



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN



SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

***"EFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO DE BAJAS DOSIS
SOBRE ALGUNOS MARCADORES BIOQUÍMICOS DE RIESGO
CARDIOVASCULAR EN MUJERES MENOPAUSICAS DEL HOSPITAL JUAREZ
DE MEXICO"***

TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION HUMANA
PRESENTA

DR. RAFAEL HERNANDEZ GALVAN



DIRECTOR DE TESIS: DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

***“EFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO
DE BAJAS DOSIS SOBRE ALGUNOS MARCADORES
BIOQUÍMICOS DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN
MUJERES MENOPAUSICAS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE
MÉXICO”***

**TESIS QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

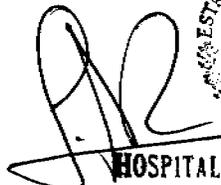
PRESENTA

DR. RAFAEL HERNANDEZ GALVAN

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. IMELDA HERNANDEZ MARIN

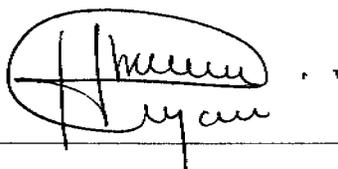
FIRMAS



HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Luis Delgado Reyes

Jefe de la División de Enseñanza del Hospital Juárez
de México



Dra. Imelda Hernández Marín

Jefe de la División de Biología de la Reproducción
Humana

Hospital Juárez de México

Profesor Titular del Curso Universitario
de Especialización en Biología de la Reproducción

Humana

Director de Tesis

Número de registro de Protocolo: HJM 1451/08.21.13-R

AGRADECIMIENTOS

A Dios por colmarme cada día de bendiciones.

A mis padres, quienes sin escatimar esfuerzo alguno han sacrificado gran parte de su vida para formarme y educarme.

A la Dra. Imelda Hernández Marín, por brindarme su apoyo incondicional, por compartir su experiencia y contribuir en mi formación profesional.

INDICE

1.- Resumen.....	6
2.- Abstract	8
3.- Introducción.....	10
4.- Terapia Hormonal de Reemplazo y Riesgo Cardiovascular.....	15
5.- Delimitación del problema.....	25
6.- Hipótesis.....	25
7.- Hipótesis Nula.....	25
8.- Objetivo General.....	25
9.- Material y Métodos.....	27
10.- Resultados	30
11.- Discusión.....	33
12.- Conclusiones.....	36
13.- Bibliografía.....	37
14.- Hoja de Consentimiento Informado.....	40

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La terapia de reemplazo hormonal en la mujer posmenopáusica reduce la mortalidad por enfermedad cardiovascular en un 25-50 %. El mecanismo cardioprotector de los estrógenos, se caracteriza por limitar el tamaño de las placas ateroscleróticas en las arterias coronarias disminución de agregación plaquetaria y de la respuesta inflamatoria.

OBJETIVO: Analizar el efecto de la Terapia de Reemplazo Hormonal (estradiol 1mg + trimegestona 0.250 mg) sobre algunos marcadores bioquímicos (Perfil de Lípidos: HDL, LDL, TG, CT y Fibrinógeno) en mujeres posmenopáucas.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio prospectivo longitudinal, durante el periodo de Enero 2007 a Mayo del 2008 de pacientes que acuden al Servicio de Biología de la Reproducción Humana, del Hospital Juárez de México. Se reclutaron 34 pacientes, las cuales se administro TRH (17 b estradiol 1mg + trimegestona 0.250 mg) y se tomaron determinaciones séricas de algunos marcadores bioquímicos para valoración de riesgo cardiovascular (CT, TGC, HDL; LDL y Fibrinógeno).

RESULTADOS: La edad promedio de la muestra fue de 50.2 años, el promedio de Índice de Masa Corporal (IMC) fue de 28.5; presentándose sobrepeso en el 52.9%. En relación a los factores de riesgo cardiovascular la mayor incidencia se registró en sedentarismo con 82.3%. Respecto a los marcadores lipídicos se encontró una disminución de Colesterol Total ($P<.001$), Lipoproteínas de Baja Densidad ($P<.001$) y Triglicéridos ($P<.001$). Así como un aumento de Lipoproteínas de Alta Densidad ($P<.021$), y del marcador bioquímico de riesgo cardiovascular, fibrinógeno ($P<.001$).

CONCLUSIONES: El uso de la Terapia de Reemplazo Hormonal de bajas dosis sobre algunos marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular (Perfil de Lípidos y Fibrinógeno) tiene un efecto benéfico, reflejado en disminución de sus niveles séricos.

ABSTRACT

Introduction: Hormone replacement therapy in postmenopausal women reduces mortality from cardiovascular disease in a 25-50%. The cardioprotective mechanism of estrogen, is characterized by limiting the size of atherosclerotic plaques in the coronary arteries decreasing platelet aggregation and the inflammatory response.

Objective: To evaluate the effect of hormone replacement therapy (estradiol 1mg + trimegestona 0,250 mg) on certain biochemical markers (Lipid profile: HDL, LDL, triglyceride and Fibrinogen) in postmenopausal women.

Methods: We conducted a prospective longitudinal study, during the period January 2007 to May 2008 of patients arriving at the Biology of Human Reproduction, Hospital Juárez in Mexico. We recruited 34 patients, to be administered TRH (17b 1mg estradiol + trimegestona 0,250 mg) and took some determinations of serum biochemical markers for cardiovascular risk assessment (CT, TGC, HDL, LDL and Fibrinogen).

Results: The average age of the sample was 50.2 years, the average body mass index (BMI) was 28.5; appeared overweight in 52.9%. In relation to cardiovascular risk factors the highest incidence occurred in sedentary lifestyle with 82.3%. With regard to lipid markers found a reduction of total cholesterol ($P < .001$), low density lipoprotein ($P < .001$) and triglycerides ($P < .001$). Just as an increase in high density lipoprotein ($P < .021$), and biochemical marker of cardiovascular risk, fibrinogen ($P < .001$).

