



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudio de Posgrado

**RESPUESTA VASCULAR DE LA ARTERIA BRAQUIAL POSTERIOR AL USO DE DOS
DOSIS DE TIBOLONA EN MUJERES POSMENÓPAUSICAS**

Tesis para obtener el grado de especialista en Ginecología y Obstetricia

Presentada por:

Berenice Cirigo Hernández

Tutor:

Dr. Sebastián Carranza Lira

Unidad Médica de Alta Especialidad en Gineco Obstetricia

Luis Castelazo Ayala

Instituto Mexicano del Seguro Social



México, D.F, agosto de 2012



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.

Unidad Médica de Alta Especialidad de Gineco Obstetricia

Luis Castelazo Ayala

Instituto Mexicano del Seguro Social

Tesis

Respuesta vascular de la arteria braquial posterior al uso de dos dosis de tibolona en mujeres posmenopáusicas

Registro del Comité Local de Investigación R-2009-3606-20

Dr. Oscar Arturo Martínez Rodríguez

Director

Dr. Carlos Emiro Morán Villota

Director de Educación e Investigación en Salud

Dr. Sebastián Carranza Lira

Director de Educación e Investigación de salud/ Tutor

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por dejarme vivir estos 4 años de crecimiento profesional.

A los dos amores de mi vida, mi madre y mi hermano, los que están siempre atrás de mi esperando el momento que yo caiga para apoyarme, por estos años de experiencias dolorosas pero a la vez por disfrutar este momento de felicidad, sin duda seguir juntos es la fuerza que siempre ha motivado mis pasos.

A todos mis maestros de este querido hospital, que me enseñaron lo importante de siempre guiarme con honestidad y respeto hacia los demás, lo importante que es el paciente y que nunca será poco para continuar aprendiendo, mi agradecimiento, porque soy una pequeña parte de todos ellos.

A mi tutor, el Dr Sebastián Carranza Lira parte fundamental de este proyecto, por guiar mis pasos y hacerlo una realidad.

ÍNDICE

	Página
Resumen	5
Introducción	6
Planteamiento del problema	8
Justificación	8
Objetivo	9
Hipótesis	10
Metodología	11
Material y métodos	13
Análisis estadístico	14
Consideraciones éticas	15
Resultados	16
Discusión	18
Tablas	20
Conclusión	22
Bibliografía	23

RESUMEN

Objetivo: comparar los efectos de las dosis bajas y convencionales de tibolona sobre los parámetros de flujo de la arteria braquial.

Material y métodos: Se estudiaron 24 mujeres posmenopáusicas divididas de manera en dos grupos según la dosis de tibolona que recibieron: I) 2.5 mg vo diariamente (n=11) y II 1.25 mg vo diariamente (n=13). A todas se les realizó ultrasonido Doppler de la arteria braquial y se determinó el diámetro arterial, el índice de pulsatilidad (IP) y el índice de resistencia (IR). El estímulo hiperémico se indujo colocando el manguito desinflado del esfigmomanómetro en el brazo derecho y posteriormente se insufló hasta 50 mm-Hg por arriba de la presión sistólica por cinco minutos. Posteriormente se retiró el manguito y 60 segundos después fueron medidos nuevamente el diámetro arterial, el IP y el IR. Al término del tratamiento se realizaron las mismas mediciones.

Análisis estadístico: La comparación entre los grupos se realizó con la prueba t de Student para muestras independientes y entre las mediciones basales y finales con prueba t de Student para muestras relacionadas.

Resultados: En las 24 pacientes El tiempo desde la menopausia fue menor a tres meses. El tiempo de tratamiento en promedio 2.5 meses. Al comparar el grupo I y II no hubo diferencia estadísticamente significativa en el diámetro arterial, el IP y el IR ni pre-estímulo ni post-estímulo. Ni antes ni después del tratamiento.

