

22

1121724



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

EFFECTO DE LA TERAPIA ESTROGENICA DE REEMPLAZO SOBRE LOS NIVELES SERICOS DEL COMPLEMENTO EN LA MUJER POSMENOPAUSICA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA

OLIVIA CAMACHO BUSTILLO

TUTOR: M. EN C. JUAN CARLOS MARTINEZ CHEQUER

SERVICIO DE GINECOLOGIA ENDOCRINA. UNIDAD DE INVESTIGACION MEDICA EN MEDICINA REPRODUCTIVA

HOSPITAL DE GINECOOBSTETRICIA "LUIS CASTELAZO AYALA" INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

MEXICO, D. F.

1998

266086

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Agradecimientos

Al Dr. Juan Carlos Martínez Chequer, por su incondicional apoyo y motivación

Al Dr. Konstantino Tserotas Apostolakis

Al Dr. Sebastian Carranza Lira

Al QFB Alfredo Sepulveda Hernandez

A DIOS

A MIS PAPAS, GRACIAS
A USTEDES AHORA
ESTOY AQUI

A MI FAMILIA

A MIS AMIGOS

OLIVIA

INDICE

	página
RESUMEN	2
INTRODUCCION.....	3
MATERIAL Y METODOS.....	7
RESULTADOS.....	8
DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	9
TABLAS Y GRAFICAS.....	11
BIBLIOGRAFIA.....	14

RESUMEN

La respuesta inmune y en sí el sistema del complemento ha mostrado su participación en numerosas interacciones con otros componentes y receptores del mismo así como en procesos inmunoreguladores que culminan en una respuesta inflamatoria del organismo. Existen evidencias clínicas que indican que durante la posmenopausia algunos procesos infecciosos tienden a ser de mayor magnitud y gravedad en comparación con los que se suscitan en etapas de la vida donde no existe una deficiencia del funcionamiento ovárico. Por lo que el objetivo del presente trabajo fue evaluar el efecto de la terapia estrogénica de reemplazo sobre los niveles séricos del complemento en la posmenopausia.

Se estudiaron pacientes posmenopáusicas a quienes se les midió los niveles séricos de C3 y C4, previamente y posterior al tratamiento con estrógenos conjugados a una dosis de 0.625 mg diarios, durante tres meses. Al compararse los valores del complemento antes y después de la terapia estrogénica de reemplazo (TER) se obtuvieron los siguientes resultados: en lo referente a C3 se apreció un incremento estadísticamente significativo al comparar los valores iniciales con los posteriores ($p < 0.009$), en tanto que para los valores de C4 no se apreció diferencia alguna. Por lo anterior se concluye que la vía alterna del complemento se modifica ya que se incrementan los valores de C3 por efecto de la TER, mas no así la vía clásica lo que nos permite suponer que la TER mejora el potencial del sistema inmune ante procesos infecciosos.

INTRODUCCION

Históricamente, inmunidad significaba protección frente a la enfermedad y más específicamente frente a las enfermedades infecciosas. Las células y moléculas responsables de la inmunidad constituyen el **sistema inmunitario**, y su respuesta colectiva y coordinada frente a la introducción de sustancias extrañas es la **respuesta inmunitaria(1)**.

Los individuos sanos se protegen a sí mismos contra los microorganismos por medio de diferentes mecanismos como son:

- I) **Inmunidad natural:** Incluyen barreras físicas, células fagocíticas y eosinófilos de la sangre y los tejidos, un tipo de linfocitos llamados “natural killers” (NK), y varias moléculas transportadoras que participan en la defensa del individuo frente a un ambiente potencialmente hostil que constituyen el **sistema del complemento**. Están presentes antes de la exposición a moléculas extrañas, no aumentan por la exposición, y no discriminan entre la mayor parte de las sustancias extrañas.
- II) **Inmunidad adquirida o específica:** Son mecanismos de defensa inducidos o estimulados por la exposición a sustancias extrañas (*antígenos*), son altamente específicos para distintas macromoléculas y aumentan en magnitud y capacidad defensiva con cada exposición sucesiva a una macromolécula en particular. Existen dos tipos de esta inmunidad:
 1. **Inmunidad celular.** Mediada por células llamadas linfocitos T.
 2. **Inmunidad humoral.** Mediada por moléculas de la sangre responsables del reconocimiento específico y de la eliminación de antígenos: son llamadas anticuerpos(2).

Los anticuerpos también activan un sistema de proteínas plasmáticas llamado **complemento** que participa en la lisis y fagocitosis de los microorganismos(2).

