen antecedentes clínicos sobre la protección de los estrógenos en donde se señalan diferencias de género en enfermedades coronarias desde hace tres siglos, cuando Heberden en 1802 escribió: "He visto cerca de cien pacientes con angina de pecho, en los que sólo había tres mujeres y un muchacho de 12 años de edad, el resto fueron hombres y rebasaban los 50 años de edad". Recientemente Kalin y Zumoff en 1990 realizaron un estudio en el que analizaron datos recopilados por la OMS durante 1987 en una población de 100,000 personas observando la preponderancia del género masculi-

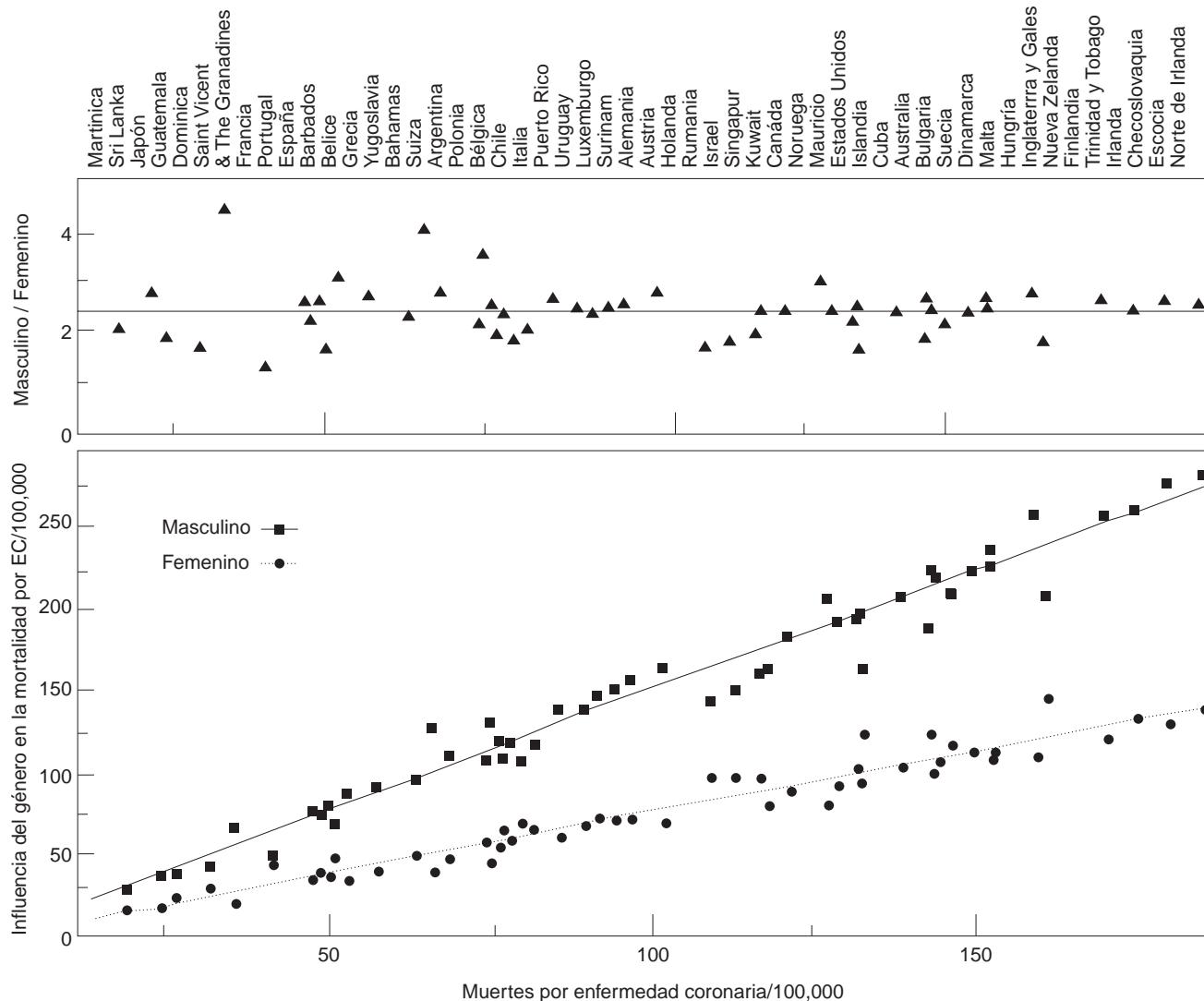


Figura 1. Gráficas que muestran la relación de mortalidad debida a enfermedades coronarias detectadas en hombres y mujeres, obtenida por la OMS en 52 diferentes países, en 1987. La relación de mortalidad entre hombres y mujeres permanece constante (2.24 ± 0.08), en una muestra poblacional de 100,000 pacientes. (Gráficas tomadas y modificadas de Kalin y Zumoff con la autorización de Elsevier Eds).³

no en las enfermedades coronarias. La relación en la mortalidad hombre-mujer por enfermedades coronarias en todos los países analizados, fue de a 2.24 ± 0.08 , confirmando la influencia del género en estas enfermedades (figura 1).³

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) empleada en mujeres posmenopáusicas, ha mostrado beneficios importantes en ciertos trastornos vasomotores y en la prevención de enfermedades cardiovasculares, observándose una disminución significativa en el riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular y cerebrovascular en el 50% de las mujeres tratadas, comparadas con las mujeres que no recibieron dicha terapia.^{4,5}

