



Revista Digital de Postgrado
ISSN: 2244-761X
revistadpgmeducv@gmail.com
Universidad Central de Venezuela
Venezuela

Efectos de la terapia hormonal con drospirenona / 17 # - estradiol sobre los parámetros del síndrome metabólico en posmenopáusicas

Donnino, Ana; Urdaneta Machado, José R.; Sanabria, Charles; Núñez G, José Rafael; Baabel Zambrano, Nasser; Contreras Benítez, Alfi; Fernández Correa, Mariem Encarnación; Labarca, Laurenis
Efectos de la terapia hormonal con drospirenona / 17 # - estradiol sobre los parámetros del síndrome metabólico en posmenopáusicas

Revista Digital de Postgrado, vol. 9, núm. 2, 2020

Universidad Central de Venezuela, Venezuela

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2020.9.2.e227>

© Universidad Central de Venezuela, 2020

Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución 3.0 Internacional.

Efectos de la terapia hormonal con drospirenona / 17 β - estradiol sobre los parámetros del síndrome metabólico en posmenopáusicas

Effects of hormone therapy with drospirenone / 17 β - estradiol on the parameters of the metabolic syndrome in postmenopausal women

Ana Donnino

Servicio de Ginecología y Obstetricia de Hospital "Dr. Manuel Noriega Trigo". Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Maracaibo, Venezuela
anadonni@yahoo.es

DOI: <https://doi.org/10.37910/RDP.2020.9.2.e227>

Recepción: 17 Enero 2020
Aprobación: 27 Febrero 2020

José R. Urdaneta Machado

Escuela de Bioanálisis. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela
doctorjrurum@hotmail.com

 <http://orcid.org/0000-0002-6972-1522>

Charles Sanabria

Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela
chjsv@hotmail.com

 <http://orcid.org/0000-0002-0831-0105>

José Rafael Núñez G

Escuela de Medicina Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela
jrnunez@gmail.com

 <http://orcid.org/0000-0002-5207-7654>

Nasser Baabel Zambrano

Escuela de Medicina Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela
nasserbaabel@gmail.com

 <http://orcid.org/0000-0001-8395-988X>


Alfi Contreras Benítez

Escuela de Odontología. Facultad de Odontología. Universidad del Zulia y Programa de Doctorado en Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela
docalcb@gmail.com

 <http://orcid.org/0000-0001-9925-8834>

Mariem Encarnación Fernández Correa

Programa de Doctorado en Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela
dramariemfernandez@hotmail.com

 <http://orcid.org/0000-0002-6980-0239>

Laurenis Labarca

Programa de Doctorado en Ciencias Médicas. Facultad de
Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela

laurenislabarca@gmail.com

 <http://orcid.org/0000-0003-1509-2676>

Recepción: 17 Enero 2020

Aprobación: 27 Febrero 2020

RESUMEN:

Objetivo: Evaluar los efectos de la terapia hormonal (TH) con Drospírenona (DRSP)/17 β -estradiol (E2), sobre los parámetros del Síndrome Metabólico (SM) en pacientes postmenopáusicas. **Métodos:** Investigación comparativa y aplicada, con diseño cuasi experimental, de casos y controles a simple ciego, prospectivo y de campo; realizada en la Consulta de Ginecología. Hospital "Dr. Manuel Noriega Trigo". San Francisco, Estado Zulia. Venezuela. Participaron 120 mujeres separadas al azar para recibir la combinación DRSP/E2 (Grupo A) o un placebo (Grupo B). Se evaluaron los componentes del SM antes y posterior a 6 meses de haber recibido la TH. **Resultados:** Se encontró una alta prevalencia de SM en ambos grupos antes de recibir el tratamiento (53,3% y 48%; grupo A y B respectivamente). Posterior al tratamiento, DRSP/E2 al compararse con un placebo, redujo significativamente tanto la prevalencia del SM como el riesgo de padecerlo (21,7% versus 48,3%, OR [IC95%]= 0,29 [0,13-0,65]; $p < 0.001$), con reducción significativa ($p < 0.001$) de la hipertensión arterial, glicemia basal alterada, hipertrigliceridemia y obesidad central; además de una reducción significativa de los síntomas vasomotores, síntomas psicológicos e incontinencia urinaria ($p < 0.001$). En el grupo B la prevalencia del SM se mantuvo sin cambios, salvo para la glicemia basal alterada y los síntomas vasomotores y psicológicos que mostraron una reducción significativa ($p < 0.001$). **Conclusión:** DRSP/E2 (2mg/1 mg) demostró ser eficaz luego de 6 meses de tratamiento tanto para el control de los parámetros que definen al SM; con pocos y leves efectos indeseados.

PALABRAS CLAVE: drospírenona, menopausia, síndrome metabólico, terapia de remplazo hormonal.

ABSTRACT:

Aim: To assess the effects of hormone therapy (HT) with drospirenone (DRSP)/17 β -estradiol (E2) on the parameters of the metabolic syndrome (MS) in postmenopausal patients. **Methods:** We performed a comparative and applied research, with quasi-experimental, case-control, single-blind, prospective and field design. The study was realized in the Gynecology consultation. Hospital "Dr. Manuel Noriega Trigo". San Francisco, Estado Zulia. Venezuela. 120 women were included, they were separated to receive either the combination DRSP/E2 (Group A) or placebo (Group B). We assess MS components before and after 6 months of receiving HT. **Results:** We found a high prevalence in both groups before receiving treatment (53.3% and 48%, group A and B respectively). After treatment, DRSP/E2 when compared to placebo, significantly reduced both the prevalence of MS as the risk of setting it (21.7% versus 48.3%, OR [95%] = 0.29 [0.13-0.65] $p < 0.001$), with a significant reduction ($p < 0.001$) of hypertension, impaired fasting glucose, hypertriglyceridemia, central obesity; and a significant reduction in vasomotor symptoms, psychological symptoms and urinary incontinence ($p < 0.001$). In group B the prevalence of MS was unchanged, except for impaired fasting glycemia and vasomotor and psychological symptoms showed a significant reduction ($p < 0.001$). **Conclusion:** DRSP/E2 (2mg /1mg), proved to be effective after 6 months of treatment both for the control of the parameters that define the SM, with few and mild side effects