Conclusions: The use of Hormone Replacement Therapy of low doses on some biochemical markers of cardiovascular risk (Profile Lipids and Fibrinogen) has a beneficial effect, as reflected in decreased serum levels.

INTRODUCCIÓN

En México la enfermedad cardiovascular se ha convertido en la principal causa de muerte desde el año de 1980. La prevalencia de los factores de riesgo coronario es del 46 %, en la población de 20 a 69 años de edad, 6.7 % tiene diabetes, 24.6 % tiene hipertensión arterial y 8.8 % padece Hipercolesterolemia.¹

El riesgo de enfermedad cardiovascular es mayor en los hombres que en las mujeres a partir de la adolescencia y hasta la cuarta o quinta década de la vida; posteriormente, aumenta rápidamente en las mujeres hasta alcanzar cifras parecidas. Después de los 70 años el riesgo es prácticamente el mismo en ambos sexos. En aquellas mujeres que tienen una deficiencia estrogénica a edad temprana, el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular también aumenta en forma temprana.²

Entre los factores de riesgo para presentar enfermedad cardiovascular se han mencionado a las mujeres posmenopáusicas sin Terapia Hormonal de Reemplazo (THR), la obesidad que aumenta la incidencia de la enfermedad coronaria 3.3 veces, la hiperlipidemia caracterizada por aumento de colesterol total (CT) así como las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y sobre todo una disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL); la hipertensión arterial sistémica y la diabetes mellitus debido a que conllevan a una aterogénesis acelerada, el tabaquismo que se asocia al 50% de los eventos coronarios, los antecedentes heredofamiliares de enfermedad coronaria, la hipertrigliceridemia mayor de 400 mg/dl y el sedentarismo.³

La Terapia Hormonal de Reemplazo en la mujer posmenopáusica reduce la mortalidad por enfermedad cardiovascular en un 25-50 %. La evidencia a favor del efecto cardioprotector ha permitido realizar estudios que demuestran la eficacia del reemplazo estrogénico para reducir la enfermedad coronaria. Sin embargo, los primeros estudios encontraron que a pesar de existir un beneficio potencial, al disminuir a las lipoproteínas de baja densidad e incrementar las lipoproteínas de alta densidad; no había en general un beneficio con el empleo de estrógenos equinos conjugados en combinación con acetato de medroxiprogesterona, y por el contrario se presentaba un riesgo mayor a corto plazo; cuando la THR se inicia tardíamente en relación a la instalación de la menopausia.⁴

El efecto protector de la THR se refleja en el perfil de lípidos y los niveles de lipoproteínas. Además se manifiesta a corto plazo en cambios inducidos por los estrógenos en los factores hemostáticos e inflamatorios, los cuales vistos como prevención secundaria, podrían tener un efecto protector en mujeres que presentan daño vascular.⁵

Después de la menopausia, el perfil de lípidos llega a ser más aterogénico, sin embargo los estrógenos de reemplazo han mostrado revertir algunos cambios adversos en mujeres posmenopáusicas con niveles séricos de lípidos normales. Los estudios de observación sugieren que la terapia estrogénica reduce el riesgo de eventos coronarios en un 50% con grandes beneficios en mujeres con enfermedad coronaria estable, aproximadamente 25 a 50 % de esta reducción en riesgo ha sido atribuido a cambios en los niveles de lipoproteínas; el resto del

efecto cardioprotector probablemente multifactorial involucra directamente la modificación de la función endotelial.⁵

Por otra parte, el uso de los estrógenos como terapia para hipercolesterolemia en mujeres menopáusicas no hay un consenso aun, de tal forma que en la mujer menopáusica con útero se prescriben progestágenos concomitantes para protección del endometrio, provocando controversia debido a que al añadir el progestágeno se puede atenuar el efecto cardioprotector del estrógeno, especialmente de las lipoproteínas de alta densidad.⁶

La terapia estrogénica disminuye las lipoproteínas de baja densidad e incrementa las lipoproteínas de alta densidad hasta en un 10 a 15%. Al agregar progesterona se tiene menor efecto sobre las lipoproteínas de baja densidad y el aumento de las de alta densidad es de solo el 5%. La medroxiprogesterona presenta mejor efecto en las lipoproteínas de alta densidad. Los estrógenos elevan el nivel de triglicéridos hasta en un 20 a 30 %, este hallazgo es inconstante dado que la hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiaca coronaria en la mujer.⁷

Existe literatura experimental del efecto estrogénico sobre el sistema cardiovascular, que muestra que en un modelo primate del mono cynomolgus, sometido a dieta aterogénica, se desarrollaron ateromas coronarios que son histológicamente idénticos a los ateromas encontrados en arterias coronarias humanas. Aún más, el perfil de lipoproteínas plasmáticas es idéntico al de los humanos y responde de manera similar a la administración de estrógenos y

progestinas. Los experimentos iniciales fueron llevados a cabo exponiendo a un grupo de monos con una dieta aterogénica a dos años de tratamiento con combinaciones de estrógeno/progestinas tal y como son utilizados en la anticoncepción hormonal humana, o a ninguna hormona.³ Se encontró que el uso de estrógeno en la formulación anticonceptiva prevenía la aterogénesis y los cambios esperados en los niveles de lipoproteínas.^{3,4}

Por otra parte, en la década de los 90' numerosos estudios observacionales y de caso-control que utilizaban la THR, mostraron beneficios en cuanto a la evolución cardiovascular de las usuarias, por lo que se aceptó que la THR podría prevenir manifestaciones clínicas de enfermedad cardiovascular. Las guías de prevención de enfermedad cardiovascular en mujeres de la American Heart Association (AHA) de 1997 propusó considerar la posibilidad de utilizar estrógenos en las mujeres menopáusicas especialmente en aquellas con múltiples factores de riesgo, tales como LDL elevado. Los datos actuales sugieren que la menopausia temprana es un periodo de tiempo en el que puede ser mayor el efecto protector de la THR sobre el riesgo cardiovascular.⁶

