EFECTOS DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO TRANSDERMICA _ 1 VEZ POR SEMANA (CLIMADERM) VS DOS VECES POR SEMANA (ESTRADERM) SOBRE LOS LIPIDOS Y LIPOPROTEINAS EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS.

I: Informe preliminar: Parte de un estudio multicéntrico latinoamericano.

1 PARTE CARDIOVASCULAR

William Onatra H, * Jacinto Sánchez A*, Héctor Posso**
*** Profesor Asociado Departamento de Obstetricia y Ginecología Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia. Unidad de Biología Reproductiva, Clínica de Climaterio Instituto Materno Infantil. Santafé de Bogotá**
**** MD.MSc. Unidad de estudios Epidemiológicos. Instituto Nacional de Cancerólogía**

RESUMEN

....Objetivo: Evaluar el c*omportamiento de pruebas bioquímicas, funcionales hepáticas y lipídicas en dos regímenes de terapia hormonal de reemplazo del 17-b-estradioluna vez por semana (Climaderm) vs dos veces por semana (Estraderm), durante un año en mujeres postmenopáusicas*.

....Métodos: Es parte de un estudio multicéntrico, Fase III abierto, aleatorizado en 19 mujeres postmenopausicas durante un año, con criterios de inclusión y exclusión preestablecidos. Se dividieron en dos grupos;A =11 (1 vez por semana) y B = 8 (dos veces por semana) Se determinaron el índice de masa corporal (IMC), T.Arterial, cuadro hemático, Glicemia billirrubinas, proteínas totales y diferenciales al inicio y al final del estudio, El Colesterol, HDL, LDL, Triglicéridos, Apolipoproteína (A) (Lpa), Apolipoproteína (B) (Lpb), al inicio ,6 meses y al año. Como pruebas de significancia se utilizo la T de Student, prueba exacta de Fischer y la prueba apareada de t.

....Resultados: No hay modificaciones en el IMC en ambos grupos (23.7 vs 24.7), Existe una disminución significativa del pulso (p<0.001) en el grupo A (78-75 x min. vs 79-76 x min.). No hay modificaciones en la Presión Media Diastólica (PMD) al inicio y final de estudio (84.5-96.6 vs 94.7-95.4). No hay modificaciones en el cuadro hemático ni en las pruebas funcionales hepáticas en ambos grupos. La glicemia disminuye significativamente (p<0.001) en el grupo A (94.8-86.7 vs 96.4-86.3 mg/dl). El Colesterol Total disminuye en un _9% en ambos grupos , las LDL disminuyen _9.37 vs _13.37%). La Lp(a) _0.34% vs _9.4% y la Lp(b) _018 vs +10.39. La HDL no se modifica con tendencia a disminuir _1.19% vs -6.75%.

....Conclusiones: Al comparar la vía transdérmica una vez por semana vs dos veces por semana no modifica los parámetros bioquímicos en las pruebas funcionales hepáticas en mujeres postmenopausicas. La vía transdérmica una vez por semana produce una disminución significativa en el pulso, la glicemia, colesterol total, LDL y Lp(a).

....Palabras claves: terapia Hormonal de reemplazo, 17-beta estradiol, postmenopausia, climaderm, estraderm. Colesterol, HDL. LDL, triglicéridos, Lipoproteína A, Lipoproteína B.

ABSTRACT

....Objective: To evaluate the *behaviour of biochemical functional hepatic and lipidic tests in two hormonal replacement therapy regimens of 17-Beta Estradiol once a week (Climaderm) vs (Estraderm) twice a week, in postmenopausal women over one year.*

....Methods: This research is a part of randomized, phase III multicenter study carrried out in 19 postmenopausal women during one year with inclusion and exclusion criteria predetermined. The study took into account two groups: A = 11 (once a week) and B = 8 (twice a week).

Body mass index (BMI), blood pressure, hemogram, blood sugar, bilirrubins, total and specific proteins, were detemined at the begining as well as the eud of the study. Total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, apoliprotein (A) (Lpa), Apoliprotein B (Lpb), were also determined at the hegining, 6 months and one year of the study. Student "t" test, fischer exact test and paired "t" test were used in the statistical analisys.

....Results: There were not changes in both groups (23.7 vs 24.7). There was a significant decrease of the pulse (p < 0.001) in the Group A (78 - 75 x min. vs 79 -96 x min). There were not changes of the diastolic blood pressure (DBP) at the begining and at the end of the study (84.5 - 996.6 vs 94.7-95.4). There were not changes in the hemogram nor in the hepatic functional tests in both groups. The blood sugar test decreased significantly (p < 0.001) in the group A (94.8 - 86.7 vs 96.4 - 86.3 mgs/dl.). total cholesterol -9% in both groups: LDL decreased (-9.37 vs - 13.37%). Lp (a)

-0.34% vs -9.4% and Lp (b) -0.18% vs + 10.39%. HDL did not change and had a trend to decrease (-1.19% vs -6.75%)

....Conclusions: There were not significant changes in the biochemical parameters of the hepatic functional tests in postmenopausal women then transderemal route was compared once a week vs twice a week.