El sistema del complemento consta de once proteínas conectadas a nivel funcional que interactúan entre sí de forma muy controlada para proporcionar muchas de las funciones efectoras de la inmunidad humoral y de la inflamación(3).

Sus principales funciones biológicas son las siguientes:

1. **Mediana la lisis celular.**
2. **Oponización** de microorganismos y partículas extrañas.
3. **Activación de la inflamación**
4. Inactivación de los **complejos inmunitarios.**

Las proteínas del sistema del complemento están presentes siempre en la sangre, pero están inactivas o tienen sólo un nivel muy bajo de activación espontánea en la circulación. La activación del sistema del complemento se produce normalmente en ciertos puntos localizados. El proceso de activación secuencial es una cascada proteolítica que permite una enorme amplificación, ya que cada molécula de enzima activada en un paso puede generar múltiples enzimas activadas o fragmentos activos en el siguiente paso, dicha secuencia de activación se da a través de dos vías:

La **vía clásica** o intrínseca, iniciada por los complejos antígeno-anticuerpo donde participa el complemento como un mecanismo efector importante de la inmunidad humoral específica, y la **vía alternativa** o extrínseca en la que algunos componentes del complemento se activan directamente al unirse a las superficies de microorganismos infecciosos, de esta manera el complemento también participa en la inmunidad natural.

En la vía clásica todos los componentes son activados comenzando por C1, que está constituido por tres proteínas C1q, C1r y C1s, continuando con el C4, 2, 3, 5, 6, 7, 8 y 9. En la vía alterna C1, C4 y C2 son omitidos y la activación comienza con C3.

C3 contiene dos subunidades polipeptídicas: una cadena alfa de PM 110 000 y una beta de PM 70 000 daltons, puede ser activado por C4b (C3 convertasa) en la vía clásica y por el activador de C3 properdina B o tripsina en la vía alterna. La síntesis de C3 tiene lugar en las células del parénquima hepático y comienza a las 8 semanas de gestación. Los niveles de C3 en suero de cordón son $\frac{1}{2}$ a $\frac{3}{4}$ del valor adulto y alcanza los valores normales a los tres meses de edad. El rango de niveles normales en adultos va de 101 a 186mg/dL. Aparecen niveles disminuidos de C3 en aquellas condiciones en la que está reducida la actividad hemolítica del complemento como en el lupus eritematoso sistémico

(LES), glomerulonefritis, alteraciones en los inmunocomplejos y enfermedades hepáticas. Mientras que niveles aumentados de C3 se asocian a una amplia variedad de patologías inflamatorias y necróticas como parte de la fase aguda de la respuesta de las proteínas del plasma.

C4 contiene un PM de 240 000 daltons, se fija a la superficie del eritrocito y participa en posteriores activaciones del complemento(3).

Ontogénicamente la mayoría de los factores del sistema del complemento son sintetizados tempranamente en la vida fetal, C4 es sintetizado por los macrófagos en los órganos primarios. Los niveles de C4 en suero de cordón son aproximadamente $\frac{1}{2}$ a $\frac{3}{4}$ de los valores adultos y alcanzan el nivel normal a los tres meses de edad, los valores normales en adultos varían entre 16 a 47 mg/dL. Niveles disminuidos se asocian con la actividad de la vía intrínseca como en los casos de: edema angioneurótico hereditario, glomerulonefritis aguda, enfermedades hepáticas crónicas, crioglobulinemia, LES y artritis reumatoide. Los niveles aumentados se asocian con una amplia variedad de patologías que involucran inflamación y necrosis como parte de la fase aguda de la respuesta de las proteínas(4).

Por otra parte, en lo referente al climaterio y más específicamente, a la posmenopausia, existen evidencias clínicas que indican que durante esta etapa algunos procesos infecciosos tienden a ser de mayor magnitud y gravedad a comparación de los que ocurren previamente a esta etapa, tal es el caso de la enfermedad inflamatoria pélvica(2,4). La respuesta inmune, y en sí el C3 sérico ha mostrado su participación en numerosas interacciones con otros componentes y receptores del complemento que culminan en una defensa inflamatoria del individuo y procesos inmunoreguladores, sin embargo el rol del complemento en la reproducción humana todavía debe ser definido(5). Existe poca información al respecto, y algunos estudios realizados se han hecho únicamente durante el embarazo. Hay información publicada en estudios in vitro que muestran que hormonas como las endorfinas, hormona adrenocorticotropa, tirotropina, hormona del crecimiento, glucocorticoides, gonadotropinas, y muchas otras modulan la

respuesta inmune. De interés en este campo son los datos que muestran claramente una dicotomía de la respuesta inmune dependiendo de la concentración de la hormona utilizada(6,7).

