

Efecto de la combinación estradiol - acetato de noretisterona sobre los niveles de proteína c reactiva en menopáusicas ooforectomizadas

Drs Eduardo Reyna-Villasmil, Mery Guerra-Velásquez, Mg. Sc. Nadia Reyna-Villasmil, Lic. Jorly Mejias-Montilla.

Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso", Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Estado Zulia.

RESUMEN

Objetivo: Determinar el efecto de la combinación estradiol y acetato de noretisterona sobre los niveles de proteína C reactiva en menopáusicas ooforectomizadas.

Método: Se incluyeron treinta y seis pacientes, sometidas a histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral con síntomas climatericos. Las pacientes fueron tratadas con 2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona diario. Se midieron los niveles de proteína C reactiva sérica al inicio del estudio y a los 3, 6, 9 y 12 meses.

Ambiente: Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia

Resultados: Se observó aumento de la proteína C reactiva a los 3 meses, pero no fue considerado significativo ($p > 0,05$). Posteriormente, no se observaron variaciones significativas a los 6, 9 y 12 meses con relación al valor inicial ($p > 0,05$).

Conclusión: La administración oral de estradiol y acetato de noretisterona no produce aumento de los niveles de proteína C reactiva en pacientes menopáusicas ooforectomizadas, lo cual podría contribuir al beneficio cardiovascular de las usuarias de la terapia hormonal de reemplazo combinada.

Palabras clave: Menopausia. Proteína C reactiva. Estradiol. Acetato de Noretisterona, Ooforectomizadas.

SUMMARY

Objective: To determine the effect of estradiol and norethisterone acetate on serum C reactive protein levels in healthy oophorectomised postmenopausal women at baseline and at 3, 6, 9 and 12 months.

Method: Thirty six patients, who underwent hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy with climacteric symptoms were included. Patients were treated with 2 mg of estradiol and 1 mg of norethisterone acetate daily. C reactive protein were measured at baseline and at 3, 6, 9 and 12 months.

Setting: Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia

Results: An increased of C reactive protein was observed at 3 months, but it was consider not significant ($p > 0,05$). Later, non significant variations were observed at 6, 9 and 12 months related to initial value ($p > 0,05$).

Conclusion: Oral administration of estradiol and nortisterone acetate do not produce increase of C reactive protein levels in oophorectomised postmenopausal patients, which could contribute to cardiovascular benefit of users of combined hormonal replacement therapy.

Key words: Menopause. C-Reactive protein. Estradiol. Nortisterone acetate, Oophorectomised postmenopausal.

INTRODUCCIÓN

La proteína C reactiva (PCR), un reactante de fase aguda, es un marcador sensitivo de inflamación (1,2). La PCR puede ser un indicador de predicción del aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares a futuro o puede tener propiedades proinflamatorias y aterogénicas directas (3-5). Se ha demostrado que la PCR induce la

aparición de moléculas de adhesión en las células endoteliales humanas cuando está presente en el suero. Estos hallazgos apoyan la hipótesis que la PCR juega un papel directo en la promoción de los componentes inflamatorios de la aterosclerosis (6,7).

Se ha reportado que los niveles elevados de PCR pueden asociarse con trombosis venosa. En dos estudios de casos y controles, los niveles de PCR fueron mayores en pacientes con trombosis venosa previa que en los controles (8,9), aunque en otro estudio no se encontró tal

Recibido: 21-01-05

Aceptado para publicación: 21-04-05

relación (10). Los altos niveles de PCR pueden ser uno de los factores que llevan a un aumento en el riesgo de trombosis venosa profunda en usuarias de terapia hormonal de reemplazo (THR) (11,12).