KEYWORDS: drospirenone, menopause, metabolic syndrome, hormonal replacement therapy.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento constituye un proceso natural e inevitable que en la mujer se acompaña de un estado fisiológico particular: la menopausia. Según el US Census Bureau⁽¹⁾, la población mundial es de 6.677.563.921 habitantes y de ellos, 3.316.157.785 son féminas y de éstas, 1.047.224.127 se ubican entre 40 y más años, lo cual significa que la población femenina está en franco proceso de envejecimiento. Es oportuno mencionar que la expectativa de vida actual de la mujer venezolana es 73,1 años, por lo que aproximadamente un tercio de su vida transcurre después de cesar la función menstrual; en este sentido las proyecciones de población señalan que en el año 2035 la población femenina nacional superará los nueve millones, con algo

más de 6.800.000 mujeres de 45 años o más; para entonces, una de cada tres mujeres será climatérica o posmenopáusica⁽²⁾.

La menopausia está asociada a múltiples alteraciones metabólicas: alteraciones de la lipoproteína, la acción de la insulina sobre el metabolismo de los carbohidratos, distribución de la grasa corporal, factores de la coagulación y función vascular; diferentes mecanismos, son los responsables de tales eventos, pero podría haber un factor común a todos ellos, denominado insulino resistencia (IR), conformando, el Síndrome Metabólico (SM)⁽³⁾. El SM es una patología que se asocia a la peri y post menopausia, y tradicionalmente se caracteriza por la presencia de Obesidad Central, Hiperglicemia, Dislipidemia e Hipertensión Arterial (HTA), asociado a un elevado riesgo de enfermedad cardiovascular, cuya prevalencia es más frecuente posterior a la menopausia, en comparación con el periodo de la premenopausia^(4,5).

Se ha propuesto que este síndrome podría estar presente en cerca del 40% de las mujeres mayores de 50 años⁽⁶⁾; otros investigadores han reportado no sólo un aumento en su frecuencia, incrementándose hasta en un 60% el riesgo de presentar el SM, sino que explica en parte, la aceleración de la enfermedad cardiovascular durante esta etapa⁽⁷⁾. En los Estados Unidos de Norteamérica se reportan las tasas más altas (42%); condición que se explica principalmente por la elevada frecuencia de obesidad en los Estados Unidos⁽⁸⁾; mientras que en la región de Latinoamérica y el Caribe se estima que la prevalencia de SM oscila entre 23,6 - 33%⁽⁹⁾.

En Venezuela, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad, uno de los componentes del SM, representa un problema de salud pública que afecta aproximadamente a un 30-50% de la población adulta, de lo que al sexo femenino corresponden un 32% y 16% para el sobrepeso y la obesidad, respectivamente Velásquez⁽¹⁰⁾. De igual manera, según las últimas estadísticas gubernamentales⁽¹¹⁾, los padecimientos crónico-degenerativos como las enfermedades cardiovasculares y la Diabetes Mellitus, representan las principales causas de mortalidad en el país; lo cual requieren especial atención, puesto que en su desarrollo y evolución destacan la contribución de numerosos factores de riesgo, entre los cuales ha destacada la presencia del llamado SM.

Por otra parte, a pesar de las controversias acerca del uso de las terapias de sustitución hormonal en la menopausia surgidas posterior a la publicación del estudio: The Women's Health Initiative (WHI), existen estudios que enfatizan los beneficios de la TH, en la prevención de condiciones cardiovasculares; siendo el caso de Nurses health Study en el 2002, realizado en USA a 121.700 mujeres postmenopáusicas, determinándose, los efectos positivos en la salud cardiovascular de las mujeres que recibieron TH, en comparación con las que no lo recibieron⁽¹²⁾. En este sentido, con el uso de la TH combinada con estrógenos (17beta - estradiol), y Drospírenona (DRSP), la cual es considerada la progestina mas parecida a la progesterona producida por el ovario, se ofrece una ventana de oportunidades terapéuticas, que pueden modificar las consecuencias que se derivan del SM sobre la salud femenina.

La DRSP es un derivado de la Espironolactona y la primera progesterona sintética con actividad antialdosteronica y antiandrogénica, la cual tiene alta afinidad por los receptores para progesterona y mineralocorticoides y escasa afinidad por los glucocorticoides, además, carece de actividad estrogénica o androgénica; difiere de otras progestinas sintéticas en su más cercano parecido a la progesterona natural^(4,13). La terapia combinada de 2 mg de DRSP/1 mg de E2, es eficaz para aliviar los síntomas de la menopausia y la prevención de la osteoporosis posmenopáusica^(14,15); asimismo, la adición de la TH combinada de DRSP y 17β- estradiol (E2) en la menopausia, tiende a prevenir y mejorar el SM^(15,16) y puede ser utilizada en pacientes con hipertensión arterial^(13,17).

El incremento acelerado en la prevalencia del SM, hace verlo como una enfermedad emergente que tiene consecuencias importantes en el ámbito cardiovascular, endocrino y reproductivo; por tanto, la múltiple gama de intervenciones profesionales que se puedan ejecutar, desde la prevención primaria y la promoción comunitaria de la salud, constituyen la principal estrategia a seguir para el diagnóstico oportuno y la

corrección de estos factores. Por todo lo antes expuesto, se diseñó la presente investigación con la finalidad de evaluar los efectos de la DRSP/E2 sobre los parámetros del SM en pacientes postmenopáusicas que acudieron a la consulta ginecológica en el Hospital “Dr. Manuel Noriega Trigo”, del Estado Zulia, Venezuela.

