

# La combinación estradiol-acetato de noretisterona sobre los niveles del tromboxano B<sub>2</sub> en mujeres posmenopáusicas

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil, Marielys Torres-Montilla, Lic. Nadia Reyna-Villasmil, Lic. Jorly Mejías-Montilla

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

## RESUMEN

**Objetivo:** Investigar los niveles plasmáticos de tromboxano B<sub>2</sub> en las mujeres posmenopáusicas antes y después de la administración de estradiol-acetato de noretisterona y compararlos con los niveles de mujeres premenopáusicas.

**Método:** Se seleccionaron 30 pacientes posmenopáusicas con un índice de masa corporal inferior de 30 kg/m<sup>2</sup>, y 22 mujeres premenopáusicas. Las mujeres posmenopáusicas fueron tratadas con 2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona diario por 6 meses, y fue en la fase folicular del ciclo artificial de la terapia hormonal de reemplazo al momento de la toma de la muestra. El tromboxano B<sub>2</sub> (producto final del tromboxano A<sub>2</sub>) se analizó usando una prueba de radioinmunoensayo.

**Resultados:** Los niveles plasmáticos de tromboxano B<sub>2</sub> fueron los siguientes: 198 ± 83,2 pg/mL en las mujeres premenopáusicas 1 215 ± 153,8 pg/mL en las mujeres posmenopáusicas antes del tratamiento y 711 ± 99,1 pg/mL en las posmenopáusicas después del tratamiento. El tratamiento por 6 meses con estradiol-acetato de noretisterona produjo una disminución estadísticamente significativa en el tromboxano B<sub>2</sub> en mujeres posmenopáusicas (p < 0,01). La diferencia fue estadísticamente significativa cuando se comparó a las mujeres posmenopáusicas con las premenopáusicas tanto antes como después del tratamiento.

**Conclusiones:** Existe un aumento en la producción de tromboxano B<sub>2</sub> en mujeres posmenopáusicas, lo cual probablemente refleja el incremento del estrés oxidativo visto en la posmenopausia. Después de 6 meses de tratamiento diario con la combinación estradiol-acetato de noretisterona disminuyen los niveles de tromboxano B<sub>2</sub> plasmático.

**Palabras clave:** Tromboxano. Posmenopausia. Terapia hormonal de reemplazo

## SUMMARY

**Objective:** To investigate plasma thromboxane B<sub>2</sub> levels in postmenopausal women before and after administration of estradiol-noretisterone acetate and to compare with the levels of premenopausal women.

**Method:** 30 postmenopausal patients were selected with a body mass index less than 30 kg/m<sup>2</sup>, and 22 premenopausal women. Postmenopausal women were treated with 2 mg of estradiol and 1 mg of noretisterone acetate daily during 6 months, and were in their follicular phase of artificial hormone replacement therapy cycle the time of sampling. Tromboxane B<sub>2</sub> (final product of tromboxane A<sub>2</sub>) was analyzed using a radioimmunoassay test.

**Setting:** TxB<sub>2</sub> plasma levels were as follows 198 ± 83.2 pg/mL in premenopausal women, 1 215 ± 153.8 pg/mL in postmenopausal women before treatment and 711 ± 99.1 pg/mL in postmenopausal women after treatment. 6 months treatment with estradiol-noretisterone acetate led to a statically significant reduction of thomboxane B<sub>2</sub> in postmenopausal women (p < 0.01). Difference was also significant when postmenopausal women were compared with premenopausal women both before and alter treatment.

**Conclusions:** There is an increased production of thomboxane B<sub>2</sub> in postmenopausal women, which probably reflects the increase of oxidative stress seen in menopause. After 6 months of daily treatment with estradiol-noretisterone acetate combination decreased plasma thomboxane B<sub>2</sub>.

**Key words:** Thromboxane. Menopause. Hormone replacement therapy.

## INTRODUCCIÓN

La incidencia de enfermedades cardiovasculares en las mujeres premenopáusicas es más baja que en

Recibido: 30-07-02

Aceptado para publicación: 30-11-02

los hombres, mientras que las mujeres posmenopáusicas tienen una incidencia similar a los hombres de su misma edad. Se ha sugerido que esto es debido a la deficiencia de estrógenos. Aunque parece controversial, la terapia hormonal de reemplazo (THR), y especialmente los estrógenos, pueden tener algún efecto benéfico sobre la aterosclerosis (la causa subyacente de enfermedad cardiovascular) (1), pero el mecanismo de acción exacto todavía es desconocido. Los estrógenos mejoran los lípidos plasmáticos (1-3), evita que la susceptibilidad de la lipoproteína de baja densidad (LDL), sufra modificaciones oxidativas. Los estrógenos disminuyen el nivel plasmático de peróxidos lipídicos, los cuales juegan un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis (2,4). Junto con la disminución de los peróxidos lipídicos, los estrógenos pueden influir en forma positiva todos los pasos de la formación de la placa aterosclerótica (acumulación de colesterol en la pared arterial, proliferación del músculo liso arterial, agregación plaquetaria y vasoconstricción).