Transdermal route once a week produced a significant decreased over the pulse, blood sugar, total cholesterol, LDl and Lp (a).

....Key words: Replacement hormonal therapy, 17-beta Estradiol, postmenopause, climaderm, estraderm, cholesterol, HDl, LDL, triglicerides, lipoprotein A, Lipoprotein B.

1. Introducción

....Por mas de tres décadas los estrógenos se han utilizado para aliviar los síntomas climatéricos, disminuyendo los cambios psicológicos y ginecológicos asociados a la menopausia mientras que inhibe la resorción ósea y disminuye el riesgo cardiovascular (1). La enfermedad cardiovascular (ECV) y especialmente el infarto del miocardio (IM) es mas frecuente en hombres antes de los 50 anos. Después de la menopausia (>50 anos), la incidencia de IM así como la mortalidad por esta causa se incrementa mas en mujeres que hombres (2). En el Reino Unido la proporción es mayor (3:1) en los hombres que en las mujeres después de los 55 anos y la relación es de 2:1 después de los 70 años (3). Se conoce además que la ofo-rectomía en mujeres pre-menopáusicas lleva a un aumento de la morbimortalidad (4). Sobre la base de las anteriores observaciones se postulo que de alguna manera los esteroides gonadales ofrecían protección contra la enfermedad cardiovascular según la edad.

Estudio realizado en Londres demuestra que la enfermedad isquémica compromete al 36% de las mujeres entre 55-64 anos y en el 55% por encima de los 75 anos, en los Estados Unidos es del 48% después de la menopausia. Diferentes estudios experimentales y clínicos utilizando la terapia hormonal de reemplazo (THR) evidenciaron la reducción de la ECV (5).

Los primeros estudios se realizaron a nivel hospitalario con dificultades en la muestra y problemas metodológicos. Posteriormente las investigaciones de casos y controles, cortes longitudinales y de cohorte han evidenciado el efecto benéfico de la terapia de reemplazo, calculándose que el riesgo relativo se reduce a 0.56 al asociarse a terapia de reemplazo estrogénica (6).

Dada que la mortalidad por lesión cardiovascular aumenta con la edad y de alguna manera esta relacionada con el proceso de envejecimiento, se han evidenciado otros factores condicionantes fuera del Genético que pudieran acelerar el daño vascular. Estos factores se han dividido en Biológicos y los relacionados con el estilo de vida. Los primeros debidos a defectos moleculares de origen genético (Dislipidemia familiar) y los segundos asociados a la vida moderna como el estrés, sedentarismo, tabaquismo y dieta rica en grasas (7).

Diferentes mecanismos se han propuesto para explicar el efecto cardioprotector de los estrógenos, estimándose que el 25-50% se ejercería sobre la parte lipídica (HDL/LDL) y que el otro 50-75% estaría relacionado con la pared vascular (endotelinas, prostaciclina, oxido nítrico, tromboxano etc. (8).

Cambios favorables en las diferentes fracciones de lípidos han sido demostrados en estudios de observación y clínicos con la THR. Elevación en las Lipoproteínas de alta densidad (HDL) la HDL-C, HDL2 y Apoproteína A1 la y disminución de las Lipoproteínas de baja densidad (LDL) LDL-C y Apoproteína B (9). La HDL es un predictor negativo de enfermedad coronaria en las mujeres y el beneficio cardiovascular esta en parte mediado por el aumento de esta lipoproteína.

La progesterona micronisada tiene un efecto más favorable que el acetato de medroxiprogesterona (MPA) en la preservación de las HDL y tanto el acetato de ciproterona CPA) como la noretisterona (NETA) no modifican los niveles de las HDL. (10). Las otras progestinas androgénicas como el norgestrel y la noretisterona reducen el efecto benéfico sobre las HDL. Todos los estrógenos a nivel oral o transdérmico o percutáneos disminuyen la LDL Algunos estudios han encontrado elevación de los triglicéridos recomendándose en paciente hipertrigliceridémicas la vía transdérmica dado que el 17-b-estradiol mejora la eliminación postprandial de la lipoproteínas " remmnants" potencialmente aterogénicas derivadas de la hidroxilación de triglicéridos y los quilomicrones. En un estudio comparativo en nuestro medio confirmo el efecto benéfico de la THR sobre las HDL y la disminución de las LDL (11).

Fue interés de los autores valorar la eficacia y seguridad de los parches transdérmicos de 17-b.estradiol (Climaderm 50ug) una vez por semana y el 17b-estradiol (Estraderm 50ug) dos veces por semana para evaluar las modificaciones que se pudieran presentar durante el tratamiento en los parámetros clínicos de Tensión arterial, peso y el perfil lipídico,

2. Material y Métodos

....Se diseña un estudio multicéntrico, Fase III abierto aleatorizado para ser realizado en mujeres postmenopaúsicas en forma ambulatoria. Se seleccionaron 19 mujeres que ingresaron por primera vez a la Clínica de Climaterio del Instituto Materno infantil de Santafé de Bogotá con sintomatología

climatérica durante el año de 1996. En forma aleatoria se programaron para recibir Climaderm una vez por semana (50ug)

Grupo A y Estraderm (50ug) dos veces por semana durante 13 ciclos (Grupo B).

