

**EFFECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL TRANSDERMICA  
SOBRE EL PERFIL METABOLICO EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS  
HISTERECTOMIZADAS**



**MARTHA LILIANA HIJUELOS CÁRDENAS**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA  
ESCUELA DE MEDICINA  
BUCARAMANGA**

**2012**

**EFFECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL TRANSDERMICA  
SOBRE EL PERFIL METABOLICO EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS  
HISTERECTOMIZADAS**

**MARTHA LILIANA HIJUELOS CÁRDENAS**

**Propuesta de tesis para optar el título de  
MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA**

**Director**

**FREDI ALEXANDER DÍAZ QUIJANO**

**MD. MSc. Phd Epidemiología**



**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
DEPARTAMENTO DE SALUD PÚBLICA  
ESCUELA DE MEDICINA  
BUCARAMANGA**

**2012**

## **DEDICATORIA**

A mis padres quienes me enseñaron que el estudio es la única y mejor herencia que se puede ofrecer a los hijos y es la clave del éxito personal y profesional.

A mis hijos Juan Diego y Juan Felipe, quienes con su comprensión, cariño y admiración fueron el motor que me impulso a demostrarles que las adversidades y obstáculos en la vida deben ser enfrentados y superados con tenacidad.

A Rafael y Rafael Andrés quienes con su amor y motivación, contribuyeron a mi desarrollo y crecimiento personal.

A mis hermanos por su confianza y fe en la persistencia y constancia para la culminación de mi proyecto de vida.

Gracias por su amor.

## **AGRADECIMIENTOS**

El autor expresa lo más sinceros agradecimientos a:

FREDI ALEXANDER DIAZ, director de tesis, por su orientación, dedicación y enseñanzas que de manera generosa brindo tanto en la investigación como en la motivación personal. Le agradezco su apoyo incondicional y la confianza que me permitió culminar exitosamente mi proceso de formación.

RONALD GARCIA, Director del Grupo de investigación VILANO y los investigadores de la Fundación Cardiovascular de Colombia permitiendo anidar este trabajo de grado.

NESTOR FERNANDO NARANJO, Enfermero Coordinador de estudios, diseño & desarrollo de Proyectos de la Fundación Cardiovascular de Colombia por su amable y permanente colaboración con la información necesaria para la realización de la tesis.

ADRIANA ANGARITA, CLEMENCIA PINILLA, MILENA BONETH, AMANDA BUENO e ISABEL GOMEZ, por su respaldo, confianza y ánimo que me permitieron cumplir el propósito de culminar los estudios de Maestría.

Profesores y compañeros, por su motivación, enseñanzas, motivaciones y recomendaciones.

## TABLA DE CONTENIDO

	<b>Pág.</b>
INTRODUCCION	14
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
2. MARCO TEORICO	20
2.1 MENOPAUSIA Y CLIMATERIO	20
2.1.1 Definición	20
2.1.2 Clasificación	21
2.1.2.1 Perimenopausia	22
2.1.2.2 Menopausia espontánea	23
2.1.2.3 Menopausia inducida	24
2.1.2.4 Posmenopausia	25
2.1.3 Fisiología de la menopausia	25
2.1.4 Menopausia y síndrome metabólico	28
2.1.4.1 Menopausia y obesidad	30
2.1.4.2 Menopausia e hipertensión	31
2.1.4.3 Menopausia e insulinoresistencia	32
2.1.4.4 Menopausia y perfil lipídico	33
2.1.5 Terapia de reemplazo hormonal	35
3. JUSTIFICACION	46
4. HIPÓTESIS	48
4.1 HIPÓTESIS NULA	48
4.2 HIPÓTESIS ALTERNA	48
5. PREGUNTA DE INVESTIGACION	49
5. OBJETIVOS	50
5.1 OBJETIVO GENERAL	50
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	50
6. METODOLOGÍA	51
6.1 TIPO DE ESTUDIO	51

6.2 FUENTE DE INFORMACION	52
6.3 POBLACIÓN	52
6.3.1 Población blanco	52
6.3.2 Población de estudio	52
6.3.3 Captación, evaluación Basal y Seguimiento	53
6.4 DEFINICION DE LAS VARIABLES	55
6.5 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA	57
6.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	59
6.6.1 Almacenamiento de datos	60
6.6.2 Análisis de datos	61
6.7 EVALUACION DE POSIBLES SESGOS	63
7. CONSIDERACIONES ETICAS	64
8. RESULTADOS	66
8.1 ANALISIS DEL ESTUDIO EN PARALELO	73
9. DISCUSION	75
9.1 OTROS HALLAZGOS Y RESULTADOS	80
9.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	81
9.3 IMPLICACIONES Y ALCANCES DEL ESTUDIO	82
10. PRESUPUESTO	85
11. CONCLUSIONES	89
REFERENCIAS	90
ANEXOS	98

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Figura 1. Estados de la Menopausia (Clasificación STRAW)	22
Figura 2. Diseño de Tratamiento Cruzado, Cross-over	52
Figura 3. Flujograma de estudio	66
Figura 4. Tendencia HDL, según secuencia del tratamiento	72

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Resumen estudios epidemiológicos que evalúan intervención de TRH	42
Tabla 2. Calculo del poder	58
Tabla 3. Características Sociodemográficas de la Población de estudio, distribuidas según tratamiento inicial	67
Tabla 4. Descripción de las variables metabólicas basales según tratamiento inicial. Variables compatibles con distribución normal	68
Tabla 5. Descripción variables metabólicas basales según tratamiento inicial Variables no compatibles con la normal	69
Tabla 6. Evaluación del efecto de la secuencia sobre el cambio asociado al tratamiento, en variables metabólicas	70
Tabla 7. Evaluación del efecto de la secuencia sobre el cambio, asociado al tratamiento, en variables metabólicas	71
Tabla 8. Efecto del tratamiento en variables metabólicas, según Diseño Crossover	71
Tabla 9. Medidas de resumen de efecto del tratamiento en variable metabólicas con distribución compatible con la normal, según Diseño paralelo	74
Tabla 9. Presupuesto Global de la propuesta por fuentes de financiación	85
Tabla 10. Información del personal vinculado al estudio de investigación	86
Tabla 11. Descripción de alquiler de los equipos	87
Tabla 12. Descripción de las licencias de Software	87
Tabla 13. Participación en eventos académicos	88
Tabla 14. Papelería	88

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
ANEXO 1. PRESENTACION DEL PROYECTO	99
ANEXO 2. CARTA FUNDACION CARDIOVASCULAR	144
ANEXO 3. CARTA COMITÉ ETICA FUNDACION CARDIOVASCULAR	145
ANEXO 4. CARTA COMITÉ ETICA UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER	147
ANEXO 5. ESTUDIO "PAPEL DEL TNF-ALFA EN LA FITOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS\	148

## RESUMEN

**TITULO:** EFECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL TRANSDERMICA SOBRE EL PERFIL METABOLICO EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS HISTERECTOMIZADAS\*

**AUTOR:** HIJUELOS CARDENAS MARTHA LILIANA\*\*

**PALABRAS CLAVES:** Terapia de reemplazo hormonal, postmenopausia, histerectomía, cross over, perfil lipídico, síndrome metabólico

### DESCRIPCION

La menopausia implica hipoestrogenismo asociado con el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares y metabólicas. La terapia de remplazo hormonal (TRH) es empleada para el control de la sintomatología vasomotora y con potenciales beneficios en los cambios asociados a la menopausia, sin embargo existe incertidumbre sobre el mejor esquema de aplicación y efecto sobre variables cardiovasculares y metabólicas. .

Los objetivos determinar los efectos de la TRH transdérmica sobre las cifras de presión arterial, perfil lipídico, glicemia e insulina en mujeres postmenopáusicas histerectomizadas.

Ensayo clínico cruzado aleatorizado, controlado con placebo en el que se establecieron dos secuencias de tratamiento comparando estrógenos transdérmicos en aerosol vs placebo, aplicado a 50 pacientes postmenopáusicas histerectomizadas entre 45 y 55 años de edad. Cada paciente recibió 8 semanas de intervención y 8 placebo. La secuencia aleatorizada al inicio del estudio y final de cada periodo, se midieron las variables dependientes: presión arterial, LDL, HDL, VLDL, triglicéridos, colesterol total, insulina, glicemia.

Se compararon las diferencias asociadas al tratamiento según la secuencia de intervención, se descartaron posibles efectos de periodo y carry-over. En consecuencia, se obtuvo estimados combinados de las diferencias asociadas al tratamiento y las pruebas de hipótesis correspondientes empleando la prueba t para medidas pareadas.

La mediana de edad fue 54 años (RIC 49-57); predominó etnia mestiza (70%), estado civil casada (42%), ocupación ama de casa (66%); estrato socioeconómico 3 (36%) y vinculación a seguridad social EPS (52%).La TRH se asoció a reducción significativa en niveles de HDL, con diferencia promedio de 8 mg/dl (IC 95% 1,95-14,3 P=0,01). No hubo asociación estadísticamente significativa con las demás variables estudiadas.

Los resultados sugieren que la TRH transdérmica, disminuyó significativamente el nivel de HDL, situación indeseada, por sus efectos antiaterogénicos, en las demás variables estudiadas no se encontró efecto de la intervención.

---

\* Proyecto de Grado

\*\* Universidad Industrial de Santander. Departamento de Salud Pública. Escuela de Medicina. Director. FREDI ALEXANDER DÍAZ QUIJANO. MD. MSc. Phd Epidemiología

## ABSTRACT

**TITLE:** EFFECT OF HORMONE REPLACEMENT THERAPY ON TRANSDERMAL METABOLIC PROFILE IN POSTMENOPAUSAL HYSTERECTOMIZED\*

**AUTHOR:** HIJUELOS CARDENAS MARTHA LILIANA\*\*

**KEYWORDS:** Hormone replacement therapy, postmenopausal, hysterectomy, crossover, lipid profile, metabolic syndrome

### DESCRIPTION

Menopause means hypoestrogenism associated with increased risk for cardiovascular and metabolic diseases. Hormone replacement therapy (HRT) is used for controlling the vasomotor symptoms and potential benefits of changes associated with menopause, but there is uncertainty about the optimal schedule of implementation and effect on cardiovascular and metabolic variables.

The objectives determine the effects of transdermal HRT on blood pressure, lipid profile, glucose and insulin in hysterectomized postmenopausal women.

Crossover trial randomized, placebo-controlled trial which established two treatment sequences comparing transdermal estrogen vs. placebo spray, applied to 50 hysterectomized postmenopausal patients between 45 and 55 years old. Each patient received 8 weeks of intervention and 8 placebo. The randomized sequence at baseline and end of each period, the dependent variables were measured: blood pressure, LDL, HDL, VLDL, triglycerides, total cholesterol, insulin and glucose.

We compared treatment-related differences in the sequence of intervention, were discarded and possible effects of carry-over period. Consequently, we obtained estimated combined treatment-related differences and corresponding hypothesis tests using the t test for paired measures.

The median age was 54 years (IQR 49-57); predominant mixed ethnicity (70%), married (42%), homemaker occupation (66%); socioeconomic stratum 3 (36%) and security ties to social EPS (52%). HRT was associated with significant reduction in HDL levels, with average difference of 8 mg /dl (95% CI 1.95 to 14.3 P = 0.01). There was no statistically significant association with the other variables.

The results suggest that transdermal HRT significantly decreased the level of HDL, unwanted situation, for its antiatherogenic effects in other variables studied found no intervention effect.

---

\* Graduation Project

\*\* Industrial University of Santander. Department of Public Health. School of Medicine. Director. ALEXANDER FREDI Diaz Quijano. MD. MSc. Phd Epidemiology

## INTRODUCCION

La Menopausia considerada como el cese permanente de la menstruación, resultante de la pérdida de actividad folicular ovárica durante 12 meses consecutivos, se produce sin otra causa patológica o fisiológica diferente al proceso normal de envejecimiento en la mujer. Esta caracterizada por el hipoestrogenismo asociado a alteraciones vasomotoras, cardiovasculares, óseas, psicológicas, sistémicas, bioquímicas y metabólicas constituyendo así factores generadores de riesgo cardiovascular en mujeres postmenopáusicas.

La Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH), se plantea como el recurso para minimizar la sintomatología y reducir el impacto de los factores de riesgo cardiovascular así como es el desequilibrio del perfil metabólico. Sin embargo esta terapéutica ha generado controversias respecto a los efectos secundarios, eventos adversos, beneficios y riesgos de la vía de administración, de igual manera el tipo de estrógenos, dosis y tiempo de aplicación.

El presente estudio muestra el efecto del a TRH vía transdérmica específicamente sobre el perfil metabólico de una población de mujeres postmenopáusicas histerectomizadas.

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante las últimas décadas las Enfermedades Cardiovasculares (ECV) se han convertido en un serio problema de Salud Pública<sup>1</sup>, especialmente en países en vía de desarrollo donde fueron responsables del 30% de las defunciones en el año 2005<sup>2</sup>. Este fenómeno va de la mano con el envejecimiento de la población asociado al aumento en la expectativa de vida. En este sentido, el climaterio corresponde a un periodo crítico en el que la mujer cambia su perfil de riesgo para este tipo de enfermedades.

Para el año 2011 la proporción de mujeres en periodo de climaterio, menopausia y posmenopausia correspondió entre el 10 al 30%<sup>3</sup> del total de la población mundial, distribuidas el 60% en los países industrializados y el 40% en aquellos en vías de desarrollo. Sin embargo las proyecciones para el año 2030 consideran que dicha distribución cambia, por lo que el 24% estarán ubicadas en los países industrializados y el 76% en los no desarrollados<sup>4</sup>, lo que supone un incremento en la demanda de atención interdisciplinaria en salud con elevada repercusión económica y social.<sup>5</sup> Los profesionales de salud requieren actualizar los conocimientos que les permitan brindar información, prevención, diagnóstico e intervención adecuada en esta etapa de la vida de la mujer.

---

<sup>1</sup> WILSON PETER, ABBOTT ROBERT, CASTELL WILLIAM. High Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality. The Framingham Heart Study. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. Journal of the American Heart Association. 1988, 8:737-741.

<sup>2</sup> ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. Reunión Bianual de la Red Carmen. Fecha de acceso: 26 de diciembre de 2011. Disponible en: <http://www.paho/Spanish/AD/DPC/NC/Carmen-2005.htm>

<sup>3</sup> Indexmundi. Mundo Población Perfil 2011. Actualizado marzo 11 de 2011, consultado Marzo 23 de 2012. <http://www.indexmundi.com/es/mundo/poblacion:perfil.html>

<sup>4</sup> Barret E, Connot MD. Epidemiology and the menopause: a global overview. Int J Fert. 1993;38(1):6-14. 7

<sup>5</sup> YABUR, Juan Antonio. La menopausia puesta al día. Gac. Med. Caracas, mar. 2006, vol. 114, no.1, p.1-12. ISSN 0367-4762

Esta situación no es ajena a Colombia ya que para el año 2010 el 20% (5 a 6 millones) de la población total de mujeres correspondió a mayores de 49 años<sup>6</sup>, edad en la que suele finalizar su vida fértil. Además, se proyecta que para el 2020 alcanzarán los siete millones de mujeres en esta edad, lo que demandará servicios y atención especial. Este escenario está relacionado con el crecimiento importante de población femenina generado en los últimos años el periodo entre 1973 a 1993, en el que casi se duplicó<sup>7</sup> pasando de 10.683.610 a 18.610.912, especialmente los grupos etáreos de más de 40 años. Este crecimiento demográfico trajo consigo un incremento en la frecuencia de enfermedades crónicas degenerativas, evidente en las cifras de incidencia y mortalidad por ECV para el año 2001 en mujeres mayores de 45 años, con un 30,9% del total de defunciones. (DANE)

A pesar de la importancia la menopausia, los mecanismos subyacentes que aumentan las ECV posteriores a su ocurrencia no están totalmente claros. Se ha sugerido al envejecimiento y a la ausencia de estrógenos como los agentes que facilitan el incremento en las concentraciones de hormonas como la TNF $\alpha$  generando mayor estrés oxidativo y disminución de la bioactividad de factores endoteliales vasodilatadores protectores y al predominio de vasoconstrictores como Angiotensina II (ATII), factores que favorecen la disfunción endotelial y el consecuente aumento en el riesgo de ECV.

De igual forma durante esta etapa se presenta un marcado aumento de la resistencia a la insulina favoreciendo la presencia de Diabetes,<sup>8,9</sup> así mismo la concentración de las lipoproteínas plasmáticas también varían de acuerdo a la

---

<sup>6</sup>[http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/proyepobla06\\_20/7Proyecciones\\_poblacion.pdf](http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/proyepobla06_20/7Proyecciones_poblacion.pdf). consultado Marzo 23 de 2012

<sup>7</sup> DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO NACIONAL DE ESTADISTICA. Fecha de acceso: 26 de diciembre de 2011. Disponible en: <http://www.dane.gov.co/>

<sup>8</sup> SARA, Fulden y cols. Effects of hormone replacement therapy on insulin resistance and platelet function test. En: *MedPrincPract* 2009. Vol 18, p.43–47.

<sup>9</sup> GONZALEZ-Portal y cols. Hipertensión arterial y menopausia. Estudio comparativo de dos hipotensores. *Hipertensión*. 2000. Vol.17, No. 2, p. 42-46.

disminución y cese de la función ovárica<sup>10</sup>. Así que, la menopausia está relacionada con cambios desfavorables en el perfil lipídico que se traducen en el incremento del colesterol total en el plasma, asociado a la disminución del colesterol HDL, incremento de los niveles plasmáticos del colesterol LDL y de la lipoproteína aterogénica Lp (a), factores asociados a los eventos cardíacos en las mujeres.<sup>11</sup>

Específicamente, las enfermedades cardiovasculares como infartos y accidentes vasculares cerebrales, a menudo consideradas enfermedades propias del género masculino, adquieren especial relevancia en la mujer después de la menopausia en la mujer, ocupando los primeros lugares en el perfil de morbimortalidad en los países de bajo, medio y alto ingresos, asociados principalmente a los cambios hormonales característicos de esta etapa de la vida. (OMS.2007)<sup>12</sup>

Se ha calificado así a la menopausia como el tiempo de cambios fisiológicos, neurosicológicos, sociales y culturales para la mujer de mediana edad. Se concibe entonces como un proceso relacionado con la valoración de la fertilidad, la función reproductiva, y los patrones familiares, entre otros. Los cambios físicos, biológicos y fisiológicos no solo provocan irregularidades del ciclo menstrual sino también la patología cardiovascular antes enunciada, patologías genitourinarias y de carácter psicológico.

Estos factores expuestos han sido objeto de importantes estudios que sugieren que factores como el incremento y redistribución de la grasa corporal durante esta etapa de la vida de la mujer, predispone a algunas de estas enfermedades

---

<sup>10</sup>BERTHEZENE F. Estrogens and Lipid metabolism. Therapie. 1999. May.Jun;54(3):393-5

<sup>11</sup>MOSCA L, MANSON JE, SUTHERLAND SE, LANGER RD, MANOLIO T, BARRET-CONNOR.E. Cardiovascular disease in women for the health care professional from the American Heart Association. Circulation 1997; 96:2468-2482

<sup>12</sup> ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Salud de la Mujer 2007. Nota descriptiva N°334. Accedido: 22 de diciembre de 2011. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/es/index.html>

y específicamente al síndrome metabólico. Este es considerado como el grupo de desordenes clínicos comunes que incluyen la obesidad<sup>13</sup>, la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, hipertensión y dislipidémias, evidente en la prevalencia de las ECV del 22.6% en mujeres norteamericanas, que incrementa con la edad hasta alcanzar el 50% de esta población en la posmenopausia.<sup>14</sup>

A fin de minimizar la sintomatología vasomotora y los cambios bioquímicos y en los metabolitos sanguíneos, se ha propuesto la TRH. Aunque se han generado controversias al respecto, también existe evidencia sobre los beneficios en la prevención primaria de enfermedades y síntomas propios de esta etapa que se prolonga casi un tercio de la vida de la mujer.

Algunos estudios científicos han probado que la TRH participa en la reducción del impacto de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, los síntomas vasomotores como sofocos y sudoración, así como los cambios psicológicos relacionados con desordenes del sueño, fatiga, cambios de humor y la disfunción sexual y urinaria así como impactar sobre los procesos bioquímicos de las hormonas, proteínas y sustancias séricas que influyen de manera negativa la calidad de vida de la mujer<sup>15</sup>.

Así mismo se considera que la TRH, independientemente de la vía de aplicación, ha demostrado que mejora la resistencia a la insulina, favorece la disminución de glucosa en sangre, mejora la disposición y metabolismo de los lípidos y las cifras

---

<sup>13</sup> LAFERRERE BLANDINE, ZHU SHANKUN Y cols. Race Menopause, Health-Related Quality of life, and Psychological Well-Being in Obese Women. *Obesity Research*. Vol. 10 No. 12 December 2002.

<sup>14</sup> LOBO, Rogerio. Metabolic Syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas, The European Menopausal Journal*. 2008. vol 60, p. 10-18.