Existen muchas sustancias vasoconstrictoras derivadas del endotelio (tromboxano, endotelina, interleukina- 1) y sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico, prostaciclina) que regulan la presión sanguínea local, mantienen la fluidez de la sangre y la dilatación de los vasos periféricos (5). El daño al endotelio puede alterar el balance protector de estas sustancias vasoactivas, resultando en estrés oxidativo y aterosclerosis. El incremento de estrés oxidativo y la producción de peróxidos lipídicos puede inducir a la síntesis de prostaglandina H, llevando a un incremento de la síntesis de tromboxano (6-8), el cual potencia los efectos vasoconstrictores y proagregantes. Se ha reportado que existe incremento en la producción de tromboxano en la posmenopausia (9) y que la THR, la cual disminuye la síntesis de tromboxano (10,11) disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular (12).

Hasta el momento, no se conocen los efectos de la combinación estradiol-acetato de noretisterona sobre la producción de tromboxano en la mujer posmenopáusicas. El objetivo de este estudio es investigar los niveles plasmáticos de tromboxano B<sub>2</sub> (TxB<sub>2</sub>) (el producto estable de metabolismo del TxA<sub>2</sub>) en las mujeres menopáusicas antes y después de la administración de estradiol-acetato de noretisterona y compararlos con los niveles de mujeres premenopáusicas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Treinta pacientes posmenopáusicas con un índice de masa corporal (IMC = peso por talla<sup>2</sup>) inferior de 30 kg/m<sup>2</sup> y 22 mujeres premenopáusicas (controles) en período reproductivo fueron seleccionadas para el estudio. Las mujeres posmenopáusicas se seleccionaron de acuerdo a los siguientes criterios: 1. posmenopausia natural, por lo menos 12 meses antes de la inclusión en el estudio; 2. que no consumieran drogas esteroideas; y 3. sin historia de tumores malignos de mamas o genitales, enfermedades hepáticas, renales, vasculares o endocrinas. Las mujeres premenopáusicas eran multíparas, no consumían anticonceptivos orales y estaban en la fase folicular del ciclo menstrual al momento de la toma de la muestra. No presentaron signos de deficiencia estrogénica ni tenían enfermedades hepáticas, renales, vasculares o endocrinas. Las pacientes no tomaban ningún tipo de medicamentos, en particular inhibidores de la ciclooxigenasa, durante los 10 días previos a la toma de la muestra.

Las participantes eran no fumadoras, no tomaban alcohol y tenían una dieta sin restricciones. Las mujeres posmenopáusicas fueron tratadas con 2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona diario por 6 meses, y fue en la fase folicular del ciclo artificial de la THR al momento de la toma de la muestra. Se tomaron muestras de sangre venosa, después de ayuno nocturno y se almacenaron por 10 horas en edetato disódico de calcio (EDTA). Posteriormente se centrifugaron las muestras a 1 000 g por 10 minutos para remover el plasma y se almacenaron en frío en espera del análisis. El TxB<sub>2</sub> se analizó usando una prueba de radioinmunoensayo. La reactividad cruzada con otras prostaglandinas fue: PGF<sub>1a</sub> < 10 %; PGF<sub>2a</sub> < 0,4 %; PGE<sub>1</sub> < 0,03 %; PGE<sub>2</sub> < 0,3 %; PGA<sub>2</sub> < 0,3 %; 6-cetoprostaglandina F<sub>1a</sub> < 0,15%; y PGD<sub>2</sub> < 2,5 %. El coeficiente de variación intraensayo e interensayo fue 5,2 % y 11,5 %, respectivamente.

El análisis estadístico se realizó con la prueba t de Student para datos pareados y no pareados y la prueba de correlación de Pearson. Todos los valores se presentan como promedio y desviación estándar.

## RESULTADOS

La edad promedio de las pacientes posmenopáusicas fue 51,6 ± 2,9 (rango 45-55 años); la edad de aparición de la menopausia 44,6 ± 2,1 (rango 37-54 años) y el tiempo desde la menopausia

45,7 ± 18,4 (rango 12-168 meses). La edad promedio de las pacientes premenopáusicas fue 34 ± 3,7 (19-38 años),

La presión sanguínea sistólica de las mujeres posmenopáusicas al inicio y después de 6 meses de tratamiento con la combinación estradiol-acetato de noretisterona fue 148,1 ± 11,2 y 140,7 ± 8,9 mmHg, respectivamente. La presión sanguínea diastólica fue 84,5 ± 5,1 y 77,7 ± 6,1, respectivamente. La frecuencia cardíaca 81,4 ± 11,8 y 83,1 ± 8,7 latidos por minuto, respectivamente.

