

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**Facultad de Medicina  
División de estudios de Posgrado e Investigación  
Hospital Juárez de México**

**Efectos benéficos de la drospirenona sobre los parámetros  
cardiometabólicos en pacientes en transición a la menopausia y  
postmenopausia temprana del Hospital Juárez de México, usuarias de  
tratamiento de reemplazo hormonal combinado (estradiol/drosperinona).  
Estudio Piloto**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN:  
BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN HUMANA**

**PRESENTA:**

**DR. MIGUEL JAIMES RODRÍGUEZ**

**ASESORA DE TESIS:**

**DRA. IMELDA HERNÁNDEZ MARÍN**

**MÉXICO D.F., JULIO 2013**



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.

## AUTORIZACIONES

---

**Dr. Carlos Viveros Contreras**

Titular de la Unidad de Enseñanza del Hospital Juárez de México

---

**Dra. Imelda Hernández Marín**

Jefa del servicio de Biología de la Reproducción Humana  
Hospital Juárez de México

Profesora titular del curso universitario de posgrado de Biología de la  
Reproducción Humana de la Universidad Autónoma de México  
Revisora y Asesora de Tesis

## **DEDICATORIA**

A mi esposa amada, por ser la fortaleza en la adversidad

A mi madre por su amor inagotable y la fe depositada en mí.

A mi padre por inspirarme la tenacidad en los objetivos trazados.

A mis hermanos por compartir mi existencia en este mundo.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por darme la salud y la felicidad que necesito para cumplir sus planes en esta vida.

Al Hospital Juárez de México “mi segunda casa” por permitirme formar parte de esa gran comunidad de prestigio internacional.

A mi Profesora la Dra. Imelda Hernández Marín por la oportunidad y la confianza que me otorgó para cumplir este sueño, por su apoyo incondicional, por sembrar en mí la inquietud de trascender en el conocimiento, por forjar subespecialistas competentes y humanos.

Al Dr. Juan Jiménez Huerta por su invaluable apoyo en nuestra formación.

A mis amigos residentes del servicio de Biología de la Reproducción Humana, por compartir estos dos años trascendentes en nuestra formación profesional.

A los compañeros del hospital, que directa o indirectamente formaron parte de nuestro desarrollo profesional.

## INDICE GENERAL

<b>I. RESUMEN .....</b>	<b>6</b>
<b>II. ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO .....</b>	<b>7</b>
<b>III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....</b>	<b>14</b>
<b>IV. JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>15</b>
<b>V. OBJETIVO</b>	
a) Objetivo general .....	16
b) Objetivo específico .....	16
<b>VI. HIPÓTESIS .....</b>	<b>16</b>
<b>VII. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN .....</b>	<b>17</b>
<b>VII. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	
a) Tamaño de la muestra .....	17
b) Criterios de inclusión .....	17
c) Criterio de exclusión .....	18
d) Definición de las variables .....	18
e) Consideraciones éticas .....	22
f) Carta de consentimiento informado .....	23
g) Cronograma de actividades .....	29
<b>IX. RESULTADOS</b>	
a) Descripción de los resultados .....	30
b) Estadística descriptiva .....	33
<b>X. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....</b>	<b>45</b>
<b>XI. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>47</b>

## RESUMEN

El tratamiento con 1 mg de Estradiol en combinación con 1, 2 o 3 mg de drospirenona ha sido estudiado en el manejo de la menopausia. La combinación se asoció con un perfil sanguíneo favorable. Hacia el final del primer año de uso, 85-90% de mujeres reportaron estar usando el esquema continuo combinado, además está asociado con una ligera reducción en la presión sanguínea, descenso del colesterol LDL e incremento del colesterol HDL. En este estudio se pretende determinar los efectos benéficos sobre variables cardiometabólicas (tensión arterial, IMC, circunferencia de la cintura, colesterol total, TG, LDL, HDL y resistencia a la insulina) de pacientes en transición a la menopausia y en posmenopausia temprana con (2 mg) de drospirenona administrada en la terapia hormonal sustitutiva. Para ello se realizará un estudio Piloto con 1 grupo de 20 pacientes, descriptivo, prospectivo y aleatorizado.

Se incluyeron pacientes en transición a la menopausia y en la postmenopausia temprana espontánea; con indicación de terapia hormonal sustitutiva, que no requieran manejo farmacológico de otra comorbilidad.

El análisis estadístico se efectuó a través de comparación de medias, mediante análisis de T de Student, análisis de  $X^2$  para asociación de variables; correlación con P de pearson para comparar la relación lineal entre variables.

Los resultados fueron un efecto antihipertensivo de la terapia hormonal con (drospirenona 2 mg/ estradiol 1mg) tras 6 meses de tratamiento, así como reducción de la adiposidad visceral, con diferencias estadísticamente significativas, adicionalmente y aunque sin diferencias estadísticamente significativas, se observó un mantenimiento dentro de rango normal de las variables índice de masa corporal, colesterol total, triglicéridos, LDL, HDL así como un cambio adverso en la sensibilidad a la insulina.

Las conclusiones, son que la terapia con drospirenona 2mg/estradiol 1mg tiene un efecto antihipertensivo y antiadipogénico significativo.

## MARCO TEÓRICO:

La drospirenona es una progestina con actividad antiandrogénica, antimineralocorticoide, que confiere especial relevancia clínica. Varios estudios clínicos y epidemiológicos han reportado los efectos negativos de algunas progestinas incluidas en los anticonceptivos orales y el tratamiento hormonal en menopausia. También es conocido que las nuevas progestinas pueden superar algunos eventos adversos, y pueden ser usadas con un rango de mayor eficacia en condiciones clínicas como anticoncepción, síndrome de ovario poliquístico y otros hiperandrogenismos; además en síndrome premenstrual, desorden disfórico, como tratamiento de menopausia, síntomas relacionados y sus complicaciones.<sup>(1)</sup>

La drospirenona es una nueva progestina no esteroidea, derivada de 17- $\alpha$  espironolactona, 8 veces más potente que esta última, desarrollada por Bayer Schering Pharma AG (Berlin-Alemania). Es esta muy similar a la progesterona natural con una potente combinación de actividad progestagénica, antimineralocorticoide y antiandrogénica.<sup>(2,3)</sup> La caracterización de progestinas como agentes de primera, segunda o tercera generación es usada globalmente en la literatura médica. La drospirenona se cataloga como progestina de cuarta generación debido a sus características especiales. Cuando se combina con etinilestradiol, esta constituye un anticonceptivo oral con un perfil de eficacia y seguridad, similar a otras formulaciones de baja dosis pero se ha visto que ofrecen mejor tolerabilidad con respecto a ganancia de peso, cambios en el estado de ánimo, acné, el tratamiento de formas severas de síndrome premenstrual y desorden disfórico premenstrual.

Adicionalmente, la drospirenona ha sido combinada con Valerato de 17- $\beta$ -estradiol (E2) como régimen de terapia hormonal continua para reducción de síntomas vasomotores y cambios de atrofia genital, mantenimiento de masa ósea y descenso de la presión sanguínea en mujeres postmenopáusicas con hipertensión moderada.<sup>(1)</sup> Una revisión hecha de los datos científicos existentes



define la posición de la drospirenona en la práctica ginecológica actual basada en un análisis retrospectivo del desarrollo preclínico y clínico publicado hacia septiembre de 2007. <sup>(1,13)</sup>

Las progestinas tienen características que dependen de su estructura o bien de su receptor de unión, se clasifican de acuerdo a su propiedad progestacional, estrogénica y/o androgénica. La progesterona tiene elevada afinidad al receptor mineralocorticoide y se comporta como antagonista a nivel de este receptor. En contraste, casi todas las progestinas sintéticas están desprovistas de este efecto antiminerlocorticoide y son incapaces de antagonizar el efecto de retención de sal del estrógeno. Esta podría ser la razón de ganancia de peso e incremento de la presión sanguínea vista con el uso de anticonceptivos combinados y en algunas mujeres menopáusicas que reciben terapia oral combinada con estrógeno-progestinas. <sup>(2,14,15)</sup>

En la siguiente figura se explica el mecanismo de acción del estrógeno y progesterona endógena sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona.

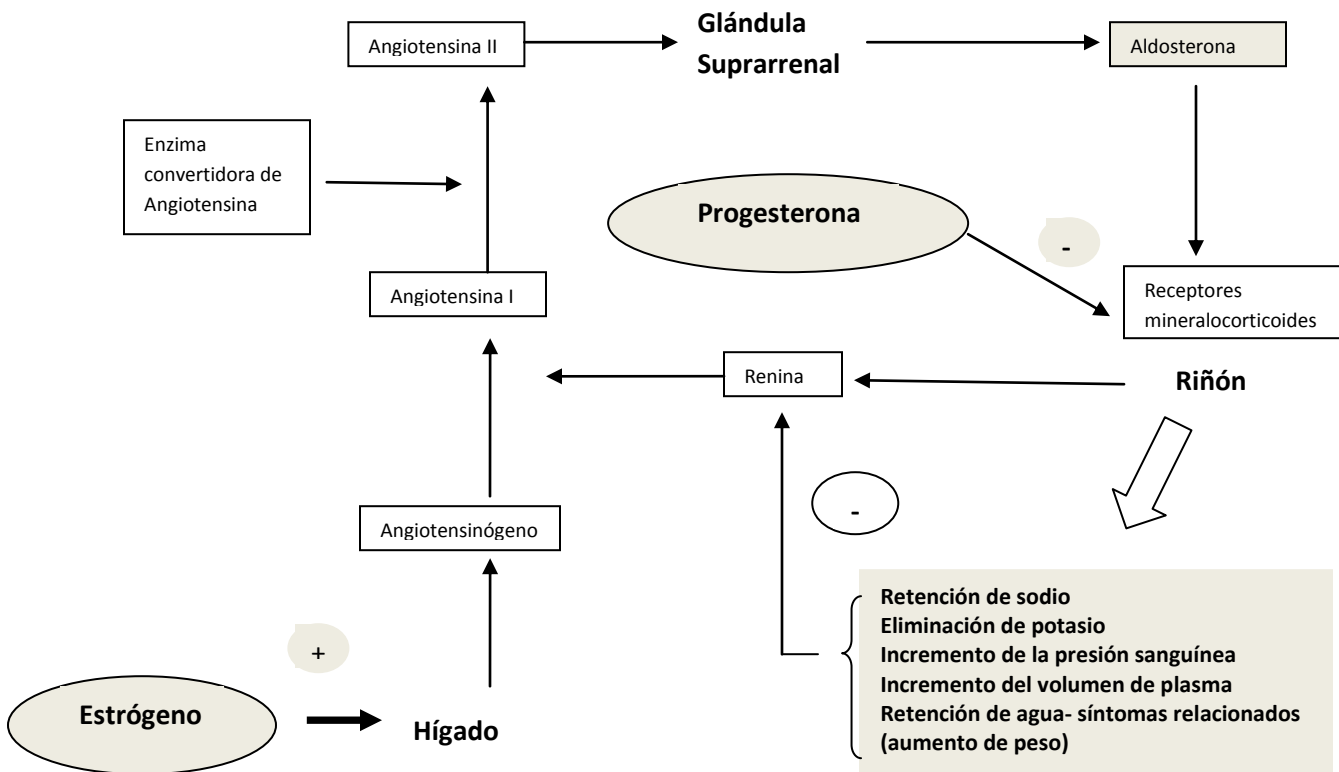


Figura 1. Fuente Maturitas 55 (2006) 297–307: Influencia de estrógeno y progesterona en el sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

