

EFFECTOS DE LA TERAPIA HORMONAL SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNA C REACTIVA. *Revisión*

Elsy Velázquez-Maldonado

Profesor Titular de la Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Médico Endocrinólogo adscrito a la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

RESUMEN

La menopausia se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Estudios controlados de prevención primaria y secundaria indican que la TH oral combinada continua no reduce la morbi-mortalidad por ECV a pesar de su efecto beneficioso sobre las lipoproteínas y función endotelial, lo que sugiere que probablemente otros factores podrían contribuir al desarrollo de esta enfermedad. La actividad inflamatoria ha sido involucrada en la aterogénesis y su progresión. Los efectos de la terapia hormonal sobre los marcadores de inflamación dependen del tipo de estrógeno, dosis y vía de administración. Diversos estudios muestran que la TH oral convencional se asocia a un incremento de la respuesta inflamatoria, expresada por un aumento en la concentración de proteína C reactiva (PCR) mientras que la terapia transdérmica no tiene efecto sobre la misma. Este efecto es atenuado por dosis más bajas de estrógenos y es magnificado en mujeres diabéticas o con anomalía en la tolerancia a la glucosa, en las cuales, la TH se asocia con mayor frecuencia de eventos cardíacos. Los efectos de la tibolona sobre PCR son controversiales; algunos estudios muestran un aumento en su concentración mientras que otros no han demostrado ningún efecto. Los moduladores de receptores de estrógenos como tamoxifeno, raloxifeno y droloxifeno causan una disminución significativa en la concentración de PCR. Al prescribir TH se debería considerar la vía de administración estrogénica para minimizar los efectos adversos de la TH sobre la ECV, particularmente en mujeres con factores de riesgo. Estudios futuros adicionales a largo plazo con diferentes esquemas terapéuticos permitirán esclarecer el verdadero impacto de la TH sobre la ECV.

ABSTRACT

Menopause is associated with increased risk of cardiovascular disease (CVD). Both primary and secondary prevention controlled studies have failed to demonstrate a reduction of CVD despite beneficial effects on lipoprotein metabolism and endothelial function suggesting that other factors may contribute to this complication. Inflammatory activity has been involved in atherogenesis and arteriosclerosis progression. Hormonal therapy (HT) effects on inflammation markers depend on estrogen type, doses and route of administration. Several studies show that conventional combined oral HT is associated with an increased inflammatory response, which is expressed by an increased C reactive protein (CRP) concentration while transdermal therapy has a neutral effect. This abnormality is attenuated by using lower doses and it is amplified in diabetic women, which show a higher incidence of cardiovascular events. Tibolone has controversial effects on PCR; some studies report an increase in PCR levels while others report no effects. The selective estrogen receptor modulators such as tamoxifen, raloxifene and droloxifene cause a significant reduction of PCR levels. The route of estrogen administration should be considered at prescribing HT, particularly in women at high risk of CVD. Future long-term studies using different doses and routes of estrogen administration are required to make clear the real impact of estrogen therapy on cardiovascular disease.

Recibido: Enero 2005; Aceptado Marzo 2005.

Dirigir correspondencia a: Elsy Velázquez-Maldonado. Urb. La Mara. Calle 1 # 40. Mérida 5115A. Venezuela.

La menopausia se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca isquémica y cerebro vascular, las cuales, constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres post menopáusicas. Antes de la menopausia, las mujeres están protegidas de enfermedad cardiovascular y tromboembolismo debido a sus estrógenos circulantes. Esta protección se pierde después de la menopausia, después de la cual ocurren cambios lipídicos adversos y los niveles de diferentes factores de coagulación aumentan¹⁻³. Uno de los principales factores predisponentes de enfermedad cardiovascular (ECV) es el síndrome metabólico que incluye diversos marcadores de riesgo como la circunferencia abdominal, presión sanguínea, glucosa en ayunas, triglicéridos y otros lípidos, asociados a defectos en la coagulación y fibrinólisis⁴.

