



11209
10
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSTGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

EFFECTO DE LOS ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS
SOBRE EL PERFIL DE LÍPIDOS EN HIPOGONADISMO
POSMENOPÁUSICO

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :

BIOLOGÍA DE LA
REPRODUCCIÓN HUMANA

P R E S E N T A :

DRA. LOURDES GARCÍA LÓPEZ

ASESOR: DR. AQUILES R. AYALA RUIZ

DICIEMBRE - 2003





Universidad Nacional
Autónoma de México



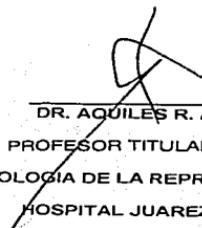
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

**TESIS CON
FALLA DE
ORIGEN**



DR. AQUILES R. AYALA RUIZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA.
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO.



DR. JORGE ALBERTO DEL CASTILLO MEDINA
JEFE DE ENSEÑANZA
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO

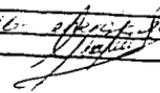


SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Lourdes García López

FECHA: 16 de agosto 2005

FIRMA: 


SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO
DIVISION DE ENSEÑANZA

Palabras clave: Estrógenos, progesterona, lípidos, postmenopausia, hipogonadismo.

Keywords: Estrogens, progestin, lipoproteins, postmenopause.

RESUMEN:

Se sabe que la mujer postmenopáusica presenta con frecuencia un incremento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución en las de alta densidad (HDL) lo que eleva el riesgo de enfermedad cardiovascular. La terapia de reemplazo hormonal de estrógenos (E2) con o sin progestinas (P) disminuye éste riesgo en aproximadamente 50%. En este estudio se utilizó un diseño clínico controlado retrospectivo, longitudinal, descriptivo y comparativo, con 172 pacientes integradas de acuerdo al tratamiento recibido: con estrógenos más progestinas (E+P: 59.1%, n=122) y con estrógenos solos (E-40.9%, n=50), en quienes se determinó: perfil de lípidos además del riesgo aterogénico al ingreso y cada año hasta los 5 años de seguimiento. Los resultados obtenidos fueron: 172 pacientes con edad promedio de 51.5±SD9.2 años con 5.5 años promedio de postmenopausia al ingreso, en ambos grupos el riesgo aterogénico disminuyó así como las concentraciones séricas de LDL, mientras que las HDL se incrementaron. Se concluye que la terapia de reemplazo hormonal sólo modifica a las lipoproteínas de alta y baja densidad disminuyéndose el riesgo aterogénico y por consecuencia con potencial protector de enfermedad cardiovascular y aterosclerosis.

ABSTRACT.

It is known that the woman postmenopausal women present an increase of low density lipoproteins (LDL) and a decrease of high density lipoproteins (HDL) that increases the risk of cardiovascular disease. The hormonal replacement therapy of estrogen with or without a progestin reduces such risk in approximately 50%. This study of a retrospective clinical design was longitudinal, descriptive and comparative of 172 patient grouped for treatment received: a -with estrogen and progestin (E+P: 59.1%, n=122), and b. estrogen alone (E: 40.9%, n=50), in whom was determined: lipid profile and atherogenic risk initially and each year until 5 years of follow up. Results obtained were: 172 with average age of 51.5 ± SD 9.2 years with average 5.5 duration years of postmenopause, in both groups the atherogenic risk was reduced as well as concentrations serum of LDL, while HDL increased. It is concluded that hormonal replacement therapy only exerted principal lipoproteins modifying sensitively the atherogenic risk and consequently improvement of risk of cardiovascular disease and atherosclerosis.

INTRODUCCION.

