

19  
11204



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**RESPUESTA TERAPÉUTICA DEL SÍNDROME  
METABÓLICO A UN AÑO DE TERAPIA DE  
REEMPLAZO HORMONAL**

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN  
DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN REPRODUCCIÓN  
FACULTAD DE CIENCIAS  
U.N.A.M.  
*[Handwritten signature]*

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN :  
**B I O L O G Í A D E L A**  
**R E P R O D U C C I Ó N**  
**H U M A N A**  
**P R E S E N T A :**

**DRA. MYRNA ALICIA VARGAS ALVARADO**

**PROFESOR TITULAR:**  
**DR. VICTORIANO LLACA RODRÍGUEZ**  
Subdirector de Biología de la Reproducción.

**TUTOR:**  
**DR. GUILLERMO FEDERICO ORTIZ LUNA**  
Jefe del Departamento De Climatario

**ASESOR METODOLÓGICO:**  
**DR. HECTOR A. BAPTISTA GONZÁLEZ.**  
Coordinación de Hematología Perinatal.

*[Handwritten signature]*

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA**  
**MÉXICO, D.F.**

2003



DIRECCION DE ENSEÑANZA

**FALLA DE CUBRER**



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.

## DEDICATORIA

### A MIS PADRES

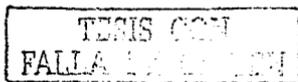
Por haberme inculcado su sabiduría, educación y por su apoyo incondicional y constante.

### A MI HIJO

Por su paciencia y espera tras esta larga trayectoria, que finalmente tendrá frutos.

### A MIS TUTORES

Por su dedicación, paciencia y enseñanzas impartidas.



ÍNDICE

SÍNTESIS	5
INTRODUCCIÓN	7
GENERALIDADES	8
FISIOPATOLOGÍA E IMPLICACIONES PARA EL MANEJO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR	14
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	16
PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO	18
BENEFICIOS Y RIESGOS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL	21
BENEFICIOS DE LA TRH	21
RIESGOS POTENCIALES DE LA TRH	22
ESQUEMA DE MANEJO	29
ESQUEMA DE TRATAMIENTO EN LA POSTMENOPÁUSICA	31
JUSTIFICACIÓN	33
OBJETIVOS	33
DISEÑO DE ESTUDIO	33
TIPO DE ESTUDIO	33
MATERIAL Y MÉTODOS	34

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

RESPUESTA TERAPEUTICA DEL SINDROME METABOLICO A UN AÑO DE TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

RESULTADOS	35
CONCLUSIONES	42
REFERENCIA	46

TOME COPY  
FALLA EN EL ORIGINAL

## SÍNTESIS

### INTRODUCCIÓN

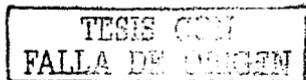
Las recomendaciones para la terapia de reemplazo hormonal convencional incluyen modificaciones, en cuanto a la vía para minimizar su efecto en los triglicéridos, así como considerar la baja dosis como alternativa terapéutica. El Síndrome metabólico incluye 3 de los 5 criterios de ATP III: La medida de la cintura mayor de 88 cm, tensión arterial de  $\Rightarrow$  130/85 mm Hg, glucemia  $\Rightarrow$  de 110 mg/dl, trigliceridemia  $\Rightarrow$  150 mg/dl, lipoproteínas de alta densidad  $\leq$  50 mg/dl.

### OBJETIVOS

Describir los efectos luego de un año de TRH en los criterios bioquímicos del síndrome metabólico.

### MATERIAL Y MÉTODOS

Mediante un estudio longitudinal, se estudiaron consecutivamente a pacientes climatéricas, sometidas a THR durante un año. El grupo de estudio con 22 pacientes con síndrome metabólico y 63 pacientes sin esta condición. Se determinaron los cambios en las variables bioquímicas (glucemia, triglicéridos, colesterol total, lipoproteínas de alta y baja densidad), al principio y al final del seguimiento.



## RESULTADOS

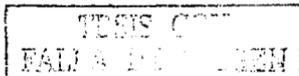
En el grupo control, los valores de las variables bioquímicas, comparando los resultados basales y al año de tratamiento, no presentaron modificaciones estadísticamente significativas, excepto las lipoproteínas de alta densidad incrementaron de 50 a 54 mg/dL ( $p = 0.001$ ) y el colesterol disminuyó de 231 a 215 mg/dL ( $p = 0.041$ ). En el grupo de síndrome metabólico, se observaron cambios solamente en las lipoproteínas de alta densidad que aumentaron de 46 a 48 mg/dL ( $p = 0.018$ ).

## DISCUSIÓN

La evaluación a corto plazo (un año) de la THR, no modifica sustancialmente las variables bioquímicas que definen la condición de síndrome metabólico. Únicamente se documentó la modificación de las lipoproteínas de alta densidad, que ejercen un efecto protector. Estos resultados sugieren que la THR por sí sola es insuficiente para controlar favorablemente los indicadores bioquímicos del síndrome metabólico, por lo que es necesario asociar otras medidas que logren actuar específicamente en el resto de indicadores.

## CONCLUSIONES

De esta forma se demuestra que la TRH no puede ser la única medida terapéutica para el tratamiento de las pacientes con riesgo cardiovascular.

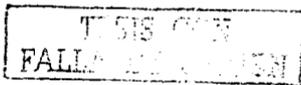


## INTRODUCCIÓN

El climaterio es la etapa de transición del intervalo reproductivo al postreproductivo en la vida de la mujer<sup>1</sup> El cuál incluye mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas y postmenopáusicas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la menopausia natural como el cese definitivo de la menstruación, determinado retrospectivamente después de 12 meses consecutivos de amenorrea sin alguna otra causa patológica o fisiopatológica<sup>2</sup> La menstruación cesa debido a que los folículos ováricos están repletados y la función ovárica está disminuida, lo que conlleva a una producción disminuida de estrógenos por el ovario y una estimulación disminuida del revestimiento endometrial<sup>3</sup> Análisis de datos longitudinales de mujeres de todas las edades muestran la probabilidad de menstruar espontáneamente después de 12 meses de amenorrea, menos del 2%<sup>4</sup> El diagnóstico agudo de la perimenopausia permite a los pacientes y a los médicos predecir la aparición de la menopausia.

La terapia de reemplazo hormonal mejora la calidad de vida de las mujeres menopáusicas, mediante el alivio de los síntomas vasomotores y la mejoría de otros síntomas menopáusicos como la sequedad vaginal, pérdida de libido, disminución de la memoria y alteración del estado emocional. El tratamiento a largo plazo está pensado para incrementar la supervivencia total, mediante el descenso del riesgo tanto de fractura osteoporótica como enfermedad coronaria.



Se acepta que tanto los frecuentes síntomas incapacitantes como el riesgo de enfermedades a una edad avanzada, se relacionan principalmente con el pronunciado descenso de los estrógenos circulantes, característica de la insuficiencia ovárica primaria, el distintivo de la menopausia fisiológica en la mujer de edad media. El tratamiento con estrógenos es efectivo en el alivio de la mayoría de los síntomas y en la modificación favorable de los factores de riesgo. La terapia estrogénica menopáusica y terapia de reemplazo hormonal estrógenos más progesterona alivia los síntomas de la menopausia y atenúa la pérdida de hueso. Además, varios estudios observacionales sugieren que el uso de terapia de reemplazo estrogénico disminuye el riesgo de enfermedad coronaria<sup>5</sup> y reduce sobretodo las tasas de mortalidad.