Existen varias propuestas que tratan de explicar el mecanismo por el cual las hormonas estrogénicas ejercen protección cardiovascular en las mujeres. Uno de los enfoques más relevantes se relaciona con los efectos de los estrógenos sobre el metabolismo de los lípidos.⁶ Por otra parte se han descrito los efectos de los estrógenos sobre la hemostasis sanguínea.⁷ Otro enfoque ha analizado los efectos que estas hormonas sexuales ejercen sobre las células endoteliales, generando la síntesis de factores derivados del endotelio como las prostacilinas, endotelina-1 (ET-1) y óxido nítrico (ON).^{8,9} Finalmente, se han estudiado los efectos directos de los estrógenos sobre receptores presentes en la membrana celular del músculo liso vascular.^{10,11}

El objetivo de la presente revisión es mostrar un panorama general de los diferentes mecanismos propuestos en los que los estrógenos influyen para regular la actividad del sistema cardiovascular. Elementos que son importantes y están relacionados con la fisiología y fisiopatología del sistema cardiovascular, cuyo entendimiento puede conducir a la optimización y desarrollo de nuevas terapias para la prevención de enfermedades cardiovasculares.

Influencia de los estrógenos sobre el metabolismo de lipoproteínas. En la aterosclerosis, enfermedad estrechamente asociada con la menopausia, se inicia el depósito de material lipídico y células sanguíneas, seguido de la formación de lesiones que da lugar a la placa fibrosa, la cual da rigidez a los vasos sanguíneos. Estos eventos producen cambios en las propiedades hemodinámicas del sistema circulatorio que generan problemas cardiovasculares.⁶ Durante la menopausia se observan incrementos significativos en las concentraciones de triglicéridos, colesterol libre, colesterol unido a lípidos de baja densidad (C-LDL) mientras que el colesterol unido a lípidos de alta densidad (C-HDL) se encuentra disminuido.¹² La administración de estradiol (E₂) y otros agentes análogos sintéticos, provoca un incremento en la producción de la C-HDL particularmente HDL₂,¹³ esto es debido a una reducción de la lipasa endotelial hepática. Simultáneamente se observa un aumento en la síntesis hepática de apoliproteína A1 (Apo-A₁), cuya función principal es activar la lipasa de lipoproteína que favorece el transporte de colesterol y otros lípidos a diversos tejidos.¹⁴

Existen diferencias de los efectos de los estrógenos sobre el metabolismo de lípidos asociados según la vía de administración. Por vía oral favorece el efecto del primer paso e incrementa los niveles de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y de triglicéridos mediante una acción directa sobre el hígado. Esto causa una disminución en la generación de C-LDL proveniente de VLDL y aumenta el catabolismo de C-LDL acelerando su eliminación de la circulación. Como consecuencia evita el depósito de lípidos y la formación de la placa ateromatosa característica de la aterosclerosis, efectos no observados con la administración transdérmica.¹⁵

En estudios prospectivos con TRH con estrógenos equinos conjugados (EEC; 0.625 mg), se observó un incremento del 13.5% en los niveles séricos de C-HDL, una disminución en los niveles de C-LDL y del colesterol total en un 16% y 6% respectivamente. El incremento de C-HDL fue debido al aumento de los niveles de HDL₂ y triglicéridos totales. También se observó una disminución de la apoproteína B (Apo-B) y se incrementó la Apo-A₁ y las VLDL, efectos que han sido atribuidos al metabolismo del primer paso.¹⁶

Adicionalmente Walsh y cols., realizaron un ensayo cruzado doble ciego que consistió en tratar a dos grupos de mujeres posmenopáusicas por 6 semanas comparando E2 oral (2 mg/día) y E₂ transdérmico (0.1 mg 2 veces a la semana); y

encontraron que en el primer tratamiento se incrementaron los niveles de HDL₂ y HDL₃-ApoA₁ en un 37% y 11%, respectivamente. El incremento en la producción de ApoA₁ es reflejo de que su fracción catabólica no se afectó. En contraste, el E₂ transdérmico produjo efectos estrogénicos semejantes en potencia al tratamiento oral, sin embargo no se produjeron cambios en los niveles de HDL o en su índice metabólico, mostrando que los estrógenos están involucrados en el transporte hepático de las lipoproteínas, así como en la inducción de los receptores hepáticos para LDL.¹⁷

Estrógenos y coagulación. Los efectos de los estrógenos sobre la hemostasis sanguínea son uno de los factores importantes en la protección que estos agentes producen en la fisiología cardiovascular. En la hemostasia participan tres mecanismos básicos: el vascular, la hemostasia primaria y la coagulación sanguínea.¹⁸ La modulación de los estrógenos sobre el sistema vascular se encuentra relacionada con la liberación de diversos factores. Agentes derivados del endotelio intacto como la prostaciclina que es un potente antiagregante plaquetario y el óxido nítrico vasodilatador local, así como la endotelina, agente vasoconstrictor, el sulfato de heparano con efecto anticoagulante y la trombomodulina, sustancia captadora de trombina que regula y activa al plasminógeno capaz de fijarse a la fibrina, generando plasmina local que produce lisis de coágulos. Todos estos factores intervienen en la modulación de los tonos vascular y venoso.¹⁸

Se ha descrito que los estrógenos orales afectan algunos componentes de la cascada de la coagulación como los factores VII, IX y X, el fibrinógeno, antitrombina III, proteína S (inhibidores de la coagulación) y el inhibidor del factor tisular (IFT).¹⁸