Como criterios de inclusión se tuvo en cuenta mujeres postmenopáusica con edades entre 45 y 65 años, útero intacto, menopausia espontánea (ultima menstruación mínimo 6 meses) o quirúrgica (coforectomía mínimo 3 meses). Oleadas de calor mínimo 4 al día previos al tratamiento. La FSH con niveles mayores de 40 UI-ml y Estradiol < de 20 ng-ml. Firma de consentimiento informado. Dentro de los criterios de exclusión incluían: Historia previa de migraña, síndrome de mala absorción, Hipertensión (> 150x100 mmHg), Hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, obesidad, fumadora o alcohólica crónica, antecedentes de tromboflebitis, infarto neoplasia estrógeno dependiente, diabetes mellitus, enfermedad hepática, colestásica o renal, coagulopatía, displasia cervical, sangrado genital sin aclarar, cambios premalignos mamográficos previos al estudio, hipersensibilidad a drogas, lesiones en piel, antecedentes de ingestión de hormonas esteroideas 3 meses antes del ingresar al programa.

....Administración

....Evaluación

2.1 Determinaciones de laboratorio:

....Las determinaciones se llevaron a cabo en el Laboratorio Clínico Gutiérrez Vélez de la ciudad de Santafé de Bogotá, con un control de calidad evaluado por Randox Laboratories Ltda, Antrim, United Kingdom.

Las determinaciones de FSH y Estradiol (E2), I se realizaron por Técnica de Quimioluminiscencia , en equipo Inmulite y una especificidad de 0.1 MIU/ ml y 12 pg/ml respectivamente.

Los exámenes paraclínicos incluyeron: Química sanguínea (Cuadro hemático, Glicemia, nitrógeno uréico, Creatinina, Bilirrubina indirecta y total. Proteínas totales y albúmina), inicial (I) y final (F) a los 12 meses.

El perfil pídico Colesterol Total, HDL, LDL, Triglicéridos, se realizaron por la técnica enzimático colorimétrico, en un equipo 550 Expres Ciba Coming Diagnost. Corp. Oberlin. OH, USA. Las Apolipoproteína A y B por Turbidimetría en un equipo Behing Turbtimer, realizándose controles iniciales a los 3, 6, 9 y 12 meses.

2.2 Análisis estadístico

....Como pruebas de significancia estadística la T de student para la edad, peso y numero de años de la menopausia. El Chi-cuadrado y la prueba exacta de Fisher se utilizo para comparar la distribución nominal de los diferentes atributos como raza, examen ginecológico, terapia de suplencia. Las pruebas de laboratorio se utilizo la prueba apareada de t y en la comparación de grupos la t de student para observaciones independientes. (12)

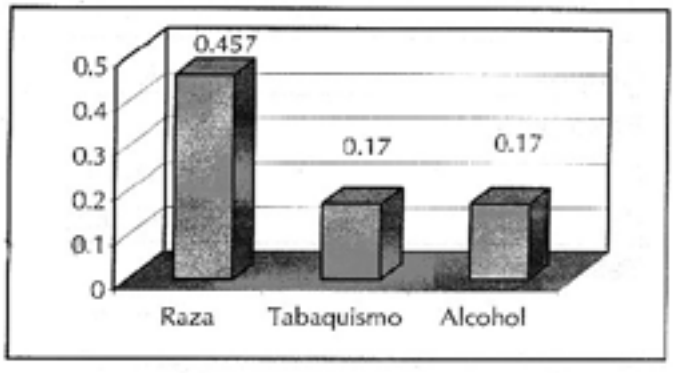
3. Resultados

3.1. Características epidemiológica

....La tabla No. I muestra que la edad de los dos grupos es en promedio de 53 años sin diferencias estadísticamente significativas en los demás parámetros. El porcentaje mayor lo ocupa la raza mestiza (63%) y dentro de los factores de riesgo el cigarrillo o Tabaco mantienen un nivel muy bajo en este grupo (27%). El promedio de gestaciones en grupo A fue de 3 y en el B de 4 hijos con cero abortos en el 80%.

Tabla No.1. Caracteristicas Generales de la Población en %.

Grupos	A	B	Valor de p
Numero de Casos	11	8	
Edad en años	53.27	53.50	0.912
Raza %			
Blanca	27.3	12.5	
Mestiza	63.6	87.5	0.457
Tabaquismo %			
Si	27.3		
NO	72.7	100	0.170
Alcohol %			
SI	27.3		
NO	72.7	100	0.170



3.2. Características pondoestaturales y Tensión arterial.

EL grupo en estudio muestra un peso y talla promedio de acuerdo a los criterios de inclusión. Al evaluar el peso intra grupo después de los 12 meses hay un aumento moderado ($p<0.005$) sin ser signifactivo cuando se comparan ambos regímenes terapéuticos.

