

# Efecto de la terapia hormonal combinada (drospirenona / 17 $\beta$ -estradiol) sobre el peso corporal en posmenopáusicas

Drs. Ana Donnino<sup>1\*</sup>, José Urdaneta Machado<sup>2\*</sup>, José Núñez González<sup>3\*</sup>, Charles Sanabria<sup>3\*</sup>, Nasser Babel Zambrano<sup>3\*</sup>, Gustavo Valbuena<sup>3\*</sup>, Ana Ruíz<sup>2\*\*</sup>, Alfi Contreras Benítez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. <sup>2</sup>Universidad del Zulia. Facultad de Medicina, Escuela de Bioanálisis. Departamento de Morfopsiopatología. <sup>3</sup>Universidad del Zulia. Facultad de Medicina, Escuela de Medicina.

## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar los efectos de la terapia hormonal combinada (drospirenona / 17  $\beta$ -estradiol) versus un placebo sobre el peso corporal u otras variables antropométricas en pacientes posmenopáusicas asistidas en la consulta ginecológica del Hospital "Dr. Manuel Noriega Trigo", Estado Zulia, Venezuela.

**Métodos:** Estudio cuasi-experimental, de casos y controles, aleatorio, a simple ciego, en el cual participaron 120 mujeres posmenopáusicas, divididas en dos grupos para recibir una dosis diaria durante 6 meses de una terapia hormonal combinada (grupo A; drospirenona 2 mg/ 17  $\beta$ -estradiol 1 mg) o un placebo (grupo B). Se evaluaron tanto el peso corporal como el índice de masa corporal, circunferencia abdominal e índice de cintura cadera, antes y al final del tratamiento.

**Resultados:** Se evidenció que en el grupo que recibió la terapia hormonal hubo una reducción de alrededor de 3 kg en la media del peso corporal luego de 6 meses de tratamiento (79,80 $\pm$ 9,35 vs. 76,33 $\pm$ 8,36; P < 0,001); asimismo, una reducción significativa en el índice de masa corporal (30,12 $\pm$ 2,02 vs. 28,72 $\pm$ 1,79; P < 0,001), circunferencia abdominal (120,10 $\pm$ 14,73 vs. 110,10 $\pm$ 14,00; P < 0,001) y en el índice cintura cadera (0,87 $\pm$ 0,04 vs. 0,84 $\pm$ 0,07; P < 0,05). En el grupo que recibió un placebo no hubo modificaciones significativas en estas variables.

**Conclusiones:** La terapia hormonal con drospirenona / 17  $\beta$ -estradiol se asoció con una reducción significativa del peso corporal, índice de masa corporal, circunferencia abdominal e índice cintura cadera luego de 6 meses de tratamiento en posmenopáusicas; con pocos o leves efectos adversos.

**Palabras clave:** Circunferencia abdominal Drospirenona. Índice de masa corporal. Menopausia. Peso corporal.

## SUMMARY

**Objective:** To compare the effects of combined hormonal therapy (drospirenone / 17  $\beta$ -estradiol) versus a placebo on body weight and other anthropometric variables in postmenopausal women assisted in the gynecology consultation at the Hospital "Dr. Manuel Noriega Trigo", in Zulia state, Venezuela.

**Methods:** A quasi-experimental, case control, randomized, single blind study, which involved 120 postmenopausal women, divided into two groups to receive a daily dose for 6 months of combined hormone therapy (group A; drospirenone 2 mg/ 17  $\beta$ -estradiol) or placebo (group B). We evaluated body weight, body mass index, waist circumference and waist-hip ratio, before and at the end of treatment.

**Results:** We showed that in the group receiving hormonal therapy with drospirenone / 17  $\beta$ -estradiol was a reduction of about 3 kg in mean body weight after 6 months of treatment (79,80  $\pm$  9,35 vs. 76,33  $\pm$  8,36; P < 0,001); and a significant reduction in body mass index (30,12  $\pm$  02,02 vs. 28,72  $\pm$  1,79; P < 0,001), abdominal circumference (120,10  $\pm$  14,73 vs. 110,10  $\pm$  14,00; P < 0,001) and waist hip (0,87  $\pm$  0,04 vs. 0,84  $\pm$  0,07; P < 0,05). In the group receiving a placebo had no significant changes in these variables.

