



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de estudios de Posgrado e Investigación

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL AL SERVICIO DE LOS TRABAJADORES  
DEL ESTADO

HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE

**Efecto de Estradiol y Drospirenona sobre el perfil de lípidos en pacientes con  
Síndrome Climatérico en el Hospital Regional 1° de Octubre**

PRESENTA

ISABEL GONZÁLEZ MACEDO

Que para obtener el título de la especialidad

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Asesora de Tesis:

DRA. PATRICIA LORANCA MORENO

Ciudad de México, noviembre de 2018

RPI (505.2017)



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.

## APROBACIÓN DE TESIS

---

Dr. José Ricardo Juárez Ocaña  
Coordinador de Enseñanza e Investigación  
Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE

---

M. en C. José Vicente Rosas Barrientos  
Jefe de Investigación  
Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE

---

Dr. José Basilio Hernández Sánchez  
Profesor Titular del Curso de Ginecología y Obstetricia  
y Asesor de Tesis  
Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

---

Dra. Patricia Loranca Moreno  
Profesora Adjunta del Curso de Ginecología y  
Obstetricia y Asesora de Tesis  
Hospital Regional 1º de Octubre, ISSSTE.

## DEDICATORIA

A mi padre el Dr. José I. González Tapia por ser el ser humano al que más admiro, el hombre más inteligente, el mejor padre, maestro y médico que conozco en el mundo.

A mi madre la Señora María Isabel Macedo Morales por su sacrificio al darme la vida, su inmenso amor en cada instante, su luz, enseñanzas y su inmensa sabiduría.

A mi hermano mayor el Dr. José González Macedo por su gran corazón lleno de humildad y bondad. Porque siempre ha sido un excelente ser humano y un ejemplo para mí.

A mi hermano menor el Dr. Abraham González Macedo por haber compartido la niñez, por haber vivido tantas experiencias buenas y malas juntos. Por escucharme y ser también mi amigo.

## AGRADECIMIENTOS

El sentimiento que experimento al terminar esta tesis es de infinito agradecimiento a todas aquellas personas que directa o indirectamente participaron en lo que hoy considero un logro más en mi vida.

Agradezco a la Dra. Patricia Loranca Moreno que se convirtió en una amiga y le dio rumbo y dirección a este trabajo. Al Dr. José Vicente Rosas Barrientos por su tiempo en esta ardua tarea de investigación. Gracias por sus comentarios en todo el proceso de la elaboración de la tesis y sus atinadas correcciones.

No menos importante, también agradezco a mis médicos adscritos, tanto en la práctica clínica y en el campo quirúrgico, que tuvieron esa confianza de creer en mí y enseñarme que todo se consigue con esfuerzo y constancia.

A mis padres y a mis hermanos que aún en la distancia siempre estuvieron presentes con palabras de aliento, de admiración, con muestras de cariño y una fe tan grande que siempre me mantuvo de pie. Hoy les puedo dar infinitamente las gracias.

ÍNDICE		Página
1	Resumen .....	9
2	Abstract .....	10
3	Introducción .....	11
4	Marco teórico .....	13
5	Objetivos.....	23
6	Material y métodos .....	24
7	Resultados .....	27
8	Discusión .....	37
9	Bibliografía .....	41

## LISTA DE TABLAS

	<b>Página</b>
1. Valores de LDL, HDL y triglicéridos en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>31</b>
2. Comparación de promedios en el peso basal, 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>31</b>
3. Comparación de promedios del IMC por 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>32</b>
4. Comparación del promedio TAS en el 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>32</b>
5. Comparación del promedio TAD en el 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>33</b>
6. Comparación del promedio de Glucosa en el 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>34</b>
7. Comparación del promedio de Colesterol Total (CT) en el 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>34</b>
8. Comparación del promedio de Triglicéridos en el 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>35</b>
9. Comparación del promedio de HDL en el 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>35</b>
10. Comparación del promedio de LDL en el 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>35</b>

## LISTA DE GRÁFICAS

	<b>Página</b>
1. Distribución del IMC basal en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>27</b>
2. Distribución del IMC (Primer semestre) en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>28</b>
3. Distribución del IMC (Segundo semestre) en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>29</b>
4. Distribución del IMC (Tercer semestre) en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>29</b>
5. Distribución del IMC (Cuarto semestre) en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.	<b>30</b>



## I. RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) para el manejo de los síntomas menopáusicos generalmente consiste en la combinación de estrógenos + progestinas.

**OBJETIVO:** Comparar las variaciones semestrales en las concentraciones séricas de Lipoproteínas de baja densidad (LDL) en pacientes con Síndrome Climatérico con Estradiol y Drospirenona después de dos años de tratamiento.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio retrospectivo con todos los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de síndrome climatérico y únicamente con TRH con base en estradiol y drospirenona durante dos años en el Hospital Regional 1° de Octubre del ISSSTE, entre enero de 2013 a diciembre de 2017. Del expediente se obtuvieron variables como: triglicéridos, colesterol total, LDL, Lipoproteínas de alta densidad (HDL), glucosa, peso, talla, TAD y TAS. Se utilizaron análisis de varianza y pruebas de Friedman y Wilcoxon para las comparaciones. Todo el análisis fue realizado con el programa SPSS.

**RESULTADOS:** 76 mujeres de entre 41 a 82 años, la edad promedio fue 52.8 ( $\pm 6.2$ ). El Índice de Masa Corporal (IMC) basal por categoría fue de 26.4% normal, 47.2% sobrepeso, 16.7% obesidad grado 1 y 9.7% con obesidad grado 2.

Existe una disminución en los promedios de colesterol total al comparar la medición basal con el tercer ( $p < 0.001$ ) y cuarto semestre ( $p < 0.001$ ). Para triglicéridos al comparar la medición basal con los cuatro semestres se observan diferencias estadísticamente significativas. Existe un aumento en el promedio de las HDL al comparar la medición basal con el tercer ( $p = 0.003$ ) y cuarto semestre ( $p = 0.026$ ).

**CONCLUSIONES:** Se encontró una disminución del colesterol total, LDL, triglicéridos y glucosa y un aumento en HDL (41 mg/dl) desde el primer hasta el cuarto semestre.

**Palabras clave:** Terapia de Reemplazo Hormonal, estradiol, drospirenona, mujeres.

## 2. ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Hormone Replacement Therapy (HRT) for the management of menopausal symptoms usually consists of the combination of estrogen and progestin.

**AIM:** To compare the semiannual variations in serum Low Density Lipoproteins (LDL) concentrations in patients with Climacteric Syndrome with Estradiol and Drospirenone after two years of treatment.

**MATERIAL AND METHODS:** A retrospective study was conducted with all the clinical files of patients diagnosed with climacteric syndrome and only with HRT based on estradiol and drospirenone for two years in the Regional Hospital October 1st of ISSSTE, between January 2013 and December 2017. From the file, variables such as triglycerides, total cholesterol, LDL, High Density Lipoproteins (HDL), glucose, weight, height, TAD, and TAS were obtained. Analysis of variance and Friedman and Wilcoxon tests were used for the comparisons, all the analysis was done with the SPSS program.

**RESULTS:** 76 women between 41 to 82 years old, the mean age was 52.8 ( $\pm 6.2$ ). The baseline Body Mass Index (BMI) by category was 26.4% normal, 47.2% overweight, 16.7% obesity grade 1 and 9.7% with obesity grade 2. There is a decrease in the mean of total cholesterol when comparing the basal measurement with the third ( $p < 0.001$ ) and fourth semester ( $p < 0.001$ ). For triglycerides, when comparing the basal measurement with the four semesters, statistically significant differences are observed. There is an increase in the mean of the HDL when comparing the basal measurement with the third one ( $p = 0.003$ ) and fourth semester ( $p = 0.026$ ).

**CONCLUSIONS:** A decrease in total cholesterol, LDL, triglycerides and glucose an increase in HDL (41 mg/dl) was also found from the first to the fourth semester.

**Key words:** Hormone Replacement Therapy, estradiol, drospirenone, women.

### 3. INTRODUCCIÓN

El climaterio es un periodo de transición que se prolonga durante años antes y después de la menopausia, como consecuencia del agotamiento ovárico, que pierde con los años la capacidad para producir hormonas, folículos y ovocitos; tiene como base fisiológica la pérdida de secreción regular y cíclica de estradiol (E2) por los ovarios.