Las menopáusicas que utilizan THR pueden presentar niveles elevados de PCR (4,13,14). El aumento de la PCR asociado al uso de THR puede tener efectos proinflamatorios y puede aumentar la vulnerabilidad de la placa (3-5). El impacto cardiovascular de la THR en la menopáusica ha sido objeto de gran discusión (15,16). Se ha sugerido que el aumento de la concentración de la PCR refleja una acción proinflamatoria de los estrógenos sobre la pared arterial, y esto podría explicar el aumento del riesgo cardiovascular descrito durante el primer año de uso de THR en el estudio HERS (11). Los datos del estudio Women's Health, un estudio con estrógenos equinos conjugados para la prevención primaria de la enfermedad cardíaca coronaria (17), demostraron que las concentraciones elevadas de PCR están asociadas con un aumento en el riesgo cardiovascular en menopáusicas (18,19).

La vía de administración (oral, nasal o transdérmica) también parece influir en el efecto de la THR sobre las concentraciones séricas de PCR en las semanas siguientes al inicio del tratamiento (20). La mayoría de las preparaciones orales aumentan los niveles de PCR en las 4 semanas siguientes al inicio de la terapia (11). Las vías nasal y transdérmica no parecen tener este efecto (7, 20). Tampoco se conocen los posibles efectos que pueden tener el uso de THR combinada (estrógenos y progestinas) sobre los niveles de PCR. El objetivo de la investigación fue determinar el efecto de la combinación estradiol y acetato de nortisterona sobre los niveles de proteína C reactiva en menopáusicas sanas ooforectomizadas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se incluyeron treinta y seis pacientes atendidas en forma ambulatoria en la consulta de menopausia del Hospital Central "Dr. Urquinaona". Las pacientes tenían entre 41 y 59 años de edad, fueron sometidas a histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral con síntomas climatéricos, fumaban menos de 5 cigarrillos por día y eran normotensas (menos de 140/90 mm de Hg). Ninguna de las pacientes había usado previamente THR y no utilizaron medicamentos que alteraran el metabolismo de los lípidos, antihipertensivos, vitaminas u antioxidantes en los 3 meses previos al inicio o durante el estudio. Se excluyeron las pacientes con consumo de alcohol, enfermedad cardíaca, neoplásica, cerebrovascular, tromboembólica, hepática o renal previa. La cirugía se practicó por lo menos 3 meses antes que las pacientes se incluyeran en el estudio, para evitar el aumento de los niveles de la PCR inducido por la intervención. El estado

menopáusico se confirmó por niveles hormonales de estradiol menor 30 pg/mL y hormona folículo estimulante (FSH) sérica mayor de 35 mLU/L). Se les realizó electrocardiograma a todas las participantes, y aquellas que las tuviesen anormales fueron excluidas del estudio.

Las pacientes fueron tratadas con 2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de nortisterona diario por 12 meses. Las muestras de sangre venosa se tomaron en la mañana después de por lo menos 12 horas ayuno de al momento del inicio del estudio, a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento. Se utilizó un inmunoensayo enzimático para medir los niveles de PCR sérica. Los coeficientes de variación intra e inter-ensayos fueron menores de 5%.

Los datos se reportan como promedio desviación estándar. La prueba de análisis de varianza (ANOVA) se utilizó para evaluar los cambios en la PCR en cada uno de los periodos de tratamiento del estudio. Un valor de $p < 0,05$ fue aceptado como significativo.

RESULTADOS

Las características clínicas iniciales de las 36 pacientes se muestran en el Cuadro 1.

Los efectos del tratamiento sobre los niveles de PCR se muestran en el Cuadro 2 y Figura 1. Se observó un incremento del 32% con respecto al valor inicial en los niveles de PCR a los 3 meses pero no fue considerado significativo ($p > 0,05$). Este aumento se mantuvo en el tiempo a los 6, 9 y 12 meses con relación al valor inicial ($p > 0,05$), pero se observó una disminución progresiva hacia los valores iniciales. En toda la población no se encontró una relación significativa entre los niveles basales de PCR y los cambios absolutos durante cualquiera de los momentos de determinación.