Toda vez que no cabe duda acerca de los múltiples beneficios que reciben las mujeres climatéricas por efecto de la terapia hormonal de reemplazo (THR), actualmente se incorporan día con día muchas pacientes a alguna forma específica de tratamiento hormonal sustitutivo en prácticamente el mundo entero(8). Existen diferentes esquemas de THR, mismos que a pesar de sus particularidades, comprenden en esencia la asociación de estrógenos y progestágenos como THR en mujeres con presencia de útero y, solamente la administración de estrógenos a pacientes con ausencia del mismo(9). Los estrógenos conjugados de origen equino (EEC) a la dosis de 0.625mg, se han utilizado ampliamente desde hace ya varias décadas y su persistencia radica en las enormes ventajas que ofrecen a las pacientes durante esta etapa, principalmente en la prevención de enfermedades cardiovasculares, la reducción de fracturas osteoporóticas y el mejoramiento en la calidad de vida(10).

Ya que el sistema inmune en la posmenopausia ha sido poco estudiado y existen evidencias clínicas que indican que la supresión hormonal en esta etapa condiciona procesos infecciosos severos como es el caso de la enfermedad inflamatoria pélvica, que durante esta etapa habitualmente cursa con manifestaciones clínicas mas graves p. ej. mayor frecuencia de abscesos pélvicos (11,12), en contraparte con lo que sucede en las mujeres con adecuado funcionamiento ovárico en las que dichas manifestaciones difícilmente lo son. El objetivo de este trabajo fue evaluar el efecto de la TER sobre los niveles séricos del complemento en la posmenopausia.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, la Consulta Externa del Servicio de Ginecología Endocrina y el Laboratorio Clínico del Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de México.

Se estudiaron 19 pacientes posmenopáusicas a quienes se diagnosticó síndrome climatérico, que fueran mayores de 40 años y que tuvieran el antecedente de histerectomía, el estudio se realizó durante el periodo de marzo a septiembre de 1997.

No se incluyeron pacientes con alguna contraindicación para recibir TER, enfermedades concomitantes ni las que recibieron algún tratamiento hormonal en los 6 meses previos a la inclusión en este estudio.

Se definió como climaterio cuando se encontraron valores séricos de FSH y LH mayores a 40mUI/mL y E2 menor a 50 pg/mL.

Todas las pacientes recibieron TER con EEC a dosis de 0.625 mg por vía oral diariamente, en forma ininterrumpida durante un periodo de 3 meses. El día previo al inicio de la TER se tomaron 10 mL de sangre de la vena radial, en ayuno, se dejó coagular y se centrifugó por 15 min. a 900 rpm para obtener por lo menos 0.5 ml de suero sin hemolizar y libre de células. Las muestras se almacenaron congeladas a -20°C hasta el momento de su determinación. La medición del complemento se hizo por inmunodifusión radial simple por medio de el Endoplate Complement C3 y C4 test Kit utilizando la técnica de Mancini(14,15), los resultados se expresaron en mg/dL. Se repitieron las determinaciones séricas de C3 y C4 a los 3 meses de tratamiento, por la técnica descrita.

El tamaño de muestra se calculó por medio de una fórmula a través de proporciones(13), obteniéndose un total de 16 pacientes. El análisis estadístico de los resultados se realizó a través de la prueba de rangos señalados y datos apareados de Wilcoxon ya que la distribución de los datos siguió una distribución anormal.

RESULTADOS

Niveles de C3 en suero

Los valores previos a la TER tuvieron una mediana de 164 mg/dL, con un rango que varió entre 137 y 204 mg/dL. Posterior al tratamiento se encontró una mediana de 181mg/dL, con un rango que osciló entre 120 a 238 mg/dL. Al compararse los valores séricos de C3 antes y después de la TER se apreció un incremento estadísticamente significativo ($p < 0.009$). (Tabla I) (Figura 1).

Valores séricos de C4

Los valores de C4 en suero antes de la TER tuvieron una mediana de 28.3 mg/dL con niveles entre 19.0 y 59.5 mg/dL. Después del tratamiento se obtuvieron valores que oscilaron entre 21 y 59.5 mg/dL, con una mediana de 30.4 mg/dL. Al compararse estos valores no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 1) (Figura 2).