La disminución de E2 se debe a disminución de la reserva folicular como consecuencia de la apoptosis y atrofia del ovario y menor capacidad de respuesta de los folículos al estímulo de la Hormona Folículo Estimulante (FSH). Es una etapa, en la vida adulta de la mujer, caracterizada por la aparición de signos y síntomas asociados a una disminución en la producción de estrógenos, acompañado de una serie de manifestaciones físicas y emocionales relacionadas con cambios biológicos y sociales (1,2).

En nuestro país la expectativa de vida de la mujer es de 78 años, ello significa que vivirá aproximadamente entre 25 y 30 años más después de su menopausia. La población de mujeres climatéricas en México es de aproximadamente 13 millones y va en aumento. Los trastornos neuropsíquicos (insomnio, depresión y labilidad emocional), físicos y funcionales alteran la dinámica de su entorno social, que conlleva a una disminución en la calidad de vida, lo que representa un periodo difícil tanto para la mujer como para su entorno familiar (2). A medida que la secreción de estrógenos disminuye con la edad, se presenta el correspondiente incremento en los niveles de FSH, el cual es gradual y comienza alrededor de los 35 años y se hace clínicamente relevante después de los 45 años.

Además, la disminución en los niveles de inhibina, hormona sexual no esteroidea que inhibe la liberación de FSH, contribuye al incremento en los niveles de FSH. Los cambios metabólicos óseos se relacionan estrechamente con la pérdida de la función ovárica ya que en el osteoblasto se localizan los receptores para estrógenos, por lo que el déficit de éstos es el factor predominante en el desarrollo de la osteoporosis en la mujer (1,6).

La Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) se utiliza para reducir los síntomas de la menopausia y la pérdida ósea posterior a la menopausia. Algunas mujeres se niegan a tomar TRH porque creen que causa un aumento de peso. La revisión de ensayos encontró pruebas de que el estrógeno sin oposición y el estrógeno combinado no causan efectos sobre el peso corporal, además del aumento que se produce normalmente en la menopausia. Las Terapia con Estrógenos (TE) o Terapia con Estrógenos + Progestágenos (TEP) reducen el riesgo de fracturas osteoporóticas durante la menopausia, pero incrementan el riesgo de tromboembolia, EVC, colecistopatías e incontinencia urinaria.

#### 4. MARCO TEÓRICO

La Terapia Hormonal (TH) es el tratamiento que se prescribe para evitar o disminuir las complicaciones inmediatas, mediatas o tardías del hipoestrogenismo. Los inicios de la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) se ubican alrededor de 1937, en Alemania, cuando algunos médicos empezaron a prescribirlas para aliviar los bochornos. En los años 60's a 70's se evidenciaron los efectos benéficos de la Terapia Estrogénica (TE) y se determinó la necesidad de emplearlos junto con una progestina para disminuir el riesgo de hiperplasia endometrial (23).

La TH ha estado sujeta a diversas controversias en relación al balance de riesgo-beneficio, por lo que los concesos internacionales han emitido recomendaciones específicas con el fin de individualizarla, garantizando así una mejor calidad de vida para las usuarias. Con el cese de la función ovárica existe una disminución de los niveles de E2 por debajo de 50 pg/ml, con la TH deberían conseguirse niveles plasmáticos semejantes a los de la fase folicular (40-50pg/ml), que han demostrado ser suficientes para remitir el síndrome climatérico. El objetivo fundamental de la progestina en la TH es antagonizar el efecto proliferativo del estrógeno a nivel endometrial y no está indicado en pacientes sin útero (12,13). La vía de administración puede ser oral, nasal, transdérmica, vaginal y en forma de implantes. La vía oral tiene la particularidad de corregir el perfil de lípidos favorablemente; no obstante, aumentan los triglicéridos (TG) 30% en las pacientes, por lo cual, no es ideal para pacientes con hipertrigliceridemia. En estos casos se prefiere la vía transdérmica.

Existen dosis convencionales o estándar y dosis bajas (mitad de la dosis estándar). Las dosis bajas son la indicación principal en la TH por tener mejor tolerancia y apego. Existen también diferentes esquemas de tratamiento tales como la Terapia Estrogénica (TE), que consiste en administración únicamente de estrógenos, y la Terapia combinada estrógeno + progestina (TEP), indicada en pacientes con útero para protección endometrial. También hay tres modalidades de éstas:

- Continua: administración de estrógeno + progestina durante 28 días en pacientes en amenorrea de mínimo 12 meses (15,18,19).
- Combinada Secuencial Continúa: para mujeres en perimenopausia que aún presentan sangrado. Se administra estrógeno durante los primeros 16 días del ciclo y una combinación de estrógeno + progestina en los siguientes 12 días, se presenta sangrado por privación los siguientes 5 días.
- Combinada Cíclica: combinación de estrógeno + progestina por 21 días continuos y 7 de descanso, para pacientes en la pre y perimenopausia (14).

Las mujeres que experimentan una menopausia espontánea o iatrogénica antes de los 45 años de edad y particularmente las menores de 40 años tienen riesgo mayor de padecer de enfermedades cardiovasculares y osteoporosis. Ellas se beneficiarán de la TH, la cual deberá suministrarse al menos hasta la edad normal de la menopausia. Los aspectos más relevantes en el momento de elegir a la paciente para inicio de TH son: valoración del riesgo-beneficio de las contraindicaciones y efectos adversos posibles, la selección del tipo de TH y la valoración de la duración y seguimiento clínico periódico (1,2).

Posterior a la selección adecuada de paciente, la principal indicación es: paliación de la sintomatología vasomotora de intensidad severa (de presentación diaria y que limiten la actividad cotidiana de la paciente). Las contraindicaciones para el uso de TH pueden dividirse en absolutas y relativas.

**Absolutas:** hemorragia vaginal no estudiada, tromboembolia venosa actual o previa, hepatopatía activa con insuficiencia hepática severa, cardiopatía isquémica (angina o infarto de miocardio), HAS no tratada, DM no tratada o con complicaciones crónicas vasculares, hipertrigliceridemia severa (500 mg/dL), antecedentes de cáncer de mama actual o pasado, hiperplasia endometrial no tratada, porfiria cutánea tardía.

**Relativas:** migraña, historia de fibromas, hiperplasia ductal atípica de la mama, enfermedad vesicular litiásica activa (1, 2, 23). La pérdida de la función ovárica en el climaterio y el consecuente descenso de los niveles plasmáticos de estrógenos que

ejercen un efecto significativo en los factores de riesgo cardiovascular. La TH tiene efecto sobre el perfil lipídico y la resistencia a la insulina.

Durante el climaterio ocurre un cambio del perfil lipídico, con un incremento en los niveles de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y un descenso de lipoproteínas de alta densidad (HDL). La TH también reduce a nivel plasmático la Lp (a) y contribuye así a promover la “extracción del colesterol” de la circulación sistémica. También es importante destacar que la TH tiene efecto dosis dependiente, aumentando los niveles de triglicéridos (TG) en plasma (8). Las arterias de las pacientes climatéricas con TRH desarrollan menos ateroma y las placas ateromatosas son más estables. Sin embargo, aquellas mujeres que ya presentan ateromatosis (> a 60 años) no deberían recibir TRH pues el daño no es susceptible de corrección y, al contrario, se incrementa el riesgo cardiovascular.

La Resistencia a la Insulina (RI); se define como un descenso en la sensibilidad de los órganos blanco a la acción de la insulina con incremento de sus niveles séricos (hiperinsulinemia). La Hiperinsulinemia resultante de esta resistencia se asocia con un riesgo cardiovascular aumentado (17,19,20, 23).

El metabolismo de la glucosa se deteriora con la edad y mayormente en la posmenopausia, y estos cambios están implicados en la alteración del perfil lipídico ya descrito. La TH ejerce un efecto benéfico sobre la resistencia a la insulina y previene la hiperinsulinemia al aumentar su eliminación por el hígado (1, 2, 20). El climaterio ejerce una amplia variedad de efectos sobre la hemostasia al incrementar los niveles plasmáticos del factor procoagulante VII, los de fibrinógeno, los del activador del plasminógeno tisular y los del inhibidor -1 del activador del plasminógeno (PAI-1), relacionado negativamente con la fibrinólisis con riesgo aumentado de trombosis por este desbalance entre los factores que inhiben la coagulación y los que la favorecen. Por otro lado, el estímulo estrogénico disminuye el fibrinógeno, la antitrombina III y la proteína S. La coagulación sanguínea se ve afectada por los estrógenos, aunque depende de la dosis y la vía de administración. La tendencia de las mujeres posmenopáusicas a tener una distribución de grasa

corporal tipo central o androide, está asociada con un incremento del riesgo de cardiopatía isquémica (20, 23).

