

11217



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
"LUIS CASTELAZO AYALA"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

**MODIFICACIONES EN LAS CONCENTRACIONES EN SUERO DE C3 Y C4 POSTERIOR AL USO DE ESTRÓGENOS CONJUGADOS MÁS MEDROXIPROGESTERONA Ó RALOXIFENO EN MUJERES POSMENOPÁUSICAS**

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

**DRA. NADIA MELINA SALDÍVAR GARCÍA**

TUTOR: DR. SEBASTIAN CARRANZA LIRA



m. 342602+

DIVISION DE EDUCACION  
MÉXICO, D.F. INVESTIGACION MEDICA  
HGO. "LUIS CASTELAZO AYALA"

IMSS

2005



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

HOSPITAL DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA  
"LUIS CASTELAZO AYALA"  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Modificaciones en las concentraciones en suero de C3 y C4 posterior al uso de estrógenos  
conjugados más medroxiprogesterona o raloxifeno en mujeres posmenopáusicas



---

**Dr. Juan Carlos Izquierdo Puente**

**Director General**



---

**Dr. Gilberto Tena Alavez**

**Director de Enseñanza e Investigación**



---

**Dr. Sebastián Carranza Lira**

**Jefe de la División de Investigación en Salud**

## **DEDICATORIA**

**A Dios, por otorgarme el maravilloso don de la vida y el amor que hasta hoy me motiva y alienta a seguir adelante.**

**A mis padres y hermanas, sin su apoyo no habría sido posible la realización de mis metas.**

**Al Dr. Sebastián Carranza Lira, para mí fue un honor que haya sido mi asesor y maestro.**

**Al Dr. Francisco Rodríguez Flores, gracias por ser mi amigo y por confiar en mí.**

**A la Dra. Aleida Olivares por su ayuda con las determinaciones de complemento.**

# ÍNDICE

## PÁGINAS

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	4
JUSTIFICACIÓN	5
OBJETIVO	6
HIPÓTESIS	7
MATERIAL Y MÉTODOS	8
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	11
CONCLUSIONES	12
BIBLIOGRAFÍA	13
TABLAS	15

## **Resumen**

**Introducción:** La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico de la pared vascular que parece estar mediado por el complemento y tal vez modulado por los estrógenos y se ha observado que el raloxifeno carece de los efectos moduladores del estrógeno.

**Objetivo:** Evaluar el efectos de los estrógenos conjugados más medroxiprogesterona y del raloxifeno sobre las concentraciones de C3 y C4 en el suero de mujeres posmenopáusicas.

**Material y métodos:** Se estudiaron 20 mujeres posmenopáusicas sanas en quienes se documentó peso, talla, índice de masa corporal (IMC), concentraciones de hormona estimulante del folículo (FSH) y estradiol. Fueron divididas de manera aleatoria en dos grupos según el tipo de tratamiento que recibieron: Grupo I: Estrógenos conjugados equinos 0.625 mg/día más medroxiprogesterona 2.5 mg/día (n=7) y Grupo II: Raloxifeno 60 mg/día (n=13). Ambos tratamientos de manera continua e ininterrumpida. Las determinaciones de complemento C3 y C4 se realizaron al inicio y a los 6 meses de tratamiento por inmunonefelometría. Las diferencias entre los grupos y las diferencias entre los resultados al inicio y final del tratamiento se determinaron por medio de la prueba de t de Student para muestras independientes y para muestras relacionadas, respectivamente.

**Resultados:** No hubo diferencias entre los grupos en edad, peso, talla e índice de masa corporal. Ni al analizar las concentraciones en suero de C3 y C4 entre los grupos, ni entre el inicio y final del tratamiento.

**Conclusiones:** Tal vez no sea el complemento quien intervenga de manera importante en el proceso aterosclerótico en aquellas mujeres que reciben TH ni en aquellas que reciben raloxifeno.

**Palabra clave:** Inflamación, complemento, raloxifeno, estrógenos conjugados equinos, medroxiprogesterona.

## **Introducción**

La aterosclerosis es un proceso inflamatorio crónico de la pared vascular, que se vuelve agudo cuando la placa de ateroma se rompe dando lugar a la trombosis (1).

La proteína C reactiva (PCR) de alta sensibilidad es un marcador de inflamación, de igual manera que algunas citocinas y moléculas de adhesión. La asociación de la PCR con la terapia hormonal (TH) ha sido evaluada utilizando estrógenos solos o asociados a progestina observando 60 % de incremento en el grupo con solo estrógenos, mientras que en el grupo con estrógeno y progestina no hubo cambios (2). Sin embargo otros investigadores han encontrado que el incremento de la PCR es semejante tanto en usuarias de estrógenos solos como en aquellas de estrógenos mas progestina (3).

La PCR estimula la expresión de moléculas de adhesión tales como la molécula de adhesión de las células vasculares tipo 1 (VCAM-1), molécula 1 de adhesión intracelular (ICAM-1) y proteína quimio atrayente de monocitos tipo 1 (MCP-1) por las células endoteliales (4), activa el sistema complemento y facilita la captura de LDL por los macrófagos (5).