Ninguna de las progestinas empleadas actualmente en THR convencional tiene un perfil farmacológico similar a la progesterona endógena, la mayoría con ausencia de actividad antimineralocorticoide. Por lo tanto, son incapaces de contrarrestar adecuadamente los efectos de retención de agua y sodio del componente estrogénico de la terapia hormonal combinada, lo cual puede contribuir al incremento de la presión arterial y el aumento de peso en pacientes susceptibles (tabla 1)

Tabla 1. Fuente Maturitas 55 (2006) 297–307: Comparación de la actividad biológica de progesterona y drospirenona con otras progestinas.

Progestágenos	Actividad Biológica				
	Progestagénica	Androgénica	Antiandrogénica	Antialdosterona	Glucocorticoide
Progesterona	+	-	±	+	-
Drospirenona	+	-	+	+	-
Acetato de Ciproterona	+	-	+	-	±
Dienogest	+	-	+	-	-
Levonogestrel	+	±	-	-	-
Acetato de Medroxiprogesterona	+	±	-	-	±
Noretisterona	+	±	-	-	-
Trimegestona	+	-	±	±	-
Norgestimato	+	±	-	-	-

Se ha visto que en ratones, conejos y seres humanos, la drospirenona es un agonista progesterona que no tiene actividad androgénica, estrogénica, glucocorticoide o antiglucocorticoide, también inhibe la producción de testosterona por los ovarios y glándulas suprarrenales o bien su síntesis periférica. Esta actividad endócrina puede mejorar síntomas, tales como estado de ánimo negativo, retención hídrica y apetito incrementado. <sup>(2,16)</sup>

Por otra parte, el tratamiento con 1 mg de Estradiol en combinación con 1,2 o 3 mg de drospirenona ha sido estudiado en el manejo de la menopausia. La incidencia y severidad de bochornos se redujo significativamente con cada dosis cuando se comparó con placebo. La combinación se asoció con un perfil sanguíneo favorable. Hacia el final del primer año de uso, 85-90% de mujeres reportaron estar usando el esquema continuo combinado. El uso de drospirenona además, está asociado con una ligera reducción en la presión sanguínea. Esta combinación con estradiol desciende el colesterol LDL e incrementa el nivel de colesterol HDL<sup>(3,17)</sup>

Muchas mujeres menopáusicas son pre-hipertensivas y requieren simultáneamente tratar ambos, síntomas vasomotores e hipertensión. La pre-hipertensión es una nueva categoría (definida como presión sanguínea sistólica 120-139 mmHg y/o presión sanguínea diastólica de 80-89 mmHg) caracterizada por un incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular, requiriendo un cambio de estilo de vida de las pacientes con la finalidad de reducir el peso corporal.<sup>(4,17,18)</sup>

La mayoría de mujeres en transición a la menopausia muestran alteraciones menores en la presión sanguínea que se pueden mejorar con tratamiento hormonal junto con cambios en estilo de vida que puede ser supervisado por un Ginecólogo.<sup>(4)</sup>

Por otra parte, el efecto de la drospirenona (3 mg) en combinación con estradiol (1 mg) ha sido investigado en mujeres postmenopáusicas con estadio 1 de hipertensión (presión sistólica 140-159 y/o presión diastólica 90-99 mmHg. En un estudio multicéntrico<sup>(5)</sup>, doble ciego, aleatorizado y placebo controlado, al tratar una población de 213 mujeres, se redujo la presión sanguínea significativamente, al ser tratadas con drospirenona/estradiol comparada con placebo. En un subgrupo de 43 mujeres con monitoreo ambulatorio de la presión sanguínea, los valores de presión sanguínea se redujeron significativamente en

comparación con placebo. No hubo cambios significativos en los niveles de potasio o en incidencia de hiperkalemia (5.5 mEq/l) entre los 2 grupos de estudio.

Otro estudio a 8 semanas, aleatorizado, doble ciego fue hecho sobre eficacia antihipertensiva y seguridad de varias dosis de drospirenona/estradiol y estradiol sólo en mujeres con estadios 1 a 2 de hipertensión sujetas a monitoreo clínico y ambulatorio de la presión sanguínea. Drospirenona/ estradiol relacionada con la dosis, mostraron una reducción clínica y ambulatoria de los valores de presión sistólica asociada a incremento de aldosterona.<sup>(6)</sup>

En otro estudio que incluyó mujeres posmenopáusicas entre 44-70 años de edad, con o sin diabetes mellitus tipo 2 y usando un inhibidor de enzima convertidora de angiotensina, o antagonistas de receptor de angiotensina, las pacientes fueron aleatorizadas a 28 días de drospirenona/estradiol o placebo. El tratamiento con drospirenona/estradiol, no fue asociado con mayor incidencia de hiperkalemia que con placebo, en pacientes con y sin diabetes tipo 2 y uso concomitante de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y/o antagonistas de receptores de angiotensina o ibuprofeno, adicionalmente se encontró que drospirenona/estradiol tiene un efecto antihipertensivo en esta población de alto riesgo.<sup>(7)</sup>

La influencia del tratamiento de drospirenona (1,2 o 3 mg /día) más estradiol plus (1 mg) por 2 años, sobre el tejido adiposo y las implicaciones para metabolitos aterogénicos, ha sido investigada en un estudio doble ciego, aleatorizado, placebo controlado en mujeres posmenopáusicas saludables.<sup>(8)</sup>

Parece ser que una dosis de drospirenona de más de 2 mg no ejerce efectos adversos cuando se combina con 1 mg de estradiol. Por otra parte la menor dosis de drospirenona más estradiol disminuye significativamente la obesidad central y el índice cintura cadera, medidos con absorciometría de energía dual de Rayos-X. Por otra parte parece ser que los beneficios disminuyen

con el incremento de la dosis de drospirenona. El tratamiento con 3 mg de drospirenona lleva a un incremento significativo en glucosa y triglicéridos, y disminución en colesterol HDL.<sup>(9)</sup>

La terapia combinada que contiene drospirenona (2 mg) y estradiol (1 mg) tomada diariamente sin ninguna pausa está disponible desde septiembre de 2004 en algunos países de Europa, Sudamérica y Sudáfrica. En septiembre de 2005, la FDA de Estados Unidos aprobaron las diferentes dosis diarias para tratar síntomas menopáusicos: 0.5 mg de drospirenona y 1 mg de estradiol. Actualmente, la combinación está disponible en más de 65 países, para el tratamiento de síntomas por deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas (bochornos, transpiración excesiva, sequedad vaginal, alteraciones del sueño y cambios de humor), y para prevención de osteoporosis en mujeres de alto riesgo de futuras fracturas, o en quienes están contraindicados otros productos. Esta combinación de estradiol y drospirenona está asociada con efectos favorables a nivel vasomotor, cardiovascular, en prevención de ganancia de peso, a nivel esquelético y sobre la calidad de vida.<sup>(10)</sup>

En relación al efecto de la drospirenona sobre el perfil lipídico, metabolismo glucosa e insulina y función endotelial, existe un estudio doble ciego, aleatorizado, realizado en la Universidad católica de Roma Italia, cuyo objetivo fue precisamente, evaluar el efecto de una dosis oral diaria de estradiol plus (1 mg) más drospirenona (2mg) sobre las mencionadas variables cardiometabólicas, cuya conclusión fue que el tratamiento con bajas dosis de estradiol/drospirenona no reveló efectos negativos sobre el metabolismo de los carbohidratos, actuando en una vía neutral sobre la sensibilidad a la insulina. Más bien el tratamiento induce cambios favorables en el perfil lipídico, y muestra una mejoría significativa de la reactividad vascular.<sup>(11)</sup>

A lo anterior hay que añadir que de acuerdo a conclusiones hechas por la sociedad endócrina, se ha demostrado que existe cierto efecto antiadipogénico del

receptor mineralocorticoide antagonista hecho por drospirenona, dicho efecto es llevado a cabo al inhibir la conversión adiposa de preadipocitos primarios humanos derivados de la grasa visceral subcutánea. La drospirenona inhibe la expansión clonal de preadipocitos y disminuye la expresión de PPAR $\gamma$  (receptor activado proliferador de peroxisoma), clave transcripcional mediador de adipogénesis. <sup>(12,18)</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se pretende determinar los efectos benéficos sobre variables cardiometabólicas, de pacientes en transición a la menopausia y en posmenopausia temprana, con la dosis de (2 mg) de drospirenona administrada en la terapia hormonal sustitutiva.

Mediante medición por laboratorio determinaremos el efecto positivo de la dosis de 2 mg de drospirenona incluida en terapia hormonal de reemplazo (THR), sobre las variables cardiometabólicas; perfil de lípidos, glucosa, Insulina, así como el resultado clínico en el índice de masa corporal, índice cintura-cadera, presión arterial y adiposidad visceral, para conocer los beneficios indirectos de la THR 1 mg de estradiol más 2 mg de drospirenona, que se indica a las pacientes en transición a la menopausia y en la posmenopausia temprana atendidas en el Hospital Juárez de México.