La TH previene los incrementos de tejido adiposo abdominal y lo redistribuye al tipo periférico o ginecoide, lo cual disminuye la resistencia a la insulina. Mejora la hipertensión mediada por la renina, al incrementar la actividad del factor relajante derivado del endotelio vascular (óxido nítrico). Incrementa el flujo sanguíneo periférico y disminuye la resistencia periférica (8, 9). Interviene así mismo, en la producción de prostaglandinas (vasodilatadoras) como la Prostaciclina (PCI).

La acción relajante de los estrógenos sobre los vasos arteriales se produce al inducir la Sintetasa del Óxido Nítrico (NOS). Concomitantemente, los estrógenos son un potente antioxidante de los lípidos ya que los lípidos oxidados inhiben al óxido nítrico. Por otra parte, los estrógenos, pueden inhibir la actividad de la Tirosina Hidroxilasa, la cual sintetiza catecolaminas como la Noradrenalina, que son vasoconstrictores. En general, se acepta que los estrógenos no alteran la curva de tolerancia de glucosa, ni aumentan los niveles de insulina. Cuando esto ocurre, se debe más a la dosis del preparado utilizado y a su naturaleza (menos probable cuando se administran estrógenos naturales) (12, 13, 14).

No existe contraindicación para la TH con estrógenos naturales (estradiol) en las climatéricas diabéticas, siempre y cuando no existan complicaciones vasculares y la paciente esté metabólicamente controlada. Los estrógenos endógenos y sintéticos incrementan la síntesis de angiotensinógeno (precursor de angiotensina) por parte del hígado y esta estimulación del SRAA inducida por los estrógenos se contrarresta por la progesterona, la cual compite en la aldosterona en los receptores de mineralocorticoides, oponiéndose a los efectos de los estrógenos y previniendo la retención de líquidos.

ANGELIQ® contiene  $17\beta$ -estradiol, que es química y biológicamente idéntico al estradiol humano endógeno y el progestágeno sintético drospirenona (DRSP). El estradiol es el más potente de los estrógenos fisiológicos, con máxima afinidad por el receptor de estrógenos. Los órganos blancos de los estrógenos incluyen, en especial, el útero, el hipotálamo, la hipófisis, la vagina, las mamas y los huesos



(osteoclastos). Otros efectos de los estrógenos son la reducción de las concentraciones en sangre de insulina y glucosa, efectos vasoactivos locales mediados por receptores, y efectos sobre el músculo liso vascular independientes de los receptores (9). Se han identificado receptores de estrógenos en el corazón y en las arterias coronarias. La administración oral de estrógenos naturales es ventajosa en ciertos casos de hipercolesterolemia, para maximizar los efectos beneficiosos sobre el metabolismo hepático de los lípidos. Después de un año de tratamiento con ANGELIQ®, la variación media del nivel de colesterol HDL fue pequeña, con un ligero aumento de 1.1% para la combinación con 1 mg de drospirenona y una ligera disminución de 1.6% para 2 mg de drospirenona y de 3.4% para la combinación con 3 mg de drospirenona. Los niveles en suero de colesterol LDL disminuyeron en promedio 11% (1 mg de drospirenona), 14% (2 mg de drospirenona) y 13% (3 mg de drospirenona) en comparación con la reducción de 9% tras un año de tratamiento con 1 mg de estradiol solo (11). Las combinaciones con DRSP parecieron atenuar el aumento de los niveles de triglicéridos producido por el tratamiento con 1 mg de estradiol solo. Después de un año de tratamiento con 1 mg de estradiol los niveles de triglicéridos de las pacientes aumentaron en promedio 18% aproximadamente con respecto al valor basal, en comparación con aumentos promedio de 9% (1 mg de drospirenona), 5% (2 mg de drospirenona) y 4% para las combinaciones proporciona un efecto positivo sobre el bienestar y la calidad de vida.

Según el cuestionario sobre salud de la mujer (Women's Health Questionnaire), los efectos beneficiosos fueron significativamente superiores al tratamiento con estradiol solo (puntuación total). El aumento se debió principalmente a la mejoría de los síntomas somáticos, la ansiedad y el temor y las dificultades cognitivas (8, 9, 14).

En la actualidad existen ensayos clínicos controlados donde se observa que la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) con estrógenos tiene efectos benéficos y eficaces no sólo sobre el síndrome climatérico, sino también sobre el metabolismo de los carbohidratos y lípidos. El hipoestrogenismo tiene un efecto negativo en el metabolismo de las grasas favoreciendo la aparición de obesidad central corporal.

El estudio “Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause”, publicado por Lizcano en 2014, considera que el incremento en el sobrepeso y obesidad en mujeres menopáusicas es un problema de salud pública y menciona que la prevalencia de obesidad, la cual está asociada a riesgo cardiovascular, incrementa significativamente después de los 40 años, llega hasta el 65% en mujeres de entre 40 y 59 años y hasta el 73.8% e mujeres por arriba de los 60 años (1,18).

Acorde al estudio “Short Term effects of low dose Estrogen/Drospirenone VS low dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in postmenopausal women with metabolic síndrome”, realizado por Rizzo en 2013, la transición a la menopausia está asociada con un creciente riesgo de Síndrome Metabólico (SM). Diferentes manifestaciones del SM suceden con la deficiencia estrogénica y podrían explicar el aumento de Enfermedades Cardiovasculares (ECV) en mujeres post menopáusicas, de hecho, se ha estimado que la mitad de los eventos cardiovasculares están asociados a éste. Las alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos es el aspecto más importante del SM. Se ha sugerido que las mujeres que desarrollan resistencia a la insulina (IR) con partículas pequeñas densas de LDL y elevación de los niveles del Activador-Inhibidor del Plasminógeno (PAI-1) después de la menopausia, pueden llevar a una predisposición genética para ECV, el cual es enmascarado por los efectos del estrógeno y desenmascarado después de la menopausia.

Además, las alteraciones glicémicas mantienen la activación del estrés oxidativo y un estatus proinflamatorio, relacionados ambos, con el mecanismo fisiopatológico de la disfunción del endotelio y relacionado a complicaciones cardiovasculares. En este estudio se compararon los efectos metabólicos de dosis bajas de E2/DRSP vs E2/DG (didrogesterona) en 160 mujeres posmenopáusicas durante seis meses. Ambos grupos mostraron descenso significativo de los niveles de glucosa en plasma ( $p < 0.05$ ), mientras que el grupo con E2/DRSP mostraron una disminución estadísticamente significativa en la circunferencia de cintura, glicemia postprandial, LDL, triglicéridos en plasma, índices de MAGE (Mean Amplitude of Glycemic Excursions) y HOMA (Homeostasis Model Assessment) e (Interleucina 6) IL-6. La

presión arterial sistólica se redujo sólo en el grupo E2/DRSP ( $p < 0.05$ ) y la presión diastólica se mantuvo en ambos grupos. Así mismo, en este estudio se vio que dosis bajas de la combinación E2/DRSP indujo cambios favorables en el metabolismo de los lípidos mientras que los parámetros lipídicos se mantuvieron sin cambios durante la terapia con E2/DG (didrogesterona) (1, 19, 22).

Los niveles plasmáticos de colesterol total y lipoproteína de baja densidad (LDL-C) tienen relación directa con la enfermedad cardiovascular. La reducción del colesterol y de la LDL-C disminuye la incidencia de la enfermedad coronaria. La relación entre la lipoproteína de alta densidad (HDL-C) y la enfermedad coronaria es inversa.

En el estudio realizado por Puerta *et al.*, 2011 “Efectos del estradiol-drospirenona o estradiol-trimegestona sobre los lípidos y lipoproteínas en menopáusicas” se estudiaron a 66 mujeres menopáusicas durante 6 meses, se produjo una reducción significativa en las concentraciones de colesterol ( $p < 0.05$ ). En las pacientes tratadas con E2/DRSP se observó un ligero aumento de las concentraciones de triglicéridos luego del tratamiento, mientras que las pacientes tratadas con E2-Trimegestona presentaron una disminución significativa en las concentraciones. En cuanto a las concentraciones de Lp(a), el grupo de pacientes tratada con E2/DRSP presentaron un ligero aumento después del tratamiento. Concluyendo que E2/Trimegestona produce modificaciones en el perfil lipídico, que se pueden considerar beneficiosas al compararlas con las producidas por E2/DRSP luego de 6 meses (20).