## GENERALIDADES

### TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL, SENSIBILIDAD A LA INSULINA Y OBESIDAD ABDOMINAL EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS

La transición de la menopausia, así como el período postmenopáusicos temprano se lo ha asociado con un incremento de la obesidad total y central<sup>6</sup> La grasa visceral incrementada está asociada con resistencia a la insulina y el almacenaje de grasa abdominal puede contribuir a enfermedad cardiovascular y diabetes en mujeres postmenopáusicas. Los estrógenos y la terapia de reemplazo hormonal pueden mejorar la distribución de la grasa en mujeres postmenopáusicas previniendo el incremento de grasa corporal central<sup>7</sup> Sin

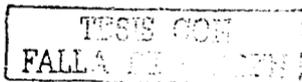


embargo, la evidencia se refiere a los efectos de la terapia de reemplazo hormonal en la homeostasis de la glucosa es controversial. La terapia de reemplazo con estrógenos se la ha reportado que no tiene efectos en la sensibilidad de la insulina en mujeres posmenopáusicas<sup>8</sup> Y mejorar el metabolismo de los carbohidratos en individuos con diabetes tipo 2. En contraste, las mujeres no diabéticas que ingieren estrógenos solos están más resistentes a la insulina que mujeres sin la terapia de reemplazo hormonal o mujeres que toman estrógenos y terapia de reemplazo hormonal.

Variaciones potenciales en la figura física y adiposidad, especialmente la grasa visceral y depósito de grasa en el músculo, los cuales están asociados con resistencia a la insulina, lo cual podría contribuir para diferenciar la sensibilidad a la insulina entre mujeres con o sin terapia de reemplazo hormonal. Es desconocido si hay diferencias en el depósito de grasa en el músculo entre mujeres quienes toman estrógenos, estrógenos más progesterona y aquellas quienes no están con terapia de reemplazo hormonal.

Para obtener los beneficios a largo plazo es recomendable que la mujer continúe con la TRH durante al menos 10 años.

Se recomienda un control especial en las pacientes con enfermedades tales como diabetes, enfermedad hepática, enfermedad cardíaca o desórdenes hepáticos. No obstante, en el caso de mujeres diabéticas con TRH, es mínima la justificación científica para recomendar de forma rutinaria una monitorización más intensa<sup>9</sup>



Desde, que la terapia de reemplazo hormonal fue introducida en los años 70, con la influencia del flujo de estudios tienen la influencia de que ambas tienen efectos beneficiosos y útiles. Recientes estudios británicos han demostrado que el 60% de mujeres en edad de 51-57 años han tomado terapia de reemplazo hormonal, y el 45% lo intentaron.

En los Estados Unidos, a cerca del 38% de mujeres postmenopáusicas toman TRH. La principal razón para prescribir la TRH es el alivio de los síntomas menopáusicos y prevención o manejo de la osteoporosis. Varias evidencias reportan un rol primario y secundario en la prevención del riesgo cardiovascular, prevención del cáncer colorrectal y prevención de la enfermedad de Alzheimer. La TRH parece estar asociada a un incremento del riesgo del cáncer de mama, infarto del miocardio, enfermedad cerebrovascular y enfermedad tromboembólica.

Los síntomas de la menopausia varían ampliamente y están relacionados a la clase social, etnicidad, y cultura.

Después de los 65 años de edad hombres y mujeres, comienzan a perder masa ósea en alrededor del 1% por año. Sin embargo, la pérdida ósea es acelerada durante los tres primeros años después de la menopausia. Un tercio de mujeres de 50 años de edad sustentan una fractura, con osteopenia lo cual es el mayor factor de riesgo. La terapia no hormonal tales como los bisfosfonatos y moduladores de receptores selectivos de estrógenos son efectivas como terapia de reemplazo hormonal para prevenir fracturas. Este es un buen tratamiento para mujeres con baja densidad mineral ósea.



La TRH es difícil justificar<sup>10</sup>

El síndrome metabólico es una entidad clínica con una relación estrecha con la resistencia a la insulina. Se ha propuesto que esta resistencia pudiera estar determinada genéticamente, teniendo su máxima expresión durante la vida adulta<sup>11</sup> con una prevalencia del 20-30%, su importancia radica en el incremento del riesgo cardiovascular<sup>12</sup> El diagnóstico del Síndrome Metabólico se basa de acuerdo a los criterios del ATP III (programa nacional para la educación, detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos) al presentar 3 o más criterios<sup>13</sup> :

- obesidad abdominal (circunferencia abdominal >102 cm hombres, >88 cm en mujeres.
- hipertrigliceridemia ( =>150 mg/dl)
- disminución de las lipoproteínas alta densidad (hombres =< 40 mg/dl, mujeres =< 50 mg/dl)
- aumento de la presión arterial (=>130/85 mm Hg)
- aumento de la glucosa sérica en ayuno ( = > 110 mg/dl)

La asociación de 3 o más de los factores anteriores constituyen el síndrome. La etiología no se conoce del todo, diversos autores piensan que la fisiopatología está relacionada con un incremento en la obesidad visceral y resistencia a la insulina<sup>14</sup> La prevalencia del síndrome metabólico se incrementa

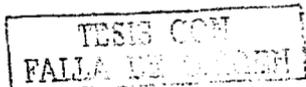


posterior a la menopausia, debido a la disminución de la producción de estrógenos endógenos considerados como cardioprotectores, de ésta manera se pudiera explicar el incremento de enfermedades cardiovasculares después de la menopausia. Los cambios físicos y metabólicos durante la etapa de transición de la pre-posmenopáusica incluyen:

- incremento en la grasa corporal central (intra-abdominal).
- desviación del perfil lipídico aterogénico.
- incremento de las lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos.
- con disminución de las lipoproteínas de alta densidad.
- incremento en los niveles de glucosa e insulina<sup>15 16 17</sup>.

La mejor estrategia para la prevención y manejo del síndrome metabólico consiste en individualizar y tratar las diferentes anomalías<sup>18</sup>, incluyendo reducción de peso, inicio de un programa de acondicionamiento físico, disminuyendo la resistencia a la insulina y el riesgo cardiovascular.

La terapia de reemplazo hormonal a base de estrógenos solos o combinados con progestinas, han demostrado una disminución en el riesgo cardiovascular, al mejorar el perfil de lípidos<sup>19</sup>. La terapia de reemplazo hormonal mejora la distribución de grasa en mujeres posmenopáusicas al



prevenir el incremento en la grasa abdominal (androide) <sup>20 21</sup>. "Sin embargo no es claro su efecto durante el climaterio con el síndrome metabólico presente"

La terapia de reemplazo hormonal atenúa la acumulación de grasa abdominal en mujeres posmenopáusicas <sup>20 21</sup> por vía oral incrementa los triglicéridos en el 30 % de las pacientes; disminuye el 15 % los niveles de colesterol total y en 8% las lipoproteínas de baja densidad. Incrementando las lipoproteínas de alta densidad en un 10%. Sin modificar la tensión arterial así como los niveles de glucemia, considerándose como los factores cardioprotectores de la TRH en el climaterio. Sin embargo las pacientes con dislipidemia y síndrome metabólico tienen una patogénesis diferente a la relacionada por ausencia de estrógenos y se ha cuestionado en estos casos un mayor incremento en la resistencia a la insulina que interferiría con el efecto cardioprotector. Para minimizar el incremento de triglicéridos que se aprecia por vía oral se ha demostrado como alternativa terapéutica la vía transdérmica y la menor dosis de un cuarto hasta media dosis<sup>22</sup>.

El elevado riesgo de patología cardiovascular con el Síndrome Metabólico es debido a la resistencia a la insulina, que ocasionan alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y lípidos <sup>23</sup>. El mejor beneficio en el manejo de estas mujeres es el reconocimiento del Síndrome Metabólico. El manejo de la paciente y las guías terapéuticas a seguir, sugieren una combinación de modificaciones en el estilo de vida y terapia farmacológica<sup>24</sup>. Dentro de estas



acciones tienen la disminución de peso, un programa de acondicionamiento físico, que conllevará una disminución en la resistencia a la Insulina<sup>15 16</sup>.

Los hábitos alimenticios deben incluir una dieta hipocalórica, baja en grasas y restricción de Carbohidratos. El manejo farmacológico debe enfocarse a cada una de las diferentes anomalías del Síndrome. (Antihipertensivo, drogas antilipémicas<sup>17</sup>).