El Indice de Masa corporal (IMC) al cabo de los 12 meses no presenta modificaciones significativas.. El Pulso tiene una tendencia disminuir en ambos grupos siendo ligeramente significativo en el grupo A (0.005) al cabo los 12 meses. La tensión arterial tanto sistólica como la diastólica no se modifica durante el tratamiento y la Tensión Arterial Media (TAM), evidencia una tendencia al alza sin ser significativa. Tabla 2.

Tabla No. 2. Características personales de la población en %

Grupos	A	B	Valor de P
Peso (kg.)			
I	56.63+5.87	60.62+4.40	0.125
F	59.00+7.00(2)	61.25+4.70 (2)	0.446
Talla (cm)			
I	1.54+5.47	1.56+2.77	0.264
F	1.54+5.47	1.56+2.77	0.264
I.M.C (peso / talla2)			
I	23.74+1.33	24.74+1.62	0.160
F	24.75+2.17	25.00+1.82	0.644
Pulso (min.)			
I	78.54+6.69	79.14+6.30	0.853
F	75.45+7.16(1)	76.50+10.29	0.797
Tensión Arterial (mmHg) Sistólica			
I	111.81+17.21	124.28+7.86	0.055
F	122.72+11.90	123,75+15.05	0.870
Diastólica			
I	70.90+10.40	80.00+10.00	0.086
F	80.72+10.09	81.25+14.57	0.797
Tensión arterial Media			
I	84.54+12.13	94.76+8.57	0.071
F	96.06+9.86	95.41+14.57	0.910

(1) P <0.001 (2) P< 0.005

Tabla No. 3. Exámenes de Laboratorio: Hormonal

Grupo	A	B	Valor de P
FSH (UI-ml)	67.13+19.3	66.33 +23.4	0.936
Estradiol (ng/ml)	14.40+ 4.1	14.12 + 3.94	0.860

3.2. Pruebas de Laboratorio

....AL comparar los dos grupos en los parámetros bioquímicos tanto al inicio como al final de los 12 meses muestra: un aumento ($p<0.001$) en la Hb, Htto , leucocitos ($p<.0.005$), nitrógeno ureico en el grupo A, y una tendencia a la disminución en la Glicemia en el grupo A así como en las proteínas totales en ambos grupos, siendo significativa (0.005) al final de estudio entre los grupos A y B. El resto de parámetros no sufre modificaciones a los largo de los 12 meses (creatinina, billirrubinas. albúmina y plaquetas) Tablas 4.1 y 4.2

Tabla 4. Exámenes de Laboratorio: Química Sanguínea

4.1 Cuadro Hemático

Grupo	A	B	Valor de p
Hemoglobina %			
I	14.35+0.73	15.13+0.43	0.018
F	15.01+0.84(1)	15.82+0.90	0.062*
Hematocrito %			
I	43.25+2.23	45.50+1.14	0.019
F	43.95+2.33(1)	46.15+2.33	0.058*
Hematíes x n.n3			
I	4´731+0.39	4´950+0.33	0.226
F	4´764+0.40	4´938+0.36(2)	0.366
Leucocitos x n.n3			
I	6.054+1429	6.152+1449	0.885
F	6.318+1511(2)	5.818+973	0.450
Plaquetas x n.n3			
I	270.205+13.2.24	326.000+14.142	0.588
F	310.000+69.387	291.125+60.837	0.546

4.2 Química Sanguínea

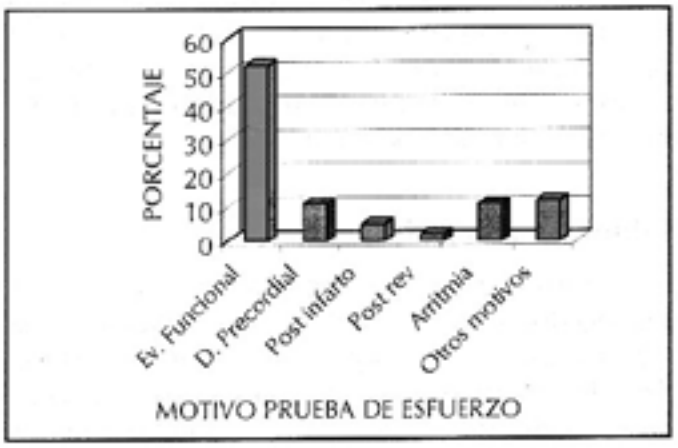
Grupo	A	B	Valor de p
Glucosa mg/dl			
I	94.81+7.25	96.42+5.19	0.618
F	86.72+7.95(1)	86.37+11.63	0.938
Nitrógeno Uréico mg/dl			
I	12.87+3.80	13.22+3.53	0.945
F	13.23+2.41(1)	12.82+1.89	0.694
Creatinina mg/dl			
I	0.85+0.12	0.82+0.13	0.680
F	0.75+0.08	0.80+0.13	0.364
Bilirrubina Indirecta mg/dl			
I	0.46+0.14	0.50+0.19	0.651
F	0.60+0.21	0.55+0.16	0.524
Bilirrubina Total mg/dl			
I	0.51+0.17	0.55+0.20	0.671
F	0.73+0.25	0.65+0.16	0.411
Proteínas Totales mg/dl			
I	7.10+0.29	7.30+0.28	0.172
F	6.86+0.29	7.17+0.26	0.039*
Albúmina mg/dl			
I	4.40+0.19	4.38+0.22	0.887
F	4.47+0.30	4.37+0.22	0.462