De los datos obtenidos en el SWAN, *Study of Women's Health Across The Nation*, se demostró un aumento en las concentraciones de APo-B, relacionada con el Colesterol Total (CT), y C-LDL. Un mecanismo responsable para el cambio en el perfil de lipoproteínas es la actividad enzimática. Las partículas grandes de C-HDL, se convierten en partículas de menor tamaño por incremento de la lipasa hepática.

Los estrógenos inhiben esta enzima, por lo que la hipoestrogenemia característica de la menopausia conlleva una mayor relación de partículas pequeñas de C-HDL/partículas grandes de C-HDL (19). Apoyando lo anterior, se ha visto que las mujeres

posmenopáusicas poseen una mayor actividad de la lipasa hepática, que vinculada a un estado de resistencia a la insulina, puede contribuir a una menor actividad de la lipoproteína lipasa, la cual determina una concentración menor de C-HDL y en concordancia con la mayor actividad de la lipasa hepática, favorece una disminución en las partículas de mayor tamaño de C-HDL (8, 9).

La drospirenona y el etinilestradiol es un anticonceptivo oral que posee actividad antimineralocorticoide única. Se conjetura que la DRSP tomada sola o en combinación con espironolactona, puede estar asociada con un riesgo incrementado de hipercalemia. Sin embargo, en una investigación realizada por Delaney *et al.*, 2011 "*The association between drospirenone and hyperkalemia: a comparative-safety study*" no se demostró clínicamente riesgo de hipercalcemia comparado con otras progestinas. A pesar de las advertencias de hipercalcemia con la asociación con espironolactona, los médicos las prescriben juntas y no realizan la monitorización de potasio recomendada (15).

La combinación de estrógenos + progestinas incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso, sobre todo durante el primer año de uso, posterior al cual el riesgo disminuye. Las mujeres que son susceptibles a TEV, probablemente experimenten trombosis después de iniciar la TH, por lo cual la suspenden. El diagnóstico de tromboembolismo arterial y venoso no siempre se confirma por métodos con alta sensibilidad y especificidad como la flebografía. Es por eso que la clasificación de eventos tromboembólicos reportados tiene que hacerse mediante un algoritmo predefinido. Los eventos definidos y probables se consideran confirmados. Otros casos se consideran "no confirmados", esto acorde a Juergen *et al.*, 2006, "European active Surveillance study of women taking HRT (EURAS-HRT): study protocol (NCT00214903)" (10).

En la investigación realizada por Gronich *et al.*, 2011 "Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study" se estudiaron a mujeres de entre 12 y 50 años de edad a quienes se les administraron anticonceptivos orales desde 2002 a 2008 y se

estudiaron los índices de riesgo de tromboembolismo venoso encontrando que el uso de drospirenona contenido en los anticonceptivos orales se asoció con un riesgo incrementado de trombosis venosa profunda pero no con ataque isquémico transitorio o infarto cerebrovascular el cual se relacionó con anticonceptivos orales combinados de segunda y tercera generación (17).

Según el artículo de 2011 titulado “ Risk of Non-Fatal Venous Thromboembolism in Woman Using Oral Contraceptives Containing Drospirenone compared with Woman Using Oral Contraceptives Levonorgestrel: case-control Study Using United States Claims Data”; se compararon mujeres de entre 15 y 44 años de edad, que recibieron anticonceptivos orales, ya sea drospirenona o levonorgestrel de uso reciente, con antecedente de evento trombótico pero sin factores de riesgo para el mismo, correlacionados con cuatro controles por edad y tiempo de uso. Se concluyó que la drospirenona cuenta con un efecto trombótico no fatal, dos veces mayor que el demostrado con el uso de levonorgestrel (11, 17).

La Food and Drug Administration (FDA) decidió la suspensión del medicamento usado como anticonceptivo oral, en este caso, con etinilestradiol y drospirenona, ya que en 2002 las agencias europeas de regulación expresaron sus cautelas respecto a trombosis venosas producidas por contraceptivos de cuarta generación (con drospirenona) tras la muerte de una mujer de 17 años. También en Estados Unidos han sido múltiples las demandas contra el laboratorio, argumentando que el uso de etinilestradiol + drospirenona aumenta el riesgo de trombosis arterial que acaba en graves infartos y accidentes cerebrovasculares (7). La drospirenona ha mostrado tener efecto benéfico sobre el perfil lipídico, sin embargo, presenta un riesgo trombótico venoso importante comparado con otros progestágenos.

Así, el tratamiento hormonal durante la menopausia ha cambiado de manera significativa a partir de 2002. Los estudios actuales sugieren el tratamiento individual con dosis bajas de estrógenos y durante el menor tiempo posible, pero implica riesgos que deben ser informados para determinar si los beneficios son mayores; la terapia hormonal es aceptable y segura en mujeres sanas al final de la quinta década

de la vida o dentro de los primeros 10 años de iniciar la menopausia o hasta los 60 años de edad. El manejo hormonal debe ser individualizado en cuanto al riesgo y beneficio que dictan las nuevas recomendaciones y evidencias para su uso (1, 17).

## 5. OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL:

- Comparar las variaciones semestrales en las concentraciones séricas de LDL en pacientes con Síndrome Climatérico con estradiol y drospirenona después de dos años de tratamiento.

### OBJETIVO ESPECÍFICOS

- Analizar los niveles séricos de CT, TG, HDL, LDL, glicemia, peso, talla, IMC y presión arterial semestral.
- Identificar a las pacientes que, por alguna sospecha de efecto adverso, suspendieron el tratamiento.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

**Tipo de estudio:** Observacional, retrospectivo

**Muestreo:** No probabilístico por conveniencia

Por ser un estudio retrospectivo, donde las variables de interés ya acontecieron; se incluyeron por conveniencia todos los expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Síndrome Climatérico y únicamente con terapia de reemplazo hormonal con base en estradiol y drospirenona durante dos años, es decir, es un estudio de tipo corte histórica. En la Clínica de Climaterio existen 925 pacientes con terapia hormonal, de las cuales el 10.2% corresponde a estradiol + drospirenona.

**Universo de estudio:** Expediente clínico de pacientes de 18 años de edad, o más, atendidos en la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.

**Población de Estudio:** Expediente clínico de pacientes de 18 años de edad, o más, atendidos en la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.

Periodo de estudio: enero de 2013 - diciembre de 2017

### CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSIÓN	EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pacientes del servicio de climaterio con Terapia de Reemplazo Hormonal con base en estradiol y drospirenona durante dos años.</li><li>• Expedientes que cuenten con estudios de laboratorio basales del perfil lipídico y seguimiento semestral a dos años.</li><li>• Sin diagnóstico de Síndrome Metabólico y que no se encuentren bajo tratamiento con estatinas y tampoco lleven regímenes dietéticos o de actividad física.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Expedientes de pacientes con dislipidemia y tratamiento con estatinas y/o síndrome metabólico.</li><li>• Expedientes de pacientes que hayan manifestado estar en un programa específico de control con dieta y ejercicio.</li><li>• Expedientes de pacientes que no acudieron a sus citas.</li></ul>



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La obtención de la información requerida para el estudio fue recolectada del expediente y posteriormente fue capturada en una hoja de recolección de datos y capturada en una hoja de Excel para su análisis.

Estadística descriptiva para variables cualitativas: frecuencias y porcentajes.

Variables cuantitativas: se expresará en medias, promedios y desviación estándar.

Para el análisis de las cinco determinaciones semestrales de LDL en suero, se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) de una vía (mediciones repetidas) siempre y cuando tenga distribución normal, con su respectiva prueba post hoc. En caso de no tener distribución normal se hará un análisis de Friedman con post hoc Wilcoxon. Todas las pruebas de hipótesis fueron consideradas con un nivel de significancia de  $p < 0.05$  y todos estos análisis fueron realizados con el programa estadístico SPSS V.20.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. Título segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos. Capítulo I, artículo 17.

