TH oral y no oral a dosis bajas no afecta adversamente el riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas jóvenes

Effects of nonoral estradiol-micronized progesterone or low-dose estradiol-drospirenone therapy on metabolic variables and markers of endothelial function in early postmenopause. Fertil Steril 2008 [Epub ahead of print].

CASANOVA G, RADAVELLI S, LHULLIER F, SPRITZER PM.

Nivel de Evidencia: I

TEP oral y no oral a dosis bajas y a corto tiempo no tiene efectos deletéreos en los marcadores endoteliales y otras variables relacionadas a riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) en mujeres posmenopáusicas jóvenes y sanas, de acuerdo a este estudio randomizado cruzado hecho en Brasil. TEP oral de baja dosis no aumenta los marcadores proinflamatorios usualmente encontrados con altas dosis y tiene un efecto favorable en la composición corporal, el perfil metabólico y los marcadores de función endotelial.

El estudio encontró que la TEP no oral no está asociada con cambios en el perfil metabólico y los marcadores de función endotelial.

Las participantes del estudio (n 40) habían tenido su último período menstrual tres a seis años antes de entrar a dicho estudio y estuvieron entre los 42 y los 58 años de edad (promedio 51.2 ± 2.7 años). Un total de 20 mujeres recibieron estradiol oral (E2) 1 mg, más drosperinona 2 mg por día por dos meses.

Otro grupo de 20 mujeres recibieron 17β estradiol inatranasal 3 mg por día y luego 200 mg de progesterona micronizada por día por 14 días durante dos ciclos de 28 días. Los grupos se cruzaron por otros dos meses. El estudio quería evaluar el impacto de la TEP en dosis bajas y por la ruta no oral de administración sobre variables relacionadas con el riesgo de ECV en mujeres posmenopáusicas tempranas. El principal objetivo medido fueron los marcadores de función endometrial, y variables hormonales metabólicas y antropométricas antes y después de la TEP.

La edad promedio de la menopausia fue 41.1 ± 2.8 años, y el promedio de tiempo desde la menopausia fue de 23.1 ± 10 meses. Ambos tratamientos fueron efectivos en aliviar los síntomas menopáusicos. La circunferencia abdominal y la relación cintura-cadera disminuyeron significativamente después del régimen de dosis baja oral. Los niveles de colesterol total, no HDL y LDL disminuyeron significativamente con la TEP oral y no oral. El HDL-C disminuyó solo después de la TEP oral y los triglicéridos disminuyeron solo después de la TEP no oral. Ningún tratamiento afectó las concentraciones de glucosa o insulina. Para marcadores de inflamación y función endotelial, la proteína C reactiva, endotelina-1, fibrinógeno y el factor de Vob Willibrand se notaron cambios después de TEP de dosis baja oral. Después de dos meses de TEP no oral sólo disminuyó el factor de Von Willibrand.

Comentario. Es satisfactorio ver estudios cardiovasculares usando terapia hormonal (TH) administrada no oralmente a dosis contemporáneas. En la última década, el uso de estrógenos posmenopáusicos ha cambiado dramáticamente hacia dosis bajas y algo se ha separado de la administración oral.

Con respecto al sistema cardiovascular, una razón plausible para hacer esos cambios fue un intento de disminuir la coagulación pro inflamatoria, o los cambios metabólicos percibidos como indeseables (p. ej. aumento de tiroglobulinas proteínas inductoras de inflamación y coagulación, alterando el metabolismo ácido biliar.

El estudio a mano muestra que el tratamiento con E2 oral más droperinona o 17β estradiol intranasal con progesterona vaginal micronizada es más benéfico que neutral en una variedad de índices antropométricos, marcadores inflamatorios, marcadores de coagulación y concentración de lípidos.

Estos datos nos dan seguridad pero uno no debe perder la idea del hecho que algunos marca-

dores inflamatorios son validados riesgos cardiovasculares, los cambios en los marcadores inflamatorios con preparaciones con alto contenido de estrógenos orales no han mostrado efectivamente causar efectos adversos cardiovasculares.