El mecanismo cardioprotector de los estrógenos, se caracteriza por limitar el tamaño de las placas ateroscleróticas en las arterias coronarias; disminuir la entrada de las lipoproteínas a la íntima arterial; favorecer la oxidación de la LDL en sustancias menos activas; la disminución de agregación plaquetaria, de la respuesta inflamatoria, el aumento de la vasodilatación coronaria y de la actividad fibrinolítica.³

En la mayoría de los estudios se ha encontrado un efecto protector de los estrógenos. Se ha mencionado que el riesgo de presentar lesiones coronarias varía de 0.13 a 0.50 en pacientes usuarias de estrógenos en comparación con las no usuarias. Los estudios prospectivos han encontrado un riesgo variable entre 0.3 a 0.62. Así mismo, se ha encontrado en algunos estudios un efecto protector para la enfermedad cerebrovascular.⁷

TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Desde el punto de vista epidemiológico un *factor de riesgo* es una condición o característica de un individuo o población que está presente en forma temprana en la vida y se asocia con un riesgo aumentado de desarrollar una enfermedad futura. Puede ser un comportamiento o hábito (fumar, sedentarismo), un rasgo hereditario (historia familiar), una variable paraclínica (nivel sérico elevado de colesterol). Para ser considerado causal, el marcador en cuestión debe preceder el comienzo de la enfermedad y tener plausibilidad biológica.⁵

Debido a que las enfermedades cardiovasculares representan la principal causa de muerte en el planeta, el desarrollo de medidas preventivas sería una conducta racional que salvaría vidas, disminuiría la morbilidad asociada (con la consecuente mejoría en la calidad de vida), y ahorraría recursos económicos. La prevención primaria y secundaria efectiva requiere de la evaluación de riesgos para categorizar pacientes y poder seleccionar intervenciones apropiadas.⁵

Los factores de riesgo mayores e independientes para enfermedad cardiovascular son: tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, elevación del colesterol total y colesterol de baja densidad (C-LDL); colesterol de alta densidad (C-HDL) bajo, *diabetes mellitus* y edad avanzada. La relación entre estos factores y la enfermedad aterosclerosa ha sido derivada de estudios como el Framingham Heart Study. El colesterol de las LDL (C-LDL Low Density Lipoprotein) es la lipoproteína más aterogénica, por esa razón debe ser controlada en todos los pacientes en riesgo⁷

Mientras que entre los factores de riesgo mayor (exclusivo de colesterol LDL) se consideran al tabaquismo, la hipertensión arterial (> 140/90 o ingesta de antihipertensivos), colesterol HDL bajo (<40 mg/dl), historia familiar prematura de enfermedad coronaria y la edad en hombres > 45 años y en mujeres > 55 años.⁷

Niveles de colesterol LDL, Total, HDL mg/dl (ATP III)	
Colesterol totales:	Valor deseado <5,2 mmol/L (<200 mg/dL). Valor límite 5,2 - 6,1 mmol/L (200-239 mg/dL). Elevado >6,2 mmol/L (>240 mg/dL).
Triglicéridos:	<1,7 mmol/L (<150 mg/dL).
HDLc:	>1,1 mmol/L (>40 mg/dL).
LDLc:	(ver criterios según estratificación del riesgo cardiovascular y DLP diabética)
Apo A I (rango normal):	Hombres 104 - 202 mg/dL. (1,04 - 2,02 g/L). Mujeres 108 - 225 mg/dL. (1,08 - 2,25 g/L).
Apo B:	Hombre: 66- 133 mg/dL. (0,66 - 1,33 g/L). Mujer: 60 -1,17 G/L).
Lp(a) (normal):	<30 mg/L (<0,30 g/L).

El perfil de lípidos a investigar es colesterol HDL (C-HDL High Density Lipoprotein) y Triglicéridos (TG). Con estos valores se calcula el C LDL mediante la fórmula de Friedewald:

$$C\text{-LDL} = \text{Colesterol total} - C\text{ HDL} - (TG/5)$$

El riesgo aterogénico se calcula entre Colesterol Total y HDL reportándose como normal <3.5

Factores de riesgo predisponentes

- Obesidad (IMC>30kg/m²)
- Obesidad abdominal*
- Inactividad física
- Historia familiar de enfermedad coronaria prematura
- Características étnicas

Factores psicosociales

* Circunferencia de la cintura en hombres >102 cm y en mujeres > 88 cm

Condicionales: asociados con riesgo aumentado de enfermedad aterosclerosa, aunque su relación causal, independiente y contribución cuantitativa no están bien documentadas.⁸

Factores de riesgo condicionales

Triglicéridos séricos elevados

Partículas pequeñas densas de LDL

Homocisteína sérica elevada (>10nmol/L)

Lipoproteína (a) sérica elevada (>20mg/dl)

Factores protrombóticos (por ej.: fibrinógeno, factores VII y VIII)

Marcadores inflamatorios (por ej.: proteína C-reactiva)

Índices de función fibrinolítica (t-PA, PAI-1)

Resistencia a la insulina con hiperinsulinemia

Elevación de los leucocitos y/o del hematocrito

Estado estrogénico

Genotipo DD para enzima convertidora de angiotensina

Deficiencia de vitaminas antioxidantes

Infección por Chlamydia

La evaluación global de riesgo puede ser clínicamente útil porque permite:

1. Identificar los pacientes de alto riesgo (por ejemplo: aquellos con 2 o más factores de riesgo) que requieran atención e intervención inmediatas.
2. Motivar a los pacientes para mejorar la adherencia en terapias de reducción de riesgo.
3. Modificar la intensidad de las conductas de reducción de riesgo en forma individualizada.