El climaterio es una etapa de transición en la mujer, produciéndose alteraciones en varios niveles que obliga con frecuencia a una readaptación hormonal. La menopausia se define como el cese de la menstruación(1). De acuerdo con estudios diversos, la edad promedio en que se presenta la menopausia es de 51 años, presentándose en el tiempo previo una etapa caracterizada por síntomas vasomotores, menstruales y psicológicos (2). Se ha observado que en esta etapa el riesgo coronario llega a ser similar al del hombre, debido a la falta de estrógenos (3) Se han reconocido factores de riesgo que pueden facilitar la presencia de un síndrome metabólico (compromiso cardiovascular, hipertensión, diabetes mellitus, hiperinsulinemia e hipercolesterolemia) (4,5) y se sabe que la célula endotelial es una de las fuentes de radicales libres, cuyo exceso origina un incremento del estrés oxidativo e hiperoxidación de lipoproteínas, proceso clave en el inicio de la lesión aterosclerótica. La LDL-c oxidada favorece la adhesión de monocitos al endotelio, lesionándolo y promoviendo la agregación plaquetaria(6), sin embargo la hipercolesterolemia es particularmente reversible con sustitución de estrógenos (7,8), estimulándose directamente la síntesis de receptores de LDL e incrementando HDL(9,10). Desde la década de los ochentas queda bien establecido que en la mujer postmenopáusica existe un incremento de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución en las de alta densidad (HDL)(11), de entonces a la fecha se ha enfatizado sobre cómo la terapia de reemplazo hormonal de estrógenos con o sin progestinas disminuye los niveles de LDL e incrementa HDL, disminuyendo por consecuencia el riesgo cardiovascular en aproximadamente 50% (12-14). También se han efectuado

estudios sobre los efectos benéficos del estrógeno sobre el perfil de lípidos como antioxidante (15,16), así como de los efectos similares de progestinas en la terapia de reemplazo hormonal (17-19) y su papel en la disminución de las cantidades de triglicéridos(20). Por tanto en este estudio se trató de comparar el efecto de la utilización de estrógenos con o sin progestinas sobre las concentraciones séricas de lípidos en mujeres postmenopausicas, además de verificar si la terapia de reemplazo hormonal disminuye el riesgo aterogénico.

MATERIAL Y METODOS:

Se efectuó un estudio con diseño clínico controlado retrospectivo, longitudinal, descriptivo y comparativo, en 172 pacientes postmenopáusicas con un periodo mínimo de 1 año posterior a la última menstruación e hipoestrogénicas del servicio de reproducción humana, que fueron integradas en 2 grupos de acuerdo al tratamiento recibido: con estrógenos más progestinas (E+P: 59.1%, n=122), y estrógenos solos (E- 40.9%, n=50), en quienes se determinó colesterol, triglicéridos, lípidos totales, lipoproteínas de alta, baja, muy baja densidad y quilomicrones en mg/dL (por ensayo enzimático) además del riesgo aterogénico calculado (colesterol/ HDL, considerado normal ≤ 3.5); estos datos fueron obtenidos al ingreso y cada año hasta 5 años de seguimiento. Las diferencias obtenidas fueron analizadas con la prueba de t-student, con un valor estadísticamente significativo de $p < 0.05$.

RESULTADOS:

El total de pacientes exhibió una edad promedio de 51.5 \pm SD 9.2 años; y 5.5 años promedio de postmenopausia al ingreso en nuestro servicio. Todas se agruparon de acuerdo al tipo de tratamiento instaurado: a.- E+P (n=122) ó b.-E (n=50), en ambos grupos los valores de triglicéridos, colesterol, lípidos totales, lipoproteínas de muy baja densidad y quilomicrones no demostraron diferencia de significancia estadística (tabla 1), mientras que LDL presentó una disminución paulatina a través de 5 años con una $p=0.04$ (E+P) y $p=0.03$ (E), (fig. 1). Respecto a las HDL se observó un incremento mayor el grupo de pacientes tratadas con E que el grupo de pacientes tratadas con E+P en quienes en el 1er. año de tratamiento los niveles séricos de HDL inclusive disminuyeron pero a partir del 2º año de tratamiento comenzaron a incrementarse ($p < 0.01$ & 0.02 respectivamente), (fig. 2). El riesgo aterogénico para ambos grupos fue estadísticamente significativo ($p=0-01$).

