

# Ciclo de Conferencias “La medicina y el ciclo vital del ser humano”

## 3ª Sesión: Medicina del envejecimiento: Perfil femenino

Antonio Cano Sánchez\*

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia.

La expectativa de vida femenina es mayor que la masculina, pero la calidad de vida sin embargo se resiente. Este extremo puede evidenciarse observando las pendientes de la correlación entre la expectativa de vida a los 50 años de edad y la calidad de vida, expresada en años de vida con salud, obtenida a partir de datos procedentes de 25 países de la Unión Europea (Fig 1).

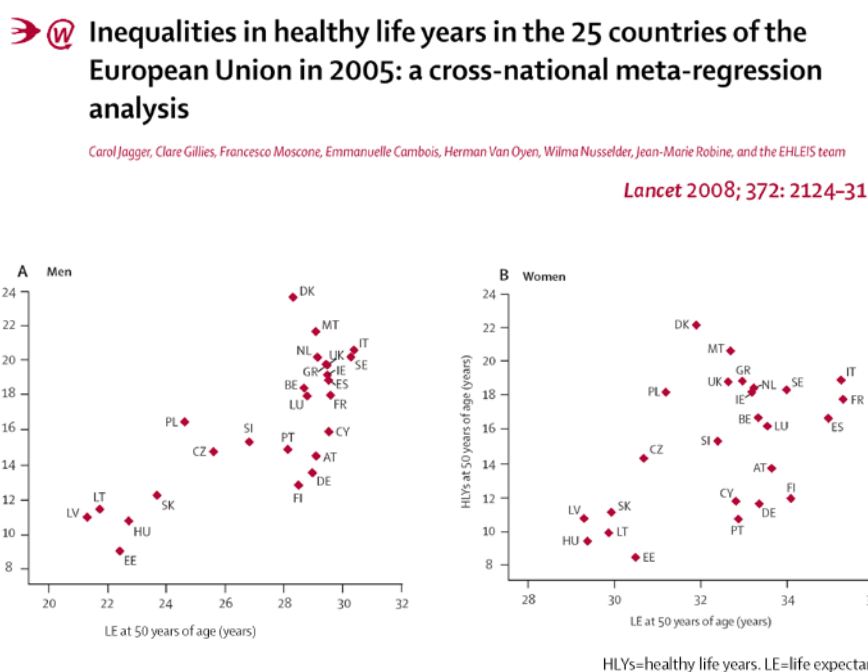


Figura 1

## Bases biológicas

Las diferencias biológicas entre hombres y mujeres son producto de la evolución, que depositó las bases de la supervivencia de la especie en las hembras de los mamíferos, y por consiguiente, les dotó de una mayor fortaleza biológica. Posiblemente hay muchos determinantes, pero es innegable que un rasgo diferencial entre hombres y mujeres viene dado por el perfil hormonal que imponen las gónadas, y en las mujeres los estrógenos, incluso más que la propia progesterona, constituyen la base de ese perfil diferencial.

Los estrógenos son hormonas con acción sistémica, que por tanto trasciende a los efectos que tienen en el aparato genital y las mamas. Son elementos clave para la supervivencia en hombres y mujeres, y su disfunción es seguida de susceptibilidad para distintas enfermedades (Fig 2).

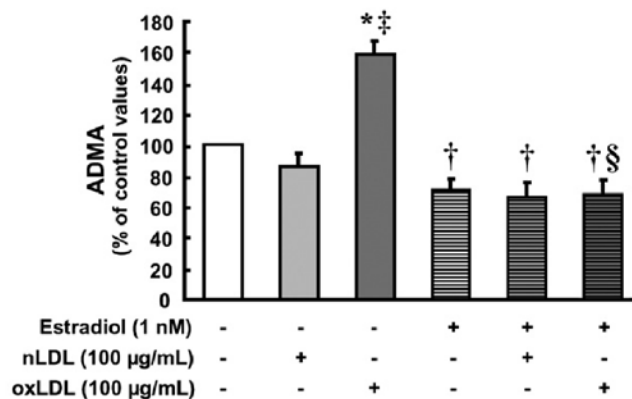
## ER como elementos para la supervivencia

- Reproducción
  - Salud cardiovascular
  - Integridad ósea
  - Cognición
  - Conducta
- Cáncer (mama, endometrio, colorectal,..)
  - Osteoporosis
  - Enfermedades neurodegenerativas
  - Enfermedad cardiovascular
  - Resistencia insulínica
  - Lupus eritematoso
  - Endometriosis
  - Obesidad
  - Enfermedades inmunes