La terapia hormonal (TH) puede afectar muchos aspectos relevantes a la ECV, incluyendo función vasomotora, inflamación y hemostasis. Diversos estudios clínicos han demostrado que la TH tiene tanto efectos adversos como protectores. El efecto cardioprotector de los estrógenos se ha derivado de diversos estudios observacionales que han sugerido que la TH podría reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular, probablemente mediado por su efecto beneficioso sobre el metabolismo de las lipoproteínas y sobre la función endotelial⁵⁻⁶. Las evidencias indican que los estrógenos aumentan la producción de óxido nítrico a nivel endotelial y como consecuencia, favorecen la vasodilatación dependiente del endotelio a nivel periférico y coronaria^{5,6}. Sin embargo, tanto en los estudios de prevención secundaria (HERS: *Hormone Estrogen-Progestin Replacement Study*)⁷ como primaria⁸ se señala que la terapia oral continua combinada (EE/0,625 mg más acetato de medroxiprogesterona/2,5 mg) aumentan la frecuencia de eventos cardíacos y tromboembólicos, a pesar de la reducción significativa del colesterol total y de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y aumento del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL), lo que sugiere que probablemente otros factores podrían contribuir al desarrollo de estas complicaciones. Mecanismos inflamatorios han sido involucrados en el proceso de aterogénesis y su progresión con disrupción o ruptura de la placa ateromatosa⁹.

TH y Marcadores Inflamatorios

Marcadores inflamatorios circulantes como la proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6), asociados fuertemente con el riesgo de eventos cardiovasculares, parecen estar modulados por la

concentración de esteroides sexuales endógenos y la terapia hormonal. Particularmente importante es el hecho de que la IL-6 no solo aumenta la concentración de PCR sino que también aumenta el fibrinógeno, la viscosidad sanguínea, el número y actividad de las plaquetas y la actividad del eje hipotálamo-hipófisis adrenal. También se ha demostrado que concentraciones elevadas de PCR se asocian con resistencia a la insulina, hipertensión y obesidad central, factores estos que favorecen el desarrollo de enfermedad cardiovascular¹⁰. En el estudio WHI, fueron observados valores basales de IL-6 y PCR significativamente altos en 304 mujeres que desarrollaron eventos coronarios¹¹.

Independientemente del estado de la menopausia, la concentración de PCR esta relacionada con el aumento de la grasa corporal, particularmente, la grasa intraabdominal, y a una menor sensibilidad a la insulina¹². Sin embargo, después de la menopausia, además de la deficiencia hormonal, también se producen cambios metabólicos que favorecen una alteración de la composición corporal con mayor acumulación de grasa intraabdominal.

Los efectos de la terapia hormonal sobre los marcadores de riesgo cardiovascular dependen del tipo de estrógeno, dosis y ruta de administración. Se ha sugerido que la TH oral en mujeres posmenopáusicas se asocia a una incrementada respuesta inflamatoria que puede desencadenar eventos cardiovasculares agudos; diversos ensayos clínicos controlados y epidemiológicos indican que la terapia oral combinada (EE/0,625 mg; MP/2,5 mg) aumenta la concentración de PCR¹³⁻²³, lo cual ocurre principalmente durante los 3 primeros meses de tratamiento, alcanzando valores basales a los 12 meses²¹. Es importante señalar que una dosis mas baja de estrógenos (EC/0,3mg) no se asocia a un incremento de PCR mientras que, sus efectos sobre lipoproteínas, vasodilatación mediada por flujo, PAI-1¹⁹ y moléculas de adhesión²⁴, son comparables a los obtenidos con la dosis convencional. A pesar del aumento en la concentración de PCR, la administración de estrógenos orales disminuye la concentración de otros marcadores de inflamación (ICAM1, VCAM1 y E-selectina) lo que sugiere que el aumento de la PCR puede estar relacionado a una activación hepática metabólica y no a una respuesta de fase aguda²²⁻²³. Las concentraciones más altas de PCR se han observado en las usuarias de TH con mayor grado de obesidad visceral. Este efecto es magnificado en mujeres diabéticas o con anormalidad en la tolerancia a la glucosa, en las cuales, el uso de TH se asocia con mayor frecuencia de eventos cardíacos²⁵. Las estatinas pueden reducir

los efectos inflamatorios adversos inducidos por la TH²⁰. Similar a la PCR, IL-6 aumenta bajo la administración de estrógenos orales solos o en combinación con MP.