Gottscater A y cols. en un estudio aleatorizado evaluaron el efecto de valerato de estradiol durante 3 meses de tratamiento en mujeres posmenopáusicas sanas. Ellos encontraron disminución en los niveles del fibrinógeno ($P < 0.001$), en la antitrombina III y en la proteína S total ($P < 0.001$) y un aumento del FVII ($P < 0.01$). Estos resultados indicaron que la administración exógena de los estrógenos puede estar simultáneamente asociada con efectos benéficos y de tipo trombogénico.¹⁹ Por otro lado, Koh KK y cols. investigaron en mujeres posmenopáusicas los efectos de los estrógenos equinos conjugados (EEC) solos o en combinación con acetato de medroxiprogesterona (AMP) administrados por vía oral y por vía transdérmica. Estos autores encontraron que los EEC solos o en combinación con AMP por vía oral, disminuyeron los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno 1 (PAI-1; $P < 0.001$) que se encuentra aumentado en la sangre de mujeres posmenopáusicas. En este trabajo adicionalmente observaron incrementos en los niveles plasmáticos del dímero D ($P = 0.001$), que es un indicador de la actividad fibrinolítica. Contrastando con estos datos el tratamiento por vía transdérmica no produjo cambios significativos en los mismos parámetros.²⁰

Por su parte, Luyer y colaboradores en un estudio prospectivo en mujeres posmenopáusicas sanas determinaron los efectos de la TRH (EEC, 0.625 mg/dL/3 meses) sobre la vía extrínseca de la coagulación, la fibrinólisis y los lípidos en sangre. La TRH redujo de manera significativa la concentración del inhibidor del factor tisular ($P < 0.001$), que se correlacionó con una disminución de LDL en sangre ($r^2 = 0.71$). También se observó un aumento del plasminógeno, el cual forma parte del sistema fibrinolítico.²¹ Estos resultados han sido interpretados por los autores como una disminución del riesgo de la enfermedad arterial y al mismo tiempo producir un aumento en el riesgo de trombosis venosa.

Experimentos en animales de laboratorio y sistemas *in vitro* han confirmado que los estrógenos tienen efectos significativos sobre el metabolismo de las proteínas que participan en el sistema de la coagulación.^{22,23} Otros estudios han demostrado que los estrógenos sintéticos denominados 17 β -aminoestrógenos producen efectos anticoagulantes prolongados que contrastan con los efectos procoagulantes de los estrógenos naturales cuando éstos se administran en dosis farmacológicas.^{24,25} El mecanismo mediante el cual se llevan a cabo estos eventos aún no se conoce; posiblemente esto es debido a la complejidad que involucra la respuesta del sistema de la coagulación sanguínea que está sujeto a estímulos multifactoriales.

Efectos mediados por esteroides sobre el endotelio. La reactividad y el tono vascular se encuentran regulados por cambios en la actividad liberadora de sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras del endotelio, así como también por la función celular del MLV.

Los estrógenos promueven la reparación del endotelio, Krasinki en 1997, mostró que en ratas ovariectomizadas a las que se les produjo daño en la arteria carótida por medio de una angioplastia la administración de 1.5 ó 5.0 mg de E₂ durante 30 días mediante implantes subcutáneos, disminuyeron la incidencia de aterosclerosis, evitando principalmente el daño en la íntima. El E₂ aceleró la función endotelial provocando un incremento en la reendotelización que fue dependiente de la dosis, lo que se midió por la producción de ON. Estos estudios propusieron que la acción antiaterogénica de los estrógenos podría estar mediada de alguna manera por los efectos directos sobre las células endoteliales de la rata y probablemente este efecto es semejante al que se manifiesta en humanos con dosis fisiológicas de E₂.²⁶

El efecto ateroprotector de los estrógenos involucra la expresión de genes relacionados con procesos de diferenciación y crecimiento celular, y la expresión de genes que sintetizan sustancias vasodilatadoras como la prostaciclina y el ON, por tal motivo resulta importante dilucidar los mecanismos moleculares responsables de la vasodilatación mediada por los estrógenos y la inhibición de la proliferación celular del músculo liso vascular (MLV).²⁷

Óxido nítrico (ON). El ON sintetizado en el endotelio modula la relajación del MLV a través de la estimulación de la guanilato ciclasa soluble (figura 2). En condiciones fisiológicas la producción del ON se lleva a cabo por la estimulación de sustancias como la acetilcolina y la bradicinina que actúan mediante vías de receptores membranales en la superficie de las células endoteliales, que están ligados a la activación de proteínas G.²⁸

Diversos estudios puntualizan el papel de las hormonas estrogénicas como moduladores que favorecen el balance de los agentes vasodilatadores y vasoconstrictores. Los niveles séricos de nitrato y nitrito, metabolitos estables del vasodilatador óxido nítrico (NO) derivado del endotelio, se elevan durante la fase folicular del ciclo menstrual coincidiendo con el aumento de los niveles de E₂ y disminuyen en la fase posovulatoria, cuando se encuentran niveles altos de progesterona.²⁹ Por otro lado, en mujeres premenopáusicas, se han observado niveles más bajos de endotelina (ET-1), un vasoconstrictor derivado de endotelio, cuando éstos se comparan con niveles de hombres de la misma edad. Así mismo se ha encontrado una reducción en los niveles de ET-1 en hombres transexuales después del tratamiento estrogénico.⁹ Estas observaciones apoyan la hipótesis de que los estrógenos aumentan la actividad vasodilatadora o inhiben la actividad vasoconstrictora.