**Figura 2**

Los estrógenos presentan una biología compleja, pero hay datos variados que muestran su papel en diversos sistemas implicados en el envejecimiento y la vulnerabilidad ante la enfermedad. Un ejemplo lo constituye el estrés oxidativo, de suerte que hay una protección desarrollada por estrógenos en distintos niveles, como por ejemplo la que ejercen frente a la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) o frente a los efectos de estas partículas sobre la salud de la pared vascular cuando están oxidadas (Fig 3). En esta figura puede observarse cómo el estradiol reduce los niveles de ADMA (dimetil arginina asimétrica), un inhibidor endógeno de óxido nítrico, en el endotelio humano, cuando éste es tratado con un agente irritante como es la LDL oxidadada.

### Estradiol y producción de ADMA por LDL oxidadada



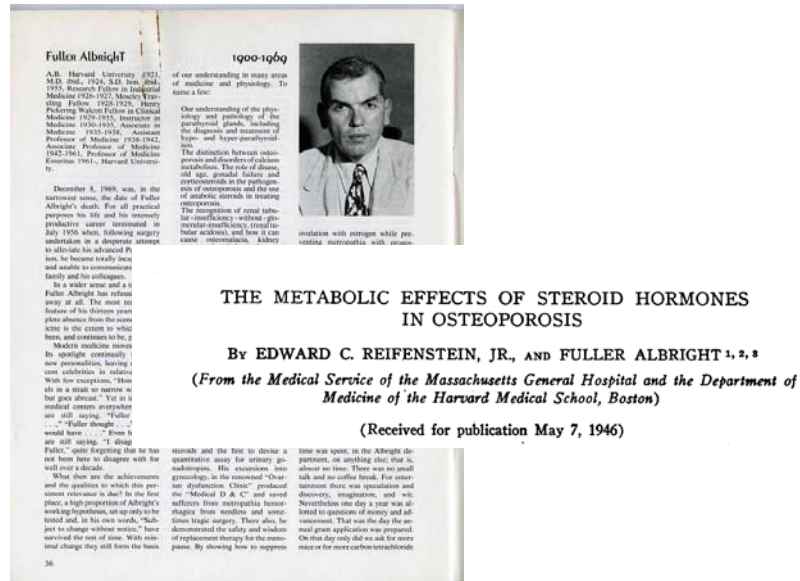
(Monsalve et al. Cardiovasc Res 2007; 73:66)

**Figura 3**

# Hipoestrogenismo y vulnerabilidad frente a enfermedad

Varios órganos y sistemas sufren diversos niveles de disfunción cuando hay un descenso en el nivel de estrógenos circulantes. Un ejemplo paradigmático lo representa el esqueleto, y esto fue observado ya por Fuller Albright en 1946 (Fig 4). De acuerdo con los hallazgos clínicos, ensayos biológicos han confirmado que células clave en el metabolismo óseo, como los osteoclastos y los osteoblastos, expresan receptores estrogénicos en las dos vertientes de sus isoformas  $\alpha$  y  $\beta$  (Fig 5).

La caída estrogénica incrementa la vulnerabilidad del sistema óseo



**THE METABOLIC EFFECTS OF STEROID HORMONES IN OSTEOPOROSIS**

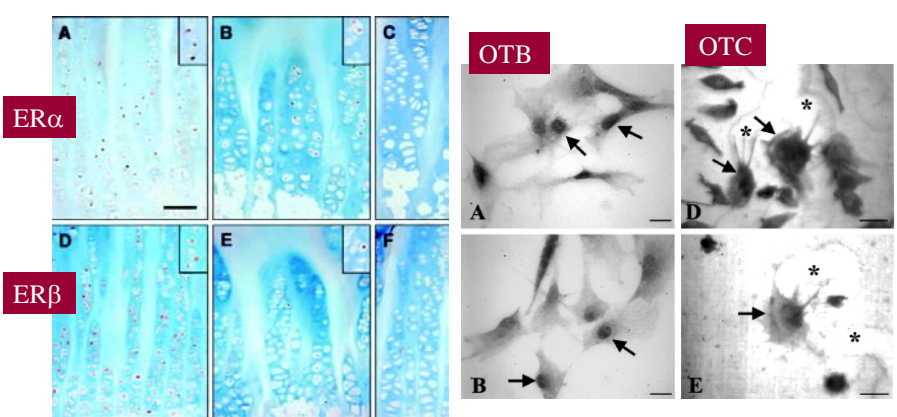
BY EDWARD C. REIFENSTEIN, JR., AND FULLER ALBRIGHT 1, 2, 3