Conclusión: las dosis de tibolona son semejantes en cuanto a los cambios en los parámetros de flujo de la arteria braquial.

Palabras clave: Doppler, tibolona, dosis baja, dosis convencional, arteria braquial, posmenopausia

INTRODUCCIÓN

La medición de los parámetros de flujo en la arteria braquial o en otros vasos sanguíneos permite estimar el estado del endotelio vascular.¹

La terapia hormonal (TH) se ha asociado con efectos no del todo favorables en el ámbito cardiovascular.² Sin embargo esta premisa parece ser sólo válida cuando la TH se inicia después de 10 años del último periodo menstrual.

Posterior al estudio WHI³ se ha preconizado el uso de la TH en dosis bajas o el uso de otras alternativas de TH. Las dosis bajas de TH han mostrado ser útiles para el control de los síntomas vasomotores⁴ y para la prevención de la osteoporosis.⁵

Diversos estudios han valorado los cambios vasculares inducidos por la TH utilizando el ultrasonido Doppler. La tibolona es un progestágeno con efecto estrogénico, progestagénico y androgénico, la cual ha sido utilizada desde tiempo atrás como parte de la terapia hormonal en el climaterio. Esta ha mostrado tener efectos favorables en la rigidez aórtica al disminuir el IP sin modificar la dilatación mediada por flujo aún después de 10 años de su uso;⁶ y después de su uso en dosis de 2.5 mg/día por 6 meses se ha observado un incremento en el diámetro arterial y una disminución del IP y el IR posterior al tratamiento.⁷ Otros estudios han mostrado que tanto la noretisterona mas estradiol y la tibolona en dosis de 2.5 mg/día modifican favorablemente la dilatación mediada por flujo en mujeres posmenopáusicas sanas.⁸

Asimismo se ha observado que la tibolona en dosis de 2.5 mg/día disminuye el IP de la arteria carótida desde el primer mes de tratamiento,⁹ siendo semejante el efecto al de la TH con estrógenos conjugados y medroxiprogesterona.¹⁰

Por lo que el objetivo del presente fue comparar los efectos de las dosis bajas y dosis convencionales de tibolona sobre los parámetros de flujo de la arteria braquial.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como se modifica el índice de pulsatilidad, el índice de resistencia y la dilatación medida por flujometría de la arteria braquial en mujeres mexicanas posmenopáusicas que reciben tibolona a dosis convencionales y dosis bajas?

JUSTIFICACIÓN

La tibolona en dosis convencional ha mostrado inducir modificaciones en los parámetros de flujo en mujeres posmenopáusicas, pero dado los beneficios en otros ámbitos con dosis bajas es necesario conocer como se modificarán estos parámetros de flujo con las dosis bajas.

OBJETIVO

Comprender la diferencia en los parámetros de flujo de la arteria braquial en pacientes posmenopáusicas que se encuentran reciben tibolona en dosis convencional y en dosis bajas.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS NULA

La dilatación mediada por flujo, un mayor el índice de pulsatilidad y el índice de resistencia de la arteria braquial serán menores en mujeres que reciben tibolona en dosis convencional

METODOLOGÍA

UNIVERSO DEL TRABAJO

Mujeres posmenopáusicas, derechohabientes, que acudieron a control al Hospital de Ginecoobstetricia No 4 "Luis Castelazo Ayala" del Instituto Mexicano del Seguro Social en la ciudad de México.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Estudio prospectivo, abierto, comparativo, controlado, ensayo clínico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes:

Femeninas posmenopáusicas

Sin hipertensión arterial o diabetes mellitus tipo 2

Sin dislipidemias

Sin trombosis venosa profunda

Sin antecedentes de cáncer

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

Terapia de reemplazo previa

Amenorrea menor de 12 meses

Enfermedades cronicodegenerativas

Dislipidemia

Trombosis venosa profunda

Obesidad

Falla ovárica prematura

Cáncer

Falta de consentimiento de la paciente

CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes en quienes no se obtenga los datos completos