Los cambios en las concentraciones fisiológicas de hormonas femeninas afectan la producción y actividad del ON. Por ejemplo, preparaciones de aorta pre-contraídas con fenilefrina de conejos hembra comparados con los de machos producen una mayor relajación ante la superóxido dismutasa y una mayor respuesta de contracción después de la inhibición de la síntesis de ON por el metil ester nitro-L-arginina (L-NAME),³⁰ mediante la ovariectomía se eliminan estas diferencias. La administración aguda de E₂ en ovejas ovarectomizadas, provoca un incremento del 80% en el flujo sanguíneo, efecto que se revierte con la aplicación de L-NAME.³¹

El E₂ incrementa la síntesis del ON, esto se pudo corroborar al revertir la inhibición del flujo sanguíneo administrando un exceso de L-arginina. Sin embargo no todos los estudios apoyan que la vasodilatación inducida por E₂ esté mediada por ON, se ha sugerido que el E₂ puede inducir la relajación dependiente de endotelio a través de dos mecanismos: 1) mediante la interacción con receptores específicos a estrógenos y 2) por acción directa sobre canales iónicos en la membrana celular.^{32,33}

Endotelina 1 (ET-1). La ET-1 es un agente vasoconstrictor potente, que actúa a través de dos clases de receptores ET-1A (RET_A) y ET-1B (RET_B), que están asociados a una respuesta de cascada intracelular que involucra una proteína G. La activación del receptor ETA en las células del MLV produce una constreñimiento debida a la activación de los canales de calcio y de la fosfolipasa C (PLC), mientras que la

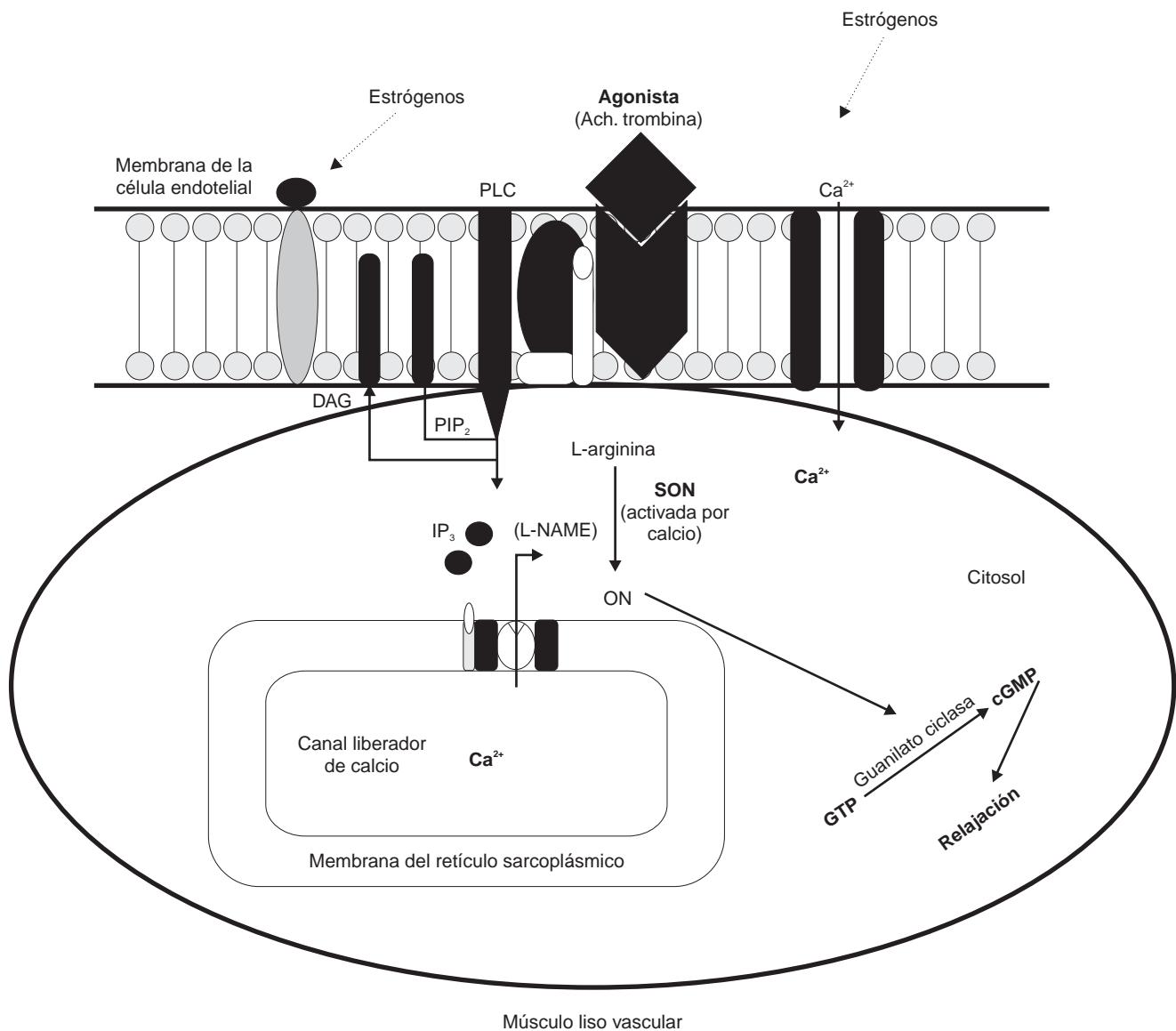


Figura 2. Liberación de ON a partir del endotelio. Las líneas punteadas representan los posibles mecanismos de los estrógenos para regular la actividad en el endotelio: 1) efectos sobre el número o sensibilidad de los receptores colinérgicos, 2) la modificación del flujo de Ca²⁺ y 3) la inducción de la enzima sintasa del ON (SON). El cambio en el flujo sanguíneo, o la activación del receptor por la acetilcolina, bradicinina o trombina genera la entrada de Ca²⁺ estimulando a la SON. El ON formado a partir de L-arginina difunde a las células del músculo liso, estimulando la guanilato ciclase, incrementando la síntesis de cGMP a partir de GTP. El éster metil nitro-L-arginina (L-NAME) es un inhibidor competitivo de la SON y provoca vasoconstricción *in vitro*.