<sup>15</sup> HEINEMANN KLAS, RUEBIG ALEXANDER Y COLS. THE MENOPAUSE RATING SCALES (MRS): A methodological Review. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004, Vol.2:45

de presión arterial.<sup>16</sup> Todos estos cambios bioquímicos relacionados con la presencia del Estradiol exógeno, estimulan el catabolismo de los lípidos por aumento de la síntesis de los receptores de las lipoproteínas de alta densidad favoreciendo la movilización del colesterol y disminución de la lipasa hepática, efectos que favorecen la reparación del endotelio vascular.

Por otra parte el uso de la vía transdérmica en la TRH, cobra relevancia ya que permite mayor biodisponibilidad del fármaco evitando el paso hepático por no requerir la absorción por este órgano, impidiendo además la génesis de Triglicéridos y lipoproteínas. De igual forma se evitan las molestias digestivas propias de la vía oral y se aprovechan las características de la piel tales como la permeabilidad, afinidad a compuestos hidro y liposolubles que facilitan la absorción de medicamentos.

Dado lo anterior, en éste trabajo se realizó un análisis secundario de un ensayo clínico controlado crossover, con el fin de generar nuevo conocimiento respecto a la utilidad de la aplicación de la TRH transdérmica en relación a los procesos fisiopatológicos y metabólicos de los lípidos, glicemia, insulina y presión arterial, aspectos involucrados en la génesis del Síndrome Metabólico y la Enfermedad Cardiovascular. El conocimiento generado permite plantear recomendaciones a la población de mujeres posmenopáusicas Colombianas, teniendo en cuenta que las aproximaciones a este tipo de estudios en Colombia y en este grupo poblacional son escasas.

---

<sup>16</sup> KANAYA AM, HERRINGTON D, VITTINGHOFF E, Y COLS. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the heart and estrogen/progestin. Replacement Study: a randomized double blind, placebo-controlled trial. *An Inter Med* 2003;138:1-9

## 2. MARCO TEORICO

### 2.1 MENOPAUSIA Y CLIMATERIO

**2.1.1 Definición.** Desde 1999, la Sociedad Internacional de Menopausia (International Menopause Society) en concordancia con la Organización Mundial de la salud (OMS), define a la Menopausia como el cese permanente de la menstruación, resultante de la pérdida de actividad folicular ovárica durante 12 meses consecutivos, caracterizado por amenorrea, sin otra causa patológica o fisiológica evidente, que el proceso normal de envejecimiento; lo cual se determina con certeza solamente en retrospectiva, un año o más después del periodo menstrual final<sup>17</sup>.

La menopausia difiere del climaterio, debido a que este último se considera como la fase de envejecimiento de las mujeres, que marca la transición de la fase reproductiva al estado de no reproductiva, incluyendo el periodo de la perimenopausia<sup>18</sup>. Algunos autores indican que se presenta a partir de los 35 años y finaliza a los 65 años, sin embargo, puede iniciarse algunos años antes de que se produzca la menopausia (8 a 10 años), con la disminución fisiológica de las funciones ováricas (gametogénicas y esteroideogénicas) y demás manifestaciones endocrinológicas, biológicas clínicas y psicológicas características de la perimenopausia y termina años después cuando finalizan las manifestaciones de atrofia ovárica<sup>19,20</sup>. El síndrome característico de esta etapa (síndrome

---

<sup>17</sup>Council of Affiliated Menopause Societies. (19 de Febrero de 2012). *International Menopause Society*. Obtenido de International Menopause Society: [http://www.imsociety.org/menopause\\_terminology.php](http://www.imsociety.org/menopause_terminology.php)

<sup>18</sup>Ibid.

<sup>19</sup>Canto de Cetina, T. E., & Polanco-Reyes, L. (1996). Climaterio y menopausia. Las consecuencias biológicas y clínicas del fallo ovárico. *Rev Biomed*, 7(4), 227-236.

<sup>20</sup>BARON Castañeda, G. (09 de Marzo de 2009). *Generalidades sobre la menopausia y el climaterio*. Obtenido de Asociación Colombiana de Menopausia: [http://www.asomenopausia.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=61:generalidades-sobre-la-menopausia-y-el-climaterio&catid=41:comunidades&Itemid=57](http://www.asomenopausia.com/index.php?option=com_content&view=article&id=61:generalidades-sobre-la-menopausia-y-el-climaterio&catid=41:comunidades&Itemid=57)

climatérico) es considerado como el conjunto de síntomas y signos que se generan y siguen a la menopausia, como efecto de la disminución o cese de la función ovárica<sup>22</sup>.

**2.1.2 Clasificación.** Según resultados presentados por el grupo de trabajo STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop), efectuado en el 2001 en Utah (EEUU), hay tres etapas definidas en la vida de una mujer: Periodo Reproductivo, Perimenopausia (transición a la menopausia) y Posmenopausia; a su vez se subdividen en siete momentos específicos en los períodos reproductivos y pos reproductivos de la mujer; de estos siete momentos, cinco preceden a la última menstruación, según el esquema (figura 1), los periodos -5 a -3 corresponden a la etapa reproductiva, los periodos esquematizados como -2 a -1 corresponden a la perimenopausia y los dos siguientes +1 y +2 se refieren a la posmenopausia. Cada etapa a su vez se diferencia según el momento en el desarrollo del proceso en temprana, pico o tardía.

La Etapa Reproductiva tiene una duración variable en termino de años de vida en la mujer, caracterizada por presencia de ciclos menstruales regulares, niveles de Hormona Folículo Estimulante (FSH) considerados como normales entre 4.7 a 21.5 mUI/ml.

---

<sup>21</sup>Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. (2009). Estudio del Climaterio y la Menopausia. *Ginecol Obstet Mex*, S253-S276.

<sup>22</sup>Ibíd.

Figura 1. Estados de la Menopausia (Clasificación STRAW)

		Periodo menstrual final (PMF)							
Etapas		-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
Terminología	Reproductiva			Transición a la menopausia			Posmenopausia		
		Temprana	Pico	Tardía	Temprana	Tardía*	Temprana*	Tardía*	
					Perimenopausia				
Duración de la etapa	variable			variable			(a) 1 año	(b) 4 años	Hasta la desaparición
Ciclos menstruales	variable a regular	regular		Duración variable del ciclo (>7 días diferente de lo normal)	≥ 2 ciclos saltados y un intervalo de amenorrea (≥ 60 días)	Amenorrea por 12 meses	ninguno		
Endocrino	FSH normal		↑ FSH	↑ FSH			↑ FSH		

Nota. \*Es más probable que en estas etapas se manifiesten síntomas vasomotores.

FSH: Hormona Foliculo Estimulante

Fuente: Tomado de Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *FertilSteril* 2001; 76:874-8, traducido por Bernal Cerrillo, Delia (Burger, Hale, Dennerstein, & Robertson, 2008)

**2.1.2.1 Perimenopausia.** Este período incluye el momento inmediatamente anterior a la menopausia, se define por ser el comienzo de las características endocrinológicas, biológicas y clínicas de la menopausia y finaliza el primer año después de la menopausia<sup>23</sup>. En esta etapa disminuye el número de ciclos ovulatorios y se alterna con períodos de falla verdadera del ovario, lo que se representa en dos fases: perimenopausia temprana y perimenopausia tardía; en la fase temprana inicia el cambio en la duración del ciclo menstrual, aumentando alrededor de 7 días respecto a los ciclos basales y en la tardía se da la omisión de uno o más períodos menstruales o aparece una amenorrea de más de 60 días<sup>24</sup>.

<sup>23</sup>Council of Affiliated Menopause Societies. (19 de Febrero de 2012). *International Menopause Society*. Obtenido de International Menopause Society: [http://www.imsociety.org/menopause\\_terminology.php](http://www.imsociety.org/menopause_terminology.php)

<sup>24</sup>LUND, K. J. (2008). Menopausia y transición menopáusica. *Med Clin N Am*, 1253–1271.

**2.1.2.2 Menopausia espontánea.** También conocida como menopausia natural, se presenta de forma gradual por el agotamiento fisiológico de los folículos con el respectivo cese de producción hormonal de estrógenos y progesterona<sup>25 26</sup>. La edad normal para el inicio de la menopausia es entre los 40 y los 55 años, con un promedio de 49 años en las mujeres latinoamericanas. Existen una serie de factores predisponentes que hacen que surja de forma precoz o tardía<sup>27</sup>.

- **Menopausia precoz.** La falla ovárica prematura presenta su instauración antes de los 40 años y afecta el 1 ó 2% de las mujeres menores de esta edad. Las principales causas son de tipo folicular (descenso del pool inicial de folículos primordiales por atresia o apoptosis), hereditarias (antecedentes familiares de madres y hermanas con menopausia precoz), autoinmunes (anticuerpos antiovarios, antitiroideos y antinucleares), socioambientales (habitar en zonas con altitudes superiores a 2.000 metros, tabaquismo y bajo estrato socioeconómico) e iatrogénicas (quimioterapia)<sup>28 29 30</sup>.

- **Menopausia temprana.** Esta contemplada como la primera etapa de la menopausia espontánea, cuando los períodos menstruales cesan permanentemente entre los 40 y 45 años, esta situación afecta al 10.8% de las mujeres, sin embargo, es poca la atención que se genera por esta situación de parte de las instituciones sanitarias, su mayor repercusión se da en el bienestar

---

<sup>25</sup>Muntané, M. D. (1994). *La Menopausia. Cómo afecta a las mujeres y cómo resolverla*. Barcelona: Icaria.

<sup>26</sup>Canto de Cetina, T. E., & Polanco-Reyes, L. (1996). Climaterio y menopausia. Las consecuencias biológicas y clínicas del fallo ovárico. *Rev Biomed*, 7(4), 227-236.

<sup>27</sup>BARON Castañeda, G. (09 de Marzo de 2009). *Generalidades sobre la menopausia y el climaterio*. Obtenido de Asociación Colombiana de Menopausia: [http://www.asomenopausia.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=61:generalidades-sobre-la-menopausia-y-el-climaterio&catid=41:comunidades&Itemid=57](http://www.asomenopausia.com/index.php?option=com_content&view=article&id=61:generalidades-sobre-la-menopausia-y-el-climaterio&catid=41:comunidades&Itemid=57)

<sup>28</sup>TORPY, J. (2003). Perimenopausia: inicio de la menopausia . *JAMA*, 940.

<sup>29</sup>SCAGLIA, J. (2007). Falla ovárica prematura. *Rev. argent. endocrinol. metab.*, 242-247.

<sup>30</sup>BARON Castañeda, G. (09 de Marzo de 2009). *Generalidades sobre la menopausia y el climaterio*. Obtenido de Asociación Colombiana de Menopausia: [http://www.asomenopausia.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=61:generalidades-sobre-la-menopausia-y-el-climaterio&catid=41:comunidades&Itemid=57](http://www.asomenopausia.com/index.php?option=com_content&view=article&id=61:generalidades-sobre-la-menopausia-y-el-climaterio&catid=41:comunidades&Itemid=57)

físico y psicológico de quienes la padecen y se cree que tanto la menopausia precoz como la temprana presentan causas similares<sup>31</sup>.

- **Menopausia tardía.** Este proceso fisiológico poco frecuente se da después de los 55 años, los principales factores que predisponen para que la llegada de la menopausia se prorrogue, son los antecedentes hereditarios<sup>32</sup>.

**2.1.2.3 Menopausia inducida.** Se conoce como menopausia artificial o quirúrgica cuando el cese de la menstruación se da debido a la pérdida de la función ovárica no fisiológica por ooforectomía (extirpación ovárica) uní o bilateral con o sin histerectomía (extirpación del útero) o por ablación iatrogénica de la función ovárica (por quimioterapia o radioterapia)<sup>33 34</sup>. La histerectomía por si misma no causa la menopausia, debido a que la mujer histerectomizada que conserva los ovarios entra en amenorrea secundaria y definitiva, pero no entra en climaterio, sino hasta el cese de la función ovárica<sup>35</sup>. En mujeres perimenopáusicas se prefiere realizar ooforectomía bilateral con histerectomía y a diferencia de la menopausia espontánea donde el proceso es gradual, la inducida se presenta con un desarrollo profundo y repentino<sup>36</sup>, debido a la carencia estrogénica abrupta

---

<sup>31</sup>HAILES J; Australian Early Menopause Network. (08 de Junio de 2010). *Early menopause. About early and premature menopause*. Obtenido de Jean Hailes for Women's Health: <http://www.earlymenopause.org.au/early-premature-menopause>

<sup>32</sup>GUIX Llistuella, D., & Relat Llavina, J. (09 de Enero de 2012). *Lo que necesita saber: Menopausia*. Obtenido de Enfermera virtual. Barcelona: Colegio Oficial de Enfermería de Barcelona: <http://www.infermeravirtual.com/es-es/situaciones-de-vida/menopausia/informacion-general.html#historia>

<sup>33</sup> MALDONADO A, J. C. (2007). Trastorno de ansiedad y menopausia quirúrgica. *Universitas Médica*, 48(3), 325-333.

<sup>34</sup>Council of Affiliated Menopause Societies. (19 de Febrero de 2012). *International Menopause Society*. Obtenido de International Menopause Society: [http://www.imsociety.org/menopause\\_terminology.php](http://www.imsociety.org/menopause_terminology.php)

<sup>35</sup>Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. (2009). Estudio del Climaterio y la Menopausia. *Ginecol Obstet Mex*, S253-S276.

<sup>36</sup>BARON Castañeda, G. (09 de Marzo de 2009). *Generalidades sobre la menopausia y el climaterio*. Obtenido de Asociación Colombiana de Menopausia: [http://www.asomenopausia.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=61:generalidades-sobre-la-menopausia-y-el-climaterio&catid=41:comunidades&Itemid=57](http://www.asomenopausia.com/index.php?option=com_content&view=article&id=61:generalidades-sobre-la-menopausia-y-el-climaterio&catid=41:comunidades&Itemid=57)

donde los síntomas suelen ser más intensos, y se expresan de manera más crítica, repercutiendo en la calidad de vida de estas pacientes<sup>37</sup>.

**2.1.2.4 Posmenopausia.** Esta etapa inicia a partir del último periodo menstrual, ya sea por menopausia espontánea o inducida y abarca un período de 10 años<sup>38</sup>. Se diferencia en Posmenopausia temprana la cual cubre el lapso de cinco años posteriores al último periodo menstrual o en Posmenopausia tardía cuando el lapso va desde el final de los primeros cinco años posmenopáusicos, hasta la muerte<sup>39</sup>.

**2.1.3 Fisiología de la menopausia.** La disminución en el número de folículos ováricos tiene lugar a lo largo de la vida, pero se acelera en los últimos años de vida fértil y determina alteraciones hormonales que comienzan a partir de los 40 años; el primer cambio durante el envejecimiento reproductivo es el descenso de la secreción ovárica de inhibina B, ésta hormona peptídica es la encargada de la retroalimentación negativa sobre la hipófisis y de la supresión de la hormona folículo estimulante (FSH) al inicio de cada ciclo menstrual.

La disminución de la inhibina B genera aumento evidente en los niveles de FSH, más que de los de la Hormona Luteinizante (LH) en la parte inicial del ciclo, esto produce que los folículos ováricos crezcan y secreten estradiol (estrógeno) y progesterona lútea, sintetizados a partir del colesterol, por lo que a pesar de presenta reducción de la cantidad de los folículos en pacientes perimenopáusicas, los niveles aumentados de FSH al comienzo de cada ciclo estimulan el ovario, manteniendo los valores de estradiol y progesterona sérica normales. Gracias a

---

<sup>37</sup>Maldonado, J. C. (2007). Trastorno de ansiedad y menopausia quirúrgica. *Universitas Médica*, 48(3), 325-333.

<sup>38</sup>Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. (2009). Estudio del Climaterio y la Menopausia. *Ginecol Obstet Mex*, S253-S276.

<sup>39</sup>ALVARADO-GARCIA, A., Bravo-Marín, L. M., Celis-González, C., Domínguez-González, R., Félix-Arce, C., Gallo-Olvera, G., Hernández-Marín, I. (2010). Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. *Ginecol Obstet Mex*, 78(8), 423-440.

las modificaciones de las gonadotropinas hipofisarias, se produce así la ovulación intermitente, lo que genera la variabilidad en la duración del ciclo menstrual, característica general de la etapa perimenopáusica<sup>40</sup>. Sin embargo, valores de FSH superiores a 40 U/L y de estradiol inferiores a 25 pg/ml hacen diagnóstico de menopausia<sup>41</sup>.

La producción de los estrógenos ováricos empieza a declinar uno o dos años antes del periodo menstrual final y alcanza niveles disminuidos constantes alrededor de dos años después de la menopausia; los niveles de FSH y LH aumentan y tienden a estabilizarse después de la menopausia. En la posmenopausia, el hipoestrogenismo está relacionado con las alteraciones del metabolismo del calcio, de la respuesta inmune y de la modulación y transmisión sináptica. En la posmenopausia tardía, la FSH y LH pueden sufrir descensos ligeros, aunque siempre mantendrán valores superiores a los de la etapa reproductiva<sup>42 43</sup>.

Durante los años reproductivos, el estradiol es convertido rápidamente mediante la 17-beta-hidroxisteroide deshidrogenasa hepática en estrona; en la menopausia cuando se reduce por completo el número absoluto de folículos ováricos, el ovario deja de responder a las cifras altas de FSH y no se produce estradiol, ni progesterona, y los niveles séricos empiezan a descender<sup>44</sup>, las células del estroma y del lúteo producen androsterona y testosterona, aunque en mucha menor cantidad que durante la etapa reproductiva y los andrógenos pasan por un proceso de aromatización vía androstendiona-estrona-estradiol en el tejido

---

<sup>40</sup>LUND, K. J. (2008). Menopausia y transición menopáusica. *Med Clin N Am*, 1253–1271.

<sup>41</sup>VIEITEZ, A., López Mato, A., Boullosa, O., Illa, G., Márquez, C., & Pérez, S. (2000). Depresión climatérica. *ALCMEON*, 9(2), 1-14.

<sup>42</sup>ZARATE, A., Hernández Ayup, S., & Basurto, L. (2000). Transición hormonal y metabólica en la menopausia y senescencia. *Revista Colombiana de Menopausia*, 6(2), 19-25.

<sup>43</sup>PEREZ Piñero, J. S., Navarro Despaigne, D., & Bayarre Veá, H. (2007). *Escala cubana para clasificar la intensidad del síndrome climatérico: resultados de su aplicación en provincias seleccionadas, 1999-2004*. La Habana: Universitaria.

<sup>44</sup>LUND, K. J. (2008). Menopausia y transición menopáusica. *Med Clin N Am*, 1253–1271.

adiposo, lo que origina el principal producto estrogénico de la posmenopausia: la estrona<sup>45</sup>.

En la etapa posmenopáusicas, no sólo se presentan modificaciones en el eje gonadal, sino que también ocurren cambios en otros ejes neuroendocrinos como son: supresión de los esteroides sexuales adrenales y de la prolactina, incremento de las concentraciones de insulina, tendencia al aumento de la hormona liberadora de tirotrópina y la hormona estimulante de la tiroides sin variaciones en las concentraciones de Triyodotironina, ni de tiroxina en el eje tiroideo, y a nivel somatotrópico, disminución de la hormona de crecimiento y del factor de crecimiento insulinoide.

Estas dos últimas hormonas, poseen una acción directa sobre el folículo ovárico, con una acción semejante a otras gonadotropinas, debido a su capacidad de intervenir en la esteroidogénesis y la ovulación. La hormona del crecimiento través del factor de crecimiento insulinoide origina una acción metabólica, esencialmente anabólica, lo que explica la pérdida de la masa muscular y el aumento del tejido adiposo.

La disminución de la actividad del eje somatotrópico que acompaña este período de la vida, se ha considerado como una forma de somatopausia, produciendo signos clásicos de la senectud como disminución de la masa y fuerza muscular, incremento de osteoporosis, aumento de la grasa corporal, adinamia e inmunosupresión<sup>46 47</sup>.

---

<sup>45</sup>PEREZ Piñero, J. S., Navarro Despaigne, D., & Bayarre Veá, H. (2007). *Escala cubana para clasificar la intensidad del síndrome climatérico: resultados de su aplicación en provincias seleccionadas, 1999-2004*. La Habana: Universitaria.

<sup>46</sup>VIEITEZ, A., López Mato, A., Boullosa, O., Illa, G., Márquez, C., & Pérez, S. (2000). Depresión climatérica. *ALCMEON*, 9(2), 1-14.

<sup>47</sup>PEREZ Piñero, J. S., Navarro Despaigne, D., & Bayarre Veá, H. (2007). *Escala cubana para clasificar la intensidad del síndrome climatérico: resultados de su aplicación en provincias seleccionadas, 1999-2004*. La Habana: Universitaria.

A los cambios neuroendocrinos y metabólicos, se anexan otros factores de riesgo asociados al estilo de vida, como el sedentarismo progresivo, tabaquismo, alcoholismo y alteraciones dietéticas, que conllevan, en forma dependiente o independiente al síndrome metabólico, junto a afecciones preexistentes, estados carenciales o una predisposición genética y las consecuencias del propio envejecimiento, aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares, cáncer, y alteraciones del metabolismo óseo<sup>48</sup>.

Por lo general, los eventos asociados a la posmenopausia son difíciles de aislar de los que ocurren como parte del proceso normal de la senescencia, sin embargo, la TRH brinda la oportunidad de restituir el equilibrio neuroendocrino, previniendo muchos de los procesos de tipo metabólico<sup>49</sup>.