La naturaleza multifactorial de los fenómenos aterotrombóticos hace del proceso de prevención una tarea compleja. Los factores de riesgo potenciales para enfermedad aterosclerosa incluyen circunstancias no modificables como la edad, el género, la raza, antecedentes familiares, y variables o comportamientos modificables como la elevación del colesterol, el tabaquismo o la actividad física.⁹

El tabaquismo, la hipercolesterinemia, y la hipertensión arterial sistémica están causalmente relacionados con enfermedad coronaria. Además de aumentar el riesgo de infarto agudo del miocardio, el tabaquismo aumenta la incidencia de muerte súbita, desarrollo de aneurisma aórtico, enfermedad vascular periférica y evento cerebro vascular isquémico. Las personas que dejan de fumar reducen el riesgo de un evento coronario en un 50% en los primeros años después de suspender el hábito, y el riesgo se aproxima al de los no fumadores después de 5 a 15 años. Un aumento del 10% en el colesterol sérico se asocia con 20 a 30% de incremento en el riesgo de enfermedad coronaria aterosclerosa. La reducción del colesterol total y C-LDL en un 10%, reduce el riesgo de muerte cardiovascular en un 15%, y el tratamiento por más de 5 años reduce un 25% los eventos coronarios.¹⁰

La hipertensión arterial aumenta el riesgo de infarto agudo del miocardio en 27% y de evento vascular cerebral en 42% por cada 7 mmHg de más en la cifra diastólica. La reducción de la cifra diastólica entre 5 y 6 mmHg causa una disminución del 42% en el riesgo de EVC y del 15% de eventos coronarios.¹⁰

Las intervenciones han sido categorizadas como:

- *Clase I:* cuando existe una clara relación entre el factor de riesgo y enfermedad aterosclerosa (demostrada en estudios básicos y observacionales) y la intervención ha probado tener beneficio (basada en experimentos clínicos aleatorizados) y ser costo efectivas.

- *Clase II:* cuando existe una relación causal y la intervención probablemente disminuiría la incidencia de eventos, pero con demostración limitada con relación a beneficios, riesgos y costos.

- *Clase III*: cuando se ha demostrado asociación entre el factor y la enfermedad, pero su relación causal independiente no es clara, y no existen intervenciones o no han sido adecuadamente probadas.¹⁰

Por otra parte, cabe señalar que la disfunción endotelial y un proceso de inflamación local y sistémica forman parte del proceso de la aterosclerosis coronaria. Dentro de este proceso, el fibrinógeno (Fg) reactante de fase aguda con actividad participación en la función endotelial, trombosis e inflamación ha demostrado ser una variable independiente de riesgo cardiovascular con fenómenos de resistencia a diferentes tratamientos antitrombóticos. Los principales mecanismos mediante los cuales, el fibrinógeno eleva el riesgo cardiovascular son: formación de trombina, agregación plaquetaria, modulación de la función endotelial, promueve proliferación y migración de las células del musculo liso, interactúa en las uniones de plasmina y es una proteína de fase aguda.¹¹

Riesgo Cardiovascular y Menopausia

El riesgo de enfermedad cardiovascular es mayor en los hombres que en las mujeres a partir de la adolescencia y hasta la cuarta o quinta década de la vida; posteriormente, aumenta rápidamente en las mujeres hasta alcanzar cifras parecidas: Después de los 70 años el riesgo es prácticamente el mismo en ambos sexos. En aquellas mujeres que tienen una deficiencia estrogénica a edad temprana, el riesgo de presentar enfermedad cardiovascular también aumenta en forma temprana.²

Se ha mencionado, que los estrógenos retrasan la aterogénesis mediante diferentes mecanismos: Disminución de la entrada de las lipoproteínas a la intima arterial; favorecen la oxidación de la LDL en sustancias menos activas; disminución de agregación plaquetaria, de la respuesta inflamatoria, aumento de la vasodilatación coronaria y de la actividad fibrinolítica.³

Un estudio que sobresale de los ensayos prospectivos que examinan el efecto preventivo del uso de estrógeno en menopausia sobre la enfermedad cardiovascular (ECV) primaria es el Boston Nurses' Health Study (Estudio de Salud de Enfermeras de Boston), esta investigación encuentra una reducción del 35 al 50% de eventos cardiovasculares, principalmente enfermedad cardíaca coronaria, en las usuarias de estrógenos. En 1996, Grodstein y cols. Reportaron una disminución del 40% en el riesgo relativo de ECV en las usuarias actuales de estrógenos. Y en cuanto a las que discontinúan el uso de THR, por más de 5 a 9 años la disminución benéfica en el riesgo relativo había disminuido a 20% aproximadamente, y en las mujeres que habían desistido por 10 años o más, el riesgo de ECV no era diferente de las enfermeras que nunca habían usado estrógenos.¹³

La protección cardiovascular toma tiempo para hacerse evidente y persiste por un periodo menor a una década después de la discontinuidad. Las implicaciones para el uso de estrógenos a largo plazo son claras. En contraste con los resultados previos y con otros resultados epidemiológicos similares es el reporte reciente del ensayo aleatorio controlado con placebo de la WHI (Women's Health Initiative) de ECN/AMP administrado a lo largo de un periodo de 5.2 años.

Aunque este estudio de 16,000 mujeres estaba intencionado para estudiar la prevención primaria de ECV, además de excluir a mujeres que tenían síntomas de menopausia significativos al ingreso y acabaron con un 67% de la población mayor de 60 años y con un 31% que ya tenían hipertensión y un 42% con evidencia de ECV subyacente, incluyendo tratamiento con varios fármacos cardiovasculares.¹⁴

Con respecto a la enfermedad cardiovascular, se ha reportado una diferencia significativa entre el grupo placebo y el grupo con THR con respecto a ataques cardíacos coronarios agudos. Se ha reportado que se presentan entre 7 y 8 infartos por cada 10,000 mujeres por año en el grupo de THR, pero este incremento pudo haber ocurrido por casualidad. Se reporto un incremento estadísticamente significativo en el primer año aproximadamente de THR de eventos tromboembólicas - trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar - como se ha reportado también con el uso de anticonceptivos orales combinados y estrógenos.¹⁵