DISCUSIÓN

La proteína C reactiva está fuertemente asociada con la aparición de enfermedad coronaria (3,5). La terapia hormonal de reemplazo afecta los niveles de PCR, dependiendo de la vía de administración. Los estrógenos orales parecen aumentar los niveles de PCR, lo cual no se observa por la vía transdérmica o nasal (7,20,21). En un pequeño estudio prospectivo, al azar, doble ciego, se investigó el efecto de 2 mg de estradiol oral comparado con 50 mg de estradiol transdérmico (20). Las concentraciones de PCR aumentaron en forma significativa con el estradiol oral, pero no con el estradiol transdérmico o el grupo placebo. Walsh y col. (22) reportaron que los estrógenos equinos conjugados aumentan las concentraciones séricas de PCR. En otro estudio (23), se encontraron niveles significativamente más bajos de PCR en las usuarias de THR transdér-

COMBINACIÓN ESTRADIOL - ACETATO

Cuadro 1

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DE LABORATORIO AL INICIO DEL ESTUDIO	
Edad, años	48,9 + - 4,6
Edad a la menopausia, años	44,6 + - 3,6
Índice de masa corporal, kg/m ²	31,1 + - 3,8
Presión arterial sistólica, mm de Hg	117 + - 11,2
Presión arterial diastólica, mm de Hg	76,1 + - 5
FSH, mUI/L	80,1 + - 40,4
Estradiol, pg/ml	23,6 + - 8,6

Cuadro 2

NIVELES DE PROTEÍNA C REACTIVA ANTES Y DURANTE EL TRATAMIENTO	
	mg/dl
Inicio	0,61 + - 0,48
3 meses	0,81 + - 0,23
6 meses	0,70 + - 0,19
9 meses	0,69 + - 0,21
12 meses	0,68 + - 0,15

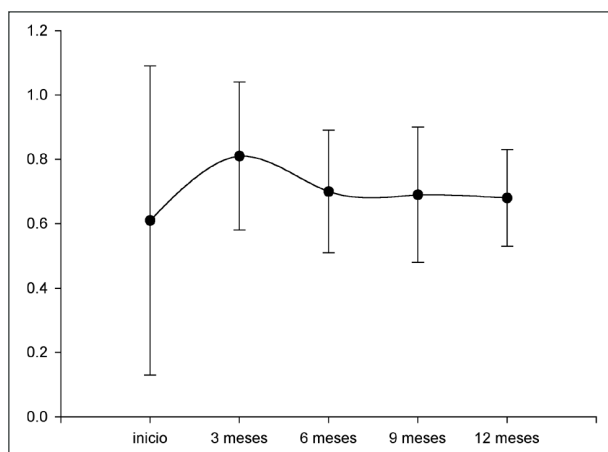


Figura 1: Niveles de proteína C reactiva antes y durante el tratamiento

comparado con las usuarias de THR por vía oral.

Modena y col. (24) detectaron que, comparado con las pacientes que no recibían THR, los niveles promedio de PCR eran 40% más altos entre las pacientes que tomaban estrógenos orales y 35% más bajos entre las que usaban estradiol transdérmico. Decensi y col. (25) reportaron que no se observaban cambios significativos en los niveles de PCR con el uso de estradiol transdérmico por más de 12 meses, mientras que el uso de estrógenos equinos conjugados incrementaba la PCR en 48 y 64% a los 6 y 12 meses respectiva-

mente, con relación a los valores basales. En otros estudios, Post y col. (7) reportaron que el tratamiento con 1 mg de 17 β -estradiol micronizado de 3 meses a 1 año estaba asociado con aumento de la PCR en menopáusicas sanas, mientras que 50 mg de 17 β -estradiol transdérmico no produjo aumento.