**2.1.4 Menopausia y síndrome metabólico.** El diagnóstico de síndrome metabólico se da siguiendo los criterios establecidos por la OMS como la conjugación de 4 alteraciones como son la obesidad, hipertensión, dislipidémias y resistencia a la insulina, aspectos considerados también por el National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III Report (ATP III). Este último hace énfasis en la obesidad abdominal, dislipidémias aterogénicas, hipertensión y el aumento de la glucosa en ayunas como criterios fundamentales de este síndrome<sup>50</sup>.

La incidencia de síndrome metabólico aumenta en la transición menopáusica, entre seis años antes a siete años después del periodo menstrual final (PMF), algunos estudios como el Women's across the Nation (SWAN), publicado en el

---

<sup>48</sup>PEREZ Piñero, J. S., Navarro Despaigne, D., & Bayarre Veá, H. (2007). *Escala cubana para clasificar la intensidad del síndrome climatérico: resultados de su aplicación en provincias seleccionadas, 1999-2004*. La Habana: Universitaria.

<sup>49</sup>ZARATE, A., Hernández Ayup, S., & Basurto, L. (2000). Transición hormonal y metabólica en la menopausia y senescencia. *Revista Colombiana de Menopausia*, 6(2), 19-25.

<sup>50</sup>LOBO, R. A. (2008). Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*, 60, 10-18.

2008, establecen su incidencia en 13,7% en el Síndrome Metabólico, con un riesgo relativo (RR) de 1.45 (IC 95%, 1.35-1.56)<sup>51</sup>, con relación a la prevalencia global del síndrome metabólico en Norteamérica es de 22,6% en mujeres, no obstante, este dato incrementa con la edad, presentándose en el 40 a 50% en mujeres posmenopáusicas<sup>52</sup>.

Padecer de síndrome metabólico en la menopausia aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular global en 3,5 veces y la mortalidad en 2,7 veces<sup>53</sup>.

En mujeres perimenopáusicas no obesas ni diabéticas, los episodios de enfermedad cardiovascular aguda son poco frecuentes, sin embargo, su prevalencia aumenta considerablemente después de la menopausia debido al incremento de la frecuencia de presentación de los elementos del síndrome metabólico<sup>54 55</sup>.

La menopausia debe verse como un proceso fisiológico dentro del síndrome de envejecimiento durante el cual disminuyen las concentraciones de los esteroides sexuales y la GH, hormonas que actúan como lipolíticas en la grasa visceral y estimulan la formación y mantenimiento de masa muscular y esquelética. Por otro lado, aumentan los glucocorticoides y la insulina, hormonas lipogénicas, que estimulan la acción de la LPL sobre la grasa abdominal y su aumento favorece el

---

<sup>51</sup>JANSSEN I, P. L.-T. (2008). Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med*, 168, 1568-1575.

<sup>52</sup>LOBO, R. A. (2008). Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*, 60, 10-18.

<sup>53</sup>ROCABADO Urquieta, E. J., Rocha Soria, M. I., Rivera Rojas, C. M., & Morales Clavijo, M. (Agosto de 2007). Síndrome Metabólico en la Menopausia. *Rev. Méd. (Cochabamba)*, 18(28), 85-90.

<sup>54</sup>LUND, K. J. (2008). Menopausia y transición menopáusica. *Med Clin N Am*, 1253-1271.

<sup>55</sup>ALAVARADO-GARCIA, A., Bravo-Marín, L. M., Celis-González, C., Domínguez-González, R., Félix-Arce, C., Gallo-Olvera, G., Hernández-Marín, I. (2010). Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. *Ginecol Obstet Mex*, 78(8), 423-440.

desarrollo de enfermedades cardiovasculares y del metabolismo de los carbohidratos<sup>56</sup>.

**2.1.4.1 Menopausia y obesidad.** En mujeres en edad fértil, los estrógenos intervienen en la regulación del apetito al estimular la colecistoquinina, por lo que se genera sensación de saciedad, y participan activamente en la regulación de la leptina, estimulando su secreción. En el climaterio, la ganancia de peso (2,1 kg/año) es un signo que se presenta aproximadamente en el 60% de las mujeres, con un aumento del índice de masa corporal de alrededor del 14% y una disminución del gasto energético alrededor del 30%; durante la posmenopausia se presenta una disminución de la masa magra con incremento en los porcentajes de masa grasa asociados a niveles bajos de las concentraciones de leptina sérica y colecistoquinina, lo que genera el exceso de tejido adiposo, en especial en la región abdominal.

Éste sobrepeso y/o obesidad se relacionan con un cambio en la distribución de la grasa corporal y a su vez con un mayor riesgo de hipertensión arterial, dislipidémias y resistencia a la insulina. A su vez las cifras de prevalencia de obesidad en diversos estudios indican que ésta es mayor en mujeres que en hombres y aumenta con la edad presentándose cifras máximas cerca de los 60 años, con datos que varían entre un 33,7% a 44,6%<sup>57 58 59 60</sup>

---

<sup>56</sup>PISABARRO, R. (2000). Metabolismo y climaterio: la visión de un endocrinólogo. *Rev Med Uruguay*, 16, 144-151.

<sup>57</sup>PAVON DE PAZ, I., Alameda Hernando, C., & Olivar Roldán, J. (2006). Obesidad y menopausia. *Nutr. Hosp*, 21(6), 633-637.

<sup>58</sup>ROCABADO Urquieta, E. J., Rocha Soria, M. I., Rivera Rojas, C. M., & Morales Clavijo, M. (Agosto de 2007). Síndrome Metabólico en la Menopausia. *Rev. Méd. (Cochabamba)*, 18(28), 85-90.

<sup>59</sup>LOBO, R. A. (2008). Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*, 60, 10-18.

<sup>60</sup>ALVARADO-GARCIA, A., Bravo-Marín, L. M., Celis-González, C., Domínguez-González, R., Félix-Arce, C., Gallo-Olvera, G., . . . Hernández-Marín, I. (2010). Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. *Ginecol Obstet Mex*, 78(8), 423-440.

En el periodo de posmenopausia, se presenta aumento de la distribución de la grasa corporal tipo androide o central, con incremento de la grasa visceral, esta clase de grasa, es metabólicamente muy activa y se produce una gran cantidad de ácidos grasos libres, que inducen al estrés oxidativo, con efecto pro inflamatorio que afecta la reactividad vascular, considerándose un factor independiente de riesgo cardiovascular. El aumento de grasa visceral va a facilitar el desarrollo de IR y sus consecuencias clínicas: intolerancia a carbohidratos y diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial y dislipidémias<sup>61 62 63 64 65</sup>.

**2.1.4.2 Menopausia e hipertensión.** La menopausia está asociada a múltiples alteraciones hemostáticas y metabólicas; el aumento del factor VII, fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno, como también de la antitrombina III y el plasminógeno son los sucesos más impactantes sobre la hemostasia y función vascular de estas mujeres<sup>66 67</sup>.

La hipertensión presenta mayor prevalencia (74%) en mujeres en edades entre 65 a 74 años que en hombres en este mismo grupo etareo, y después de los 75 años las cifras incrementan a un 83,8%. Se considera que la hipertensión es

---

<sup>61</sup>Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. (Abril - Junio de 2004). Capitulo 6. Diabetes y menopausia. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 12(2), S50-S56.

<sup>62</sup>PAVON DE PAZ, I., Alameda Hernando, C., & Olivar Roldán, J. (2006). Obesidad y menopausia. *Nutr. Hosp*, 21(6), 633-637.

<sup>63</sup>ROCABADOURquieta, E. J., Rocha Soria, M. I., Rivera Rojas, C. M., & Morales Clavijo, M. (Agosto de 2007). Síndrome Metabólico en la Menopausia. *Rev. Méd. (Cochabamba)*, 18(28), 85-90.

<sup>64</sup>LOBO, R. A. (2008). Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*, 60, 10-18.

<sup>65</sup>ALVARADO-GARCIA, A., Bravo-Marín, L. M., Celis-González, C., Domínguez-González, R., Félix-Arce, C., Gallo-Olvera, G., Hernández-Marín, I. (2010). Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. *Ginecol Obstet Mex*, 78(8), 423-440.

<sup>66</sup>PAVON DE PAZ, I., Alameda Hernando, C., & Olivar Roldán, J. (2006). Obesidad y menopausia. *Nutr. Hosp*, 21(6), 633-637.

<sup>67</sup>ALVARADO-GARCIA, A., Bravo-Marín, L. M., Celis-González, C., Domínguez-González, R., Félix-Arce, C., Gallo-Olvera, G., Hernández-Marín, I. (2010). Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. *Ginecol Obstet Mex*, 78(8), 423-440.

responsable del 11% de la mortalidad, 50% de la arteriopatía coronaria y 75% de la enfermedad vascular cerebral en países occidentalizados<sup>68</sup>.

Dentro de las hipótesis que avalan la hipertensión en mujeres posmenopáusicas como patología asociada al hipoestrogenismo se encuentra la disfunción endotelial, esta se presenta por la disminución de la liberación del óxido nítrico, vasodilatador local que regula el tono vascular y aumenta la liberación de endotelina (vasoconstrictor), que podría dar lugar a un aumento de la resistencia periférica y, por ende, a la hipertensión.

La disfunción endotelial ocasiona en el sistema renal disminución de la natriuresis, mediada por el déficit de óxido nítrico y el aumento de la reabsorción de sodio en los túbulos proximales y colectores por el incremento de la endotelina, la cual también produce vasoconstricción glomerular en la arteria eferente<sup>69</sup>.

**2.1.4.3 Menopausia e insulinoresistencia.** Con relación al sistema metabólico, en la perimenopausia, la alteración lipídica más importante es el aumento de las concentraciones de lipoproteína lipasa (LPL) y en la menopausia las alteraciones se dan en las concentraciones de las lipoproteínas, la distribución de la grasa corporal, y la acción de la insulina sobre el metabolismo de los carbohidratos. Se considera que son diferentes mecanismos los responsables de la ocurrencia de estos eventos, sin embargo, el común denominador sería la insulino-resistencia (IR), aunque no hay aumento de IR de forma inmediata como respuesta a la menopausia, si existe relación entre el tiempo transcurrido después de esta y el desarrollo de IR, independiente a la edad cronológica de la mujer, debido

---

<sup>68</sup>TADDEI, S. (2010). La presión arterial en el envejecimiento y la menopausia. *Revista del climaterio*, 13(74), 79-84.

<sup>69</sup>NAVARRO DESPAIGNE, D., & Ledesma Osorio, Y. (2003). Menopausia, hipertensión arterial. *Instituto Nacional de Endocrinología*, 14(3), 0-0.

principalmente a la reducción de la respuesta pancreática a la glucosa y al aumento de la vida media de la insulina<sup>70</sup>.

Al llegar a la senectud se presenta cierto grado de intolerancia a los carbohidratos, como resultado de la disminución de la secreción pancreática de insulina y de la respuesta de las células  $\beta$ , lo que se asocia con una resistencia periférica de la acción de la insulina sobre las células receptoras, y en algunos casos desencadenándose como consecuencia, diabetes mellitus tipo II. Los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales en esta etapa se encuentran inversamente asociados con la resistencia a la insulina y en la postmenopausia, el hipoestrogenismo disminuye la sensibilidad a la insulina y afecta el flujo sanguíneo hacia el músculo, por lo que existe un ligero predominio de la IR y una limitada captación de glucosa y una actividad androgénica elevada (niveles más elevados de testosterona), que se corrigen con la restitución estrogénica<sup>71 72 73</sup>.

**2.1.4.4 Menopausia y perfil lipídico.** Otra de las consecuencias del hipoestrogenismo es el cambio desfavorable en el perfil lipídico; el patrón de dislipidémias en el climaterio asociado a la obesidad androide se caracteriza por el aumento de las concentraciones de triacilglicerol (TAG), apolipoproteína B (APOB), colesterol total (CT) y disminución del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL). Junto a lo anterior, se encuentran aumentadas partículas de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) de pequeño

---

<sup>70</sup>Rocabado Urquieta, E. J., Rocha Soria, M. I., Rivera Rojas, C. M., & Morales Clavijo, M. (Agosto de 2007). Síndrome Metabólico en la Menopausia. *Rev. Méd. (Cochabamba)*, 18(28), 85-90.

<sup>71</sup>Pavón de Paz, I., Alameda Hernando, C., & Olivar Roldán, J. (2006). Obesidad y menopausia. *Nutr. Hosp*, 21(6), 633-637.

<sup>72</sup>Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. (Abril - Junio de 2004). Capítulo 6. Diabetes y menopausia. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 12(2), S50-S56.

<sup>73</sup>Alvarado-García, A., Bravo-Marín, L. M., Celis-González, C., Domínguez-González, R., Félix-Arce, C., Gallo-Olvera, G., Hernández-Marín, I. (2010). Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. *Ginecol Obstet Mex*, 78(8), 423-440.

tamaño, estas partículas al ser más densas poseen mayor potencial aterogénico<sup>74</sup>  
75 .

Estas modificaciones constituyen un alto riesgo de padecer enfermedad coronaria como lo demostraron los resultados del *Lipid Research Clinics Program* y *The Frammingham study*, estas asociaciones entre el cese de la producción hormonal por los ovarios y el factor de riesgo cardiovascular permitieron determinar que en mujeres con menopausia precoz u ooforectomizadas el riesgo llega a ser 7 veces mayor con respecto a las que tienen los ovarios intactos<sup>76</sup>. En un estudio realizado en México (2009) a 308 mujeres atendidas en una clínica de climaterio, se detectó hipercolesterolemia en 41,5% de las pacientes premenopáusicas y en 51,4% de las postmenopáusicas, además de otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>77</sup>.

En la posmenopausia, el hipoestrogenismo determina un aumento de la actividad de la lipasa hepática (LH), lo que genera un incremento del aclaramiento de c-HDL2, con una mayor transferencia de colesterol a la vía del colesterol unido a las lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL) por intermedio de la colesterol éster transferasa (CEPT) con producción de c-VLDL y c-LDL tipo B o densas, debido a una mayor extracción de TAG de las lipoproteínas, dado el aumento de la actividad de la LPL abdominal, con mayor poder aterogénico. Este cambio fenotípico de las c-VLDL hacia el tipo B lleva a un aumento de CT y c-LDL tipo B, más densas y más oxidables.

---

<sup>74</sup>Pavón de Paz, I., Alameda Hernando, C., & Olivar Roldán, J. (2006). Obesidad y menopausia. *Nutr. Hosp*, 21(6), 633-637.

<sup>75</sup>Alvarado-García, A., Bravo-Marín, L. M., Celis-González, C., Domínguez-González, R., Félix-Arce, C., Gallo-Olvera, G., Hernández-Marín, I. (2010). Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. *Ginecol Obstet Mex*, 78(8), 423-440.

<sup>76</sup>Sarduy Nápoles, M. R., Martínez Chang, I. M., & Vasallo, R. (2006). Lípidos, menopausia quirúrgica y terapia estrogénica. *Rev Cubana Invest Bioméd*, 25(1), 0-0.

<sup>77</sup>Iñigo Riesgo, C. A., Torres Gómez, L. G., Lofte Navarro, C. A., & Cortés, L. (2009). Factores de riesgo cardiovascular en el climaterio. *Ginecol Obstet Mex*, 77(12), 535-543.

A su vez, la hipertrigliceridemia que se presenta por acción de la LPL abdominal, implica un incremento del c-VLDL, por una mayor disponibilidad de AGL y de glucosa para el hepatocito, además del aumento de los remanentes del metabolismo de dichas lipoproteínas y de quilomicrones, estos remanentes contienen una proporción mayor de c-LDL que tiene capacidad aterogénica y que pueden captar restos de macrófagos y acumular lípidos en la pared vascular al fijarse a los receptores en las células de los vasos y formar la placa aterosclerótica<sup>78 79</sup>.

La disminución en las concentraciones de c-HDL predisponen a la aterosclerosis ya que median el transporte de lipoproteínas que intervienen en el flujo de colesterol a la pared arterial, una vez allí, el colesterol libre es transferido desde la célula al centro de la HDL para ser intercambiado por TAG durante el metabolismo de las lipoproteínas ricas en TAG. La disminución de HDL también puede reflejar un menor catabolismo de lipoproteínas con abundantes TAG y la presencia de sus restos aterógenos<sup>80</sup>.

Además de estos procesos de catabolismo y aterogénesis se ha podido determinar que los niveles de Lipoproteína-a (Lpa) aumentan hasta 5 veces en mujeres posmenopáusicas y aunque aún no se ha definido muy bien la función de esta lipoproteína se ha asociado positivamente con un incremento del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis y/o trombosis<sup>81</sup>

**2.1.5 Terapia de Reemplazo Hormonal.** La TRH consiste en el aporte hormonal externo, ya sea de estrógenos solos o de estrógenos más progestágenos, con la

---

<sup>78</sup>Pisabarro, R. (2000). Metabolismo y climaterio: la visión de un endocrinólogo. *Rev Med Uruguay*, 16, 144-151.

<sup>79</sup>Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. (Abril - Junio de 2004). Capítulo 6. Diabetes y menopausia. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 12(2), S50-S56.

<sup>80</sup>Ibid.

<sup>81</sup>Lugones Botell, M., & Navarro Despaigne, D. A. (2005). Lipoproteína a, aterosclerosis y terapia hormonal de reemplazo. *Rev Cubana Med Gen Integr*, 21, 3-4.

intención de mejorar los síntomas vasomotores que se presentan con el cese de la actividad folicular ovárica. Aunque se ha presentado controversia sobre su uso existen nuevas evidencias sobre sus beneficios en la prevención primaria de enfermedades y los posibles daños o eventos adversos que la misma pudiera causar<sup>82 83</sup>.

El uso de la TRH, en especial los estrógenos, se fundamenta en la necesidad de tratar de prevenir, mitigar o postergar las patologías vinculadas a la menopausia. Sin embargo, hoy día, se considera una práctica común prescribir la combinación de estrógeno y progestina para mujeres menopáusicas que requieran tratamiento hormonal y que aún conserven su útero, mientras que a las mujeres histerectomizadas solamente son tratadas con estrógeno puro<sup>84</sup>.

Los tipos de estrógenos se clasifican en naturales, sintéticos y semisintéticos,

- **Naturales:** Se encuentran el estradiol, estrona, estriol y estrógenos conjugados equinos (sulfatos sódicos) que se obtienen de orina de yegua preñada. El estradiol es el compuesto más utilizado en la TRH. El estriol es biológicamente el menos activo y se utiliza en forma de crema vaginal para la atrofia urogenital, los estrógenos conjugados equinos tienen mayor potencia y un efecto más prolongado.
- **Sintéticos:** Son estrógenos conjugados sintéticos y esterificados de origen vegetal, que contienen fundamentalmente sulfato de estrona, tienen mayor potencia, y actúan sobre las globulinas hepáticas. Elevan los factores VII y X

---

<sup>82</sup>Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. (Abril - Junio de 2004). Capítulo 6. Diabetes y menopausia. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 12(2), S50-S56.

<sup>83</sup>Alvarado-García, A., Bravo-Marín, L. M., Celis-González, C., Domínguez-González, R., Félix-Arce, C., Gallo-Olvera, G., Hernández-Marín, I. (2010). Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. *Ginecol Obstet Mex*, 78(8), 423-440.

<sup>84</sup>Esquivel Grillo, A. (2009). Menopausia y Progestágenos: Tipos, Acciones, Clasificación, Selección, Dosis, Vías de Administración. *Fármacos*, 29-34.

(incrementando el riesgo de trombosis) y el angiotensinógeno por lo que aumentan la tensión arterial

- **Semisintéticos:** tales como el etinilestradiol y el estilbestrol<sup>85</sup>.

Existen diferentes vías de administración de la TRH, parenteral e intramuscular y oral. En la vía parenteral se encuentran cremas o geles percutáneos, parches transdérmicos, óvulos o cremas vaginales, aerosoles, implantes subcutáneos. La vía oral es la más usada pero tiene como desventaja el efecto de primer paso hepático que puede provocar un aumento de factores de coagulación, TAG, angiotensinógeno y proteína C reactiva (CRP), es por esto que la transdérmica es la vía de elección en pacientes con hipertrigliceridemia, enfermedad hepática y migraña, pues no aumenta la CRP y al no incrementar los factores de coagulación puede ser utilizada sin efectos iatrogénicos en pacientes hipertensas, su gran desventaja es la posibilidad de irritación dérmica<sup>86 87</sup>.

La TRH tiene varias ventajas en cuanto a la disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular, y componentes del síndrome metabólico (masa grasa, IR, marcadores de inflamación, lípidos), son múltiples los estudios que han permitido concluir que tienen un efecto favorable en el metabolismo lipídico, disminuye la Lp(a), inhibe la oxidación de c-LDL, tiene efecto vasodilatador, mejora el metabolismo de los carbohidratos, la contractilidad cardíaca y el flujo sanguíneo coronario, promueve la angiogénesis y disminuye la formación y agregación plaquetarias<sup>88</sup>.

---

<sup>85</sup>Kornstein de Farré, A. (2005). La impronta hormonal desde la menarca hasta la postmenopausia. En C. Serra, J. Sala, & C. Balestrini, *Enfermedad coronaria en la mujer: ¿Dónde están las diferencias?* (págs. 34-98). Córdoba Argentina: Instituto Modelo de Cardiología.