Existen diversas publicaciones <sup>(1,2,3,4)</sup>, que han demostrado clínicamente el efecto benéfico que tiene la drospirenona empleada en esquemas de terapia hormonal sustitutiva sobre la presión arterial de pacientes posmenopáusicas. Se cree que este efecto antihipertensivo en las diferentes dosis, es consecuencia de la acción antimineralocorticoide de la progestina. Por otra parte en otros estudios <sup>(3,4)</sup>, se demostró el ligero pero significativo impacto antiadipogénico de la drospirenona en pacientes que han recibido terapia hormonal con esta progestina, modificando además el perfil de lípidos con reducción del colesterol total, colesterol LDL e incremento del colesterol HDL. También es cierto, como lo demuestran algunos estudios <sup>(2)</sup>, que con el incremento de la dosis de drospirenona 3 mg o más, parece que los beneficios disminuyen ocasionando un incremento significativo de la glucosa, los triglicéridos y disminución de colesterol HDL <sup>(2,3,4)</sup>, lo que lleva a concluir que las dosis menores a 3 mg tienen un mejor impacto en las diferentes variables cardiometabólicas, lo que motiva a realizar una investigación que determine los efectos benéficos de la dosis estándar en las diferentes variables cardiometabólicas.

## **JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:**

En la Posmenopausia, la deficiencia de estrógenos está asociada a un incremento en el riesgo cardiovascular. Diferentes estudios con fórmulas estándar de terapia hormonal no han demostrado una reducción importante de la enfermedad cardiovascular en ese grupo de mujeres.

Recientemente, estudios clínicos y experimentales han involucrado a la aldosterona, independiente de angiotensina II, en la patogénesis de enfermedad cardiovascular y renal. También se han demostrado los beneficios del bloqueo de aldosterona, con disminución de eventos cardiovasculares y renales.

La drospirenona es la única progestina con efecto antialdosterona en combinación con 17 beta estradiol, desarrollada para su uso en mujeres posmenopáusicas como terapia hormonal. Por lo tanto, es conveniente realizar una investigación que involucre pacientes posmenopáusicas con indicación de terapia hormonal sustitutiva, en la que la administración de drospirenona demuestre los potenciales beneficios a corto, mediano y a largo plazo en las diversas variables cardiometabólicas, así como su impacto positivo en la calidad de vida en la etapa de la posmenopausia, que ocupará más de un tercio de la población mundial hacia el año 2020.

Por otro lado, en la posmenopausia existe un cambio en el metabolismo de los lípidos y carbohidratos, haciéndose presente la insulinoresistencia así como mayor proclividad hacia la adiposidad visceral, derivado todo ello del hipoestrogenismo propio de esta etapa de la mujer, lo cual ha motivado estudios que exponen el beneficio de la drospirenona en la cifras tensionales cuando se ha empleado como parte de la terapia hormonal sustitutiva en combinación con 17-beta estradiol.



## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:**

### **Objetivo General.**

Establecer el efecto benéfico de la drospirenona en dosis de (2 mg) sobre diferentes variables cardiometabólicas de pacientes posmenopáusicas en régimen de terapia hormonal sustitutiva.

### **Objetivos Particulares.**

1. Determinar si existe efecto depresor sobre la tensión arterial con la dosis de 2 mg de drospirenona en pacientes posmenopáusicas en régimen de terapia hormonal.
2. Identificar si la drospirenona en dosis de (2 mg) tiene beneficio sobre el perfil de lípidos de pacientes con terapia hormonal sustitutiva.
3. Determinar si existe relación positiva en disminución de insulino resistencia con dosis de 2 mg de drospirenona.
4. Analizar el efecto de la drospirenona sobre el índice de masa corporal, circunferencia de la cintura así como adiposidad visceral de pacientes en transición a la menopausia y posmenopausia temprana que reciben terapia hormonal sustitutiva.

### **HIPOTÉISIS:**

La drospirenona, incluida en la terapia hormonal sustitutiva, tiene un efecto positivo en las diferentes variables cardiometabólicas de pacientes en transición a la menopausia y posmenopausia temprana.

### **HIPOTÉISIS NULA (Ho):**

La drospirenona, incluida en la terapia hormonal sustitutiva, no tiene un efecto positivo en las diferentes variables cardiometabólicas de pacientes en transición a la menopausia y posmenopausia temprana.

## **DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN**

### **TIPO DE ESTUDIO**

Estudio Piloto, comparativo, descriptivo y prospectivo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **TAMAÑO DE MUESTRA**

Se seleccionará un grupo de 20 mujeres que acuden a la consulta de Biología de la Reproducción Humana, consultorio de climaterio y menopausia de manera simple y consecutiva. Se trata de pacientes que consientan su participación y que cumplan con los criterios de inclusión.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

*Criterios de inclusión:*

- Pacientes en etapa de transición a la menopausia y en la postmenopausia temprana espontánea de acuerdo a la estadificación STRAW +10 (2012) (+1a, +1b, +1c) y con indicación de terapia hormonal sustitutiva.
- Mujeres en la postmenopausia espontánea temprana, sin comorbilidades que contraindiquen la terapia hormonal sustitutiva.
- Pacientes en transición a la menopausia y en la postmenopausia espontánea temprana, cuyo nivel de colesterol total esté en un máximo de 250 mg/dl y triglicéridos  $\leq$  a 250 mg/dl.
- Postmenopáusicas diabéticas y/o hipertensas controladas con medidas higiénico-dietéticas y que no requieran manejo farmacológico de dicha comorbilidad.
- Que consientan su participación a través de la lectura, aceptación y firma de un documento de consentimiento informado.

- Que se realicen estudios a evaluar: Colposcopia, PAP, examen físico ginecológico, Mastografía.

#### *Criterios de exclusión*

- Pacientes que en los 2 últimos meses, hayan recibido terapia hormonal (sistémica o local).
- Si tienen cáncer de mama activo o sobreviviente de cáncer de mama.
- Pacientes diabéticas e hipertensas descontroladas que requieran terapia hormonal sustitutiva.
- Antecedente de cáncer ginecológico hormono-dependiente.
- Si no desea participar en el estudio.
- Si presentan patologías crónico degenerativas que tengan significancia vascular y riesgo cardiovascular.

### **DEFINICIÓN DE VARIABLES**

#### **Variable independiente: (x)**

Transición a la menopausia

Tipo de variable: cualitativa nominal

Posmenopausia temprana

Tipo de variable: Cualitativa nominal

Drospirenona ( 2 mg.)

Tipo de variable: Cuantitativa ordinal

#### **Variable dependiente: (y)**

Presión arterial

Tipo de variable: Cuantitativa continua

Peso en Kilogramos

Cuantitativa continua

Índice de masa corporal

Cuantitativa continua

Colesterol total

Cuantitativa continua

Colesterol LDL

Cuantitativa continua

Colesterol HDL

Cuantitativa continua

Triglicéridos

Cuantitativa continua

Glucosa en ayuno

Cuantitativa continua

Insulina sérica en ayuno

Cuantitativa continua

Circunferencia de la cintura

Cuantitativa continua

Adiposidad visceral

Cuantitativa continua

#### Definición operacional de las variables

Transición a la menopausia	Es el período de tiempo que ocurre 3 años antes del cese definitivo de la menstruación.
Posmenopausia temprana	Período de tiempo de 5 a 8 años, posteriores a la última menstruación.
Drospirenona	Progestina derivada de la 17 $\alpha$ espironolactona, con efecto antiandrogénico y antimineralocorticoide.
Presión arterial	Presión que ejerce la sangre contra la pared arterial.
Peso	Del latín pensum, fuerza con que la tierra atrae un

	cuerpo.
Índice de masa corporal	Medición estadística que relaciona el peso y estatura de una persona.
Colesterol total	Sustancia serosa usada por el cuerpo para protección de nervios, formar tejidos y sintetizar algunas hormonas.
Colesterol LDL	Colesterol de baja densidad
Colesterol HDL	Colesterol de alta densidad
Triglicéridos	Principal forma de grasa almacenada por el cuerpo.
Glucosa	Azúcar de 6 átomos de carbono presente en todo ser vivo.
Insulina	Hormona segregada por el páncreas que regula la cantidad de glucosa en sangre.
Circunferencia de la cintura	Medida antropométrica, para medir niveles de grasa intraabdominal, se refiere al perímetro de la cintura en centímetros.
Adiposidad visceral *	Acumulación excesiva de grasa en el organismo con distribución centripeta.

\* Basado en los estudios hechos por Yannis Manios publicado en la revista Menopause del año 2012, Chartini Orphanidou, y el método propuesto para evaluar masa grasa de Kozuo Minematsu, donde se compara la capacidad para detectar adiposidad entre el plicómetro, la tomografía computarizada (gold standar) y absorciometría de energía dual de rayos X, no se encontraron

diferencias entre éste último y la plicometría. Teniendo en cuenta lo anterior, en nuestro estudio emplearemos el método de mayor sensibilidad, la TAC para medición de adiposidad visceral antes de iniciar la terapia hormonal y después de 6 meses de su empleo con el grupo de 20 pacientes.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Por cuanto la presente investigación clínica conlleva el uso de medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y según artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud; es una investigación de tipo II, es decir, con riesgo mínimo.

## ANEXOS

### **CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO:**

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del protocolo:

**Efectos benéficos de la Terapia hormonal con Drospirenona, sobre los cambios Cardiometabólicos en pacientes Posmenopáusicas del Hospital Juárez de México.**

Investigador principal: Dra. Imelda Hernández Marín y Co-Investigador I Dr. Miguel Jaimes Rodríguez.

Sede donde se realizará el estudio: Hospital Juárez de México

Nombre de la paciente:

---

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

Una vez que haya comprendido el estudio y si usted desea participar, entonces se le pedirá que firme esta forma de consentimiento, de la cual se le entregará una copia con firma y fecha

#### **1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.**

La drospirenona es la única progestina con efecto antialdosterona en combinación con 17 beta estradiol, desarrollada para su uso en mujeres posmenopáusicas



como terapia hormonal. Por lo tanto, es conveniente realizar una investigación que involucre pacientes posmenopáusicas con indicación de terapia hormonal sustitutiva, en la que la administración de drospirenona demuestre los potenciales beneficios a corto, mediano y a largo plazo en las diversas variables cardiometabólicas (perfil de lípidos, presión arterial etc.), así como su impacto positivo en la calidad de vida en la etapa de la posmenopausia, que ocupará más de un tercio de la población mundial hacia el año 2020.

## **2. OBJETIVO DEL ESTUDIO**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos

### **OBJETIVO GENERAL**

Establecer el efecto benéfico de la drospirenona en dosis baja (1 mg) vs dosis estándar (2 mg) sobre diferentes variables cardiometabólicas de pacientes posmenopáusicas en régimen de terapia hormonal sustitutiva.