**ARTÍCULO 17.-** Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

- I.- Investigación sin riesgo
- II. Investigación con riesgo mínimo
- III.- Investigación con riesgo mayor que el mínimo

Por lo que está presente investigación fue:

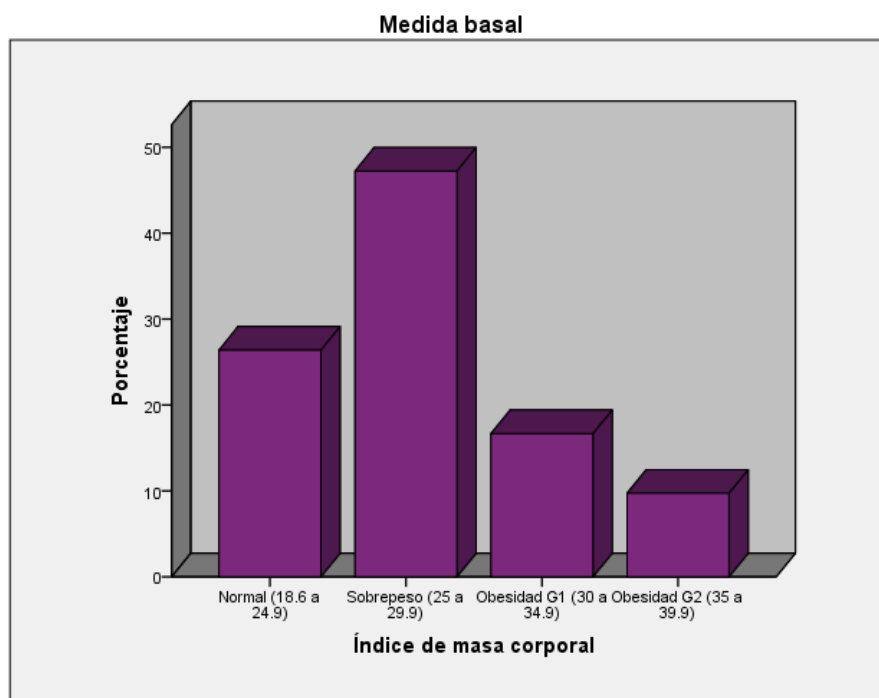
**I.- Investigación sin riesgo:** Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

## 7. RESULTADOS

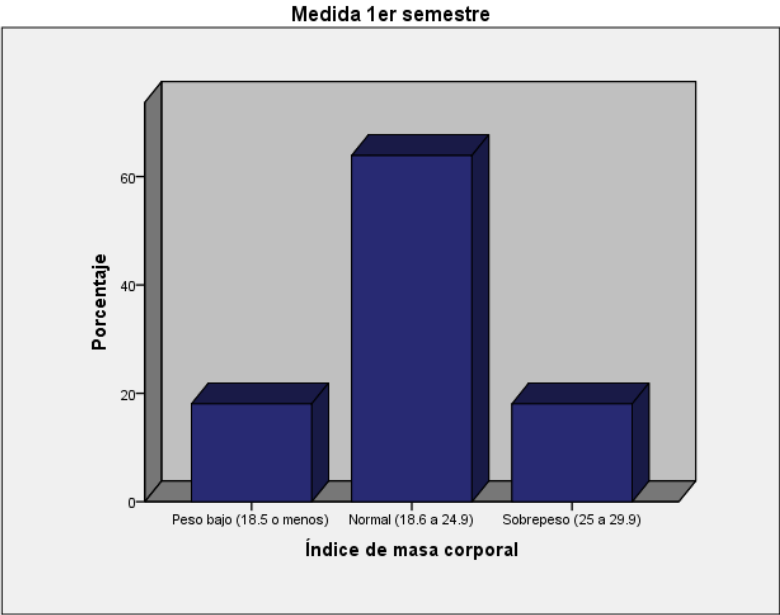
### *Descripción de la población de estudio*

Se incluyeron a 76 mujeres de entre 41 a 82 años, la edad promedio fue 52.8 ( $\pm 6.2$ ), en la gráfica 1 podemos observar la distribución del Índice de Masa Corporal (IMC) basal por categoría: 26.4% (19) normal, 47.2% (34) sobrepeso, 16.7% (12) obesidad grado 1 y 9.7% (7) con obesidad grado 2. Asimismo, en la gráfica 2 se presentan los resultados en el primer semestre y el IMC se distribuyó de la siguiente manera 18.1% con peso bajo, 63.9% (46) con peso normal, 18.1% (13) con sobrepeso.

**Gráfica 1.** Distribución del IMC basal en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.

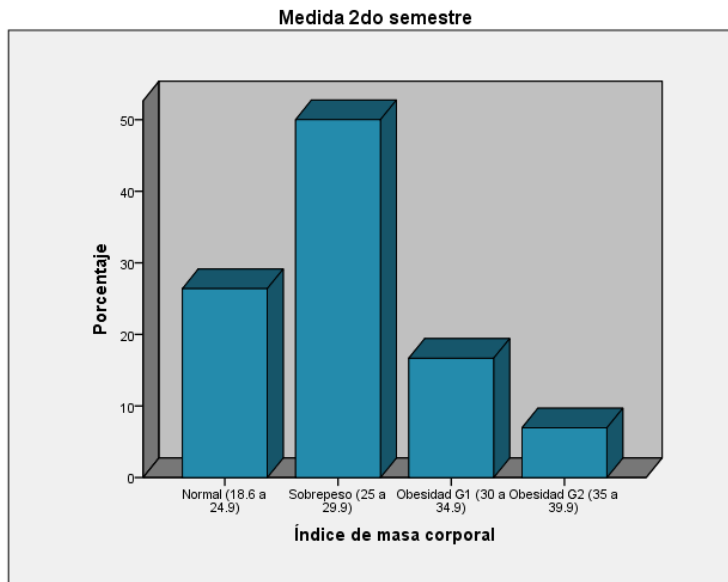


**Gráfica 2.** Distribución del IMC (primer semestre) en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.



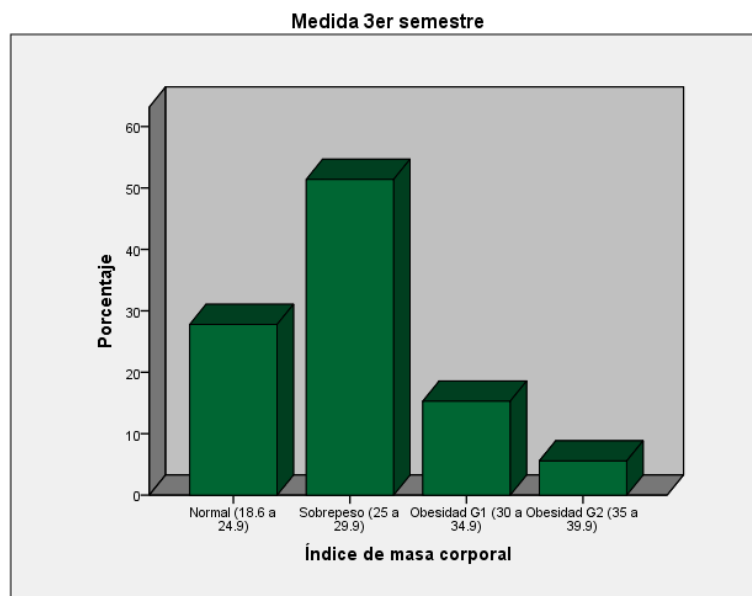
En la gráfica 3, que corresponde el segundo semestre, se observó que el 26.4% (19) de las pacientes se encontraba en peso normal, 50% (36) con sobrepeso, 16.7% (12) con obesidad grado 1 y 9.7% (5) con obesidad grado 2. Como se presenta en los resultados más de la mitad de las pacientes se encontraron con sobrepeso y obesidad.

