

Testosterona y su influencia sobre enfermedades cardiovasculares.

Figuroa Valverde L.*,Rodríguez Hernández A.,** Aguirre Martínez B.,**

Universidad Juárez Autónoma de Tabasco.

ARTICULO DE REVISIÓN

Fecha de recibido:

24 de mayo de 2003.

Fecha de aceptación:

14 de octubre de 2003.

DIRECCION PARA RECIBIR CORRESPONDENCIA:

Dr. en C. Lauro Figuroa Valverde.
Departamento de Farmacología. División
Académica de Ciencias de la Salud.
Universidad Juárez Autónoma de Tabasco,
Av. Mendez # 2838, Villahermosa Tabasco,
México.

lauro_1999@yahoo.com

* Dr. en Ciencias en Farmacología. Profesor
Investigador DACS-UJAT.

** Médicos Cirujanos. Profesores
investigadores DACS-UJAT.

RESUMEN.

Este trabajo tiene la intención de indicar, los efectos que la testosterona induce en enfermedades cardiovasculares. En este sentido, datos epidemiológicos, indican una influencia de la testosterona en la incidencia de esas patologías. Como ejemplo, se ha propuesto que personas con infarto de miocardio mostraron niveles bajos de testosterona y que esto puede ser un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares en hombres. Otros estudios muestran que la testosterona induce vasoconstricción en arterias coronarias aumentando la densidad de receptores al TxA_2 . Otra línea de investigación muestra que niveles bajos de testosterona pueden estar asociados con niveles bajos de lipoproteínas de alta densidad. Es claro que el mecanismo de acción de la testosterona y el sitio celular de acción a nivel cardiovascular no es conocido completamente y su caracterización ha sido relativamente muy complicada debido a que este andrógeno induce efectos a largo plazo y efectos a corto plazo.

Palabras clave: Testosterona. Enfermedades cardiovasculares.

Abstract: This work has the intention to indicate, the effects that the testosterone induces on cardiovascular diseases. In this sense, epidemiological data, indicates a testosterone influence on the incidence of those pathologies. As an example, it has been proposed that people with myocardial infarction showed low testosterone levels and that it can be a factor of risk for the cardiovascular diseases in men. Other studies, showed that testosterone enhance the thromboxane A_2 (TxA_2) induced coronary arteries vasoconstriction. Another line of evidence showed that low serum testosterone levels might be associated with low serum levels of high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C). It seems clear that testosterone mechanism and cellular sites of action at cardiovascular level are still not well understood, and its characterization has become even more complicated, by the existence of effects to long delay and short delay.

Key words: testosterone, cardiovascular disease.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares son uno de los factores de mortalidad más importantes en el mundo (Collins, 1974). El desarrollo de estos desordenes cardiovasculares, puede deberse a diversos factores de riesgo como son; una dieta rica en grasas, alcohol, tabaco, diabetes, hipertensión y el estrés entre otros (Shurtleff, 1974). Aunado a esto, existen datos epidemiológicos, que indican una influencia de las hormonas esteroidales sexuales sobre la incidencia de esas patologías (Wingard y Suarez, 1983). En este sentido, existen estudios clínicos (Armstrong y Duncan, 1972) donde se evalúa el papel de varias hormonas sexuales en el desarrollo de desordenes cardiovasculares y que algunos investigadores dividen en dos categorías; aquellas que toman a las enfermedades cardiovasculares como punto de partida y comparan los modelos de sexo hormonal de personas con enfermedades y sin ellas: y en segundo lugar aquellas que comparan la relativa prevalencia de dichas patologías en poblaciones que difieren en modelos hormonal sexual (Willius, 1933). Estos modelos hormonales incluyen hombres con deficiencia de testosterona endógena combinada con un exceso de estrógenos (Chopra y Tulchinsky, 1973), mujeres con deficiencia de estrógenos endógenos combinado con deficiencia de progesterona (Conev y Kartaleva, 1975), mujeres con incremento en el nivel de estrógenos endógenos y exceso de progesterona (Katz, 1922), mujeres tratadas con terapia de reemplazo estrogenica (Green y Bain, 1993), hombres tratados con estrógenos para carcinoma de próstata, prevención experimental de infarto de miocardio (Pell, 1958). Estos modelos, hasta la fecha han mostrado que este tipo de enfermedades cardiovasculares difieren significativamente entre hombres y mujeres en etapa reproductiva. Asimismo, otros estudios (Tejada y Strong, 1968), indican que la incidencia de aterosclerosis es baja en mujeres premenopáusicas y aumenta significativamente después de la menopausia, y que este tipo de desordenes cardiovasculares es reducido con la terapia de reemplazo estrogénica (Green et.al) En este contexto, en la actualidad se considera a la terapia hormonal como un factor de importancia en la prevención primaria de