La PCR es sintetizada en sitios extrahepáticos incluyendo células musculares lisas y macrófagos en las lesiones ateroscleróticas y su presencia junto con el complemento en estas lesiones apoya el papel proinflamatorio de la PCR en la aterogénesis (6).

La PCR actúa con el complemento no solo estimulando su síntesis en los hepatocitos, también interactúa con los componentes del complemento a nivel periférico. Así mismo, la PCR forma complejos con los polisacáridos y la fracción C1 del complemento (7, 8).

El complemento tiene un papel intermedio entre la PCR y la ICAM-1, ya que se requiere que la PCR sea capaz de activar al complemento (9). El complemento es parte del sistema inmune, y tiene principalmente tres actividades fisiológicas:

- 1) Defensa contra las infecciones bacterianas piógenas
- 2) Puente de unión entre la inmunidad innata y adaptativa
- 3) Disposición de complejos inmunes y de los productos del daño inflamatorio (10)

Este último se ha demostrado entre otros al observarse que el daño por repercusión está mediado por C3 y C4 (11).

Los estrógenos reducen las concentraciones de moléculas de adhesión selectina E, VCAM-1 e ICAM-1 lo que puede condicionar un efecto ateroprotectivo reduciendo la adhesión de las células blancas a la pared vascular, aunque se ha observado que también pueden incrementar la expresión de la metalo-proteinasa de matriz 9, que puede digerir las cubiertas fibrosas de las placas de ateroma vulnerables resultando en trombosis (12).

Los efectos anti-inflamatorios del 17 beta estradiol estabilizan la placa de ateroma pero no inhiben la erosión de la misma (13).

Se ha observado que el raloxifeno carece de los efectos moduladores del estrógeno en la respuesta de células T y en la inflamación en el ratón. Esta respuesta moduladora es dosis dependiente para el estradiol (14).



## **Planteamiento del Problema**

¿Cuál es el efecto de los estrógenos conjugados más medroxiprogesterona y del raloxifeno sobre el complemento?

## **Justificación**

Dado que la terapia hormonal no modifica el riesgo cardiovascular, es necesario determinar como se modifica el proceso inflamatorio en términos de las concentraciones de C3 y C4 con otras alternativas de manejo como el raloxifeno.

## **Objetivo**

Evaluar el efecto de los estrógenos conjugados más medroxiprogesterona y del raloxifeno sobre las concentraciones de C3 y C4 en el suero de mujeres posmenopáusicas.

### **Hipótesis de trabajo**

El uso de estrógenos conjugados más medroxiprogesterona induce mayores cambios en el complemento (C3 y C4) que el raloxifeno en mujeres posmenopáusicas.

### **Hipótesis nula**

El uso de estrógenos conjugados más medroxiprogesterona no induce mayores cambios en el complemento (C3 y C4) que el raloxifeno en mujeres posmenopáusicas.

## Material y métodos

Se estudiaron 20 mujeres posmenopáusicas sanas (más de un año del último sangrado menstrual). Se documentó la edad (años), peso (Kg), talla (m) y se calculó índice de masa corporal (IMC, peso en kg/talla en m<sup>2</sup>). Todas ellas tuvieron concentraciones en suero de hormona estimulante del folículo (FSH) > a 30 mUI/ml y de estradiol (E2) < a 30 pg/ml.

Fueron divididas en dos grupos según el tipo de tratamiento que recibieron:

- 1) Grupo I: Estrógenos conjugados equinos 0.625 mg/día más medroxiprogesterona 2.5 mg/día (n=7)
- 2) Grupo II: Raloxifeno 60 mg/día (n=13)

Ambos tratamientos de manera continua e ininterrumpida. Fueron incluidas en uno u otro grupo de manera aleatoria.

A todas se les tomó una muestra de sangre del antebrazo al inicio y a los 6 meses del tratamiento. Esta muestra se dejó coagular a temperatura ambiente y posteriormente fue centrifugada y el suero fue separado y congelado hasta el momento del estudio.

Las determinaciones del complemento C3 y C4 se realizaron por inmunonefelometría utilizando estuches comerciales (Dade Behring Marburg GMBH, Marburg). Los coeficientes de variación intraensayo fueron < 2% y el interensayo < 6%.

Las determinaciones de FSH fueron por análisis inmunoradiométrico (IRMA) con anticuerpos anti-FSH policlonales utilizando como marcador I125, este fue un ensayo de

fase sólida (DPC Coat-A-Count, USA) con coeficientes de variación intraensayo e interensayo < 10%.

La determinación de estradiol se realizó por quimioluminiscencia utilizando estuches comerciales (DPC, Diagnostic Products Corporation, USA) con coeficientes de variación intra e interensayo < 6%.