Los niveles plasmáticos de TxB<sub>2</sub> fueron los siguientes: 198 ± 83,2 pg/mL en las mujeres premenopáusicas (n = 22), 1 215 ± 153,8 pg/mL en las posmenopáusicas (n = 30) antes del tratamiento y 711 ± 99,1 pg/mL después del tratamiento.

El tratamiento por 6 meses con estradiol-acetato de noretisterona produjo una disminución estadísticamente significativa en el TxB<sub>2</sub> de las mujeres posmenopáusicas (p < 0,01). La diferencia también fue estadísticamente significativa cuando se comparó a las posmenopáusicas con las premenopáusicas tanto antes como después del tratamiento. No existe correlación entre los niveles plasmáticos de TxB<sub>2</sub> y la presión sanguínea o la frecuencia cardíaca.

## DISCUSIÓN

Como se observa en los resultados, las mujeres posmenopáusicas tienen aumento en los niveles plasmáticos de TxB<sub>2</sub> comparado con las mujeres premenopáusicas, y 6 meses de tratamiento con la combinación estradiol-acetato de noretisterona induce una disminución parcial de niveles. Un estudio previo de Faker y col. (9) demostró que los niveles urinarios de TxB<sub>2</sub> de la mujer posmenopáusica son mayores que en mujeres que ovulan. Una explicación para el incremento, visto en los estudios de Canbaz y col. (13) y de Faker y col. (9) puede ser un incremento en el estrés oxidativo y la peroxidación lipídica en posmenopáusicas y mayores. Se ha observado un incremento en los niveles de peroxidación lipídica en el suero de mujeres sometidas a ooforectomía bilateral (4). Los peróxidos lipídicos pueden estimular la síntesis de la prostaglandina H para incrementar la síntesis de tromboxano (6,8). Otro posible mecanismo para el incremento del TxB<sub>2</sub>, visto en mujeres posmenopáusicas puede ser la elevación en la producción de endotelina-1 y óxido nítrico por el endotelio y alteración del balance entre las dos sustancias vasoactivas. La endotelina-1 (vasoconstrictora)

causa agregación de las plaquetas y, por ese mecanismo libera TxB<sub>2</sub> y eleva los peróxidos lipídicos en el plasma.

La combinación estradiol-acetato de noretisterona parece ser tan eficaz como otras formas de THR sobre los síntomas climatéricos (12). Esta causa una reducción en algunos parámetros lipídicos como las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y los triglicéridos (14,15). Los estrógenos tienen capacidad de inducir vasodilatación periférica y producir un efecto directo sobre la reactividad vascular, incrementando el flujo sanguíneo periférico (12). La disminución de la producción de TxB<sub>2</sub> observados en las mujeres posmenopáusicas después del tratamiento con estradiol-acetato de noretisterona puede ser un posible mecanismo para explicar su efecto vasodilatador periférico. Se ha reportado que la THR y especialmente los estrógenos, disminuyen la producción de TxB<sub>2</sub>, y endotelina-1 (vasoconstrictores), e incrementa la producción de vasodilatadores como prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) y óxido nítrico (10,11,16,17).

En efecto, es aceptado universalmente que la THR a través de su efecto sobre los lípidos séricos, pared de los vasos sanguíneos y algunos factores fibrinolíticos, juega un papel importante en la reducción de la mortalidad cardiovascular. Varios estudios sugieren que la THR debe usarse en la prevención del infarto del miocardio en mujeres con enfermedad cardíaca y cardiovascular preexistente (1). En este grupo de pacientes se ha propuesto que la inflamación y algunos cambios en los factores sanguíneos, revelados por el aumento de la proteína C reactiva, son secundarios al tratamiento con estrógenos, o estrógenos-progesterona pueden estar asociados con un incremento en el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica. Sin embargo, el mismo autor concluye que esa hipótesis aún no ha sido probada. También postula que los estrógenos solos, o en combinación con progesterona, pueden ser útiles para la prevención del evento primario en mujeres que tienen alto riesgo (1). Estudios en monos dan evidencia que la THR no altera el tamaño de la placa aterosclerótica, pero incrementa la luz de las arterias coronarias, mejora la respuesta dilatadora y el flujo cardíaco de reserva (18).

Los datos clínicos sobre pacientes con enfermedad establecida revelaron que la mortalidad disminuye de 35 % a 80 % (19,20). En otro estudio, la supervivencia de las pacientes posterior a una angioplastia fue 98 % y 95 %, respectivamente, a los

4 y 7 años en el grupo de estrógeno versus 90 % y 78 % en el grupo de no usuarias (21). En un estudio similar en 1 091 mujeres después de cirugía de derivación coronaria las usuarias de estrógenos tenían una mejoría en la sobrevivida a los 5 y 10 años (98,8 % versus 80,7% y 69 % versus 46,3 %, respectivamente) (22).

