

f **La atenuación de la vasoconstricción inducida por la endotelina 1 mediante 17 betaestradiol no se mantiene durante el tratamiento a largo plazo en mujeres posmenopáusicas con coronariopatía**

Attenuation of endothelin-1 induced vasoconstriction by 17 β estradiol is not sustained during long-term therapy in postmenopausal women with coronary heart disease

P.S. Jhund, N. Dawson, A.P. Davie, N. Sattar, J. Norrie, K.P.J. O'Kane y J.J.V. McMurray

J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1367-1373

Objetivos. El objetivo del presente estudio fue determinar los efectos a largo plazo de la terapia sustitutiva con estrógenos sobre la respuesta a la endotelina 1 (ET-1) en mujeres posmenopáusicas con coronariopatía.

Fundamento. Se considera que el vasoconstrictor ET-1 participa en el desarrollo y la progresión de la aterosclerosis. La sustitución con estrógenos podría retrasar el desarrollo de la aterosclerosis en las mujeres posmenopáusicas.

Métodos. Completaron el protocolo doble ciego, controlado con placebo, 19 de 20 mujeres posmenopáusicas asignadas aleatoriamente a 3 meses de estradiol, 2 mg por vía oral o placebo. Antes de la aleatorización, después de un mes del tratamiento asignado y a los 3 meses, mediante pletismografía de oclusión venosa se determinó el cambio del flujo sanguíneo del antebrazo (FSA) como respuesta a una infusión arterial braquial de ET-1 (5 pmol/min) de 60 min de duración.

Resultados. El tratamiento con estrógenos careció de efecto sobre el FSA basal. La presión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia cardíaca no se modificaron como respuesta a la terapia con estrógenos o a la ET-1. Antes de la aleatorización, como respuesta a la ET-1, el FSA se redujo un -21,9% (respuesta media durante 60 min) en el grupo placebo y un -19,0% en el grupo estradiol ($p = 0,67$). Después de un mes de tratamiento, en el grupo estradiol la respuesta se atenuó un -10,0% comparado con el grupo placebo, un -23,6% (diferencia en las medias: 13,6%; intervalo de confianza del 95%, 0,7 y 26,6%; $p = 0,041$). Después de 3 meses de tratamiento, no se identificó una diferencia en la respuesta entre el grupo placebo, -27,0%, y el grupo estradiol, -30,2% ($p = 0,65$).

Conclusiones. En mujeres posmenopáusicas con coronariopatía, la terapia con estrógenos inhibe la respuesta vasoconstrictora a la ET-1 después de un mes de tratamiento. Este efecto se pierde después de 3 meses de terapia, lo que apunta a que durante el tratamiento crónico se desarrolla taquifilaxia a una acción potencialmente beneficiosa del estradiol.

Los estrógenos tienen numerosos efectos beneficiosos para la pared vascular, como mejorar el perfil lipídico, reducir la oxidación de las LDL, disminuir el estrés oxidativo, inhibir la proliferación de monocitos en la placa, y aumentar la producción de prostaciclina y óxido nítrico. Algunos autores han señalado que también pudieran tener un efecto beneficioso a través de la inhibición de la síntesis y acción de la endotelina 1 (ET-1). La ET-1 es el más potente vasoconstrictor conocido y un poderoso mitógeno, cuya concentración se encuentra aumentada en pacientes con cifras de colesterol elevadas en sangre o con enfermedad vascular establecida. Existen evidencias experimentales de que los estrógenos podrían disminuir el efecto vasoconstrictor de la ET-1 en la pared arterial, pero apenas existen estudios en humanos.

Con el objetivo de valorar el efecto a largo plazo de los estrógenos sobre la respuesta vascular a ET-1 en mujeres con enfermedad coronaria, Jhund et al midieron los cambios en el flujo sanguíneo del antebrazo mediante pletismografía tras la infusión de ET-1, antes, al mes y a los 3 meses del tratamiento con 2 mg/día de estradiol. Al mes de tratamiento la respuesta vasoconstrictora a la ET-1 estaba significativamente atenuada en el grupo tratado con estrógenos en comparación con el grupo placebo. Sin embargo, a los 3 meses de tratamiento no había diferencias en la respuesta vasoconstrictora entre los dos grupos.

Estos resultados apuntan a la posibilidad de que el efecto del estradiol sobre la pared arterial induzca taquifilaxia, es decir, pérdida del efecto en el tiempo. En el animal de experimentación se ha observado cómo la exposición prolongada a altas dosis de estrógenos producía taquifilaxia. En humanos, existen algunos estudios que han valorado a largo plazo el efecto vascular de los estrógenos, medido mediante la dilatación dependiente de flujo, con resultados poco consistentes^{1,2}. Por tanto, actualmente no tenemos información suficiente para confirmar o desmentir este efecto.