MÉTODOS

Investigación comparativa con diseño prospectivo, cuasi experimental, de casos y controles, en la cual se tomó una muestra de 120 pacientes posmenopáusicas, seleccionadas de manera aleatoria e intencionada, las cuales se separaron en dos grupos pareados de 60 mujeres cada uno, para recibir bien sea la combinación DRSP/E2 o un placebo. Las pacientes a las que se les administró TH, fueron incluidas en el “Grupo A”, mientras las que recibieron placebo fueron integrantes del “Grupo B”; la asignación se realizó en forma consecutiva, las pacientes impares se incluyeron en el grupo A y las pares en el B; tomándose como criterios de inclusión aquellas pacientes con diagnóstico de Menopausia (FSH mayor a 40 mIU/L y/o ausencia de menstruaciones por más de 12 meses), edad comprendida entre los 45 y 60 años, mamografía no patológica o sospechosa de lesión y deseo voluntario de participar en la investigación y consentimiento informado del mismo.

Asimismo, fueron excluidas aquellas pacientes que no cumplieran con el rango etario establecido, que manifestaran el antecedente o se le detectara cualquier tipo de neoplasia, hiperplasia endometrial con o sin atipias, desordenes cardiovasculares, cerebrovasculares o tromboembólicos, Diabetes Mellitus, enfermedad hepática o renal, o Hipertensión arterial no controlada. Así como las pacientes que refirieron Hipersensibilidad a los componentes de la terapia hormonal estudiada o que hubiesen recibido algún otro tipo de TH, Tibolona o SERMS en los últimos 6 meses

Para la ejecución de esta investigación, se procedió a seleccionar de manera aleatoria e intencional en la consulta ginecológica a las pacientes menopáusicas, de acuerdo con los criterios previamente establecidos. De esta forma a la primera paciente que respondía a estos criterios se les asignó el número uno (1) y se incluyó en el Grupo A para recibir la TH, en conjunto con las demás pacientes que respondían a números impares; mientras que a las pacientes con números pares se incluyeron en el Grupo B para recibir un placebo (píldoras de almidón de maíz).

A cada paciente, se le realizó el llenado del formulario o ficha de trabajo, previa explicación del procedimiento a seguir, se les solicitó el consentimiento por escrito para la inclusión en el estudio y dar cumplimiento a los lineamientos de la declaración de Helsinki para estudio en humanos. Importa destacar que el estudio propuesto no representaba riesgo para las pacientes involucradas ni se vulneraron las normas éticas de esta declaración y fue previamente aprobado tanto por el comité de bioética de la institución ámbito del estudio como por el Consejo Técnico de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia.

Por medio de la entrevista clínica se registraron en una ficha de trabajo los siguientes datos: edad cronológica, nivel educativo, estado civil, nivel socioeconómico, edad de la menopausia, síntomas menopáusicos, hábitos, antecedentes, así como las complicaciones u enfermedades concomitantes. Se clasificó como fumadora a la persona que regularmente consumía por lo menos un cigarrillo diario y durante el último año como mínimo; como ex fumadora aquella que no había fumado durante el último año, pero confesaba haber consumido cigarrillos entre uno y diez años antes de la encuesta; se catalogó como no fumadora a las que nunca habían fumado o habían dejado ese hábito por lo menos diez años anterior al estudio. En cuanto a la actividad física se consideraron como sedentarias, a aquellas mujeres que nunca realizaban ejercicio físico o las que lo practicaban menos de 3 veces por semana.

De cada paciente se evaluaron los parámetros para el diagnóstico del SM según las recomendaciones del Panel III del National Cholesterol Education Program⁽¹⁸⁾. A continuación se detallan cada uno de los procedimientos realizados:

(a) Medición de la circunferencia abdominal: Se les midió la circunferencia de la cintura (CC) en la línea axilar media entre el borde inferior de la última costilla y el reborde superior de la espina ilíaca, procediéndose a la lectura teniendo en cuenta una respiración normal. Esta medida fue efectuada en tres oportunidades y luego se promedió; utilizándose los niveles de corte propuestos por Lean⁽¹⁹⁾, que son entre >80 a ≤ 88 cm y mayor de 88 cm para identificar riesgo elevado y muy elevado, respectivamente.

(b) Toma de Presión Arterial: Fue medida con esfigmomanómetro mercurial y estetoscopio de acuerdo con la auscultación de los ruidos de Korotkoff; se efectuó el diagnóstico de hipertensión arterial si la paciente recibía fármacos antihipertensivos o si sus cifras de la presión arterial eran superiores o iguales a 130/85 mmHg.

(c) Pruebas de laboratorio: Se tomarán muestras sanguíneas, 10 mililitros de sangre venosa, mediante acceso venoso periférico antebraquial, previo ayuno de 8 horas, los cuales se repartieron en dos tubos, dos tubos secos. Se procedió a determinar la glucemia basal mediante la técnica de glucosa-oxidasa; considerándose cuando la glucemia en ayunas era superior o igual a 110 mg/dl. Asimismo, se determinaron las concentraciones séricas de triglicéridos mediante métodos enzimáticos en un analizador automático Cobas Mira (Baxter Diagnostics AG, Dürdingen Suiza) y la del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) se calculó utilizando la fórmula de Friedewald, excepto en los pacientes con una triglicéridemia superior a 400 mg/dl, en los que se realizará ultracentrifugación de lipoproteína.

Las pacientes incluidas en el grupo A recibieron una dosis diaria de la combinación DRSP/E2 (2mg/1mg; Angeliq®, BAYER SCHERING PHARMA AKTEINGESELLCHAFT, Alemania) durante 6 meses; mientras que las pacientes del grupo B recibieron un placebo (píldoras de almidón de maíz); siendo importante destacar tanto que el medicamento fue aportado por la farmacia de la institución como que no existían conflictos de intereses entre la empresa farmacéutica fabricante del producto y el personal adscrito a la investigación.