-Perfil lipídico, Apolipoproteínas e Indice aterogénico.

Los cambios a nivel de los lípidos no muestran diferencias estadísticas significativas cuando se comparan los dos grupos excepto en los Triglicéridos en la toma inicial y a los seis meses donde el grupo B presenta valores más bajos. Los efectos del tratamiento entre el Grupo A y B muestran una disminución de colesterol total en ambos grupos (_9.12% vs _9.08 %) con diferencia significativa intragrupo en el grupo A. Las HDL presenta un decremento

porcental mayor en el grupo B y diferencia significativa ($p<0.001$) intragrupo en el grupo A. (_1.19% vs _6.75). Las LDL disminuyen mas en el grupo B pero diferencia significativa ($p<0-001$) intragrupo en el grupo A (_9.37% vs _13.33). Los triglicéridos disminuyen % mas en el grupo A, sin diferencias significativas en ambos grupos (_6.62% vs _0.51). La lipoproteína A disminuye % mas en el grupo B pero con diferencia significativa intragrupo ($p<0.05$) en el grupo A (_0.34% vs _9.40%). La lipoproteína B disminuye en el grupo A y aumenta en el grupo B , con diferencia significativa ($p<0.05$) intragrupo A (_0.18 vs +10.39) El Indice aterogénico CT/ HDL disminuye en ambos grupos después del tratamiento (3.96-3.64 vs 3.74-3.65).

DISTRIBUCION PORCENTUAL DEL MOTIVO DE LA PRUEBA DE ESFUERZO EN LAS MUJERES. PROGRAMA DE PREVENCION CARDIOVASCULAR. U. DE A. 1996-1998



4. Discusión

....Existe evidencia experimental y epidemiológica que el cardioprotector de la terapia hormonal de reemplazo compromete a las diferentes fracciones de lípidos séricos (13). El estudio PEPI encontró que la THR con o sin progestinas disminuía las LDL de un 14.5 a 17.2 mg/Dl y que los estrógenos solos aumentaban las HDL en un 5.6% (9). Menopausia quirúrgica practicada en primates los estrógenos y progestinas reducen la arterioesclerosis aórtica aun con niveles disminuidos de HDL. (14). En estudios a largo plazo la vía oral las HDL no difieren en terapia sola o en combinación con progestágenos (15). Otros estudios europeos con americanos confirman una disminución del infarto y del ACV en mujeres que reciben THR (16).

Estudios angiográficos sobre estenosis coronaria mostraron reducción con la terapia hormonal de reemplazo con diferencias significativas sobre los controles (17) Tabla No. 6

La vía transdérmica ofrece una disponibilidad de 17 beta estradiol directamente en la circulación y al evitar el primer paso hepático disminuye él estimulo sobre las enzimas hepáticas y por lo tanto no estimula cadenas protéicas como el agiotensinógeno, no aumenta los triglicéridos y no favorece la formación de cálculos biliares (18). Existe evidencia que la vía transdermica como la oral mejora los síntomas agudos de la menopausia (19), útil en la prevención y manejo de la osteoporosis (20), sin embargo los estudios iniciales no mostraron modificaciones en los lípidos lo que hizo pensar que no tendría efecto cardioprotector. Actualmente son diferentes los estudios que confirmar los cambios favorables de la vía parenteral en el perfil lipidico, incrementando las HDL y disminuyendo las LDL tanto en implantes (21), percutáneo (22) o transdérmica (23).

El efecto cardioprotector no solo depende de las fracciones lipídicas (30%) sino de todos los componentes endoteliales (70%) donde los estrogenos juegan un papel fundamental y donde vale la pena destacar: 1) Acción calcioantagonistas en miocitos aislados. 2) Propiedades antioxidantes sobre la LDL oxidada. 3) efecto vasodilatador por acción sobre el factor relajante derivado del endotelio (EDRF) u oxido nítrico (NO). 4) efecto sobre sustancias vasoconstrictoras en el endotelio como las Endotelinas, Angiotensina II, Enzima convertidora de angiotensina, Protaciclina. 5) inhibidor de la aterogénesis por un lado incrementando los receptores a la HDL y por el otro bloqueando la adherencia leucocitaria y el proceso inflamatorio de las células en espuma. 6) Modula los efectos simpáticos y parasimpáticos a nivel de los vasos. 7) Mejora el flujo sanguíneo no solo a nivel coronario sino cerebral. (24, 25).