No se conoce por qué la vía de administración de estrógenos afecta los niveles de PCR, la explicación puede involucrar las propiedades farmacocinéticas de las preparaciones hormonales. El tratamiento oral puede tener una biodisponibilidad variable y se necesitan altas dosis para lograr la eficacia terapéutica como resultado de los efectos del primer paso intestinal-hepático (26-28). Los estrógenos orales son absorbidos rápida y completamente en el tracto gastrointestinal debido a que son liposolubles, donde son dirigidos hacia la sangre portal y alcanzan el hígado en grandes concentraciones (29). La proteína C reactiva se produce en el hígado y el principal regulador de la síntesis son las citocinas inflamatorias, como la interleukina-6, factor de necrosis tumoral α e interleukina 1 (30). Pfeilschifter y col. (31) reportaron que la administración de estrógenos aumenta la actividad de las citocinas inflamatorias. Como la PCR es secretada por el hepatocito, el uso de estrógenos afecta los niveles de PCR, posiblemente debido al primer paso hepático. El posible papel en el riesgo cardiovascular de los estrógenos orales puede estar relacionado a su efecto al incrementar los niveles de PCR (32).

El estudio PEPI fue un estudio diseñado para determinar los efectos de las diferentes preparaciones hormonales en la posmenopausia sobre los factores de riesgo cardíacos. Comparado con el placebo, los estrógenos solos o en combinación con progesterona micronizada o el acetato de medroxiprogesterona aumentaron las concentraciones de PCR a los 12 y 36 meses de seguimiento (33). Los datos de esta investigación sugieren que la adición de progestina puede tener un papel protector parcial en contra de los efectos pro-inflamatorios de los estrógenos. El efecto anti-inflamatorio de la progesterona ha sido reportado con anterioridad (34-36), y se piensa que esta acción anti-inflamatoria es mediada por los receptores de progesterona. El aparente papel protector de la progesterona sobre el aumento de la PCR inducido por los estrógenos en este estudio apoya estos hechos. Se concluye que la administración oral de estradiol y acetato de noretisterona no produce aumento de los niveles de PCR en pacientes menopáusicas ooforectomizadas, lo cual podría contribuir al beneficio cardiovascular de las usuarias de la THR combinada

REFERENCIAS

1. Ridker P, Haughie P. Prospective studies of C-reactive protein as a risk factor for cardiovascular disease. *J Invest Med.* 1998; 46:391-395.
2. Fernández G. Proteína C reactiva en obstetricia. *Rev Obstet Ginecol*