DISCUSION Y CONCLUSIONES

La relación entre los sistemas inmune, endocrino y nervioso es motivo de revisión actual, quedando comprendida en la neuroinmunoendocrinología. A pesar de encontrarse que dicha relación más que unirse por una vía específicamente determinada, está más bien establecida por un lenguaje de mediadores y procesos químicos que contribuyen a la homeostasis (16), aún son poco los estudios realizados in vivo y en particular en mujeres fuera del embarazo (17). Durante el embarazo existen múltiples cambios hormonales e inmunes ampliamente relacionados como consecuencia de la producción de hormonas esteroideas: progesterona, estrógenos y cortisol así como de algunos otros como la prolactina, cuyos efectos inmunomoduladores han sido descritos con relación a enfermedades autoinmunes como el LES durante esta etapa. Sin embargo, existe una dicotomía entre la respuesta inmunoestimulante e inmunosupresora de acuerdo a las concentraciones hormonales (18).

Con respecto a los estrógenos, datos obtenidos in vivo e in vitro indican que modulan las respuestas inmunes celular y humoral así como la no específica, igualmente se ha señalado que estimulan la función fagocítica y disminuyen la linfopoyesis B (18,19). A diferencia de dichos estudios, nosotros evaluamos las modificaciones que sufre el complemento a través de la evaluación de la vía clásica y la alterna. Los hallazgos encontrados nos permiten suponer que la TER mejora el potencial del sistema inmune ante procesos infecciosos ya que el incremento evidente de los niveles séricos de C3 así lo indica. Nuestros resultados difieren de lo publicado por Bukh y cols. en 1987 quienes no apreciaron ninguna diferencia en un grupo de pacientes que recibió TER al compararlo contra un grupo sin tratamiento, sin embargo, nuestro estudio fue diferente al mencionado ya que evaluamos un mismo grupo de pacientes antes y después de la TER con lo cual es posible probar una respuesta terapéutica, lo que no ocurrió en el otro trabajo (17).

Por lo anterior, deberán realizarse mayores estudios en esta área ante la posibilidad de tratarse de un beneficio real y aún no mencionado sobre la mejoría del sistema inmune por efecto de la TER. Del mismo modo cabría evaluar en futuros estudios la posibilidad de que el C3 pudiese utilizarse como un indicador indirecto de la actividad estrogénica y ser usado para medir la adherencia a la terapia hormonal de reemplazo en casos dudosos y/o de difícil control o pobre evolución clínica.

TABLA 1				
	C3*		C4*	
Paciente	Antes	Después	Antes	Después
1	155	181	28.3	30.4
2	192	214	33.6	35.3
3	164	189	33.6	30.4
4	137	155	48.8	45.1
5	155	165	28.3	30.4
6	151	181	23.5	23.5
7	179	230	28.3	38.9
8	179	204	28.3	28.3
9	164	179	30.4	39.9
10	194	238	30.4	23.0
11	181	209	26.3	27.2
12	166	184	28.3	37.1
13	155	155	19.0	17.1
14	160	195	45.3	38.9
15	204	225	59.5	59.5
16	149	142	41.3	45.3
17	181	164	28.3	29.3
18	181	164	45.1	44.5
19	155	120	23.5	21.0

*(valores expresados en mg/dL)

TABLA 1. Valores de los niveles de C3 y C4 expresados en mg/dL en cada paciente antes y después de recibir la TER

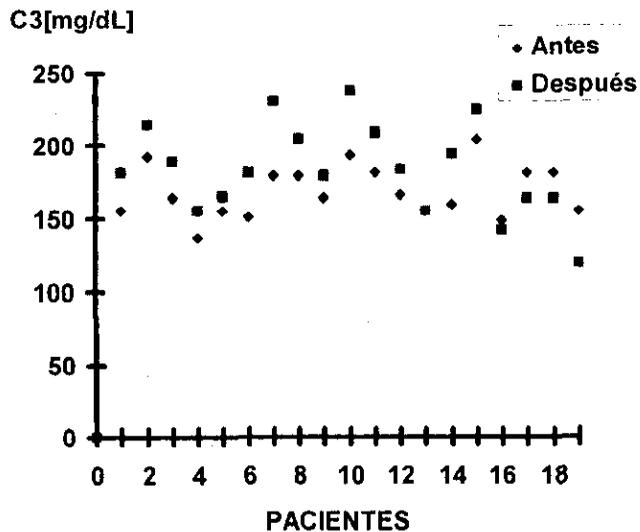


FIGURA 1. Se aprecian los valores de C3 antes y después de la TER, encontrándose una significancia estadística al ser comparados ($p < 0.009$).