No tomen el medicamento

No se realicen las dos mediciones doopler

DETERMINACIÓN ESTADISTICA DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA:

El tamaño de muestra se calculó con ep programa EPiInfo 6 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA), y se consideró un intervalo de confianza de 90%, una potencia de 75%, una relación 1:1, quedando 11 pacientes por grupo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 24 mujeres posmenopáusicas las cuales fueron divididas de manera aleatoria en dos grupos: Grupo I recibió tibolona 2.5 mg vo diariamente (n=11) y el Grupo II tibolona 1.25 mg vo diariamente (n=13). En todas ellas se les midió, peso (Kg), talla (m), perímetro de la cintura (cm) y perímetro de la cadera (cm). Se calculó el índice de masa corporal (IMC; peso/talla²), índice cintura cadera (ICC, perímetro de la cintura/perímetro de la cadera). A todas ellas se les realizó un ultrasonido Doppler de la arteria braquial con el cual se determinó el diámetro arterial, el índice de pulsatilidad (IP) y el índice de resistencia (IR). Se utilizó un equipo ESAOTE, modelo TECHNOS, MP, con un transductor de 7.5 Mhz. Estas mediciones fueron realizadas de la siguiente manera: el transductor se colocó perpendicularmente en el tercio distal del de la arteria braquial del lado derecho. El diámetro arterial se midió de la pared interna de un lado a la del otro (mm) y se buscó la imagen de doble contorno para determinar el diámetro arterial real. Posteriormente se calculó el IP: velocidad sistólica máxima menos velocidad diastólica mínima entre el promedio de la frecuencia cardiaca durante el ciclo. El IR se calculó: máxima frecuencia sistólica menos frecuencia diastólica final dividida por la máxima frecuencia sistólica. El estímulo hiperémico se indujo colocando el manguito desinflado del esfigmomanómetro en el brazo derecho y posteriormente se insufló hasta 50 mm-Hg por arriba de la presión sistólica por cinco minutos. Posteriormente se retiró el manguito y 60 segundos después fueron medidos nuevamente el diámetro arterial, el IP y el IR.

Al término del tratamiento se realizaron las mismas mediciones. El tiempo de tratamiento en cada grupo fue 2.5 ± 0.5 y 2.6 ± 0.6 meses para el grupo I y II respectivamente.

El tamaño de muestra se calculó con el programa EPIInfo 6 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA), y se consideró un intervalo de confianza de 90%, una potencia de 75%, una relación 1:1, quedando 11 pacientes por grupo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS versión 8 (SPPS, Chicago, IL, USA). La comparación entre los grupos se realizó con la prueba t de Student para muestras independientes tanto antes como después del tratamiento. En cada grupo por separado se realizó la comparación entre las mediciones basales y aquellas posteriores al estímulo hiperémico tanto antes como después del tratamiento con prueba t de Student para muestras relacionadas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio fue sometido al comité de Investigación del Hospital de Ginecología y Obstetricia “Luis Castelazo Ayala”, solicitando a las pacientes su aprobación a través de una carta de consentimiento informado para la participación de la paciente en el estudio.

RESULTADOS

Se estudiaron 24 pacientes 11 en el grupo I y 13 en el grupo II. El tiempo desde la menopausia fue 29.1 ± 15.0 meses en el grupo I y 27.9 ± 22.3 meses en el grupo II sin diferencia significativa entre ellos.

Al comparar la edad, peso, talla, perímetro de la cadera e IMC no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. (Tabla 1)

Al comparar el grupo I y II no hubo diferencia estadísticamente significativa en el diámetro arterial, el IP y el IR pre-estímulo hiperémico ni en los mismos posterior al estímulo hiperémico. Ni antes ni después del tratamiento (Tabla 2).