## FISIOPATOLOGÍA E IMPLICACIONES PARA EL MANEJO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Menos obvio es que estas anomalías metabólicas son altamente parecidas para ser las manifestaciones de más defectos fundamentales – resistencia a la insulina mediada por el depósito de glucosa y la hiperinsulinemia compensatoria, cambia este gran incremento del riesgo de enfermedad coronaria.<sup>25 26</sup> La importancia de la resistencia a la insulina como un factor de riesgo para enfermedad coronaria fue explicada en 1998, y el grupo de anomalías aparecen como manifestaciones del defecto de la acción de la insulina designada como síndrome X. El tratamiento del adulto Panel III (ATP III)<sup>27</sup> ha reconocido recientemente la importancia como factores de riesgo para enfermedad coronaria, de una constelación de factores de riesgos de lípidos y no lípidos de origen metabólico, designado a este grupo de anomalías como el síndrome metabólico, el cuál está estrechamente ligado a la resistencia a la insulina. Aproximadamente el 50% de los pacientes con hipertensión esencial



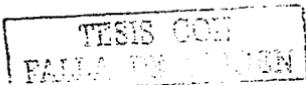
tienen resistencia a la insulina e hiperinsulinemia<sup>28</sup> y estos individuos son los que tienen mayor incremento para el riesgo de enfermedad coronaria<sup>29 30</sup>

La resistencia a la insulina y el síndrome metabólico no son sinónimos. Resistencia a la insulina mediada por la disposición de la glucosa grandemente incrementada por la probabilidad del desarrollo del grupo de anomalías descritas subsecuentemente.

Cuál es la relación de los cinco criterios seleccionados por el ATP III para identificar el síndrome metabólico con la presencia de la resistencia a la insulina?

La obesidad abdominal no es una manifestación de resistencia a la insulina, pero una variable antropométrica que puede acentuar el grado de la resistencia a la insulina y debido a los efectos desfavorables de la obesidad generalizada, y el poder de la asociación de la asociación entre resistencia a la insulina y obesidad abdominal, así comparada con la obesidad generalizada, es casi ciertamente exagerada. Desde luego, la relación entre obesidad y resistencia a la insulina es también exagerado, y el grupo europeo para el estudio de la resistencia a la insulina (EGIR) concluyeron en las bases de sobre 1100 mediciones directas de insulina mediada por la disposición de la glucosa que el 25% de individuos obesos que podrían ser clasificados como resistentes a la insulina. Además, esta estimación fue similar si el índice de masa corporal (BMI) o la circunferencia abdominal fue usada como el índice de obesidad<sup>31</sup>

La concentración de glucosa plasmática en ayunas es la variable con el gran valor predictivo positivo y una concentración entre 110 y 126 mg/dl es



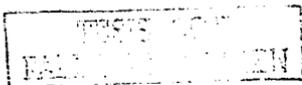
altamente predictivo de resistencia a la insulina/hiperinsulinemia. Sin embargo, no es un indicador sensible y la mayoría de individuos resistentes a la insulina/hiperinsulinemia tendrían una concentración de glucosa en ayunas <110 mg/dl. Aunque la hiperinsulinemia, una medida subrogada de resistencia a la insulina predice el desarrollo de hipertensión<sup>32 33</sup> no más del 50% de pacientes con hipertensión esencial tienen resistencia a la insulina.

### CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios del síndrome metabólico han sido varias veces reconsiderados considerándose el diagnóstico con 3 o más de estos factores; los criterios que se excluyeron son: ácido úrico, colesterol total, lipoproteínas de baja densidad, índice cintura cadera, y en los demás han reconsiderado sus puntos de corte, así como su asociación o no a enfermedad cardiovascular existente o a la etapa de la vida de adultos, posmenopáusica o adultos en plenitud. En cambio se han considerado en reportes del ATP I, ATP II, y el último el ATP III.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió el síndrome metabólico en 1998 ante la presencia de dos o más de los siguientes parámetros descritos en el cuadro 1.

La National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (ATP III) en el año 2001<sup>34</sup>. Propuso los criterios diagnósticos actualmente aceptados que definen el síndrome metabólico. Difieren de los criterios de la



OMS ya que los divide por sexo, además, sustituye el índice cintura-cadera por la circunferencia abdominal, los niveles de glucosa plasmática disminuyendo esta última a 110 mg/dl. Para diagnosticar el síndrome metabólico según estos criterios de la ATP III, se requiere la presencia de 3 ó más de los 5 parámetros propuestos y que a continuación se presentan en el cuadro 1.

Criterios de ATP III para identificación del síndrome metabólico (circunferencia abdominal)	
Obesidad abdominal	(circunferencia abdominal)
Hombres	> 102 cm
Mujeres	> 88 cm
Triglicéridos	≥ 150 mg/dL
HDL	
Hombres	< 40 mg/dL
Mujeres	< 50 mg/dL
Presión arterial	≥ 130/85 mmHg
Glucosa en ayuno	≥ 110 mg/dL

Cuadro 1, <sup>34</sup>

ATP III JAMA 285:2486-2497, 2001.

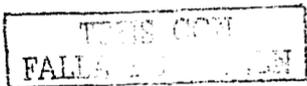


## PREVALENCIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Durante la etapa adulta la prevalencia del síndrome metabólico es del 20 al 30% y su importancia radica en el incremento del riesgo cardiovascular<sup>35</sup>.

De entre la población adulta estadounidense, aplicando los criterios de la ATP III, la prevalencia del síndrome metabólico es de aproximadamente el 22% (24% ajustado a la edad) Cabe hacer mención que las mujeres México-americanas y afro-americanas tienen una alta prevalencia ajustada a la edad, de obesidad abdominal. Éstas últimas tienen un alta prevalencia de hipertensión arterial, mientras que las México-americanas tienen una alta prevalencia de hipertrigliceridemia, concentración baja de HDL colesterol, e hiperglucemia. (Cuadro 2)

Prevalencia ajustada a la edad de anomalías metabólicas individuales del síndrome metabólico en 8,814 USA adultos mayores de 20 años.

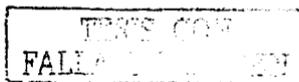


	Prevalencia		Prevalencia ajustada a la edad	
	N	% (SE)	N	% (SE)
Total	2814	38.9 (1.3)	2714	37.1 (1.2)
Hombres	1298	28.8 (1.2)	1248	28.8 (1.2)
Mujeres	1516	48.9 (1.2)	1466	39.3 (1.4)
Blancas	1987	43.5 (1.4)	1918	39.3 (1.4)
Afro-americanas	1288	63.1 (1.8)	1244	34.6 (1.7)
Mexico-americanas	1172	32.7 (1.7)	1132	32.4 (1.7)
Otras	194	40.0 (4.8)	196	23.7 (2.3)

Cuadro2. National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988 – 1994.

La prevalencia incrementa de 6.7% entre los participantes de 20 a 29 años de edad a 43.5% y 42.0% para los participantes de 60 a 69 años y 70 años o más, respectivamente. De entre la población México-americana, las mujeres tienen cerca de un 26% más prevalencia que los hombres. Aplicando la prevalencia específica para la edad, sugiere que para el año 2000, 47 millones de residentes estadounidenses tendrán el síndrome metabólico<sup>36</sup>. (cuadro 3)

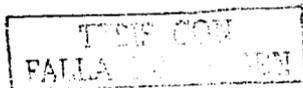
Prevalencia ajustada a la edad de 1 o más anomalías del síndrome metabólico entre 8,814 adultos estadounidenses mayores de 20 años.



	NO. DE ANORMALIDADES METABÓLICAS				
	≥ 1 % (SE)	≥ 2	≥ 3	≥ 4	5
Total	71.2(1.0)	43.9(1.1)	23.7(0.8)	10.4(0.5)	2.7(0.3)
Hombres	71.5(1.2)	44.9(1.3)	24.0(1.1)	11.1(0.9)	2.4(0.4)
Mujeres	70.9(1.2)	42.7(1.5)	23.4(0.9)	9.8(0.5)	2.9(0.3)
Biancas	68.4(1.5)	40.7(1.5)	22.3(1.1)	9.2(0.5)	3.0(0.3)
Afro-americanas	80.0(1.0)	51.3(1.5)	25.7(1.3)	10.0(0.9)	2.3(0.5)
México-americanas	84.0(0.9)	57.7(1.4)	35.6(1.5)	14.7(1.3)	3.1(0.6)
Otras	71.3(4.9)	40.0(4.6)	19.9(5.1)	10.9(2.9)	2.1(1.2)

Cuadro 3. National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988 – 1994.