**Conclusions:** Hormonal therapy with drospirenone / 17  $\beta$ -estradiol was associated with a significant reduction in body weight, body mass index, waist circumference and waist-hip ratio after 6 months of treatment in postmenopausal women, with few or mild side effects.

**Key words:** Waist circumference. Drospirenone. Body mass index. Menopause. Body weight.

\*Dr. En Ciencias Médicas.

\*\*Magister Scientiarum.

## INTRODUCCIÓN

La población mundial vive un proceso de envejecimiento poblacional, siendo más la cantidad de individuos mayores de 60 años, sobre todo del sexo femenino (1). 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).

Según Gelfand y col. (3), la menopausia, está asociada a múltiples alteraciones metabólicas, entre las que destaca las alteraciones en la distribución de la grasa corporal. Las mujeres posmenopáusicas tienden a ganar peso, desde el primer año de amenorrea (4); en términos generales ganan peso a una tasa de 0,55 kg/año, ganan grasa corporal 0,41 kg/año y pierden tejido magro a razón de 0,11 kg/año; estimándose que cada dos de tres mujeres en esta etapa son obesas (5). Esta elevada prevalencia de la obesidad entre las mujeres menopáusicas con las alteraciones fisiopatológicas que conllevan y su predisposición a incrementar la frecuencia de hipertensión arterial (HTA), diabetes y dislipidemia contribuyen también al aumento del riesgo cardiovascular (6).

Se ha reportado que en la posmenopausia la obesidad se presenta en el 60 % de las mujeres caracterizada por un exceso de tejido adiposo, en especial en la región abdominal (7); asimismo, más del 60 % de las mujeres posmenopáusicas tiene un índice de masa corporal (IMC) mayor a 25 kg/m<sup>2</sup> (8). La reducción de producción de estrógenos se acompaña de aumento de grasa corporal intraabdominal sobre todo en los primeros dos años en la posmenopausia (5); cualquier aumento del depósito de grasa se asocia con un mayor riesgo de enfermedad coronaria o metabólica, pero la obesidad abdominal o de distribución androide y muy especialmente el cúmulo de tejido adiposo visceral abdominal es el que está más relacionado con estos (9).

La terapia hormonal (TH) sustitutiva en la posmenopausia se puede dirigir al tratamiento de los síntomas o la prevención de las secuelas a largo plazo, como la osteoporosis (10). Actualmente se ha manifestado que la TH puede tener efectos benéficos o perjudiciales en función de los factores de riesgo que presente la paciente, edad, años desde la menopausia, estado de salud del sistema vascular y metabólico,

naturaleza de los compuestos hormonales, dosis y vías de administración, así como también del progestágeno asociado, efectos que se siguen investigando (11). No existe un tratamiento que sea totalmente inocuo y óptimo; las terapias con estrógenos más progestina han demostrado eficiencia en el alivio de los síntomas menopáusicos, tanto a dosis estándar como, más recientemente, a dosis bajas (12).

La drospirenona (DRSP) es un derivado de la espironolactona (13), siendo la primera progesterona sintética con actividad antialdosterónica y antiandrogénica (12,14,15), 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 (15-17). La terapia combinada de 2 mg de DRSP/1 mg de 17 β-estradiol (E2), es eficaz para aliviar los síntomas de la menopausia y la prevención de la osteoporosis posmenopáusica (18-20); la cual posee la acción deseada sobre el endometrio (21), sin abolir los beneficios del estradiol sobre la microcirculación cardíaca (13).

Asimismo, esta terapia combinada ha demostrado ser útil tanto en la mejoría del síndrome metabólico en las menopáusicas como en las características clínicas y hormonales del síndrome de ovarios poliquísticos (22), en la reducción de la presión arterial en posmenopáusicas con hipertensión arterial en estadio I o II (14,23-26), en el mejoramiento de la perfusión miocárdica en pacientes con angina de pecho (13) y también exhibe beneficios en la morfología y funcionamiento cardiovascular en modelos animales (16). A su vez, ha mostrado tener efectos beneficiosos significativos sobre las concentraciones tanto del colesterol como de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-C); aunque se ha observado un incremento sustancial en las concentraciones promedio de triglicéridos (12).