## **3. BENEFICIOS DEL ESTUDIO**

Con este estudio, usted conocerá de manera clara su estado de salud en general.

Sabrán el nivel de riesgo cardiovascular, y metabólico en el que se encuentra.

Conocerá la probabilidad de una neoplasia incipiente o no diagnosticada.

También recibirá información completa sobre las distintas y las mejores opciones de tratamiento y prevención de enfermedades que afectan el aparato cardiovascular, el sistema nervioso central y renal.

## **4. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO**

En caso de aceptar participar en el estudio, se le realizarán preguntas sobre sus antecedentes de enfermedades familiares, antecedentes alérgicos, en relación a

padecimientos crónico degenerativos, neoplásicos (cáncer), quirúrgicos, trombóticos, inmunológicos, alteraciones de los lípidos sanguíneos, elevaciones de la presión arterial, manifestaciones clínicas como bochornos, transpiración nocturna. Alteraciones en el estado de ánimo. Se le efectuará un examen físico completo al inicio del estudio así como a los 3 meses, que incluirá signos vitales, índice cintura-cadera, índice de masa corporal, citología vaginal y/o colposcopia, Mastografía, ultrasonido endovaginal con grosor endometrial, perfil de lípidos, insulina basal y glucosa central en ayuno y adiposidad visceral.

## **5. RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO**

Por cuanto la presente investigación clínica conlleva el uso de medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico, autorizados para su venta, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y según artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de **investigación** para la Salud; es una investigación de tipo II, es decir, **con riesgo mínimo**

Puede haber efectos secundarios por reacciones alérgicas locales en relación al tratamiento empleado que suelen resolverse tras la suspensión del mismo.

## **6. ACLARACIONES**

- Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
- No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación.
- Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, pudiendo informar o no, las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.
- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.
- En caso de que usted desarrolle algún efecto adverso secundario no previsto, tiene derecho a una consulta gratuita en el consultorio respectivo.
- Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado que forma parte de este documento.

## 7. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Recibiré una copia con firma y fecha de esta forma de consentimiento.

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Testigo 1

Fecha

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Testigo 2

Fecha

He explicado al Sr(a).....

.....la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Firma del investigador

Fecha

## 8. CARTA DE REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de este protocolo de investigación por las siguientes razones: (Este apartado es opcional y puede dejarse en blanco si así lo desea el paciente)

.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....  
.....

\_\_\_\_\_  
Firma del participante o del padre o tutor

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

\_\_\_\_\_  
Testigo

\_\_\_\_\_  
Fecha

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

<b>2012</b>	Recursos financieros	Realización del protocolo	Reclutamiento de pacientes e inicio de Terapia hormonal (Drospirenona+ Estradiol)	Examen físico, test sanguíneos y estudios de gabinete al inicio de estudio y control en 3 meses.	Análisis e interpretación de resultados.	Resultados
Julio	X	X				
Agosto			X	X		
Septiembre			X	X		
Octubre			X	X		
Noviembre			X	X		
Diciembre			X	X		
<b>2013</b>				X		
Enero				X		
Febrero					X	
Marzo					X	
Abril						X
Mayo						X

## RESULTADOS

### LISTA DE PACIENTES DENTRO DEL PROTOCOLO HJM 2120/12R "EFECTOS BENÉFICOS DE LA TERAPIA HORMONAL CON DROSPIRENONA SOBRE LOS CAMBIOS CARDIOMETABÓLICOS EN PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO"

#### SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES DURANTE 6 MESES DE TRATAMIENTO

		Mes I									Mes II			Mes III								
		TA	IMC	CT	TG	LDL	HDL	GLC	INS	CIN	TA	IMC	CIN	TA	IMC	CT	TG	LDL	HDL	GLC	INS	CIN
1	Laura Cuevas Domínguez	120/80	29.1	226	206	139	78	88	10	95	120/80	28.7	94	100/70	29.6	210	327	130	59	89	10	94
2	María Alva Jiménez	120/70	21.5	263	193	152	52	85	3.4	81	120/75	21.5	80	120/80	21.4	212	288	115	39	87	28.6	78
3	Ma. Herlinda Laguna Cervantes	100/80	28.2	238	97	188	30	81	6	97	120/80	28.2	93	100/70	28	226	171	171	40	98	8	97
4	Sonia Cabrera Acosta	110/70	24	226	61	151	60	93	10	103	120/80	23.9	96	125/75	24	202	78	140	54	84	3	95
5	Alma Ivonne Márquez Fernández	100/70	28	205	108	152	59	91	25	98	115/80	26.8	98	115/75	26.8	180	63	117	57	98	24	96
6	María Dolores Cárdenas Salmas	140/100	29	148	184	77	51	109	10	103	140/100	30.3	103	138/90	30	233	428	134	48	118	8	102
7	María Gpe. Castillo García	130/90	26	216	135	143	58	78	5	87	120/80	26.3	86	120/80	25.8	173	127	103	53	84	3.4	81
8	Irma Hernández Carreón	120/80	31.4	168	131	124	54	96	9	93	120/80	31.5	96	120/78	32.8	177	173	99	53	116	10	96
9	Lidia Sánchez Guzmán	110/80	22.3	215	92	149	56	112	5.5	83	110/80	22.3	83	120/70	22.8	221	115	140	62	93	2	85
10	Virginia Cruz Tomás	132/91	38	137	180	82	32	97	15	113	130/90	38.2	113	120/80	38	141	218	70	34	98	15.5	110
11	Olivia Neria Barrera	130/80	34.8	191	167	134	53	91	7.3	102	130/80	34.8	102	130/80	33.4	171	150	105	48	98	14.8	102
12	Rosalinda Margarita Agis Lozada	120/80	22.2	204	142	143	32	87	2	89	120/80	22.2	89	120/70	23.1	177	145	93	59	89	2	89
13	Irma Escandón Sandoval	120/80	25.5	171	63	112	37	57	8	94	120/80	25.5	94	110/70	25.9	196	90	123	59	100	12.5	91
14	María del C. Molina Nava	109/70	25	174	78	98	60	76	8	93	120/70	25.7	93	120/70	25.5	170	76	96	60	80	8	90
15	Juliana Bartolo Trejo	110/70	24.1	240	156	148	60	87	6	89	110/70	25	89	110/70	24.1	223	101	135	52	89	7.4	85.5
16	Ramona Gonzalez Córdova	120/80	34	160	100	97	48	82	4	95	120/80	34.2	95	118/70	33.8	146	111	69	55	88	4	93
17	María Sofía Ramírez Pardo	120/80	26.6	248	326	129	51	89	12.7	97	120/80	26.6	97	118/78	26.4	287	486	154	35	73	5.6	96
18	Gloria A Agis Lozada	110/70	26.1	179	83	112	55	85	8	95	110/70	25.8	94	109/76	25.4	167	94	107	46	97	8	90
19	Guadalupe Ortiz Allende	120/80	30	197	153	127	48.9	89	2	90	120/80	30.1	90	110/80	29.2	195	124	132	54	97	5.9	90
20	Lidia Martínez Montiel	125/90	26.6	194	95	100	81	91	2.79	89	125/90	26.6	89	100/60	26.1	170	121	78	57	97	10.5	88.9

**LISTA DE PACIENTES DENTRO DEL PROTOCOLO HJM 2120/12R “EFECTOS BENÉFICOS DE LA TERAPIA HORMONAL CON DROSPIRENONA SOBRE LOS CAMBIOS CARDIOMETABÓLICOS EN PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”**

**SEGUIMIENTO DE LAS PACIENTES DURANTE 6 MESES DE TRATAMIENTO**

		Mes IV			Mes V			Mes VI								
		TA	IMC	CIN	TA	IMC	CIN	TA	IMC	CT	TG	LDL	HDL	GLC	INS	CIN
<b>1</b>	Laura Cuevas Domínguez	120/70	28.7	94	120/70	29.1	93	120/80	29.1	175	222	89	52	96	9.9	93
<b>2</b>	María Alva Jiménez✓	125/75	21.9	86	115/70	21.5	86	112/75	21.2	226	138	159	39	87	28	76
<b>3</b>	Ma. Herlinda Laguna Cervantes✓	110/75	28.2	93	110/70	28.2	93	100/70	28	242	109	168	47	94	23.6	95
<b>4</b>	Sonia Cabrera Acosta✓	110/70	24.3	94	100/68	24.1	94	110/70	24.3	192	100	116	50.2	87	11.3	94
<b>5</b>	Alma Ivonne Márquez Fernández✓	115/75	26.8	96	120/78	26.6	94	120/78	26.6	180	101	107	47	103	22	94
<b>6</b>	María Dolores Cárdenas Salmas✓	138/90	30.3	102	136/90	31.2	102	140/90	31	209	173	145	56	112	8.7	102
<b>7</b>	María Gpe. Castillo García✓	120/80	25.8	81	120/80	25.3	79	120/80	25.3	169	114	98	53	102	11.4	78
<b>8</b>	Irma Hernández Carreón	120/78	32.8	96	124/89	31	96	124/89	31	197	212	105	48	101	11.9	94
<b>9</b>	Lidia Sánchez Guzmán✓	120/70	22.8	85	110/70	22.8	85	120/80	22.8	205	89	129	56	91	4.6	83
<b>10</b>	Virginia Cruz Tomás	120/80	38.3	111	120/85	38.3	111	120/85	38.3	134	187	72	31	91	17	110
<b>11</b>	Olivia Neria Barrera	130/80	33.4	102	100/70	34.5	105	100/70	34.5	216	212	128	57	98	24	105
<b>12</b>	Rosalinda Margarita Agis Lozada	110/70	22.2	88	110/70	22.1	87	110/70	22.1	194	91	113	65	82	5.7	87
<b>13</b>	Irma Escandón Sandoval✓	110/80	25.9	91	108/78	25.5	90	108/78	25.5	249	101	160.	73	99	19.8	90
<b>14</b>	María del C. Molina Nava	120/70	25.6	90	90/60	25.9	90	90/60	25.9	149	63	81	54.9	89	6.7	90
<b>15</b>	Juliana Bartolo Trejo	110/70	24.1	86	110/70	24.1	85.6	110/70	24.5	209	117	126	52.4	87	6.5	82
<b>16</b>	Ramona Gonzalez Córdova	119/70	33.8	93	100/60	33.8	92	110/70	33.3	154	77	99.9	64.7	96	10.6	91
<b>17</b>	María Sofía Ramírez Pardo	118/78	26.4	96	118/75	26.4	96	100/70	26.4	203	262	105	50.4	74	5.3	96
<b>18</b>	Gloria A Agis Lozada	110/70	25.4	90	109/76	26.3	93	110/70	25	176	77	106	53.9	82	8.13	86
<b>19</b>	Guadalupe Ortiz Allende	110/80	29.5	90	110/80	29.2	89	110/70	29.2	186	125	110	54.6	87	11.4	89
<b>20</b>	Lidia Martínez Montiel	100/65	26.1	88.9	100/70	26.4	87	100/70	26.4	171	118	86.4	61	103	13.7	87