<sup>86</sup>Ibid.

<sup>87</sup>Arriagada M, M., Arteaga U., E., Bianchi P., M., & Brantes G., S. (2005). Recomendaciones de tratamiento en la menopausia. *REV CHIL OBSTET GINECOL*, 70(5), 340-345.

<sup>88</sup>Alvarado-García, A., Bravo-Marín, L. M., Celis-González, C., Domínguez-González, R., Félix-Arce, C., Gallo-Olvera, G., . Hernández-Marín, I. (2010). Estudio y tratamiento de mujeres en el

Por lo anterior se puede concluir que la TRH contribuye a la reducción de la mortalidad en mujeres posmenopáusicas jóvenes, sin embargo, en mujeres posmenopáusicas que presentan síndrome metabólico el uso de estrógeno oral puede empeorar la IR, generar alteración desfavorable en las adipocitocinas (relación leptina-adiponectina elevada) y un incremento en la relación MMP-9-inhibidor tisular, lo que no se observa al usar terapia transdérmica<sup>89</sup>).

El efecto de los estrógenos sobre el metabolismo lipídico, varía según el estrógeno utilizado y su dosis, la vía de administración y si se asocia o no a progestágenos. En general, el estrógeno disminuye los niveles de CT por la reducción de la concentración de c-LDL, aumenta las concentraciones de c-HDL y disminuye las concentraciones de Lpa, además, inhibe los procesos de oxidación de las lipoproteínas. En relación a los TAG, algunos estrógenos administrados por vía oral pueden aumentar sus concentraciones; sin embargo, los administrados por vía transdérmica los disminuyen. La TRH con estrógenos tiene efectos sobre la pared vascular y el flujo sanguíneo, favoreciendo la síntesis de óxido nítrico y de prostaciclina en la pared vascular, lo que produce vasodilatación. Por otra parte, también provocan una disminución del índice de pulsatilidad arterial, por lo que puede disminuir el vasoespasmo arterial<sup>90</sup>, estudios de cohorte y ensayos clínicos controlados también han permitido mostrar resultados benéficos para el sistema cardiovascular tales como: Estrogen Replacement and Atherosclerosis, ESPIRIT: Study Estrogen in the Prevention of Re-Infarction Trial, IOWA: Iowa Women Health Study. (Tabla 1)

Por otra parte estas evidencias sobre los beneficios de la TRH en la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares, están igualmente controvertidas por

---

climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. *Ginecol Obstet Mex*, 78(8), 423-440.

<sup>89</sup>Lobo, R. A. (2008). Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*, 60, 10-18.

<sup>90</sup>Lugones Botell, M., & Navarro Despaigne, D. A. (2005). Lipoproteína a, aterosclerosis y terapia hormonal de reemplazo. *Rev Cubana Med Gen Integr*, 21, 3-4.

estudios serios tipo ensayos clínicos controlados como el EVTET: Estrogen in Venous Thromboembolism Trial y el HERS: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (Tabla 1) que plantean posibles daños o eventos adversos que la misma pudiera causar.

De igual forma como toda intervención farmacológica, la TRH presenta efectos adversos, tales como hemorragias vaginales postcoitales, persistentes u ocasionales, molestias mamarias como mastodinia y/o mastemialgias, es posible también presentar cefaleas, trastornos anímicos como irritabilidad, presión, ansiedad y fatiga, otros síntomas como náuseas y aumento de peso, sin embargo este último está asociado a la fase de la premenopausia que se acompaña de la redistribución de la grasa corporal principalmente en el abdomen .

Existen varias pautas terapéuticas, clasificadas en dos tipos básicamente cuya formulación depende de la etapa en que se encuentre la mujer a tratar, las pautas de administración son la cíclica o secuencial consideradas para mujeres que presenten menopausia antes de los 45 años, pre menopáusicas y hasta 1 a 2 años después de la última menstruación<sup>91</sup>.

La pauta continua está indicada en mujeres a partir de los 1 o 2 años de amenorrea, al parecer este tipo de dosificación protegen al endometrio comparado con los regímenes secuenciales, se recomiendan para tratamientos a largo plazo<sup>92,93</sup>. Las más comunes para su administración son la oral y parenteral (percutánea, transdérmica, intravaginal). La vía parenteral está indicada para mujeres con trastornos hepáticos, elevación de triglicéridos, hipertensión o problemas de deglución o de absorción de las formas orales.

---

<sup>91</sup>Ibid New Zeland Guidelines Group.

<sup>92</sup>Ibid New Zeland Guidelines Group.

<sup>93</sup>Weiderpass E et al. Low-potency estrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. Lancet 1999; 353(9167): 1824-8

Por lo tanto la necesidad de instaurar la TRH debe valorar los beneficios potenciales y los riesgos conocidos, teniendo en cuenta la intensidad de los síntomas menopáusicos que presenta la mujer. Es necesario considerar las características individuales por la variabilidad individual de los síntomas, además de reconocer que no todos los síntomas son debidos a la perdida de la función ovárica, por otra parte un factor que ha sido igualmente controversial es el tiempo de utilización de la TRH correlacionado con el desarrollo de los posibles eventos adversos enunciados.

Específicamente para manejo solo de síntomas vasomotores como sofocos (usualmente de carácter auto limitante), el cese gradual de la TRH determinará si estos síntomas han desaparecido. Los síntomas urogenitales por el contrario requieren tratamientos más prolongados, siendo prioritaria la utilización de tratamientos por vía vaginal, de igual forma las mujeres con perdida en la densidad ósea requerirán tratamientos más prolongados para obtener un máximo beneficio.

Actualmente la TRH se considera como el tratamiento eficaz para los síntomas vasomotores de la menopausia, recomendándose las dosis mínimas eficaces, en un periodo de tiempo inferior a 5 años. De igual forma recomendada para los síntomas menopáusicos que afectan la calidad de vida (sofocos, atrofia vaginal, trastornos del sueño), menopausia prematura (disminución de la densidad ósea) y riesgo de fracturas osteoporóticas. Definitivamente la TRH no está recomendada para síntomas de incontinencia, depresión o bajo estado de ánimo, pérdida de memoria, prevención o tratamiento del Alzheimer, achaques y dolores generalizados y ausencia de la libido<sup>94</sup>.

---

<sup>94</sup>Hormone Replacement Therapy. A Women's Health Initiative study on HRT raises questions about the safety and need for the therapy. US Pharm 2002; 28(9): 20-36.

Estudios epidemiológicos de tipo cohortes y ensayos clínicos controlados han demostrado igualmente que los efectos adversos de la terapia hormonal de reemplazo está relacionada con el riesgo relativo de cáncer de endometrio de 2,3 frente a las no usuarias de la terapia y que dicho incremento se inicia a los dos años de implementado el tratamiento e incluso persiste 5 años después de cesar la administración de estrógenos, Lethaby y cols.<sup>95</sup>, Nurses Health Study. (Tabla1)

Estudios in vitro y en animales experimentales han demostrado que la administración a dosis altas de estrógenos pueden inducir la proliferación del epitelio mamario estimulando el crecimiento de tumores, situación que se potencializa al aplicar terapia combinada con progestágeno<sup>96</sup>, situación evidente en los resultados de investigaciones como: Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study, HABIT Study, ECOG Study. WHI Study (Tabla 1).

Los riesgos de cáncer colon rectal y presencia de pólipos se minimizan frente a la Terapia hormonal de reemplazo, situación que se evidencia en el ensayo WHI, en el que la terapia con estrógenos y progestágenos evitaría la aparición de 6 casos de colon rectal anualmente por cada 10.000 mujeres.<sup>97,98</sup>

---

<sup>95</sup>LethabyA et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

<sup>96</sup>Hormone Replacement Therapy. A Women's Health Initiative study on HRT raises questions about the safety and need for the therapy. US Pharm 2002; 28(9): 20-36.

<sup>97</sup>UK HRT trial stopped. UKMiCentral Medicines Information (24 October 2002). Disponible en URL:<http://www.ukmicentral.nhs.uk/headline>

<sup>98</sup>Rossouw JE et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288(3): 321-33.

Tabla 1. Resumen estudios epidemiológicos que evalúan intervención de TRH

<b>ESTUDIO AÑO PUBLICACION</b>	<b>POBLACION EDAD</b>	<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>EFECTO</b>
<b>ECOG Eastern Cooperative Oncology - 1997 Group</b>	120 mujeres Operadas de Ca de mama, en tratamiento con tamoxifeno	ECC Doble ciego Multicentrico THS vs placebo Seguimiento a 5 años.	35% mujeres, aumentaron riesgo de Ca de mama
<b>ERA Estrogen Replacement and Atherosclerosis 2000</b>	309 postmenopáusicas 45-75 años Dx arteriosclerosis	ECC TH vs placebo	Efecto específico de la TRH, específicamente en las manifestaciones anatómicas y funcionales de la ateroesclerosis y riesgo de enfermedad cardiaca.
<b>ESPIRIT Estrogen in the Prevention of Re- Infarction Trial 2000</b>	1.017 mujeres Postmenopáusicas 50-69 años Dx: IAM reciente	ECC TH vs. Placebo Seguimiento a 2 años	La TRH previene re infartos
<b>EVET Estrogen in Venous Thromboembolism Trial 2000</b>	140 mujeres Dx: trombo embolismo venoso previo	ECC Doble ciego TH vs. placebo Seguimiento 1,3 años	Mayor riesgo de recurrencia cuando Trombo embolismo Venoso bajo TRH
<b>HABITS Hormones After Breast Cancer is Safe 2004</b>	1.300 mujeres Antecedente de Ca de mama	ECC Multicentrico Seguimiento a 5- 6 años	Recurrencia de cáncer de mama
<b>HERS Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study 1998</b>	2.763 Postmenopáusicas Dx. Enfermedad Coronaria 55-69 años	ECC Doble ciego THS vs Placebo. Seguimiento Global de 7 años. TH conjugada	No beneficio cardiaco en pacientes con TRH

<b>ESTUDIO AÑO PUBLICACION</b>	<b>POBLACION EDAD</b>	<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>EFECTO</b>
<b>Hormone replacement therapy and incidence of hormone-dependent cancers in the Norwegian Women and Cancer study. 2004</b>	5.456 postmenopáusicas 55-59 años Seguimiento a 4.6 años	Cohorte	TRH determinante importante de la incidencia de Ca de mama
<b>Iniciative Health Women WHI - 2002</b>	161.809 Postmenopáusicas 50-79 años	ECC Seguimiento a 5,2 años Aplicación Terapia combinada	Los riesgos excedían los beneficios. Evento adverso: Ca mama, bajo TH combinada.
<b>IOWA Iowa Women Health Study</b>	37.105 Postmenopáusicas 55-69 años	Estudio de cohorte Seguimiento a 11 años	Hay evidencia de la TRH favorece la fibrinólisis, siendo factor protector para la trombosis.
<b>Millon Woman Study</b>	1.000.000 50-64 años	Estudio de Cohorte	El uso de la TRH asociado a mayor riesgo incidente con Ca de mama, especialmente combinaciones de estrógeno progestágeno
<b>MORE Multiple Outcomes of Raloxifen evaluation</b>	7.705 mujeres Postmenopáusicas 31-80 años	ECC Multicentrico, Doble ciego, Seguimiento 4 años 25 países	La intervención reduce el riesgo para Ca de mama: RR:0,35 IC 95%(0.21-0.58) P;0.001
<b>NHANES National Health and Nutrition Examination Survey</b>	5.761 mujeres 25-74 años	Estudio de cohorte Seguimiento a 22 años	No reporta resultados
<b>Nurses HealthStudy</b>	121.700 enfermeras 30-55 años	Estudio de cohortes	Riesgo de cáncer para TH aislada y combinada

ESTUDIO AÑO PUBLICACION	POBLACION EDAD	TIPO DE ESTUDIO	EFECTO
<b>PEPI Trial</b> <b>Postmenopausal</b> <b>Estrogen/Progestin</b> <b>Interventions</b>	875 postmenopáusicas 45-64 años	ECC Doble ciego T. combinada vs placebo Seguimiento a 3 años	Presencia de molestias mamarias en mujeres con TH combinada Presencia de cefaleas
<b>Women`s Estrogen- Progestin Lipid Lowering Hormone Atherosclerosis regression Trial WHEWLLHART</b>	226 mujeres menopáusicas con enfermedad coronaria documentada	ECC Seguimiento a 3,3 años.	Durante el primer año no se identificó un aumento de los acontecimientos coronarios adversos, aunque la potencia estadística del ensayo fue limitada.

Con base en la evidencia presentada en la Tabla 1 la controversia aún sigue vigente y puede evidenciarse en los estudios que se han desarrollado a lo largo del tiempo. Es por esto que la American Heart Association para la prevención de las enfermedades cardiovasculares en mujeres<sup>99</sup> considera que todas estas discrepancias de los resultados están aun por esclarecer señalando a la TRH como una intervención de clase III (producto de ensayos clínicos controlados) y nivel C (es decir, basado en opinan de expertos), como una terapéutica con potenciales efectos adversos para lo que concierne a enfermedades cardiovasculares.

Por consiguiente no se recomendó la intervención con TRH a mujeres postmenopáusicas con el objetivo de prevenir las enfermedades cardiovasculares. Además se concluyó que definitivamente esta terapia no es confiable en mujeres con historia familiar e individual de eventos cardiovasculares y malignos.

<sup>99</sup>MOSCA HN, APPEL LJ, BENJAMIN EJ, BERRA K, CHANDRA-STROBOS N. FABUNMI RP, et al. Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. *Circulation*. 2004;109: 672-92.

Por otra parte en la evidencia observacional y experimental revisada, se puede sustraer de manera importante que el estradiol transdérmico podría ser mas eficaz y con menores eventos adversos que la terapia vía oral.

### 3. JUSTIFICACION

El establecimiento de la menopausia esta relacionado con el aumento de la incidencia y prevalencia de morbilidad por enfermedad cardiovascular, cáncer y alteraciones del metabolismo ósteomuscular y bioquímico en la mujer, por lo que se considera que la administración de estrógenos, además de actuar de manera paliativa en la sintomatología concomitante, ejerce un efecto protector previniendo el progreso de las enfermedades relacionadas con la edad.

Así mismo se cuenta con estudios observacionales y experimentales en los que se considera que la TRH, por sus características antiaterogénicas<sup>100</sup> y por acción sobre marcadores de enfermedad cardiovascular minimizan la pérdida de contractilidad de la pared de los vasos sanguíneos y las alteraciones en la coagulación<sup>101,102</sup> por lo que también se disminuye el riesgo de desarrollar síndrome metabólico.

Los cambios físicos, psíquicos y metabólicos asociadas a la pérdida de función gonadal, han generado un creciente interés e investigación en el conocimiento y manejo de la menopausia y sus complicaciones, así mismo mayor comprensión de la acción de los estrógenos tanto sus beneficios como riesgos e influencia en la calidad de vida de la mujer. Sin embargo persiste controversia principalmente por la vía de administración, lo mismo con su prescripción, las dosis apropiadas, la duración del tratamiento, los efectos de los distintos preparados empleados y las características de las poblaciones sobre las que se aplica.

---

<sup>100</sup> GODSLAND, IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2001; *Fertile Sterile*; 75; 898-915.

<sup>101</sup> *Ibid* New Zeland Guidelines Group.

<sup>102</sup> Harvey, P, Morris, B, Miller, J, Floras J. Estradiol induces discordant angiotensin and blood pressure responses to orthostatic inn healthy postmenopausal women. *Hypertension* 2005, 45. 339-405.

Se cuenta con pocos ensayos clínicos controlados que aborden la población Colombiana en este tipo de intervención y especialmente por vía de administración transdérmica, para mantener la salud en la mujer que envejece y al tiempo mejorar su calidad de vida, dada su importancia se requieren estudios como el presente a fin de establecer el efecto de la intervención sobre factores que de manera evidente han demostrado influenciar la incidencia y prevalencia de la enfermedad cardiovascular, el síndrome metabólico y sintomatología propias del climaterio, menopausia y postmenopausia.

## **4. HIPÓTESIS**

### **4.1 HIPÓTESIS NULA**

En mujeres posmenopáusicas histerectomizadas el tratamiento con TRH transdérmica no modifica las cifras de glicemia, colesterol total, LDL, HDL, VLDL, triglicéridos, HTA e insulina.

### **4.2 HIPÓTESIS ALTERNA**

El tratamiento con TRH transdérmica en mujeres posmenopáusicas e histerectomizadas cambia las cifras de glicemia, colesterol total, LDL, HDL, VLDL, triglicéridos, HTA e insulina.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿En mujeres postmenopáusicas histerectomizadas el tratamiento con TRH transdérmica modifica las cifras de Glicemia, Colesterol total, LDL, HDL, VLDL, Triglicéridos, Presión Arterial e Insulina, comparado con placebo?

## **5. OBJETIVOS**

### **5.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar los efectos de la TRH transdérmica sobre el perfil metabólico en mujeres postmenopáusicas histerectomizadas.

### **5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio.
- Estimar el efecto de la TRH transdérmica sobre el perfil lipídico en las mujeres de estudio.
- Evaluar el efecto de la TRH transdérmica sobre los niveles de glicemia e Insulina mediante el índice HOMA en las mujeres del estudio.
- Determinar el efecto de la TRH transdérmica sobre las cifras de presión arterial en las mujeres de estudio.

## 6. METODOLOGÍA

### 6.1 TIPO DE ESTUDIO

Con el fin de evaluar la efectividad de la TRH se realizó el estudio experimental y en consecuencia, el presente trabajo que sigue el diseño del de un ensayo clínico controlado crossover o alternativo, en donde existen dos secuencias en el seguimiento, se utiliza el tratamiento en un periodo de la secuencia y en el otro el placebo. Cada sujeto recibe tratamiento y placebo, una secuencia TRH-placebo y la otra placebo-TRH, es decir la aleatorización se aplica a la secuencia. Así mismo se emplea una evaluación intrasujeto de forma que cada participante actúa como su propio control.<sup>103</sup> Figura 2.

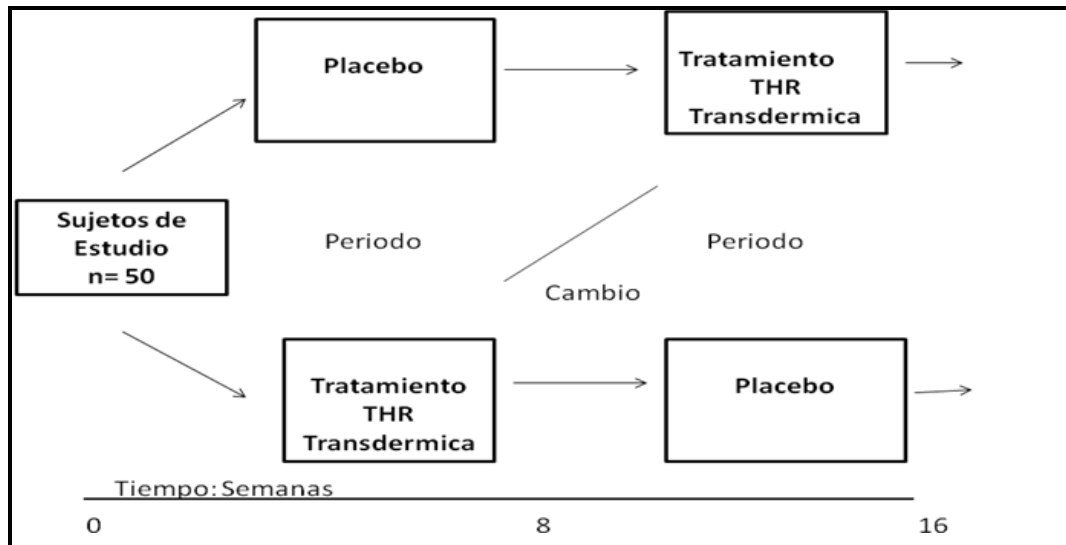
Las principales ventajas que ofrece este diseño de estudio son el incremento de la eficiencia pues cada paciente es su mismo control, es decir que la variabilidad intrasujeto es menor que entre sujetos, de igual forma el tamaño de la muestra en los estudios Crossover puede ser menor a la considerada por los ensayos clínicos paralelos, esto permite que las diferencias puedan estimarse con mayor precisión.<sup>104</sup>

---

<sup>103</sup>Portell. Mariona. Domenech. Josep. Software, Instrumentación y metodología. Una propuesta para el análisis de respuestas binarias en diseños crossover. Psicothema, 1997. Vol. 9, No. 2, pp. 407-415.

<sup>104</sup>PIANTADOSI, Steven. Clinical Trials. A Methodologic Perspective. 2005.

Figura 2. Diseño de Tratamiento Cruzado, Cross-over



## 6.2 FUENTE DE INFORMACION

Se empleo la información clínica de pacientes evaluados en la investigación “Papel del TNF-ALFA en la Fisiopatología de la disfunción endotelial en mujeres postmenopáusicas” cofinanciada por COLCIENCIAS y la Fundación Cardiovascular de Colombia, correspondiendo a un ensayo clínico cruzado aleatorizado, controlado con placebo, en el que se anido el presente estudio, no se requirió información o pruebas adicionales a los pacientes. ANEXO 1, PAPEL DEL TNF-alfa EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS.

