

11217 58
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL MANUEL GEA GONZALEZ

**EFFECTOS METABOLICOS DE LA TIBOLONA VERSUS
ESTRÓGENOS EQUINOS CONJUGADOS MAS UN
PROGESTAGENO SECUENCIAL EN MUJERES
POSMENOPÁUSICAS.**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

**ESPECIALISTA EN GINECOLOGÍA Y
OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. SOLEDAD ROSARIO ORTEGA RUIZ

MÉXICO, D.F. 1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

0276858



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.

11217 54 24

AUTORIZACIONES

HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA

DR. HECTOR VILLAREAL VELARDE

[Handwritten signature]

Director de Enseñanza

HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
DIRECCION DE
INVESTIGACION

DRA. MARIA DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS

Directora de Investigación.

ESTADO DE GUAYAMA
GUAYAMA
1953

[Handwritten signature]

DRA. MARIA TERESA VELASCO JIMENEZ

Subdirectora de Enseñanza

[Handwritten signature]

DR. ENRIQUE GARCIA LARA.

Subdirector de Ginecología y Obstetricia

INVESTIGADORES.

Asesor de tesis: Dr. Luis Alberto Villanueva Egan. Investigador Asociado de
Ginecología y obstetricia.

Principal : Dra. Soledad Rosario Ortega Ruiz. Residente de cuarto año
de la especialidad.

Asociados :

Dr. Enrique García Lara. Subdirector de Ginecología y
obstetricia.

Dra. Sumiko Morimoto. Departamento de biología de la
reproducción INNSZ.

Química. Silvia Villanueva. Laboratorio clínico Hospital
General "Dr. Manuel Gea González"

Q.B. Celeste Arranz. Instituto de Endocrinología. La Habana,
Cuba.

SEDE:

Departamento de Ginecología del Hospital Dr. Manuel Gea González.

A MI MADRE QUE CON SU
PRESENCIA ME BRINDO
APOYO Y CONFIANZA PARA
LOGRAR ESTA NUEVA META
HOY SU RECUERDO ME
INFUNDE FORTALEZA PARA
EL EJERCICIO DE ESTA NOBLE
PROFESIÓN.

INDICE

INTRODUCCION.....	5
CAPITULO I	
ANTECEDENTES.....	8
HORMONAS HIPOFISIARIAS	9
CAMBIOS OVARICOS.....	10
CAMBIOS EN EL METABOLISMO DE LOS LÍPIDOS.....	11
SINTOMAS Y PROBLEMAS EN LA MENOPAUSIA.....	11
TRATAMIENTO DE REPOSICION DE ESTROGENOS	12
CAPITULO II	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
JUSTIFICACION.	15
OBJETIVO	16
MATERIAL Y METODOS	17
ANALISIS ESTADISTICO	21
CAPITULO III	
PRESENTACION DE RESULTADOS	22
DISCUSIÓN	26
CONCLUSIONES.....	28
BIBLIOGRAFIA	29

INTRODUCCION.

En la década de los noventas, las continuas tendencias mundiales hacia una menor fecundidad y la mayor esperanza de vida han cambiado la estructura de edad de la población. El incremento en la población de mayor edad en los países industrializados sugiere la magnitud del cambio potencial que pueden experimentar los países en desarrollo (1). La esperanza de vida en muchos países excede los 70 años, por lo que una mujer de 45 años vive el 35% de su vida en la etapa climaterica. En virtud del anterior se establece la importancia del estudio de este periodo, con el objeto de brindar una vida con calidad aceptable reduciendo al mínimo las manifestaciones y los riesgos a la salud asociados al climaterio.

La privación a largo plazo de los estrógenos se ha constituido en un factor de riesgo en el desarrollo de osteoporosis y en el de enfermedad cardiovascular de tipo isquémico (6).

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en las mujeres de los países industrializados en los que más del 50% de las posmenopáusicas mueren por enfermedad cardiovascular. Las mujeres premenopáusicas presentan un 20% de la mortalidad por enfermedad vascular cerebral (EVC)

ANTECEDENTES.

El climaterio es un periodo de la vida en el que desaparece la función reproductiva acompañada de importantes cambios hormonales de los que el principal corresponde a la disminución en la producción de estradiol. La edad de aparición del climaterio es muy variable, ocurriendo entre los 45 a 51 años y su signo cardinal lo constituye la menopausia, que se refiere al momento del último periodo menstrual. Un intervalo de 6 a 12 meses de amenorrea es a menudo necesario para establecer el diagnóstico de menopausia. Sin embargo en algunas pacientes, medir los niveles de hormona foliculo estimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) es necesario para diferenciar a la menopausia de otras causas de amenorrea secundaria.