Asimismo, se informó a las pacientes de cómo contactar al personal adscrito a la investigación en caso de presentarse alguna eventualidad o efecto indeseado con la medicación, debiendo las pacientes acudir mensualmente para recibir nuevamente el blíster contentivo de 30 capsulas del fármaco, previo entrega y conteo del blíster anterior como medida indirecta para garantizar la adherencia terapéutica. Posterior a los 6 meses del tratamiento, las pacientes debieron regresar para realizar la medición post-prueba, donde se repitieron los procedimientos antes señalados.

Los datos recopilados fueron organizados en una base de datos y se procesaron por medio el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS), versión 21, con el cual se ejecutó un tratamiento estadístico de tipo descriptivo, expresándose los datos mediante frecuencias absolutas, frecuencias relativas, medidas de tendencia central (medias) y de dispersión (desviación estándar); mientras que para realizar la comparación de los resultados obtenidos entre los dos grupos evaluados, así como entre la medición inicial y la medición post-prueba, se utilizaron las prueba de Chi cuadrado para los datos cualitativos y la prueba de la T de Student para los datos cuantitativos.

RESULTADOS

Se evaluaron las características demográficas de la población evidenciándose que la edad promedio de las pacientes en el grupo con TH fue de 58,66 años con edades entre 54 y 64 años y en el grupo control fue la edad promedio de 58,16 años con edades entre 53 y 64 años; el tiempo de la menopausia en años mostró que el promedio en años fue de 7,86 años en el grupo con TH y en el grupo control de 7,24 años y el número de parejas en el grupo con TH fue en promedio 2 parejas así como en el grupo control. Estos resultados demuestran que al comparar estos parámetros no hay diferencias significativas en ambas muestras (Tabla 1).

TABLA 1
Caracterización de las pacientes postmenopáusicas

Análisis Frecuencial	Grupo A (DRSP/E2) Media ± DE	Grupo B (Placebo) Media ± DE	p
Edad	58,66 ± 4,90	58,16 ± 5,55	0,761
Edad de Menopausia	50,87 ± 1,77	50,96 ± 1,72	0,761
Tiempo de la Menopausia	7,86 ± 4,12	7,24 ± 4,51	0,557
Número de parejas	2,00 ± 0,93	1,86 ± 0,85	0,367

T de Student con una $p < 0,05$ de significancia estadística,

La evaluación de las características generales de la población (Tabla 2), evidencian que el estado civil en ambos grupos predominó más frecuentemente la opción concubina con el 40% en el grupo con TH y 50% en el grupo control; la procedencia en ambos grupos más frecuentemente fue la urbana con el 83,3% igual en ambos grupos. El nivel socioeconómico según la escala de Graffar se ubicó en el nivel II en el con TH el 63,3% y en el grupo control el 76,7%; la evaluación nutricional evidenció que la dieta hipercalórica fue la que predominó en ambos grupos en el 73,3 en el grupo con TH y 76,7% en el grupo control. Se observó que no existen diferencias significativas al comparar ambos grupos en las diferentes características con $p > 0,05$.

TABLA 2
Características Generales de las pacientes postmenopáusicas

Análisis Frecuencial	Grupo A (DRSP/E2)		Grupo B (Placebo)		p
	n	%	n	%	
Estado Civil					
Casada	20	33,3	20	33,3	0,062
Soltera	10	16,7	6	10,0	
Concubina	24	40,0	30	50,0	
Procedencia					
Urbana	50	83,3	50	83,3	0,121
Rural	10	16,7	10	16,7	
Nivel socioeconómico					
GRAFFAR I	2	3,33	2	3,3	0,528
GRAFFAR II	38	63,3	46	76,7	
GRAFFAR III	20	33,3	12	20,0	
Nutrición					
Dieta Balanceada	14	23,3	14	23,3	0,814
Dieta Hipercalórica	44	73,3	44	76,7	
Dieta Vegetariana	4	3,33	2	3,33	
Hábitos					
Tabaco	22	26,7	18	30,0	0,039
Café	40	66,7	36	60,0	0,121
Sedentarismo	44	73,3	40	66,7	0,409
Antecedentes					
Historia familiar de Enfermedad Coronaria precoz	16	26,7	14	23,3	0,610
Historia familiar de Diabetes Mellitus	16	26,7	16	30,0	0,100

Chi cuadrado con una significancia estadística de $p < 0,05$,

La evaluación del sedentarismo y el hábito caféico estuvo presente en los grupos en similar proporción desde el punto de vista porcentual sin relación de dependencia y sin modificaciones estadísticamente significativas, a diferencia del tabaquismo donde si hubo cambios en la distribución de la muestra observándose mas porcentaje de pacientes con el habito en el grupo con TH que en el grupo control. La presencia de antecedentes familiares de enfermedad coronaria precoz y diabetes mellitus estuvo ausente en

el mayor porcentaje en ambos grupos de pacientes, evidenciando cambios en ambos grupos no significativos en relación a la proporción en la muestra de ambos grupos.

La evaluación de los componentes del síndrome metabólico se detalla en la Tabla 3, en ella se evidencia que los niveles de triglicéridos en ambos grupos estaban en promedio en valores iguales o menores a 150mg/dL, sin embargo en el grupo con TH se observaron cambios estadísticos significativos posteriores al tratamiento con una P 0,000; así mismo se observó que los valores de HDL-C estaban dentro de límites normales antes de la intervención en el estudio, y se observa que no hubo cambios significativos antes y después del tratamiento en ambos grupos. En cuanto a la glicemia en ambos grupos estuvo dentro de límites normales antes de la intervención sin embargo mostró reducción de los valores después del tratamiento mostrándose en cambios estadísticamente significativos con $p = 0,000$.