### **Análisis estadístico**

Las diferencias entre los grupos se determinaron por medio de prueba t de Student para muestras independientes y las diferencias entre los resultados del inicio y final del tratamiento en cada grupo por separado por medio de la prueba t de Student para muestras relacionadas.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

## **Resultados**

Al analizar los resultados no se encontraron diferencias entre los grupos en edad, peso, talla e IMC (tabla 1).

Al analizar las concentraciones en suero de C3 y C4 no se encontró diferencias significativas entre los grupos ni al inicio ni al final del tratamiento.

Al comparar cada grupo por separado:

En el grupo I no se encontraron cambios significativos en las concentraciones de C3 y C4 entre el inicio y final del tratamiento.

En el grupo II tampoco se encontraron diferencias significativas entre el inicio y final del tratamiento (Tabla 2).

## **Discusión**

En algunos estudios se ha observado que el uso de estrógenos solos como parte de la TH incrementa las concentraciones de complemento en particular el C3 (Martinez-Chéquer JC. et al, 1998).

En este estudio en el grupo con TH hubo una disminución no significativa en las concentraciones de C3 y C4, mientras que en el grupo con raloxifeno no hubo cambios en C3 y si una disminución no significativa en C4.

Esto lleva a pensar que la adición del progestágeno evita el incremento en los niveles de C3 como ha sido reportado en otros estudios con el uso de estrógenos solos. El raloxifeno tuvo un efecto neutro con respecto a los cambios en C3.

Si bien el tamaño de la muestra pudo influir en la ausencia de cambios significativos, es de tomar en consideración que ambos tipos de tratamiento no indujeron cambios significativos en los niveles de complemento, lo que hace pensar que tal vez no sea a través del complemento que intervenga de manera importante en el proceso aterosclerótico en aquellas mujeres que reciben TH ni en aquellas que reciben raloxifeno.



## **Conclusiones**

Tal vez no sea el complemento quien intervenga de manera importante en el proceso aterosclerótico en aquellas mujeres que reciben terapia hormonal de reemplazo ni en aquellas que reciben raloxifeno.

Se requieren estudios de extensos para investigar el efecto de la terapia hormonal y de otras alternativas como el raloxifeno, sobre el complemento.

## Bibliografia

1. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
2. Cushman M, Meilahn EN, Psaty BM, Kuller LH, Dobs AS, Tracy RP. Hormone replacement therapy, inflammation and hemostasis in elderly women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 893-9.
3. Ridker PM, Hennekens CH, Rifai N, Buring JE, Manson JE. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of CC-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 713-6.
4. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-68.
5. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, Frohlich M, Koenig W, Waltenberg J, Fitzsimmons C, Hombach V. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1386-92.
6. Miller AP, Chen YF, Xing D, Feng W, Oparil S. Hormone replacement therapy and inflammation. Interactions in cardiovascular disease. *Hypertension* 2003; 42 [part 2]: 657-63.
7. Volanakis JE. Complement activation by C-reactive protein complexes. *Ann NY Acad Sci* 1982; 389: 235-50.
8. Deppisch RM, Beck W, Goehl H, Ritz E. Complement components as uremic toxins and their potential role as mediators of microinflammation *Kidney Int* 2001; 59 Suppl 78: S271-7.

9. Lagrand WK, Niessen HWM, Nijmeijer R, Hack CE. Role for complement as an intermediate between C-reactive protein and intercellular adhesion molecule-1 expression. *Circulation* 2001; 104: E:46.
10. Walport MJ. Advances in immunology. *N Engl J Med* 2001; 344: 1058-66.
11. Barrington R, Zhang M, Fischer M, Carroll MC. The role of complement in inflammation and adaptive immunity. *Immunol Rev* 2001; 180: 5-15.
12. Mikkola TS, Clarkson TB. Estrogen replacement therapy, atherosclerosis, and vascular function. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 605-19.
13. Burke AP, Farb A, Malcolm G, Virmani R. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 2001; 141: 58-62.
14. Erlandsson MC, Gömöri E, Taube M, Carlsten H. Effects of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator on thymus, T cell reactivity, and inflammation in mice. *Cell immunol* 2000; 205: 103-9.

Tabla 1. Datos generales en dos grupos de pacientes según el tipo de tratamiento.

	Grupo I	Grupo II
Edad (años)	62.8 ± 5.4	59.1 ± 8.5
Peso (kg)	65.1 ± 6.2	60.6 ± 7.9
Talla (m)	1.48 ± 0.06	1.51 ± 0.06
Índice de masa corporal	29.8 ± 3.7	26.5 ± 3.0

Tabla 2. Concentraciones de complemento basales y al final del tratamiento en dos grupos de pacientes según el tipo de tratamiento.

	Grupo I	Grupo II
C3 inicial (mg/dl)	177.9 ± 21.1	188.0 ± 30.6
C3 final (mg/dl)	170.1 ± 14.8	187.0 ± 25.3
C4 inicial (mg/dl)	40.0 ± 14.2	43.8 ± 13.2
C4 final (mg/dl)	35.9 ± 6.5	39.4 ± 10.7