De igual forma, se ha reportado un efecto positivo sobre diversas variables antropométricas, puesto que previene el aumento de peso, mejorando el índice cintura cadera (ICC) y el IMC, porque la DRSP es un progestágeno antagonista del receptor de aldosterona (PARA), que a diferencia de otras progestinas, esta es capaz de prevenir la retención de líquidos y evita el aumento de peso (19). Diferentes estudios indican la pérdida de peso estadísticamente significativa de -1,5 kg a las 6 y 12 meses en mujeres posmenopáusicas que reciben DRSP/E2 frente a placebo (P <0,001); asimismo, en otro estudio (18) las mujeres que

recibieron DRSP/E2 han mantenido o bajado de peso, mientras que en las mujeres que recibieron solo E2 se observó que aumentaban de peso ( $P < 0,0125$ ).

Como puede verse, la combinación de 2 mg de DRSP y 1 mg de E2 representa una buena alternativa para el tratamiento de la mujer posmenopáusica porque ha demostrado ser eficaz, segura y bien tolerada, sin los efectos adversos de otras progestinas (17). Por todo lo antes expuesto, se diseñó la presente investigación enmarcada en la tendencia actual de la TH, con la finalidad de aportar nuevos conocimientos acerca de los efectos de la DRSP/E2 sobre el peso corporal u otras variables antropométricas en pacientes posmenopáusicas que acudieron a la consulta ginecológica del Hospital "Dr. Manuel Noriega Trigo", en San Francisco, Estado Zulia.

## MÉTODOS

Investigación de tipo descriptiva y prospectiva, con diseño cuasi experimental, de casos y controles a simple ciego; donde se estudió el efecto de la TH combinada (DRSP/E2) sobre el peso corporal u otras variables antropométricas. Las unidades de análisis estaban representadas por la totalidad de pacientes con diagnóstico de menopausia que se atendieron en la consulta ginecológica en el Hospital "Dr. Manuel Noriega Trigo"; de la cual se tomó una muestra de 120 pacientes, 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 (grupo A) o un placebo (grupo B).

Para la inclusión de los sujetos objeto de estudio se fijaron los siguientes criterios: (a) diagnóstico de menopausia (FSH mayor a 40 mIU/L y/o ausencia de menstruaciones por más de 12 meses), (b) edad comprendida entre los 45 y 60 años, y (c) mamografía no patológica o sospechosa de lesión. Asimismo, se excluyeron a aquellas mujeres que no cumplieran con el rango etario establecido, o con antecedente o presencia de alguna neoplasia, hiperplasia endometrial con o sin atipias, desórdenes cardiovasculares, cerebrovasculares o tromboembólicos, diabetes mellitus, enfermedad hepática o renal, HTA no controlada, osteoporosis ( $Z\text{-score} < -2$ ), depresión o cualquier trastorno del estado de ánimo; o que hubiesen recibido tratamiento con algún otro tipo de TH, tibolona o moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMS) en los últimos 6 meses o refieran hipersensibilidad a la DRSP o al E2.

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. 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.

Seguidamente, se realizó una consulta ginecológica integral, en la cual por medio de la entrevista clínica se registraron en la 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 o enfermedades concomitantes. Posteriormente, se procedió a tomar las medidas antropométricas detalladas a continuación:

(a) Peso y talla corporal: se peso y midió a los pacientes sin calzado y con ropa ligera (vestido descartable para examen médico) en una báscula calibrada con estadímetro en posición de pie y de espalda al instrumento de medición. El peso obtenido se expresó en kilogramos y la talla en metros.

(b) IMC: se calculó este índice de acuerdo con la fórmula de Quetelet (peso en kilogramos dividido entre el cuadrado de la talla en metros) y siguiendo los criterios de la Organización Mundial de la Salud (27) se consideró que había sobrepeso si el IMC se encontraba entre 25,1 y 30 kg/m<sup>2</sup> y obesidad si era mayor de 30 kg/m<sup>2</sup>.

(c) Circunferencia abdominal (CA): mediante el uso de una cinta métrica, se les midió la circunferencia de la cintura 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; se utilizaron los niveles de corte propuestos por Lean y col. (28), que son mayor a 80 y menor a 88 cm para identificar riesgo elevado o mayor de 88 cm para riesgo muy elevado.

(d) Índice de cintura cadera (ICC): para obtenerlo se debió tomar con una cinta métrica, la medida de la cintura, tal como se señaló anteriormente, y se dividió este valor por la medida de la cadera; el resultado obtenido si era menor de 0,8 correspondía a obesidad

ginecoide y si era mayor de 0,8 se clasificaba como obesidad androide (9).