**Gráfica 3.** Distribución del IMC (Segundo semestre) en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.



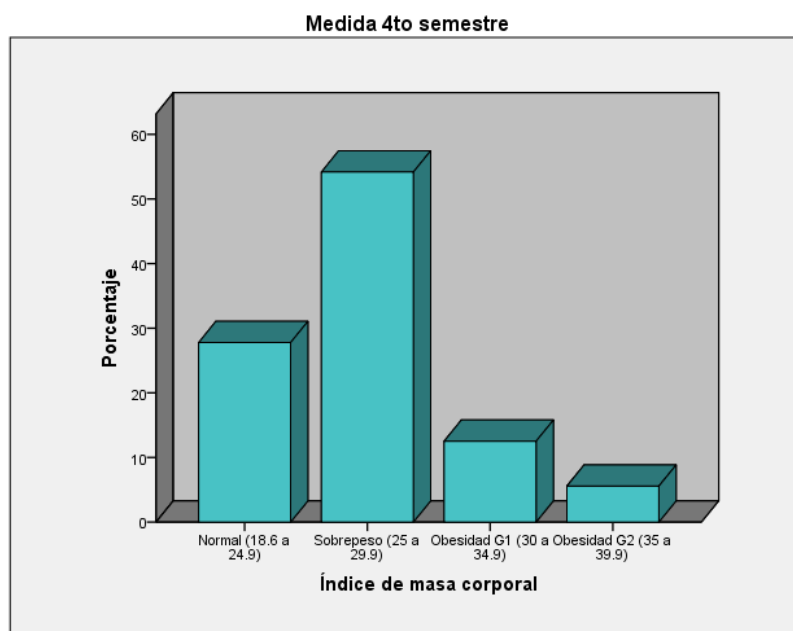
En el tercer semestre, más de la mitad de las mujeres que se incluyeron en el estudio presentaron sobrepeso u obesidad: 51.4% (37) con sobrepeso, 15.3% (11) con obesidad grado 1 y 5.6% (4) con obesidad grado 2 y solo el 27.8%(20) con peso normal (gráfica 4).

**Gráfica 4.** Distribución del IMC (Tercer semestre) en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.



Asimismo, en el cuarto semestre se sigue observando que la mayoría de las mujeres incluidas en el estudio presentan sobrepeso y obesidad: 54.1% (43) sobrepeso, 12.5% (9) con obesidad grado 1 y 5.6% (4) con obesidad grado 2 y solo el 27.8% (20) con peso normal estos resultados se presentan en la gráfica 5.

**Gráfica 5.** Distribución del IMC (Cuarto semestre) en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.



En la tabla 1 se puede observar los posibles riesgos cardiovasculares observando en la medición basal un aumento en el porcentaje de LDL de 55.6% y triglicéridos de 55.6% y, por otra parte, una disminución en las HDL de 23.6%. Conforme pasa el tiempo, tanto desde el primer al cuarto semestre van disminuyendo las LDL y los triglicéridos y aumentan las HDL. Para glucosa y colesterol total los valores no fueron estadísticamente significativos.

**Tabla 1.** Valores de LDL, HDL y triglicéridos en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.

		Basal n(%)	1 Semestre n(%)	2 Semestre n(%)	3 semestre n(%)	4 semestre (%)
LDL	150 mg/dl o mayor	55.6%(40)	51.4(37)	47.2(34)	34.7(34)	43.1(31)
	149 mg/dl o menor	44.4(32)	48.6(35)	52.8(38)	65.3(38)	56.9(41)
HDL	40 mg/dl o menor	23.6(17)	15.3(11)	12.5(9)	11.1(8)	16.7(12)
	41 mg/dl o menor	76.4(55)	84.7(61)	87.5(63)	88.9(64)	83.3(60)
Triglicéridos	150 mg/dl o mayor	55.6(40)	44.4(32)	48.6(35)	45.8(33)	26.4(19)
	149 mg/dl o menor	44.4(32)	55.6(40)	51.4(37)	54.2(39)	73.6(53)

**Tabla 2.** Comparación de promedios en el peso basal, 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.

	Media (D.E)	Mínimo	Máximo	Diferencia	p (Friedman)	p (Wilcoxon)
Peso basal	68.10 (10.6)	52	95			
Peso 1 semestre	67.67 (10.4)	50	97	0.43		0.009
Peso 2 semestre	67.26 (10.4)	48	96	0.84	0.000	0.000
Peso 3 semestre	67.28 (10.1)	49	96.5	0.82		0.000
Peso 4 semestre	66.62 (10.1)	49	95.5	1.4		0.000

**D.E: Desviación Estándar.**

En la tabla 2 podemos ver la comparación en los promedios del peso basal, 1, 2, 3 y 4 semestres, se observa una disminución en los promedios del peso de 68.1 en la medición basal y en el cuatro semestre un promedio de 66.6. Al realizar las comparaciones múltiples entre grupos se presentan diferencias estadísticamente significativas al comparar peso basal vs. el peso del primer semestre (diferencia 0.43;  $p=0.009$ ), peso segundo semestre (diferencia 0.84;  $p<0.001$ ), peso tercer semestre (diferencia 0.82;  $p<0.001$ ) y cuarto semestre (diferencia 1.4;  $p<0.001$ ); por lo que podemos decir que hubo una disminución en el promedio del peso corporal en las pacientes de la clínica en los cuatro semestres.

**Tabla 3.** Comparación de promedios del IMC por 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.

	<b>Media (D.E)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Diferencia</b>	<b>p(Friedman)</b>	<b>p(Wilcoxon)</b>
IMC basal	27.82 (4.0)	20.32	37.22			
IMC 1 semestre	21.61 (3.1)	15.92	28.20	6.2		0.000
IMC 2 semestre	27.47 (3.9)	19.47	38.22	0.3	0.000	0.000
IMC 3 semestre	27.50 (3.9)	19.88	37.87	0.3		0.000
IMC 4 semestre	27.21 (3.7)	19.88	37.66	0.6		0.000

**D.E: Desviación Estándar.**

En la tabla 3 podemos observar los promedios del IMC en los cuatro semestres registrados. Se encontró una disminución del IMC entre la medición basal y el primer semestre (27.8 vs 21.6) respectivamente. Por otra parte, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar las mediciones por semestre versus la medición basal del IMC.

**Tabla 4.** Comparación del promedio TAS en el 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.

	<b>Media (D.E)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Diferencia</b>	<b>p(Friedman)</b>	<b>p(Wilcoxon)</b>
TAS basal	118.5 (12.1)	80	140			
TAS 1 semestre	117.5 (10.8)	90	140	1.0		0.347
TAS 2 semestre	147.3 (179.5)	90	1200	1.3	0.061	0.638
TAS 3 semestre	115.9 (9.2)	100	130	2.6		0.050
TAS 4 semestre	117.2 (7.5)	100	130	1.3		0.367

**D.E: Desviación Estándar.**



**Tabla 5.** Comparación del promedio TAD en el 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.

	<b>Media (D.E)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Diferencia</b>	<b>p(Friedman)</b>	<b>p(Wilcoxon)</b>
TAD basal	77.7 (10.0)	50	100			
TAD 1 semestre	76.9 (9.0)	60	100	2.2		0.499
TAD 2 semestre	75.7 (8.1)	50	90	3.1	0.157	0.100
TAD 3 semestre	75.4 (7.0)	60	90	2.1		0.036
TAD 4 semestre	75.9 (6.8)	60	90	1.3		0.146

**D.E: Desviación Estándar.**

En la tabla 4 y 5 se presentan los promedios de TAS y TAD en los cuatro semestres en mujeres de la clínica de climaterio, podemos observar una diferencia en el promedio entre la medición basal y al tercer semestre de TAS ( $p=0.050$ ) y TAD ( $p=0.036$ ) por lo que se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En la tabla 6 se presentan los promedios de glucosa y se puede observar una disminución en los promedios desde la medición basal (93.2) y en los cuatro semestres, al realizar la comparación entre grupos entre la medición basal y el primer semestre no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.532$ ), pero al comparar la medición basal con el segundo, tercer y cuarto semestre se muestran diferencias estadísticamente significativas. Por otra parte, en la tabla 7 igualmente existe una disminución en los promedios de colesterol total, pero al comparar la medición basal con el segundo semestre no se encuentran diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.177$ ), pero al comparar la medición basal con el tercer ( $p<0.001$ ) y cuarto semestre ( $p<0.001$ ) existen diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 6.** Comparación del promedio de glucosa en el 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.

	<b>Media (D.E)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Diferencia</b>	<b>p(Friedman)</b>	<b>p(Wilcoxon)</b>
Glucosa Basal	93.2 (11.5)	70	121			
Glucosa 1 semestre	92.3 (10.0)	67	112	0.88		0.532
Glucosa 2 semestre	88.7 (7.4)	75	108	4.5	0.000	0.000
Glucosa 3 semestre	87.2 (6.3)	75	100	6.0		0.000
Glucosa 4 semestre	86.6 (7.0)	75	109	6.6		0.000

**D.E: Desviación Estándar.**

**Tabla 7.** Comparación del promedio de Colesterol Total (CT) en el 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.