(From the Medical Service of the Massachusetts General Hospital and the Department of Medicine of the Harvard Medical School, Boston)

(Received for publication May 7, 1946)

Figure 4

# El hueso como diana estrogénica



Nilsson O et al. J Endocrinol 2003; 177:319 (Bord S et al J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 2309)

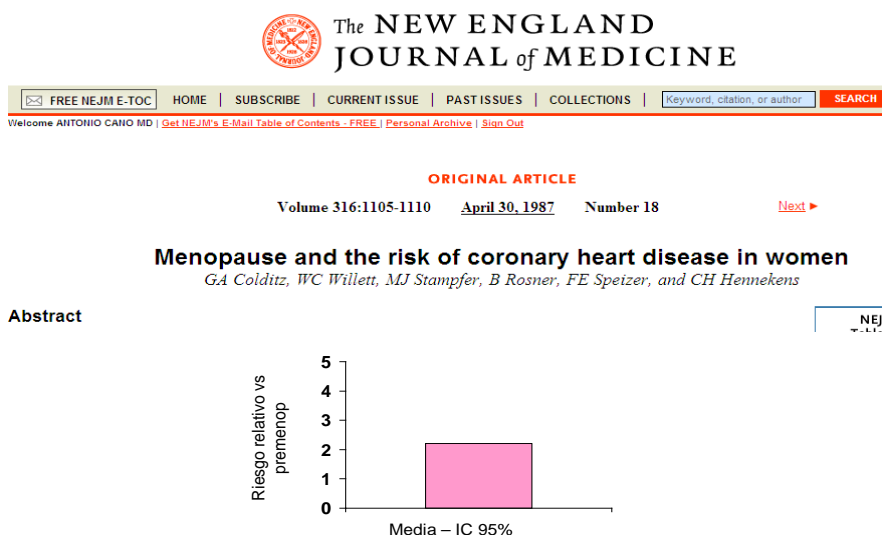
Figure 5

Otro sistema de importancia es el cardiovascular pues, aunque las mujeres parecen presentar una cierta protección si se les compara con los hombres, lo cierto es que también en ellas las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte y enfermedad ((Fig 6). Como para los huesos, también el hipoestrogenismo se asocia con mayor riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres. Son ya clásicos los datos del estudio de las enfermeras norteamericanas donde se detectó que la menopausia quirúrgica supone doblar el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria (Fig 7). De acuerdo con ello, también hay receptores de estrógeno en las células de endotelio y músculo liso vasculares, y numerosos estudios experimentales y clínicos demuestran protección de los estrógenos en cuanto al perfil lipídico o la función endotelial, elemento fundamental en la protección frente a la aterosclerosis (Fig 8).

## ECV y mujer



Figura 6



(Datos adicionales en otros estudios: Obstet Gynecol 2009 May; 113:1027).