La menopausia debe considerarse como un estado de deficiencia hormonal. Por lo tanto, las secuelas metabólicas y los cambios que acompañan a este estado de deficiencia hormonal pueden revertirse en gran medida por medio de la corrección de la deficiencia hormonal. Es probable que la alteración primaria en el sistema endocrino se halle en los ovarios, los cuales tienen una menor capacidad de respuesta a la estimulación por parte de las gonadotrofinas hipofisarias, lo cual lleva a una disminución de los niveles de los estrógenos.

Hormonas hipofisaria.

El cese de la función reproductora ovárica da origen a una serie de cambios endocrinos en el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Varios años antes de la menopausia y durante la fase perimenopáusica, que es el período anterior a la menopausia, hay un aumento gradual de la FSH circulante hacia el límite superior de lo normal durante el ciclo menstrual, una disminución concomitante del nivel sérico del estradiol, ningún cambio significativo del nivel de la LH y sólo una leve disminución de la progesterona sérica. Estos cambios todavía se asocian con la maduración folicular y el desarrollo de cuerpos lúteos. Después de los 40 años de edad es más común que la fase folicular sea más breve. Sin embargo, los niveles séricos de la LH más adelante aumentan, pero todavía en menor medida de los niveles de la FSH. Todavía se produce ovulación en algunos casos, a pesar de este aumento de gonadotrofinas. Por tal motivo, clínicamente, tanto la cantidad como la duración y el momento de ocurrencia de las hemorragias varía y son impredecibles. Finalmente, en el momento de la menopausia, los niveles séricos de las gonadotrofinas hipofisarias son altos y los niveles de los estrógenos son bajos. Sin embargo los niveles de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) no se modifican. La progresiva disminución de los folículos ováricos y la mayor resistencia a las gonadotrofinas dan origen a la disminución de la producción de estrógenos y también de los niveles de

inhibina. Es probable que la combinación de los niveles disminuidos de la inhibina y el estradiol sea responsable del aumento temprano de la FSH.

Cambios ováricos.

Es probable que la tasa de atresia de los folículos primordiales esté determinada por el programa genético intrínseco de los ovarios. Por lo tanto, unos pocos folículos inmaduros pueden continuar experimentando la maduración la maduración y la atresia pocos años después de la menopausia. Hacia el final de la cuarta década de la vida, los ovarios resultan cada vez menos capaces de responder a la estimulación por parte de las gonadotrofinas hipofisiarias, y el reclutamiento y la estimulación de los folículos hasta la madurez total resultan cada vez más difíciles.

Cambios en el metabolismo de los lípidos.

Después de la menopausia hay un considerable aumento del colesterol sérico. Hacia los 35 a 44 años de edad, el nivel promedio del colesterol es más alto en los hombres que en las mujeres, pero hacia los 55 a 64 años de edad, las mujeres tienen niveles de colesterol más elevados. En diversos estudios se ha demostrado que el colesterol sérico aumenta en una forma significativa 1 a 2

años después de la menopausia o más. En muchos estudios también se ha encontrado un aumento de los triglicéridos, un aumento significativo de las LDL y una disminución significativa de las HDL, sobre todo después de la supresión aguda de los estrógenos. Por lo tanto, después de la menopausia, los niveles de los lípidos se modifican hacia un patrón menos cardioprotector que antes de aquella. Las LDL y HDL son indicadores específicos del riesgo de enfermedad coronaria que el colesterol total. Se afirma que, por cada 1 mg/dl de la HDL, hay una reducción del 3 al 5% del riesgo de enfermedad coronaria,

mientras que por cada 1% de disminución de colesterol total hay una reducción del 2% de enfermedad coronaria.

Se ha observado además una actividad coagulante significativamente aumentada del factor VII en las mujeres postmenopáusicas en comparación con las mujeres premenopáusicas y puede contribuir al mayor riesgo de enfermedad coronaria después de la menopausia.

Síntomas y problemas menopáusicos.

Durante la menopausia o después de ella aparece una variedad de problemas o síntomas que se presentan en diferentes órganos y sistemas. Algunos de los problemas se deben en forma exclusiva a los bajos niveles de estrógenos,

mientras que otros a menudo son agravados por o ampliamente secundarios al estado de privación de andrógenos o de deficiencia relativa de estrógenos de estas mujeres.

Los síntomas frecuentes observados y relacionados a la disminución de estrógenos en el climaterio son:

- a) Alteraciones del patrón menstrual.
- b) Inestabilidad vasomotora (oleadas de calor)
- c) Síntomas psicológicos (labilidad emocional)
- d) Dispareunia y disminución de la libido.