Nuevos datos del Women's Health Initiative (WHI) revelaron que las mujeres con niveles de lípidos tenían un aumento del riesgo de enfermedad cardiaca coronaria mediada por TH, independiente de la proteína C reactiva de alta sensibilidad. En este estudio realizado por Cassanova y col., al contrario, la concentración de lípidos de LDL-C y no HDL-C fueron seguidos en lugar de concentraciones de lipoproteínas (apolipoproteinas B o partículas LDL (LDL-P). Los últimos están mucho más correlacionados con eventos cardiovasculares que el LDL-C y los no HDL-C y uno debería ver con cautela la reducción de LDL-C y no HDL-C en este estudio como indicativo de beneficio cardiovascular.

Datos recientes del WHI demostraron que la reducción de LDL-C inducida por la TH no estaba acompañada de reducciones deseables en LDL-P, dando evidencia sólida de que los aparentes cambios benéficos en la concentración de lípidos (LDL-C) no siempre son cardioprotectores.

Por otro lado, los estrógenos afectan el HDL-P en muchas maneras complejas, tales como lipidación, delipidación, remodelación, número de partículas, también como tipos de apolipoproteínas de superficie, todas las cuales parecen tener una mayor relación sustancial a la funcionalidad del HDL-P que las partículas de contenido de colesterol (HDL-C).

Datos previos han mostrado que el aumento en amiloide sérica es inducido por dosis convencionales de estrógenos orales pero no por estrógenos transdérmicos. Los amiloides tienen una gran afinidad por la estructura principal de las proteínas HDLs, apolipoproteína A-1 (Apo A-1); los HDLs llevando amiloides son disfuncionales[3]. Esto hubiera sido interesante medir los amiloides y los amiloides asociados a HDL en este estudio.

Clásicamente se ha asumido que los estrógenos u otras drogas que aumenten el HDL-C podrían ser benéficos pero tales beneficios no se han visto posiblemente debido a que tales drogas inducen HDL-P disfuncional. Así mismo, hay terapias cardiovasculares benéficas asociadas con reducciones en HDL-C.

Drogas androgénicas (como la drosperinona) pueden reducir HDL-C a través de una variedad de mecanismos (producción de lipasa hepática, Apo A-1) sin evidencia de que esto sea realmente dañino. Por lo tanto, yo no saco conclusiones positivas o negativas de los cambios en colesterol total, LDL-C o HDL-C vistos en este estudio.

Por último, uno de los efectos deseables de la TH vista en el WHI fue una mejoría en la sensibilidad de la insulina (usando un puntaje de medida de un modelo homeostático) y reducción de la incidencia de diabetes tipo 2.4. La dosis más baja de TEP oral y no oral usados en este estudio no tuvo efecto en la insulina o la glucosa.

Thomas D. Dayspring, MD, FACP
Clinical Assistant Professor of Medicine
University of Medicine and Dentistry of New Jersey
New Jersey Medical School
Director, North Jersey Institute of Menopausal Lipidology
Wayne, NJ
Credentialed NAMS Menopause Practitioner

Referencias

1. Bray PF, Larson JC, LaCroix AZ, et al. Usefulness of baseline lipids and C-reactive protein in women receiving menopausal hormone therapy as predictors of treatment-related coronary events. *Am J Cardiol* 2008; 101: 1599-1605.
2. Hsia J, Otvos JD, Rossouw JE, et al. Lipoprotein particle concentrations may explain the absence of coronary protection in the Women's Health Initiative hormone trials. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1666-1671.
3. Abbas A, Fadel PJ, Wang Z, Arbique D, Jialal I, Vongpatanasin W. Contrasting effects of oral versus transdermal estrogen on serum amyloid A (SAA) and high-density lipoprotein–SAA in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: e164-e167.
4. Margolis L, Bonds DE, Rodabough RJ, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004; 47: 1175-1187.