En conclusión, existe un incremento en la producción de  $\text{TxB}_2$  en mujeres posmenopáusicas, lo cual probablemente refleja el incremento del estrés oxidativo visto en la posmenopausia. Después de 6 meses de tratamiento diario con la combinación estradiol-acetato de noretisterona disminuyen los niveles de  $\text{TxB}_2$  plasmático. La disminución en la producción de  $\text{TxB}_2$  puede ser un mecanismo benéfico para las mejoras cardiovasculares producidas por la THR.

#### REFERENCIAS

- Kuller L. Hormone replacement therapy and coronary heart disease. *Med Clin North Am* 2000;84:181-198.
- Wakatsuki A, Ikenoue N, Sagara Y. Effects of estrogen on susceptibility to oxidation of low density and high-density lipoprotein in postmenopausal women. *Maturitas* 1998;28:229-234.
- Weintarub M, Grosskopf I, Carach G, Eckstein N, Rubinstein A. Hormone replacement therapy enhances postprandial lipid metabolism in postmenopausal women. *Metabolism* 1999;49:1193-1196.
- Yagi K. Female hormones act as natural antioxidants-a survey of our research. *Acta Biochim Pol* 1999;44:701-709.
- Vane J, Anggard E, Botting R. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
- Hemler M, Cook H, Lands W. Prostaglandins synthesis can be triggered by lipid peroxides. *Arch Biochem Biophys* 1979;193:340-345.
- Kulmacz R, Lands W. Requirements for hydroperoxide by the cyclooxygenase and peroxidase activities of prostaglandin H synthase. *Prostaglandins* 1983;25:531-540.
- Walsh S, Wang Y, Jesse R. Peroxide induces vasoconstriction in the human placenta by stimulating thromboxane. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1007-1012.
- Faker K, Schweer H, Vollandt R, Nassr N, Nagel U, Seyberth H, et al. Measurements of urinary prostaglandins in young ovulatory women during the menstrual cycle and in postmenopausal women. *Prostaglandins* 1997;54:655-664.
- Schegel W, Muller H, Ebert C, Dane W, Schneider H. Estrogen substitution: Effects on lipid, eicosanoid and collagen metabolism in menopause. *Zentrabi Gynecol* 1994;116:179-184.
- Mattunen M, Pyrhonen S, Tiitinen A, Viinikka L, Ylikorkala O. Effect of antiestrogen regimen on prostacyclin and thromboxane A in postmenopausal patients with breast cancer: Evidence of significance of hypertension, smoking or previous use of estrogen therapy. *Prostaglandins* 1996;53:317-326.
- Alberazzi P, Di Micco R, Zanardi E. Estrogens. A review. *Maturitas* 1997;30:295-305.
- Canbaz M, Vural P, Akgül C. Effects of estradiol on thromboxane B levels in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 2002;53:13-15.
- Sanada M. The effect of hormone replacement therapy on metabolism of lipoprotein remnants in postmenopausal women. *Maturitas* 2000;34:75-82.
- Castelo-Branco C, Casals E, Figueras F, Sanjuan A, Vicente J, Balash J, et al. Two-year prospective and comparative study on the effects of estrogen on lipid pattern, behavior of apolipoprotein A1 and B. *Menopause* 1999;6:92-97.
- Mikolla T, Ranta V, Orpana A, Viinikka L, Ylikorkala O. Hormone replacement therapy modifies the capacity of plasma and serum to regulate prostacyclin and endothelin-1 production in human vascular endothelial cells. *Fertil Steril* 1996;66:389-393.
- Best P, Berger P, Miller V, Lerman A. The effect of estrogen replacement therapy on plasma nitric oxide and endothelin levels in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1998;128:285-288.
- Williams J, Anthony M, Honore E, Herrington D, Morgan T, Register T, et al. Regression of atherosclerosis in female monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:827-836.
- Henderson B, Paganini-Hill A, Ross R. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75-78.
- Bush T, Barret-Connor E, Cowan L, Criquill M. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987;75:1102-1109.
- Kim S, O'Keffe J, Ligan R, Giorgi L. Estrogen improves long term outcome after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;92:674-684.
- Sullivan J, El Zeky F, Van der Zwang R, Ramanathu K. Estrogen replacement therapy after coronary artery bypass surgery: Effects on survival. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:49.

Correspondencia a:  
Hospital Central "Dr. Urquinaona"  
Final Av. El Milagro.  
Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela.  
Teléfono: 0414-6190537.  
E-mail: sippenbauch@medscape.com