Además se presentan modificaciones morfológicas en las estructuras urogenitales de las que los cambios atróficos de la pared vaginal con extensión al periné y ano, la disminución en el tono muscular del piso pélvico y la trigonitis atrófica, lo que en conjunto puede ser causa de prolapso genital y de infecciones genitourinarias de repetición. La deprivación a largo plazo de los estrógenos se ha constituido en un factor de riesgo en el desarrollo de osteoporosis y en el de enfermedad cardiovascular de tipo isquémico.

Tratamiento de reposición con estrógenos.

Deben comentarse con cada paciente los beneficios y los riesgos potenciales del tratamiento de reposición con estrógenos antes de su iniciación de modo que se tome una decisión conjunta por parte de la paciente y el médico.

Desde el punto de vista preventivo y de salud pública, todas las mujeres postmenopáusicas que no tienen contraindicaciones absolutas para el empleo de estrógenos deben ser candidatas al tratamiento de reposición con estrógenos debido a los muchos beneficios terapéuticos que superan mucho a los riesgos. Las contraindicaciones absolutas incluyen los cánceres dependientes de estrógenos (cáncer de mama y melanoma), la disfunción hepática, la cirrosis hepática, la trombosis venosa profunda, la embolia pulmonar, la hemorragia vaginal inexplicada y el embarazo.

Existen diferentes vías de administración de los estrógenos como la vía oral, por vía transdérmica, por vía vaginal o como un implante subdérmico, así como también existen múltiples preparados de estrógenos y progestinas para el manejo continuo o secuencial en la terapia hormonal de reemplazo.

Estos son los 4 regímenes en la reposición de estrógenos:

1. Estrógenos cíclicos administrados durante 25 de 30 días con un progestágeno agregado durante los últimos 12 días.
2. Estrógenos cíclicos administrados durante 30 días con un progestágeno agregado durante los primeros 12 días del mes calendario
3. Estrógenos y progestágenos combinados en forma continua administrados en forma diaria y continua durante todo el mes
4. Estrógenos solos continuos.

Una buena opción con la que contamos en la utilización de **Tibolona (Livial® , Organón)** que administrada a mujeres postmenopáusicas, ejerce efectos estrogénicos, progestacionales y androgénicos combinados. Livial ofrece un tratamiento completo de las molestias climatéricas en la postmenopausia evitando al mismo tiempo los problemas asociados con el tratamiento de sustitución hormonal clásico.

La tibolona es un esteroide relacionado estructuralmente con noretinodrel, demostrándose que ejerce efectos hormonales que producen:

Supresión de síntomas vasomotores.

Restablecimiento de niveles de endorfinas.

Supresión de la hipersecreción de gonadotropinas.

Prevención de la pérdida ósea postmenopáusica.

En los estudios de eficacia se demostró que una dosis de 2.5mg de tibolona son suficientes para suprimir los niveles de FSH y LH y así mejorar los síntomas vasomotores, además que en mujeres en edad reproductiva suprime la ovulación a esta misma dosis.

Al igual que la mayoría de los esteroides se metaboliza ampliamente en hígado encontrando predominantemente tres compuestos: el metabolito 3 α , 3 β -hidroxi y el isómero Δ 4, de ahí los efectos de este compuesto.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿La terapia de reemplazo hormonal con tibolona modifica la tolerancia a los carbohidratos de manera distinta a los estrógenos conjugados asociados a una progestina?

JUSTIFICACION.

Se ha demostrado la relación que existe entre los estados de intolerancia a los carbohidratos, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hipertensión arterial como factores de riesgo de patología cardiovascular. En las mujeres este riesgo se acentúa después del cese de la función reproductiva, lo que permitido recomendar la terapia de sustitución estrogénica como una forma de prevenir este riesgo, además de brindar protección contra osteoporosis. Sin embargo, en algunas pacientes existen efectos adversos relacionados a la administración de estrógenos lo que ha conducido al diseño de fármacos nuevos, que brinden beneficios del estrógeno, reduciendo al mínimo sus respuestas adversas. No obstante, es necesario evaluar el efecto sobre metabolismo de los carbohidratos en los nuevos preparados y comparar su eficacia con las formulaciones consideradas como patrón.

OBJETIVO.

Determinar el efecto de la tibolona sobre la prueba de tolerancia a la glucosa después de tres meses de administración continua por vía oral en mujeres postmenopáusicas.

HIPOTESIS.

Si la tibolona tiene actividad estrogénica y progestacional, entonces; sus efectos sobre la curva de tolerancia a la glucosa serán iguales a los de la asociación de estrógenos conjugados y una progestina.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 20 mujeres de 50 a 60 años de edad, con un intervalo mínimo de 2 años entre su última menstruación natural y su participación en el estudio. Este se realizó bajo consentimiento informado y previa autorización del comité de ética e investigación del hospital.