La incidencia del síndrome metabólico en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria es del 51% utilizando los criterios de la ATP III no habiendo diferencias entre los hombres (49%) comparado con las mujeres (54%) Sorprendentemente, el 39% de los individuos normoglucémicos también tienen el síndrome metabólico, indicando que durante la evolución de la resistencia a la insulina, obesidad abdominal, hipertrigliceridemia y dislipidemia HDL colesterol así como la hipertensión, frecuentemente preceden al incremento de los niveles de glucosa sérica.



## **BENEFICIOS Y RIESGOS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)**

Los beneficios de la TRH fundamentalmente consisten en aliviar los síntomas de la menopausia incrementando la calidad de vida, prevención de pérdida ósea, protección contra atrofia urogenital, preservación de la función cognitiva y posiblemente prevención de enfermedades cardiovasculares y demencia. Las evidencias epidemiológicas sugieren que las mujeres que utilizan terapia de reemplazo estrogénico tienen un riesgo menor para carcinoma de colon y de pérdida ósea.

### **BENEFICIOS DE LA TRH**

- Mejoría de los síntomas climatéricos
- Mejorar la calidad de vida
- Protección contra la atrofia urogenital
- Prevención de pérdida ósea / fracturas
- Protección contra trastornos cardiovasculares
- Prevención / tratamiento de la demencia
- Reducir el riesgo del cáncer de colon
- Reducir la mortalidad del cáncer mamario

TESTES CON  
FALLA DE ORIGEN

Las desventajas de la TRH incluyen el incremento en el riesgo trombótico, potencial de riesgo cardiovascular y los estudios epidemiológicos lo vinculan con el cáncer de mama (terapia estrogénica sola) <sup>37</sup>.

#### RIESGOS POTENCIALES DE LA TRH

- Efectos secundarios indeseables como el STV y la mastalgia
- Cáncer endometrial
- Cáncer mamario
- Eventos tromboembólicos venosos

RECOMENDACIÓN DEL TERCER REPORTE DEL PROGRAMA EDUCATIVO NACIONAL DEL COLESTEROL (NCEP). PANEL DE EXPERTOS EN LA DETECCIÓN, EVALUACIÓN Y TRATAMIENTO DEL COLESTEROL SÉRICO ELEVADO EN ADULTOS (PANEL DE TRATAMIENTO EN ADULTOS III O ATPIII). (15)

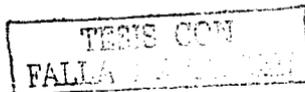
La relación entre los niveles de LDL-colesterol y el riesgo de enfermedad coronaria es continua, en un rango extenso desde los niveles bajos hasta los más altos. Cuadro 4



CLASIFICACIÓN DE ATP III DE COLESTEROL, HDL TOTAL Y LDL	
<b>LDL</b>	
Colesterol LDL	
Menor a 100	Óptimo
100 - 129	Límite Bajo
130 - 159	Límite Alto
160 - 189	Alto
Mayor o igual a 190	Muy Alto
Colesterol total	
Menor a 200	Óptimo
200 - 239	Límite Alto
Mayor o igual a 240	Alto
Colesterol HDL	
Menor de 40	Bajo
Mayor o igual a 60	Alto
ATP = Panel de tratamiento en el adulto; LDL lipoproteínas de baja densidad; HDL lipoproteínas de alta densidad.	

Cuadro 4. Clasificación del ATP III; LDL, HDL, Colesterol total<sup>14</sup>

Los determinantes que aumentan el riesgo para LDL colesterol incluyen la presencia o no de enfermedad coronaria, otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica y otros factores de riesgos mayores que la LDL. Cuadro 5.



**Mayores factores de riesgo (excluido el colesterol HDL) que modifican los criterios Estándares recomendados de LDL**

- Tabaquismo.
- Hipertensión ( presión sanguínea mayor o igual a 140/90 mmHg o medicación antihipertensiva)
- Colesterol HDL bajo (menor de 140 mg/dl)
- Historia familiar de enfermedad coronaria prematura ( enfermedad coronaria en hombres en la rama familiar de primer grado menor a 55 años, enfermedad coronaria en mujeres familiares de primer grado menores de 65 años)
- Edad ( en hombres mayor o igual a 45 años, mujeres mayor o igual a 55 años)

La diabetes es considerada como riesgo equivalente de enfermedad coronaria.

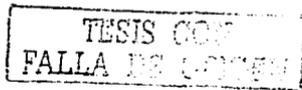
LDL lipoproteínas de baja densidad

HDL lipoproteínas de alta densidad.

Colesterol HDL mayor o igual a 60 mg/dl cuenta como un factor de riesgo negativo; su presencia remueve un factor de riesgo desde la cuenta total.

Cuadro 5<sup>14</sup> Mayores factores de riesgo del colesterol de LDL; que modifican los estándares de referencia del LDL.

Basados en estos factores determinantes, la ATP III identifica 3 categorías de riesgo que modifican los objetivos y modalidades del los



tratamientos reductivos de la LDL el cuadro 6 define éstas categorías de riesgo y presenta los objetivos correspondientes para el colesterol.

Tres categorías de riesgo que modifican los estándares del colesterol LDL	
Categoría de riesgo	Estándar LDL (mg/dl)
➤ Enfermedad coronaria y equivalentes de riesgo de ella (cuadro 4)	Menor a 100
➤ Múltiples factores de riesgo (más de 2) *	Menor a 130
➤ Ninguno o un factor de riesgo	Menor a 160

Factores de riesgo que modifican los estándares de lipoproteínas de baja densidad, están enumeradas en el cuadro 5.

Cuadro 6<sup>14</sup> Tres categorías de riesgos que modifican los estándares de colesterol de LDL.

La categoría de alto riesgo consiste en enfermedad coronaria o riesgo equivalente de enfermedad coronaria. El factor de riesgo mayor que conduce a eventos coronarios o equivalentes a enfermedad coronaria establecida; ejemplo

TESTE  
FALLA DE

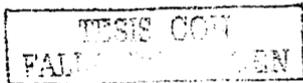
> 20% cada 10 años (más de 20 de cada 100 individuos pudieran desarrollar enfermedad coronaria o tener una recurrencia en los primeros 10 años). Los riesgos equivalentes a enfermedad coronaria comprenden:

- Otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica (enfermedad arterial periférica, aneurisma de la aorta abdominal y enfermedad sintomática de la arteria carótida.
- Diabetes
- Múltiples factores de riesgo que confieren 10 años de riesgo para enfermedad coronaria mayor del 20%.

En las personas con enfermedad coronaria o riesgo equivalente, el objetivo es disminuir la LDL colesterol (< 100 mg/dl).

La segunda categoría la constituyen personas con múltiples factores de riesgo ( $\geq 2$ ) en quienes el riesgo de enfermedad coronaria es  $\leq 20\%$ . El objetivo en esta categoría es disminuir la LDL colesterol < 130 mg/dl.

La tercera categoría la constituyen individuos con 0 a 1 factor de riesgo; con pocas excepciones las personas en esta categoría tienen un riesgo en 10 años < 10%. En ellas el objetivo es disminuir la LDL colesterol < 160 mg/dl.



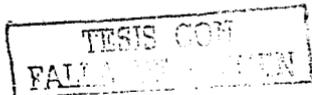
Las estrategias de tratamiento se subdividen en prevención primaria y secundaria. La primera, se basa fundamentalmente en los cambios en el estilo de vida que incluye:

- Reducción en la ingesta de grasa saturada y colesterol,
- Incremento en la actividad física y
- Control de peso.

El objetivo de la prevención primaria es la reducción de los riesgos ( $> 10$  años) así como a corto plazo ( $< 10$  años). Los objetivos de la LDL en la prevención primaria dependen de los riesgos absolutos particulares de cada individuo para desarrollar enfermedades coronarias. En la prevención secundaria se especifica un nivel de la LDL colesterol  $< 100$  mg/dl como objetivo primordial.