TABLA 3
Componentes del Síndrome Metabólico antes y después
del tratamiento en las pacientes postmenopáusicas

Análisis Frecuencial	Grupo A (DRSP/E2)			Grupo B (Placebo)		
	Pre-Tx	Post-Tx	p	Pre-Tx	Post-Tx	p
Triglicéridos	150,86 ± 50,94	133,43 ± 43,85	0,000	140,83 ± 48,06	137,56 ± 41,28	0,180
HDL-C	50,50 ± 13,98	47,70 ± 15,46	0,097	54,00 ± 15,97	50,76 ± 15,66	0,085
Glicemia basal	102,39 ± 18,80	92,76 ± 13,07	0,000	103,49 ± 17,56	98,04 ± 15,70	0,000
Circunferencia Abdominal	120,10 ± 14,73	110,10 ± 14,00	0,000	116,60 ± 12,62	117,20 ± 12,81	0,437
TA Sistólica	142,18 ± 15,48	134,86 ± 10,23	0,000	135,46 ± 14,02	138,03 ± 14,46	0,160
TA Diastólica	84,50 ± 7,00	80,00 ± 4,05	0,000	83,43 ± 7,09	86,16 ± 8,29	0,013

Comparación de medias por *T de Student* con una $p < 0,05$,

La circunferencia abdominal si estuvo alterada por encima del valor normal en ambos grupos antes de la intervención y posterior a la misma se observó una reducción significativa estadísticamente con $p=0,000$ en el grupo tratado con TH y en el grupo control no hubo modificaciones importantes. Los valores de la tensión arterial correspondientes al grupo que recibió la TH presentó una reducción significativa ($p < 0,001$) tanto en los valores de la presión sistólica como en la diastólica; mientras que en el grupo que recibió el placebo presentó un aumento significativo ($p < 0,05$) en la presión arterial diastólica.

En la Tabla 4, se muestra los diagnósticos del SM y de sus componentes antes de instaurar el tratamiento en ambos grupos y posterior al mismo; evidenciándose que en ambos grupos había una alta prevalencia tanto del SM como de sus parámetros definitorios al inicio del estudio, con una reducción altamente significativa ($p < 0,001$) en el grupo que recibió la TH; mientras que en el grupo tratado con un placebo no se presentaron cambios en la prevalencia de esta alteración. En cuanto a los parámetros que lo definían en el grupo de DRSP/E2 hubo una reducción significativa de la glicemia basal alterada ($p < 0,001$) y no significativa de la prevalencia de hipertensión arterial; en tanto que en el otro grupo sólo se observó una disminución significativa ($p < 0,001$) en la frecuencia de mujeres que presentaron una glicemia basal alterada luego del tratamiento.

TABLA 4
Diagnóstico del Síndrome Metabólico y sus componentes
antes y después del tratamiento en pacientes postmenopáusicas

Análisis Frecuencial	Grupo A (DRSP/E2)			Grupo B (Placebo)		
	Media \pm DE			Media \pm DE		
	n(%) Pre-Tx	n(%) Post-Tx	P	n(%) Pre-Tx	n(%) Post-Tx	P
Hipertrigliceridemia	40 (66,7)	30 (50,0)	0,505	26 (43,3)	26 (43,3)	----
Déficit de HDL-C	40 (66,7)	30 (50,0)	0,505	32 (53,3)	30 (50)	0,855
Glicemia basal alterada	25 (41,7)	6 (10,0)	0,000	30 (50,0)	16 (26,7)	0,014
Obesidad central	59 (98,3)	58 (96,7)	0,558	58 (96,7)	60 (100)	0,475
Hipertensión Arterial	40 (66,7)	32 (53,3)	0,192	38 (63,3)	40 (66,7)	0,848
Síndrome metabólico	32 (53,3)	13 (21,7)	0,000	29 (48,3)	29 (48,3)	----

Chi cuadrado para relacionar variables cualitativas con una $p < 0,05$.

---- No se puede calcular por tener un valor constante.

En la Tabla 5, se hizo el cálculo de la estimación del riesgo antes de iniciar el tratamiento evidenció que ambos grupos presentaban una alta prevalencia de SM, 53,3% y 48,3% para el grupo que recibiría DRSP/E2 o un placebo, respectivamente; sin embargo el riesgo no era significativo (OR=1.22; IC95%= 0.59-2.50; P=0.124). Luego de 6 meses de recibir el tratamiento, el grupo que recibió la TH evaluada presentó una disminución de la prevalencia del SM (21,7%); mientras que en el grupo que recibió el placebo no hubo cambios en la presencia de esta afección, este resultado se tradujo en una reducción significativa del riesgo de presentar SM luego de 6 meses de tratamiento con DRSP/E2 (OR= 0.29; ic95%= 0.13-0.65; p=0.001).

TABLA 5
Estimación del riesgo de Síndrome Metabólico en pacientes postmenopáusicas

Factor de riesgo	Inicial				Post-tratamiento			
	Grupo A (DRSP/E2) n(%)	Grupo B (Placebo) n(%)	OR (IC 95%)	P	Grupo A (DRSP/E2) n(%)	Grupo B (Placebo) n(%)	OR (IC 95%)	P
Con síndrome metabólico	32 (53.3)	29 (48.3)	1.22 (0.59-2.50)	0.124	13 (21.7)	29 (48.3)	0.29 (0.13-0.65)	0.001
Sin síndrome metabólico	28 (46.7)	31 (51.7)			47 (78.3)	31 (51.7)		

Chi cuadrado con una significancia estadística de $p < 0,05$.

DISCUSIÓN

El SM, un conjunto de factores de riesgo cardiovascular que incluyen la obesidad, la dislipidemia aterogénica, hipertensión y resistencia a la insulina, aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares y diabetes; principales causas de morbi-mortalidad en la mujer⁽²⁰⁻²²⁾. Debido al aumento en la prevalencia del SM en la población femenina durante la etapa del climaterio y menopausia, aunado a su repercusión en esta etapa de la vida secundario a los cambios hormonales y su efecto en el metabolismo de las pacientes, con un incremento en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular, es fundamental el conocimiento de los factores de riesgo, así como el impacto que provocan la TH para la prevención y el manejo oportuno en este grupo de pacientes⁽²⁰⁾.