## 6.3 POBLACIÓN

**6.3.1 Población blanco.** Mujeres menopáusicas mayores de 45 años de Colombia, con historia de histerectomía.

**6.3.2 Población de estudio.** Estuvo constituida por mujeres postmenopáusicas histerectomizadas, residentes del área metropolitana de Bucaramanga, quienes

asistieron a la consulta de ginecólogos y de Médicos internistas del área metropolitana de Bucaramanga y que fueron reclutadas desde Junio de 2009 hasta septiembre de 2011.

Se establecieron para tal fin los siguientes criterios de inclusión: Ser mujeres mayores de 45 años con antecedente de histerectomía previa y diagnóstico de menopausia natural (amenorrea mayor de 12 meses) antes de la cirugía, así mismo no estar recibiendo TRH actualmente ni en los últimos tres meses, contar con niveles de FSH > 30 mUI/ml y aceptar por escrito su participación en el estudio.

Los criterios de exclusión considerados fueron, contar con antecedentes de patología neurológica que afecte la esfera cognoscitiva (demencia senil, enfermedad de Alzheimer), antecedente de enfermedad coronaria, antecedentes de cáncer de seno, enfermedad arterial oclusiva crónica, Patología psiquiátrica o depresión mayor, antecedentes de dislipidémias, tromboflebitis, u otra enfermedad tromboembólica, diabetes mellitus, antecedente de insuficiencia renal, antecedente de enfermedad cerebrovascular e intolerancia u otra contraindicación para el uso de estrógenos y antecedente de enfermedad autoinmune (artritis, lupus, psoriasis, tiroiditis).

**6.3.3 Captación, evaluación Basal y Seguimiento.** En el Proyecto “Papel del TNF-ALFA en la Fisiopatología de la disfunción endotelial en mujeres posmenopáusicas” las participantes se captaron y reclutaron durante un periodo de 27 meses a partir de Junio del 2009 hasta septiembre de 2011, a partir de la consulta Ginecológica y de Medicina Interna de la Clínica Carlos Ardila Lulle (FOSCAL) y la red de centros del Instituto de salud de Bucaramanga (ISABU) y por convocatoria con líderes comunitarios de los barrios del Norte de Bucaramanga. Los posibles participantes eran contactados inicialmente de manera telefónica por enfermería de la Fundación cardiovascular de Colombia

(FCV) y se programaban para evaluación inicial y diligenciamiento del consentimiento informado, la evaluación e intervención se hizo bajo el protocolo: Papel del TNF-Alfa en la fisiopatología de la disfunción endotelial en mujeres postmenopáusicas.

La consulta inicial estuvo a cargo del personal médico y de enfermería de la FCV, registrando los hallazgos al examen físico tales como antecedentes médicos, cuestionario de uso de medicamentos, examen físico general, cuestionario específico de calidad de vida en la menopausia. Además, se hicieron pruebas de laboratorio correspondientes a la evaluación basal, incluyendo las pruebas para glicemia en ayunas, colesterol total, triglicéridos, perfil renal con creatinina, perfil endocrino con TRH y FSH, función endotelial con detección de nitritos, nitratos, TNF alfa, metaloproteinasas 2 y 9, moléculas de adhesión de Leucocitos siCAM-1 y VCAM además de corroborar el cumplimiento de los criterios de inclusión/exclusión.

Una vez definida esta etapa, se contacto a la paciente para una segunda sesión de elegibilidad, si la paciente cumplía con los criterios de elegibilidad para participar en el estudio, se procedió a hacer la aleatorización para asignación de medicamento e inicio de la fase 1 de tratamiento, se codificó a cada paciente a manera de identificación, de igual forma se capacitó a la participante en la utilización de la TRH transdérmica en forma de aerosol y se hizo entrega de un instructivo de información sobre el estudio.

Todas las participantes se incluyeron en el seguimiento clínico mensual para evaluación de efectos indeseables y registro de toda la medicación en uso. Durante la visita inicial y en las semanas 8 y 16 del estudio se determino además el perfil lipídico, glicemia e insulina, así como la antropometría y la presión arterial, además de las variables tenidas en cuenta para el proyecto de base.

## 6.4 DEFINICION DE LAS VARIABLES

Las variables que se analizaron en este estudio, consideraron una variable explicatoria y varias de resultado. La variable explicatoria fue el tipo de tratamiento. Se establecieron dos secuencias, una en la cual las participantes recibieron 8 semanas de estrógenos transdérmicos (dosis única diaria) en forma de gel en aerosol, seguido de 8 semanas de placebo y otra en la cual las participantes recibieron 8 semanas de placebo seguido por 8 semanas de estrógenos transdérmicos gel en aerosol. Dentro de las variables de resultados se encuentra el perfil metabólico conformado por: LDL, HDL, VLDL, triglicéridos o TAG, colesterol total, insulina, glicemia, presión arterial sistólica y diastólica.

Las pruebas fueron en su totalidad realizadas en el laboratorio clínico de la Fundación cardiovascular, bajo los lineamientos y metodología contenida en el Manual Técnico Científico dispuesto según los protocolos institucionales.

Durante la consulta inicial de tamizaje y de realización de exámenes se tomaron muestras de sangre en ayuno de 10 horas. Previa asepsia y antisepsia, se realizó punción en la vena cubital del brazo contralateral al que se toma la vasodilatación mediada por flujo (VMF), para la extracción de 20ml de sangre venosa. Se separó el plasma y el suero por centrifugación y se almacenó a -70°C, para la realización de las pruebas descritas a continuación:

- **GLICEMIA.** Tomada con la técnica glucosa oxidasa peroxidasa, considerando como valores normales de referencia: 70-105 mg/dL, entre 105-126 mg/dL se consideró intolerancia a los carbohidratos y cifras por encima de 126 mg/dL en dos pruebas, se reportó como diabetes. Para la prueba se consideró que el ayuno no debía ser mayor a 12 horas y no haber realizado ejercicio el día de la toma de la muestra.

- **COLESTEROL TOTAL.** Incluyo la medición y sumatoria de los valores de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y los valores de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), valor calculado siempre que la cifra de triglicéridos no fuera superior a 400 mg/dl.
- $VLDL = \text{Triglicéridos} / 5.$

La prueba utilizada denominada Colesterol Oxidasa.

- El valor normal de referencia se considera hasta 200 mg/dL
- Valores por encima de esta cifra ante ausencia de eventos cardiacos se aceptaron valores hasta 220 mg/dL, se reporto como aumento del colesterol ligeramente moderado.

Para la toma de la prueba se advirtió de la necesidad de no consumir licor en las últimas 72 horas.

- **TGL:** Los triglicéridos son un tipo de grasa presente en el torrente sanguíneo y en el tejido adiposo, se consideraron normales hasta 150 mg/dL
- **LDL:** Lipoproteínas de baja densidad, se considero valor normal de referencia hasta 130 mg/dL, la condición particular de la prueba no haber consumido licor 3 días antes de la prueba.
- **HDL:** lipoproteínas de alta densidad, este valor se obtuvo a partir de la técnica calculada así:

$$\text{Colesterol Total} = \sum \text{HDL} + \text{VLDL} + \text{LDL}$$

Donde: VLDL= TGL/5

Se reporto para mujeres un valor de referencia normal de 30 – 85 mg/dl.

- **INSULINA.** Se determinó mediante la prueba denominada Quimioluminiscencia en la que se hizo la medición de la insulina basal con un valor de referencia normal entre 8.9 – 28.4 mmol/L

Específicamente para la Insulina se calculara el **Índice HOMA** utilizado específicamente para hacer estimaciones de la resistencia a la insulina y medir la función de las células beta mediante la concentración de la glucosa e insulina en ayunas.

Es un indicador de sensibilidad de la insulina, que calcula la velocidad de utilización de la glucosa, su cálculo está definido por las unidades del valor de referencia así, si la prueba se expresa en mmol/L será:

$$\text{Resistencia a la Insulina } R.I = \frac{\text{Glucosa} \times \text{Insulina}}{22.5}$$

Valores mayores a 3 expresan la probabilidad del 90% de ser Resistente a la Insulina.

- **PRESION ARTERIAL.** En posición acostada la paciente y mediante la utilización del tensiómetro aplicado en el brazo contralateral al utilizado para las pruebas de laboratorio, realizado siempre por el mismo personal.

## 6.5 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE MUESTRA

El tamaño de muestra estuvo condicionado al calculado para el estudio “Papel del TNF-ALFA en la Fisiopatología de la disfunción endotelial en mujeres

postmenopáusicas”, este se realizó teniendo en cuenta una diferencia del 2% (de 2.13%) en la prueba de función endotelial realizada mediante la Vasodilatación mediada por flujo (VMF) entre los grupos de tratamiento, usando un t-test a 2 colas con un poder del 80% y un nivel de 5% de significancia estadística, ajustando por las posibles pérdidas. Según estos parámetros se estimó que se requerían 50 participantes.

Para efectos de la presente tesis, se calculó el poder para detectar diferencias en el tratamiento, teniendo en cuenta un nivel de significancia de 0,05, una desviación estándar de la diferencia entre los dos valores para el mismo paciente, un número de pacientes igual a 50, coeficiente de correlación de 0,60 (tomando como referencia la correlación de la variable velocidad mediada por flujo) y la diferencia mínima detectable según estudios previos (Tabla 2). Para el cálculo del poder se utilizó el software Epidat 10.1, teniendo en cuenta las variables independientes triglicéridos colesterol total, HDL, LDL, VLDL, insulina, glicemia, presión diastólica, glucosa en plasma e insulina.

Con base en estos cálculos se estima que se conto con un poder >75% para evaluar el efecto de la TRH sobre la variables como presión arterial, glucosa en plasma, HDL y TGA, para variables como VLD e insulina se conto con menos poder y de manera importante variables como colesterol y LDL el poder es mínimo.

Tabla 2. Calculo del poder

VARIABLE	REFERENCIA	TRH TRANS DÉRMICO INICIAL	TRH TRANS DÉRMICO FINAL	DIFERENCIA MÍNIMA DETECTABLE EN PROMEDIO	PODER
<b>TAG</b>	NANDA 2003	130.10 ± 20.34	123.30 ± 20.12	6,8	75,7
<b>Colesterol</b>	NANDA 2003	184.83 ±	181.86 ±	2,97	9,4

VARIABLE	REFERENCIA	TRH TRANS DÉRMICO INICIAL	TRH TRANS DÉRMICO FINAL	DIFERENCIA MÍNIMA DETECTABLE EN PROMEDIO	PODER
		36.41	35.8		
<b>HDL</b>	NANDA 2003	30.90 ± 6.96	33.30 ± 6.77	2,40	78,9
<b>LDL</b>	NANDA 2003	129.83 ± 37.22	125.63 ± 58.22	4,2	9,3
<b>VLDL</b>	NANDA 2003	25.80 ± 4.06	24.60 ± 3.87	1,2	66,6
<b>Presión diastólica</b>	VEHKAVAARA, 2000	79 ± 2	76 ± 2	3	100
<b>Glucosa en plasma</b>	VEHKAVAARA,2000	5,5 ± 0,1	5,4 ± 0,1	0,1	100
<b>Insulina</b>	VEHKAVAARA, 2000	29 ± 21	25 ± 21	4	32,5

## 6.6 DEFINICIÓN DE EFECTOS

El diseño alternativo o crossover tiene como propósito sustraer de las comparaciones de los tratamientos cualquier componente que se refiera a las diferencias entre sujetos, por lo tanto según Arnau y Viader<sup>105</sup>, se requiere abordar los siguientes aspectos en términos de efectos:

**EFECTO PLACEBO:** Resultado atribuido a la esperanza producida por el poder de sugestión de la aplicación o la administración de un placebo. Puede ser favorable o desfavorable. El efecto placebo también es parte del efecto global de un fármaco activo, y por extensión de cualquier intervención medica, atribuido a un mismo mecanismo.

<sup>105</sup>www.quadernosdigitals.net. ARNAU Jaime, VIADER Manuel. Diseños cross-over (alternativas): Aspectos metodológicos y analíticos.

**EFFECTO DE LA SECUENCIA:** En ensayos clínicos cruzados, este término se refiere a las diferencias en los efectos de cada tratamiento, que dependen del orden de su administración. Por ejemplo, en un ensayo clínico cruzado en el que se comparan dos tratamientos A y B, habría efecto secuencia si el resultado en la secuencia AB fuera diferente del resultado de la secuencia BA. Según la naturaleza de las intervenciones y de la enfermedad tratada, en ciertos casos el efecto secuencia se puede eliminar con el *periodo lavado* o *washout* entre ambos tratamientos.

Si existe un efecto asociado a la secuencia, este podría ser atribuido a un efecto de periodo o a un efecto *carryover*.

**EFFECTO DE PERIODO:** es el efecto relacionado con el lugar que ocupa el tratamiento en la secuencia experimental

**EFFECTO RESIDUAL** o *carryover* también llamado efecto de arrastre, en el cual los efectos de cierto tratamiento se extienden más allá del periodo de aplicación, este se refiere a la diferencia entre los efectos de periodo u orden y el efecto de tratamiento, es decir a la presencia o no de transferencia asimétrica entre tratamientos.

**6.6.1 Almacenamiento de datos.** Para esta tesis se emplearon las bases de datos de Excel suministradas por la oficina de investigaciones de la Fundación Cardiovascular de Colombia FCV del proyecto “Papel del TNF-ALFA en la Fisiopatología de la disfunción endotelial en mujeres postmenopáusicas” en el que esta anidado el presente estudio. Se realizó la digitación de la información por duplicado de manera independiente, para luego contrastar las bases de datos. Los errores encontrados se corrigieron comprobando la información con los formatos originales.

Fue necesaria la transformación de unidades de variables como insulina y glicemia, se estandarizó la insulina con micro unidades internacionales por decilitro mUI/dL y la variable Glicemia en miligramos por decilitro mg/dL, de igual forma se transformaron estas unidades las requeridas para la obtención del índice HOMA.

**6.6.2 Análisis de datos.** Inicialmente se describieron las características sociodemográficas de la población del estudio, mostrando los hallazgos de la evaluación basal. Las variables categóricas fueron presentadas en forma de cifra cruda y porcentajes, las variables continuas como medianas y rangos intercuartiles y como medias y desviación estándar, previa evaluación de la distribución normal.

Se calculó la significancia estadística de las variables de la siguiente manera: para las variables compatibles con distribución normal mediante la prueba t para grupos independientes y para las variables no compatibles con distribución normal se aplicó la prueba de Mann Whitney, así mismo para las variables categóricas la significancia estadística se calculó mediante el test exacto de Fisher.

Para el análisis se tuvo en cuenta las propuestas de Jones y Kenwar<sup>106</sup> y Piantadosi para el análisis de ensayos clínicos crossover. Previo análisis del estudio crossover se evaluó el efecto de la secuencia sobre la diferencia asociada al tratamiento, asumiendo que si la secuencia no incidía sobre la diferencia asociada al tratamiento, se podía concluir que no existía efecto carryover ni efecto de periodo, fundamentado en la metodología propuesta por Grizzle<sup>107</sup>. Para estos fines se empleó la prueba t para grupos independientes.

---

<sup>106</sup>JONES, Byron and KENWARD, Michael. Design and analysis of cross-over trials. 2 ed. United States of America: Ed Chapman & Hall/CRC. 2003. 394 p.

<sup>107</sup>GRIZZLE J. The tow-period change-over design and its use in clinical trials. Department of Bioestatics, School of Public Health, University of North Carolina, Chapel Hill, N.C., U.S.A

Para las variables con distribución no normal se aplicaron pruebas no paramétricas como la U de Mann Whitney.

Posteriormente se evaluó el efecto del tratamiento en las variables del estudio mediante el diseño crossover, para esto se generó la variable diferencia TRH-Placebo, se registraron las medias y Desviación estándar y la diferencia asociada al tratamiento, así mismo los intervalos de confianza de las diferencias y la significancia estadística obtenida mediante la aplicación de la prueba t pareada para grupos pareados. Y suma de Rangos de Wilcoxon para variables con distribución diferente a la normal

Se hizo una exploración de un análisis siguiendo el diseño del ensayo clínico paralelo, para tal fin se calculó la diferencia entre el valor de la variable al final del primer periodo y el valor correspondiente al inicio del estudio de la siguiente forma: TRH - Basal y Placebo - Basal, se calculó la significancia estadística para esta comparación mediante la aplicación de la prueba t de student para grupos independientes.

Obteniendo estos resultados se compararon los resultados de los dos análisis permitiendo considerar que se mantenía la tendencia a la disminución en los niveles de la variable HDL y el aumento en los niveles y cifras de las demás variables del estudio

Para el análisis de datos se utilizó el programa STATA, versión 11.0 (Stata Corp), y de igual manera las estadísticas y graficas de Excel (Microsoft Office Word 2003).

## **6.7 EVALUACION DE POSIBLES SEGOS**

En los ensayos clínicos se pueden presentar sesgos de información relacionados con la recolección de los datos, definición de las variables de estudio, así como con la clasificación errónea de los participantes y el sesgo de recuerdo. En este estudio la forma de evitar este tipo de sesgos se basó en el enmascaramiento tanto de pacientes como de investigadores y mediante el seguimiento sistemático de protocolos para la recolección de la información clínica y la realización de pruebas de laboratorio.

En relación a las pérdidas, especialmente cuando no se cuenta con la totalidad de los participantes después de la aleatorización lo que puede afectar a los grupos de intervención por falta del cumplimiento en el diseño original, se exploró entonces el estudio como si fuera un ensayo clínico paralelo, de tal forma que se comparó con el análisis crossover y se verificó la consistencia y dirección de la asociación, sin embargo se consideró que el porcentaje de pérdidas no fue tan alto como para abandonar el análisis cruzado.

Así mismo teniendo en cuenta que en los ensayos clínicos controlados aleatorizados cruzados, se tienen consideraciones particulares con el efecto “residual del tratamiento o carryover” y con el “efecto asociado al periodo” se realizó el correspondiente análisis para evaluar si la diferencia asociada al tratamiento, fue independiente o no de la secuencia del mismo tratamiento.

## **7. CONSIDERACIONES ETICAS**

Lo concerniente a los procedimientos del proyecto “Papel del TNF-ALFA en la Fisiopatología de la disfunción endotelial en mujeres pos menopáusicas” en los cuales se anido este estudio fueron evaluados por el Comité de Ética de la Fundación Cardiovascular de Colombia, (ANEXO 2), teniendo en cuenta la Declaración de Helsinki del 2000 y la resolución 8430/93 del Ministerio de Protección Social, según la cual este estudio represento un riesgo mayor que el mínimo.

El presente estudio se sometió también a consideración del Comité de ética de la Fundación contando con el aval y aprobación del mismo ANEXO 3). De igual forma el Comité de Ética de la facultad de Salud de la Universidad Industrial de Santander aprobó el estudio (ANEXO 4).

Antes de la inclusión de un sujeto en el estudio, se explicaron los objetivos, la metodología a seguir y se diligenció el respectivo consentimiento informado (ANEXO 5), el cual fue firmado de forma libre y espontánea por las participantes.

Los procedimientos contemplados incluyeron la toma de muestras de sangre (aproximadamente 25 ml) y medidas de presión arterial. Se advirtió a las pacientes la posibilidad de molestias (dolor, equimosis e incluso infección) en el consentimiento escrito y verbal, el derecho de los pacientes a la confidencialidad se mantuvo y será mantenido en este análisis. Las muestras se identificaron por un código solo conocido por los investigadores.

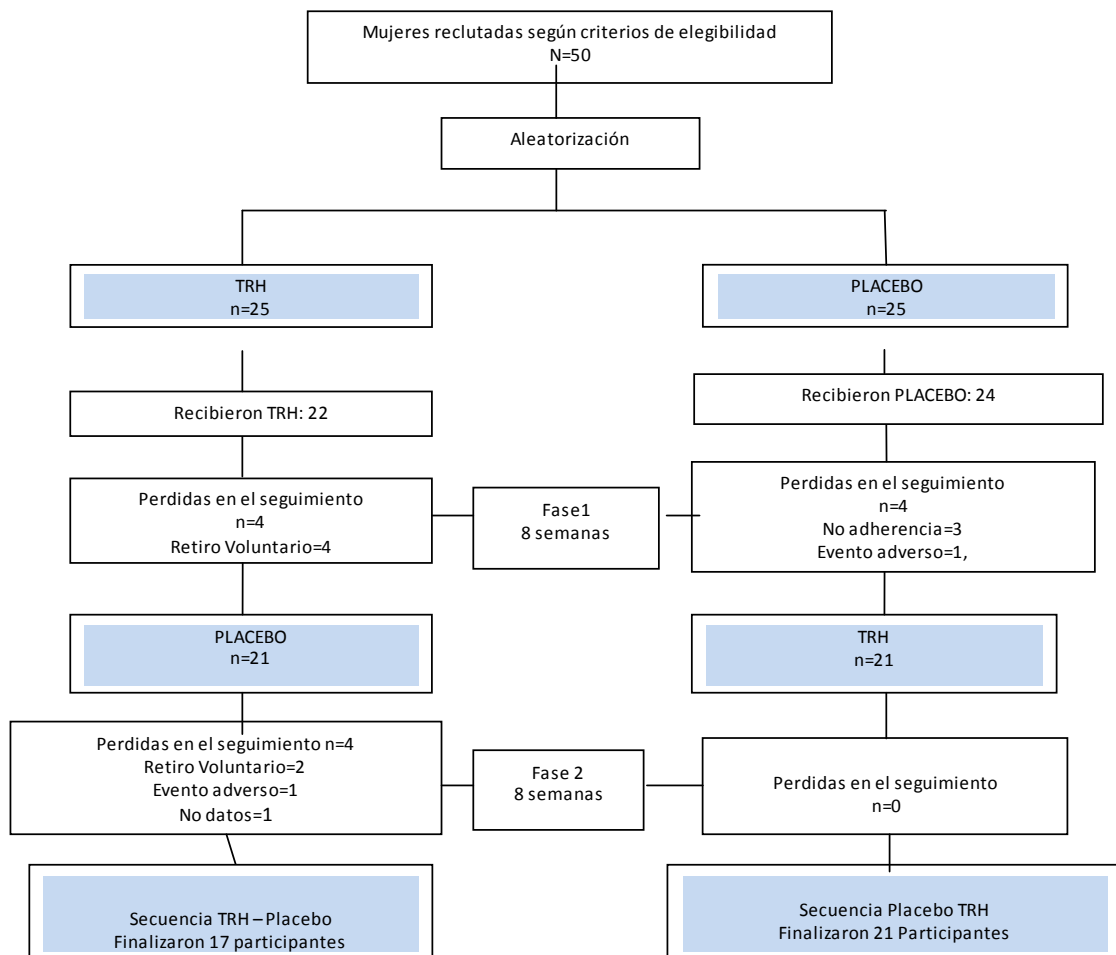
Las publicaciones producto de la investigación no incluirán datos que permitan el reconocimiento de las participantes.