En todos los casos se trató de pacientes clínicamente sanas, sin antecedentes personales de alteraciones en el metabolismo de lípidos o glucosa y sin consumo de preparados hormonales o de fármacos con un efecto sobre el metabolismo de lípidos y carbohidratos en los 3 meses que precedieron al inicio del estudio. Las indicaciones para suspenderlo fueron el retiro voluntario, la presencia de efectos adversos relacionados con los tratamientos, una mamografía inicial con imágenes sospechosas de malignidad y en caso de interrupción de la secuencia del tratamiento.

Las pacientes fueron asignadas de manera secuencial a dos grupos, constituido cada uno por 10 mujeres.

El grupo I recibió una dosis diaria de 2.5 mg de tibolona de manera continua, por vía oral.

El grupo II recibió por vía oral una dosis diaria de 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados durante 21 días, asociados durante los últimos 10 días a

5.0 mg de medrogestona (EEC-MG). Al término de los 21 días el tratamiento se suspendía durante 7, reiniciando inmediatamente después de concluido el periodo de interrupción. La duración del estudio fue de tres meses.

A su ingreso se les realizó historia clínica completa, con examen médico general, exploración mamaria y mamografía. Se les solicitó una determinación sérica de lípidos incluyendo: colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL, Apolipoproteínas A y B, así como una prueba de tolerancia a la glucosa oral (100 gr). En relación a la curva de tolerancia a la glucosa se instruyó a la paciente a consumir más de 200 gr de carbohidratos/día en los tres días previos a la realización de la prueba con un ayuno de 12 horas desde la noche previa al estudio. La glucosa plasmática de sangre venosa se midió en ayuno y 30, 60, 90, 120 y 180 minutos después de haber recibido la carga oral de 100 gr. Las muestras para la cuantificación de insulina sérica se recogieron en condiciones basales y 1 hora después de haber recibido la carga oral de glucosa. Los mismos estudios se realizaron 3 meses después de haber iniciado el tratamiento.

La determinación de colesterol, triglicéridos, HDL, LDL y apolipoproteínas A y B se realizó por técnicas espectrofotométricas automatizadas aplicando la modalidad de medición de punto final (Synchron CX-7 Clinical System, Beckman Coulter, USA). Las concentraciones séricas de insulina fueron medidas por duplicado mediante RIA específico (Instituto de Endocrinología,

La Habana, Cuba), con coeficientes de variación intra e interensayo de 5.85% y 9.15%, respectivamente. La determinación de glucosa se realizó por el método de glucosa-oxidasa.

Criterios de inclusión.

- A. Edad igual o mayor a 50 años.
- B. Tener mínimos dos años de la fecha de la última menstruación.
- C. Clínicamente sana.
- D. Sin empleo de preparador hormonales en los tres meses previos al estudio.
- E. Sin consumo actual de fármacos que afecten el metabolismo de lípidos o carbohidratos.(Corticoesteroides, difenilhidantoína, Hidroxiclorotiazida, Fenotiazinas, Aminas simpaticomimeticas).

Criterios de exclusión.

- A. Endrocrinopatias. (Diabetes mellitus, Sx de Cushing, Feocromocitoma, Hiperaldosteronismo, Hiperlipidemia familiar).
- B. Obesidad.
- C. Antecedentes personales o familiares de cáncer de mama, endometrio o hiperplasia endometrial.
- D. Hepatopatía aguda.

- E. Trombosis vascular aguda.
- F. Historia de tromboembolismo.
- G. Hiperlipidemia familiar.
- H. Enfermedad vasculo-neuro-oftálmica.
- I. Migraña.
- J. Trastornos convulsivos

Criterios de eliminación.

- A. Retiro voluntario.
- B. Efectos adversos relacionados con los tratamientos, a los cuales se les propondrá otra terapia.
- C. Mamografía inicial con imágenes sospechosas de malignidad.
- D. En caso de interrupción de la secuencia del tratamiento.

VARIABLES.

DEPENDIENTES: Valores de la prueba de tolerancia a la glucosa, valores del perfil de lípidos, valores de medición de insulina.

INDEPENDIENTES: Demográficas, índice de masa corporal, tipo de tratamiento.

PROCEDIMIENTO DE CAPTURA DE LA INFORMACION.

Las pacientes serán captadas de la consulta externa de ginecología, registrando el peso y talla de cada paciente, así como parámetros clínicos de

presión arterial y frecuencia cardiaca en posición sentada, los parametros bioquímicos serán anotados en el expediente clínico y permanecerán los resultados en cada expediente.