Por lo cual se pretendió investigar los efectos de la TH combinada (DRSP/E2) sobre los parámetros del SM en mujeres postmenopáusicas, encontrándose que al compararlo con un placebo esta combinación reducía de forma significativa la mayoría de los componentes de este síndrome, salvo para el déficit de las lipoproteínas de alta densidad; los cuales se evaluaron con base a los criterios definitorios del SM propuestos por el ATP III⁽¹⁸⁾.

En términos generales, pudo verse una alta prevalencia del SM en las mujeres postmenopáusicas, tanto en el grupo tratado con DRSP/E2 como en el que recibió placebo. Sin embargo, Figuereido *et al.*⁽²³⁾, se señala que la relación entre el SM y la Menopausia sigue siendo controversial, independiente que la Menopausia sea un factor de riesgo aislado para el desarrollo del SM, cualquier aumento en su prevalencia conducirá a un aumento de efectos adversos, sobre todo, enfermedad cardiovascular; al respecto encuentran una prevalencia de 44,4% en las mujeres postmenopáusicas comparado a un 24% en las climatéricas (OR= 2,52; IC95%=1,56 - 4,07).

Esta prevalencia de SM en la población de mujeres postmenopáusicas coincide con lo reportado por otras investigaciones. Heidari *et al.*⁽²⁴⁾, determinaron que la presencia del SM se incrementaba de un 44,9% en el climaterio a un 57,9% y 64,3% en la postmenopausia temprana y tardía, respectivamente ($p < 0,05$); mientras que otros autores⁽²⁵⁻²⁸⁾ reportaron una prevalencia entre 35,54% a 45%.

El aumento de peso es un hallazgo sustancial en mujeres después de la menopausia, lo cual genera una mayor prevalencia del SM en mujeres posmenopáusicas⁽²⁹⁾; los resultados obtenidos en esta serie de menopáusicas demostraron que la TH combinada con DRSP/E2 mejoró significativamente la circunferencia abdominal ($p < 0,001$). Estos resultados coinciden con los reportados por otros autores⁽¹⁵⁾, quienes señalaron que la combinación DRSP/E2 previene el aumento de peso, puesto que la DRSP es un progestágeno antagonista del receptor de aldosterona, por lo que esta progestina es capaz de prevenir la retención de líquidos y evita el aumento de peso.

Asimismo, Gambacciani *et al.*⁽²⁷⁾, reportaron que la circunferencia de cintura disminuyó significativamente después del tratamiento con DRSP/E2 ($p < 0,001$); aunque el Índice de masa corporal se mantuvo sin cambios. Al respecto, Foidart y Faustmann⁽¹⁴⁾, señalan una pérdida de peso estadísticamente significativa de -1,5 kg a las 6 y 12 meses en mujeres postmenopáusicas que reciben DRSP/E2 frente a placebo ($p < 0,001$); mientras que en las mujeres que recibieron sólo E2 se observó que aumentaban de peso ($p < 0,0125$).

Importa destacar que la disposición de la masa grasa, particularmente la masa grasa central, también es responsable de un incremento en las adipocitocinas circulantes, lo cual tiene implicaciones para la resistencia a la insulina y la enfermedad cardiovascular⁽²⁹⁾. En otra investigación⁽³⁰⁾ se determinó que la presencia de un IMC $> 30 \text{ Kg/m}^2$, HTA o diagnóstico de Diabetes Mellitus, aumentaban el riesgo de presentar SM, con un OR (IC95%) de 7,52 (3,58 - 5,92), 11,3 (5,29 - 24,30), y 6,64 (0,87 - 58,61), respectivamente.

La insulinoresistencia es un importante componente del SM y considerado un factor de riesgo cardiovascular importante⁽²¹⁾; no obstante, a pesar de que los criterios definitorios de este síndrome señalados

por el ATP III NCEP⁽¹⁸⁾, utilizados en esta investigación, considera solamente el hecho de presentar una glicemia basal alterada; encontrándose una reducción significativa ($p < 0,001$) de este parámetro luego del tratamiento tanto con la combinación DRSP/E2 como con el placebo. Con relación a este componente del SM, Gambacciani *et al.*⁽²⁷⁾ consiguieron disminuciones significativas tanto de los valores de insulina en sangre como en la resistencia a la insulina ($p < 0,001$) después del tratamiento con DRSP/E2; sin embargo, otros investigadores han encontrado que el tratamiento con DRSP/E2 no mostró ningún efecto negativo sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, actuando de un modo neutral sobre la sensibilidad a la insulina⁽³¹⁾.

Respecto a los efectos benéficos de la terapia hormonal en el metabolismo de los lípidos se ha señalado que ocurren en mujeres posmenopáusicas con y sin síndrome metabólico, aunque los cambios en estas últimas son mínimos⁽³¹⁾; no obstante, Aedo *et al.*⁽³²⁾, recomiendan elegir la modalidad de la TH sustitutiva con baja dosis de estrógeno oral, por no afectar el perfil lipídico. Los resultados alcanzados en esta serie con la TH combinada, denotan una disminución significativa tanto en la elevación de los triglicéridos como en el colesterol LDL, ambos parámetros que definen al SM, luego del tratamiento con DRSP/E2. Este resultado coincide con otra investigación⁽³¹⁾ que señala que el tratamiento con DRSP/E2 induce cambios favorables en el perfil lipídico, encontrándose luego de 3 y 6 meses de tratamiento una disminución significativa en los niveles totales de colesterol; sin embargo, no encontraron cambios en las concentraciones de triglicéridos.