Al comparar cada grupo por separado, en grupo I antes del tratamiento el diámetro arterial fue significativamente mayor posterior al estímulo hiperémico ($p < 0.000$) y el IP y IR no mostraron cambios.

Posterior al tratamiento en el mismo grupo el diámetro arterial posterior al estímulo hiperémico fue significativamente mayor ($p < 0.001$), el IP no tuvo cambios y el IR fue significativamente menor ($p < 0.02$). (Tabla 2)

Al comparar los resultados antes y después del tratamiento en el grupo I, el diámetro arterial posterior tratamiento, previo al estímulo hiperémico, fue significativamente menor ($p < 0.03$), de igual manera el diámetro arterial post estímulo hiperémico post tratamiento fue significativamente menor ($p < 0.04$). El IR post estímulo hiperémico post tratamiento fue significativamente mayor ($p < 0.02$).

En el grupo II previo al tratamiento, el diámetro arterial post estímulo hiperémico fue significativamente mayor ($p < 0.01$) y el IP y el IR no tuvieron cambios. Posterior al

tratamiento el diámetro arterial fue significativamente mayor posterior al estímulo hiperémico ($p < 0.000$) y el IP y el IR no tuvieron cambios.

Al comparar los resultados previo y posterior al tratamiento en el grupo II no hubo diferencias en los valores del diámetro arterial, IP e IR, previos al estímulo hiperémico. Posterior al tratamiento y posterior al estímulo hiperémico el diámetro arterial fue significativamente menor ($p < 0.05$).

DISCUSIÓN

La medición de los parámetros de flujo Doppler ha mostrado ser de utilidad para valorar el estado del endotelio vascular.¹ Diversos estudios han determinado el efecto beneficioso de la TH en los parámetros de dilatación arterial, índice de resistencia e índice de pulsatilidad.⁶⁻¹⁰

En este trabajo se analizó el efecto de la utilización de dosis bajas de tibolona en los parámetros de dilatación arterial, IP e IR, no encontrando diferencias entre la dosis convencional ni la dosis baja, ni antes ni después del estímulo hiperémico.

En ambos grupos tanto antes como después del tratamiento el diámetro arterial fue significativamente mayor posterior al estímulo hiperémico y el IR fue significativamente menor posterior al estímulo hiperémico posterior al tratamiento en el grupo con dosis convencional, lo cual ya había sido reportado con la dosis convencional.⁴

Al comparar los resultados previo y posterior al tratamiento, en el grupo con dosis convencional el diámetro arterial pre estímulo hiperémico y post estímulo hiperémico fueron significativamente menores posterior al tratamiento. En el grupo con dosis baja esto sólo se observó posterior al estímulo hiperémico.

Este estudio mostró que el tratamiento con tibolona en dosis convencionales y dosis bajas es semejante. Sin embargo llama la atención el que la dilatación posterior al tratamiento, tanto basal como posterior al estímulo hiperémico haya sido menor que la pre tratamiento. Esto requiere de otros estudios para determinar si esta situación se repite, ya que ese menor diámetro a futuro pudiera condicionar otras alteraciones en otros ámbitos del sistema cardiovascular.

Por el momento se puede concluir que las dosis de tibolona son semejantes en cuanto a los cambios en los parámetros de flujo de la arteria braquial.

Tabla 1. Datos generales

	Grupo I (n =11)	Grupo (n=13)	II P
Edad (años)	47.3 ± 5.7	50.8 ± 8.7	NS
Peso (Kg)	67.2 ± 10.4	62.9±9.4	NS
Talla (m)	1.6 ± 0.05	1.5 ± 0.07	NS
Índice de masa corporal	26.8 ± 3. 2	26.7 ± 4.8	NS
Cintura (cm)	90.6 ± 6.7	85.9 ± 9.1	NS
Cadera (cm)	103.3 ± 7.5	98.7 ± 7.0	NS
Índice cintura cadera	0.88 ± 0.06	0.87 ± 0.06	NS
Tiempo desde la menopausia (meses)	29.1 ± 15.0	27.9 ± 22.3	NS