Análisis Estadístico.

Se empleó una prueba de t pareada para comparar los resultados antes y después de haber recibido los tratamientos y para valorar el efecto de la carga oral de glucosa sobre la concentración sérica de insulina. Cuando la normalidad falló se utilizó la prueba de rango de Wilcoxon. Se calculó el área bajo la curva (ABC) de las curvas de tolerancia a la glucosa. Para la comparación entre grupos se empleó la prueba t de Student para variables independientes. Cuando la normalidad falló se empleó una prueba de suma de rangos de Mann-Whitney. Se consideró una diferencia como estadísticamente significativa con un valor de $P < 0.05$.

RESULTADOS.

La edad y peso de las pacientes incluidas en el estudio no demostraron ninguna diferencia entre los grupos. De manera semejante no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre grupos en los valores basales de la mayoría de los parámetros bioquímicos, con excepción de LDL-colesterol que fue ligeramente mayor en el grupo que recibió tibolona (Tabla I).

I. Efecto de la tibolona sobre la curva de tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina:

Al comparar la glicemia en ayuno en condiciones basales (106.77 ± 8.75 mg/dL) con los valores obtenidos 3 meses después de iniciado el tratamiento (98.77 ± 10.49 mg/dL) no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa ($P=0.153$). De igual manera, no se observaron diferencias al comparar los valores de glucosa 60 minutos después de haber recibido la carga de glucosa por vía oral, entre los valores obtenidos en condiciones basales y al final del período de tratamiento con tibolona (143.22 ± 44.1 vs 132 ± 32.175 mg/dL). Al comparar el ABC de las pruebas de tolerancia a la glucosa antes y después del tratamiento no se observaron diferencias (51.595 cm^2 vs 48.535 cm^2) (Fig. 1).

En relación a la secreción de insulina, se observó una disminución estadísticamente significativa en la concentración de insulina en ayuno después del tratamiento con tibolona (28.66 ± 15.5 vs 16.92 ± 5.94 $\mu\text{U/mL}$; t pareada, $p < 0.05$). Sesenta minutos después de haber recibido el reto de glucosa, no se observó diferencias entre las condiciones basales y postratamiento.

II. Efecto de la tibolona sobre el perfil de lípidos:

El tratamiento con tibolona provocó una disminución significativa en los valores de colesterol. Para el análisis de los datos se valoró la diferencia entre medianas (236 vs 204 mg/dL; prueba de rango de Wilcoxon, $p < 0.05$). Así mismo, se observó una disminución significativa, al comparar la concentración basal de triglicéridos con las posteriores al tratamiento (201.750 ± 54.25 vs 133.75 ± 34.56 mg/dL; t pareada, $p < 0.05$).

Las concentraciones de lipoproteínas de alta y baja densidad, así como las de las apolipoproteínas A y B no se modificaron después del periodo de 3 meses con tibolona (Tabla II).

III. Efectos metabólicos de tibolona vs estrógenos equinos conjugados más medrogestona secuencial.

a. Metabolismo de carbohidratos:

El tratamiento con EEC-MG no provocó ninguna modificación en la glucemia en ayuno ni en los valores obtenidos 60 minutos después de la administración oral de 100 gr de glucosa. El ABC de la curva de tolerancia a la glucosa no se modificó como resultado del tratamiento con EEC-MG (Fig.2). No se observaron diferencias estadísticamente significativas al realizar la comparación entre los grupos (EEC-MG vs tibolona).

En relación a la concentración sérica de insulina, basal y posterior al reto de glucosa, no se observó ninguna modificación en las pacientes que recibieron terapia hormonal de reemplazo con EEC-MG.

b. Metabolismo de lípidos:

El tratamiento con EEC-MG no alteró las concentraciones de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad y apolipoproteína B. Sin embargo, la concentración de lipoproteínas de alta densidad resultó significativamente mayor al comparar las condiciones previas y posteriores al tratamiento (45.250 ± 13 vs 55.87 ± 14.3 mg/dL; t pareada, $p < 0.01$). Así mismo, fue mayor que en el grupo que recibió tibolona (55.87 ± 14.3 vs

34.33 ± 7.63 mg/dL; t de Student, p=0.001). Un efecto similar se observó antes y después del tratamiento con EEC-MG en el caso de las concentraciones de Apolipoproteína A (139.85 ± 19.97 vs 166.85 ± 20 mg/dL; t pareada, p=0.001 (Tabla III).

c. Variaciones en el peso:

El tratamiento con tibolona provocó un incremento significativo de peso (medianas 60.5 vs 61.5 kg; prueba de rango de Wilcoxon, p<0.05). Este efecto no se observó en las pacientes que fueron tratadas con EEC-MG.