enfermedades cardiovasculares en mujeres (Stamfer y Colditz, 1991). Es importante mencionar, que existen datos clínicos y experimentales que sugieren que los estrógenos tienen efectos protectores a nivel cardiovascular (Henderson y Ross, 1986). El efecto protector sobre el sistema cardiovascular se ejerce por un lado, al afectar indirectamente el metabolismo de los lípidos (Lobo, 1991), y por otro lado, al modular directamente la función vascular. La función vascular es modulada por los estrógenos a través de mecanismos de aparición rápida y de efectos a largo plazo reduciendo el desarrollo de aterosclerosis y el daño vascular (Shen y Delbert, 2001).

Por otro lado, es conveniente mencionar, que contrariamente a los efectos reportados para los estrógenos, varios investigadores han postulado que la testosterona tiene efectos deletreos sobre el sistema cardiovascular (McNutt y Ferenchick, 1988). En este sentido, se ha considerado que este andrógeno aumenta el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, sin embargo, estudios clínicos y epidemiológicos sugieren que existe una gran controversia en este sentido (Kalin y Zumoff, 1990). Por ejemplo, ciertas investigaciones sugieren que los niveles de testosterona son correlacionados positiva ó negativamente con la incidencia de enfermedades cardiovasculares en hombres (Ferenchick, et al). Ejemplo de esto, son estudios realizados donde se midieron los niveles de testosterona en suero después de infartos de miocardio, encontrándose que 9 pacientes tuvieron concentraciones normales de este andrógeno (Phillips, 1976; Levin y Korenman, 1978; Héller y Jacobs, 1981; Luria, 1982; Zumoff, 1982; Small, y Lowe, 1985; Franzen, 1986) y 6 presentaron decrementos en la concentración de esta hormona (Wagner, 1975; Poggi y Argüelles, 1976; Aksut, 1986; Sewdarsen y Vythilingum, 1986; Swartz 1987; Kahl y Lampe, 1979). Otros estudios (Barret-Connor, 1988) midieron concentración de testosterona en muestras congeladas de sangre tomadas muchos años antes de que los hombres murieron por infarto del miocardio, mostrando niveles normales de este andrógeno. Aunado a esto, Cauly y col. (Cauley y Gutai 1987), midieron niveles de testosterona en muestras de sangre congeladas previo a infartos de miocardio; no hallando diferencia en los niveles de testosterona entre hombres que sobrevivieron

y hombres que murieron de infarto de miocardio.

Por otro lado, existen datos donde se comparan aquellos pacientes con un historial de infarto de miocardio, con respecto a angina o evidencia de enfermedades cardiovasculares. Ejemplo de esto, siete estudios realizados, donde se midieron niveles de testosterona en pacientes con enfermedad coronaria por angiografía, encontrando que cuatro de ellos mostraron niveles normales (Luria, 1982; Breier y Muhlberg, 1985; Takeda, 1987) y en tres se encontró que existían bajas concentraciones de este andrógeno (Hromadova y Hacik, 1985; Chute y Baron, 1987). Aunado a esto, otros estudios donde se cuantificaron la concentración de testosterona en pacientes con angina; en uno de ellos se encontraron niveles normales (Levin et al) y en el otro caso mostraron concentraciones bajas (Aksut et al).

Otras investigaciones reportadas por Godslan y Wynn en 1987, sugieren que un factor involucrado en este tipo de desordenes cardiovasculares es la relación que existe entre las hormonas sexuales y el perfil lipídico. Por lo tanto, es importante señalar que existen datos donde se señala que la testosterona puede ejercer efectos indirectos sobre lipoproteínas (Poggi et al). Asimismo, estudios recientes sugieren que la concentración de testosterona plasmática está asociada con altos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en hombres y que además esta correlacionada negativamente con algunos factores de riesgo como son: el fibrinógeno y el plasminógeno, indicando con esto que la hipotesteremia puede ser un factor de riesgo de enfermedades cardiovasculares en hombres (Ferenchick, 1991). Aunado a esto, otros estudios sugieren que la relación indirecta que existe entre la testosterona y lipoproteínas en hombres no muestran asociación significativa con los niveles de LDL-colesterol (Duell y Bierman, 1990). Ejemplo de esto, es el reporte proporcionado por Uvank en 1997, quien demostró que la terapia con testosterona tiene un efecto benéfico sobre el perfil lipoprotéico en hombres viejos. Aunado a esto, Adams en 1995, demostró que la administración de testosterona induce desordenes cardiovasculares, teniendo efectos directos sobre la remodelación arterial trayendo como consecuencia alteraciones en la función del endotelio y el perfil lipídico. En este sentido,