Los resultados expresan media y desviación estándar

Tabla 2. Comparación entre los grupo y en cada grupo por separado

		Grupo (n=11)	Grupo (n=13)	p
Pretratamiento	Diámetro arterial pre-estímulo hiperémico (mm)	3.6 ± 0.8+&	4.1 ± 1.7*	NS
	Índice de pulsatilidad pre-estímulo hiperémico	4.4 ± 3.1	4.2 ± 1.9	NS
	Índice de resistencia pre-estímulo hiperémico	0.8 ± 0.1?	1.0 ± 0.8	NS
	Diámetro arterial post-estímulo hiperémico (mm)	5.1 ± 1.3+°	5.3 ± 2.1*°	NS
	Índice de pulsatilidad post-estímulo hiperémico	3.6 ± 1.5	6.6 ± 5.2	NS
	Índice de resistencia post-estímulo hiperémico	0.7 ± 0.3	0.9 ± 0.2	NS
Postratamiento	Diámetro arterial pre-estímulo hiperémico (mm)	3.1 ± 0.7j&	3.2 ± 0.6+	NS
	Índice de pulsatilidad pre-estímulo hiperémico	3.8 ± 1.9	4.5 ± 1.5	NS
	Índice de resistencia pre-estímulo hiperémico	0.9 ± 0.0*?	0.8 ± 0.2	NS
	Diámetro arterial post-estímulo hiperémico (mm)	3.9 ± 0.6j°	4.2 ± 0.7+°	NS
	Índice de pulsatilidad post-estímulo hiperémico	3.0 ± 1.0	4.6 ± 4.1	NS
	Índice de resistencia post-estímulo hiperémico	0.8 ± 0.1*	0.8 ± 0.2	NS

Media y desviación estándar

Grupo I + p < 0.000, j p < 0.001, & p < 0.03, ° p < 0.04, * p < 0.02, p < ? 0.02

Grupo II * p < 0.01, + p < 0.000 ° p < 0.05

CONCLUSIÓN

Las dosis de tibolona son semejantes en cuanto a los cambios en los parámetros de flujo de la arteria braquial.

Referencias

-
- ¹ Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary disease. *Am J Cardiol* 1998;82:1535-9.
 - ² Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:49-57.
 - ³ Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
 - ⁴ Carranza-Lira S, MacGregor Gooch AL, Velasco Díaz G, Solano J, Arzola-Paniagua A. Low and ultra low-dose estrogen therapy for climacteric symptom control, preliminary report. *Int J Fertil Womens Med* 2006;51:171-5.
 - ⁵ Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:897-904.
 - ⁶ Bruce D, Reymer J, Robinson J, Millasseau S, Chowienczyk P. The long-term effects of tibolone on aortic stiffness and endothelial function. *Climacteric* 2005;8:221-9.
 - ⁷ Carranza-Lira S, Cuan-Martínez JR, Rosales-Ortiz S. Brachial artery responses in menopausal women using tibolone. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101(1):43-6.
 - ⁸ Cagnacci A, Renzi A, Cannoletta M, Pirillo D, Arangino S, Volpe A. Tibolone and estradiol plus norethisterone acetate similarly influence endothelium-dependent vasodilation in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril* 2006;86:480-3.
 - ⁹ Castelo-Branco C, García-Fantini M, Haya J. Vascular reactivity and atheromatous plaques in post-menopausal women on tibolone treatment. Open prospective study with Doppler ultrasonography in internal carotid artery. *Maturitas* 2005;50:259-65.
 - ¹⁰ Battaglia C, Mancini F, Persico N, Penacchioni P, Regani G, Volpe A, de Aloysio D. Tibolone oral or transdermal hormone replacement and colour Doppler analysis: a prospective, randomized pilot study. *Maturitas* 2004;48:446-55.