	<b>Media (D.E)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Diferencia</b>	<b>p(Friedman)</b>	<b>p(Wilcoxon)</b>
CT Basal	197.1 (26.3)	136	281			
CT 1 semestre	190.4 (26.1)	123	277	6.7		0.009
CT 2 semestre	191.6 (24.2)	143	258	5.5	0.000	0.177
CT 3 semestre	181.3 (28.1)	104	284	15.7		0.000
CT 4 semestre	174.7 (27.9)	100	295	22.3		0.000

**D.E: Desviación Estándar.**

Asimismo, en la tabla 8 se observa una disminución en los promedios de los triglicéridos desde la medición basal y en los cuatro semestres. Al realizar la comparación entre grupos con la medición basal se observan diferencias estadísticamente significativas en los cuatro semestres. Por otra parte, en la tabla 9 se observa un aumento en el promedio de las HDL desde la medición basal y los cuatro semestres, también se observa que al comparar la medición basal con el primero ( $p=0.094$ ) y segundo semestres ( $p=0.497$ ) no se encuentran diferencias estadísticamente significativas, pero al comparar la medición basal con el tercer ( $p=0.003$ ) y cuarto semestre ( $p=0.026$ ) se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 8.** Comparación del promedio de triglicéridos en el 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.

	<b>Media (D.E)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Diferencia</b>	<b>p(Friedman)</b>	<b>p(Wilcoxon)</b>
Triglicéridos basal	159.7 (52.6)	58	273			
Triglicéridos 1 semestre	146.6 (44.2)	69	270	13.5		0.015
Triglicéridos 2 semestre	147.7 (48.7)	52	333	12.0	0.000	0.019
Triglicéridos 3 semestre	142.4 (43.9)	44	282	17.3		0.001
Triglicéridos 4 semestre	136.8 (40.4)	52	300	22.9		0.000

**D.E: Desviación Estándar.**

**Tabla 9.** Comparación del promedio de HDL en el 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.

	<b>Media (D.E)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Diferencia</b>	<b>p(Friedman)</b>	<b>p(Wilcoxon)</b>
HDL Basal	54.1 (15.8)	26.40	99.80			
HDL 1 semestre	54.9 (14.6)	29.00	90.20	-0.8		0.094
HDL 2 semestre	55.2 (14.0)	21.70	91.60	-1.0	0.005	0.497
HDL 3 semestre	57.6 (13.6)	27.00	90.60	-3.0		0.003
HDL 4 semestre	56.5 (13.9)	29.60	88.90	-2.0		0.026

**D.E: Desviación Estándar.**

**Tabla 10.** Comparación del promedio de LDL en el 1, 2, 3 y 4 semestre en mujeres de la Clínica de Climaterio en el Hospital Regional 1° de Octubre.

	<b>Media (D.E)</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Diferencias</b>	<b>p(Friedman)</b>	<b>p(Wilcoxon)</b>
LDL Basal	154.3 (27.0)	87.88	238.74			
LDL 1 semestre	150.0 (27.5)	83.4	246.90	4.2		0.094
LDL 2 semestre	151.0 (23.7)	101.8	206.40	3.3	0.005	0.497
LDL 3 semestre	141.3 (27.6)	63.62	236.30	13.0		0.003
LDL 4 semestre	146.3 (27.0)	60.4	260.98	8.0		0.026

**D.E: Desviación Estándar.**

Por último, en la tabla 10 existe una disminución en el promedio de LDL desde la medición basal hasta el cuarto semestre, pero al comparar la medición basal con el primer ( $p=0.094$ ) y segundo semestre ( $p=0.497$ ) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, por otra parte al comparar la medición basal con el tercer ( $p=0.003$ ) y cuarto semestre ( $p=0.026$ ) se observan diferencias estadísticamente significativas, por lo que podemos decir que existe una disminución en el promedio de LDL en los últimos dos semestres.

## 8. DISCUSIÓN

En el presente estudio se encontró un aumento en el Índice de Masa Corporal (IMC) desde la medición basal hasta el cuarto semestre, principalmente, en sobrepeso y obesidad. También se encontró una disminución significativa en los niveles de colesterol total, triglicéridos (TG), LDL, glucosa y un aumento en las HDL en pacientes con síndrome climatérico con estradiol y drospirenona después de dos años de tratamiento. Investigaciones de estudios transversales han reportado que el alto IMC está constantemente relacionado con el aumento de estrógenos endógenos (24).

Por otra parte, Jones *et al.*, 2013 en un estudio para observar los efectos de los cambios en el IMC y estradiol, reportó que en las mujeres en quienes disminuyó el IMC, el estradiol bajó 12.7% por kg/m<sup>2</sup> y en mujeres en quienes aumentó el IMC, el estradiol aumentó 6.4%, estos resultados sugieren que la pérdida resulta en disminución sustancial de estradiol en la posmenopausia (25).

Asimismo, en el presente estudio se observó una reducción significativa en las concentraciones de colesterol total, LDL, triglicéridos, glucosa y un aumento de HDL en desde el primer hasta el cuarto semestre. Puerta *et al.*, 2011 en un estudio realizado en Venezuela donde el objetivo fue comparar los efectos del estradiol + drospirenona o estradiol + trimegestona sobre los lípidos y lipoproteínas en 66 pacientes menopáusicas después de seis meses de tratamiento encontró que una reducción significativa en las concentraciones de colesterol, luego de 6 meses de tratamiento ( $p < 0.05$ ). En las pacientes tratadas con estradiol-drospirenona se observó un ligero aumento de las concentraciones de triglicéridos luego del tratamiento, mientras que las pacientes tratadas con estradiol + trimegestona presentaron una disminución significativa en las concentraciones luego de 6 meses de tratamiento ( $p < 0.05$ ) (26). Estos resultados son similares a los encontrados en el presente estudio.

En general la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) disminuye los niveles de LDL con incremento del HDL y TG. El incremento en esta última fracción es más pronunciado con la monoterapia con estrógenos y puede estar asociado con el

enriquecimiento de las partículas de LDL con TG y con cambios adversos en su forma y mayor aterogenicidad (27).

Por otra parte, Herrera-Villalobos *et al.*, 2009, en un estudio donde comparó las modificaciones del perfil lipídico en 72 pacientes menopáusicas tratadas con estradiol-acetato de noretisterona oral o estradiol transdérmico después de tres meses de tratamiento reportó que las concentraciones de colesterol y TG demostraron una reducción después de tres meses de tratamiento en ambos grupos. En relación con las concentraciones de HDL se encontró que las pacientes tratadas con estradiol y acetato de noretisterona presentaron un aumento con diferencias estadísticas, asimismo en las concentraciones de LDL, se observó una disminución significativa de las concentraciones de ambos grupos después de tres meses de tratamiento (28). En el presente estudio, a pesar de que hubo una reducción de LDL en el segundo semestre, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, pero a partir del tercer y cuarto semestre se encontró una disminución en la concentración de LDL en comparación con la medición basal encontrando diferencias estadísticamente significativas.

Asimismo, varias investigaciones observacionales han demostrado que la TRH puede tener efectos beneficiosos sobre la enfermedad cardiovascular (29, 30). Estos efectos incluyen cambios favorables en los niveles lipídicos, porque la TRH puede disminuir los niveles de colesterol total, LDL y aumentar los niveles de HDL; de esa forma, el perfil lipídico se vuelve no aterogénico. En el presente estudio hubo una disminución en los niveles de LDL, colesterol total y triglicéridos y también se presentó un aumento en los niveles de HDL desde el primer al cuarto semestre.

De igual modo, diferentes estudios mostraron que la protección cardiovascular producida por la TRH tiene un efecto del estrógeno sobre el perfil lipídico. El estrógeno disminuye los niveles de colesterol total y LDL y aumenta los niveles de HDL, volviendo el perfil lipídico menos aterogénico, revertiendo las alteraciones aterogénicas del perfil lipídico durante la menopausia (30, 31). Asimismo, la terapia

con estrógenos ha demostrado que reduce los niveles séricos de LDL e incrementa los de HDL en una forma dependiente de la dosis.