En relación a la terapia transdérmica, diversos estudios han coincidido en resultados que indican que esta vía de administración no se asocia a ningún cambio significativo en la concentración de PCR^{16,18,21,23}.

El efecto de los fitoestrógenos sobre la concentración de PCR, es mínimo; en estudio reciente se demostró que la administración de fenisteina no se asocia con un aumento de la PCR²⁶⁻²⁷.

La administración de progestágenos parece disminuir el efecto del estrógeno oral sobre la concentración de PCR^{14,17}.

La adición de progestágenos puede atenuar los efectos pro inflamatorios de los estrógenos, lo cual es independiente del tipo de progestágeno, sin embargo, la adición de noretisterona a pesar de asociarse con una mayor reducción de HDL, es más efectiva en reducir el efecto desfavorable de los estrógenos sobre la PCR¹⁴.

Los efectos de la tibolona son controversiales, algunos estudios muestran un aumento de la PCR bajo su administración¹³ mientras que en otros no se ha demostrado ningún efecto¹⁵.

Los moduladores selectivos de receptores de estrógenos como tamoxifeno,²⁸ raloxifeno²⁹ y droloxifeno³⁰ afectan favorable y significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares y su administración causa disminución significativa en la concentración de PCR.

CONCLUSIÓN

Si bien es cierto que los marcadores de inflamación se asocian con el desarrollo y complicación de la enfermedad cardiovascular, aun no se ha esclarecido si la inflamación modulada por estrógenos es un factor biológico importante, determinante de los eventos clínicos o si es un epifenómeno. A pesar de los efectos de la TH sobre los marcadores de inflamación, no hay evidencia definitiva de que un cambio en estos marcadores determine una modificación en el riesgo cardiovascular. Si se considera la PCR como un fuerte predictor de un pronóstico adverso cardiovascular en mujeres posmenopáusicas sanas, sería conveniente considerar la ruta de administración estrogénica para minimizar los efectos adversos de la TH sobre los eventos cardiovasculares. Se requieren estudios adicionales a largo plazo que demuestren que la TH pueda modificar la incidencia de eventos cardiovasculares.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sposito A, Mansur A, Maranhao T, Martinez T, Aldrighi T, Ramires J. Triglyceride and lipoprotein (a) are markers of coronary artery disease severity among postmenopausal women. *Maturitas* 2001;39:203-208.
2. Woodward M, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, Lowe GDO. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol* 1999;104:246-257.
3. Mijatovic M, van der Mooren MJ, Stehouwwer CD, Netelenbos JC, Kenemans P. Postmenopausal hormone replacement, risk estimators for coronary artery disease and cardiovascular protection. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:130-144.
4. Reaven GM. The metabolic syndrome: Requiescat in Pace. *Clin Chim* 2005;51:931-937
5. Lieberman Ehm Gerhard MD, Uehata A, Walsh BW, Selwin AP, Ganz P, Yeung AC, Creasman W. Estrogen improves endothelium-dependent, flow mediated vasodilatation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994;121:936-941.
6. Herrington DM, Braden GA, Williams JK, Morgan TM. Endothelial dependent coronary vasomotor responsiveness in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy. *Am J Cardiol* 1194; 73:951-952.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention or coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605-613.
8. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;321-333.
9. Padró T, Mendieta C, Badimon L. Inflammation and atherosclerosis. *Hypertension* 2005;22:173-182.
10. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?. *Atherosclerosis* 2000;148:209-214.
11. Pradham AD, Manson JE, Rossouw J, Siscovick D, Mouton C, Rifai N, Wallace R, Jackson R, Pettinger M, Riddker PM. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:980-987.
12. Sites CK, Toth MJ, Cushman M, L'Hommedieu GD, Tchernof A, Tracy RP, Poehlman E. Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. *Fertil Steril* 2002;77:128-135.
13. Barnes JF, Farsi E, Rankin M, Hart DM. Effects of two continuous hormone therapy regimens on C-reactive protein and homocysteine. *Menopause* 2005;12:92-98.