activación de ETB sobre las células endoteliales también puede estimular la liberación del ON y de prostaciclina.³⁴

En cultivos de células endoteliales, la liberación de ET-1 puede ser estimulada por un gran número de sustancias.^{35,36} Por ejemplo, en preparaciones de aorta porcina la inhibición de la producción de ET-1 estimulada por trombina, produce un incremento de ON³⁶ dando lugar a una regulación entre la producción del ON y ET-1 de manera que la ET-1 estimula la producción del ON y éste a su vez reduce la de ET-1.

Sin embargo, las evidencias acerca de los efectos mediados por estrógenos sobre ET-1 son limitados. La administración de dosis de E₂ 1,000 veces mayores a las fisiológicas en conejos (3-30 μM) hembras y machos, disminuye la respuesta contráctil inducida por ET-1 en sus arterias coronarias.³⁷ Las concentraciones de 10-30 μM del E₂ producen el mismo tipo de respuesta en arterias coronarias sin endotelio. Lo que sugiere que el endotelio no está involucrado en los efectos constrictores de la ET-1, ni en los efectos del E₂ sobre la re-

ducción de la contracción inducida por ET-1. El agonista de los canales de calcio dependientes de voltaje BAY K8644, reduce la respuesta del E₂, lo que sugiere que esta hormona afecta los canales de Ca²⁺ en las células del MLV.³⁸ Por último, la exposición de células endoteliales provenientes de la vena umbilical de humano, ante E₂ (10⁻⁸ M) potencia la contracción inducida por ET-1 y aumenta la producción de prostaciclina, lo que señala una actividad moduladora del E₂ sobre la contractilidad del músculo liso, sin embargo se desconoce el mecanismo involucrado en estos eventos.³⁹

Eicosanoides. Las células endoteliales metabolizan ácido araquidónico para producir eicosanoides a través de las rutas enzimáticas de la ciclooxygenasa, peroxidasa y lipoxygenasa. En general, la vasodilatación es mediada por la prostaciclina y la prostaglandina E₂, mientras que el tromboxano A₂, prostaglandina F_{2α} y algunos leucotrienos son vasoconstrictores.⁴⁰ El tromboxano A₂ bloquea los efectos de la prostaciclina a través de la liberación del calcio intracelular mediado por el inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃).

Existen evidencias contradictorias de los efectos de los estrógenos sobre la producción de eicosanoides en el músculo liso. Las concentraciones fisiológicas del E₂ producen aumento tanto en la producción de prostaciclina como de los prostanoides con actividad contráctil en MLV de aorta de rata y conejo.⁸ La indometacina, inhibidor de la ciclooxygenasa que impide la formación de tromboxano y prostaglandina F reduciendo la respuesta contráctil inducida por norepinefrina en presencia de E₂.⁴¹ Estudios crónicos de la administración del E₂ en aorta de ratas por Wakasugui, y cols en 1987 señalaron un incremento de la liberación de prostaciclina.⁸

Efectos de los estrógenos sobre el MLV. Los estrógenos pueden ejercer acciones directas sobre las células musculares del sistema cardiovascular, a través de receptores específicos presentes en la membrana celular del músculo. Se han descrito receptores funcionales a estrógenos en: aorta, arteria coronaria, vena safena y arteria mamaria de humano; así como en células únicas disgregadas de los mismos tejidos.⁴² Además, se ha aislado y cuantificado el ARNm de estos receptores en MLV de aorta de rata, los cuales aumentan su expresión en presencia de E₂, evento asociado con un incremento en la expresión del gen c-fos.^{43,44} Estos mismos hallazgos, se han reportado en músculo liso de tejidos reproductores de mamíferos como: arterias uterinas y vaginales, donde el E₂ causa vasodilatación,¹⁰ y es evidente la función fisiológica de los estrógenos.

Los estrógenos, *per se* son sustancias con actividad vascular. La aplicación de E₂ en diferentes modelos de experimentación animal, genera aumentos del gasto cardiaco, la velocidad de flujo arterial, la perfusión miocárdica y disminuye las resistencias vasculares, la presión arterial sistólica y la diastólica; observándose también vasodilatación arterial coronaria.⁴⁵ Por otra parte la administración sublingual de E₂ en hu-

manos, genera un aumento del flujo sanguíneo en el antebrazo y reducción de las resistencias vasculares en comparación con placebo.⁴⁶ El efecto crónico de E₂ en mujeres posmenopáusicas normotensas durante la TRH, se caracteriza por una disminución en el índice de pulsatilidad de la arteria carótida,⁴⁷ lo que ha sugerido, que los estrógenos ejercen un efecto vasodilatador directo mediante un mecanismo que afecta el grado de excitabilidad celular del músculo liso vascular.