Las pacientes incluidas en el grupo "A" recibieron una dosis diaria de la combinación DRSP/E2 (2 mg/1 mg); mientras que a las que se incluyeron en el grupo "B" se les administró un placebo. 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 cápsulas del fármaco, previa 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 pos-prueba, donde se repitieron los procedimientos antes señalados. Luego de analizar los resultados de las diferentes mediciones realizadas, los datos obtenidos se organizaron y tabularon, para ser introducidos en una base de datos y por medio del Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (SPSS), versión 17.0, se aplicó un tratamiento estadístico de tipo descriptivo, determinándose medidas de tendencia central: frecuencias absolutas y relativas (porcentajes y medias con desviaciones 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 pos-prueba, se utilizaron las prueba de Chi cuadrado para los datos cualitativos y la prueba de la T de Student para los datos cuantitativos, estableciéndose un nivel de confianza del 95 % y significancia de P menor a 0,05. Los resultados conseguidos se presentaron en cuadros de distribución de frecuencias.

## RESULTADOS

En el Cuadro 1 puede apreciarse la evaluación de las características de la población muestral, evidenciándose que la edad promedio de las pacientes en el grupo con TH fue de 54,66 años con edades entre 50 y 60 años y en el grupo control fue la edad promedio de 54,16 años con edades entre 49 y 60 años; el tiempo de la menopausia en años mostró que el promedio en años fue de 3,86 años en el grupo con TH y en el grupo control de 3,24 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 hubo diferencias significativas en ambos grupos.

En el Cuadro 2 se muestra los valores de las variables antropométricas encontrados antes de instaurar el tratamiento en ambos grupos y posterior al mismo. Se evidenció que en el grupo que recibió la TH con DRSP/E2 hubo una reducción de alrededor de 3 kg luego de 6 meses de tratamiento, diferencia que resultó ser extremadamente significativa ( $P < 0,001$ ); mientras que en el grupo control no hubo modificaciones. Por su parte, respecto al IMC se observó una disminución altamente significativa en el grupo que recibió la TH ( $P < 0,001$ ); en tanto que en el grupo que recibió el placebo se mantuvo sin cambios.

En cuanto a la CA estuvo alterada por encima del valor normal en ambos grupos antes de la intervención y posterior a la misma se observó una reducción altamente significativa estadísticamente con  $P = 0,000$  en el grupo tratado con la TH; en tanto que en el grupo control no hubo modificaciones importantes. Al analizar el ICC antes y después de la intervención farmacológica las pacientes presentaban una obesidad de tipo androide; no obstante, en el grupo que recibió

Cuadro 1  
Características generales de las pacientes posmenopáusicas

Análisis Frecuencial	Grupo A (DRSP/E2) Media ± DE	Grupo B (Placebo) Media ± DE	P
Edad	54,66±4,90	54,16±5,55	0,761
Edad de menopausia	50,87±1,77	50,96±1,72	0,761
Tiempo de la menopausia	3,86±4,12	3,24±4,51	0,557
Número de parejas	2,00±0,93	1,86±0,85	0,367
Presión arterial sistólica	142,18±15,48	135,46±14,02	0,064
Presión arterial diastólica	84,50±7,00	83,43±7,09	0,160

EFEECTO DE LA TERAPIA HORMONAL COMBINADA

Cuadro 2

VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON DRSP/E2 EN PACIENTES POSMENOPÁUSICAS

ANÁLISIS FRECUENCIAL	GRUPO A (DRSP/E2)		P	GRUPO B (PLACEBO)		P
	MEDIA ± DE			MEDIA ± DE		
	PRE- TX	POS-TX		PRE- TX	POS-TX	
Peso corporal	79,80±9,35	76,33±8,36	0,000	80,03±10,51	80,67±11,18	0,821
Índice de masa corporal	30,12±2,02	28,72±1,79	0,000	30,33±2,39	30,19±2,50	0,228
Circunferencia abdominal	120,10±14,73	110,10±14,00	0,000	116,60±12,62	117,20±12,81	0,437
Índice cintura cadera	0,87±0,04	0,84±0,07	0,025	0,82±0,04	0,84±0,04	0,338

la TH hubo una disminución significativa de este indicador (P<0,05).