DISCUSION

Los estados de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia han sido señalados como factores de riesgo independientes de morbi-mortalidad cardiovascular. Los estrógenos incrementan la sensibilidad a la acción de la insulina sobre la utilización periférica de glucosa, lo que permite explicar el deterioro en el metabolismo de los carbohidratos que acompaña al cese de la función ovárica y ha permitido recomendar la terapia de sustitución estrogénica como una forma de prevenir este riesgo, además de brindar protección contra la osteoporosis. Sin embargo, en algunas pacientes existen efectos adversos relacionados a la administración de estrógenos lo que ha conducido al diseño de fármacos nuevos que brinden los beneficios del estrógeno, reduciendo al mínimo sus respuestas adversas. Los estudios sobre terapia hormonal de reemplazo (THR) y beneficio cardiovascular se han orientado principalmente al efecto de ésta sobre el metabolismo de lípidos, con la observación de elevaciones consistentes en las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Sin embargo, la THR se asocia con aumento en los niveles de triglicéridos y en la síntesis de factores de coagulación. Además, datos recientes sugieren que el incremento en HDL explica menos del 40% del beneficio cardiovascular. De acuerdo a lo anterior, resulta la importancia de estudiar otros componentes

metabólicos que participan en el riesgo cardiovascular, como los estados de resistencia a la acción de la insulina.

En nuestro estudio, se confirmaron las observaciones realizadas por otros autores con relación a la disminución de triglicéridos y colesterol en presencia de tibolona. Así como el incremento en los niveles de HDL en presencia de EEC-MG (14-16). Sin embargo, no confirmamos la disminución en las HDL inducida por tibolona.

Sobre la curva de tolerancia a la glucosa y secreción de la insulina, observamos una reducción significativa en la concentración de insulina en ayuno, en las pacientes que recibieron tibolona. Este hallazgo en asociación a la ausencia de modificación en la glicemia en ayuno y en la CTG, lo interpretamos como un incremento en la sensibilidad a la insulina. Lo que permite explicar al menos parcialmente la disminución en los niveles de triglicéridos. La reducción en ambos marcadores de riesgo cardiovascular, permiten suponer un efecto benéfico en las mujeres que reciben tibolona para el alivio de los síntomas del climaterio y la prevención de osteoporosis.

Desde una perspectiva metabólica, la tibolona parece segura, sin embargo, la confirmación de esta observación requiere de un periodo más amplio de vigilancia de los marcadores metabólicos.

CONCLUSIONES.

1. Con ambas terapias no se modifica la glicemia en ayuno de las paciente postmenopáusicas.
2. No existen diferencias al comparar valores glucosa en la curva de tolerancia a la glucosa en condiciones básales y al final del tratamiento.
3. Se observo una disminución significativa en la concentración de insulina en ayuno después de 3 meses de tratamiento con Tibolona.
4. El tratamiento de Tibolona provocó una disminución de colesterol y triglicéridos.
5. La concentración de lipoproteínas de alta densidad resultó significativamente mayor en el grupo de paciente con EEC-MG comparadas con el grupo de Tibolona.
6. Mejoría de los niveles de Apolipoproteína A en el grupo de EEC-MG (Ya esperada)
7. El tratamiento con Tibolona provocó un incremento significativo de peso.
8. Los hallazgos encontrados en la terapia con Tibolona en cuanto a insulina y glucosa traducen una mayor sensibilidad a la insulina.
9. Tibolona es una buena alternativa para pacientes con riesgo cardiovascular, así como segura para pacientes con ya una alteración conocida en la tolerancia a los carbohidratos.

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Research on the menopause in the 1990s. WHO Technical Report Series No. 866. Genova, Suiza 1996.
2. INEGI, conteo de población y vivienda, México 1991.
3. Garrido F, Lascano E, López L, Hernández M. Age of natural menopause among women in Mexico City. International Journal of Gynecology and Obstetrics 1996; 53:159-66.
4. Lenton E, et al. Progressive changes in LH and FSH and LH:FSH ratio in women throughout reproductive life. Maturitas 1998; 10:35-43.
5. Lobo RA. Treatment of the postmenopausal women, 1993: 35-46.
6. Mc Kinlag SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. Am J of Human Biology, 1992; 4:37-46.
7. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. JAMA 1995; 273: 199-208.
8. Stampfer MJ, Graham A. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. N Eng J Med 1991; 325: 756-62.
9. Sullivan JM. Postmenopausal estrogen use and coronary atherosclerosis. Ann Intern Med 1998; 108: 358-63.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