Efectos moduladores de los estrógenos sobre la excitabilidad y tono vascular

La actividad eléctrica del músculo liso (ML), provee a las células la capacidad de propagación de los estímulos; así como la inducción del proceso de relajación-contracción del músculo liso vascular. El mecanismo por el cual el potencial de membrana regula el proceso contráctil, involucra la actividad de los diferentes canales de K⁺, [canales de K⁺ dependientes del voltaje (K_v), canales de K⁺ dependientes de Ca²⁺ (K_{Ca}²⁺) y de canales de K⁺ dependientes de ATP (K_{ATP})]. Los cambios en el potencial de membrana, tienen un efecto directo sobre la concentración de calcio intracelular, regulando la entrada de calcio al interior de la célula a través de la membrana plasmática mediante canales específicos de calcio, evento que contribuye fuertemente al aumento de la concentración intracelular de calcio y que junto con la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, disparan el proceso de contracción.⁴⁸

El papel de los estrógenos sobre la actividad eléctrica del MLV y sobre los elementos reguladores de la fisiología cardiovascular ha sido motivo de numerosos estudios. Una de las primeras aproximaciones que se realizaron para analizar estas propiedades, las reportó el grupo de Harder en 1979, en este trabajo se evaluaron *in vitro* los efectos del estrógeno sintético, dietilestilbestrol (DES), mediante registros intracelulares de la actividad eléctrica de células de arteria coronaria, evaluando el potencial de membrana y los potenciales de acción espontáneos e inducidos por diversos agentes.⁴⁹ La incubación de las células durante un período de 15 a 20 minutos con DES (5X10⁻⁶ M) provocó que el potencial de membrana fuera más negativo (hiperpolarización de 20 mV) en las células musculares, efecto no reversible. Este efecto fue inhibido en presencia de tetraetilamonio (TEA, 10 mM), un bloqueador de los canales de K⁺ y también al aumentar la concentración extracelular de K⁺ en el medio de incubación de la arteria coronaria. Resultados que sugieren fuertemente la participación de los canales de K⁺ presentes en la membrana del músculo liso vascular.⁴⁹

Sin embargo, recientemente se ha demostrado que los estrógenos tienen efectos también sobre los canales de calcio presentes en el músculo liso vascular. En células aisladas de aorta de rata, tanto el E₂ y DES (10 y 30 μM; respectivamente) inhi-

ben las corrientes calcio tipo L. Estas sustancias estrogénicas, no tienen efecto sobre los canales catiónicos inespecíficos acoplados a receptores, tales como los activados por ET-1 y vasopresina, lo que sugiere que los estrógenos juegan un papel importante en la modulación del tono vascular, mediante un mecanismo de acción específico, produciendo la inhibición de los canales de calcio tipo L dependientes de voltaje.⁵⁰ Además, estos efectos son independientes de endotelio, debido a que el E₂ tiene la capacidad de inhibir la contracción inducida por Bay K8644 (un abridor de canales de calcio) en anillos de arteria coronaria de conejos.⁵¹ Estas observaciones sugieren que las hormonas femeninas alteran el flujo del calcio en el MLV a través de la modulación de los canales de Ca²⁺ operados por voltaje. Así mismo el uso de la técnica de patch-clamp en la línea celular A7r5 del MLV mostró que el E₂ (10 µM) tiene un efecto inhibidor directo de los canales de calcio dependientes de voltaje, lo que apoya esta hipótesis.¹¹

Mediante el uso de técnicas de análisis isométrico, en las que se estudió la contracción de anillos de aorta de rata inducida por la aplicación de varios agentes vasoconstrictores como: fenilefrina, 5-Hidroxitriptamina (5-HT), noradrenalina y angiotensina II, el E₂ (5 y 10 µM) fue capaz de reducir la respuesta de contracción inducida por estos agentes. Estos efectos fueron obtenidos de 30 a 45 minutos de incubación con E₂ en preparaciones no dependientes de endotelio, reproducibles y totalmente reversibles.⁵² Estas evidencias apoyan la hipótesis de que los estrógenos tienen la capacidad de modificar la actividad contráctil del músculo liso vascular, mediante una interacción directa con la célula muscular, por medio de procesos en los que no se requiere la síntesis de nuevas proteínas.⁴⁷ En estos procesos participan los canales de calcio y potasio presentes en la membrana de estas células, elementos importantes para generar y modular el grado de excitabilidad celular del sistema cardiovascular.

Conclusiones

Los estrógenos participan de manera importante en la regulación de un gran número de factores intrínsecos y extrínsecos del sistema cardiovascular. El tipo y grado de respuesta del sistema cardiovascular ante los estrógenos es muy variable y estará determinada por la concentración sanguínea que se genere de estas sustancias en la circulación cuando se trata de estrógenos endógenos o bien de su administración exógena, así como de otros agentes que alteren su actividad. Es importante resaltar, que las múltiples acciones de estas hormonas sexuales femeninas (independientes de su función reproductiva) venían en función de su concentración debidas a su regulación de retroalimentación positiva y negativa; por lo que tendrán influencia sobre el gasto cardíaco, la frecuencia de contracción, la resistencia periférica y el grado de contracción ante diversos agentes vasoconstrictores fisiológicos.

Los estrógenos ejercen efectos benéficos sobre los vasos sanguíneos, ejerciendo una vasodilatación que depende de la integridad del endotelio, a través del aumento en la producción del ON. Mujeres con ovariectomía pueden beneficiarse por la administración de estrógenos como TRH restaurando la reactividad vascular semejante a la etapa premenopáusica.