El análisis cualitativo de las alteraciones del peso y en la distribución de la grasa corporal encontradas antes y después de haber iniciado la TH combinada con DRSP/E2 se presenta en el Cuadro 3; se evidencia que el IMC, en ambos grupos, en la medición inicial estuvo más frecuentemente en la alternativa sobrepeso; siendo importante describir que en el grupo con TH aumentó la frecuencia de pacientes con sobrepeso posterior a la intervención mientras que en el grupo con placebo mostró una disminución en ese renglón pero aumentó el porcentaje de pacientes con obesidad. Sin embargo, no hubo relación de dependencia (en la muestra evaluada) con una P= 0,839 y cambios estadísticamente significativos antes y después del tratamiento en el grupo que recibió la combinación DRSP/E2 (P<0,05).

Al evaluar las alteraciones en la CA, donde una medida superior a 88 cm denota la presencia de obesidad central o visceral, no se encontraron modificaciones significativas en ninguno de los grupos estudiados, mientras que al analizar el ICC se observó que las pacientes mantenían valores mayores a 0,8 lo que indica que el mayor porcentaje de la muestra en ambos grupos presentaban una obesidad androide; mostrando que no hubo relación de dependencia en la muestra evaluada con una P>0,05 y sin cambios estadísticamente significativos, antes y después del tratamiento, en ambos grupos.

Finalmente, con relación a la presencia de efectos adversos, solo 2 pacientes (3,33 %) del grupo control refirieron presentar sangrado genital tipo “manchas” y 1 paciente (1,66 %) refirió mastodinia.

Cuadro 3

ALTERACIONES DEL PESO Y DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA GRASA CORPORAL ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON DRSP/E2 EN PACIENTES POSMENOPÁUSICAS

ANÁLISIS FRECUENCIAL	GRUPO A (DRSP/E2)		P	GRUPO B (PLACEBO)		P
	PRE- TX			POS-TXP		
	FA	%		FA	%	
Índice de masa corporal			0,016			0,839
Sobrepeso (IMC 25-30 kg/m <sup>2</sup> )	28	46,7		44	73,3	
Obesidad (IMC > 30 kg/m <sup>2</sup> )	32	53,4		16	26,7	
Circunferencia abdominal			0,558			0,475
Obesidad central (CA > 88 cm)	59	98,3		58	96,7	
Índice cintura cadera			0,080			0,798
Obesidad ginecoide	5	8,3		10	16,7	
Obesidad androide	55	91,7		50	83,3	

## DISCUSIÓN

El aumento de peso es un hallazgo sustancial en mujeres después de la menopausia, lo cual genera una mayor prevalencia de complicaciones metabólicas y cardiovasculares, incluyendo al síndrome metabólico, en mujeres posmenopáusicas (29); los resultados obtenidos en esta serie de menopáusicas demostraron que la TH combinada con DRSP/E2 luego de 6 meses de tratamiento redujo significativamente tanto el peso corporal ( $P < 0,001$ ), como el IMC ( $P < 0,001$ ), CA ( $P < 0,001$ ) e ICC ( $P < 0,05$ ). Estos resultados coinciden con lo reportado por Huber (21) quien señaló que la combinación DRSP/E2 tenía efectos beneficiosos sobre el peso corporal; al igual que Sitruk y Nath (19), quienes señalaron que la previene el aumento de peso, mejorando el ICC y el IMC porque la DRSP es un progestágeno antagonista del receptor de aldosterona, capaz de prevenir la retención de líquidos y evita el aumento de peso.

En esta serie la diferencia de las medias al final del tratamiento resultó en alrededor de 3 kg menos en el grupo que recibió la TH, mientras que en el grupo de mujeres que recibió un placebo no hubo modificaciones significativas en el peso corporal; al respecto, Archer (30), encontró que las pacientes que recibieron 0,5 mg o 2 mg de DRSP combinado con estradiol mantuvieron o perdieron peso respecto a la valoración inicial. Por su parte, Palacios y col. (31) encontraron que luego de 12 meses de tratamiento, las mujeres que recibieron dosis de 2 mg de DRSP y 1 mg de E2 disminuyeron significativamente el promedio del peso de su peso corporal en 1,2 kg desde el inicio de la TH ( $P < 0,001$ ); mientras que las que recibían esta combinación con una dosis de DRSP menor de 1 mg ganaron peso.