Desde un punto de vista práctico, estos resultados podrían tener una cierta importancia y ayudar a explicar los sorprendentes resultados del estudio HERS³, en el que 2.763 mujeres posmenopáusicas con cardiopatía isquémica recibieron de forma aleatoria un estrógeno conjugado y acetato de medroxiprogesterona o placebo, ambos durante 4,1 años. No hubo diferencias en cuanto a episodios cardiovasculares entre los dos grupos. La ausencia de efecto a largo plazo, a pesar del descenso del cLDL y del incremento del cHDL, podría ser en parte explicado a la pérdida del efecto beneficioso de los estrógenos sobre la pared vascular con el tiempo. Por tanto, en el futuro a la hora de estudiar los múltiples efectos teóricamente beneficiosos de los estrógenos sobre la pared vascular habrá que valorar el tiempo de tratamiento para poder descartar o no la presencia de taquifilaxia.

C. Lahoz

COMENTARIO

Bibliografía

1. Gerhard M, Walsh BW, Tawakol A, Haley EA, Creager SJ, Seely EW et al. Estradiol therapy combined with progesterone and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. *Circulation* 1998; 98: 1158-1163.
2. Cagnacci A, Modena MG, Malmusi S, Muia N, Volpe A. Effect of prolonged administration of transdermal estradiol on flow-mediated endothelium-dependent and endothelium-independent vasodilation in healthy postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1999; 84: 367-370.
3. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.

Fe de errores

En la figura 1 del Documento de Consenso “Hipertensión arterial en el paciente dislipémico” (Clin Invest Arteriosclerosis, vol. 13, núm. 5) en la página 190 debe constar la explicación que hace referencia a los grupos A, B y C. A continuación se reproduce el texto completo de dicha figura.

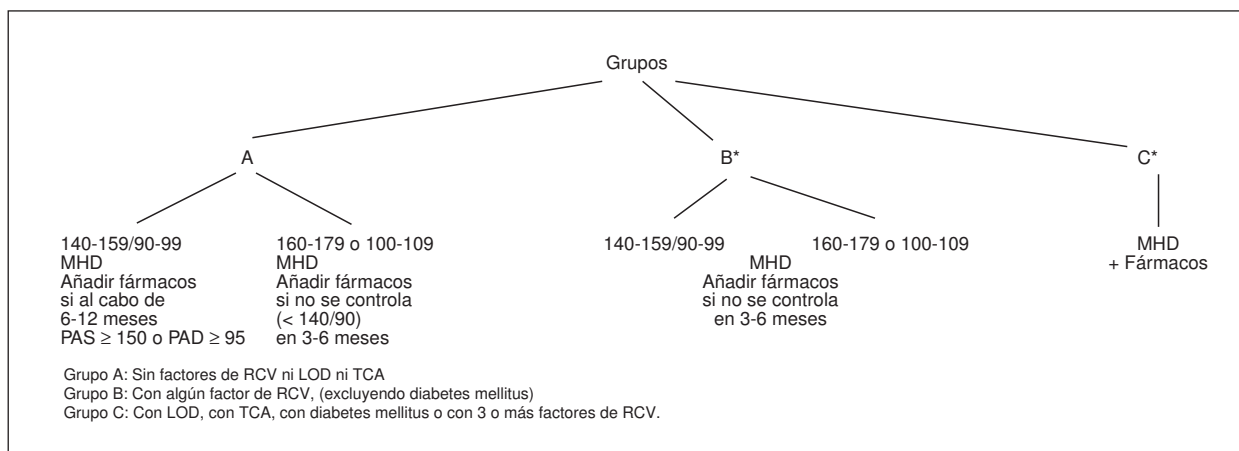


Figura 1. Estrategia de tratamiento antihipertensivo con medidas higienicodietéticas (MHD) y fármacos según el riesgo cardiovascular (RCV), la lesión de órganos “diana” (LOD), trastornos clínicos asociados (TCA) y cifras de presión arterial en el paciente hipertenso dislipémico. * Grupos en los que quedaría incluido el paciente hipertenso con dislipemia. En caso de PAS ≥ 180 o PAD ≥ 110 (HTA grado 3 o grave) se opta por MHD + fármacos desde el inicio del tratamiento. Ver relación de los factores de RCV, LOD y TCA en la tabla 2.