En el cuadro 17 se definen los objetivos y los criterios para iniciar cambios en el estilo de vida e inicio del manejo farmacológico en personas con 3 categorías de riesgo: enfermedad coronaria y riesgo equivalente; múltiples factores de riesgo ( $\geq 2$ ) (riesgo a los 10 años del 10-20% y menor del 10%); y 0-1 factor de riesgo.

En el síndrome metabólico el manejo se enfoca a dos objetivos 1) reducir las causas y 2) tratar los factores de riesgo lipídicos y no lipídicos asociados. La



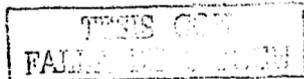
primera línea de tratamiento para todos los factores de riesgo lipídicos y no asociados con el síndrome metabólico la constituye la reducción de peso y el incremento de la actividad física.

El tratamiento de los factores específicos incluyen tratamiento para la hipertensión, uso de aspirina en pacientes con enfermedad coronaria y reducir los estados protrombóticos, así como tratamiento de la hipertrigliceridemia y HDL colesterol baja <sup>34</sup>

## RIESGOS

**Cáncer endometrial:** Los primeros estudios permitieron ver que las mujeres que empleaban estrógenos simples tenían una probabilidad 4 a 7 veces mayor de desarrollar cáncer endometrial que las que no los recibían. El empleo simultáneo de progestágenos previene con eficacia este problema en la mayoría de los casos.

**Cáncer mamario:** Un estudio reciente multicéntrico, aleatorizado y controlado efectuado por la women's health initiative encontró un aumento en el riesgo relativo de padecer cáncer de mama bajo TRH de 1.26 en población estadounidense. los resultados del estudio se resumen en la siguiente tabla 1: <sup>38</sup>



**Tabla 1: Resultados del estudio WHI:**

Evolución clínica con asignación aleatorizada	Es + Pg	Pbo.	RR
Cáncer Mama Invasivo	166 (0.38)	124 (0.30)	1.26
Cáncer Endometrial	22 (0.05)	25 (0.06)	0.83
Cáncer Colorrectal	45 (0.10)	67 (0.16)	0.63
Todas las causas de Cáncer	502 (1.14)	458 (1.11)	1.03
Enf. Cardiovascular, Muertes, IM silente	164 (0.37)	122 (0.30)	1.29
Muerte ECV	33 (0.07)	26 (0.06)	1.16
I.M. No Fatal	135 (0.30)	96 (0.23)	1.32

## ESQUEMAS DE MANEJO

### DOSIS Y VIAS DE TERAPIA DEL SÍNDROME METABÓLICO

#### *Vías de administración y dosis:*

Las vías de uso de estrógenos son: Oral a mitad de la dosis o una cuarta parte menos de lo convencional, Transdérmica (parches), Percutánea (gel), Nasal (aerosoles).

#### VÍA ORAL:

Esta constituida por estrógenos equinos conjugados 400 mg (una cuarta parte menos de lo convencional, 315 mg, mitad de las dosis convencional), los cuales tienen una mezcla de 10 componentes, sulfato de estrona es el principal, otros con menor actividad como equilina y 17 alfa equilina. Los estrógenos orales tienen en su metabolismo un primer paso



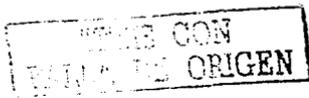
hepático, las variantes orales se usan de manera continua o secuencial de 21 – 25 días; Valeriato de estradiol 1 mg, vía oral (mitad de la dosis)

#### VIA TRANSDÉRMICA:

Los parches o gel pueden ser usados en mujeres con hipertrigliceridemia, diabéticas no insulino dependientes y algunas hipertensas. Existen presentaciones que además de estradiol incorporan una progestina, las dosis de los parches pueden variar de 50 microgramos de estradiol diariamente en aplicaciones de 1 a 2 veces a la semana. En relación a la capacidad de adherencia hay dos tipos: Reservorio constituido por una membrana de soporte, el fármaco, sello, capa adhesiva, membrana que controla la liberación, alcohol como base. Matriz más delgado, constituido por una membrana impregnada de un adhesivo en la cual se encuentran las hormonas, es mejor tolerado, irrita menos la piel. En relación al gel, se aplica diariamente en forma cíclica o continua, según características de las pacientes, tanto de los parches, como el gel, las presentaciones orales se pueden manejar a dosis bajas. Vaginal: Su absorción es a través de la mucosa vaginal, además de tener acción sistémica variable, actúan localmente controlando los síntomas consecutivos a la atrofia, como sequedad vaginal, irritación, prurito, dispareunia o infecciones urinarias, se usa en forma aislada, se puede asociar a otras terapias hormonales, disminuyéndose las dosis vaginales.

Implantes subcutáneos: Se aplican en la parte baja del abdomen o en glúteos, su liberación es lenta, proporcionando concentraciones más o menos constantes, los implantes más utilizados son estradiol de 50 microgramos a intervalos de 6 meses.

Terapia estrogénica por pulsos: Por inhalación, vía nasal se logra una absorción rápida y extensa al agregar al compuesto hormonal, ciclodextrín como



agente soluble, se obtiene un efecto estrogénico por pulsos diferentes a la continua, el pico mayor de estradiol por vía nasal se logra a los 10 a 30 minutos, regresando en 2 horas a 10% de niveles basales, el efecto por pulsos se basa en el número de receptores activados, que en niveles sanguíneos, se redujeron los bochornos en un 87% a las 14 semanas de iniciado el tratamiento.

Los esquemas de tratamiento se pueden clasificar de acuerdo con su continuidad y con la forma en que se suministra el progestágeno (secuencial, semicontinua o continua), con el número de fármacos proporcionados (monoterapia, terapéutica combinada) y con el tipo de fármacos utilizados (estrógeno solo, estrógeno progestágeno, estrógeno andrógeno).

#### ***Esquema de tratamiento en la posmenopáusica:***

El estrógeno se puede proporcionar de forma secuencial y continua. Los esquemas de administración continuos /combinados parecen proteger la mama porque evitan los ciclos repetidos de mitosis en el epitelio ductal. El progestágeno se debe de combinar con un estrógeno, solo en mujeres con útero, de forma secuencial o continua, el uso de progestágenos mayor de 12 días confiere mayor protección la cual es de 100%. En pacientes con histerectomía con antecedentes de endometriosis, se debe de dar tratamiento continuo combinado (estrógeno progestágeno), para no estimular nuevamente el desarrollo de la enfermedad y para evitar el riesgo de malignización de algún implante.

#### **Esquema de tratamiento secuencial:**

El progestágeno se administra de manera secuencial, cíclicamente, en mujeres que no tienen inconveniente en presentar sangrado transvaginal cíclico, así como en aquellas que aún tienen sangrado uterino, que no han presentado la menopausia. En el esquema de tratamiento secuencial se combina



progestágeno estrógeno por 12 días cada mes (por ejemplo: Del día 1 a 12 del mes ó 10 a 21 ó 13 a 24 del ciclo).

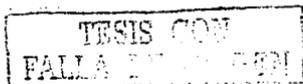
### Esquema de tratamiento continuo:

Se suministra el estrógeno y progestágeno de manera continua sin suspenderlos cuando la mujer no desea presentar sangrado transvaginal, o con más de un año de amenorrea.

Diferencias entre esquemas de tratamiento y tipos de progestágenos utilizados:

Los efectos sobre los lípidos varían de acuerdo con el esquema utilizado y según la fuente consultada, con el esquema secuencial se incrementa la concentración de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL colesterol) durante la toma de estrógeno y disminuye cuando se combina con progestágeno. Tanto los estrógenos conjugados solos como los combinados con medroxiprogesterona a dosis de 2.5 y 5 mg y suministrados de forma continua o secuencial, incrementan la concentración de HDL colesterol y disminuyen la de LDL colesterol al año de tratamiento, los estrógenos conjugados más medroxiprogesterona redujeron la cifra de colesterol total y no modificaron los valores de los triglicéridos.

Los estrógenos solos, los estrógenos más medroxiprogesterona administrados de forma continua, y los estrógenos más progesterona micronizada disminuyeron la cifra de insulina, la insulina aumenta con el esquema secuencial con estrógeno y progestágeno.