DISCUSIÓN:

En este estudio observamos que los cambios en el colesterol y triglicéridos no presentaron diferencias sensibles contrario a lo reportado en la literatura (20), también el incremento de las HDL sobre las LDL no ocurrió hasta el segundo año de tratamiento con estrógenos y progestinas, situación que pudiera explicarse por el efecto atenuante que ejercen las progestinas sobre los estrógenos en la terapia hormonal de reemplazo analizados en otros estudios (21), en el caso de pacientes bajo régimen de monoterapia estrogénica, el incremento se observó desde el primer año de tratamiento, lo que pudo deberse al incremento de receptores de LDL disminuyéndose los niveles séricos de LDL, además del efecto oxidativo sobre LDL y el incremento de HDL, cambios que se han observado en pacientes con hipogonadismo bajo terapia estrogénica (22). Debe aclararse que las pacientes de estudio con monoterapia habían sido hysterectomizadas. El riesgo aterogénico disminuyó significativamente en ambos grupos de tratamiento y este cambio se ha visto que es independiente de la edad, masa corporal, tabaquismo y ejercicio (datos no incluidos en este análisis) (23).

A la fecha se han estudiado grandes poblaciones citándose una disminución de hasta el 50% del riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas que reciben terapia de reemplazo hormonal; en el presente trabajo a pesar de los cambios observados en función de tiempo en uno de los grupos, se pudo confirmar el incremento de las HDL, la disminución sérica de las LDL y el riesgo aterogénico con la terapia estrogénica con o sin

progestinas lo que debe prevenir la enfermedad cardiovascular y la aterosclerosis.

CONCLUSIONES:

La terapia de reemplazo hormonal no afectó los niveles de colesterol, lípidos totales, triglicéridos, lipoproteínas de muy baja densidad ni quilomicrones. Con respecto a lipoproteínas de alta densidad (HDL) se registró un incremento hasta el 2º año de tratamiento con estrógenos más progestágenos, mientras que en el grupo con estrógenos el incremento se dió al 1er año de tratamiento. En ambos grupos hubo una disminución significativa de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) desde el 1er año de tratamiento. El riesgo aterogénico disminuyó en ambos grupos.

ESTADO UNIDENSE
DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA.

1. Prior JC, Perimenopause:the complex Endocrinology of the menopausal transition, *Endocr Rev*, 1998,19:397-428.
2. Hammond ChB MD, Menopausia and Hormone Replacement Therapy: An Overview, *Obstet and Gynecol*, 1996,87:25-44.
3. Manwaring P , Litsa M, Terence D, Laurence GH, The effects of hormone replacement therapy on plasma lipids in type II diabetes, *Maturitas*, 2000,34:239-247.
4. Kirchengast S, Gruber D, Sator M, Johannes H. Postmenopausal weight status, body composition and body fat distribution in relation to parameters of menstrual and reproductive history, *Maturitas*,1999,33:117-126.
5. Harlap S MB, The benefits and risks of hormone replacement therapy : An epidemiologic overview, *Am J Obstet Gynecol*, 1992,16:1986-1992.
6. Goran S, MD,Introduction to steroids in the menopause, *Am J Obstet Gynecol*, 1992,166:1980-5.
7. Yoshio Suda, Hiroaki O, Kazuya Makita,Kiyoshi Takamatsu, Fumi Horiguchi, Shiro Nozawa. Influence of bilateral oophorectomy upon lipid metabolism, *Maturitas*,1998,29:147-154.

8. Anna-Mari H, Leo Niskanen, Seppo Yla-Herttuala, Jukka L, Marjo T, Seppo Saarikoski. Postmenopausal hormone replacement therapy and antibodies against oxidized LDL. *Maturitas*, 1998,29:155-161.
9. Wartz C J. The pathogenesis of atherosclerosis and coronary heart disease. *Curr Sci*, 1993,1:1-10.
10. Chen F P. Effects of hormone replacement therapy and cardiovascular risk factor in postmenopausal woman. *Fertil Steril*, 1998,69:267-273.
11. Sanada M, Nakagawa H, Kodama I, Sakasita T, Ohama K. The effect of hormone replacement therapy on metabolism of lipoprotein remnants in postmenopausal women. *Maturitas*, 2000,34:75-79.
12. Alwers R, Jaime U, William O, Fabio Sánchez, Héctor Posso. Changes in normal lipid profile of menopausal women with combined hormone replacement therapy. Comparative clinical trial of two hormonal combinations (conjugated estrogens/medroxyprogesterone acetate versus estradiol valerate/cyproterone acetate). *Maturitas*, 1999, 32:41-50.
13. Aygen EM, Karakucuk EJ, Basbug M. Comparison of the effects of conjugated estrogen treatment on blood lipid and lipo-protein levels when initiated in the first or fifth postmenopausal year. *Gynecol Endocr*. 1999,13:118-112.