**LISTA DE PACIENTES DENTRO DEL PROTOCOLO HJM 2120/12R “EFECTOS BENÉFICOS DE LA TERAPIA HORMONAL CON DROSPIRENONA SOBRE LOS CAMBIOS CARDIOMETABÓLICOS EN PACIENTES POSTMENOPÁUSICAS DEL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO”**

**ÁREA DE ADIPOSIDAD VISCERAL MEDIDA POR TOMOGRAFIA DE ABDOMEN AL INICIO DEL ESTUDIO Y A 6 MESES DE TRATAMIENTO CON DROSPIRENONA DOSIS ESTÁNDAR EN TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO.**

No.	NOMBRE	AREA CM <sup>2</sup> AL INICIO DE ESTUDIO <sup>2</sup>	AREA EN CM <sup>2</sup> A 6 MESES DE THR
1	Laura Cuevas Domínguez	349	351
2	María Alva Jiménez✓	230.7	271.18
3	Ma. Herlinda Laguna Cervantes✓	328	340
4	Sonia Cabrera Acosta✓	255	276
5	Alma Ivonne Márquez Fernández✓	328	349
6	María Dolores Cárdenas Salmas✓	358	455
7	María Gpe. Castillo García✓	284.31	274
8	Irma Hernández Carreón	295	294
9	Lidia Sánchez Guzmán✓	326	318
10	Virginia Cruz Tomás	427	365
11	Olivia Neria Barrera	426	442
12	Rosalinda Margarita Agis Lozada	274	306
13	Irma Escandón Sandoval✓	343	309
14	María del C. Molina Nava	339	330
15	Juliana Bartolo Trejo	328	257
16	Ramona Gonzalez Córdova	378	299
17	María Sofía Ramírez Pardo	327	342
18	Gloria A Agis Lozada	374	352
19	Guadalupe Ortiz Allende	423	302
20	Lidia Martinez Montiel	400	327

## ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

La edad del grupo de las 20 pacientes seleccionadas para el estudio osciló entre 44 y 55 años con una media de 49.7 tal como se aprecia en la tabla 1.

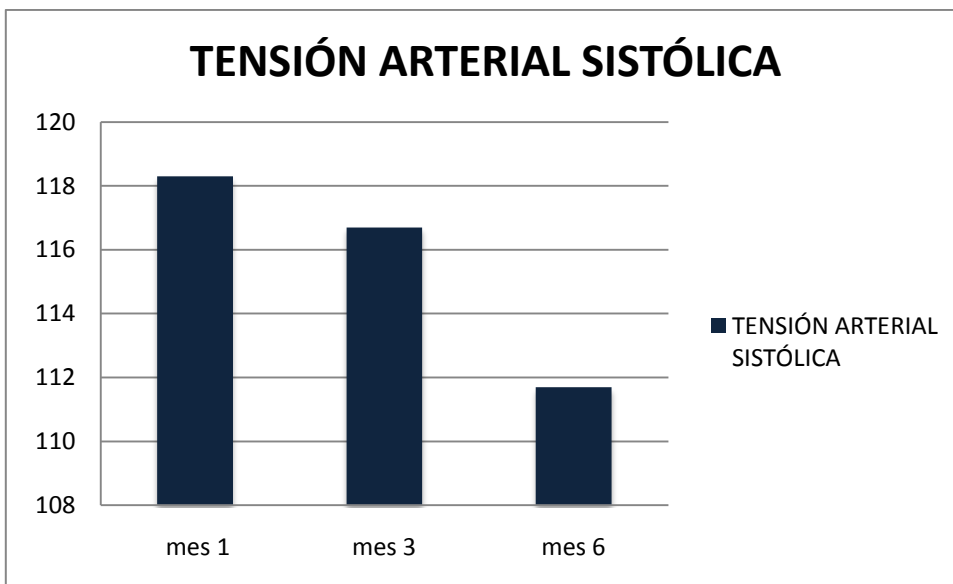
**Tabla 1: Media de edades del grupo de 20 pacientes**

	N	Mínimo	Máximo	Media
<b>Edad</b>	20	44	55	49.75

Del comportamiento de la presión arterial sistólica basal, a los 3 y a los 6 meses de seguimiento, tras estar recibiendo terapia hormonal de reemplazo combinada (drospirenona 2mg/estradiol 1 mg), en la tabla 2 se muestran los valores mínimos, máximos y los promedios de tensión arterial sistólica.

**Tabla 2: Comportamiento de la presión arterial sistólica basal a los 3 y 6 meses de seguimiento.**

	N	Mínimo	Máximo	Media
<b>TAS 1</b>	20	100	140	118.30
<b>TAS 3</b>	20	100	138	116.75
<b>TAS 6</b>	20	90	140	111.70



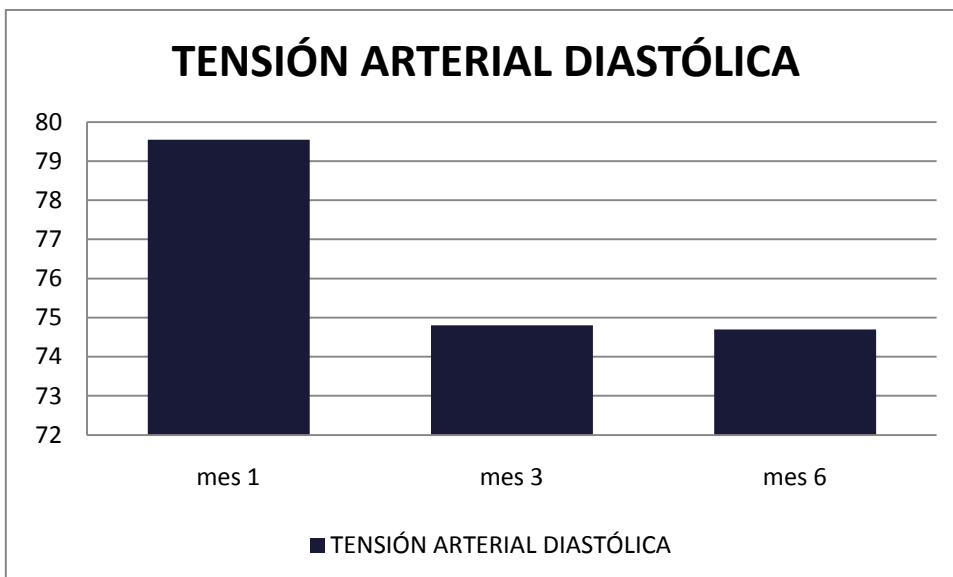
**Gráfica 1:** Representación esquemática de la presión sistólica tras 3 y 6 meses de terapia hormonal con drospirenona 2 mg/estradiol 1 mg.

En la tabla 2 y gráfica 1 se observa la disminución de la tensión arterial sistólica, con una significancia estadística bilateral de 0.022 que es estadísticamente significativa con un intervalo de confianza al 95%. Ello demuestra el beneficio tanto a los 3, como a los 6 meses de tratamiento

Los cambios en la presión arterial diastólica del mismo grupo piloto a los 4 y 6 meses de tratamiento con terapia hormonal ( drospirenona 2mg/estradiol 1 mg) se aprecian en la tabla 3.

**Tabla 3: Resultados de la presión arterial diastólica a los 4 y 6 meses de tratamiento con terapia hormonal sustitutiva.**

	N	Mínimo	Máximo	Media
TAD 1	20	100	140	79.55
TAD 3	20	100	138	74.80
TAD 6	20	90	140	74.75



**Gráfica 2:** Cambios benéficos en la tensión arterial diastólica tras 4 y 6 meses de terapia hormonal.

También en la tensión arterial diastólica, se obtuvo beneficio tras 4 y 6 meses de terapia hormonal con diferencia estadísticamente significativa respecto a la tensión arterial diastólica inicial, significancia bilateral  $p=0.009$ , con intervalo de confianza del 95%.

La tabla 4 muestra la modificaciones en el índice de masa corporal (IMC) de las pacientes, al inicio, a los 3 y 6 meses de tratamiento con terapia hormonal de drospirenona 2mg/estradiol 1 mg, aunque la reducción del IMC fue discreta y no significativa, de manera global la disminución en el peso y por ende en el IMC no es despreciable tras los 6 meses de tratamiento.

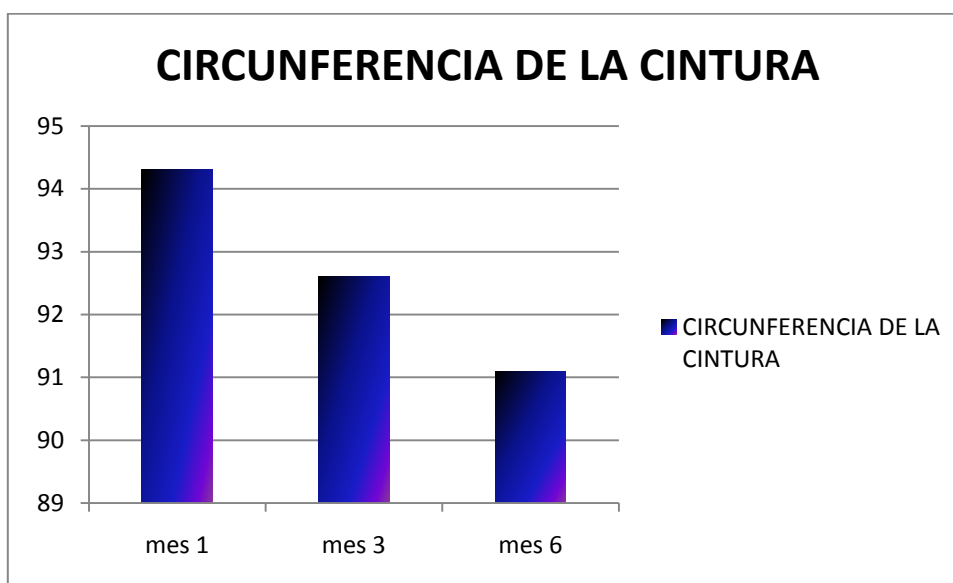
**Tabla 4: Resultados estadísticos del IMC al inicio, a los 3 y 6 meses de tratamiento con terapia hormonal sustitutiva.**

	N	Mínimo	Máximo	Media
IMC 1	20	21.50	38.00	27.6200
IMC 3	20	21.90	38.30	27.6150
IMC 6	20	21.20	38.30	27.5200

La reducción en la circunferencia de la cintura en cm, posterior a los 3 y 6 meses de tratamiento con la terapia hormonal se refleja en la tabla 5.