endoteliales tienen la capacidad y sensibilidad de detectar cambios en la tensión asociados a modificaciones inducidos por este andrógeno (Figuroa y Ceballos, 2001). Asimismo, Hutchison en 1995, encontró una asociación entre la testosterona y la disfunción endotelial. La disfunción endotelial es un importante evento en la aterogénesis que determina el comportamiento de las plaquetas en pacientes con enfermedades cardiovasculares²⁰. Es importante mencionar que, la formación de plaquetas está condicionado por la síntesis o liberación de prostanoídes, (especialmente tromboxano A₂) y otras sustancias. En este sentido, Seilán en 1983 demostró que la testosterona puede influenciar la secreción de prostanoídes en animales hembras pero no en machos. Es posible que los efectos de la testosterona en hembras difieran de los efectos en machos. Otras investigaciones, se proponen que la testosterona favorece directa o indirectamente la actividad del tromboxano A₂ (TxA₂). Así Adesuyi en 1995 demostró que esta hormona es capaz de potenciar la respuesta vasoconstrictora al TxA₂ en arterias coronarias e inhibe la producción de prostaciclina, demostrando que la testosterona puede regular la expresión de receptores a TxA₂ en humanos.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

Una clara y bien documentada diferencia sexual en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares está presente en muchas poblaciones a nivel mundial. La causa de esta diferencia sexual ha sido objeto de diversos estudios. En este sentido, los estudios enfocados a analizar el papel que juega la testosterona sobre las enfermedades cardiovasculares, no solamente son escasos sino que han arrojado hasta la fecha resultados que son frecuentemente difíciles de interpretar y a menudo contradictorios. Parte de la dificultad podría estar en el abordaje del modelo experimental seleccionado sobre enfermedades cardiovasculares o la mala interpretación de los resultados encontrados. En este sentido, existen estudios donde se señala que bajas concentraciones de testosterona pudieran ser un factor de riesgo para desarrollar infartos de miocardio y enfermedad coronaria por angiografía. Otra posible explicación es que concentraciones bajas de testosterona pueden aumentar la supervivencia de pacientes con infartos de

miocardio. Esta hipótesis implica que poblaciones de sobrevivientes de estos desordenes cardiovasculares no son representativo del total del universo de pacientes quienes tuvieron infartos pero se inclina hacia pacientes con bajas concentraciones de testosterona. Asimismo, se ha asociado que la terapia androgénica, en hombres adultos puede estar asociada con la prematura incidencia de enfermedades cardiovasculares (Phillips y Pinkernell, 1994). Ahora bien, toda esta controversia generada a través de los años, ha implicado la búsqueda de otras alternativas de investigación que demuestren el efecto que induce la testosterona sobre las enfermedades cardiovasculares y que puede estar relacionado con la capacidad de este andrógeno para actuar sobre las células blanco a distintos niveles y a través de diversos mecanismos de acción.

En así, que Gordon y Wynn en 1977 indican que la que la testosterona tiene efectos indirectos sobre el perfil lipídico y subsecuentemente sobre la concentración de HDL y LDL en hombres trayendo como consecuencia la posibilidad de que se produzca algún evento de letalidad a nivel cardiovascular. En este contexto, los andrógenos pueden favorecer el desarrollo de enfermedades cardiovasculares del tipo de infarto de miocardio, es así que esta hipótesis es compatible con la preponderancia de enfermedades coronarias en hombres. Sin embargo, otros estudios señalan que la testosterona puede tener un efecto indirecto sobre otros mecanismos, como por ejemplo sobre la liberación de prostanoides, y más específicamente sobre el aumento en la densidad de receptores a TXA_2 , que como se sabe es una sustancia vasoactiva fuertemente vasoconstrictora y procoagulante, que esta involucrada en diversas enfermedades cardiovasculares. Por lo anteriormente dicho es importante pensar que se necesitan realizar más estudios acerca de la actividad biológica de la testosterona, principalmente sobre el efecto que ejerce sobre enfermedades cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA.

Collins, J., Prevalence of selected chronic conditions. Vital and Health Statistics. Hyattsville, MD:Departament of Health and Human. United States 1968-88.
Shurtleff, D., Some characteristics related to the incidence of cardiovascular disease and death:

Framingham study, 18-year follow-up. In Kannel WB, Gordon T (eds) The Framingham Study. An Epidemiological Investigation of Cardiovascular Disease. Washington, DC. DHEW Publication. No (NIH). 1974. 74-599.