Es necesario un mayor conocimiento de todos los fenómenos que participan en estos procesos para poder establecer terapias más específicas y efectivas en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, así como determinar el papel protector que los estrógenos juegan en la fisiología cardiovascular.

Agradecimientos: Los autores agradecemos a la Dra. Ruth Jaimez Melgoza y al Biol. Ma. Estela Avila por sus valiosos comentarios a este trabajo.

Referencias

- Fritsch MK, Murdoch FE. Estrogens, Progestins, and Oral Contraceptives. In: Brody TM, Larner J, Minneman K, Neu HC, eds. Human Pharmacology molecular to clinical. 2^a ed. New York, NY 1994; 482-500.
- Johansson BW, Kaij L, Kullander S, Lennér HC, Svanberg L, Astedt B. On some late effects of bilateral oophorectomy in the age range 15-30 years. Acta Obstet Gynecol Scand 1975; 54: 449-461.
- Kalin MF, Zumoff B. Sex hormones and coronary disease: a review of the clinical studies. Steroids, 1990; 55: 330-351.
- Zarate TA. La versatilidad de los estrógenos se aprovecha en el tratamiento de la posmenopausia. Gac Med Mex 1999; 135(3): 341-344.
- Stampfer M, Colditz G. Estrogen replacement therapy: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. Prev Med 1991; 20: 47-63.
- Nathan L, Chaudhuri G. Estrogens and atherosclerosis. Annu Rev Pharmacol Toxicol 1997; 37: 477-515.
- Bilsel AS, et al. Long-term effect of 17beta-estradiol and thrombin on tissue factor pathway inhibitor release from HUVEC. Thromb Res 2000; 99: 173-178.
- Wakasugi M, Noguchi T, Kazama YI, Kanemaru Y, Onaya T. The effects of sex hormones on the synthesis of prostacyclin (PGI2) by vascular tissues. Prostaglandins 1989; 37: 401-410.
- Polderman KH, Steouwer CDA, van Kamp GP, Dekker GA, Verheugt FWA, Gooren LJG. Influence of sex hormones on plasma endothelin levels. Ann Intern Med 1993; 118: 429-432.
- Valverde MA, Rojas P, Amigo J, Cosmelli D, Orio P, Sahamonde MI, Mann GE, Vergara C, Latorre R. Acute activation of Maxi-K channels (hSlo) by estradiol binding to the β Subunit. Science 1999; 285: 1929-1931.
- Zhang, F, Ram JL, Standley PR, Sowers JR. 17 beta-estradiol attenuates voltage-dependent Ca²⁺ currents in A7r5 vascular smooth muscle cell line. Am J Physiol 1994; 266: C975-980.
- Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. Maturitas 1990; 12: 321-331.
- Tikkanen MJ, Kikkila EA, Kussi T, Sipinen S. High density lipoprotein-2 and hepatic lipase: reciprocal changes produced by estrogen and norgestrel. J Clin Endocrinol Metab 1982; 54: 1113-7.
- Bowman WC, Rand MJ. Regulación de la composición de líquidos corporales y lípidos plasmáticos. En: Farmacología. Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas. Segunda edición. Interamericana, Eds. México 1984: 28.1-28.36.