**Tabla 5: Resultados estadísticos de la circunferencia de cintura.**

	N	Mínimo	Máximo	Media
<b>Cintura 1</b>	20	81	113	94.3
<b>Cintura 3</b>	20	81	111	92.6
<b>Cintura 6</b>	20	76	110	91.1

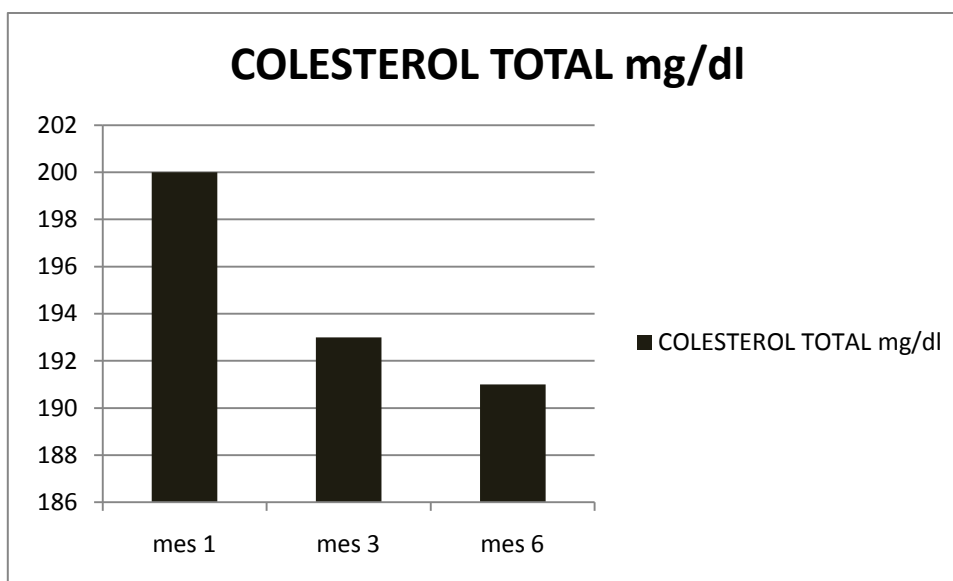


**Gráfico 3:** Descenso de la circunferencia de la cintura tras 3 y 6 meses de tratamiento con drospirenona 2mg/ estradiol 1 mg sin diferencia estadísticamente significativa.

El comportamiento en los niveles de colesterol total después de 3 y 6 meses de tratamiento con terapia combinada drospirenona 2 mg/estradiol 1 mg, es como se muestra en la tabla 6, se puede apreciar un incremento en la media al cumplir 3 meses de tratamiento, sin embargo posterior a los 6 meses se observó una reducción en el promedio de colesterol total del grupo.

**Tabla 6: Resultados de los niveles de colesterol después de 3 y 6 meses de tratamiento.**

		Mínimo	Máximo	Media
<b>Col 1</b>	20	137	263	200
<b>Col 3</b>	20	141	287	193
<b>Col 6</b>	20	134	249	191



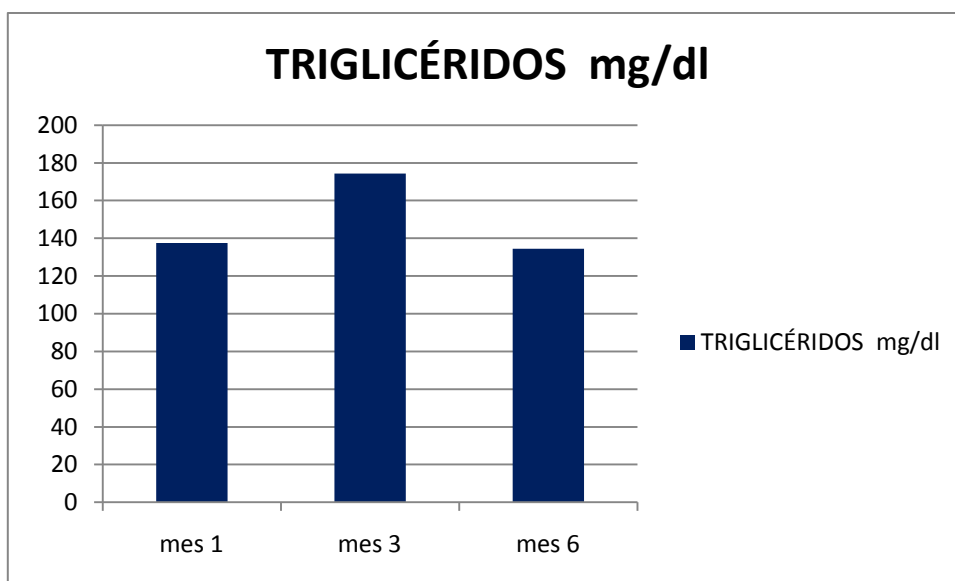
**Gráfico 4:** Disminución de medias de colesterol tras los 3 y 6 meses de edad

En el gráfico 4 se refleja la disminución en la media de colesterol total de las pacientes tras los 3 y 6 meses de terapia hormonal, y aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ya que la significancia bilateral  $p= 0.299$  con IC: 95% el beneficio no es despreciable pues de continuar con la terapia, todo parece indicar que la tendencia es a la normocolesterolemia.

La media del nivel promedio de los triglicéridos (TG) de las 20 pacientes que recibieron la terapia hormonal sustitutiva con drospirenona 2 mg/ estradiol 1mg se incrementó al cumplir 3 meses de tratamiento, no obstante en el sexto mes hubo una disminución, lo que hace pensar que con el tiempo de uso de la terapia hay una tendencia a la normotrigliceridemia y al mantenimiento de esta (tabla 7).

**Tabla 7: Resultados del comportamiento de los triglicéridos después de los 3 meses de tratamiento**

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>
TG 1	20	61	326	137.5
TG 3	20	63	486	174.3
TG 6	20	63	262	134.4



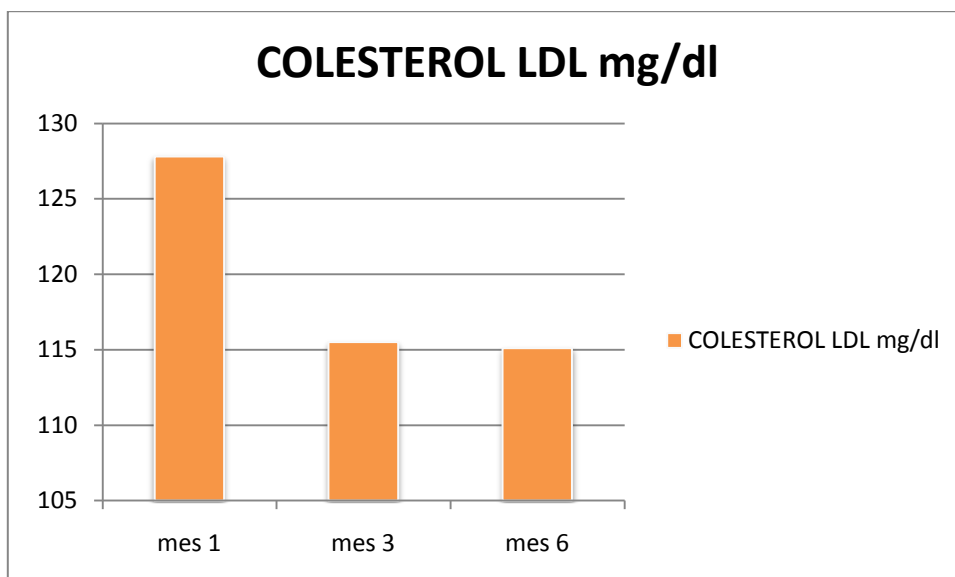
**Gráfico 5:** Cambios en los triglicéridos durante la terapia hormonal

Los cambios en el nivel de triglicéridos durante la terapia hormonal con drospirenona 2 mg/ estradiol 1 mg, tanto a los 3 meses donde se observa hipertrigliceridemia, así como a los 6 meses de terapia donde se aprecia la tendencia a la normotrigliceridemia pues la media se encuentra dentro del nivel sérico considerado normal de acuerdo al consenso ATP III, y aunque la significancia bilateral es de  $p= 0.711$  al IC 95%, ésta no fue estadísticamente significativa.

Los niveles séricos de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) tuvieron una disminución de más de 10 mg por decilitro en el promedio de LDL de las pacientes desde el primer trimestre que recibieron la terapia hormonal sustitutiva que contiene drospirenona 2 mg.

**Tabla 8: Resultados de las lipoproteínas de baja densidad**

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>
LDL 1	20	77	188	127.8
LDL 3	20	69	171	115.5
LDL 6	20	72	168	115.1



**Gráfico 6:** Tendencia del colesterol LDL a la normocolesterolemia después de recibir la terapia hormonal.

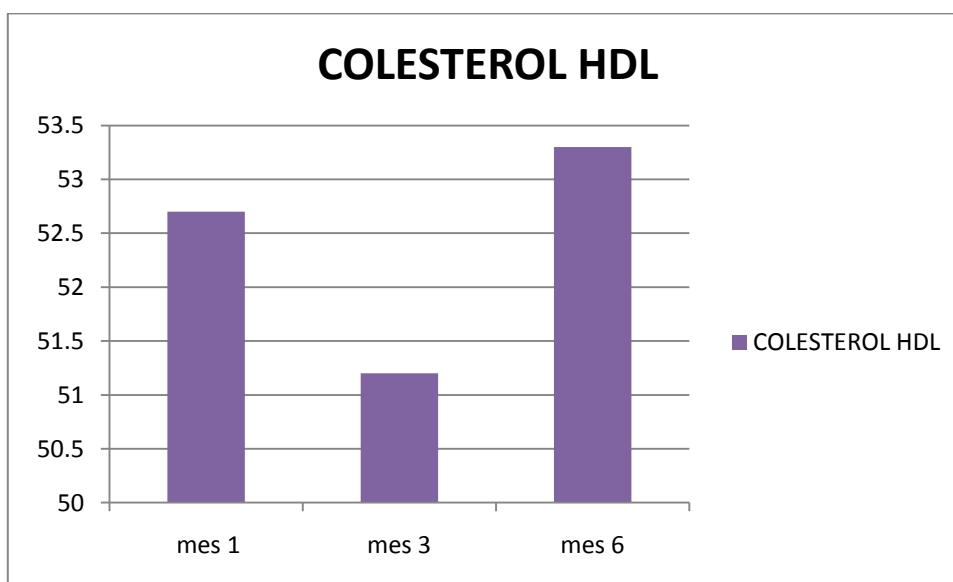
En el colesterol LDL la disminución tampoco fue estadísticamente significativa, significancia bilateral  $p=0.06$  con IC 95%, no obstante esta no es despreciable tras 6 meses de tratamiento, puesto que la tendencia es hacia la normocolesterolemia.