14. Windler E, Modification of serum lipids and cardiovascular risk by estrogenic active compounds, *Gynecol Endocr*, 1999,13:21-28.
15. Yichua W, Miram C T Doyle, Thomas Cooke, John Feely. Effect of menopause on low density lipoprotein oxidation: is oestrogen an important determinant?, *Maturitas*, 2000,34:233-238
16. Abbey M, Owen A, Suzakawa M, Roach , aul J Nestel. Effects of menopause and hormone replacement therapy on plasma lipids, lipoproteins and LDL-receptor activity, *Maturitas*, 1999,33:259-269.
17. Lobo AR MD; The role of progestins in hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*,1996,166:1996-2004.
18. Cruz YO, Miguel L, Orestes Q, Climaterio: Estrategia terapéutica integral, *Rev Cubana Med Gen Integr*, 13, 1997, pp 1-4.
19. Saure A, Planellas J, Poulsen HK, Jaszczak P. A double-blind, randomized, comparative study evaluating clinical effects two sequential estradiol-progestogen combinations containing either desogestrel or medroxyprogesterone acetate in climateric women, *Maturitas*,2000,34:133-142.
20. Walsh BW, Schiff I ,Rosener B. Effect of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med*, 1991,325:196-204.

21. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willet WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996;335:453-461.
22. Gupta S. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *J Gynecol and Obstet* . 1996;52:119-125.
23. Lubert H, Nauert C. Continuous versus cyclical transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women: influence on climacteric symptoms, body weight and bleeding pattern, *Maturitas*,1997;28,117-125.

TABLA 1. VALORES DE LÍPIDOS Y LIPOPROTEÍNAS EN HIPOGONADISMO POSTMENOPÁUSICO OBTENIDOS AL INICIO Y CINCO AÑOS DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES SEXUALES

INDICES	X±SD Ingreso	X±SD postratamiento	P
colesterol (E+P)	228± 64.8	225±66,9	NS
" (E)	260±90.2	275±93.7	NS
Triglicéidos (E+P)	164.2±106.2	165.8±106.4	NS
" (E)	171.4±120.1	174.7±115.7	NS
Lípidos totales (E+P)	304.4±199.8	310±221.1	NS
" (E)	479.3±292.3	570.2±264.3	NS
Riesgo aterogénico (E+P)	4.6±4.2	2.5±2.2	0.01
" (E)	5.1±2.6	4.2±2.2	0.01
HDL (E+P)	142.1±4.1	315.8±6.2	0.02
" (E)	101.3±1	384.7±1.2	0.01
LDL (E+P)	315.1±18.4	133.3±1.2	0.04
" (E)	292.1±5.3	76±4.4	0.03

Valor de P calculado con t-student ($p < 0.05$);

SD= desviación estándar.

(E+P)= grupo con terapia combinada,

(E)= grupo con monoterapia

FIG 1. NIVELES SERICOS DE LDL POR GRUPO Y AÑO.

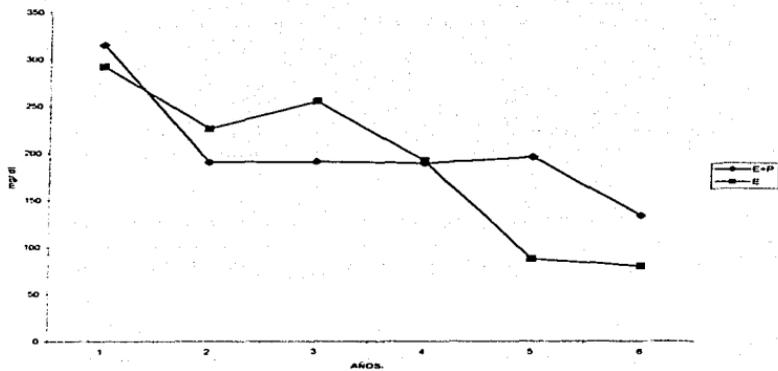


FIG 2. NIVELES SERICOS DE HDL POR GRUPO Y AÑO.