Existe la creencia que la THR produce un aumento de peso, son varios los estudios sobre el tema donde en general no hay diferencias significativa ni a corto ni a largo plazo, aunque en forma fisiológica existe un discreto aumento de peso después de la menopausia. En él presenta estudio muestra una tendencia en el grupo A (transdérmico una vez x semana), otros estudios confirman que la vía transdermica disminuye tanto la masa grasa como la magra, cuando se compara con la vía oral (26). Se han descrito modificaciones en el aparato cardiovascular a nivel de disminución del pulso y la Tensión arterial en mujeres hipertensas (27,28). Si bien el estudio confirma una disminución del pulso, sin modificaciones significativas en las tensiones asistólicas y diastólicas, evidencia un discreto aumento en la tensión arterial media.

Tabla No. 5. Exámenes de Laboratorio: Lípidos

Grupo	A	B	Valor de p
Colesterol Total mg/dl			
Inicial	212.09+36.19	200.87+17.37	0.431
6 meses	199.00+36.99	188.12+14.00	0.443
12 meses	192.70+34.18(1)	182.62+24.09	0.492
%	-9.12	-9.08	
HDL mg/dl			
Inicial	53.45+14.91	53.62+9.50	0.978
6 meses	47.45+12.99	48.00+5.18	0.912
12 meses	52.81+13.80(1)	50.00+6.71	0.603
%	-1.19	-6.75	
LDL mg/dl			
Inicial	132.81+34.64	133.12+19.10	0.981
6 meses	127.45+33.50	123.37+13.42	0.750
12 meses	120.36+25.89 (2)	115.37+18.47	0.648
%	-9.37	-13.33	
Triglicérido mg/dl			
Inicial	117.90+33.30	86.57+35.36	0.083
6meses	132.63+54.87	83.87+27.96	0.022
12 meses	110.09+41.55	86.12+38.24	0.216
%	-6.62	-0.45	
Apolipoproteina A mg/dl			
Inicial	133.27+33.24	135.62+21.92	0.864
6 meses	127.18+29.01	119.57+24.00	0.571
12 meses	132.81+30.06(2)	123.12+18.24	0.431
% -0.34	-9.40		
Apolipoproteina B mg/dl			
Inicial	104.00+20.64	96.02+11.7	0.378
6 meses	108.72+32.52	105.25+21.44	0.796
12 meses	103.81+21.29(2)	106.00+23.28	0.835
%	-0.18	+10.39	
Índice Aterogénico			
CT-DHL			
I	3.96	3.74	
Final	3.64	3.65	
LDL-HDL			
I	2.46	2.48	
F	2.79	2.30	

Tabla No. 6. Arteriosclerosis coronaria t TRH

Autor	Año	Tipo de estudio	Muestra	Características	Riesgo Estim+
Hong	1993	Corte –longitudinal	Usuaria = 18 No Usuaria=72	Estenosis coronaria	0.13
Sullivan	1988	Casos- controles	1.444	Estenosis >70%	0.44*
Gruchow	1988	Corte –	Usuaria=54	Oclusión severa	0.37
		Longitudinal	No usuaria=154	Oclusión moderada	0.59*
Mc Farland	1989	Casos- controles	137	Estenosis > 70%	0.50

+Riesgo Estimado * p<0.05

Elevaciones de la Insulina se han encontrado en mujeres con ECV. Durante la postmenopausia hay una disminución en la secreción de insulina pero una elevación plasmática debida a la resistencia a nivel periférico. Esta resistencia a la insulina se ha asociado a una constelación de alteraciones metabólicas que incluyen Hipertensión, Obesidad, Hipertrigliceridemia, <HDL, >LDL, aterogenesis, aumento del factor antifibrinolítico PAI-1. Los estrógenos y la progesterona promueven la secreción de insulina y reducen la resistencia a la Insulina (29). La terapia con estradiol mejora la resistencia a la insulina mientras que los estrógenos conjugados, etinil estradiol y progestágenos sintéticos pueden modificar los pruebas de tolerancia a la glucosa por acción sobre la insulina. Los estudios por vía transdermica han demostrado una disminución en la resistencia a la insulina y como consecuencia una disminución de la glicemia sérica como se confirma en el presente trabajo (30).

Una de las características de la vía transdérmica es la de evitar el primer paso hepático siendo útil en mujeres fumadoras, hipertrigliceridemias, con factores de riesgo de enfermedad biliar o cálculos biliares, polifarmacia y recientemente en transplante hepático (31). En general la experiencia en esta área demuestra que los marcadores de función hepática no se altera ni a corto ni a largo plazo como se confirma también en este estudio (32).