Con respecto a la masa ósea la terapia continua combinada incrementaba la masa ósea en región lumbar y femoral<sup>39</sup>.

## JUSTIFICACION

La prevalencia de síndrome metabólico se presenta en 10 a 26% de la población general asociando patologías durante el climaterio que aumentan la morbimortalidad de este grupo.

Se desconoce el efecto sobre las variables del síndrome metabólico que tiene la TRH de media dosis de las pacientes del departamento de Climaterio del Instituto Nacional de Perinatología.

Existe la evidencia suficiente para asociar en los protocolos de tratamiento del climaterio más síndrome metabólico estatina o fibrato según las sugerencias del ATP III.

## OBJETIVOS

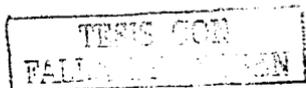
Describir los efectos luego de un año de TRH en los criterios bioquímicos del síndrome metabólico.

## Diseño del Estudio

Se realizó un estudio retrospectivo a través de la revisión completa del expediente clínico de 85 pacientes climatéricas, que reunieron todos los estudios de evaluación, previo a su inicio de terapia de reemplazo hormonal.

## TIPO DE ESTUDIO:

De casos y controles prevalentes, longitudinal y prospectivo.



## MATERIAL Y MÉTODOS:

Se realizó la revisión de la Cohorte dinámica de las pacientes, incluyendo a las mujeres con el diagnóstico de síndrome atendidas en el departamento de Climaterio y Osteoporosis en el Instituto Nacional de Perinatología, sometidas a terapia hormonal de reemplazo del primero de marzo del 2002 al 30 Junio del 2003.

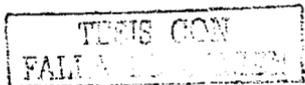
**Criterios de inclusión:** pacientes en transición menopausia (documentada con niveles de FSH  $+30$  mu/mL, estradiol  $-40$  pg/mL) y Síndrome Metabólico (3 o más criterios de acuerdo a la ATP III)

Se analizaron las siguientes variables: edad, peso, talla, IMC, cintura, tensión arterial sistólica, diastólica, perfil de lípidos, química sanguínea.

Se subdividieron en dos grupos comparativos en un estudio transversal observacional y descriptivo.

Se describen las tendencias centrales y el porcentaje de asociación de los criterios diagnósticos

Se creo una base de datos en el programa Excel Microsoft Office 2000. Una vez introducido los datos para su análisis se exportaron al programa SPSS 10.0



Para el análisis se consideró por la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnoff, que fue menor de 0.200 la utilización de una prueba no paramétrica de dos variables comparando en forma individual cada uno de los criterios por la prueba de Wilconxon por tal motivo se comparan las percentilas 25-50-75 en el análisis comparativo. Se realizó una revisión completa del expediente clínico de las pacientes atendidas en el Departamento de Climaterio y Osteoporosis del Instituto Nacional de Perinatología de Mayo 2002-Mayo 2003.

## RESULTADOS

El grupo control reúne a 63 pacientes con menos de 3 criterios y el grupo con síndrome metabólico a 22 pacientes, en la tabla 1 se describe el porcentaje de las 63 mujeres del grupo control: 4.7%(n=4) pacientes sin criterios, 29.4%(n=25) con 1 criterio, 40%(n=34) con dos criterios; el 74.1% (n=66) mujeres del grupo control.

El síndrome metabólico con 22 pacientes que corresponde al 25.9% del grupo global, de ellas 19 con 3 criterios y 3 con 4 criterios.

**Cuadro 7 Criterios de diagnóstico para el síndrome metabólico en 85 mujeres del grupo total.**

	CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	MUJERES	PORCENTAJE	PORCENTAJE ACUMULADO
Grupo control	0	4	4.7	4.7
	1	25	29.4	34.1
	2	34	40.0	74.1
Síndrome Metabólico	3	19	22.4	96.5
	4	3	3.5	100.0
<b>Total</b>		<b>85</b>	<b>100.0</b>	

Ambos subgrupos comparados el de Síndrome metabólico y subgrupo control no tiene diferencia significativa en la edad 59-57 años, la presentación de la menopausia a los 47-46 años, talla 1.5-1.5 mts y el indice cintura cadera de 0.84-0.83. En ambos grupos se presentan diferencias significativas como la obesidad a sobrepeso con indice de masa corporal de 30-27(p=0.019), colesterol de 223-231 mg/dl (p=0.012) y lipoproteínas de baja densidad de 129-149 mg/dl (p=0.032) estos valores aún elevados paradójicamente en el grupo control son criterios actuales para el síndrome metabólico.

Tabla 8. Descripción de ambos subgrupos.

	Sx. Metabólico n =22	Normal N= 63	T	Df	Sig.
	Media (DE)	Media(DE)			
EDAD EN AÑOS	59 (10.3)	57 (8.7)	0.785	31.166	0.439
EDAD DE MENOPAUSIA	47 (6.7)	46 (6.9)	0.578	43.045	0.566
TALLA EN METROS	1.5 (6.2)	1.5 (6.6)	-0.261	37.428	0.804
INDICE DE MASA CORPORAL	30 (3.3)	27 (4.2)	2.431	41.623	0.019
INDICE CINTURA CADERA	0.84 (6.3)	0.83 (7.8)	0.363	36.206	0.726
COLESTÉROL BASAL	223 (43)	231 (47)	-2.601	38.816	0.012
LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD	129 (32)	149 (44)	-2.205	50.604	0.032

Prueba t de student muestra pareadas.

P = - 0.05 significativa

En la tabla 8 se presenta el análisis de normalidad de Kolmogorov para la población en estudio para los criterios básales analizados y a compararse con la población del grupo control se presentan las percentilas 25-50-75 en la prueba la significancia fue menor a 0.200 por lo que se decide utilizar la prueba no paramétrica de Wilconxon.

**Cuadro 9. Prueba de Normalidad de Kolmogorov de las variables de 85 para determinar la rusticación de pruebas paramétricas en  $p=0.200^*$ , y no paramétricas en  $p=$  menor de 0.200**

		PERCENTILAS			KOLMOGO ROV SMIRNOV		
		25	50	75	Signif.	N	sig.
ESTUDIOS BÁSALES	GLUCEMIA	86	87	10	215	88	000
	COLESTEROL	187	128	25	065	85	041
	TRIGLICERIDOS	102	135	15	147	84	000
	LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD	41	86	87	114	88	008
	LIPOPROTEINAS DE BAJA DENSIDAD	113	141	16	091	85	200*

En el subgrupo de normales versus síndrome metabólico la cintura de 87 vs 92 ( $p=0.008$ ), glucemia de 87 versus 110 ( $p=0.001$ ), las lipoproteínas de alta

densidad de 46 versus 52 ( $p = 0.0013$ ), contrario a lo esperado los triglicéridos fueron menores en el Síndrome metabólico de 138 versus 124 ( $p=ns$ ), tabla 4.

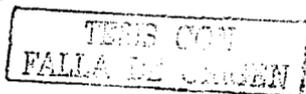
Cuadro 10. Distribución de los criterios para el Síndrome Metabólico (n 85)

Variables del Síndrome Metabólico	Normales (n= 63)	Síndrome Metabólico (n = 22)	Nivel de significancia
	P50 (25-77)	P50 (25-77)	Chi cuadrada
Cintura en cm	87 (80-93)	92 (89-100)	$p=0.008$
Glucemia mg/dl	87 (80-93)	110 (95-127)	$p=0.001$
Triglicéridos	138 (104-197)	124 (97-166)	$p=0.308$
Lipoproteínas de alta densidad	52 (44-59)	46 (37-51)	$p=0.013$

Análisis de diferencias para muestras pareadas.

En el Cuadro 11. se presenta el análisis de normalidad de Kolmogorov para la población en estudio para los criterios básales analizados y a compararse con la población del grupo control se presentan las percentilas 25-50-75 en la prueba la significancia fue menor a 0.200 por lo que se decide utilizar la prueba no paramétrica de Wilconxon.

La prueba de normalidad para las lipoproteínas de baja densidad fue de 200 en ellas el análisis se realizó con la prueba paramétrica de t-student.