Por otra parte, se ha visto que la cardiopatía coronaria es la causa número uno de las muertes de la mujer posmenopáusica. La falta de datos evidentes de la prevención de la enfermedad ha impedido la implantación de medidas preventivas y ha evitado la concientización de la importancia en las mujeres. El primer informe del HERS (Heart and Estrogen Progestin Replacement Study) en 1997 revelo que 91 % de la mujeres con coronariopatía establecida excedían el colesterol de baja densidad y reflejo la falta de implantación de terapias para descenderlo. El segundo informe en 1998 fue contradictorio y recordó que la prevención

secundaria de la enfermedad cardiovascular con la terapia hormonal combinada requería más demostración. Otro ensayo es el WHI (Women's Health Initiative) que se encuentra en proceso desde 1992 y se plantea el uso de la THR en la prevención primaria y secundaria de la coronariopatía.¹⁶

El tratamiento en la menopausia debe ir dirigido principalmente a la prevención de las complicaciones a largo y medio plazo y al alivio de la sintomatología a corto plazo. Como prácticamente todos los trastornos asociados a la menopausia son debidos a la falta de producción de estrógenos por los ovarios, el tratamiento se basará fundamentalmente en suplir este déficit de hormonas mediante la administración de estrógenos que es el llamado terapia de reemplazo hormonal.¹⁷

Actualmente se considera que el THR deberá individualizarse de acuerdo a las circunstancias personales de cada paciente. Mucho se ha escrito en los últimos años a raíz de la publicación del estudio WHI (Women's Health Initiative) desarrollado en 16.608 mujeres menopáusicas. En relación al efecto cardiovascular se ha reportado que los Estrógenos equinos conjugados (EEC) a dosis de 0.625, combinados con 2.5 mg de Medroxiprogesterona (MPA) administrados por más de 5 años, según el estudio WHI, se asocian a incremento discreto pero significativo de infarto del miocardio y accidente vascular cerebral y embolismo pulmonar.¹⁸

A partir de la primera publicación en julio del 2002 del estudio WHI (Women's health Initiative) y posterior con la aparición de diversos estudios, han surgido múltiples controversias sobre el uso de THR.¹⁸

Los diferentes tipos y vías de uso de estrógenos que se emplean actualmente son: estradiol (oral, parches, gel, aerosol, vaginal, emulsión, inyectable e implantes), estrógenos equinos conjugados (oral, vaginal, e inyectable) Estrógenos sintéticos esterificados (oral), etinilestradiol (oral), estrona (oral y vaginal) y estriol (oral y vaginal). Respecto a pros y contras de las variantes estrogénicas, en particular el estradiol y los EEC han sido evaluados en infinidad de estudios, en el estudio WHI se utilizaron como monoterapia y en conjunto con acetato de medroxiprogesterona (AMP).¹⁹

Tradicionalmente, la vía de administración ha sido la oral, pero los nuevos sistemas de liberación, aseguran un régimen adecuado para la mayoría de mujeres posmenopáusicas.

Las dosis de estrógenos que se aplican en la posmenopausia, se han dividido de manera práctica, de la siguiente forma:

Estándar: Corresponde a 0.625 de ECC o equivalentes aproximadas, que pudieran corresponder a 1.0 mg de estradiol oral o 0.05 mg por vía transdérmica.

Dosis Bajas: Se consideran a la mitad de las dosis estándar.

Dosis Ultrabajas: Se consideran a la mitad de las dosis bajas.

En relación al empleo de progestágenos en la menopausia se utiliza la progesterona como fármaco, se aplica en la posmenopausia en forma micronizada por vía oral y es similar a la forma endógena. Y las progestinas que son derivados sintéticos que tiene efectos parecidos a la progesterona, se administra por vía oral, transdérmica, vaginal o intrauterina.

En cuanto a los esquemas de que se emplean para el uso de THR se mencionan a continuación: Continuo secuencial con Estrógenos de forma diaria y progestágenos durante 14 días cada mes o cada 3 a 6 meses; Continuo combinado con estrógenos diario y progestágenos diario; Alterno con estrógenos diario y progestágenos por 3 días y suspender 3 días; Cíclico secuencial con estrógenos del 1° al 25° día de cada mes y progestágenos del 14° al 25° día de cada mes; y Cíclico combinado con estrógenos del 1° al 25° día de cada mes y progestágenos del 1° al 25° día de cada mes.²¹

DELIMITACIÓN E IDENTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

¿Las pacientes menopáusicas modifican algunos marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular con la administración de Terapia Hormonal de Reemplazo de baja dosis?

HIPÓTESIS

Al administrar Terapia Hormonal de Reemplazo de bajas dosis en pacientes posmenopáusicas, se pueden mejorar los niveles de Colesterol Total, Triglicéridos, HDL, LDL y Fibrinógeno después de 6 y 12 semanas de tratamiento entonces estas mejoran las variables estudiadas.

HIPÓTESIS NULA

Al administrar Terapia Hormonal de Reemplazo de bajas dosis en pacientes posmenopáusicas, no mejoran los niveles de Colesterol Total, Triglicéridos, HDL, LDL y Fibrinógeno después de 6 y 12 semanas de tratamiento entonces estas no mejoran las variables estudiadas.

OBJETIVO GENERAL

Analizar los efectos de la Terapia Hormonal de Reemplazo de bajas dosis en algunos marcadores bioquímicos de riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas de 45 a 68 años con menopausia de 2 a 3 años de evolución del Hospital Juárez de México.

TIPO DE ESTUDIO

Estudio prospectivo, longitudinal, clínico no experimental.