De igual manera, Foidart y Faustmann (18), señalan una pérdida de peso estadísticamente significativa de -1,5 kg a las 6 y 12 meses en mujeres posmenopáusicas que reciben esta combinación hormonal en contraposición a un placebo ( $P < 0,001$ ); mientras que en mujeres que solo recibieron E2 se observó que aumentaban de peso ( $P < 0,0125$ ). Por su parte, en otro estudio, donde se evaluaron a 225 mujeres posmenopáusicas sanas, no se encontraron cambios en el peso entre los diferentes grupos tratados con DRSP/E2 (32); mientras que en otros autores (33) al comparar esta combinación con otra (acetato de noretisterona/E2), las pacientes a las cuales se les administró DRSP/E2 permanecieron con un peso corporal estable (+0,18 kg) comparado con un ligero incremento en el otro grupo (+1,00 kg). Sin embargo,

en un estudio más prolongado se observó en el ciclo 13 una disminución significativa del peso corporal promedio desde el inicio en los grupos a los que se les administró 2 y 3 mg de DRSP (34).

Esta disminución del peso corporal posterior al tratamiento se manifestó en una reducción significativa del IMC de las mujeres tratadas, con una reducción significativa de la obesidad ( $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$ ) dentro de este grupo. La reducción de este indicador entre las menopáusicas contribuye a la disminución del riesgo cardiovascular y a la prevención del síndrome metabólico; puesto que se ha determinado que la presencia de un  $\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$  aumenta más de 7 veces el riesgo de presentar este síndrome ( $\text{OR} [\text{IC}95\%] = 7,52 [3,58 - 5,92]$ ) (11). No obstante, en otros estudios (14,35) no se han encontrado cambios en el IMC luego del tratamiento con DRSP/E2.

Asimismo, en otras investigaciones como las efectuadas por Gambacciani y col. (35) y Casanova y col. (36), también se ha reportado que la CA disminuyó significativamente después del tratamiento con DRSP/E2 ( $P < 0,001$ ); 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 cuanto al ICC, al igual que lo reportado en otro estudio (35) hubo una disminución significativa después del régimen oral de DRSP/E2; sin embargo, Villa y col. (14) no consiguieron cambios significativos en este indicador luego de 6 meses de tratamiento con esta TH.

Respecto a la presencia de efectos adversos, solo 2 pacientes del grupo control refirieron presentar sangrado genital tipo "manchas" y 1 paciente refirió mastodinia; en este sentido otras investigaciones (37-39) han demostrado que la TH combinada con DRSP/E2 es eficaz, bien tolerada y segura en el tratamiento de los síntomas menopáusicos sin efectos adversos de severa intensidad.

Por otra parte, es bien sabido que la obesidad está relacionada con un aumento en las enfermedades cardiovasculares y metabólicas; en las menopáusicas independientemente del IMC, la adiposidad visceral ejerce un impacto notable sobre el desarrollo de resistencia a la insulina, dislipidemia y aumento en el riesgo para enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular, morbi-mortalidad cardiovascular y muerte por todas las causas en la población de mediana edad, lo cual implica que la menopausia contribuye al aumento de estos riesgos (8).

Como pudo observarse, la mayoría de las mujeres

estudiadas en ambos grupos de esta serie mostraban alteraciones en los indicadores antropométricos evaluados sugestivas de obesidad, sobre todo de obesidad central o visceral, los cuales mostraron una significativa mejoría en las posmenopáusicas tratadas con la combinación con DRSP/E2 más no así en las que recibieron un placebo. Los efectos benéficos de la DRSP sobre el peso corporal y la composición corporal también han sido demostrados en mujeres en edad reproductiva que reciben este fármaco como contraceptivo (40-42); lo cual es sumamente importante puesto que la ganancia de peso, bien sea durante la anticoncepción o en la TH sustitutiva, representa la principal razón para una adherencia terapéutica deficiente o la discontinuación del tratamiento (43).

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, los resultados del trabajo informan el evidente beneficio de esta TH combinada sobre el peso corporal y los demás indicadores antropométricos estudiados 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.