Existen evidencias que soportan los beneficios cardiovasculares de la TH DRSP/E2, sobretodo en la mejora en la presión arterial⁽³³⁾; los efectos antihipertensivos y ahorradores del potasio de la DRSP pueden conducir a un efecto beneficioso cardiovascular en la población de postmenopáusicas en relación con otras progestinas⁽³⁵⁾; esto se evidenció en esta serie al encontrarse una reducción significativa en la presión arterial al comparar la combinación DRSP/E2 respecto a un placebo ($p < 0,05$). Estos resultados coinciden con los encontrados por White *et al.*⁽³⁴⁾, quienes reportaron reducciones significativas en el monitoreo de la presión arterial sistólica en 24 horas con dosis de 2 mg de DRSP en combinación con el 17-beta-estradiol; asimismo, Gambacciani *et al.*⁽²⁷⁾, determinaron que después del tratamiento con DRSP/E2 se evidenció una disminución significativa en la presión arterial sistólica ($p < 0,001$); sobre todo en las mujeres que tenían de base una presión arterial sistólica entre 130-139 mm Hg ($p < 0,05$).

Otros estudios han encontrado que el tratamiento con DRSP/E2 induce una reducción significativa de la presión arterial sistólica en la mañana en mujeres post-menopáusicas; siendo las reducciones de la presión arterial sistólica en la mañana mayor al aumentar la dosis⁽¹³⁾; asimismo se determinó una reducción significativamente tanto la presión arterial sistólica medida por método clínico ($p < 0,001$) o con monitoreo ambulatorio de 24 horas ($< 0,05$) en las mujeres postmenopáusicas con hipertensión sistólica estadio 1, sin cambios significativos en la homeostasis del potasio⁽³⁴⁾.

Los resultados encontrados tanto en esta serie como en otras investigaciones, hacen pensar que la TH combinada con DRSP/E2 puede influir positivamente en los factores de riesgo cardiovascular en las mujeres postmenopáusicas^(31,35,36); este tipo de TH combinada no parece alterar los marcadores de riesgo cardiovascular y cerebrovascular; no evidenciándose diferencias significativas en el monitoreo de la presión arterial de 24 horas⁽³⁵⁾. En cuanto a la presencia de efectos adversos, solo 2 pacientes del grupo control refirieron presentar sangrado genital tipo "spotting" y 1 paciente refirió mastodinia; en este sentido Lee *et al.*⁽²⁸⁾, encontraron que la TH combinada con DRSP/E2 era eficaz y segura en el tratamiento de los síntomas menopáusicos sin efectos adversos de severa intensidad.

Si bien el tipo y diseño de la investigación, cuasi experimental presenta algunas limitaciones para efectuar un análisis de causa-efecto directo puesto que no considera un control riguroso para la selección y aleatorización de la muestra y no excluye otros efectos del proceso natural de envejecimiento que pueden influir tanto en la experiencia de los síntomas como en los parámetros del SM, los resultados del trabajo informa el evidente beneficio de la TH combinada con DRSP/E2 sobre los componentes del SM en

las mujeres posmenopáusicas. De igual forma, el estudio tiene limitaciones para que los resultados sean generalizables, puesto que se hizo un muestreo intencionado y el tamaño de los grupos evaluados fue algo estrecho.

CONCLUSIÓN

La TH con la combinación DRSP/E2 a dosis de 2mg y 1 mg, respectivamente, demostró ser eficaz luego de 6 meses de tratamiento para el control de los parámetros que definen al SM; con muy pocos y leves efectos indeseados, en la población de mujeres postmenopáusicas atendidas en la consulta de Menopausia del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital “Dr. Manuel Noriega Trigo”.

REFERENCIAS

- 1- U.S. Bureau of the Census. International Data Base [Documento en línea]. 2011; Disponible en: <http://www.census.gov/population/international/data/idb/informationGateway.php> Fecha de consulta: 27 de Septiembre de 2011.
- 2- Álvarez R, Martín E, Bordonos M. Conocimiento y actitud sobre el climaterio en mujeres entre 40 y 50 años. *Rev Venez Obstet Ginecol.* 2008; 68(1): 32-40.
- 3- Gelfand MM, Moreau Mi, Ayotte NJ, Hilditch JR, Wong BA, Lau CY. Clinical assessment and quality of life of postmenopausal women treated with a new intermittent progestogen combination hormone replacement therapy: a placebo-controlled study. *Menopause.* 2003; 10(1): 29-36.
- 4- Batukan C, Muderris I, Ozcelik B, Orturz A. Comparison of two oral contraceptives containing either drospirenone or cyproterone acetate in the treatment of hirsutisms. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23(1): 38-44.
- 5- Rosano GMC, Vitale C, Fini M. Aspectos cardiovasculares de la terapia de reemplazo hormonal en la menopausia. *Rev del climaterio.* 2010; 13 (74): 85-92.
- 6- Zárate A, Saucedo R, Basurto L, Martínez C. La enfermedad cardiovascular como amenaza actual para la mujer adulta mayor. La relación con los estrógenos. *Ginecol Obstet Mex.* 2007; 75(5): 286-292.
- 7- Morato L, Malacara J. Condiciones metabólicas y hormonales en la menopausia. *Rev Endocrinol Nutr.* 2006; 14(3): 149-155.
- 8- Lobo R. Síndrome metabólico en el síndrome de ovario poliquístico. En: Moran C. (Ed). *Conceptos actuales en hiperandrogenismo, síndrome de ovario poliquístico y resistencia a la insulina.* *Rev Endocrinol Nutr.* 2006; 14(1): 25-32.
- 9- Díaz L. Ausencia de asociación entre síndrome metabólico y síntomas depresivos en adultos colombianos. *Rev Méd Chil.* 2007; 135(1): 990-996.
- 10- Velázquez EM. Prevención cardiovascular en la mujer postmenopáusicas. Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2009; 7(2): 3-16.
- 11- Ministerio del poder popular para la Salud. Anuario de Mortalidad 2011. [Documento en línea] 2012. Disponible en: http://www.mpps.gob.ve./index.php?option=com_content&view=article&id=577&Itemid=692. Fecha de recuperación: 12 de Agosto de 2013.
- 12- Schwarz S, Völzke H, Alte D, Schwahn C, Grabe HJ, Hoffmann W, et al. Menopause and determinants of quality of life in women at midlife and beyond: the study of health in Pomerania (SHIP). *Menopause.* 2007; 14(1): 123-134.
- 13- White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new hormone therapy, drospirenone and 17-beta-estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension.* 2006; 48(2): 246-53.
- 14- Foidart JM, Faustmann T. Advances in hormone replacement therapy: weight benefits of drospirenone, a 17alpha-spirolactone-derived progestogen. *Gynecol Endocrinol.* 2007; 23(12): 692-699.
- 15- Sitruk-Ware R, Nath A. The use of newer progestins for contraception. *Contraception.* 2010; 82(5): 410-417.