Determinación de muestra: El tamaño de la muestra esperada según con el calculo de EPI info Versión 3.4.1 Corresponde a 70 pacientes

Comparación de medias:

$$n = \frac{2(Z\alpha + Z\beta) S^2}{d^2}$$

Donde: $Z\alpha$ = Nivel de confianza 95%= (1.96)

$Z\beta$ = Potencia en estudio 80%= (0.842)

S^2 = Desviación estándar reportada en la literatura.

d = Diferencia que se espera encontrar

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron expedientes de mujeres menopáusicas con dislipidemia de enero de 2007 a mayo del 2008, se registraron las concentraciones séricas de: colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL y fibrinógeno basal. Así como posterior al tratamiento con Terapia Hormonal de Reemplazo (Totelle secuencial 17 b Estradiol 1 mg + trimegestona 0.250 mg)

Se realizaron 3 determinaciones séricas de: colesterol total, triglicéridos, HDL, LDL y fibrinógeno al inicio del estudio (basal sin Terapia de Reemplazo Hormonal) a las 6 semanas y a los 3 meses con Terapia Hormonal de Reemplazo.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes que aceptaron el protocolo de investigación.
- Mujeres con menopausia espontánea.
- Mujeres con dislipidemia.
- Autorización de la paciente para formar parte del estudio con Consentimiento informado por escrito.
- Pacientes posmenopáusicas sin haber recibido Terapia Hormonal de Reemplazo, o que la hubieran suspendido por lo menos 6 meses del estudio

Dislipidemia: se definió como el hallazgo anormal de uno o más de las siguientes determinaciones séricas de lípidos en ayuno de acuerdo a ATP III

Colesterol Total > 200 mg/dl

Triglicéridos > 150 mg/dl

HDL < 50 mg/dl

LDL > 160 mg/d

Riesgo aterogénico: Se determino con la formula de Colesterol Total / HDL con valor normal de < 3.5

Se considero determinación sérica de Fibrinógeno Normal: 195 a 365 mg/dl

Crterios de exclusión:

- Pacientes que no aceptaron protocolo de estudio.
- Pacientes menopáusicas sin dislipidemia.
- Pacientes menopáusicas que recibieron tratamiento hipolipemiante.
- Pacientes menopáusicas que recibieron Terapia Hormonal de Reemplazo dosis Estándar.

Crterios de Eliminación:

- Expedientes incompletos
- Pacientes menopáusicas con dislipidemia severa que ameritaron tratamiento inmediato de hipolipemiante.
- Pacientes que no completaron el seguimiento.

Las muestras de sangre se obtuvieron después de 8 a 12 horas de ayuno.

El colesterol total y los triglicéridos se determinaron con el auto analizador ABA-VP

usando métodos enzimáticos con estándares y controles en cada prueba. Para analizar la composición química de LDL, se aislaron las partículas por ultra centrifugación secuencial. La composición lipídica de las fracciones se determino midiendo colesterol total, triglicéridos y reacciones enzimáticas.

El fibrinógeno se determino en plasma obtenido a partir de sangre anticoagulada con citrato de sodio 3.2 % en relación 9+1 utilizando el método de Von Clauss A (20) con un coagulometro automático ACL 200

Esquema Terapéutico:

Se administro un compuesto basal Totelle secuencial (17 b estradiol 1 mg + trimegestona 0.250 mg)

Pruebas estadísticas:

Se realizo captura de datos en Microsoft Excel XP

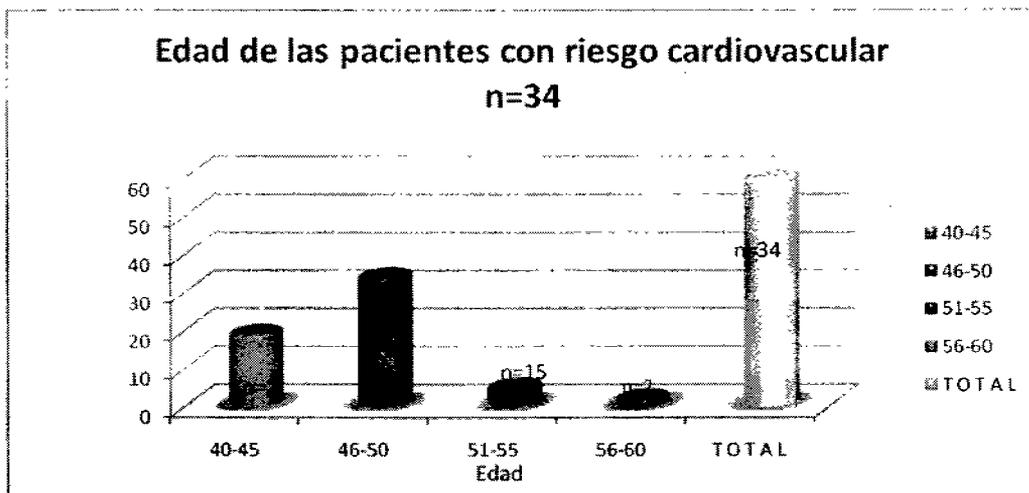
Para el análisis estadístico se utilizo el programa SPSS versión 16.0

Se realizaron porcentajes de variables cuantitativas, porcentajes para determinación de variables cualitativas y se empleo la prueba de T de Student para comparar los grupos pre y post tratamiento. $P < 0.05$ se considero estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Se ingresaron 70 pacientes de las cuales solo 34 (48.5%) completaron el seguimiento a 6 y 12 semanas de tratamiento, las restantes 36 (51.5%) pacientes que abandonaron el estudio las causas fueron: por expediente incompleto 8 pacientes, que ameritaron tratamiento hipolipemiante por dislipidemia severa 10 pacientes, reporte incompleto de laboratorio 5 pacientes, intolerancia al medicamento 5 pacientes y presencia de edema de miembros inferiores 8 pacientes. De las 34 restantes la edad promedio fue de 45 a 59 año de edad, la edad promedio fue 50.2 ± 6.4 SD (Grafica 1).

GRÁFICA 1. Edad de las pacientes menopáusicas con riesgo cardiovascular



En cuanto al índice de masa corporal se encontró que las pacientes postmenopáusicas con riesgo cardiovascular, presentan mayor incidencia de

Obesidad grado I con 52.9 % (n=18), Obesidad grado II con el 29.4 % (n=10) y solo el 14.7 % (n=5) se encuentra dentro de su IMC normal (Ver Tabla 1)

Tabla 1. Incidencia de Índice de Masa Corporal (IMC) en pacientes posmenopáusicas con riesgo cardiovascular

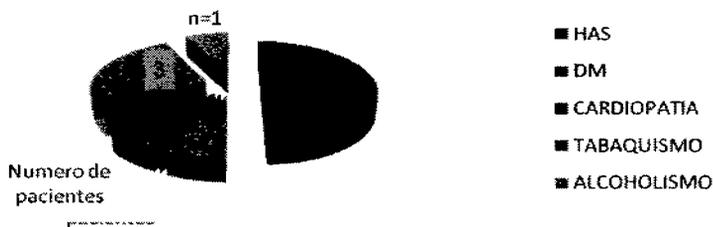
IMC	No Pacientes	%
20-24.9	5	14.7
25-29.9	18	52.9
30-34.9	10	29.4
35-35.9	1	2.9

En relación a los factores de riesgo cardiovascular, se encontró que se asocio mas frecuentemente a hipertensión arterial sistémica con el 20.5% (n=7), y con menor frecuencia diabetes mellitus (n=2).