En virtud tanto a los hallazgos demostrados en la presente investigación como de los beneficios de la combinación DRSP/E2 demostrados en otros estudios, se puede recomendar esta TH sustitutiva en la práctica clínica, ya que ha mostrado tener eficacia terapéutica para el control de los síntomas menopáusicos con muy pocos o leves efectos indeseados y sin alterar el peso corporal; lo cual favorece la aceptación y cumplimiento de esta terapia en la mujer menopáusica.

### CONCLUSIÓN

La TH combinada con DRSP/E2 se asoció con una reducción significativa del peso corporal, el IMC, CA e ICC luego de 6 meses de tratamiento en posmenopáusicas; con pocos o leves efectos adversos.

### AGRADECIMIENTOS

El personal adscrito a esta investigación agradece al Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS) y a la coordinación docente del Hospital "Dr. Manuel Noriega Trigo", dependencia de este organismo, por el aporte del medicamento utilizado en el estudio (Angeliq®, BAYER SCHERING PHARMA AKTEINGESELLCHAFT, Alemania).

### Contacto:

Dr. José Ramón Urdaneta Machado  
Final Av. 20 con calle 65. Universidad del Zulia.  
Núcleo de Ciencias de la Salud. Facultad de Medicina. Escuela de Bioanálisis, Departamento de Morfofisiopatología. Planta baja.  
Email: doctorjrur@hotmail.com  
Móvil: 0414 6173150

Conflictos de intereses: No se declaran conflictos de intereses.