El presente estudio realizó análisis secundario de los datos por lo que se consideró que el desarrollo de esta tesis no implicó un riesgo adicional a las participantes.

## 8. RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre julio de 2008 y Enero de 2012, se reclutaron 50 mujeres postmenopáusicas histerectomizadas, asignadas aleatoriamente a las secuencias: TRH - placebo (n=25) y placebo – TRH, (n=25). Después del seguimiento de 16 semanas, 38 (76%) participantes completaron el esquema propuesto, 12 pacientes se retiraron, el 50% de estas fueron retiros voluntarios del estudio, 3 de ellas no tuvieron adherencia al tratamiento, 2 pacientes presentaron eventos adversos, 1 paciente no reportó motivos de retiro. (Figura 3).

Figura 3. Flujograma de estudio



Las características sociodemográficas de la población de estudio se presentan en la Tabla 3. La mediana de edad fue de 54 años (RIC 49-57); predominó la etnia mestiza (70%), el estado civil casada (42%), ocupación ama de casa (66%); estrato socioeconómico 3 (36%) y seguridad social EPS (52%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas según la secuencia de tratamiento para las variables evaluadas.

Tabla 3. Características Sociodemográficas de la Población de estudio, distribuidas según tratamiento inicial

Variable	n	Global		Tratamiento Inicial (TRH)		Tratamiento Inicial (Placebo)		Valor p
<b>Edad en años mediana (RIC)</b>		54	(49-57)	54	(49-57)	54	(50-57)	0,84*
<b>Etnia (%)</b>	50							
<b>1 Blanco</b>		14	(28)	10	(40)	4	(16)	0,11**
<b>2 Negro</b>		1	(2)	0	(0)	1	(4)	
<b>3 Mestizo</b>		35	(70)	15	(60)	20	(80)	
<b>Estado civil N (%)</b>	50							
<b>1 Soltera</b>		12	(24)	8	(32)	4	(16)	0,21**
<b>2 Casada</b>		21	(42)	8	(32)	13	(52)	
<b>3 U. Libre</b>		6	(12)	2	(8)	4	(16)	
<b>4 Divorciada</b>		6	(12)	5	(20)	1	(4)	
<b>5 Viuda</b>		5	(10)	2	(8)	3	(12)	
<b>Ocupación N (%)</b>	50							
<b>1 Profesional</b>		3	(6)	2	(8)	1	(4)	1,00**
<b>2 Técnico</b>		1	(2)	1	(4)	0	(0)	
<b>3 Trabajador Independiente</b>		11	(22)	5	(20)	6	(24)	
<b>4 Ama de casa</b>		33	(66)	16	(64)	17	(68)	
<b>6 Jubilada</b>		2	(4)	1	(4)	1	(4)	
<b>Estrato Social N (%)</b>								
<b>1</b>	50	9	(18)	4	(16)	5	(20)	0,96**
<b>2</b>		16	(32)	9	(36)	7	(28)	
<b>3</b>		18	(36)	8	(32)	10	(40)	

Variable	n	Global		Tratamiento Inicial (TRH)		Tratamiento Inicial (Placebo)		Valor p
4		4	(8)	2	(8)	2	(8)	
5		1	(2)	1	(4)	0	(0)	
6		2	(4)	1	(4)	1	(4)	
<b>Seguridad social N (%)</b>								
0 No tiene	46	1	(10)	1	(4,3)	0	(0)	0,90**
1 EPS		24	(52)	12	(52)	12	(52)	
2 ARS		10	(22)	5	(22)	5	(22)	
3 SISBEN		3	(6,5)	2	(9)	1	(4,3)	
4 Particular		8	(17)	3	(13)	5	(22)	

\*Two-sample Wilcoxon rank-sum (Mann-Whitney) test.

\*\*Test exacto de Fisher, (RIC): Rango Intercuartil

En relación con las variables metabólicas en la evaluación basal, se encontró que la insulina y el índice HOMA fueron significativamente más elevados para la secuencia placebo-TRH comparado con la secuencia TRH-Placebo. (Tabla 4). Por otra parte el peso tuvo una tendencia a elevarse pero no alcanzó la significancia estadística. Las otras variables evaluadas al inicio del estudio fueron similares entre las secuencias de tratamiento (tablas 4 y 5).

Tabla 4. Descripción de las variables metabólicas basales según tratamiento inicial. Variables compatibles con distribución normal

Variable	GLOBAL			Tratamiento inicial TRH			Tratamiento Inicial Placebo			Valor p*
	n	X̄	DE	n	X̄	DE	n	X̄	DE	
Presión Arterial sistólica (mm/Hg)	50	118	(± 25,3)	25	114	(± 16)	25	122,5	(± 32)	0,22
Talla (cms)	50	157,5	(± 6,4)	25	156,2	(± 6,4)	25	159	(± 7,2)	0.15
Peso (Kg)	50	65	(± 9,9)	25	62,3	(± 8,2)	25	68	(± 11)	0,06

Variable	GLOBAL			Tratamiento inicial TRH			Tratamiento Inicial Placebo			Valor p*
	n	X	DE	n	X	DE	n	X	DE	
Glicemia (gm/dl)	49	95,62	(± 10,87)	24	95,56	(±12,11)	25	95,68	(±12,11)	0,97
Colesterol (mg/dl)	50	220	(± 35,2)	25	224,2	(± 35,2)	25	216	(± 39,5)	0,40
LDL (mg/dl)	48	133	(± 33,2)	24	135,4	(± 33,5)	24	130,5	(± 33,4)	0,62
TAG (mg/dl)	50	167	77	25	156,5	71,5	25	156,5	82	0,35
Insulina (mUI/ml)	37	22,1	(± 12)	18	9,5	(± 9.5)	19	26,4	12,5	0,02
Indice HOMA	37	5,3	2,9	18	4,3	2,45	19	6,20	2,9	0,04

\*Prueba t para grupos independientes

Tabla 5. Descripción variables metabólicas basales según tratamiento inicial. Variables no compatibles con la normal

Variable	GLOBAL			Tratamiento inicial TRH			Tratamiento Inicial Placebo			Valor p†
	n	Mediana	(RIC)*	n	Mediana	(RIC)	n	Medana	(RIC)	
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	50	80	(70 - 82)	25	77,5	(71,5 - 80)	25	80	(70 - 82)	0,80
HDL (mg/dl)	50	51	(44 - 58)	25	48	(45 - 58)	25	51	(42 - 57)	0,91
VLDL (mg/dl)	50	32	(21 - 41)	25	31	(21 - 36,4)	25	37	(21 - 47)	0,28
IMC (Kg/talla <sup>2</sup> )	50	26	(24-28)	25	25	(24 - 27)	25	27	(24 - 48)	0,25

\*(RIC) Rang Interquartile. †Two-sample Wilcoxon Rank-sum (Mann-Whitney)

Al evaluar el efecto de la secuencia del tratamiento, no se encontraron diferencias significativas sobre las variables de estudio (Tabla 6). Por tanto se

asumió que no hubo evidencia de efecto de tratamiento (carryover), ni efecto de periodo para ninguna de las variables del estudio.

Tabla 6. Evaluación del efecto de la secuencia sobre el cambio asociado al tratamiento, en variables metabólicas

Variable (n total)	TRATAMIENTO INICIAL TRH			TRATAMIENTO INICIAL PLACEBO			VALOR P**
	n	DELTA*	DE	n	DELTA*	DE	
Presión Arterial Sistólica (mmHg) (41)	19	0,80	15,30	22	3,70	21,40	0,62
Presión Arterial Diastólica (gm/dl) (41)	19	0,52	9,30	22	2,50	9,10	0,30
Glicemia (mmol/dl) (38)	17	0,87	11	21	-0,44	17	0,78
Colesterol (gm/dl) (38)	17	8,40	48,20	21	-1,60	68	0,61
Triglicéridos (gm/dl) (38)	17	54,20	71	21	9,30	111	0,16
LDL (gm/dl) (38)	17	7,00	49	21	13	46,30	0,70
VLDL( gm/dl) (38)	17	11	14,20	21	1,90	22,20	0,16
HDL (gm/dl) (38)	17	-7,70	15,50	21	-8,50	21,40	0,90
Insulina (mUI/dl) (36)	16	6,13	29,5	20	4,54	28,4	0,87
Índice Homa (35)	15	1,70	7,20	20	0,32	3,13	0,45

\*Delta de las diferencias asociadas al tratamiento según la secuencia,

\*\* Valores de significancia calculados con la prueba t para grupos independientes.

Se aplicaron pruebas no paramétricas para aquellas variables cuya distribución no fue compatible con la distribución normal a fin de tener mayor certeza de la no asociación a la secuencia, demostrando que no hubo significancia estadística. (Tabla 7).

Tabla 7. Evaluación del efecto de la secuencia sobre el cambio, asociado al tratamiento, en variables metabólicas

Variable	Tratamiento Inicial TRH		Tratamiento inicial Placebo		Valor de P
	Delta		Delta		Mann Whitney
	Mediana	RIC	Mediana	RIC	
<b>Presión Arterial Sistólica</b>	0	(-10– 10)	0	(-5 – 130)	0,98
<b>HDL (mg/dl)</b>	-8,0	(-15 – 3,0)	-6,0	(17 – 5,0)	0,96
<b>Insulina (mU/dl)</b>	1,3	(-4,5 – 5,05)	-1,6	(-9,7 – 6,9)	0,54
<b>HOMA</b>	1,25	(-1,08 – 1,53)	0,34	(-2,01 – 2,10)	0,73

En consecuencia el efecto de la TRH sobre las variables de estudio, se estimó como la diferencia asociada al tratamiento independiente de la secuencia de administración, obteniéndose estimaciones combinadas del efecto del tratamiento (Tabla 8). En dicho análisis se encontró asociación significativa con la disminución de los niveles de lipoproteínas de baja densidad HDL, la que en el mismo individuo en cada una de las secuencias, difiere en promedio de 8 mg/dl. (Ver gráfico 1)

Por otra parte las variables colesterol, triglicéridos, LDL, VLDL, tuvieron una tendencia a incrementarse con la intervención, sin embargo estas diferencias no alcanzaron la significancia estadística. El efecto de la TRH sobre las cifras de presión arterial y los niveles de glicemia, insulina e índice HOMA, fueron similares durante el uso de la TRH comparativamente con el placebo, las diferencias no fueron significativas.

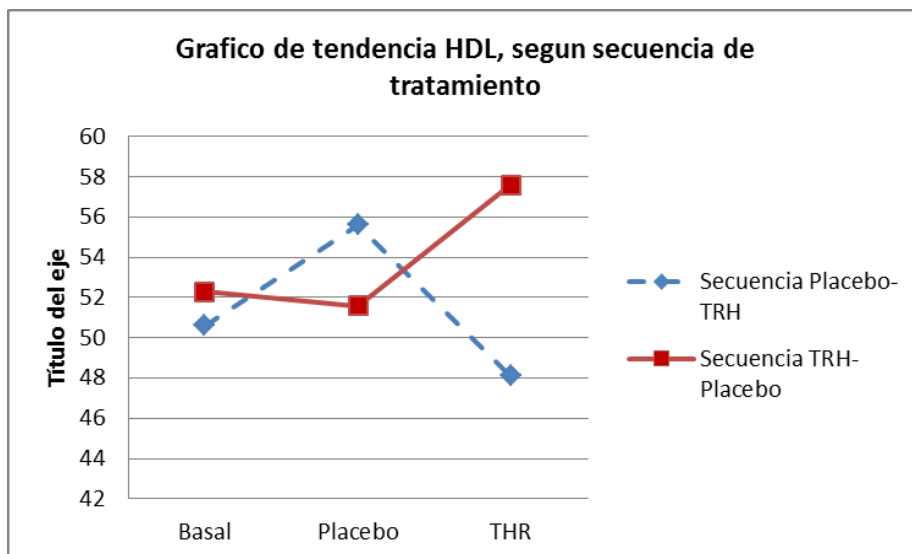
Tabla 8. Efecto del tratamiento en variables metabólicas, según Diseño Crossover

Variables*	n	TRH Media DE	PLACEBO Media DE	Diferencia TRH- PLACEBO	(IC 95%)	Valor p**
<b>Presión Arterial Sistólica (mmHg)</b>	41	119,30 (±14,60)	116,29 (±14,11)	2,34 (±18,6)	(-3,53 ; 8,22)	0,42
<b>Presión Arterial Diastólica (mmHg)</b>	41	73,17 (±8,90)	72,10 (±8,20)	1,10 (±9,20)	(-1,8 ; 4)	0,44

Variables*	n	TRH Media DE	PLACEBO Media DE	Diferencia TRH- PLACEBO	(IC 95%)	Valor p**
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	38	220 (±39,8)	217 (±37,38)	2,84 (±59,42)	(-16,63 ; 22,4)	0,76
<b>TAG (mg/dl)</b>	38	178,36 (±67,54)	148,96 (±67,86)	29,4 (±96,90)	(-2,45 ; 61,24)	0,07
<b>LDL (mg/dl)</b>	38	140,7 (±33,31)	137,8 (±33,24)	2,92 (±32,0,1)	(-7,45 ; 13,29)	0,57
<b>VLDL (mg/dl)</b>	38	35,7 (±13,46)	29,8 (±13,58)	5,9 (±19,3)	(-0,47 ; - 12,3)	0,07
<b>HDL (mg/dl)</b>	38	48,9 (±10,04)	57,04 (±16,31)	-8,12 (±18,77)	(-14,3 ; -1,95)	0,01
<b>Glicemia (mg/dl)</b>	38	97,44 (±9,6)	97,3 (±9,80)	0,14 (±14,55)	(-4,64 ; 4,92)	0,95
<b>Insulina (mUI7dl)</b>	36	34,9 (±81,3)	29,61 (±60,7)	5,25 (±28,5)	(-4,38 ; 14,88)	0,27
<b>HOMA</b>	36	8,29 (±18,14)	7,38 (±16,14)	0,91 (±5,22)	(-0,88 ; 2,70)	0,31

\*\* Valores de significancia calculados con la prueba t pareada

Figura 4. Tendencia HDL, según secuencia del tratamiento



## 8.1 ANALISIS DEL ESTUDIO EN PARALELO

Teniendo en cuenta las pérdidas (24%), también se exploró en el análisis del estudio siguiendo el diseño del ensayo clínico paralelo. Para tal fin se tomaron los datos de los grupos TRH y Placebo hasta la primera evaluación es decir hasta finalizar la primera secuencia de intervención. Dado que este análisis podría tener menos poder, el objetivo del mismo fue verificar la consistencia y dirección de la asociación.

Por lo tanto los resultados evidencian que se mantiene la tendencia en el comportamiento de las lipoproteínas asociados a la implementación de la TRH, todas ellas aumentaron sus niveles, para las lipoproteínas de alta densidad HDL (Delta: -5,41; IC95%:-5,50; 16,39) disminuyeron levemente con una diferencia discreta, estos cambios no fueron significativos a diferencia del análisis crossover específicamente para esta variable, sin embargo se mantiene la misma tendencia y la misma dirección (tabla 9).

Los resultados indican que se mantiene la tendencia en el comportamiento de las lipoproteínas y variables metabólicas asociadas a la implementación de la TRH, todas aumentaron sus niveles, especialmente los TAG que de manera considerable representaron los valores más altos, conservando también la misma dirección que en el análisis crossover. Para las demás variables evaluadas no hay diferencias significativas

En síntesis el presente estudio sugiere tanto en el análisis crossover como en el análisis paralelo, que no se evidencia ningún beneficio a corto plazo en las variables metabólicas de la población de mujeres postmenopáusicas histerectomizadas estudiadas, al contrario se observó un efecto indeseable en las lipoproteínas de alta densidad HDL.

Tabla 9. Medidas de resumen de efecto del tratamiento en variable metabólicas con distribución compatible con la normal, según Diseño paralelo

VARIABLES*	n	TRH Media DE	PLACEBO Media DE	Diferencia TRH - PLACEBO	(IC 95%)	Valor p†
<b>Presión Arterial Sistólica (mmHg)</b>	46	-0,50 16,97	-5,93 (±27,44)	-5,44	(-19,15 ; 8,22)	0,42
<b>Presión Arterial Diastólica (mmHg)</b>	46	-6,65 (±11,6)	-2,54 (±15,64)	- 4,11	(-4,11 ; 12,35)	0,31
<b>Colesterol (mg/dl)</b>	46	5,18 (±44,21)	-2,96 (±54,54)	8,14	(-37,82 ; 21,52)	0,58
<b>TAG (mg/dl)</b>	46	26 (±92,07)	-19,35 (±109,66)	45,32	(-105 ; 15,14 )	0,13
<b>LDL (mg/dl)</b>	38	9,22 (±51,83)	-5,10 (±46,65)	14,32	(-44,3 ; 15,66)	0,34
<b>VLDL (mg/dl)</b>	38	-1,25 (±29,58)	-3,85 (±21,97)	2,6	(-20,37 ; 15,18)	0,77
<b>HDL (mg/dl)</b>	46	-0,36 (±14,84)	5,04 (±21,21)	-5,41	(-5,50 ; 16,39)	0,33
<b>Glicemia (mg/dl)</b>	38	2,99 (±16,17)	1,52 (±11,60)	1,47	(-9,85 ; 6,91)	0,72
<b>Insulina (mUI7dl)</b>	34	0,32 (±10,6)	-1,33 (±4,8)	-1,64	(-7,31 ; 4,01)	0,55
<b>HOMA</b>	30	-0,22 (±1,61)	-0,39 (±1,61)	-0,17	(-1,78 ; 1,44 )	0,82

\*Valores Obtenidos de acuerdo al tratamiento en pacientes sometidos a los dos esquemas de intervención

† Valores de significancia calculados con la prueba t de student.

## 9. DISCUSION

Los resultados del presente estudio, sugieren que la TRH con gel estradiol por vía transdérmica aplicada durante 8 semanas, disminuyó significativamente el nivel de Lipoproteínas de alta densidad HDL, situación indeseada teniendo en cuenta que esta lipoproteína es considerada un factor antiaterogenico y protector de enfermedad cardiovascular. Para las demás variables estudiadas: Tensión arterial, glicemia, insulina, índice Homa, Lipoproteínas de baja densidad LDL, colesterol total, triglicéridos TAG y lipoproteínas de muy baja densidad VLDL, no se encontró efecto asociado a esta terapia.

Aunque los valores de la variable insulina y su variable derivada índice HOMA no estuvieron distribuidos homogéneamente en cada uno de las secuencias, esto influyó en el análisis puesto que no se requirió realizar análisis de ensayo clínico paralelo. De igual manera pese a esta distribución, para las demás variables no se encontró significancia estadística, por lo que las diferencias de las intervenciones los grupos TRH y Placebo no serian atribuibles a las características iniciales de la población y por tanto fueron comparables.

El análisis crossover partió de evaluar inicialmente el efecto de la secuencia sobre el cambio o diferencia de cada variable asociado al tratamiento en cada uno de las intervenciones, de esta forma se abordó la evaluación simultánea de la presencia de efecto carryover y de efecto de periodo. Al no encontrar diferencias significativas y de periodo. Por ello se aceptan los estimados de las diferencias asociadas al tratamiento independientemente de la secuencia.

De manera importante la variable HDL evidencio una tendencia negativa en nuestro estudio, compatible con los hallazgos en la literatura científica en la que a pesar de las ventajas de la TRH sobre los lípidos no se aprecia beneficio a corto

plazo en esta variable, Callejón y cols.<sup>108</sup> Lobo<sup>109</sup>, Aedo y cols<sup>110</sup>, Onatra y cols<sup>111</sup> refieren que las HDL muestran una tendencia a disminuir; En el estudio de Onatra y cols. realizado en mujeres Colombianas, la diferencia asociada al tratamiento no fue significativa, a diferencia de lo que se evidencio en el presente estudio.