GRÁFICA 7. Factores de riesgo cardiovascular de las pacientes posmenopáusicas

Factores de riesgo cardiovascular en pacientes menopasicas

n=14



La siguiente tabla muestra los marcadores bioquímicos utilizados en el estudio, señalando que el Colesterol Total disminuyó 30.4 mg/dl posterior al tratamiento con una ($P < .001$); Las Lipoproteínas de Alta Densidad aumentaron 4.6 mg/dl con una ($P < .021$); En los Triglicéridos se observó una disminución de 51 mg/dl con una ($P < .001$). Mientras que las Lipoproteínas de baja Densidad disminuyeron 26.1 mg/dl ($P < .021$). De esta forma se encontró que el Riesgo Aterogénico presentó una disminución de 1.1 con una ($P < .001$). En relación al Fibrinógeno se observó una disminución de 15 mg/dl con ($P < .001$). Así mismo, se observaron las mediciones basales, a las 6 semanas y al final del estudio 3 meses con tendencia a la disminución de cada uno de los valores.

Mediciones basales, a las 6 semanas y 3 meses de tratamiento con Terapia de Reemplazo Hormonal

Marcadores Bioquímicos	Basal	Post-tratamiento		P<0.05
		6 semanas	3 meses	
Colesterol Total	235±39.5	216±34.0	204.6±44.3	P<.001
HDL	44.9±8.6	48.5±9.01	49.5±12.3	P<.021
LDL	157.4±41.1	149.3±30.8	131.3±33.5	P<.021
Triglicéridos	213±56.8	183±50.2	162.5±53.0	P<.001
RA	5.3±1.1	4.5±0.96	4.2±1.2	P<.001
Fibrinógeno	406.9±65.8	395±61.6	391±55.0	P<.001

HDL: Lipoproteínas de Alta Densidad
 LDL: Lipoproteínas de Baja Densidad
 RA: Riesgo Aterogénico
 P<0.05 Estadísticamente significativo

DISCUSIÓN

La enfermedad cardiovascular como menciona Hammond y Peter, es la primera causa de muerte en países desarrollados como también en aquellos en vías de desarrollo. En nuestro país es la primera causa de muerte, de ahí que la estrategia de salud se oriente a disminuir los factores de riesgo tales como hipertensión, diabetes mellitus, obesidad, vida sedentaria, dislipidemia, etc.^{1,2} . Así, el estado de menopausia se considera como un factor independiente de riesgo cardiovascular y a la THR de bajas dosis como un método efectivo para la prevención y disminuir el riesgo cardiovascular. En nuestro estudio los factores de riesgo cardiovascular como Hipertensión Arterial Sistémica únicamente se presento en 7 pacientes, predominando el sedentarismo y la falta de ejercicio en la mayoría de las pacientes. Una mayor prevalencia del sobrepeso con 52.9 % y la obesidad grado I con 29.4 %.

Cabe mencionar que la THR ha tenido una evolución histórica durante los últimos años; actualmente las dosis mas altas o convencionales han perdido vigencia, en relación a las dosis bajas, principalmente por los efectos colaterales y por que diversos estudios demuestran que conserva los beneficios de la dosis convencional, es mas tolerado por las usuarias y que puede obtener beneficios sobre el perfil de lípidos, el perfil hemostático (fibrinógeno), el metabolismo de los carbohidratos y sobre la masa ósea.

Se ha visto, que la terapia de bajas dosis es considerada de mayor tolerabilidad por las usuarias en la menopausia y que puede obtener beneficios

sobre el perfil de lípidos, el perfil hemostático (fibrinógeno), el metabolismo de los carbohidratos y sobre la masa ósea.

Cooper en 1999 estudio diferentes dosis de 17b-estradiol transdérmico comparadas con un grupo placebo, y observo que las pacientes presentaban mejoría en el perfil de lípidos con dosis de 75 mgrs, en relación a las que recibían dosis menores.¹⁷ En el presente estudio, se observo disminución de algunos marcadores bioquímicos cardiovasculares con dosis de 1 mg de 17b-estradiol.

Bauring y cols. en 1998, señala que el perfil bioquímico de lípidos se modifica después de 12 meses de tratamiento con bajas dosis de estrógenos, observando una mejoría en los niveles de HDL, comparado con el placebo.¹⁸ Sin embargo en el presente estudio se observo un aumento de 4.6 mg/dl posterior a tratamiento durante 3 meses; esto probablemente se deba a que las pacientes adicionalmente mejoran su alimentación y estilo de vida asesoradas por el grupo medico de Bariatria del Hospital.

Naessen y cols. Señala que el tratamiento con 17b estradiol por 12 meses disminuye los niveles del perfil de lípidos, mejorando los valores de HDL y disminuyendo los niveles de LDL y triglicéridos.¹⁹ En nuestro análisis se observó tal comportamiento en todo el perfil de lípidos con mejoría en los niveles de colesterol total, triglicéridos y aumento de lipoproteínas de alta densidad.

En cuanto al factor hemostático Gómez y cols. Señalan que la terapia hormonal de reemplazo con dosis bajas mejora el perfil aterogénico y su acción vasodilatadora y que se ha establecido su beneficio en el perfil de lípidos. Sin embargo, señala que la THR puede incrementar la incidencia de accidente cerebro vascular isquémico, eventos coronarios, trombosis venosa y posiblemente cáncer

de mama.¹¹ En la investigación realizada no se documento algún evento coronario agudo, cerebro vascular o trombótico durante el tiempo de tratamiento.