### REFERENCIAS

1. U. S. Bureau of the Census. International Data Base [Documento en línea]. 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, Bordones M. Conocimiento y actitud sobre el climaterio en mujeres entre 40 y 50 años. *Rev Obstet Ginecol Vzla.* 2008;68(1):32-40.
3. Gelfand MM, Moreau M, 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. Rosano GMC, Vitale C, Fini M. Cardiovascular aspects of menopausal hormone replacement therapy. *Climacteric.* 2009;1:41-46.
5. Morato L, Malacara JM. Condiciones metabólicas y hormonales en la menopausia. *Rev Endocrinol Nutr.* 2006;14(3):149-155.
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. Rocabado EJ, Rocha MI, Rivera CM, Morales M. Síndrome metabólico en la menopausia. *Rev Méd.* 2007;18(28):85-90.
8. Velázquez EM. Prevención cardiovascular en la mujer posmenopáusica. Revisión. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2009;7(2):3-16.
9. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: Need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ.* 2001;322:716-720.
10. 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.
11. 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 Cardiol*. 2008;15(3):102-110.
12. Puerta E, Oberto J, Guerra M, Reyna E, Mejia J, Reyna N, et al. Efectos del estradiol-drospirenona o estradiol-trimegestona sobre los lípidos y lipoproteínas en menopáusicas. *Clin Invest Gin Obst*. 2011;38(2):50-55.
  13. 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.
  14. Villa P, Suriano R, Ricciardi L, Tagliaferri V, De Cicco S, De Franciscis 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.
  15. Batukan C, Muderris II, 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.
  16. Arias-Loza PA, Hu K, Schäfer A, Bauersachs J, Quaschnig T, Galle J, et al. Medroxyprogesterone acetate but not drospirenone ablates the protective function of 17 $\beta$ -estradiol in aldosterone salt-treated rats. *Hypertension*. 2006;48(5):994-1001.
  17. Carranza 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.
  18. Foidart JM, Faustmann T. Advances in hormone replacement therapy: Weight benefits of drospirenone, a 17 alpha-spirolactone-derived progestogen. *Gynecol Endocrinol*. 2007;23(12):692-699.
  19. Sitruk-Ware R, Nath A. The use of newer progestins for contraception. *Contraception*. 2010;82(5):410-417.
  20. Whitehead M. Hormone replacement therapy with estradiol and drospirenone: An overview of the clinical data. *J Br Menopause Soc*. 2006;12 (Suppl 1):4-7.
  21. Huber JC. Combination of drospirenone and estradiol: A new hormone therapy in postmenopausal women. *Womens Health*. 2007;3(4):409-415.
  22. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, Suriano, 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.
  23. 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.
  24. White WB, Pitt B, Preston RA, Hanes V. Antihypertensive effects of Drospirenone with 17 $\beta$ -Estradiol, a novel hormone treatment in postmenopausal women with stage 1 hypertension. *Circulation*. 2005;112(13):1979-1984.
  25. 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):246-253.
  26. White WB, Hanes V, Mallareddy M, Chauhan V. Effects of the hormone therapy, drospirenone and 17-beta estradiol, on early morning blood pressure in postmenopausal women with hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2008;2(1):20-27.
  27. World Health Organization. Physical Status: The use and interpretation of anthropometry. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1995. WHO Technical Report Series, No. 854.
  28. Lean M, Han T, Morrison N. Waist circumference indicates the need for weight management. *BMJ*. 2005;311(2):158-161.
  29. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*. 2008;60(1):10-18.
  30. Archer DF. Drospirenone and estradiol: A new option for the postmenopausal woman. *Climacteric*. 2007;10(Suppl 1):3-10.
  31. Palacios S, Foidart JM, Genazzani AR. Advances in hormone replacement therapy with drospirenone, a unique progestogen with aldosterone receptor antagonism. *Maturitas*. 2006;55(4):297-307.
  32. Schürmann R, Holler T, Benda N. Estradiol and drospirenone for climacteric symptoms in postmenopausal women: A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the safety and efficacy of three dose regimens. *Climacteric*. 2004;7(2):189-196.
  33. Junge W, El-Samalouti V, Gerlinger C, Schaefer M. Effects of menopausal hormone therapy on hemostatic parameters, blood pressure, and body weight: Open-label comparison of randomized treatment with estradiol plus drospirenone versus estradiol plus norethisterone acetate. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;147(2):195-200.
  34. Archer DF, Thorneycroft IH, Foegh M, Hanes V, Glant MD, Bitterman P, et al. Long-term safety of drospirenone- estradiol for hormone therapy: A randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause*. 2005;16(6):716-727.
  35. 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.
  36. Casanova G, Radavelli S, Lhullier F, Spritzer PM. Effects of nonoral estradiol-micronized progesterone or low-dose estradiol-drospirenone therapy on metabolic variables and markers of endothelial function in early postmenopause. *Fertil Steril*. 2009;92(2):605-612.
  37. 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.
38. Chaikittisilpa S, Angsuwathana S, Chaovitsaree S, Jirapinyo M, Wilawan K, Panyakhamlerd K, et al. Clinical responses to the combination of estradiol and drospirenone in symptomatic postmenopausal Thai women. *J Med Assoc Thai*. 2011;94(9):1019-1025.
39. 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.
40. Fan GS, Bian ML, Cheng LN, Cao XM, Huang ZR, Han ZY, et al. Efficacy and safety of drospirenone-ethinylestradiol on contraception in healthy Chinese women: A multicenter randomized controlled trial. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2009;44(1):38-44.
41. Yildizhan R, Yildizhan B, Adali E, Yoruk P, Birol F, Suer N. Effects of two combined oral contraceptives containing ethinyl estradiol 30 microg combined with either gestodene or drospirenone on hemostatic parameters, lipid profiles and blood pressure. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280(2):255-261.
42. Suthipongse W, Taneepanichskul S. An open-label randomized comparative study of oral contraceptives between medications containing 3 mg drospirenone/30 µg ethinylestradiol and 150 µg levonogestrel/30 µg ethinylestradiol in Thai women. *Contraception*. 2004;69(1):23-26.
43. Foidart JM. Added benefits of drospirenone for compliance. *Climacteric*. 2005;8(Suppl 3):28-34.



## FUNDASOG DE VENEZUELA

### Brazo educativo e informativo de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela

Informa a los Miembros Afiliados de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Venezuela, que las próximas pruebas de conocimiento de la especialidad para optar a la categoría de Miembro Titular, se realizarán en el marco de la:

- **XXX Congreso Nacional de Obstetricia y Ginecología**, que se llevará a cabo del 17 al 21 de marzo de 2014, en el Hotel Hesperia, World Trade Center, Valencia, Edo. Carabobo-

Características del examen:

1. Prueba escrita.
2. Un total de 100 preguntas de selección simple, 50 de Obstetricia y 50 de Ginecología.
3. Puntuación mínima para aprobación: 15/20 puntos.

#### Información:

Sede de la SOGV y FUNDASOG de Venezuela, Maternidad Concepción Palacios, Avenida San Martín, Caracas.

Tele-Fax: +58-212-451.08.95/583.1059 • [www.sogvzla.org](http://www.sogvzla.org) • e-mail: [sogvzla02@gmail.com](mailto:sogvzla02@gmail.com)