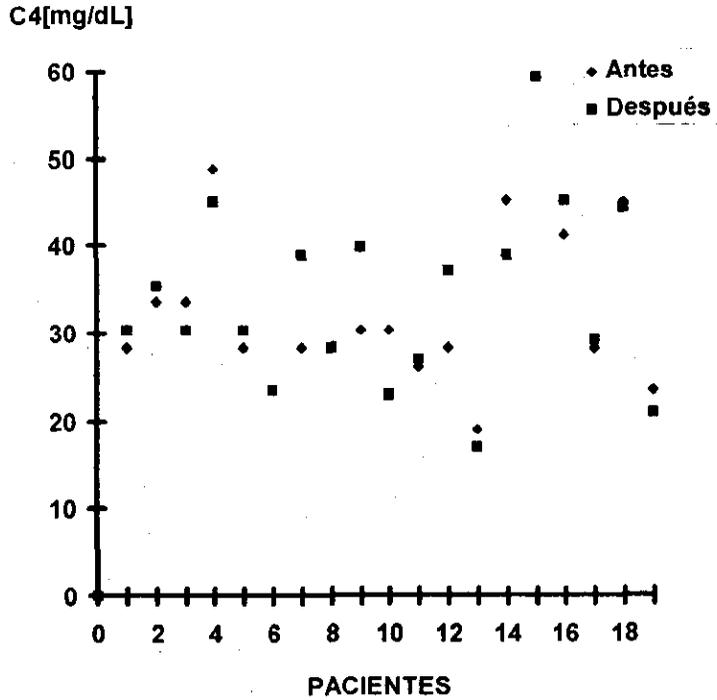


FIGURA 2. Los valores de C4 previos y posteriores a la TER, no presentaron diferencia estadísticamente significativa al ser comparados.

BIBLIOGRAFIA

1. Santos AL. Principios básicos de la respuesta inmunológica. *Perinatol Reprod Hum* 1994; 8(1):3-11.
2. Guerra F, Arredondo GJ. Mecanismos inmunológicos en las enfermedades infecciosas. *Perinatol Reprod Hum* 1994; 8(1):12-19.
3. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. *Inmunología Celular y Molecular*. 2a edición. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill 1995:329-354.
4. Paavonen T. Hormonal regulation of immune responses. *Ann Med* 1994; 26(4):255-258.
5. Hasty LA, Lambris JD, Lessey BA, Pruksananonda K, Lyttle R. Hormonal regulation of complement components and receptors throughout the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:168-175.
6. Goetzl EJ. Neuromodulation of immunity and hypersensitivity. *J Immunol* 1985; 135:739-44S.
7. Blalock JE, Bost KB, Smith EM. Neuroendocrine peptide hormones and their receptors in the immune system. *J Neuroimmunol* 1985;10:31-35.
8. Parker JK. Estrógenos y progestágenos: ¿Qué usar y como hacerlo?, en: Tratamiento de Reposición de estrógenos. *Clin Obstet Ginecol* 1992;4:825-837.
9. Webster MA. Hormone replacement therapy regimens, in: Wren BG, Nachtigall LE. *Clinical management of the menopause*. Sydney, McGraw-Hill Book Company, 1996:49-56.
10. Wren BG. The menopause and society, in: Wren BG, Nachtigall LE. *Clinical Management of the menopause*. Sydney, McGraw-Hill Book Company, 1996:1-7.
11. Hoffman M, Molpus K, Roberts WS, Lyman GH, Cavanagh D. Tuboovarian abscess in postmenopausal women. *J Reprod Med* 1990; 35:525-528.

12. Lipscomb GH, Ling FW. Tubo-ovarian abscess in postmenopausal patients. *South Med J* 1992;85:696-699.
13. Weiss NS. Clinical epidemiology: some methodologic tools useful in the planning and analysis of clinical epidemiologic research. En: Lilienfeld AM. *Monographs in epidemiology and biostatistics*. Oxford University Press, New York, 1986; II:130-131.
14. Fahey JL, McKelvey EM. Quantitative Determination of Serum Immunoglobulins in antibody-agar plates. *J. Immun* 1965; 94:84.
15. Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965; 2:235-254.
16. Grossman CJ. Interactions between the gonadal steroids and the immune system. *Science* 1985;227:257-262.
17. Bukh A, Jensen HK, Andersen HJ, Eriksen PB, Miller NP. Search for circulating immune complexes and activation of the complement system in relation to estrogen treatment. *Acta Obst Gynecol Scand* 1987; 66: 703-708.
18. Van Vollenhoven RF, McGuire JL. Estrogen, progesterone, and testosterone: can they be used to treat autoimmune diseases? *Cleve Clin J Med* 1994; 61: 276-284.
19. Giglio T, Imro MA, Filaci G, Scudeletti M, Puppo F, De Cecco L, et al. Immune cell circulating subsets are affected by gonadal function. *Life Sci* 1994; 54:1305-1312.