15. Guetta V, Cannon III RO. Cardiovascular effects of estrogen and lipid-lowering therapies in postmenopausal women. *Circulation* 1996; 93: 1928-1937.
16. Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and non-contraceptive use of estrogen in women: Results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987; 75(6): 1102-9.
17. Walsh BW, Li H, Sacks FM. Effects of postmenopausal hormone replacement with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* 1994; 35: 2083-2093.
18. Izaguirre AR. Mecanismos Hemostáticos. En: Fundamentos de Hematología. Ruiz Argüelles GJ., eds. 1^a. Edición. Ed. Panamericana. México 1995: 190-204.
19. Gottsäter A, Rendell M, Hulthén UL, Berntorp E, Mattiasson I. Hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study of effects on coagulation and fibrinolytic factors. *J Inter Med* 2001; 249: 237-246.
20. Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, Csako G, Pucino F, Guetta V, Waclawiw M, Cannon RO 3rd. Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 336(10): 683-90.
21. Luyer P, Khosla S, Owen WG, Miller M. Prospective Randomized Study of Effects of Unopposed Estrogen Replacement Therapy on Markers of Coagulation and Inflammation in Postmenopausal Women. *J Clin Endoc and Metab* 2001; 86(8): 3629-3634.
22. Emms H, Lewis GP. Sex and hormonal influences on platelet sensitivity and coagulation in the rat. *Br J Pharmacol* 1985; 86: 557-563.
23. Citarella F, Misiti S, Felici A, Farsetti A, Pontecorvi A, Fantoni A. Estrogen induction and contact phase activation of human factor XII. *Steroids* 1996; 61: 270-276.
24. Lemus AE, Jaimez R, Lemini C, Menjivar M, Silva G, Rubio-Póo C, Valenzuela F, Larrea F. Estrogen effects of the synthetic aminoestrogens 17 β -(5-hydroxy-1-pentylamino)-1,3,5(10)-estratrien-3-ol (pentolame). *Steroids* 1998; 63: 433-438.
25. Manzano-García A, González-Llaven J, Jaimez R, Franco Y, Avila ME, Rubio-Póo C, Lemini C. Changes on hemostatic parameters induced by 17 β -estradiol, ethinylestradiol, and the 17 β -aminoestrogen pentolame in the male Wistar rat. *Steroids* 2002; 67: 1129-1135.
26. Krasinki K, Spyridopoulos I, Ashara T, van der Zee R, Isner JM, Losordo DW. Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation* 1997; 95: 1768-1772.
27. Mendelsohn ME. Genomic and Nongenomic Effects of Estrogen in the Vasculature. *Am J Cardiol* 2002; 90(suppl): 3F-6F.
28. Flavahan NA, Shimokawa H, Vanhoutte PM. Inhibition of endothelium-dependent relaxations by phorbol myristate acetate in canine arteries: role of a pertussis toxin-sensitive G-protein. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256: 50-55.
29. Lonning PE, Dowsett M, Jacobs S, Schem B, Hardy J, Powles TJ. Lack of diurnal variation in plasma levels of androstenedione, testosterone, estrone and estradiol in postmenopausal women. *J Steroid Biochem* 1989; 34: 551-3.
30. Hayashi T, Fukuto JM, Ignarro LJ, Chaudhuri G. Basal release of nitric oxide from aortic rings is greater in female rabbits than in male rabbits: implications for atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11259-11263.
31. Van Buren GA, Yang DS, Clark KE. Estrogen-induced uterine vasodilation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 828-833.
32. Gisclard V, Flavahan NA. Vanhoutte PM. Alpha adrenergic responses of blood vessels of rabbits after ovariectomy and administration of 17 beta-estradiol. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240: 466-470.
33. Miller VM, Vanhoutte PM. 17 β -estradiol augments endothelium-dependent contractions to arachidonic acid in rabbit aorta. *Am J Physiol* 1990; 258: R1502-R1507.
34. Yangisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, Masaki T. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
35. Emori T, Hirata Y, Ohta K, Shichiri M, Marumo F. Secretory mechanism of immunoreactive endothelin in cultured bovine endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989; 160: 93-100.
36. Schini VB, Hendrickson H, Heublein DM, Burnett Jr JC, Vanhoutte PM. Thrombin enhances the release of endothelin from cultured porcine aortic endothelial cells. *Eur J Pharmacol* 1989; 165: 333-334.
37. Boulanger C, Luscher TF. Release of endothelin from the porcine aorta. Inhibition by endothelium-derived nitric oxide. *J Clin Invest* 1990; 85: 587-590.
38. Bossu JL, Elhamdami A, Feltz A, Tanzi F, Aunis D. Voltage-gated Ca entry in isolated bovine capillary endothelial cells: evidence of a new type of Bay K8644-sensitive channel. *Pflugers Arch* 1992; 420: 200-207.
39. Muck AO, Seeger H, Korte K, Lippert TH. The effect of 17-beta-estradiol and endothelin 1 on prostacyclin and thromboxane production in human endothelial cell cultures. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993; 20: 203-206.
40. Davis MG, Hagen PO. The vascular endothelium. A new horizon. *Ann Surg* 1993; 218: 593-609.
41. Miller VM, Vanhoutte PM. 17 β -estradiol augments endothelium-dependent contractions to arachidonic acid in rabbit aorta. *Am J Physiol* 1990; 258: R1502-R1507.
42. Karas RH, Paterson BL. Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor. *Circulation* 1994; 89: 1943-1950.
43. Weisz A, Bresciani F. Estrogen induces expression of c-fos and c-myc protooncogenes in rat uterus. *Mol Endo* 1988; 2: 816-824.
44. Orimo A, Inoue S, Ikegami A, Hosoi T, Masahiro A, Yasuyoshi O, Masami M, Orimo H. Vascular smooth muscle cells as target for estrogen. *Biochem Biophys Res Com* 1993; 95(2): 730-736.
45. Beale C, Collins P. Estrogen and cardiovascular dynamics. *Semin Reprod Endocrinol* 1996; 14(1): 71-77.
46. Volterrani M, Rosano G, Coats A, Beale C, Collins P. Estrogen acutely increases peripheral blood flow in postmenopausal women. *Am J Med* 1995; 99(2): 119-22.
47. Andersen HL, Weis JU, Fjalland B, Korsgaard N. Effects of acute and long-term treatment with 17 β -estradiol on the vasomotor responses in the rat aorta. *British J Pharmacol* 1999; 126: 159-168.
48. Xiao-Jian Y. Voltage-Gated K⁺ currents regulate resting membrane potential and [Ca²⁺]_i in pulmonary arterial miocytes. *Circ Res* 1995; 77: 370-378.
49. Harder DR, Coulson PB. Estrogen receptors and effects of estrogen on membrane electrical properties of coronary vascular smooth muscle. *J Cell Physiol* 1979; 100: 375-382.
50. Nakajima T, Kitazawa T, Hamada E, Hazama H, Omata M, Kurachi Y. 17 β -estradiol inhibits the voltage-dependent L-type Ca²⁺ currents in aortic smooth muscle cells. *European Journal of Pharmacology* 1995; 294: 625-635.
51. Jiang C, Poole-Wilson PA, Sarrel PM, Mochizuki S, Collins P, MacLeod KT. Effect of 17 beta-oestradiol on contraction, Ca²⁺ current and intracellular free Ca²⁺ in guinea-pig isolated cardiac myocytes. *Br J Pharmacol* 1992; 106: 739-745.
52. Andersen HL, Weis JU, Fjalland B y Korsgaard N. Effects of acute and long-term treatment with 17 β -estradiol on the vasomotor responses in the rat aorta. *British J Pharmacol* 1999; 126: 159-168.