- 16- Guido M, Romualdi D, Giuliani M, Suriano R, Selvaggi L, Apa R, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89: 2817–2823
- 17- Preston RA, White WB, Pitt B, Bakris G, Norris PM, Hanes V. Effects of drospirenone/17-beta estradiol on blood pressure and potassium balance in hypertensive postmenopausal women. *Am J Hypertens.* 2005; 18(6): 797-804.
- 18- National Cholesterol Education Program (NCEP). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA.* 2001; 285(3): 2486-97.
- 19- Lean M, Han T, Morrison N. Waist circumference indicates the need for weight management. *British Medical Journal.* 2005; 311(2): 158-61.
- 20- Tabares MK, Velásquez B, Aguilera JR. Implicaciones del síndrome metabólico durante el climaterio. *Rev Col Salud Libre.* 2010; 5(2): 150–166.
- 21- Chu MC, Cushman M, Solomon R, Lobo RA. Metabolic syndrome in postmenopausal women: The influence of oral or transdermal estradiol on inflammation and coagulation markers. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 199(11): 526.e1-526.e7.
- 22- Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The Metabolic Syndrome in Women. *Cardiology in Review.* 2006; 14: 286–291.
- 23- Figueiredo JA, Durans E, Barbosa JB, de Flores F, Cardoso GR, da Silva VJ, de Abreu RV. Síndrome Metabólica e Menopausa: Estudo Transversal em Ambulatório de Ginecologia. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95(3): 339–345.
- 24- Heidari R, Sadeghi M, Talaei M, Rabiei K, Mohammadifard N, Sarrafzadegan N. Metabolic syndrome in menopausal transition: Isfahan Healthy Heart Program, a population based study. *Diabetology & Metabolic Syndrome.* 2010; 2(1): 59.
- 25- Onatra W, García C, Gamboa C, Sánchez J, Castro J. Prevalencia del Síndrome Metabólico en mujeres posmenopáusicas en dos centros clínicos de Bogotá. *Revista U.D.C.A. Actualidad & Divulgación Científica.* 2006; 9(1): 43–53.
- 26- Aguilar Z, García L. Tamiz para el síndrome metabólico en la perimenopausia. *Ginecol Obstet Mex.* 2009; 77(3): 123–127.
- 27- Gambacciani M, Rosano G, Cappagli B, Pepe A, Vitale C, Genazzani AR. Clinical and metabolic effects of drospirenone-estradiol in menopausal women: a prospective study. *Climacteric.* 2011; 14(1): 18–24.
- 28- Lee BS, Kang BM, Yoon BK, Choi H, Park HM, Kim JG. Efficacy and tolerability of estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg in postmenopausal Korean women: a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Maturitas.* 2007; 57(4): 361-369.
- 29- Lobo RA. Síndrome metabólico después de la menopausia y el papel de las hormonas. *Rev del climaterio.* 2009; 13(73): 1–10.
- 30- Sánchez F, Jaramillo N, Vanegas A, Echeverri JG, León C, Echavarría E, et al. Prevalencia y comportamiento de los factores de riesgo del síndrome metabólico según los diferentes intervalos de edad, en una población femenina del área de influencia de la Clínica Las Américas, en Medellín – Colombia. *Rev Col Cardiología.* 2008; 15(3): 102–110.
- 31- Villa P, Suriano R, Ricciardi L, Tagliaferri V, De Cicco S, De Francis P, et al. Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycoinsulinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2011; 95(1): 158–163.
- 32- Aedo S, Porcile A, Laiz D, Urzúa F. Implicancias de diferentes modalidades de THR oral en los componentes del síndrome metabólico en las mujeres en climaterio del Servicio de Salud Metropolitano Oriente (Santiago de Chile). *Rev Obstet Ginecol. - Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse.* 2006; 1(1): 23–29.
- 33- Boldo A, White WB. Blood Pressure Effects of the Oral Contraceptive and Postmenopausal Hormone Therapies. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2011; 40: 419–432.

- 34- White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive Effects of Drospirenone With 17-Estradiol, a Novel Hormone Treatment in Postmenopausal Women With Stage 1 Hypertension. *Circulation*. 2005; 112(13): 1979-1984.
- 35- Battaglia C, Cianciosi A, Mancini F, Persico N, Sisti G, Facchinetti F, Busacchi P. Angeliq versus Activelle in normotensive postmenopausal women: a prospective, randomized pilot study. *Menopause*. 2009; 16(4): 803-809.
- 36- Knuuti J, Kalliokoski R, Janatuinen T, Hannukainen J, Kalliokoski KK, Koskenvuo J, et al. Effect of Estradiol-Drospirenone Hormone Treatment on myocardial perfusion reserve in postmenopausal women with Angina Pectoris. *Am J Cardiol*. 2007; 99:1648–1652.

© Universidad Central de Venezuela, 2020
CC BY

INFORMACIÓN ADICIONAL

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Cómo citar: Donnino A, Urdaneta J, Sanabria C, Núñez J, Baabel N, Contreras A, et al. Efectos de la terapia hormonal con drospirenona / 17 β - estradiol sobre los parámetros del síndrome metabólico en posmenopáusicas. *Rev Digit Postgrado*. 2020; 9(2): e227. doi: 10.37910/RDP.2020.9.2.e227.