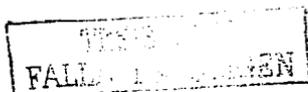


**Cuadro 11. Prueba de Normalidad de Kolmogorov de las variables de 85 para determinar la justificación de pruebas paramétricas en  $p = 0.200^*$ , y no paramétricas en  $p =$  menor de 0.200.**

	PERCENTILAS	KOLMOGOROV-SMIRNOV			Statistic	df	Sig.
		25	50	75			
ESTUDIOS BASALES	GLUCEMIA	86	97	109	235	85	.000
	COLESTEROL	192	220	252	086	85	.051
	TRIGLICERIDOS	102	139	184	147	85	.000
	HDL	72	79	87	173	85	.000
	LDL	115	143	180	063	85	.200*
ESTUDIOS FINALES	GLUCEMIA	86	96	104	236	85	.000
	COLESTEROL	185	210	236	097	85	.048
	TRIGLICERIDOS	100	168	208	101	85	.031
	HDL	46	53	62	111	85	.012
	LDL	113	143	180	063	85	.200*

En el subgrupo de normales versus síndrome metabólico la cintura de 87 vs. 92 ( $p = 0.008$ ), glucemia de 87 versus 110 ( $p = 0.001$ ), las lipoproteínas de alta densidad de 46 versus 52 ( $p = 0.0013$ ), contrario a lo esperado los triglicéridos fueron menores en el Síndrome metabólico de 138 versus 124 ( $p = ns$ ), Cuadro 12.

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA



**Cuadro 12. Distribución de los criterios para el Síndrome Metabólico (n 85)**

Variables del Síndrome Metabólico	Normales (n= 63)	Síndrome Metabólico (n = 22)	Nivel de significancia
	P50 (P25-P75)	P50 (P25-P75)	Chi cuadrada p
Cintura en cm	87 (80-93)	92 (89-100)	6.960 p= 0.008
Glucemia mg/dl	87 (80-93)	110 (95-127)	10.579 p= 0.001
Triglicéridos	138 (104-197)	124 (97-160)	1.037 p= 0.308
Lipoproteínas de alta densidad	62 (44-69)	46 (37-61)	6.202 p= 0.013

Análisis de diferencias para dos muestras pareadas

El análisis de diferencias para el colesterol no mostró cambios significativos en el grupo control de pacientes normales en el colesterol ni lipoproteínas de baja densidad, pero el subgrupo de mujeres normales el colesterol disminuyó de 231 a 215 (p = 0.041) y las lipoproteínas de baja densidad presentaron un incremento de 149-177 (p = 0.18), tablas 4 y 5.

**Cuadro 13. Análisis de diferencia de medias al final de un año con THR en pacientes con Síndrome Metabólico.**

	Media	N	DE	Dif. medias	de DE	t	df	sig
COLESTEROL BASAL	203	22	43.46					
COLESTEROL FINAL	208	22	34.62	5.3636	70.1383	369	21	0.723
LDL BASAL	129	22	32.59					
LDL FINAL	139	22	48.17	9.69	42.34	1063	21	.300

Tabla 5. Análisis de diferencia de medias al final de un año con THR en pacientes del grupo control.

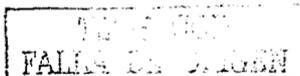
	Media	N	DE	Dif. de medias	de DE	t	df	Sig.
COLESTEROL BASAL	231	63	47.46					
COLESTEROL FINAL	215	63	38.49	16.6079	62.9072	2.083	62	.041*
LDL BASAL	149	63	44.67					
LDL FINAL	177	63	89.21	-28.49	93.18	-2.427	62	.018*

En el grupo control los criterios del síndrome metabólico basal y a 1 año de tratamiento no presentaron modificaciones significativas solo las lipoproteínas de alta densidad incrementaron de 50-54 mg/dl (p=0.001) Cuadro 13.

Cuadro 13. Análisis de diferencias, antes y después en el grupo control.

	N	Percentila	Valor de Z	Valor de p
		P25	P50 (Media)	P75
GLUCEMIA BASAL	63	86.00	92.00	104.00
TRIGLICÉRIDOS BASALES	63	105.00	146.00	198.00
HDL BASAL	63	44.00	50.00	58.00
GLUCEMIA CONTROL	63	84.00	93.00	103.00
TRIGLICÉRIDOS CONTROL	63	103.00	170.00	218.00
HDL CONTROL	63	47.00	54.00	63.00

En el grupo de síndrome metabólico no hubo cambios significativos en la glucemia y triglicéridos solo en las lipoproteínas de alta densidad de 46-48 (p = 0.018) Cuadro 14.



**Cuadro 14. Análisis de diferencias, antes y después en el grupo con Síndrome Metabólico.**

	N	Percentil	Media	Z	Sig.
GLUCEMIA BASAL	22	99.00	110.00	1.29	.20
TRIGLICÉRIDOS BÁSALES	22	99.00	227.00	1.75	.09
HDL BASAL	22	37.00	60.00	-0.75	.46
GLUCEMIA FINAL	22	94.75	102.00	1.10	.28
TRIGLICÉRIDOS FINAL	22	91.50	190.00	1.42	.16
HDL FINAL	22	43.25	65.00	-0.74	.46

P = < 0.5 significativa

## CONCLUSIONES

Es necesario la estratificación de las mujeres climatéricas a la luz de los criterios actuales de riesgo para enfermedades intercurrentes relacionadas con la deficiencia de estrógenos en la posmenopáusica, estas enfermedades han sido cuestionadas en cuanto a la disminución de su riesgo relativo en aquellas que tienen TRH a partir de los 63 años, este concepto no debe extrapolarse a las ventajas observadas en las mujeres que a partir del climaterio temprano reciben TRH por tiempo prolongado. Sin embargo la identificación de los criterios de diagnóstico para el síndrome metabólico permite identificar a las pacientes con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, en las cuales los esquemas de TRH convencional pueden no tener las mismas ventajas que para las pacientes sin enfermedades concomitantes, aún más requieren medidas terapéuticas asociadas al tratamiento inherente al climaterio.

TRH CON  
FALLA DE RESPUESTA

Ambos subgrupos comparados el de Síndrome metabólico y subgrupo control no tiene diferencia significativa en la edad 59-57 años, la presentación de la menopausia a los 47-46 años, talla 1.5-1.5 mts y el índice cintura cadera de 0.84-0.83. En ambos grupos se presenta diferencias significativas como la obesidad a sobrepeso con índice de masa corporal de 30-27 ( $p = 0.019$ ), colesterol de 223-231 mgs/dl ( $p = 0.012$ ) y lipoproteínas de baja densidad de 129-149 mg/dl ( $p = 0.032$ ) estos valores aún elevados paradójicamente en el grupo control son criterios actuales para el síndrome metabólico.

En este estudio se pretende sugerir que los esquemas de tratamiento convencional para las pacientes con sobrepeso y dislipidemia sin integrar el concepto de síndrome metabólico no disminuyen los niveles de colesterol ni las lipoproteínas de densidad, solo se presento un aumento de las lipoproteínas de alta densidad en forma significativa, cambios que se esperarían se presentarían como factores de protección cardiovascular. El hecho de estar en valores normales justifica que no se presenten cambio significativo.

En las pacientes con síndrome metabólico en las cuales el esquema terapéutico de recomendado es de vía transdérmica o mitad de las dosis convencional no evidencio un cambio significativo en la glucemia, triglicéridos solo un aumento de las lipoproteínas de alta densidad.

Estos cambios observados limitados a las lipoproteínas de alta densidad no es el efecto esperado con la TRH y justifica que estas pacientes

TESIS CON  
FALLA DE CUMPLIMIENTO

requieren un tratamiento asociado específico para los triglicéridos y medidas nutricionales específicas para disminuir la cintura, y glucemia.

La determinación de resistencia a insulina asociada a estas mujeres que se considera él la alteración bioquímica causal de esta alteración queda pendiente de determinar y adaptar medidas específicas.