Con respecto a las lipoproteínas de alta densidad (tabla 9), el nivel sérico sufrió un incremento en la media del mismo a los 6 meses de tratamiento, que aunque no tuvo diferencia estadísticamente significativa, la media del grupo permaneció en nivel normal durante todo el estudio, lo cual traduce en beneficio de recibir la terapia hormonal.

**Tabla 9: Resultados de las lipoproteinemias de alta densidad**

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>
HDL 1	20	30	81	52.7
HDL 3	20	34	62	51.2
HDL 6	20	31	73	53.3



**Gráfico 7.** Comportamiento de las lipoproteinemias de alta densidad con tendencia a la normoalfalipoproteinemia

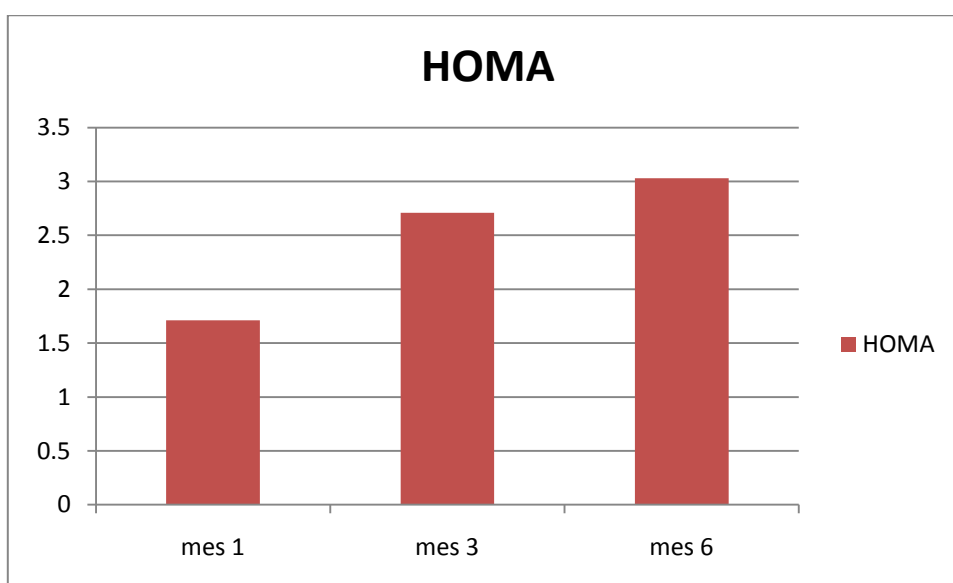
En el gráfico 7 se observa el comportamiento de las lipoproteínas de alta densidad durante la terapia hormonal con drospirenona 2 mg/ estradiol 1 mg tanto a los 3 como a los 6 meses, con aumento de las HDL a los 6 meses al nivel de significancia bilateral  $p=0.886$  con IC 95%, sin diferencia estadísticamente

significativa, pero hay que destacar que la tendencia es hacia la normo alfa-lipoproteinemia.

En relación a la respuesta a la insulina y el comportamiento en la resistencia a esta hormona, las pacientes presentaron deterioro tras recibir la terapia hormonal con drospirenona 2mg/ estradiol 1 mg. Al inicio del estudio, la media de HOMA (modelo de evaluación de homeostasis) dentro de nivel normal 1.71 mientras que al final, a los 6 meses de tratamiento con terapia hormonal el HOMA fue 3.03 compatible con insulinoresistencia, con los resultados anteriores, consideramos deben ser evaluados con un grupo placebo antes de emitir alguna afirmación con respecto a que la terapia incrementa la insulinoresistencia y sería bueno evaluar la respuesta a mayor tiempo de tratamiento.

**Tabla 10:** Resultados de HOMA después de la terapia hormonal

	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Media</b>
HOMA 1	20	0.42	5.6	1.71
HOMA 3	20	0.43	12.9	2.71
HOMA 6	20	0.91	6.01	3.03



**Gráfico 8:** Comportamiento de la HOMA

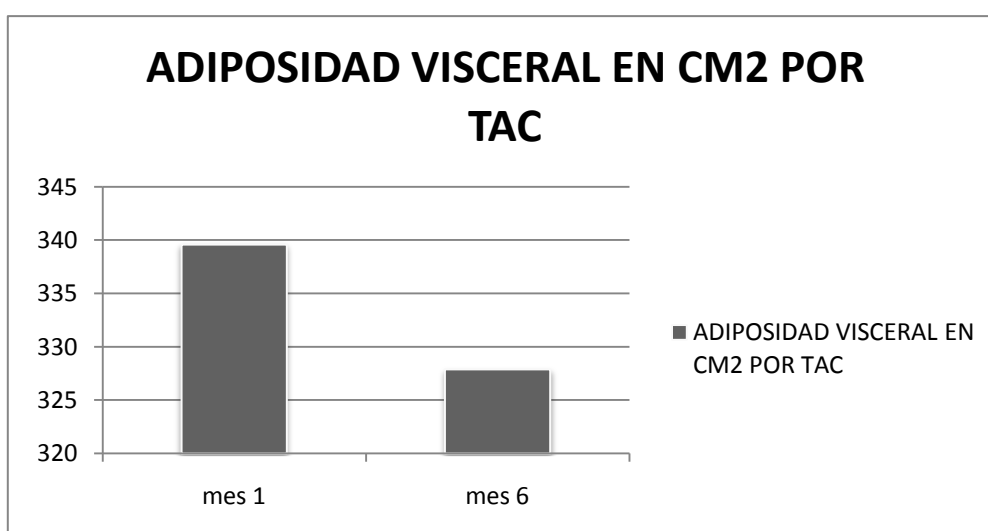
En el gráfico 8 se muestra el comportamiento de la media de HOMA (modelo de evolución de homeostasis). Al inicio de la terapia, el HOMA se encontraba dentro de nivel normal 1.71 mientras que; al final, a los 6 meses de tratamiento con terapia hormonal el HOMA fue 3.03 compatible con insulinoresistencia.

#### ADIPOSIDAD VISCERAL EN CM<sup>2</sup>

En relación al área de adiposidad visceral en centímetros cuadrados medida por tomografía (Figuras A1,B1,A2,B2 ) al inicio y posterior a 6 meses de tratamiento con terapia hormonal drospirenona 2 mg/estradiol 1 mg, en la tabla 11 se observa un incremento de los niveles mínimos y máximos en algunas pacientes lo cual no representa la media, pues ésta última si demuestra una disminución en la media de adiposidad visceral global del grupo que recibió la terapia, sin embargo dicho descenso de adiposidad visceral no fue suficiente para ser estadísticamente significativa, significancia bilateral  $p = 0.311$ .

**Tabla 11.** Resultados de la adiposidad visceral

	Mínimo	Máximo	Media
TAC 1	230.7	427	339.6
TAC 2	257	455	327.9



**Gráfico 9.** Resultados del área de adiposidad

En la gráfica 9 se compara los resultados del área de adiposidad visceral en centímetros cuadrados medida por tomografía al inicio y posterior a 6 meses de tratamiento con terapia hormonal drospirenona 2 mg/estradiol 1 mg. Se demuestra una disminución en la media de adiposidad visceral global del grupo que recibió la terapia.

En las tablas 12 y 13 se muestra la relación que existe entre la disminución de la circunferencia de la cintura con la adiposidad visceral medida por tomografía posterior a los 6 meses de tratamiento con terapia hormonal sustitutiva con diferencia estadísticamente significativas con respecto al inicio

**Tabla 12: Correlación de Pearson de la cintura visceral. \*\* La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral). Es decir mientras disminuye la circunferencia de la cintura hay una tendencia a menor adiposidad visceral.**

Correlaciones			
		TAC2	Cintura6
<b>TAC2</b>	Correlación de Pearson	1	728**
	Sig. (bilateral)		.000
	N	20	20
<b>Cintura6</b>	Correlación de Pearson	728**	1
	Sig. (bilateral)	.000	
	N	20	20

**Tabla 13: Resultados de la cintura visceral**

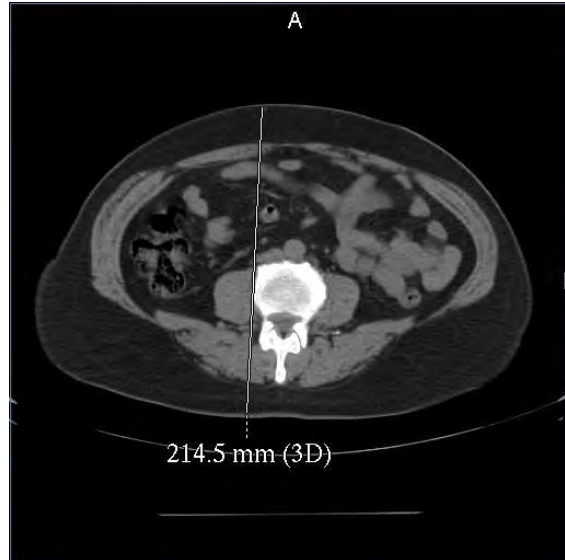
Estadísticos descriptivos							
	N	Rango	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Varianza
<b>TAC1</b>	20	196.3	230.7	427.0	<b>339.651</b>	55.2113	3048.285
<b>TAC2</b>	20	198.0	257.0	455.0	<b>327.959</b>	51.2437	2625.920
<b>Cintura1</b>	20	32.0	81.0	113.0	<b>94.300</b>	7.4488	55.484
<b>Cintura6</b>	20	34.0	76.0	110.0	<b>91.100</b>	8.4349	71.147
<b>N válido (según lista)</b>	20						