Algunos estudios reportan que la vía de administración oral del estrógeno tiene un gran impacto sobre el perfil lipídico, porque la vía oral utiliza altos niveles de estrógeno en comparación con otras vías como es transdérmica debido a problemas de biodisponibilidad, tales como la transformación del estrógeno a estrona en el intestino y el efecto del primer pasaje hepático en el hígado. Estos niveles de estrógeno aumentan la actividad de las enzimas hepáticas lipasas y en consecuencia disminuyen los niveles de colesterol total y de LDL disminuyendo el riesgo de enfermedad cardiovascular (32, 33).

Hirvonen *et al.*, 1997 en un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas comparó el efecto del uso de estradiol transdérmico versus el uso oral sobre el perfil lipídico. Se encontró que la TRH oral presentó una mayor reducción en los niveles de colesterol total tras 12 meses de tratamiento. La TRH por vía transdérmica con 1 mg de estradiol mostró menor disminución en los niveles de colesterol total y triglicéridos durante la fase progestogénica tras 12 meses con diferencias significativas. Por lo que se podría sugerir es que el uso de estradiol vía oral tiene un mejor impacto sobre el perfil lipídico (34).

Por último, los efectos beneficiosos de los estrógenos orales y transdérmicos sobre el metabolismo de los lípidos están documentados y definidos por varias investigaciones a nivel internacional (35), sin embargo, sobre los efectos del estradiol y drospirenona son pocos los resultados publicados y en el presente estudio se encontró que esta combinación tiene un impacto en la disminución en el perfil lipídico.

## CONCLUSIONES

- En el presente estudio se encontró un aumento en el Índice de Masa Corporal (IMC) desde la medición basal hasta el cuarto semestre principalmente en sobrepeso y obesidad.
- Se encontró una disminución del colesterol total, LDL, triglicéridos y glucosa desde el primer hasta el cuarto semestre.
- Se encontró un aumento en HDL (41 mg/dl) desde el primer hasta el cuarto semestre.
- Por lo tanto, podemos concluir que la combinación de estradiol y drospirenona tiene un efecto positivo en el perfil lipídico en mujeres con Síndrome Climatérico.



## 9. BIBLIOGRAFÍA

- [1] North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19:257-71.
- [2] NORMA Oficial Mexicana NOM-035-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Criterios para brindar la atención médica.
- [3] Ghazal S, Pal L. Perspective on hormone therapy 10 years after de WHI. *Maturitas*. 2013;76 :208-12.
- [4] Savolainen-Peltonen H, Hautamaki H, Tuomikoski P, Mikkola TS, Ylikorkala O. Health related quality of life in women with or without hot flashes: a randomized-controlled trial with hormone therapy. *Menopause. The Journal of the American Menopause Society*. 2013;21:732-739.
- [5] Velasco Murillo V. Estrógenos a dosis bajas y estrógenos de síntesis. ¿Opciones para el reemplazo hormonal en el climaterio? *Rev. Med Inst del Seguro Soc*. 2007;45:381-387.
- [6] Gambacciani M, Levancini M. Hormone replacement therapy and the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Prz Menopausalny*. 2014;13:213-220.
- [7] Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007;115:840-5.
- [8] Carranza-Lira S. Safety, efficacy and patient acceptability of drospirenone and estradiol in the treatment of menopausal vasomotor symptoms: a review. *Clin Interv Aging*. 2009;4:59-62.
- [9] Krattenmacher R, Drospirenona: farmacología y farmacocinética de un progestageno único. *Contraception*. 2000;62:29-38.
- [10] Juergen CD, Lothar AJH. European active surveillance study of women taking HRT (EURAS-HRT): study protocol (NCT00214903). *BMC Women's Health*. 2006;6:1.

- [11] Malgorzata B, Jaroslaw W. Progestogens in menopausal hormone therapy. *Prz Menopauzalny* 2015;14:134-143.
- [12] Nisenbaum MG, de Melo NR, Giribela CR, de Moraes TL, Guerra GM, de Angelis K, Mostarda C, Baracat EC, Consolim-Colombo FM. Effects of a contraceptive containing drospirenone and ethinyl estradiol on blood pressure and autonomic tone: a prospective controlled clinical trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014;175:62-6.
- [13] Sénéchal M, Arguin H, Bouchard DR, Carpentier AC, Ardilouze JL, Dionne IJ, et al. Weight gain since menopause and its association with weight loss maintenance in obese postmenopausal women. *Clin Interv Aging.* 2011;6:221-225.
- [14] Carranza-Lira S. Safety, efficacy and patient acceptability of drospirenone and estradiol in the treatment of menopausal vasomotor symptoms: a review. *Clin Interv Aging.* 2009;4:59-62.
- [15] Delaney ACJ, Brophy JM, Liu X, Etmnan M, Pepe SR, Bird ST. The association between drospirenone and hyperkalemia: a comparative-safety study. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2011;11:23.
- [16] Krattenmacher R. Drospirenone: Pharmacology and Pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception.* 2000;62:29-38.
- [17] Gronich N, Lavi I, Rennert G. Higher risk of venous thrombosis associated with drospirenone-containing oral contraceptives: a population-based cohort study. *CMAJ.* 2011;183:E1319-25.
- [18] Lizcano F, Guzmán G. Estrogen Deficiency and the Origin of Obesity during Menopause. *Biomed Res Int.* 2014;2014:757461.
- [19] Rizzo MR, Leo S, De Franciscis P, Colacurci N, Paolisso G. Short term effects of low- dose estrogen/dydrogesterone on glycemic fluctuations in posmenopausal women with metabolic syndrome. *AGE* 2014;36:265-274.
- [20] Puerta E, Oberto J, Guerra M, Reyna E, Mejia J, Reyna N, Torres D et al. Efectos del estradiol-drospirenona o estradiol-trimegestona sobre los lípidos y lipoproteínas en menopausicas. *Clin Invest Gin Obst.* 2011;38:50-55
- [21] Ackert-Bicknell C.L, HDL cholesterol and bone mineral density: is there a genetic link? *Bone.* 2012;50:525-533

- [22] Manson JE, Bassuk SS, Harman SM, Brinton EA, Cedars MI, Lobo R, Merriam GR, Miller VM, Naftolin F, Santoro N. Postmenopausal hormone therapy: new questions and the case for new clinical trials. *Menopause*. 2006;13:139-47.
- [23] González A, Lavalle FJ, Mancha C, Ríos JJ. Síndrome Metabólico y Enfermedad Cardiovascular. *2012;4:227-236*.
- [24] Baglietto L, English DR, Hopper JL, et al. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;115:171-179.
- [25] Jones ME, Schoemaker M, Rae M, Folkard EJ, Dowsett M, Ashworth A, Swerdlow AJ. Changes in estradiol and testosterone levels in postmenopausal women after changes in body mass index. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98:2967-74.
- [26] Puerta E, Oberto J, Guerra M, Reyna E, Mejia J, Reyna N, Torres D, Santos J. Effects of estradiol-drosperinone or estradiol-trimegestone over lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Clin Invest Gin Obst*. 2011;38:50-55.
- [27] Bittner V. Perspectives on dyslipidemia and coronary heart disease in women. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1628-1635.
- [28] Herrera-Villalobos O, Luz-Araujo H, Guerra-Velásquez M, Reyna-Villasmil E, Mejía Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Santos-Bolívar J. Lipid profile in postmenopausal women treated with oral estradiol-norethisterone acetate or transdermal estradiol. *Clin Invest Gin Obst*. 2009;36:162-167.
- [29] Nalbusi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med*. 1993;328:1069-75.
- [30] Gökmen O, Eyi EGY. Hormone replacement therapy and lipid-lipoprotein concentrations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999;85:31-41.
- [31] The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factor in postmenopausal women. *JAMA*. 1995;273:199-208.

- [32] Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoprotein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:925-30.
- [33] Wash BW, Li H, Sacks FM. Effects of postmenopausal hormone replacement with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res.* 1994;35:2083-93.
- [34] Hirvonen E, Lamberg-Allardt C, Lankinen KS, Geurts P, Wilén-Rosenqvist G. Transdermal oestradiol gel in the treatment of the climacterium: a comparison with oral therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:19-25.
- [35] Nanda S, Gupta N, Mehta H, Sangwan K. Effect of oestrogen replacement therapy on serum lipid profile. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;43:213-216.