Figura 7

## Estrógenos y sistema cardiovascular

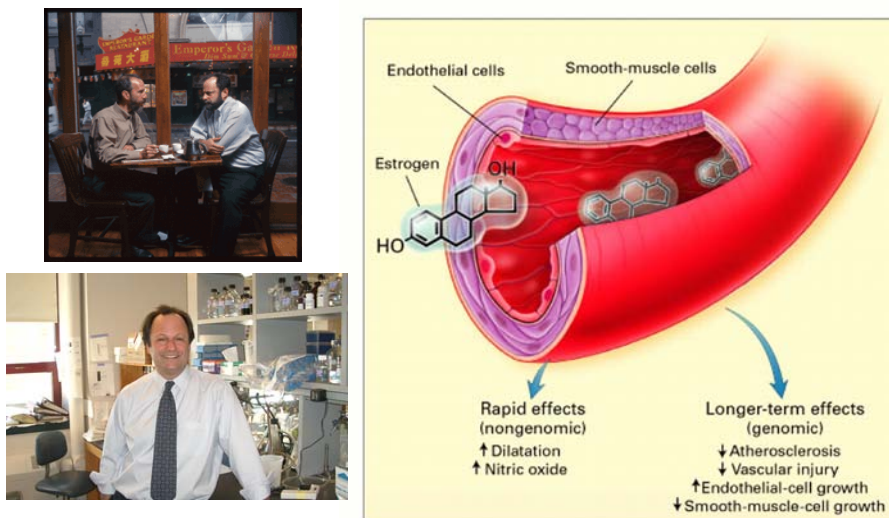


Figura 8

### Reposición estrogénica y enfermedad

De acuerdo con lo anterior, diversos estudios clínicos han demostrado una clara protección de la reposición estrogénica frente a la osteoporosis o su complicación, la fractura osteoporótica. Un estudio aleatorizado y controlado con placebo, el *Women's Health Initiative*, detectó una reducción considerable en la fractura de cadera de las mujeres que recibieron estrógenos o la combinación estrogénica, que debe administrarse si la mujer no está histerectomizada, a fin de proteger el endometrio (Fig 9).

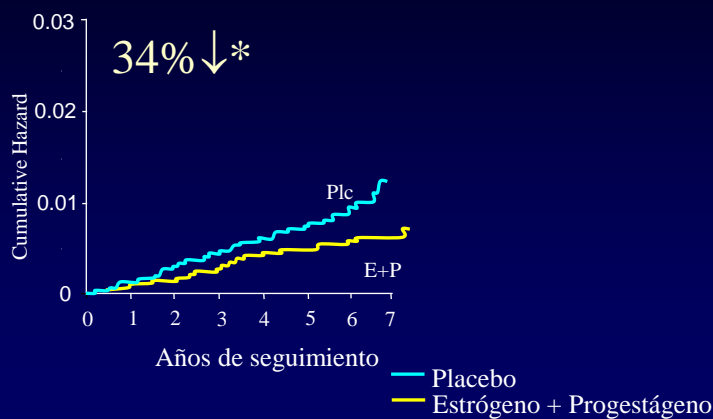
A nivel cardiovascular los efectos requieren matización. Ensayos de observación han encontrado protección cardiovascular en mujeres que han usado estrógenos tras la menopausia. Sin embargo, el estudio *Women's Health Initiative* demostró que las pautas combinadas de estrógeno y gestágeno incrementaban los episodios de enfermedad coronaria y de ictus (Fig 10), aunque paradójicamente, la mortalidad global se reducía en lugar de aumentar. También de interés, la rama del estudio que usaba estrógenos solos por tratarse de mujeres histerectomizadas, no encontró aumento en enfermedad coronaria, aunque sí en ictus (Fig 11).

El *Women's Health Initiative* ha sido un estudio con mucho impacto pues, además de incluir objetivos óseos y cardiovasculares, aportó también información sobre riesgo de cáncer mamario. Nuevamente hubo una disparidad entre la rama con pauta combinada, que detectó un incremento de riesgo discreto (Fig 12), y la de estrógenos solos, que encontró un descenso que rozaba la significación estadística (Fig 13).

# Estudio WHI

Kaplan-Meier Estimates of Cumulative Hazards

## Fractura cadera

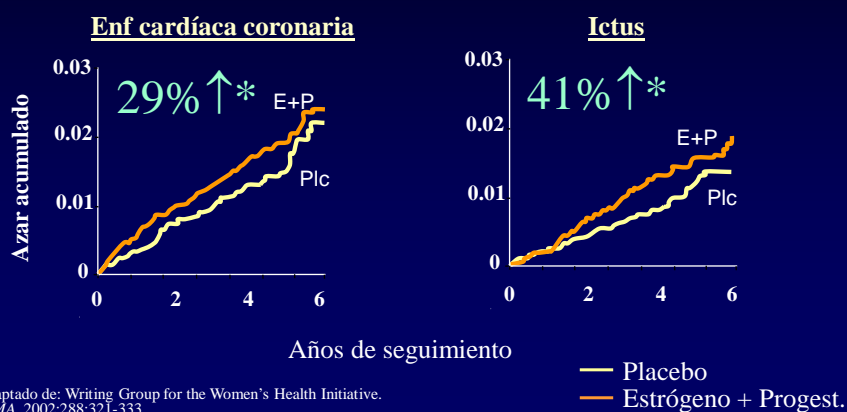


Writing Group for the Women's Health Initiative. *JAMA*. 2002;288:321-333.

\*Statistically significant based on 95% nominal CI on Hazard Ratios

Figura 9

## Curvas actuariales para ECV en WHI combinado



Adaptado de: Writing Group for the Women's Health Initiative. *JAMA*. 2002;288:321-333.