El diagnóstico temprano del síndrome metabólico, es una oportunidad para la medicina preventiva, con la finalidad de disminuir el riesgo de enfermedad metabólica y cardiovascular. La relación del mismo con la resistencia a la insulina como causa de su fisiopatología justifica el diagnóstico preciso de la misma.

La reducción en la resistencia a la insulina debe ser una estrategia a largo plazo. La dieta y el ejercicio son importantes, en el tratamiento de primera línea, los agentes sensibilizadores a insulina se podrían considerar como una alternativa no explorada hasta el momento en ausencia de diabetes, debido a que mejoran los factores de riesgo.

La prevalencia del Síndrome Metabólico es considerable y requiere una orientación diagnóstica y terapéutica especial por reunir factores de riesgo o enfermedades concomitantes con un futuro impacto sobre la enfermedad cardiovascular.

La vía de administración de la TRH oral o transdérmica "no representa un efecto diferente" en los niveles de colesterol ni triglicéridos como convencionalmente se acepta, esto sugiere que en las pacientes con dislipidemia.



Las pacientes analizadas en este estudio, no mostraron diferencias significativas entre los niveles de Colesterol, Triglicéridos, LDL y HDL antes y después de la terapia de reemplazo hormonal, pudiéndose concluir que en esta población dichos medicamentos no interfieren con el metabolismo de los lípidos, y no se altera la historia natural de esta enfermedad.

Las pacientes con síndrome metabólico comprenden a un grupo de alto riesgo de presentar enfermedades graves como aterosclerosis y posteriormente enfermedad cardiovascular. Llamando la atención sobre la necesidad de implementar mecanismos de protección a este grupo de riesgo en donde se deberá de insistir en la reducción de peso corporal con base a dieta y ejercicio moderado, los cuales han probado en infinidad de estudios su utilidad.

Siendo el síndrome metabólico un grupo de alto riesgo de enfermedades crónico degenerativo y no encontrando en ellas que la TRH promueva un papel protector en contra de las alteraciones propias que presentan en el síndrome climatérico, en este grupo de pacientes para mejorar la adherencia y evitar los efectos adversos existe la tendencia de usar la mitad de la dosis de la terapia convencional y/o se hace patente la necesidad de coadyuvar en su tratamiento con medicamentos hipolipemiantes del tipo estatinas o fibratos, y atacar directamente la resistencia a la insulina con hipoglucemiantes orales del tipo metformina y proglitazona.



## REFERENCIAS:

- <sup>1</sup> Lobo RA, Kelsey J, Marcus R, Eds. Menopause: Biology and Pathology. San Diego, Calif.: Academic Press; 2000.
- <sup>2</sup> World Health Organization. Report of a WHO Scientific Group: Research on the Menopause in the 1990's. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1996. WHO Technical Report Series 866.
- <sup>3</sup> O'Connor KA, Colman DJ, Word JW. Menstrual cycle variability and the perimenopause. *Am J Human Biol* 2001; 13:465-478.
- <sup>4</sup> Treloar AE, Boynton RE, Behn BG, Brown BW. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil* 1967; 12:77-126.
- <sup>5</sup> Sullivan JM, Vander ZR, Hughes JP, Maddock V, Kroetz FW, Ramanathan KB, Mirvis DM. Estrogen replacement and coronary artery disease: effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med*, 1990; 150: 2557-2562.
- <sup>6</sup> Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Piaggese L, De Simona L, Orlandi R, Genazzani AR. Body weight, body fat distribution and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82: 414 – 417.
- <sup>7</sup> Hanggi W, Lippuner K, Jaeger P, Birkhauser MH, Sorber FF. Differential impact of conventional oral or transdermal hormone replacement therapy or tibolone on body composition in postmenopausal women. *Clin Endocrinol*, 1998;48: 691-699.
- <sup>8</sup> Writing Group for the PEPI trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on Heart disease risk factors in postmenopausal women: The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA*, 1995;273: 199-208.
- <sup>9</sup> Studd J, Ed. The Management of the Menopause. Annual Review 1998. Carnforth: Parthenon Publishing; 1998:273.
- <sup>10</sup> Rymer J, Wilson R, Ballard K. Making decisions about hormone replacement therapy. *BMJ* 2003;326:322-326.
- <sup>11</sup> Hattersley TA. The fetal insulin hypothesis: an alternative explanation of the association of low birth weight with diabetes and vascular disease. *Lancet* 1999; 353: 1782 – 1792.
- <sup>12</sup> Carr, Molly C. The emergent of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404 – 2411.
- <sup>13</sup> Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome among us adults. *JAMA* 2002;287 (3): 356 – 359.
- <sup>14</sup> Reaven G. Metabolic syndrome: Pathophysiology and implications for the management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286 – 288.
- <sup>15</sup> Stears JA. Adipocyte metabolism and the metabolic syndrome. *Diabetes, obesity and metabolism* 2002; 3: 129 – 142.
- <sup>16</sup> Kreisberg R. Medical management of hyperlipidemia/dyslipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (6): 2445 – 2461.



- <sup>17</sup> Dickerson MV. Focus on primary care evaluation, management and treatment of obesity in women. *Obstet and Gynecol survey* 2001; 56 (10): 650 – 662.
- <sup>18</sup> Bloomgarden TZ. Obesity hypertension and insulin resistance. *Diabetes Care* 2002; 25 (11): 2088 – 2097.
- <sup>19</sup> Brown M. Insulin sensitivity in postmenopausal women. *Diabetes Care* 2000; 23: 1731 – 1736.
- <sup>20</sup> Tchernof A. Menopause, central body fatness and insulin resistance: effects of hormone – replacement therapy. *Coronary artery Dis* 1998; 9: 503 – 511.
- <sup>21</sup> Poehlman E. Menopause, energy expenditure and body composition. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002; 81: 603 – 611.
- <sup>22</sup> Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertility and Sterility* 2001; 76 (1): 13 – 24.
- <sup>23</sup> Carr CM. The emergent of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2404 – 2411.
- <sup>24</sup> Tchernof A. Menopause, central body fatness and insulin resistance: effects of hormone-replacement therapy. *Coronary artery Dis* 1998; 9: 503 – 511.
- <sup>25</sup> Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37: 1595-1600.
- <sup>26</sup> Reaven GM. Insulin resistance, compensatory hyperinsulinemia, and coronary Heart disease: syndrome X revisited. In: Jefferson LS, Cherrington AD, Eds. *Handbook of physiology, section 7, The Endocrine system, vol. II, The Endocrine pancreas and regulation of metabolism*. New York, NY: Oxford University Press; 2001: 1169-1197.
- <sup>27</sup> Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2846-2497.
- <sup>28</sup> Zavaroni I, Mazza S, Dall'Aglio E, et al. Prevalence of hyperinsulinemia in patients with high blood pressure. *J Int Med*. 1992; 31:1128-1130.
- <sup>29</sup> Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. High triglycerides and low HDL cholesterol and blood pressure and risk of ischemic heart disease. *Hypertension*. 2000; 36: 226-232.
- <sup>30</sup> Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Low triglycerides-high high-density lipoprotein cholesterol and risk of ischemic Heart disease. *Arch Int Med*. 2001; 161: 361-366.
- <sup>31</sup> Ferrannini E, Natali A, Bell P, et al. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *J Clin Invest*. 1997; 100: 1166-1173.
- <sup>32</sup> Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Risks factors for the development of hypertension: a 10 year longitudinal study in middle-aged men. *J Hypertens* 1991; 9: 217-223.
- <sup>33</sup> Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus,

hypertension, and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. *Metabolism*. 1999; 48:989-994.

<sup>34</sup> Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486 – 2497.

<sup>35</sup> Carr, Molly C. The emergent of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 8: 2404 – 2411.

<sup>36</sup> Ford EA, Giles WA, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among us adults. *JAMA* 2002; 287: 356 – 359.

<sup>37</sup> Davison S, Davis SR. Hormone replacement therapy: current controversies. *Clin Endocrinology* 2003; 58: 249 – 261.

<sup>38</sup> 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. *JAMA* 1998; 280: 615 – 613.

<sup>39</sup> Lobo RA, Bush T, Carr BR, Picar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertility and Sterility* 2001; 76: 13 – 24.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN