

# Efectos de la terapia hormonal con drospirenona/17 $\beta$ -estradiol sobre el control de los síntomas climatéricos

## Effects of hormone therapy with drospirenone/17 $\beta$ -estradiol on the control of climacteric symptoms

José Ramón Urdaneta Machado<sup>1,2</sup>, Ana Donnino<sup>2,3</sup>, Charles Sanabria Vera<sup>2,3,4</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar los efectos de la terapia de reemplazo hormonal (TRH), Drospírenona (DRSP) más 17 beta-estradiol (E2), en el control de los síntomas climatéricos en pacientes atendidas en la consulta de Ginecología del Hospital “Dr. Manuel Noriega Trigo”. **Pacientes y Métodos:** Se realizó una investigación comparativa y aplicada, con diseño cuasi experimental, de casos y controles a simple ciego, longitudinal prospectivo y de campo; con una muestra aleatoria sistemática de 120 mujeres separadas al azar para recibir bien sea la combinación DRSP/E2 (Grupo A) o un placebo (Grupo B). Se evaluaron los síntomas climatéricos mediante la entrevista clínica antes y posterior a 6 meses de haber recibido esta TH. **Resultados:** Se encontró una reducción significativa de los síntomas vasomotores, síntomas psicológicos

e incontinencia urinaria ( $p < 0.001$ ). En el grupo B sólo los síntomas vasomotores y psicológicos que mostraron una reducción significativa ( $p < 0,001$ ). **Conclusión:** DRSP/E2, a dosis de 2/1 mg, demostró ser eficaz luego de 6 meses de tratamiento para el control de los síntomas climatéricos; con pocos y leves efectos indeseados.

**Palabras clave:** Drospírenona, menopausia, síntomas climatéricos, terapia de reemplazo hormonal.

### SUMMARY

**Aim:** To assess the effects of hormone therapy (HRT), drospirenone (DRSP) plus 17  $\beta$ -estradiol (E2) on the climacteric symptoms control in patients treated at the gynecology consultation in the Hospital “Dr. Manuel Noriega Trigo”. **Patients and Methods:** We

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2024.132.4.13>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6972-1522><sup>1,2</sup>

ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-2061-3220><sup>2,3</sup>

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0831-0105><sup>3,4</sup>

Dr. en Ciencias Médicas<sup>1,2</sup>

E-mail: [doctorjrurum@hotmail.com](mailto:doctorjrurum@hotmail.com)

Dr. en Ciencias Médicas<sup>2,3</sup>

E-mail: [anadonni@yahoo.es](mailto:anadonni@yahoo.es)

Dr. en Ciencias Médicas<sup>2,3,4</sup>

E-mail: [chjsv@hotmail.com](mailto:chjsv@hotmail.com)

Recibido: 17 de septiembre 2024

Aceptado: 20 de octubre 2024

<sup>1</sup>Instituto de Anatomía Histología y Patología Universidad Austral de Chile.

<sup>2</sup>Doctor en Ciencias Médicas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.

<sup>3</sup>Hospital Dr. Manuel Noriega Trigo. Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS).

<sup>4</sup>Profesor Escuela de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia.

Autor correspondencia: Dr. José Ramón Urdaneta

Dirección electrónica: [doctorjrurum@hotmail.com](mailto:doctorjrurum@hotmail.com)

Dirección postal: Campus Isla Teja Universidad Austral de Chile

Edificio Anatomía Humana PB ofic S/n

performed comparative and applied research with quasi-experimental, case-control, single-masked, prospective, longitudinal, and field design, with a systematic random sample of 120 women separated to receive either the combination DRSP/E2 (Group A) or placebo (Group B). Clinical interviews assessed the climacteric symptoms before and after six months of receiving this HRT. **Result:** After treatment, DRSP/E2, when compared to placebo, was found to have a significant reduction in vasomotor symptoms, psychological symptoms, and urinary incontinence ( $p < 0.001$ ). In group B, only vasomotor and psychological symptoms were significantly reduced ( $p < 0.001$ ). **Conclusion:** DRSP/E2, at a dose of 2/1 mg respectively, proved effective after six months of treatment to control climacteric symptoms, with few and mild side effects.

**Keywords:** Drospirenone, menopause, climacteric symptoms, hormonal replacement therapy.

## INTRODUCCIÓN

Los síntomas derivados de la deficiencia estrogénica en la menopausia son muchos y variados, e incluyen calorones, sudoraciones, insomnio, dificultades con la concentración y memoria, cambios de humor, atrofia vaginal y a largo plazo tanto osteoporosis como aumento de la morbilidad cardiovascular (1,2). La terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la menopausia es una intervención que tiene como propósito mejorar la calidad de vida y prevenir determinadas patologías a largo plazo (3); por tanto, el manejo correcto de los síntomas vasomotores durante la menopausia con TRH ha permitido impactar de manera positiva sobre estos desenlaces, puesto que no solo mejora la calidad de vida sino también ha demostrado reducir las complicaciones propias de esta etapa de la vida (4).

A pesar de las controversias sobre su uso, la TRH se considera el estándar de oro tanto para el tratamiento de los síntomas menopáusicos como para la prevención de la osteoporosis (5,6). En esta línea, la formulación con Drospirenona (DRSP) y 17- $\beta$ -estradiol (E2) se utiliza para tratar los síntomas climatéricos y prevenir la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas; se presenta en Europa como una preparación combinada con 2 mg de DRSP y 1 mg de E2 indicada para la prevención de la osteoporosis,

mientras que los Estados Unidos de América están disponibles formulaciones con dosis menores de DRSP 0,5 mg/E2 1 mg y DRSP 0,5 mg/E2 0,5 mg, las cuales están aprobadas para el control de los síntomas vasomotores y la atrofia vulvar y vaginal posmenopáusica (7).

La DRSP es un progestágeno derivado de la 17-alfa-espirolactona con algunas similitudes con la espironolactona y un perfil farmacológico más estrechamente relacionado con la progesterona endógena que el de cualquier otro progestágeno sintético, especialmente en términos de sus efectos antimineralocorticoides y antiandrogénicos (8); el fármaco tiene efecto natriurético como resultado de su actividad antimineralocorticoide y contrabalancea los efectos de retención de sal y agua de los estrógenos (9). La terapia combinada de DRSP/E2 (2/1 mg) ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de los síntomas climatéricos, protección contra la hiperplasia endometrial, beneficios sobre la función endotelial y representa una terapia adecuada para mujeres menopáusicas hiperinsulinémicas (10); al respecto, un estudio reciente ha determinado que la terapia sustitutiva en menopáusicas saludables con esta formulación disminuye significativamente los picos de insulina y logra mantener los niveles de glucosa dentro del rango normal (11).

Asimismo, diversas investigaciones (12-16) han demostrado varias ventajas sobre el uso de la TRH con DRSP, tales como que no altera el peso, la circunferencia abdominal o el índice cintura/cadera, mejora el vértigo y el Síndrome de Meniere, previene la osteoporosis posmenopáusica, y presenta efectos beneficiosos sobre las cifras de presión arterial sistólica y diastólica con reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres menopáusicas tempranas con hipertensión en etapa 1; mejorando significativamente los parámetros vasculares y podría conferirle, adicionalmente, protección cardiovascular en mujeres normotensas posmenopáusicas tempranas. Así pues, la combinación de E2/DRSP ha demostrado ser una terapia adecuada para mujeres menopáusicas, incluyendo pacientes hiperinsulinémicas e hipertensas de grado I con síntomas típicos y peso normal (17).

Por todo lo antes expuesto, se diseñó la presente investigación con la finalidad de

evaluar los efectos de la DRSP más E2 sobre el control de los síntomas climatéricos en pacientes atendidas en la consulta ginecológica del Hospital “Dr. Manuel Noriega Trigo”, del Estado Zulia, Venezuela.

## MÉTODOS

Se efectuó una investigación comparativa con diseño prospectivo, cuasi experimental, de casos y controles a simple ciego, 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 TRH, 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 (concentración sérica de Hormona Foliculoestimulante mayor a 40 mUI/L y/o ausencia de menstruaciones por más de 12 meses), edad comprendida entre los 45 y 55 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 TRH, Tibolona o SERMS en los últimos 6 meses.

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 se contó con la aprobación del Comité de Bioética de la institución ámbito del estudio (Comunicación interna No. 145).

Seguidamente, se realizó una consulta ginecológica integral, en la cual 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 exfumadora 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.

En cuanto a los síntomas climatéricos se diseñó un cuestionario «ad hoc» para su evaluación, el cual contó con preguntas dirigidas a establecer la presencia de síntomas vasomotores (calorones y sudoración), genitourinarios (disfunción sexual, sequedad vaginal, incontinencia urinaria) y psicológicos (irritabilidad, cambios de humor, trastornos del sueño). El cuestionario en cuestión constaba de tres secciones dirigidas a indagar sobre la presencia o ausencia de síntomas vasomotores, psicológicos y síntomas genitoruinaros, incluyendo la sintomatología de salud sexual; para ello, el cuestionario disponía de listas de cotejo para establecer la presencia o ausencia de la sintomatología. Cabe destacar que se trató de un instrumento validado, a través del juicio de cinco expertos, quienes procedieron a realizar una valoración del contenido y forma del cuestionario, verificando que los ítems evaluados respondieran a los objetivos propuestos; asimismo, dadas las características del instrumento diseñado no ameritó aplicarle

pruebas estadísticas para determinar su grado de confiabilidad.

Las pacientes incluidas fueron separadas en dos grupos para recibir una dosis diaria de la combinación DRSP/E2 (2 mg/1 mg; Angeliq®, Bayer Schering Pharma Akteingesellschaft, Alemania) o un placebo; 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 contenido de 30 cápsulas 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 encontrados se recopilaron en una base de datos y mediante el Paquete Estadístico

para Ciencias Sociales (SPSS); se ejecutó un tratamiento estadístico descriptivo, expresándose los datos mediante frecuencias absolutas y relativas (porcentajes), medidas de tendencia central (medias) y de dispersión (desviación estándar). Para realizar la comparación de estos resultados entre los dos grupos evaluados, así como entre la medición inicial y la medición post-prueba, se utilizaron la 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 de la población (Cuadro 1) evidenciándose que la edad promedio de las pacientes en el grupo con TRH fue de 48,66 años con edades entre 45 y 53 años y en el grupo control fue la edad promedio de 48,16 años con edades entre 45 y 54 años; en tanto que la edad de la menopausia en años fue en promedio de 46 años para ambos grupos. Estos resultados demuestran que al comparar estos parámetros no hay diferencias significativas en ambas muestras.

Cuadro 1  
Caracterización de las pacientes postmenopáusicas

<i>Análisis Frecuencial</i>	<i>Grupo A (DRSP/E2)</i> Media ± DE	<i>Grupo B (Placebo)</i> Media ± DE	<i>P</i>
Edad	48,66±2,90	48,16±2,55	0,761
Edad de Menopausia	46,87±1,77	46,96±1,72	0,761

T de Student con una  $P < 0,05$ , estadísticamente significativo.

Por su parte, la evaluación cualitativa de las características generales de la población (Cuadro 2), evidencia que el estado civil en ambos grupos predominó más frecuentemente la opción concubina con el 40 % en el grupo con TRH 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 la clase obrera (IV) en el grupo con la TRH 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 TRH y 76,7 % en el grupo control. Se observó que no existen diferencias significativas al comparar ambos grupos en las diferentes características con  $p > 0,05$ .

Cuadro 2

Características Generales de las pacientes postmenopáusicas

	<i>Análisis Frecuencial</i>	<i>Grupo A (DRSP/E2)</i>		<i>Grupo B (PLACEBO)</i>		<i>P</i>
		Fr	%	Fr	%	
<b>Estado civil</b>						
	Casada	20	33,3	20	33,3	
	Soltera	10	16,7	6	10,0	0,062
	Concubina	24	40,0	30	50,0	
	Divorciada	6	10,0	4	6,7	
<b>Procedencia</b>						
	Urbana	50	83,3	50	83,3	0,121
	Rural	10	16,7	10	16,7	
<b>Nivel socioeconómico (Graffar)</b>						
	Medio Bajo (III)	20	33,3	12	20,0	
	Obrero (IV)	38	63,3	46	76,7	0,528
	Marginal (V)	2	3,33	2	3,3	
<b>Nutrición</b>						
	Dieta Balanceada	14	23,3	14	23,3	
	Dieta Hipercalórica	44	73,3	44	76,7	0,814
	Dieta Vegetariana	4	3,33	2	3,33	
<b>Hábitos</b>						
	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
<b>Antecedentes</b>						
	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 cafeico 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 hábito en el grupo con TRH 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 con la proporción en la muestra de ambos grupos.

En el Cuadro 3, se puede apreciar la evaluación de los síntomas climatéricos antes y después del tratamiento tanto con la TRH combinada como con el placebo. Al evaluar los síntomas menopáusicos en ambos grupos se evidenció que la presencia de síntomas vasomotores como calorones se presentaron en el 50 % del grupo con TRH y en el 60 % en el grupo control mostrando cambios estadísticamente significativos entre ambos grupos antes y después del tratamiento. La sudoración estuvo más frecuentemente ausente en el 60 % antes del tratamiento y en el 100 % después del tratamiento en el grupo con TRH sin cambios significativos y en el grupo control en el 53,3 % antes del placebo y en el 66,7 % después del placebo en el grupo control, con una  $p = 0,002$

Cuadro 3

Síntomas Climatéricos antes y después del tratamiento en las pacientes postmenopáusicas

Análisis Frecuencial	Grupo A (DRSP/E2)				P	Grupo B (PLACEBO)				P
	Pre-Tx		Post-Tx			Pre-Tx		Post-Tx		
	Fr	%	Fr	%		Fr	%	Fr	%	
Síntomas Vasomotores										
Calorones										
Presentes	30	50,0	6	10,0	0,0001	36	60,0	14	23,3	0,0001
Ausentes	30	50,0	54	90,0		24	40,0	46	76,7	
Sudoración										
Presentes	28	46,7	0	0	0,0001	18	30,0	10	16,7	0,002
Ausentes	32	53,3	60	100		42	70,0	50	83,3	
Síntomas Genitourinarios y Sexuales										
Disfunción sexual										
Presentes	24	40,0	0	0	0,121	28	46,7	20	33,3	0,606
Ausentes	36	60,0	60	100		32	53,3	40	66,7	
Sequedad vaginal										
Presentes	34	56,7	0	0	0,302	24	40,0	28	46,7	0,121
Ausentes	26	43,3	60	100		36	60,0	32	53,3	
Incontinencia urinaria										
Presentes	14	23,3	0	0	0,0001	16	26,7	16	26,7	-----
Ausentes	46	76,7	60	100		44	73,3	44	73,3	
Síntomas Psicológicos										
Irritabilidad										
Presentes	14	23,3	2	3,3	0,0001	0	0	0	0	-----
Ausentes	46	76,7	58	96,7		60	100	60	100	
Cambios del humor										
Presentes	16	26,7	6	10,0	0,0001	10	16,7	2	3,3	0,000
Ausentes	44	73,3	54	90,0		50	83,3	58	96,7	
Trastornos del sueño										
Presentes	14	23,3	0	0	0,0001	6	10,0	6	10,0	-----
Ausentes	46	76,7	60	100		54	90,0	54	90,0	

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

Valores constantes no aplicó el estadístico.

lo que evidencia que hubo cambios significativos antes y después del placebo.

En cuanto a los síntomas genitourinarios también fueron evaluados y se observó que la disfunción sexual estuvo ausente en ambos grupos, no mostrando cambios estadísticos significativos. La sequedad vaginal estuvo presente en el 56,7 % en el grupo con TRH y posterior al tratamiento estuvieron ausentes en el 100 % de los casos y en el grupo control presentes antes del tratamiento en el 40 % de los casos y posterior al tratamiento aumentaron en el 46,7 %; asimismo no se observaron cambios estadísticos

en ambos grupos al comparar los resultados antes y después de la intervención. La incontinencia urinaria antes del tratamiento estuvo ausente más frecuentemente en el 76,7 % en el grupo con TRH y en el 73,3 % del control y posterior al tratamiento se observó que en el grupo con TRH en el 100 % estuvo ausente mientras que en el grupo control se mantuvo el mismo número de pacientes, mostrando cambios estadísticamente significativos en el grupo con TRH.

Los síntomas psicológicos evaluados fueron la irritabilidad, la cual mostró que en el grupo con TRH estuvo presente en el 23,3 % de los

casos y posterior al tratamiento solo en el 3,3 % con cambios estadísticamente significativos y en el grupo control estuvo ausente en el 100 % desde el inicio de la medición. Los cambios del humor se observaron en el 26,7 % antes del tratamiento en el grupo TRH y solo en el 10 % posterior al tratamiento con cambios estadísticamente significativos, en el grupo control solo se observaron en el 16,7 % antes de la intervención y en el 3,3 % posterior al placebo, sin embargo también hubo cambios estadísticamente significativos y finalmente los trastornos del sueño se observaron en el 23,3 % en el grupo con TRH antes del tratamiento y estuvieron ausentes en el 100 % de los casos posterior al mismo lo que implica cambios estadísticamente significativos en la muestra evaluada, y en el grupo control se mantienen los valores antes y después de la intervención en el total de la muestra de ese grupo evaluado, respectivamente.

## DISCUSIÓN

La TRH sigue siendo el tratamiento de elección y la más eficaz para los síntomas vasomotores y genitourinarios de la menopausia (18). El uso de 2 mg de DRSP con 1 mg de E2 como una TRH combinada, continua y de baja dosis induce un alivio significativo de los síntomas climatéricos; aunado a una acción positiva sobre el metabolismo, perfil lipídico y protección contra la hiperplasia endometrial (19).

En cuanto a la sintomatología menopáusica evaluada en esta investigación se determinó que luego de la TRH combinada con DRSP/E2 se redujeron de forma significativa los síntomas vasomotores (calorones y sudoración), la incontinencia urinaria y los síntomas psicológicos; sin embargo, en el grupo que recibió el placebo también hubo una reducción significativa tanto de los síntomas vasomotores como psicológicos; al respecto, en un estudio previo se determinó que la terapia combinada de E2/DRSP mostraba una eficacia similar sobre los síntomas climatéricos que formulaciones de E2 y noretisterona (19).

En este estudio esta combinación de 2 mg de DRSP con 1 mg de E2 mostró una reducción significativa de los calorones o bochornos y de la diaforesis; lo cual confirma la utilidad de

esta combinación para el control de los síntomas climatéricos reportada por otros autores (7,16,21-23). De igual forma, inclusive a dosis bajas de 1 mg, 0,5 mg y hasta de 0,25 mg de DRSP ha demostrado reducir significativamente la presencia de síntomas vasomotores (5,24-26); por otra parte, actualmente, se están realizando ensayos clínicos que examinan el potencial terapéutico de la combinación de DRSP con Estetrol (E4) para el control de los síntomas de la menopausia (27).

Investigaciones efectuadas con instrumentos estandarizados que miden algunos de los síntomas evaluados en este estudio han demostrado una efectiva reducción de la sintomatología climatérica; tal como lo demostró Li y col. (2) con el uso del índice de Kupperman en mujeres chinas que encontró mejoras significativas luego del mes, 3 y 6 meses de uso de esta TRH ( $20,57 \pm 6,52$  vs.  $16,37 \pm 5,19$ ;  $13,34 \pm 4,52$ ; y  $12,70 \pm 4,42$ , respectivamente). De igual forma, Gambacciani y col. (22), comprobaron que la combinación DRSP/E2 mejoraba significativamente tanto los síntomas vasomotores como aspectos generales de la calidad de vida, los síntomas somáticos, ansiedad/miedos, depresión, comportamiento sexual y los problemas del sueño evaluados por medio del instrumento *Menopause-specific Quality of Life* (MENQoL); asimismo, otros investigadores (28) encontraron una reducción significativa en la puntuación total de síntomas menopáusicos.

Igualmente, este estudio determinó que este tratamiento disminuía significativamente la ocurrencia de síntomas psicológicos como irritabilidad, cambios de humor y trastornos del sueño. Coincidiendo con este hallazgo, Gambacciani y col. (22) demostraron que luego de 12 meses de tratamiento con DRSP/E2 se reducía significativamente los síntomas como ansiedad o miedos, humor deprimido y trastornos del sueño evaluados a través del Women's Health Questionnaire (WHQ). Asimismo, en otro estudio (19), se encontró una mejoría altamente significativa de los trastornos del sueño, ansiedad y depresión (90,3 %, 88,0 % y 86,2 % de mejoría, respectivamente).

Respecto a síntomas genitourinarios como la sequedad vaginal, existe evidencia que indica que el tratamiento con DRSP disminuía significativamente el reporte de

este síntoma (20,23). En contraposición, los resultados obtenidos en esta serie si bien mostraban una reducción de la sequedad vaginal y las disfunciones sexuales, estos cambios no resultaron ser estadísticamente significativos. Asimismo, al contrario, Davison y col. (28) encontraron que con la utilización de DRSP/E2 (2/1 mg) incrementaban de forma significativa los indicadores que de la función sexual. Al respecto, Archer y col. (25) reportan una mejora significativa con el uso de la DRSP tanto en el pH vaginal como en el índice de maduración vaginal, lo cual se asocia con una mejoría de la atrofia vaginal y por consiguiente de los síntomas urogenitales.

En cuanto a la presencia de efectos adversos, solo 2 pacientes del grupo control refirieron presentar sangrado genital tipo “manchas” y un paciente refirió mastodinia; en este sentido, otras investigaciones (21) han encontrado que la TRH combinada con DRSP/E2 era eficaz y segura en el tratamiento de los síntomas menopáusicos, reportándose principalmente estos dos síntomas y pocos efectos adversos de severa intensidad, y observándose con mayor frecuencia en mujeres más jóvenes, con patologías concomitantes o con historia de TRH previa con otras formulaciones. Sin embargo, al igual que con otras terapias hormonales sustitutivas se debe de tener precaución, dado que en una reciente investigación (29) se determinó un incremento en el riesgo de presentar cáncer de mama con diversas formulaciones de TRH, el cual para el caso específico de EE/DRSP se ha establecido en 1,51 (IC95 % 1,38-1,66).

Como demuestran los resultados del presente estudio, la combinación DRSP/E2 demostró ser eficiente para el control de la sintomatología que acompaña a la menopausia, lo cual permite a quienes atienden servicios de salud y reproductiva contar con una alternativa segura para atender a las mujeres que transitan era etapa de la vida; hay que recordar que después de la menopausia la calidad de vida puede disminuir debido tanto a los síntomas molestos menopáusicos que la acompañan como los sofocos y sudores nocturnos, problemas para dormir, dolores musculares y articulares, ansiedad, depresión, baja lívido, sequedad vaginal y dispareunia; como a las afecciones crónicas relacionado con el envejecimiento (30). Sin embargo, 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 reducido; asimismo, si bien el tipo y diseño de la investigación, cuasi experimental presenta algunas dificultades 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.

## CONCLUSIONES

La TRH sustitutiva con la combinación DRSP/E2 demostró tener eficacia terapéutica para el control de los síntomas menopáusicos; con muy pocos y leves efectos indeseados. Asimismo, es recomendable que las mujeres durante la etapa del climaterio y/o menopausia reciban una atención médica particular destinada a evaluar su estado de salud, identificar oportunamente los factores de riesgo para las afecciones que más frecuentemente puedan presentarse durante etapa y alterarles su calidad de vida.

## Agradecimientos

El equipo de investigadores agradece a la Dirección Médica del Hospital IVSS Dr. Manuel Noriega Trigo y a la Jefatura del Servicio de Farmacia por sus buenos oficios para el aporte de los medicamentos utilizados para el desarrollo de esta investigación.

**Conflictos de intereses:** Ninguno

## REFERENCIAS

1. Donnino A, Urdaneta J, Sanabria C, Nuñez JR, Baabel N, Contreras A, et al. Efectos de la terapia hormonal con drospirenona/17 $\beta$ -estradiol sobre los parámetros del síndrome metabólico en posmenopáusicas. *Rev Digit Postgrado*. 2020;9(2): e227.
2. Li M, Wang A, Hu L, Song Z, Zhao Y, Sun Y, et al. Effects of estradiol-drospirenone on menopausal

- symptoms, lipids and bone turnover in Chinese women. *Climacteric*. 2015;18(2):214-218.
3. Urdaneta J, Baabel N, Guerra M, Contreras A, Fernandez M, Labarca L. Calidad de vida en posmenopáusicas tratadas con tibolona. *RedDigit. Postgrado*. 2017;6(1):11-27.
  4. Hurtado-Martínez L, Saldarriaga CI, Jaramillo LI, Hormaza MP. Riesgo cardiovascular durante la menopausia: una visión del cardiólogo y del ginecólogo. *Rev Colomb Cardiol*. 2022;29(1):7-15.
  5. Gerlinger C, Gude K, Schmelter T, Schaeffers M, Endrikat J. 0.5 vs. 1.0 mg estradiol in combination with drospirenone for the treatment of hot flushes. *Climacteric*. 2015;18(4):512-517.
  6. Guerra J, Urdaneta J, Villalobos I, Contreras A, García J, Baabel N, et al. Factores de riesgo para alteraciones de la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2015;80(5):385-393.
  - 7- Regidor PA, Mueller A, Mayr M. Pharmacological and metabolic effects of drospirenone as a progestin-only pill compared to combined formulations with estrogen. *Womens Health (Lond)*. 2023;19:17455057221147388.
  8. Foidart JM, Gemzell-Danielsson K, Kubba A, Douxfils J, Creinin MD, Gaspard U. The benefits of estetrol addition to drospirenone for contraception. *AJOG Glob Rep*. 2023;3(4):100266.
  9. Paoletti AM, Cagnacci A, Di Carlo C, Orrù MM, Neri M, D'Alterio MN, et al. Clinical effect of hormonal replacement therapy with estradiol associated with norethisterone or drospirenone. A prospective randomized placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol*. 2015;31(5):384-387.
  10. Đogo A, Stojanovic M, Ivovic M, Tancic-Gajic M, Marina LV, Citlucanin G, et al. Menopausal hyperinsulinism and hypertension - new approach. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(8):709-713.
  11. Depypere H, Dierickx A, Vandevelde F, Stanczyk F, Ottoy L, Delanghe J, et al. A randomized trial on the effect of oral combined estradiol and drospirenone on glucose and insulin metabolism in healthy menopausal women with a normal oral glucose tolerance test. *Maturitas*. 2020;138:36-41.
  12. Donnino A, Urdaneta J, Núñez-González J, Sanabria C, Baabel N, Valbuena G, et al. Efecto de la terapia hormonal combinada (drospírenona/17β -estradiol) sobre el peso corporal en posmenopáusicas. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2013;73(4):225-233.
  13. Grillo CM, Maiolino L, Rapisarda AMC, Caruso G, Palermo G, Caruso S. Effects of hormone therapy containing 2 mg drospirenone and 1 mg 17β-estradiol on postmenopausal exacerbation of Meniere's disease: Preliminary study. *Exp Ther Med*. 2021;22(4):1103.
  14. Baabel-Romero N, Urdaneta JR, Baabel-Zambrano N, Mejía R, Levy A. Densidad mineral ósea en posmenopáusicas tratadas con 17b -Estradiol/ Drospírenona. *Rev Estudiantil CEUS*. 2022;4(1):15-26.
  15. Đogo A, Dožić B, Vujović S, Srebro D, Dožić I. Effects of continuous-combined oral drospirenone-estradiol on blood pressure, body weight & lipid profile in early menopausal women. *Indian J Med Res*. 2021;154(6):857-865.
  16. Vitale C, Mammi C, Gambacciani M, Russo N, Spoletini I, Fini M, et al. Effect of hormone replacement therapy with the anti-mineralocorticoid progestin Drospirenone compared to tibolone on endothelial function and central haemodynamics in post-menopausal women. *Int J Cardiol*. 2017;227:217-221.
  17. Đogo A, Stojanovic M, Ivovic M, Tancic Gajic M, Marina LV, Citlucanin G, et al. Menopausal hyperinsulinism and hypertension - new approach. *Gynecol Endocrinol*. 2020;36(8):709.713.
  18. Parra M, Lagos N, Levancini M, Villarroel M, Pizarro E, Vanhauwaert P, et al. Menopausia y Terapia Hormonal de la Menopausia Las recomendaciones 2018 de la Unidad de Endocrinología Ginecológica de Clínica Alemana de Santiago - Sociedad Italiana de la Menopausia y la Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2018;83(5):527-550.
  19. Lim S, Kim YH, Lee KB, Lee JM. The influence of hormone therapy with drospirenone-estradiol on endometrioid type endometrial cancer patients. *J Gynecol Oncol*. 2018;29(5): e72.
  20. Hirschberg AL, Tani E, Brismar K, Lundström E. Effects of drospirenone and norethisterone acetate combined with estradiol on mammographic density and proliferation of breast epithelial cells-A prospective randomized trial. *Maturitas*. 2019;126:18-24.
  21. Park BR, Park HN, Jung JB, Lee ES, Kim JS, Choi GY, et al. Efficacy and safety of drospirenone 2 mg/17β-estradiol 1 mg hormone therapy in Korean postmenopausal women. *Obstet Gynecol Sci*. 2017;60(2):213-217.
  22. 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.
  23. Lin SQ, Sun LZ, Lin JF, Yang X, Zhang LJ, Qiao J, et al. Estradiol 1 mg and drospirenone 2 mg as hormone replacement therapy in postmenopausal Chinese women. *Climacteric*. 2011;14(4):472-481.
  24. Genazzani AR, Schmelter T, Schaeffers M, Gerlinger C, Gude K. One-year randomized study of the endometrial safety and bleeding pattern of 0.25 mg

- drospirenone/0.5 mg 17 $\beta$ -estradiol in postmenopausal women. *Climacteric*. 2013;16(4):490-498.
25. Archer DF, Schmelter T, Schaefers M, Gerlinger C, Gude K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the lowest effective dose of drospirenone with 17 $\beta$ -estradiol for moderate to severe vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause*. 2014;21(3):227-235.
  26. Sutter G, Schmelter T, Gude K, Schaefers M, Gerlinger C, Archer DF. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic evaluation of low-dose drospirenone with 17 $\beta$ -estradiol in postmenopausal women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause*. 2014;21(3):236-242.
  27. Gérard C, Arnal JF, Jost M, Douxfils J, Lenfant F, Fontaine C, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(2):121-137.
  28. Davison SL, Bell RJ, Robinson PJ, Jane F, Leech J, Maruff P, et al. Continuous-combined oral estradiol/drospirenone has no detrimental effect on cognitive performance and improves estrogen deficiency symptoms in early postmenopausal women: A randomized placebo-controlled trial. *Menopause*. 2013;20(10):1020-1026.
  29. Yuk JS. Relationship between menopausal hormone therapy and breast cancer: A nationwide population-based cohort study. *Int J Gynaecol Obstet*. 2024;166(2):735-744.
  30. Lambrinoudaki I, Armeni E, Goulis D, Bretz S, Ceausu I, Durmusoglu F, et al. Menopause, wellbeing and health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society. *Maturitas*. 2022;163:1-14.