\*Estadísticamente significativo basado en 95% IC

Figura 10

## ECV en WHI con E solos

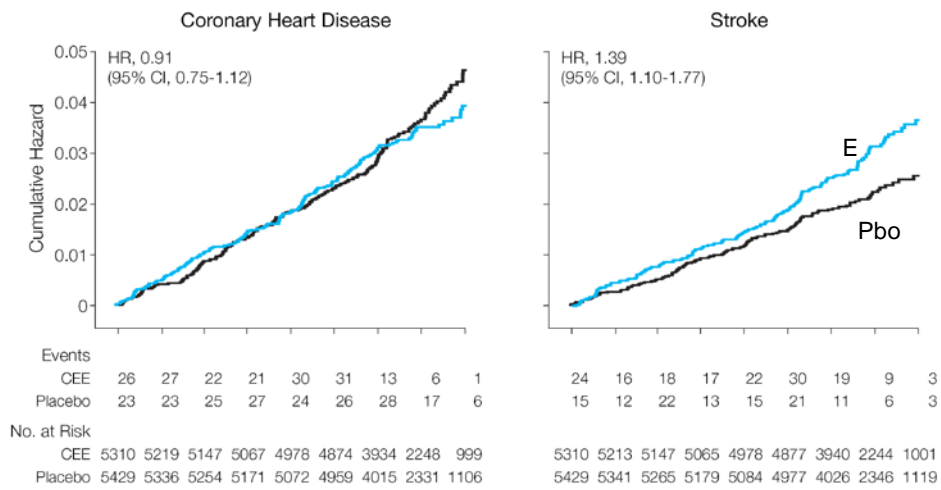
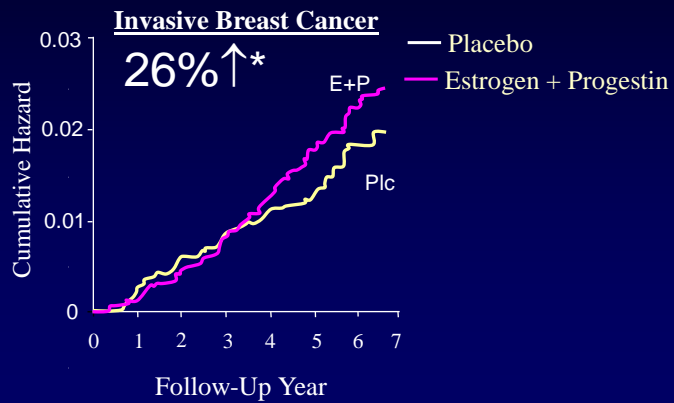


Figura 11

## Estudio WHI (pauta combinada)



Writing Group for the Women's Health Initiative.  
JAMA. 2002;288:321-333.

\*95% nominal CI Hazard Ratio = 1.26 (1.00-1.59)

Figura 12

## WHI estrógenos solos

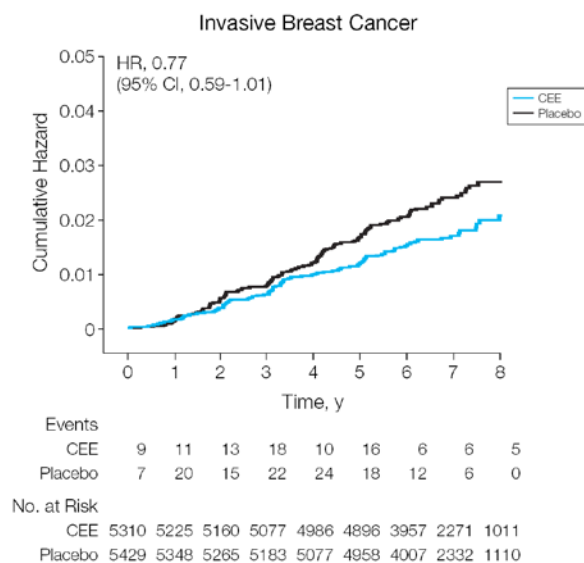


Figura 13

### Datos emergentes

El análisis de los datos del estudio *Women's Health Initiative* tras estratificar a las mujeres participantes por edad ha sido muy revelador, pues ha ayudado a conciliar la paradoja entre los datos biológicos y clínicos en lo referente a enfermedad cardiovascular.

En las mujeres con menos años de menopausia, que en este estudio suponía el grupo de mujeres entre aproximadamente 50 y 60 años, el tratamiento con hormonas resultó ser protector frente a enfermedad coronaria y neutro en cuanto a ictus. Este hallazgo ha servido de base a la denominada "timing hypothesis", según la cual las hormonas mantienen un efecto protector, pero esto puede no ser así cuando ya hay placas de ateroma establecidas, pues en tal caso la acción hormonal puede determinar cierta fragilidad en las mismas (Fig 14). La consecuencia es una mayor facilidad para su rotura con el consiguiente advenimiento de un trombo oclusivo en la luz vascular.