Las diferentes fracciones lipídicas se han utilizado como marcadores de la función cardiovascular y se ha podido demostrar que la THR con estrogenos conjugados solos elevan las HDL en un 9-13% y disminuyen la LDL en 12-19%, protegiendo el infarto del miocardio en un 50% (33). Se reconoce que la vía oral muestra una tendencia a elevar los triglicéridos y que por el contrario la vía transdermica no lo modifica (34). El presente trabajo evidencia una diminución en ambos regímenes terapéuticos a nivel del Colesterol Total _9%, las LDL _9% a 13%, triglicéridos _ 6.%. Las HDL no sufrieron modificación y por el contrario tuvieron una disminución _1.19% confirmando los hallazgos de otros autores (35,36). Sí bien la literatura informa de una disminución de la lipoproteinas con la THR otras investigaciones no han encontrado cambios en la Lipoproteína A y B, el presente trabajo muestra una disminución en la Lipoproteína A -9% y paradójicamente un aumento del 10% en la Lipoproteína B (37). Indice aterogenico....

La vía transdermica por lo tanto en su forma de una vez por semana o dos veces por semana dada sus características de entrega del 17 beta estradiol, mantiene sus efectos positivos disminuyendo el colesterol, las HDL aumentando las HDL sin efecto sobre los triglicéridos (38). Esta ventaja es debida a su nulo efecto sobre la lipoproteinas de muy baja densidad (VLDL) que deberán ser metabolizadas en el Hígado. Si bien la hipertrigliceridemia parece ser no aterogénica (excepto la de origen familiar), si se encuentra asociada con aumento de factores de coagulación (VII, VIII, X) y de la fibrinolisis. Estudios recientes confirman que la vía transdermica no modifica los factores de coagulación (39).

6. Conclusión

....Se puede afirmar que la vía transdermica una o dos veces por semana, disminuir la Tensión arterial, el pulso, sin modifican las pruebas funcionales hepáticas. A nivel de las fracciones lipidicas baja el colesterol, las HDL, los Triglicéridos y Lp(a) sin modificar la Lp(b).

Al comparar con el estudio francés se aprecia:

COLESTEROL TOTAL		
Francia	6.10 vs 6.35 nmol/l	▼
Colombia	192.70+34.18(1) vs 182.62+24.09 mg/dl	
HDL		
Francia	1.68 vs 1.66 nmol/l	▲
Colombia	52.81+13.80(1) vs 50.00+6.71 mg/dl	=
LDL		
Francia	3.93 vs 4.13 nmol/l	↓
Colombia	120.36+25.89 (2) vs 115.37+18.47 mg/dl	
TRIGLICERIDOS		
Francia	1.06 vs 1.23 nmol/l	▲
Colombia	110.09+41.55 vs 86.12+38.24 mg/dl	▼

Agradecimientos

....AL Instituto de investigación internacional de Laboratorios Wyeth International por el apoyo logístico, a la Unidad e Epidemiología del Instituto Nacional de Cancerología por su colaboración estadística y al Laboratorio Siplas por su dedicación al programa.

Este trabajo fue respaldado por los fondos de Investigación Internacional de Laboratorios Wyeth Inc.

7.Bibliografía

1. Hartmann BW, Huber JC. The mythology of hormone replacement therapy. Brit J Obstet Gynecol 1997,104: 163-68
2. Kannel WB, Plehn JF,Cupples LA. Cardiac failure and sudden death in the Framingham study. Am Heart J, 1988; 115: 869-875
3. Eaker E, Chesebro JH, Sacks FM et all. Cardiovascular disease in women. Circulation 1993; 88:1999-2009
4. Johansson BW, Kaij L, Kullander S et all. On some late effects of bilateral oophorectomy in the age range 15-30 years. Acta Obstet Gynecol Scand 1975; 54: 449-461
5. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM et all. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. Ann Intern Med 1976; 85: 447-552
6. Stampfer MJ, Colditz GA, Willet WC et all. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from de Nurses" Health Study. N Engl. J Med 1991; 325:756-762
7. Lipid Research Clinics Primary Coronary Prevention Program: Results II The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. J Am Med Assoc. 1984; 251: 365-374
8. Samsioe G. Lipid profiles in estrogen users. In: The Menopause and Hormonal Replacement Therapy. (Sitruk-Ware R, Utian W eds.).Marcel Dekker, Inc, New York 1991; 181-200
9. The Writing Group for the Postmenopausal Estrogen/ Progestin Interventions (PEPI) Trial. Effects of estrogen or estrogen/ progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. J Am Med Assoc. 1995; 273,199-208
10. Tikkanen MJ, Nikkila EA et all. Post-heparina plasma hepatic lipase activity as predictor of high density lipoprotein response to progestin therapy: studies with cyproterone acetate. Maturitas 1987;9:81-86
11. Alwers R, Urdinola J, Onatra W, et al.Changes in normal lipid profile of menopausal women with combined hormone replacement therapy: comparative clinical trial of two hormonal combinations (congugated estrogen/ medroxiprogesterone acetate versus estradiol valerate/ cyproterone acetate, Maturitas 1999; 32: 41-50