14. Kwok S, Selby PL, McElduff P, Laing I, Mackness B, Macness MI, Prais H, Morgan J, Yates AP, Durrington PN, Sci FM. Progestogens of varying androgenicity and cardiovascular risk factors in postmenopausal women receiving oestrogen replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:760-767.
15. Koh KK, Ahn JY, Jin DK, Yoon BK, Kim HS, Kang WC, Han SH, Choi IS, Shin EK. Significant differential effects of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in postmenopausal women: a randomized, double-blind placebo-controlled, crossover study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1889-1894.
16. Bukowska H, Stanosz S, Zochowska E, Millo B, Sieja K, Chelstowski K, Naruszewicz M. Does the type of hormone replacement therapy affect lipoprotein (a), homocystein, and C-reactive protein level in postmenopausal women?. *Metabolism* 2005;54:72-78.
17. Rossi R, Bursi S, Veronesi B, Cagnacci A, Modena MG. Effects of progestins on estrogen-induced in C-reactive protein in postmenopausal women. *Maturitas* 2004;49:315-320.
18. Ropponen A, Aittomaki K, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Levels of C-reactive protein and transdermal estradiol in postmenopausal women with and without a history of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:142-146.
19. Koh KK, Shin MS, Sakuma I, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Kim DS, Han SH, Chung WJ, Shin EK. Effect of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1516-1521.
20. Sbarouni E, Kyriakides ZS, Kremastinos DT. Effect of simvastatin on serum C-reactive protein during hormone replacement therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:217-218.
21. Yilmazer M, Fenkci V, Sonmezer M, Aktepe O, Altindis M, Kurtay G. Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2003;46:245-253.
22. Silvestri A, Gebara O, Vitale C, Wajngarten M, Leonardo F, Ramires JA, Fini M, Mercuro G, Rosano GM. Increased levels of C-reactive protein after oral replacement therapy may be not be related to an increased inflammatory response. *Circulation* 2003;107:3165-3169.
23. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z, Arbique D, Mehrad B, Jialal I, Donald W. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1358-1363.
24. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:571-576
25. Howard Bv, Hsia J, Ouyang P, Van Voorhees L, Lindsay J, Silverman A, Alderman EL, Tripputi M, Waters DD. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. *Circulation* 2004;110:201-206.
26. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Cancellieri F, Crisafulli A, Squadrito F. The effect of the phytoestrogen genistein and hormone replacement therapy on homocysteine and C-reactive protein level in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:474-477.
27. Nikander E, Metsa-Heikkila M, Tiitinen A, Ylikorkala O. Evidence of a lack of effect of a phytoestrogen regimen on the levels of C-reactive protein, E-selectin, and nitrate in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5180-5185.
28. Bonanni B, Johansson H, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, Sandri MT, Mariette F, Lien EA, Decensi A. Effect of tamoxifen at low doses on ultrasensitive C-reactive protein in healthy women. *J Thromb Haemostat* 2003;2149-2152.
29. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson P, Cox P, Hosszowski K, Rautaharju P, Harper K, the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) Investigators. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-857
30. Herrington DM, Brosnihan K, Pusser B, Seely EW, Ridker PM, Rifai N, MacLean DB. Differential effects of E and droloxifene on C-reactive protein and other markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4216-4222.

Agradecimiento: CDCHT proyecto M-710-01-EM