Al respecto la tendencia a disminuir en las HDL es un problema frecuente en la postmenopausia y esta directamente relacionado con el hipoestrogenismo y el aumento de la lipasa hepática que genera el aclaramiento de la misma lipoproteína. También se observa una mayor transferencia del colesterol a la vía del colesterol unido a las VLDL (c-VLDL), puesto que siendo los HDL los transportadores por excelencia del mismo colesterol desde las paredes de las arterias al hígado, al estar sus niveles disminuidos es necesaria la intervención de las lipoproteínas de muy baja densidad elevando así sus niveles, situación metabólicamente indeseable.

Otro factor fisiológico importante que se genera con este desequilibrio lipídico se da por la acción del colesterol éster transferasa, que facilita la producción de mayor cantidad de c-VLDL y por ser precursores de las LDL también hace que se aumenten sus niveles. Las LDL tipo B o densas facilitan la extracción de TAG desde el hígado al sistema sanguíneo, este metabolismo elevado de los TAG esta asociado de manera inversa con las HDL haciendo que se disminuyan los niveles de estas lipoproteínas, este escenario posibilita la adherencia de mayor cantidad

---

<sup>108</sup>CALLEJON D. ROMANA D, RIOS S, FRANCESCHINO MR. Estradiol transdérmico y Perfil lipídico: Efectos en un grupo específico de mujeres Brasileñas Posmenopáusicas. Aro Bras Cardiol 2009; 93(6), 601-605.

<sup>109</sup>LOBO A, R. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. Maturitas 60 (2008) 10-18

<sup>110</sup>AESDO Sócrates, PORCILE Arnaldo, LAIZ Domingo, URZUA Fernando. Implicaciones de diferentes modalidades de THR oral en los componentes del syndrome metabólico en las mujeres en climaterio del Servicio de Salud Metropolitano Oriente (Santiago de Chile). Rev. Obstetricia Ginecología. Hospital Santiago Oriente, 2006; Vol (1):23-29.

<sup>111</sup>ONATRA W. SANCHEZ J. POSSO H. Efecto de la Terapia Hormonal de reemplazo transdérmica 1 vez por semana (Climaderm) vs dos veces por semana (Estraderm) sobre los lípidos y lipoproteínas en mujeres postmenopáusicas. Revista de Menopausia. Informe preliminar I parte Cardiovascular.

de lípidos a la pared vascular promoviendo la formación de la placa aterosclerótica, lo que aumenta el riesgo cardiovascular.

Por otra parte es necesario considerar la influencia de la vía de administración de la TRH, la vía transdérmica considerada en nuestro estudio evita la ruta hepática, órgano en el que se metabolizan las lipoproteínas y los TAG, por el contrario los HDL se metabolizan en este órgano y también en el intestino delgado.

Por consiguiente al evitar que los estrógenos ingresen al hígado y se transformen en estrona evitarían la génesis de estas sustancias por lo que es probable que disminuyan los niveles. Sin embargo al parecer evitar la vía hepática disminuye las lipoproteínas no deseables pero no favorece los niveles de HDL, lo que implica ciertas restricciones en alcanzar niveles de estrógeno que favorezcan las concentraciones plasmáticas de estas lipoproteínas.

Los fenómenos antes expuestos han sido estudiados en ensayos clínicos controlados que comparan la vía transdérmica vs la vía oral concluyendo que la vía oral tiene efectos mas rápidos y contundentes sobre el incremento de las HDL (Vrablik y cols.)<sup>112</sup>, por el contrario la vía transdérmica requiere terapia farmacológica mas prolongada (Nanda y cols)<sup>113</sup> demostrando que los niveles de HDL alcanzan a superara los 40 mg/dL en el 87% de una población de mujeres sometidas a TRH durante 3 a 6 meses, comparativamente con un incremento de solo el 60% por vía transdérmica en el mismo período de tiempo, resultados

---

<sup>112</sup>VRABLIK Michael, FAITL Tomas, KOVAR Jan, POLEDNE Rudolf, CESKA Richard. Oral but no transdermal estrogen replacement therapy changes the composition of plasma proteins. *Metabolism Clinical and Experimental*. 57 (2008) pp: 1088-1092.

<sup>113</sup>NANDA Smith, GUPTA Neeta, MEHTA Harish and SANGWAN KRISHNA. Effect of oestrogen replacement therapy on serum lipid profile. *Australian and new Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 43: 213-216.

similares reportados por Araujo y cols<sup>114</sup>, The Writing Group for the PEPI Trial<sup>115</sup> y Cauley y cols.<sup>116</sup>

En términos generales, el efecto de la TRH por vía transdérmica sobre el perfil lipídico para el presente estudio indica de manera no significativa que las cifras de TAG y VLDL tuvieron una tendencia a aumentar sugiriendo que tampoco hay efecto benéfico sobre estas variables. Los niveles de colesterol total y LDL en el periodo de intervención no se modificaron en relación al periodo placebo.

Comparativamente nuestros resultados son similares con los obtenidos por el estudio de Karjalainen et al, que compararon el efecto de la TRH sobre el perfil lipídico, por vía transdérmica en gel (1,0 mg) a un grupo de intervención y Valerato de estradiol (2,0 mg) por vía oral al otro grupo. Las mujeres histerectomizadas, postmenopáusicas recibieron tratamiento por 6 meses para ambos grupos, mostrando cambios estadísticamente significativos en el perfil lipídico, manifestados en la disminución de los niveles de Colesterol y LDL. Sin embargo la vía oral indujo un aumento de los niveles de triglicéridos y VLDL por lo que no fue recomendada. Así de manera importante se demostró el efecto benéfico pero atenuado de la vía transdérmica comparado con la vía oral.

En relación a otras variables consideradas en nuestro estudio como la Glicemia e Insulina, no se observó ningún cambio significativo en los niveles de Glicemia tanto en el periodo TRH como en el placebo, es importante tener en cuenta que en la menopausia las alteraciones sobre el metabolismo de los carbohidratos están

---

<sup>114</sup>ARAUJO, DA, FARIAS ML, ANDRADE AT. Effects of transdermal and oral estrogen replacement on lipids and glucose metabolism in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Climaterie*.2002; 286-292.

<sup>115</sup>The Writing group for the PEPI Trial.Effect of the estrogen or estrogen/progesterone regimens on hearth disease risk in post-menopausal women.The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial.JAMA 1995; 273: 192-208.

<sup>116</sup>CAULEY JA, LA PORTE RE, KULLER LH, BATES M, SANDLER RE. Menopausal estrogen use, high density lipoprotein cholesterol sub fractions and liver functions. *Atherosclerosis*.1983; 49:31-39.

dadas por la disminución de la resistencia a la insulina y la reducción de la respuesta pancreática a la glucosa.

La Insulina, por su parte incremento los niveles a la aplicación de TRH transdérmica, con una diferencia no significativa. Se ha logrado demostrar que la menopausia esta asociada a la reducción progresiva de la resistencia a la insulina. Hasta la etapa de la menopausia, las mujeres son menos resistentes a la insulina en comparación con los hombres, lo que imprime protección cardiovascular al genero femenino, en la postmenopausia dicha resistencia se incrementa progresivamente hasta llegar a perder totalmente este factor protector.

Al respecto Lobo, plantea las causas controversiales sobre el papel de la TRH en la resistencia a la insulina explicados por la vía de aplicación de la TRH, considerando que para esta variable la vía oral es efectiva mas no así la transdérmica. Otras características como el tiempo y dosis de aplicación que preferiblemente debería ser prolongado, la edad de las mujeres, las particularidades poblacionales relacionadas con los hábitos alimentarios y la relación con la actividad física actúan como predictores del efecto benéfico de la TRH.

En el presente estudio se calculo el índice HOMA (Homeostatic Model Assesment) teniendo en cuenta el gran valor clínico que tiene la determinación del grado de resistencia a la insulina, se evidencio que en la medida en que las cifras de insulina aumentaron, se afecto el índice Homa que a pesar de no contar con significancia estadística, exhibe una tendencia creciente de resistencia a la insulina. Esta situación igualmente coincide con lo reportado por otros autores (Lobo, Kanaya, Callejon, Vehkavara).

Lo anterior demuestra la importancia de la resistencia a la insulina como hallazgo común al aumento progresivo de grasa corporal, edad y menopausia que son factores que predisponen al Síndrome Metabólico.

Hay que advertir que la presencia de alteraciones en la mayoría de indicadores del perfil metabólico del grupo de mujeres postmenopáusicas histerectomizadas del estudio, que contaban con niveles elevados de colesterol total y triglicéridos, así como bajos de HDL y además acompañados de ligero aumento de LDL y VLDL, de igual forma importante aumento de insulina e índice HOMA, situación compatible con un grupo de alto riesgo de aterosclerosis.

Se podría concluir que, la TRH transdérmica pesar de contar con evidencia científica sobre los efectos cardiovasculares positivos similares a los producidos por los estrógenos orales, no demostró en nuestro estudio un impacto positivo en las variables metabólicas y del perfil lipídico consideradas. La divergencia en los resultados de los estudios puede relacionarse con aspectos como vía de administración, tiempo de tratamiento y variables poblacionales. Por lo tanto son necesarios estudios específicos que con certeza pueden definir claramente las ventajas y desventajas de la TRH así como de la vía transdérmica.

## **9.1 OTROS HALLAZGOS Y RESULTADOS**

En el análisis también se exploraron los datos como un ensayo clínico paralelo, ya que este tipo de análisis podría ser menos sensible a los abandonos para valorar el efecto terapéutico. Los resultados permitieron concluir que se mantiene la tendencia en el comportamiento de las HDL asociadas a la implementación de la TRH transdérmica, así mismo los TAG aumentaron de manera considerable. Específicamente las LDL aumentaron considerablemente en el grupo TRH, y de manera similar al análisis crossover las HDL disminuyeron levemente con una

diferencia discreta, sin embargo no se encontró significancia estadística para las variables estudiadas.

La exploración de estudio en paralelo permitió comparar además de los dos diseños, los resultados, por lo que se puede afirmar que los ensayos clínicos controlados cruzados son más eficientes con la misma o mayor precisión de un ensayo clínico paralelo, pues tienen menor variabilidad y mayor sensibilidad para detectar diferencias.

## **9.2 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Una limitante del estudio son las pérdidas de los participantes que pudieran llegar a invalidar los resultados cuando no se cuenta con la totalidad de los mismos después de la aleatorización, afectando a los grupos de intervención. Sin embargo en el estudio dichas pérdidas no indicaban que se abandonara el análisis crossover y al comparar con el análisis paralelo que se exploró, no se encontraron diferencias importantes en relación a la dirección de las asociaciones.

Por otra parte, en este tipo de estudios se requiere considerar el periodo de lavado, sin embargo no se conto con el mismo, situación que no preocupo por tres aspectos esenciales:

1. Al comparar la TRH contra placebo, el grupo que inicia con la secuencia TRH y pasa a recibir placebo, que podría ser el que tuviera efecto residual, conto con un tiempo de 8 semanas antes de realizar la medición de las variables consideradas en el estudio, tiempo suficiente para normalizar los niveles plasmáticos

2. La vida media de la TRH utilizada: Estrogel 1,25 gm, al 0,06%, es de 36 horas posterior a la administración<sup>117</sup>, se considera que fundamentado en Piantadosi, el efecto del tratamiento supero cualquier efecto residual

3. Estos supuestos o planteamientos se corroboraron en el análisis donde se vio que la secuencia no estuvo asociada efecto atribuible al tratamiento.

Por lo anterior se justifico no efectuar lavado. Así mismo el “efecto asociado al periodo” también podría considerarse descartado al no evidenciarse un efecto de la secuencia.

Adicionalmente, vale señalar el planteamiento postulado por varios autores en el que se sugiere que es de esperar que el efecto de un tratamiento dado, supere cualquier efecto de periodo o carry-over, en los modelos en los que usualmente se opta por estos diseños epidemiológicos<sup>118 119 120</sup>

### **9.3 IMPLICACIONES Y ALCANCES DEL ESTUDIO**

La creciente controversia sobre el riesgo beneficio de la TRH no permite tener claridad frente a la seguridad de su implementación, se ha demostrado que reduce los síntomas vasomotores, los cambios en órganos internos y externos del aparato genital femenino, así como controla los cambios de humor y juega un papel importante en el desarrollo y mantenimiento de la densidad ósea especialmente cuando se administra en la premenopausia y menopausia temprana.

---

<sup>117</sup><http://www.drugsmedia.com/clinicalapharmacology/estrogel.html>

<sup>118</sup> ELBOURNE D, ALTMAN D, HIGGINS J Y cols. Meta-analyses involving cross-over trials: methodological issues. *International Journal of Epidemiology*. 2002; 31:140-149

<sup>119</sup> HILLS. M. ARMITAGE P. The two – period cross over trial. *Br. Jr Clin. Pharmacy*. 1979, 8. 7\_20

<sup>120</sup> WELLEK S, BLETNER M. On the proper use of the Crossover Design in Clinical Trials. *Deutsches Arzteblatt International*. 2012; 109(25): 276-81

Conviene realizar otros estudios en nuestra población y hacer seguimiento de los actuales usuarios de TRH, para así evaluar el efecto sobre el perfil metabólico y valorar los riesgos y beneficios de su utilización.

De igual forma, las investigaciones han demostrado que la TRH mejora la concentración de lípidos y fibrinógenos plasmáticos dependiendo de la vía y el tiempo de administración, por lo tanto consideran que tiene características antiaterogénicas reduciendo así el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Ante esta serie de beneficios potenciales en estudios observacionales y experimentales se han encontrado también una serie de inconvenientes que han llevado incluso a suspender su utilización.

En tanto que algunos científicos consideran que los efectos beneficiosos potenciales de la TRH en las enfermedades cardiovasculares y la calidad de vida, pesan más que el posible riesgo de desarrollar cáncer. Por otra parte también está la posición contraria en la que pesan más los posibles efectos negativos por lo que no recomiendan la TRH, aconsejando modificación de estilos de vida para el manejo de los síntomas de la menopausia. Sin embargo la decisión es personal de la mujer que atraviesa esta etapa y debe ser basada en el perfil de riesgo individual, historia médica personal y familiar especialmente con problemas cardiovasculares y cáncer.

El presente estudio contribuye a la controversia sugiriendo que con un ciclo corto, vía transdérmica, la TRH no beneficia a las mujeres Colombianas en lo relacionado al perfil metabólico. Por lo que no aportamos evidencia que apoye su utilización. Al contrario los resultados sugieren que el esquema utilizado no debería implementarse con el objetivo de mejorar el perfil metabólico.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio no permiten demostrar beneficios de la TRH sobre el perfil lipídico, tensión arterial, Glicemia e Insulina, por el contrario es necesario tener en cuenta las condiciones séricas de las pacientes especialmente el perfil lipídico, puesto que un desequilibrio en los niveles de lipoproteínas podría generar importantes repercusiones especialmente en las lipoproteínas de alta densidad HDL, exponiendo a mayor riesgo de desarrollar el síndrome metabólico.

En síntesis, se espera que los resultados encontrados, promuevan el desarrollo de la investigación en la utilización de la TRH en todas las etapas de la menopausia específicamente en la mujer Colombiana, que como se enuncio antes en otras poblaciones del mundo ha generado una gran cantidad de preguntas sin respuesta certera, que permita potencializar los ya demostrados beneficios frente a los posibles riesgos d su implementación, así como los efectos secundarios y eventos adversos que la misma puede generar. Por otra parte el desarrollo de la línea de investigación de la Menopausia en la mujer Colombiana aun tiene vacíos de conocimiento, son pocos los ensayos clínicos controlados realizados que permitan dilucidar dicha controversia y mas aún el verdadero beneficio que tenga la TRH sobre el perfil lipídico, las variables metabólicas y la enfermedad cardiovascular.

## 10. PRESUPUESTO

Tabla 9. Presupuesto Global de la propuesta por fuentes de financiación.

Presupuesto global de la propuesta por fuentes de financiación.					
Ítem	RUBRO	RECURSOS	UIS	FUNDACION CARDIOVASCULAR	TOTAL
		PROPIOS	Especie	Especie	
1	PERSONAL	26.240.000	65.280.000	3.936.000	95.456.000
2	LICENCIA DE SOFTWARE	-	1.500.000	-	1.500.000
3	PARTICIPACION EN EVENTOS ACADEMICOS	1.500.000	-	-	1.500.000
4	PAPELERIA	1.500.000	-	-	1.500.000
5	ALQUILER DE EQUIPOS	2.400.000	-	-	1.800.000
<b>TOTAL</b>		153.840.320	60.252.000	3.936.000	101.756.000

Tabla 10. Información del personal vinculado al estudio de investigación.

Nombre completo	Rol	Descripción de la Función o Actividad	E-mail	Teléfono	Hora por Semana	Meses	Valor Hora (\$)	Valor Mes (\$)	FUNDACION CARDIOVASCULAR	UIS	RECURSOS PROPIOS
									Efectivo	Especie	Efectivo
<b>Fredi Alexander Diaz Quijano</b>	Director del Proyecto	Coordinación y asesoría en el desarrollo del proyecto.	<a href="mailto:frediazq@msn.com">frediazq@msn.com</a>	301550 9215	10	08	\$204.000	\$8.160.000		65.280.000	
<b>Martha Iliana Hijuelos</b>	Estudiante Maestría	Desarrollo del proyecto.	<a href="mailto:Marli81@hotmail.com">Marli81@hotmail.com</a>	3132844884	20	08	\$164.000	\$3.280.000			26.240.000
<b>Nestor Naranjo</b>	Asesor	Soporte en la FCV para el desarrollo del proyecto.	<a href="mailto:nestorf1986@gmail.com">nestorf1986@gmail.com</a>		1	06	\$164.000	\$ 656.000	3.936.000		
								<b>TOTAL</b>	<b>\$ 3.936.000</b>	<b>58.752.000</b>	<b>19.680.000</b>

Tabla 11. Descripción de alquiler de los equipos

No.	EQUIPO	JUSTIFICACIÓN	Costo Comercial	Duración (mes)	RECURSOS		TOTAL
					PROPIOS	UIS	
					Efectivo	Especie	
1	Alquiler de computadores	Revisión de bases electrónicas y digitación	400.000	4	1.000.000		1.000.000
2	Alquiler de computadores	Digitación	400.000	2	800.000		800.000
<b>TOTALES</b>					<b>1.800.000</b>	<b>-</b>	<b>1.800.000</b>

Tabla 12. Descripción de las licencias de Software

No.	LICENCIA	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS		TOTAL
			PROPIOS	UIS	
			Efectivo	Especie	
1	Software Stata	Software para análisis de datos.		1.500.000	\$ 1.500.000
<b>TOTALES</b>			<b>-</b>	<b>1.500.000</b>	<b>1.500.000</b>

Tabla 13. Participación en eventos académicos.

No.	ÍTEM	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS		TOTAL
			PROPIOS	UIS	
			Efectivo	Especie	
1	Ponencia	Rubro establecido para participación en la socialización de los resultados del estudio.	1.500.000		1.500.000
		<b>TOTALES</b>	<b>1.500.000</b>	-	<b>1.500.000</b>

Tabla 14. Papelería

No.	ÍTEM	JUSTIFICACIÓN	RECURSOS		TOTAL
			PROPIOS	UIS	
			Efectivo	Especie	
1	Fotocopias, impresiones	Formatos de recolección de información e impresiones de los borradores y documento final del protocolo y del libro de tesis.	1.500.000		1.500.000
		<b>TOTALES</b>	<b>1.500.000</b>	-	<b>1.500.000</b>

## 11. CONCLUSIONES

De acuerdo a los resultados anteriores se pueden formular las siguientes conclusiones:

La TRH con gel estradiol por vía transdérmica aplicada durante 8 semanas, disminuyó significativamente el nivel de Lipoproteínas de alta densidad HDL, efecto indeseado, teniendo en cuenta que esta lipoproteína es considerada un factor antiaterogénico y protector de enfermedad cardiovascular.

En el presente estudio, la TRH transdérmica no evidenció un impacto sobre los marcadores de riesgo cardiovascular, así como sobre las LDL y VLDL, el colesterol total y triacilglicéridos.

La TRH transdérmica con estrógenos no generó cambios significativos en la glicemia e insulina y su variable derivada Índice HOMA ni en la presión arterial.

Se precisan estudios adicionales y seguimiento a las usuarias actuales de la TRH para evaluar sus efectos sobre las variables metabólicas, de tal manera que se pueda hacer un balance de los riesgos y beneficios de esta opción terapéutica en población de mujeres menopaúsicas de Colombia.

## REFERENCIAS

Alba Maldonado, J. C. (2007). Trastorno de ansiedad y menopausia quirúrgica. *Universitas Médica*, 48(3), 325-333.

Alvarado-García, A., Bravo-Marín, L. M., Celis-González, C., Domínguez-González, R., Félix-Arce, C., Gallo-Olvera, G., Hernández-Marín, I. (2010). Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. *Ginecol Obstet Mex*, 78(8), 423-440.

Arriagada M, M., Arteaga U., E., Bianchi P., M., & Brantes G., S. (2005). Recomendaciones de tratamiento en la menopausia. *REV CHIL OBSTET GINECOL*, 70(5), 340-345.