12. Bejarano HB. Estadistica Descriptiva. Edit. Nuevo Continente. Santafe de Bogota-1985.
13. Bush TL, Barret-Connor E, Cowadn LD. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from de Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. Circulation 1987; 75: 1102-9
14. Clarkson TB, Shively CA, Morgan T, et al. Oral contraceptives and coronary artery atherosclerosis of cynomolgus monkeys. Obstet Gynecol 1990; 75: 217-22
15. Nabulsi AA, Folsom AR, White An et all. Association of hormone replacement therapy with various cardiovascular risks factors in postmenopausal women. N Eng J Med 1993; 328:1069-1075
16. Nachtigall LE, Nachigall RH et all. Estrogen replacement therapy: a prospective study in the relationship to carcinoma and cardiovascular and metabolic Problems. Obstet Gynecol 1979; 54:72-79
17. Hong MK, Room PA, Reagan K et all. Effects of estrogen replacement therapy on serum; lipid values and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. Am J Cardiol 1992; 69:176-178
18. Balfour JA, Heel R.C. Transdermal Estradiol: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in the treatment of menopausal complaints. Drug 1990; 40: 561-82
19. Amy JJ, Balmer JA, et al. A randomized study to compare the effectiveness, tolerability and acceptability of two different transdermal estradiol replacement therapies. Int j Fertil 1993; 38:5-11
20. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with ransdermal estrogen. Am Int Med 1992;117:1-9 21. Lobo RA, March CM, Goebelsman V et al. Subdermal estradiol pellets following hysterectomy and oophorectomy. Am J Obstet Gynecol 1980;138: 714-9
22. Jensen J, Riis BJ, Strom V et al. Long-term effects of percutaneus estrogens and oral progesterone on serum lipoproteins in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 66-71
23. Stanczyk FZ, Shoupe D, Nuñez V, et al. A randomized comparison of non-oral estradiol delivery in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 1540-6
24. Collins P, Rosano GMC. Jiang C et all. Cardiovascular protection by estrogen a calcium antagonist effect? Lancet 1993;341:1264-1265
25. Jiang C, Sarrel PM, Poole-Wilson PA et all. Acute effect of 17-b-estradiol on rabbit coronary artery contractile responses to endothelin-1. Am J Physiol 1992; 263:271-H275
26. O'Sullivan AJ, Crampton LJ, Freud J et al. The route of estrogen replacement therapy confers divergents effects on substrate oxidation and body composition on postmenopausal women. J Clin Invest 1988;102:1035-40
27. Akkad A, Hallingan AW, Abrams K et al. Differing responses in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. Obstet Gynecol 1997; 89: 97-103
28. Modena MG, Rossi R, Muia N Jr et al. Short-term results of transdermal estrogen replacement therapy in cardiovascular disease free postmenopausal females with and without hypertension. G Ital. Cardiol 1998; 28: 636-44
29. Walton C, Godsland IE, Proudler AJ et all The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. Eur J Clin Invest 1993; 23:466-473
30. Colacurci N, Zarcone R, Mollo A et al. Effects of hormone replacement therapy on glucose metabolism. Panminerva Med 1988; 40:18-21
31. Appelberg J, Isoniemi H, Nilsson CG. Safety and efficacy of transdermal estradiol replacement therapy in postmenopausal liver transplanted women. A preliminary report. Acta Obtet Gynecol Scand 1988;77: 660-4
32. Foidart JM, Desreux J, Pintiaux A et al. Transdermal replacement hormone therapy: a trend or and advantage ? Rev Med Liege 1998; 53: 208-11
33. Wild RA. Estrogen: Effects on the cardiovascular tree. Obstet Gynecol 1966,87: 27S-35S
34. Bhathena RK, Anklesaria BS, Ganatra AM et al. The influence of transdermal oestradiol replacement therapy and medroxyprogesterone acetate on serum lipids and lipoproteins. Br J Clin Pharmacol 1988;45:170-2
35. Castelo-Branco C, Casals E, Sanllehy C et al. Effects of progestogen on lipids, lipoproteins and apoliproproteins during transdermal estrogen replacement therapy with and without medroxyprogesterone acetate. J Reprod Med 1966;11: 833-8

36. Bongard V, Ferrieres J, Ruidavets J-B et al. Transdermal estrogen replacement therapy and plasma lipids in 639 French women. Maturates 1988; 30: 265-72

37. Perrose G, Steffanutti C, Galoppi P et al. Effect of oral and transdermal hormone replacement therapy on lipid profile and Lp(a) level in menopausal women with hipercolesterolemia. Int J Fertil Menopausal Stud 1996; 6: 509-15.

38. Meschia M, Bruschi F, Soma M et al. Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on lipoprotein (A) and lipids: a randomized controlled trial. Menopause 1988; 5:157-62

39. Bonduki CE, Lourenco DM, Baracat E et al. Effect of estrogen-progestin hormone replacement therapy on plasma antithrombina III of postmenopausa women.