- Venez. 1964; 24:717-722.
3. Strandberg T, Tilvis R. C-reactive protein, cardiovascular risk factors, and mortality in a prospective study in the elderly. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20:1057-1060.
 4. Ridker P, Buring J, Shih J, Matias M, Hennekens C. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation.* 1998; 98:731-733.
 5. Ridker P, Rifai N, Rose L, Buring J, Cook N. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002; 347:1557-1565.
 6. Pasceri V, Willerson J, Yeh E. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102:2165-2168.
 7. Post M, van der Mooren M, Stehouwer C. Effects of transdermal and oral oestrogen replacement therapy on C reactive protein levels in postmenopausal women: a randomised, placebo-controlled trial. *Thromb Haemost.* 2002; 88:605-610.
 8. Lowe G, Rumley A, Woodward M, Vessey M. C-reactive protein, idiopathic venous thromboembolism and hormone replacement therapy. *Thromb Haemost.* 2000; 84:730-731.
 9. Kamphuisen P, Eikenboom J, Vos H. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. *Thromb Haemost.* 1999; 81:680-683.
 10. Ridker P, Cushman M, Stampfer M, Tracy R, Hennekens C. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med.* 1997; 336:973-979.
 11. Hulley S, Grady D, Bush T. 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.
 12. Grodstein F, Stampfer M, Goldhaber S. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet.* 1996; 348:983-987.
 13. Liuzzo G, Biasucci L, Gallimore J. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994; 331:417-424.
 14. Reyna E, Torres M, Reyna N, Mejia J. Terapia hormonal reemplazo y niveles plasmáticos de homocisteína y proteína c reactiva. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2003; 63:95-100.
 15. Febres Balestrini F, Terán Dávila J. Medicina del climaterio y la menopausia. Caracas: Editorial Ateproca; 1999.
 16. Palacios A. Efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre la enfermedad vascular aterosclerótica. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. Medicina del climaterio y la menopausia. Caracas: Editorial Ateproca; 1999. pag 279-290.
 17. Writing Group for the Womens Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288:321-333.
 18. Ridker P, Hennekens C, Buring J, Rifai N. C-reactive protein and other markers in inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000; 342:836-843.
 19. Molina Vílchez R. Terapia de reemplazo hormonal para las posmenopáusicas después del ensayo WHI. *Rev Obst Ginecol Venez.* 2002; 62 (4): 229-233.
 20. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost.* 2001; 85:619-625.
 21. Van Baal W, Kenemans P, van der Mooren M, Kessel H, Emeis J, Stehouwer C. Increased C-reactive protein levels during short-term hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women. *Thromb Haemost.* 1999; 81:925-928.
 22. Walsh B, Paul S, Wild R, Dean R, Tracy R, Cox D, et al. The effects of hormone replacement therapy and raloxifene on C-reactive protein and homocysteine in healthy postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:214-218.
 23. Lowe G, Upton M, Rumley A, McConnachie A, St O'Reilly D, Watt G. Different effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on factor IX, APC resistance, t-PA, PAI and C-reactive protein. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 550-556.
 24. Modena M, Bursi F, Fantini G. Effects of hormone replacement therapy on C-reactive protein levels in healthy postmenopausal women: comparison between oral and transdermal administration of estrogen. *Am J Med.* 2002; 113:331-334.
 25. Decensi A, Omodei U, Robertson C. Effect of transdermal estradiol and oral conjugated estrogen on C-reactive protein in retinoid-placebo trial in healthy women. *Circulation.* 2002; 106:1224-1228.
 26. Zegura B, Keber I, Sebestjen M, Koenig W. Double blind, randomized study of estradiol replacement therapy on markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis. *Atherosclerosis.* 2003; 168:123-129.
 27. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z, Arbiq D, Mehrad B, Jialal I. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41:1358-1363.
 28. O'Connell M. Pharmacokinetic and pharmacologic variation between different estrogen products. *J Clin Pharmacol.* 1995; 35: 18S-24S.
 29. Steingold K, Matt D, DeZiegler D, Sealey J, Fratkin M, Reznikov S. Comparison of transdermal to oral estradiol administration on hormonal and hepatic parameters in women with premature ovarian failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991; 73:275-280.
 30. de Maat M, Pietersman A, Kofflard M, Sluiter W, Kluit C. Association of plasma fibrinogen levels with coronary artery disease, smoking and inflammatory markers. *Atherosclerosis.* 1996; 121:185-191.
 31. Pfeilschifter J, Köditz R, Pfohl M, Schatz H. Changes in proinflammatory cytokines activity after menopause. *Endocr Rev.* 2002; 23:90-119.
 32. Kiran H, Kiran G, Ekerbicer H, Guven A, Kilinc M. Effects of oestrogen replacement therapy on serum C-reactive protein levels in hysterectomized women. *Aus N Zeal J Obstet Gynaecol.* 2004; 44:131-134.
 33. Cushman M, Leugalt C, Barret-Connor E, Stefanick M, Kessler C, Judd H, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: The post-menopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation.* 1999; 100:717-722.
 34. Pannuti F, Martoni A, Murari G, De Sanctis R, Fruet F, Strocchi F: Analgesic activity of medroxyprogesterone acetate (MPA) in cancer patients: An anti-inflammatory mediated activity? *Int J Tissue React.* 1985; 7:505-508.
 35. Nakagawa H, Min K, Nanjo K, Tsurufuji S. Anti-inflammatory action of progesterone on carrageenin-induced inflammation in rats. *Jpn J Pharmacol.* 1979; 29:509-514.
 36. Tibbets T, Conneely O, O'Malley B. Progesterone via its receptor antagonizes the pro-inflammatory activity of estrogen in the mouse uterus. *Biol Reprod.* 1999; 60:1158-1165.

Correspondencia a: Dr. Eduardo Reyna-Villasmil, Hospital Central "Dr. Urquinaona" Final Av. El Milagro, Maracaibo, Estado Zulia - Venezuela. Cel: (0416) 260.52.33