Wingard, D.L., Suarez, L., Barrett-Connor, C., The sex differential in mortality from all causes and ischemic heart disease. *Am. J. Epidemiol.* 1983;117:165-172.

Armstrong, A., Duncan, B., Oliver, M.F., Donald, K.W., Natural history of acute coronary heart attacks: a community study. *Br. Heart J.* 1972;34:67-80.

Willius, F.A., A study of coronary and aortic sclerosis: incidence and degree. *Mayo Clin. Proc.* 1933;8:140-144.

Pell, S., Myocardial infarction in a one year industrial study. *JAMA.* 1958;166:332-337.

Tejada, C., Strong, J.P., Distribution of coronary and aortic atherosclerosis by geographic location, race, and sex. *Lab. Invest.* 1968;18:509-526.

Conev, K., Kartaleva, M., A case of gonadal dysgenesis-syndrome of Shereshevsky-Turner, having developed infarct of the myocardium in comparatively young age. *Folia Med. (Plovdiv).* 1975;17:109-111.

Stamfer, M.J., Colditz, G.A., Willet, W.C., Manson, J.E., Rosner, B., Speizer, F.E., Hennekens, C.H., Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the nurses health study. *New Engl. J. Med.* 1991: 325;756-762.

Henderson, B.E., Ross R.K., Estrogen use and cardiovascular disease. *Am. J. Obst. Gynecol.* 1986;154:1181-1186.

Lobo, R.A., Effects of Hormonal Replacement on lipids and lipoproteins in Postmenopausal Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991;73:925-930.

Shen Xiao; Delbert G. Gillespie; Christine Baylis; Edwin K. Jackson; Raghvendra K. Dubey. Effects of Estradiol and Its Metabolites on Glomerular Endothelial Nitric Oxide Synthesis and Mesangial Cell Growth *Hypertension.* 2001;37:645-658.

Chopra, I.J., Tulchinsky, D., Estrogen-androgen imbalance in hepatic cirrhosis. *Ann. Intern. Med.* 1973;79:198-203.

Katz, H., About the sudden natural death in pregnancy: during delivery and the puerperium. *Arch. Gynecol.* 1922;115:283-312.

Green, A., Bain, C., Epidemiological overview of oestrogen replacement and cardiovascular disease. *Balliere's Clin. Endocrinol. Metab.* 1993;7:95-112.

McNutt, R.A., Ferenchick G.S., Acute myocardial infarction in a 22-year-old world class weight lifter using anabolic steroids. *Am. J. Cardiol.* 1988;62:164-168.

Kalin, M., Zumoff., Sex hormones and coronary disease. *Steroids.* 1990;55:330-347.

Spain D.M. and Bradess V.A. (1957). Sudden death from coronary atherosclerosis. *Arch. Inter. Med.* 100:228-231.

Haus W.H., Junge-Hulsing G., Wagner H., Rolfs H.C., Bockel K. and Hrubesh M. (1973). Increased 17-beta-estradiol levels in blood of arteriosclerotic patients. *Klin. Wochenschr.*