Este hallazgo ha sido confirmado por datos recientes, como por el ejemplo la reducción en la calcificación de lesiones coronarias, identificadas por TAC, en mujeres tratadas, o el efecto igualmente protector que desarrolla el raloxifeno, un modulador selectivo de receptores de estrógenos que se emplea contra la osteoporosis, en las mujeres más jóvenes del estudio *Raloxifene use in The Heart (RUTH)* (Fig 15).



## Inicio temprano de TH y riesgo coronario

“The timing hypothesis” con datos globales (WHI)

**Table 5.** Cardiovascular and Global Index Events by Years Since Menopause at Baseline

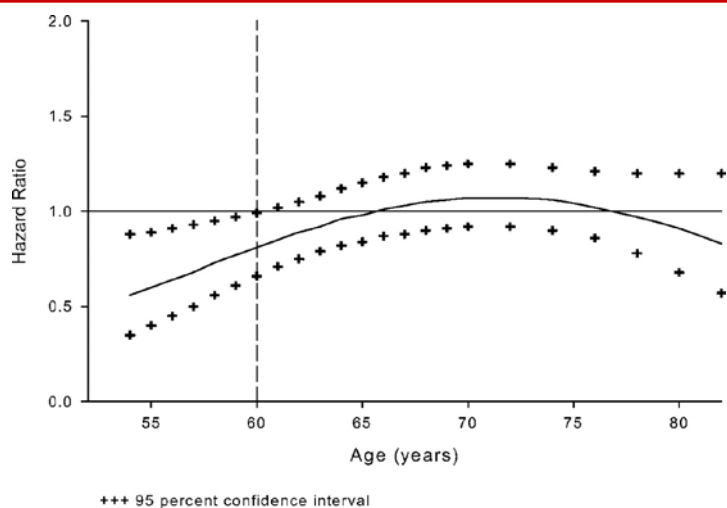
	Years Since Menopause									P Value for Trend†
	<10			10-19			≥20			
	No. of Cases	No. of Cases	HR (95% CI)*	No. of Cases	No. of Cases	HR (95% CI)*	No. of Cases	No. of Cases	HR (95% CI)*	
	Hormone Therapy (n = 3608)	Placebo (n = 3529)		Hormone Therapy (n = 4483)	Placebo (n = 4494)		Hormone Therapy (n = 4081)	Placebo (n = 4122)		
	Combined Trials									
CHD‡	39	51	0.76 (0.50-1.16)	113	103	1.10 (0.84-1.45)	194	158	1.28 (1.03-1.58)	.02
Stroke	41	23	1.77 (1.05-2.98)	100	79	1.23 (0.92-1.66)	142	113	1.26 (0.98-1.62)	.36
Total mortality	53	67	0.76 (0.53-1.09)	142	149	0.98 (0.78-1.24)	267	240	1.14 (0.96-1.36)	.51
Global index§	222	203	1.05 (0.86-1.27)	482	440	1.12 (0.98-1.27)	675	632	1.09 (0.98-1.22)	.82

(Rossouw et al. JAMA 2007; 297:1465)

Figura 14

## Raloxifeno y ECC según edad

Estudio RUTH



(Collins P et al., *Circulation*. 2009;119:922-930 )

Figura 15

## Conclusión

La mujer vive más años que el varón, y muy probablemente eso traduce una programación genética generada por la evolución, pues la reproducción de la especie descansa fundamentalmente en las mujeres. Pero junto a ello, la mujer presenta peor calidad de vida en su último tercio vital, y todo apunta a que una serie de enfermedades crónicas como la osteoporosis, la enfermedad cardiovascular y varios cánceres son sensibles a las hormonas sexuales, y más concretamente a los estrógenos. La confusión generada en los últimos años por discrepancias entre estudios de observación y aleatorizados se va clarificando a partir de nuevas hipótesis, que parecen confirmarse con el re-análisis de los datos disponibles y de los que aportan nuevos ensayos clínicos. La ventana que sigue a los primeros años tras la pérdida de la función ovárica es en la mujer una oportunidad inmejorable para reducir la carga de las enfermedades que más van a lastrar su salud en los años del tercio final de la vida.