**Figura (A1) diámetro sagital previo a la terapia hormonal con estradiol 1 mg/ drospirenona 2 mg, (B1) posterior a 6 meses de tratamiento con THR .**

**A1**

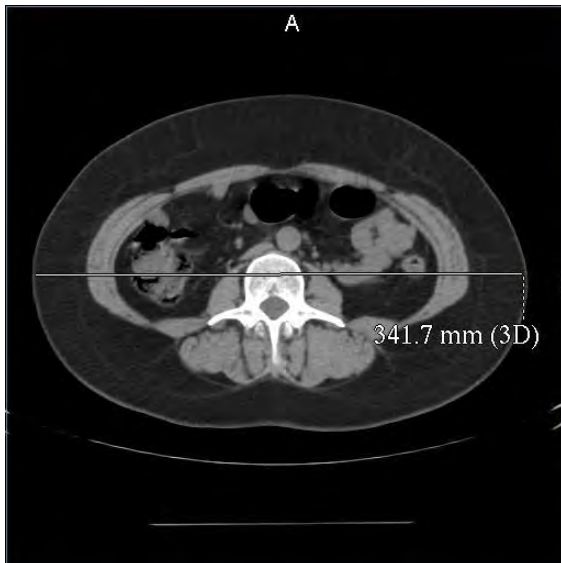


**B1**

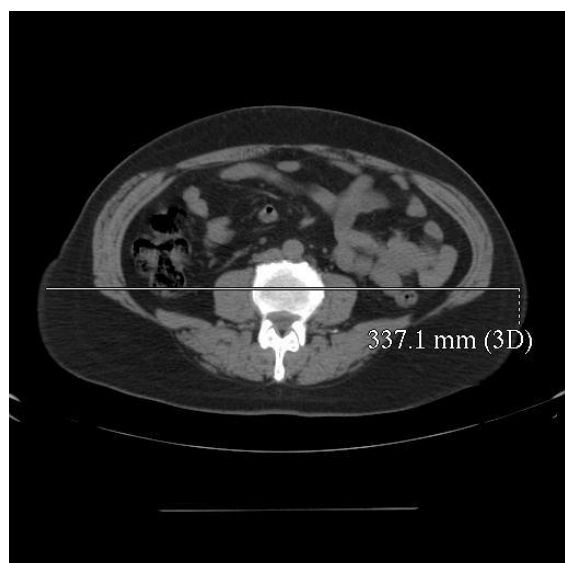


**Figura (A2) diámetro trasversal previo a la terapia hormonal con estradiol 1 mg/ drospirenona 2 mg, (B2) posterior a 6 meses de tratamiento con THR .**

**A2**



**B2**



## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

En el año 2020, la población femenina en la etapa de la postmenopausia ocupará un tercio de la población mundial, lo cual indica que una gran cantidad de mujeres presentará mayor riesgo cardiovascular, así como obesidad, hipertensión, diabetes, dislipidemia y neoplasias malignas.

Muchas de las pacientes en ese grupo etario, así como en la transición a la menopausia demandarán servicios de salud para elevar su calidad de vida y reducir los riesgos a la salud derivados de la exposición al hipoestrogenismo.

La condición clínica del hipoestrogenismo, conduce a considerar que dentro de las opciones terapéuticas incuestionables encontramos a la terapia hormonal sustitutiva y entre las posibles opciones de terapia hormonal que existen hoy en día, por la cantidad de efectos benéficos tanto al aparato cardiovascular como al metabolismo de los carbohidratos y lipídico está la terapia con drospirenona 2 mg/estradiol 1 mg.

Nosotros, nos dimos a la tarea de evaluar algunos cambios cardiometabólicos que produce la terapia con drospirenona de 2 mg, en el endotelio vascular, en el sistema mineralocorticoide, metabolismo lipídico y de los carbohidratos de un grupo piloto de 20 mujeres en transición a la menopausia y en la postmenopausia temprana.

Los hallazgos de nuestro estudio, fueron una reducción en la media de la presión arterial sistólica, así como en la presión arterial diastólica con una diferencia estadísticamente significativa, en relación a la tensión arterial antes de la terapia hormonal con drospirenona 2 mg/ estradiol 1 mg, lo anterior corrobora lo encontrado en la literatura mundial hasta la fecha y respalda el mecanismo de acción de la propia drospirenona, lo interesante del estudio es el corto plazo (6 meses) con que esos cambios se manifiestan. Por otra parte, las demás variables

tales como índice de masa corporal, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos también presentaron disminución o mantenimiento dentro de rango normal que aunque éste no fue estadísticamente significativo, no por ello es despreciable y refleja el enlentecimiento que la terapia hormonal genera en el proceso de envejecimiento y deterioro cardiometabólico de la mujer en transición o en menopausia temprana.

En relación al efecto de la terapia hormonal drospirenona 2 mg/estradiol 1 mg en el metabolismo de carbohidratos los resultados son contrarios a lo esperado, es decir hubo un aumento de la resistencia a la insulina tras recibir la terapia hormonal, sin embargo ninguna de las pacientes debutó como diabética durante el estudio, ante estos resultados es necesario hacer estudios más extensos antes de emitir alguna conclusión definitiva pues ello se contrapone a lo conocido en la literatura.

Por otra parte, los resultados mostraron una disminución directamente proporcional de la circunferencia de la cintura en relación con la adiposidad visceral medida por tomografía axial computarizada de abdomen, la primera es una medida antropométrica y la segunda es el estándar de oro para medición de tejido adiposo de distribución centrípeta, lo que finalmente nos lleva a concluir que la terapia hormonal con drospirenona 2 mg/estradiol 1 mg reduce la grasa visceral que es metabólicamente activa y teóricamente esta disminución conduce a mejorar la sensibilidad celular a la insulina.

Estudios más extensos, controlados con placebo, aleatorizados nos ayudarían a corroborar el beneficio aquí encontrado en relación al efecto antiminerlocorticoide potencialmente antihipertensivo que desempeña la drospirenona; ésta última componente de la terapia hormonal empleada, así como el adicional efecto antiadipogénico de esta terapia, en las pacientes en transición a la menopausia y menopausia temprana.

## BIBLIOGRAFIA

1. White William B; Hanes Vladimir; Mallareddy Madhavi. Effects of the hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, on early morning blood pressure in postmenopausal woman with hypertension. Journal of the American Society of Hypertension, 2008; Volumen 2, número 1: 20 – 27.
2. Faustino R. Pérez-López. Clinical experiences with drospirenone: From reproductive to postmenopausal years. Maturitas, 2008; Vol. 60, No. 1: 78-91.
3. Paola Villa, M.D.,a Rosanna Suriano, M.D.,a Luigi Ricciardi, M.D. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycoinsulinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. Fertility and Sterility, 2011; Vol. 95, No. 1: 158-163.
4. Massimiliano Caprio, Antonella Antelmi, Gérard Chetrite. Antiadipogenic Effects of the Mineralocorticoid Receptor Antagonist Drospirenone: Potential Implications for the Treatment of Metabolic Syndrome. Endocrinology, 2011; Vol. 152, No. 1: 113-125.
5. White William, Bertram Pit, Preston Richard. Antihypertensive effects of drospirenone with 17-β estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hipertensión. Circulation , 2005; Vol. 112: 1979-1984.
6. White William, Hanes V, Chauhan V. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-β-estradiol in postmenopausal women with hypertension. Hypertension 2006; Vol 48: 246-53.



7. John D. Seeger, PharmD, DrPH, Jeanne Loughlin. Risk of Thromboembolism in Women Taking Ethinylestradiol/Drospirenone and Other Oral Contraceptives. *Obstetric and Gynecology*, 2007; Vol. 110, No. 3: 587-593.
8. Gislaine Casanova, M.D.,<sup>a</sup> Simone Radavelli, M.Sc.,<sup>b</sup> Francisco Lhullier, Ph.D. Effects of nonoral estradiol–micronized progesterone or low-dose oral estradiol–drospirenone therapy on metabolic variables and markers of endothelial function in early postmenopause. *Fertility and Sterility*, 2009; Vol. 92, No. 2: 605-612.
9. Cassiana R.G, Giribela, Nilson R. Melo. A combined oral contraceptive containing drospirenone changes neither endothelial function nor hemodynamic parameters in healthy young women: a prospective clinical trial. *Contraception*, 2012; Vol. 20, No. 1: 1-7.
10. Rogério Bonassi Machado<sup>a</sup>, Nilson Roberto de Melo<sup>b</sup>, Hugo Maia Jr. Effect of a continuous regimen of contraceptive combination of ethinylestradiol and drospirenone on lipid, carbohydrate and coagulation profiles. *Contraception*, 2010; Vol. 81, No. 1: 102-106.
11. Nevin Sagsoz, M.D., Zerrin Orbak, M.D.,<sup>b</sup> Volkan Noyan, M.D. The effects of oral contraceptives including low-dose estrogen and drospirenone on the concentration of leptin and ghrelin in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*, 2009; Vol. 92, No. 2: 660-666.
12. Maria Karafidou, M.D.<sup>a</sup> George Kaparos, Ph. Demetrios Rizos. Estrogen plus progestin treatment: effect of different progestin components on serum markers of apoptosis in healthy postmenopausal women. *Fertility and Sterility*, 2010; Vol. 94, No. 6: 2399-2401.

13. Palacios S, Foidart J, Genazzani A. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas* 55 (2006) 297–307.
14. White WB, Pitt B, Preston RA, et al. Antihypertensive effects of drospirenone with 17 beta-estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation* 2005;112:1979-1984.
15. Knuuti J, Kalliokoski R, Janatuinen T, et al. Effect of estradiol-drospirenone hormone treatment on myocardial perfusion reserve in postmenopausal women with angina pectoris. *Am J Cardiol* 2007;99:1648-1652.
16. Simoncini T, Fu XD, Caruso A, et al. Drospirenone increases endothelial nitric oxide synthesis via a combined action on progesterone and mineralocorticoid receptors. *Hum Reprod* 2007;22:2325-2334
17. Marzolla V, Armani A, Zennaro M. The role of the mineralocorticoid receptor in adipocyte biology and fat metabolism. *Molecular and Cellular Endocrinology* 350 (2012) 281–288.
18. Ahima, R.S., Flier, J.S., 2000. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol. Metab.* 11, 327–332