10. Voigt LF. Progestogen supplementation of exogenous oestrogens and risk of endometrial cancer. *Lancet* 1991; 338: 274-7.
11. Tax L, Goorissen EM, Kicovic PM. Clinical profile of Org OD 14. *Maturitas* 1987; Suppl 1:3-13.
12. Egarter C, Huber J, Leikermoser R, et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996; 23:55-62.
13. Gregoriou O, Vitoratos N, Papadias C, et al. Effect of tibolone on postmenopausal women with myomas. *Maturitas* 1997; 27:187-91.
14. Netelenbos JC, Siregar-Emck MT, Schot LP, et al. Short term effects of Org OD 14 and 17 beta-oestradiol on bone and lipid metabolism in early post-menopausal women. *Maturitas* 1991; 13:137-49.
15. Cagnacci A, Mallus E, Tuveri F, et al. Effect of tibolone on glucose and lipid metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 251-3.
16. Crona N, Silfverstolpe G, Samsioe G. A double-blind cross-over study on the effects of ORG OD14 compared to oestradiol valerate and placebo on lipid and carbohydrate metabolism in oophorectomized women. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983; 3:451-5.

	<i>TIBOLONA</i>	<i>EEC + MG</i>	<i>P</i>
Edad (años)	50.9 ± 5.08	48 ± 2.64	NS
Peso (Kg)	59.6 ± 7.05	64.6 ± 4.92	NS
Glucosa (mg/dL)	106.7 ± 8.75	103.37 ± 8.10	NS
Curva de Tolerancia a la Glucosa (ABC) (cm ²)	51.59	48.62	
Insulina (μU/mL)	28.66 ± 15.52	22.15 ± 8.89	NS
Insulina poscarga (μU/mL)	163.01 ± 70.60	158.72 ± 61	NS
Colesterol (mg/dL)	227.33 ± 29.43	205 ± 35.52	NS
Triglicéridos (mg/dL)	201.75 ± 54.25	153.5 ± 61.8	NS
HDL-colesterol (mg/dL)	41.44 ± 11.43	45.25 ± 13.12	NS
LDL-colesterol (mg/dL)	147.55 ± 30	119.50 ± 13.53	0.031*
Apolipoproteína-A	129.33 ± 28.72	139.85 ± 20	NS
Apolipoproteína-B	128.44 ± 25.5	107.57 ± 27	NS

Tabla I. Características clínicas y bioquímicas de ambos grupos en condiciones basales.

*P < 0.05

	<i>BASAL</i>	<i>TIBOLONA</i>	<i>P</i>
Peso (Kg)	59.6 ± 7.05	61.1 ± 6.33	0.008 **
Glucosa (mg/dL)	106.7 ± 8.75	98.77 ± 10.5	NS
Curva de Tolerancia a la Glucosa (ABC) (cm ²)	51.59	48.53	
Insulina (μU/mL)	28.66 ± 15.52	16.92 ± 5.94	0.02*
Insulina poscarga (μU/mL)	163 ± 70.6	173.42 ± 67	NS
Colesterol (mg/dL)	227.33 ± 29.43	201.55 ± 33.17	0.004**
Triglicéridos (mg/dL)	201.75 ± 54.25	133.75 ± 34.56	0.02*
HDL-Colesterol (mg/dL)	41.44 ± 11.43	34.33 ± 7.63	NS
LDL-Colesterol (mg/dL)	147.55 ± 30.76	139 ± 34	NS
Apolipoproteína-A (mg/dL)	129.33 ± 28.72	111.77 ± 16.64	NS
Apolipoproteína-B (mg/dL)	128.44 ± 23.5	118.44 ± 23.73	NS

Tabla II. Efecto de la tibolona sobre el metabolismo de lípidos y glucosa.

* P<0.05

**P<0.01

	<i>BASAL</i>	<i>EEC + MG</i>	<i>P</i>
Peso (Kg)	64.6 ± 4.9	65.22 ± 4.46	NS
Glucosa (mg/dL)	103.37 ± 8.1	103.37 ± 13.36	NS
Curva de Tolerancia a la Glucosa (ABC) (cm ²)	48.62	49.04	
Insulina (μU/mL)	22 ± 8.9	16.3 ± 6.8	NS
Insulina poscarga (μU/mL)	158.72 ± 60.8	114.06 ± 48.73	NS
Colesterol (mg/dL)	205 ± 35.52	231.62 ± 46.17	NS
Triglicéridos (mg/dL)	153.5 ± 61.8	138.33 ± 55.31	NS
HDL-Colesterol (mg/dL)	45.25 ± 13.12	55.87 ± 14.35	0.008*
LDL-Colesterol (mg/dL)	119.50 ± 13.53	127.37 ± 26.47	NS
Apolipoproteína-A (mg/dL)	139.85 ± 20	166.85 ± 20.6	0.003*
Apolipoproteína-B (mg/dL)	107.57 ± 27	112.14 ± 37	NS

Tabla III. Efectos del tratamiento con EEC + MG sobre el metabolismo de lípidos y glucosa.