- Wagner H. (1975). Endokrin-metabolische Störungen bei Arteriosklerose. Gustav Fisher Verlag, Stuttgart.
- Phillips G.B. (1976). Evidence for hyperoestrogenemia as a risk factor myocardial infarction in men. *Lancet* 2:14-18.
- Poggi U.L., Arguelles A.E., Rosner J., Dela Borde N.P., Cassini J.H. and Volmer C. (1976). Plasma testosterone and serum lipids in male survivors of myocardial infarction. *J. Steroid Biochem.* 7:229-231.
- Levin L.C. and Koremann S.G. (1978). Elevated estradiol levels in acute MI and coronary heart disease. *Clin Res.* 26:308A (abstr).
- Heller R.F., Jacobs H.S., Vermeulen A. and Deslypere J.P. (1981). Androgens, oestrogens and coronary heart disease. *Br. Med. J.* 282:438-439.
- Luria M.H., Johnson M.W., Pego R., Seuc C.A., Manubens S.J., Wieland M.R. and Wieland R.G. (1982). Relationship between sex hormones, myocardial infarction, and occlusive coronary disease. *Arch. Intern Med.* 142:42-44.
- Zumoff B., Troxler R.G., O'Connor J., Rosenfeld R.S., Kream J. and Levin J. (1982). Abnormal hormone levels in men with coronary artery disease. *Arteriosclerosis.* 2:58-67.
- Small M., Lowe G., Beattall G.H. and Beattie J.M. (1985). Serum oestradiol and ischaemic heart disease-relationship with myocardial infarction but not coronary atheroma or haemostasis. *Q. J. Med.* 57:775-782.
- Aksut S.V., Aksut G., Karamemetoglu A. and Oram E. (1986). The determination of serum estradiol, testosterone and progesterone in acute myocardial infarction. *JPN Heart J.* 27:825-837.
- Franzen J. and Fex G. (1986). Low serum apolipoprotein A-I in acute myocardial infarction survivors with normal HDL cholesterol. *Atherosclerosis.* 59:37-42.
- Swedarsen M., Jialal I., Vythilingum S. and Desai R. (1986). Sex hormone levels in young Indian patients with myocardial infarction. *Arteriosclerosis.* 6:418-421.
- Swartz C.M. and Young A. (1987). Low serum testosterone and myocardial infarction in geriatric male patients. *J. Am. Geriatr. Soc.* 35:39-44.
- Barret-Connor E. and Khaw K-T. (1988). Endogenous sex hormones and cardiovascular disease in men. A prospective population-based study. *Circulation.* 78:539-545.
- Pivovarov V.N., Rossels A.N., Kasatkina L.V. and Kramer A.A. (1978). Hormones in ischemic heart disease with coronary atherosclerosis. *Kardiologia* 18:30-36.
- Breier C.H. and Muhlberger V. (1985). Essential role of post-heparin lipoprotein lipase activity and of plasma testosterone in coronary artery disease. *Lancet* 1:1242-1244.
- Hromadova M., Hacic T. and Riecansky I. (1985). Concentration of lipid, apoprotein-B, and testosterone in patients with coronarographic findings. *Klin Wochenschr.* 63:1071-1074.
- Chute C.G., Baron J.A. and Plymate S.R. (1987). Sex hormones and artery coronary disease. *Am. J. Med.* 82:1-4.
- severity of coronary arterioesclerosis. *Atherosclerosis.* 68:175-176.
- Phillips G.B., Catelli W.P. and Abbott R.D. (1983). Association of hyperestrogenemia and coronary heart disease in men in the Framingham cohort. *Am. J. Med.* 74:863-869.
- Heller R.F., Miller N.E. and Weller M. (1983). Coronary heart disease in "low risk" men. *Atherosclerosis.* 49:187-193.
- Adesuyi, A.L. Testosterone Increases Human Platelet Thromboxane A₂ receptor density and aggregation responses. *Circulation* 1995;91:2742-2747.
- Kahl V., Lampe D. and Scholberg K. (1979). Serum estradiol levels in post-acute-phase of myocardial infarction. *Dtsch Gesundh-Wesen.* 34:1784-1788.
- Godsland, I.F., Wynn, V. and Crook, D. (1987). Sex, plasma lipoproteins, and atherosclerosis:prevailing assumptions and outstanding questions. *Am. Heart J.* 114:1467-1503.
- Ferenchick G.S. (1991) Anabolic/Androgenic steroid abuse and thrombosis: Is there a connection?. *Med. Hypoth.* 35:27-31.
- Duell, P.B. and Bierman E.L. (1990). The relationship between sex hormones and high-density lipoprotein cholesterol levels in healthy adult men. *New England J. Arch. Intern. Med.* 150:2317-2326.
- Uvank, B.S., Ari, Z., Gumus, B., Yigitoglu, M.R., and Arslan, T. (1997). Beneficial effects of testosterone undecanoate on the lipoprotein profiles in healthy elderly men: a placebo controlled study. *Jpn. Heart J.* 24:73-82.
- Adams, M.R., Williams, J.K. and Kaplan J.R. (1995). Effects of androgens on coronary artery atherosclerosis and atherosclerosis-related impairment of vascular responsiveness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 15:562-570.
- Phillips, G.B., Pinkernell, B.H. and Jing, T.Y. (1994). The association of hypo-testosteronemia with coronary artery disease in men. *Arterioscler. Thromb.* 14:701-706.
- Figueroa.....
- Hutchison, S.J., Sievers, R.E., Zhu, B.Q. and Sun, Y.P. (1995). Physiological concentrations of testosterone impair endothelium-dependent vasorelaxation in hypercholesterolaemic rabbits exposed to tobacco smoke. *Circulation.* 92:1-68.
- Seillan, C. and Ody, C. (1983). Differential aspects of sex steroids on prostaglandin secretion by male and female cultured piglet endothelial cells. *Prostaglandins.* 26:3-12.
- Sin embargo, otros estudios indican que altos niveles de testosterona están asociados con menos eventos de aterosclerosis coronaria, en hombres que previamente tuvieron infartos de miocardio¹⁸.