Mendelshon y Karas en 1999, mencionan que numerosos estudios en animales experimentales y humanos presentan efecto directo de los estrógenos a través de los receptores de la pared vascular. Que presentan acciones endotelio-dependientes (como fibrinógeno, Factor activador del plasminógeno, oxido nítrico, disminución de la endotelina y producción de prostaciclina). Además que la disfunción endotelial es una de las complicaciones más severas en la progresión de la aterosclerosis.²¹ En la presente tesis solo se tomo determinación de Fibrinógeno como marcador de daño endotelial, observado una disminución de 3.6% (15 mg/dl) con $P < 001$.

Canseco y cols. En el 2006 señalan que valores mayores a 384 mg/dl de fibrinógeno se asocia con mayor riesgo cardiovascular, en nuestro estudio en promedio se obtuvieron niveles mayores a 390mg/dl, pero cabe señalar que la tendencia fue hacia la disminución.

CONCLUSIONES

Se encontró que la edad promedio de las pacientes menopáusicas fue de 50.2 años. Con mayor incidencia de Sobrepeso con IMC en promedio de 28.5. Así, mismo se encontró que los Factores de Riesgo con mayor incidencia fue la Hipertensión Arterial Sistémica con el 20.5 % de las pacientes.

Se observó que los niveles del perfil de lípidos, disminuyeron su concentración sérica posterior al tratamiento con Terapia Hormonal de Reemplazo, mientras que las lipoproteínas de alta densidad presentaron un incremento significativo con $P < .021$

Se encontró diferencia significativa en la determinación de Fibrinógeno durante el tratamiento con Terapia Hormonal de Reemplazo ($P < .001$) y disminución en el Riesgo Aterogénico de forma significativa con ($P < .001$).

BIBLIOGRAFIA

(1) Hammond C.B: Menopause and hormone replacement therapy: an overview. Obst and Gynecol 1996, 87: 2S-15

(2) Peter, F.S. and David S. Dyslipidemia in menopause: Mechanisms and Management. Obstetrical and Gynecological Survey. (2006)61, Num 9. 608-13.

(3) Kimberly A; Brownley y cols. Cardiovascular effects of 6 months of hormone replacement therapy versus placebo: Differences associated with years since menopause. American Journal of Obstetrics and Gynecology (2004) 190, 1052-8.

(4) OMS. Research on the menopause: report of a WHO scientific group. WHO. Geneva. 1981: 7 – 52. .

(5) Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and Coronary Heart Disease. The Framingham Study. Annals of Internal Medicine. 1978; 89(2): 157-161.

(6) Fredrickson DS. Dyslipoproteinemia. From phenotypes to genotypes... A remarkable quarter century. Circulation 1993;87(4 Suppl):III 1-III 59.

(7) Jacobs D, Blackburn, Higgins M, Reed D, Iso H, Mc Millan G, et al. Report of the conference on low blood cholesterol: mortality association. Circulation 1992;86:1046-60.

(8) Sacks FM. Desirable serum total cholesterol with low HDL cholesterol levels. An undesirable situation in coronary heart disease. Circulation 1992;84(4):1341-4.

(9) Dubey RK, Jackson EK. Estrogen-induced cardiorenal protection. Am J Physiol Renal Physiol 2001;280:F365-F388.

2. Bush TL, Barret-Connor E. Noncontraceptive estrogen use and cardiovascular disease. *Epidemiol Rev* 1985;7:80-104.

(10). Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999;340:1801-1811.

(11). Clarkson TB, Adams MR, Kaplan JR, Sively CA, Koretnik DR. From menarche to menopause: coronary artery atherosclerosis and protection in cynomolgus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1280.

(12). Clarkson TB. Progestogens and cardiovascular disease. *J Reprod Med* 1999;44:180-184.

(13). Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Preventive Med* 1991;20:47-63.

(14). Gordstein 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.

(15). Writing Group for WHI: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:321-333.

(16). Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Effects of estrogen replacement therapy on serum lipid values and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1992;69:176-178.

(17). Sullivan JM, Vender Zwaag R, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, Mirvis DM. Estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Int Med* 1990;150:2557-2562.

- (18). Sullivan JM, El-Zeky F, Vander Zwaag R, Ramanathan KB. Effect on survival of estrogen replacement therapy after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1997;79:847-850.
- (19). Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women (HERS). *JAMA* 1998;280:605-613.
- (20). Bush T. Beyond HERS: Some (not so) random thought on randomized clinical trial. *Int J Fertil* 2001;46:55-59.
- (21). Mendelsohn ME, Karas RH. The time has come to stop letting the HERS tale wag the dogma. *Circulation* 2001;104:2256-2259.

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para firma del paciente

1. Confirmando que he leído y comprendido la hoja de información para el estudio antes mencionado. Se me ha explicado el estudio y tuve oportunidad de preguntar mis dudas
2. Entiendo que mi participación es voluntaria y que si decido no participar en el estudio no habrá ninguna penalización ni perderé ninguno de los beneficios a los que tengo derecho. También entiendo que puedo retirarme del estudio en cualquier momento, sin que se vean afectados mi cuidado médico y mis derechos legales.
3. Entiendo que los registros de estudio y mis registros pueden ser revisados por el personal autorizado del Hospital Juárez de México y sus representantes, por autoridades regulatorias o por el comité de ética cuando esto sea relevante para mi participación en el estudio. Autorizo a estas personas el acceso directo a mis registros y entiendo que dicha información se tratará como confidencial.
4. Entiendo que tengo el derecho de acceder a mis registros médicos y corregir cualquier información que yo piense que es incorrecta.
5. Acepto participar en este estudio.

Para ser llenado por la persona calificada que lleva a cabo el proceso de consentimiento

Confirmando que he explicado y hablado con la paciente sobre la naturaleza, objetivo, requerimientos y riesgos del estudio.

También hemos hablado sobre los tratamientos alternos y me asegurare de que se entregue una copia de esta forma a la paciente.

PACIENTE: Nombre completo (letra de molde) _____

Firma _____

Fecha _____