*P<0.01

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON TIBOLONA SOBRE LA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

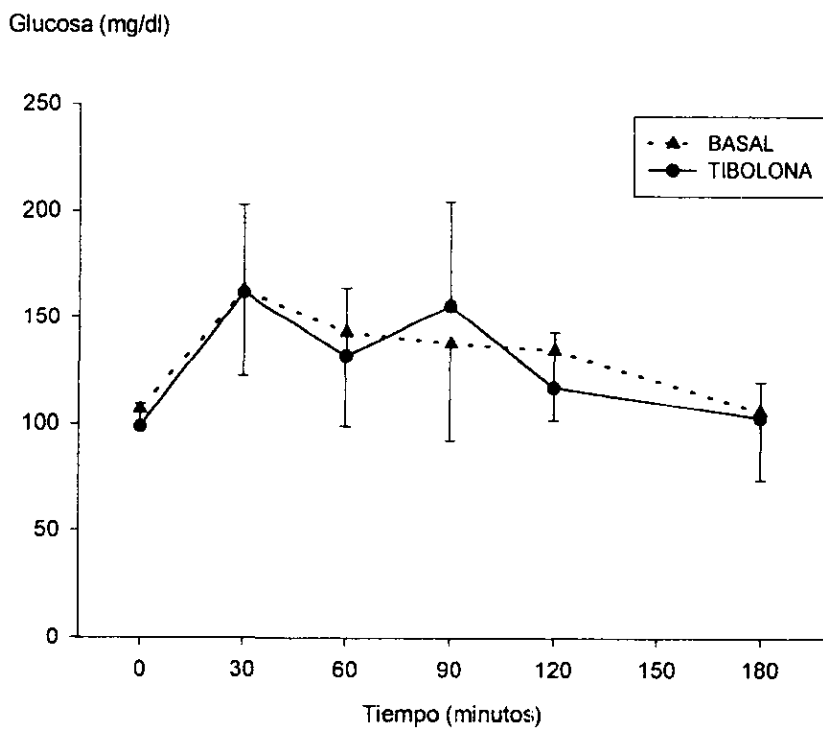


Figura 1

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON ESTROGENOS EQUINOS CONJUGADOS Y MEDROGESTONA SOBRE LA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

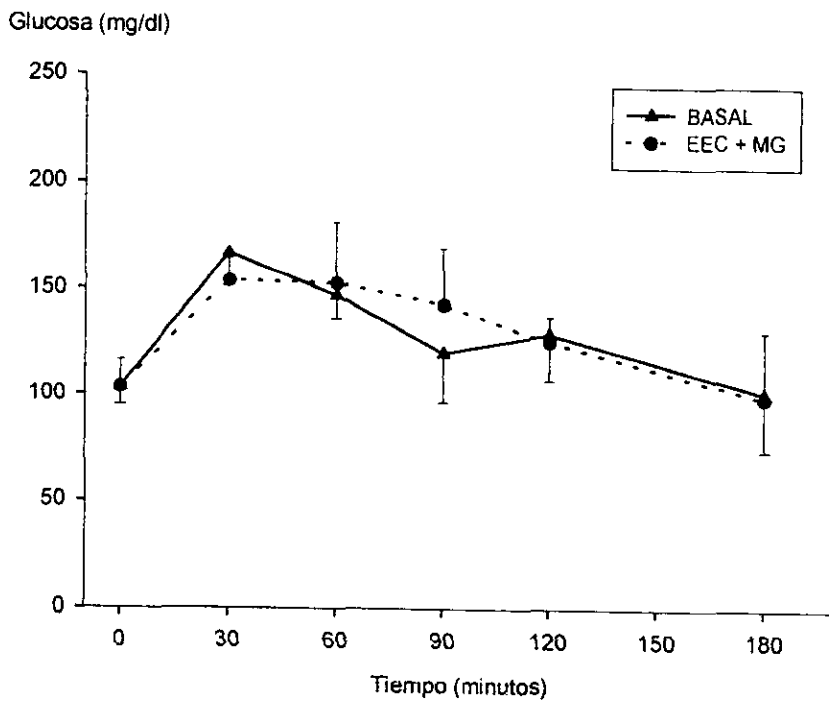


Figura 2