Barón Castañeda, G. (09 de Marzo de 2009). *Generalidades sobre la menopausia y el climaterio*. Obtenido de Asociación Colombiana de Menopausia:  
[http://www.asomenopausia.com/index.php?option=com\\_content&view=article&id=61:generalidades-sobre-la-menopausia-y-climaterio&catid=41:comunidades&Itemid=57](http://www.asomenopausia.com/index.php?option=com_content&view=article&id=61:generalidades-sobre-la-menopausia-y-climaterio&catid=41:comunidades&Itemid=57)

Barret E, Connot MD. Epidemiology and the menopause: a global overview. *Int J Fert*. 1993;38(1):6-14. 7

Berthezene F. Estrogens and Lipid metabolism. *Therapie*. 1999. May-Jun;54(3):393-5

Boletín Terapéutico Andaluz. Terapia Hormonal Sustitutiva. Escuela Andaluza de Salud Pública. Año XVIII. No. 20, 2002. Disponible en [www.easp.es/cadime](http://www.easp.es/cadime).

Burger, H. G., Hale, G. E., Dennerstein, L., & Robertson, D. M. (2008). Cambios en los ciclos y las hormonas durante el climaterio: el papel clave de la función ovárica. *Revista del climaterio*, 11(66), 261-76.

Canto de Cetina, T. E., & Polanco-Reyes, L. (1996). Climaterio y menopausia. Las consecuencias biológicas y clínicas del fallo ovárico. *Rev Biomed*, 7(4), 227-236.

Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. (2009). Estudio del Climaterio y la Menopausia. *Ginecol Obstet Mex*, S253-S276.

Council of Affiliated Menopause Societies. (19 de Febrero de 2012). *International Menopause Society*. Obtenido de International Menopause Society: [http://www.imsociety.org/menopause\\_terminology.php](http://www.imsociety.org/menopause_terminology.php)

DEPARTAMENTO ADMINISTRATIVO NACIONAL DE ESTADISTICA. Fecha de acceso: 26 de diciembre de 2011. Disponible en: <http://www.dane.gov.co/>

Esquivel Grillo, A. (2009). Menopausia y Progestágenos: Tipos, Acciones, Clasificación, Selección, Dosis, Vías de Administración. *Fármacos*, 29-34.

Godsland, IF. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy on lipid, lipoprotein, and apolipoprotein (a) concentrations: analysis of studies published from 1974-2001; *Fertile Sterile*; 75; 898-915.

Gonzalez-Portal y cols. Hipertensión arterial y menopausia. Estudio comparativo de dos hipotensores. *Hipertensión*. 2000. Vol.17, No. 2, p. 42-46.

Guix Llistuella, D., & Relat Llavina, J. (09 de Enero de 2012). *Lo que necesita saber: Menopausia*. Obtenido de Enfermera virtual. Barcelona: Colegio Oficial de

Enfermería de Barcelona: <http://www.infermeravirtual.com/es-es/situaciones-de-vida/menopausia/informacion-general.html#historia>

Harvey, P, Morris, B, Miller, J, Floras J. Estradiol induces discordant angiotensin and blood pressure responses to orthostatic inn healthy postmenopausal women. *Hypertension* 2005, 45:339-405.

Heinemann Klas, Ruebig Alexander Y Cols. THE MENOPAUSE RATING SCALES (MRS): A methodological Review. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004, Vol.2:45

Hormone Replacement Therapy. A Women's Health Initiative study on HRT raises questions about the safety and need for the therapy. *US Pharm* 2002; 28(9): 20-36. [http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/proyepobla06\\_20/7Proyecciones\\_poblacion.pdf](http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/proyepobla06_20/7Proyecciones_poblacion.pdf). consultado Marzo 23 de 2012

Indexmundi. Mundo Población Perfil 2011. Actualizado marzo 11 de 2011, consultado Marzo 23 de 2012. <http://www.indexmundi.com/es/mundo/poblacion:perfil.html>

Íñigo Riesgo, C. A., Torres Gómez, L. G., Lofte Navarro, C. A., & Cortés, L. (2009). Factores de riesgo cardiovascular en el climaterio. *Ginecol Obstet Mex*, 77(12), 535-543.

Janssen I, P. L.-T. (2008). Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med*, 168, 1568-1575.

Jean Hailes; Australian Early Menopause Network. (08 de Junio de 2010). *Early menopause. About early and premature menopause*. Obtenido de Jean Hailes for Women's Health: <http://www.earlymenopause.org.au/early-premature-menopause>

Jones, Byron and Kenward, Michael. Design and analysis of cross-over trials. 2 ed. United States of America: Ed Chapman & Hall/CRC. 2003.394 p.

Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Y Cols. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the heart and estrogen/progestin. Replacement Study: a randomized double blind, placebo-controlled trial. *An Inter Med* 2003; 138:1-9

Kornstein de Farré, A. (2005). La impronta hormonal desde la menarca hasta la postmenopausia. En C. Serra, J. Sala, & C. Balestrini, *Enfermedad coronaria en la mujer: ¿Dónde están las diferencias?* (págs. 34-98). Córdoba Argentina: Instituto Modelo de Cardiología.

Laferrere Blandine, Zhu Shankun y cols. Race Menopause, Health-Related Quality of life, and Psychological Well-Being in Obese Women. *Obesity Research*. Vol. 10 No. 12 December 2002.

Lethaby A et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

Lobo, R. A. (2008). Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*, 60, 10-18.

Lobo, Rogerio. Metabolic Syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*, *The European Menopause Journal*. 2008. vol 60, p. 10-18.

Lugones Botell, M., & Navarro Despaigne, D. A. (2005). Lipoproteína a, aterosclerosis y terapia hormonal de reemplazo. *Rev Cubana Med Gen Integr*, 21, 3-4.

Lund, K. J. (2008). Menopausia y transición menopáusica. *Med Clin N Am*, 1253–1271.

Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barret-Connor. E. Cardiovascular disease in women for the health care profesional from the American Hearth Association. *Circulation* 1997; 96;2468-2482

Muntané, M. D. (1994). *La Menopausia. Cómo afecta a las mujeres y cómo resolverla*. Barcelona: Icaria.

Nanda Smiti, Gupta Neeta, Mehta Harish, Sangwan Krishna. Effect of oestrogen replacement therapy on serum lipid profile. *Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003; 43, 213-216.

Navarro Despaigne, D., & Ledesma Osorio, Y. (2003). Menopausia, hipertensión arterial y terapia de reemplazo hormonal. *Instituto Nacional de Endocrinología*, 14(3), 0-0.

New Zealand Guidelines Group. The appropriate prescribing of Hormone Replacement Therapy, 2001 May [citado de 03/09/2001]. Disponible en URL: [http://www.nzgg.org.nz/library/gl\\_complete/gynae\\_hrt/](http://www.nzgg.org.nz/library/gl_complete/gynae_hrt/)

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. Salud de la Mujer 2007. Nota descriptiva N°334. Accesado: 22 de diciembre de 2011. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs334/es/index.html>

ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD. Reunión Bianual de la Red Carmen. Fecha de acceso: 26 de diciembre de 2011. Disponible en: <http://www.paho/Spanish/AD/DPC/NC/Carmen-2005.htm>

Pavón de Paz, I., Alameda Hernando, C., & Olivar Roldán, J. (2006). Obesidad y menopausia. *Nutr. Hosp*, 21(6), 633-637.

Pérez Piñero, J. S., Navarro Despaigne, D., & Bayarre Veá, H. (2007). *Escala cubana para clasificar la intensidad del síndrome climatérico: resultados de su aplicación en provincias seleccionadas, 1999-2004*. La Habana: Universitaria.

Piantadosi, Steven. *Clinical Trials. A Methodologic Perspective*. 2005.

Pisabarro, R. (2000). Metabolismo y climaterio: la visión de un endocrinólogo. *Rev Med Uruguay*, 16, 144-151.

Portell. Mariona. Domenech. Josep. Software, Instrumentación y metodología. Una propuesta para el análisis de respuestas binarias en diseños crossover. *Psicothema*, 1997. Vol. 9, No. 2, pp. 407-415.

Rocabado Urquieta, E. J., Rocha Soria, M. I., Rivera Rojas, C. M., & Morales Clavijo, M. (Agosto de 2007). Síndrome Metabólico en la Menopausia. *Rev. Méd. (Cochabamba)*, 18(28), 85-90.

Rossouw JE et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3): 321-33.

SARA, Fulden y cols. Effects of hormone replacement therapy on insulin resistance and platelet function test. En: *MedPrincPract* 2009. Vol 18, p.43-47.

Sarduy Nápoles, M. R., Martínez Chang, I. M., & Vasallo, R. (2006). Lípidos, menopausia quirúrgica y terapia estrogénica. *Rev Cubana Invest Bioméd*, 25(1), 0-0.

Scaglia, J. (2007). Falla ovárica prematura. *Rev. argent. endocrinol. metab.*, 242-247.

Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. (Abril - Junio de 2004). Capítulo 6. Diabetes y menopausia. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, 12(2), S50-S56.

Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. The Canadian Consensus Conference on Menopause and Osteoporosis, 1998 [citado de 10/09/1999]. Disponible en URL: <http://www.cma.ca/cpgs/card.htm>

Taddei, S. (2010). La presión arterial en el envejecimiento y la menopausia. *Revista del climaterio*, 13(74), 79-84.

Torpy, J. (2003). Perimenopausia: inicio de la menopausia . *JAMA*, 940.

UK HRT trial stopped. UKMiCentral Medicines Information (24 October 2002). Disponible en URL:<http://www.ukmicentral.nhs.uk/headline>

Vehkaravaara Satu, y cols. Effect of Estrogen Replacement Therapy on Insulin Sensitivity of Glucose Metabolism and Preresistance and Resistance Vessel Function in Healthy Postmenopausal Women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Vol 86 (12). 2000.

Vieitez, A., López Mato, A., Boulosa, O., Ila, G., Márquez, C., & Pérez, S. (2000). Depresión climatérica. *ALCMEON*, 9(2), 1-14.

Weiderpass E et al. Low-potency estrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999; 353(9167): 1824-8

Wilson Peter, Abbott Robert, Castell William. High Density Lipoprotein Cholesterol and Mortality. The Framingham Heart Study. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. Journal of the American Heart Association. 1988, 8:737-741.

Yabur, Juan Antonio. La menopausia puesta al día. Gac. Med. Caracas, mar. 2006, vol. 114, no.1, p.1-12. ISSN 0367-4762

Zárate, A., Hernández Ayup, S., & Basurto, L. (2000). Transición hormonal y metabólica en la menopausia y senescencia. *Revista Colombiana de Menopausia*, 6(2), 19-25.

# **ANEXOS**

## ANEXO A. PRESENTACION DEL PROYECTO

SISTEMA INTEGRAL DE GESTIÓN DE PROYECTOS					
Entidad Representante	Generalidades	Entidades del proyecto	Palabras clave		
Descripciones	Cronograma	Tipo personal	Personas	Presupuesto	Presupuesto por entidad
	Resumen por rubros	Presupuesto global total	Presupuesto global por año		
Resultados formación	Resultados publicaciones	Otros resultados	Impactos	Cobertura - Regiones de impacto	
Recuerde validar y enviar la información del proyecto a Colciencias					

GENERALIDADES DEL PROYECTO			Ir al menú
<b>Título</b>	PAPEL DEL TNF-alfa EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN MUJERES POSTMENOPÁUSICAS		
<b>Convocatoria</b>	459/08 PROYECTOS INVESTIGACIÓN EN SALUD - NACIONAL		
<b>Programa</b>	PROGRAMA NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGÍA DE LA SALUD		
<b>Tipo de financiación</b>	RECUPERACIÓN CONTINGENTE		
<b>Duración en meses</b>	30		
<b>Investigador principal</b>	Patricio López	CEDULA DE EXTRANJERIA	1703591162
<b>Lugar de ejecución</b>	FLORIDABLANCA SANTANDER		
<b>Dirección electrónica</b>	<a href="mailto:proyectos_investigacion@fcv.org">proyectos_investigacion@fcv.org</a>		

ENTIDADES DEL PROYECTO (4)		Ir al menú
Nombre de la entidad	Rol	
Fundacion Cardiovascular de Colombia	EJECUTOR	
Universidad de Montreal	COEJECUTORA	
Universidad de Santander	COEJECUTORA	
University of Alberta	COEJECUTORA	

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b>			<a href="#"><u>Ir al menú</u></a>
<b><u>Información completa de la entidad aquí</u></b>			
<b>Entidad</b>	Fundación Cardiovascular de Colombia		
<b>Nit</b>	890212568	Dígito de verificación	<b>0</b>
<b>País</b>	COLOMBIA		
<b>Ciudad</b>	FLORIDABLANCA - SANTANDER		
<b>Dirección</b>	Calle 155 A 23-80 Urbanización El Bosque		
<b>Teléfono</b>	6396767	<b>Fax</b>	<b>6392744</b>
<b>Pagina web</b>	<a href="http://www.fcv.org">www.fcv.org</a>		
<b>Dirección electrónica</b>	<a href="mailto:proyectos_investigacion@fcv.org">proyectos_investigacion@fcv.org</a>		
<b>Representante lega</b>			
<b>Nombre</b>	Vícto Raül Castillo Mantilla		
<b>Tipo de identificación</b>	CEDULA DE CIUDADANIA	Número de identificación	19288515
<b>Clasificación</b>			
<b>Sector</b>	PRIVADAS SIN ÁNIMO DE LUCRO		
<b>Tipo de entidad</b>	CENTROS DE INVESTIGACION PRIVADOS		
<b>Naturaleza Jurídica</b>	NO CONTRIBUYENTE		
<b>Grupos de investigación (Total: 1)</b>			<a href="#"><u>Menú entidad</u></a>
<b>Código</b>	COL0016944	<b>Nombre</b>	Vía L - Arginina Oxido Nitrico VILANO
<b>INFORMACIÓN GENERAL DE FINANCIACIÓN</b>			
<b>Valor solicitado a Colciencias:</b>	220252452		
<b>Valor contrapartida en especie:</b>	4200000		
<b>Valor contrapartida en dinero:</b>	168834126		
<b>Valor total:</b>	393286578		
<b>ENTIDADES - INFORMACIÓN GENERAL (Total: 4)</b>			
<b>Entidad 1 de 4</b>			
<b><u>Información general Grupos</u></b>			
<b><u>Menú del proyecto</u></b>			
<a href="#"><u>Menú entidad</u></a>			
<b>Información general</b>			
<b>Entidad</b>	Fundación Cardiovascular de Colombia		
<b>NIT</b>	890212568	Dígito de verificación	<b>0</b>

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b>			<a href="#">Ir al menú</a>
<b><u>Información completa de la entidad aquí</u></b>			
<b>País</b>	COLOMBIA	<b>Ciudad</b>	FLORIDABLANCA - SANTANDER
<b>Dirección</b>	Calle 155 A 23-80 Urbanización El Bosque		
<b>Teléfono</b>	6396767	<b>Fax</b>	6392744
<b>Página web</b>	<a href="http://www.fcv.org">www.fcv.org</a>		
<b>Dirección electrónica</b>	<a href="mailto:proyectos_investigacion@fcv.org">proyectos_investigacion@fcv.org</a>		
<b>Representante legal</b>			
<b>Nombre</b>	Victo Raúl Castillo Mantilla		
<b>Tipo de identificación</b>	CEDULA DE CIUDADANIA	<b>Número de identificación</b>	19288515
<b>Datos de contacto</b>			
<b>Primer contacto</b>	<b>Nombre</b>	Ronald G García	
	<b>Cargo</b>	Coordinador diseño y desarrollo de proyectos	
	<b>Teléfono</b>	6399292 ext 331	
	<b>Dirección electrónica</b>	<a href="mailto:ronaldgarcia@fcv.org">ronaldgarcia@fcv.org</a>	
<b>Clasificación</b>			
<b>Sector</b>	PRIVADAS SIN ANIMO DE LUCRO		
<b>Dirección</b>	Calle 155 A 23-80 Urbanización El Bosque		
<b>Teléfono</b>	6396767		
<b>Tipo de entidad</b>	CENTROS DE INVESTIGACION PRIVADOS		
<b>Naturaleza Jurídica</b>	NO CONTRIBUYENTE		
<b>Tamaño</b>	MEDIANA		
<b>Información adicional</b>			
<b>Exporta</b>	NO		
<b>Actividad económica</b>	N085110 - ACTIVIDADES DE LAS INSTITUCIONES PRESTADORAS DE SERVICIOS DE SALUD, CON INTERNACION		
<b>Capital</b>			
<b>Nacional</b>	Público	<b>0</b>	
	Privado	<b>0</b>	
<b>Extranjero</b>	Público	<b>0</b>	
	Privado	<b>0</b>	
<b>Ventas del último año</b>	<b>0</b>		

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b> <u>Información completa de la entidad aquí</u>			<a href="#"><u>Ir al menú</u></a>
<b>Grupos (Total: 1)</b>			<a href="#"><u>Menú entidad</u></a>
<b>Código</b>	COL0016944	<b>Nombre</b>	Vía L - Arginina Oxido Nitrico VILANO
<b>Entidad 2 de 4</b>			
<a href="#"><u>Información general</u></a> <a href="#"><u>Grupos</u></a>			
<a href="#"><u>Menú del proyecto</u></a>			
<a href="#"><u>Menú entidad</u></a>			
<b>Información general</b>			
<b>Entidad</b>	<b>Universidad de Montreal</b>		
<b>NIT</b>	0000001	Dígito de verificación	8
<b>País</b>	CANADA	Ciudad	
<b>Dirección</b>	Université de Montréal PO Box 6128, Station Centre-villeMontréal QC H3C 3J7		
<b>Teléfono</b>	514 343-6111	<b>Fax</b>	514 343-2252
<b>Página web</b>	<a href="http://www.intl.umontreal.ca/espagnol/index.htm">www.intl.umontreal.ca/espagnol/index.htm</a>		
<b>Dirección electrónica</b>	<a href="mailto:ivan.augusto.arenas@umontreal.ca">ivan.augusto.arenas@umontreal.ca</a>		
<b>Representante legal</b>			
<b>Nombre</b>	No aplica		
<b>Tipo de identificación</b>	CEDULA DE CIUDADANIA	Número de identificación	0000002
<b>Datos de contacto</b>			
<b>Primer contacto</b>	<b>Nombre</b>	Ivan Arenas	
	<b>Cargo</b>	Estudiante Post-doctorado	
	<b>Teléfono</b>	514 343-6111	
	<b>Dirección electrónica</b>	<a href="mailto:ivan.augusto.arenas@umontreal.ca">ivan.augusto.arenas@umontreal.ca</a>	
<b>Clasificación</b>			
<b>Sector</b>	EDUCATIVO		
<b>Dirección</b>	Université de Montréal PO Box 6128, Station Centre-villeMontréal QC H3C 3J7		
<b>Teléfono</b>	514 343-6111		
<b>Tipo de entidad</b>	UNIVERSIDAD PRIVADA		
<b>Naturaleza Jurídica</b>	NO CONTRIBUYENTE		
<b>Tamaño</b>	GRANDE		
<b>Información adicional</b>			

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b>		<a href="#">Ir al menú</a>	
<b>Información completa de la entidad aquí</b>			
<b>Exporta</b>	No		
<b>Actividad económica</b>	M08050 - EDUCACION SUPERIOR		
<b>Capital</b>			
<b>Nacional</b>	Público	0	
	Privado	0	
<b>Extranjero</b>	Público	0	
	Privado	0	
<b>Ventas del último año</b>	0		
<b>Grupos (Total: 1)</b>		<a href="#">Menú entidad</a>	
<b>Código</b>	N/A	<b>Nombre</b>	Departamento de Fisiología. Universidad de Montreal. Canadá
<b>Entidad 3 de 4</b>			
<a href="#">Información general</a> <a href="#">Grupos</a>			
<a href="#">Menú del proyecto</a>			
<a href="#">Menú entidad</a>			
<b>Información general</b>			
<b>Entidad</b>	Universidad de Santander		
<b>NIT</b>	80400189	Dígito de verificación	0
<b>País</b>	COLOMBIA	Ciudad	BUCARAMANGA - SANTANDER
<b>Dirección</b>	Calle 70 55-210		
<b>Teléfono</b>	57 7 6516500	Fax	57 7 6516492
<b>Página web</b>	<a href="http://www.udes.edu.co">www.udes.edu.co</a>		
<b>Dirección electrónica</b>	<a href="mailto:medicina@udes.edu.co">medicina@udes.edu.co</a>		
<b>Representante legal</b>			
<b>Nombre</b>	Rafael Serrano		
<b>Tipo de identificación</b>	CEDULA DE CIUDADANIA	Número de identificación	5556951
<b>Datos de contacto</b>			
<b>Primer contacto</b>	Nombre	Pedro Ignacio Silva	
	Cargo	Docente Departamento de Ginecología y Obstetricia	
	Teléfono	3156378818	

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b>		<a href="#">Ir al menú</a>	
<b>Información completa de la entidad aquí</b>			
	Dirección electrónica	<a href="mailto:pe.silva2006@gmail.com">pe.silva2006@gmail.com</a>	
<b>Clasificación</b>			
<b>Sector</b>	EDUCATIVO		
<b>Dirección</b>	Calle 70 55-210		
<b>Teléfono</b>	57 7 6516500		
<b>Tipo de entidad</b>	UNIVERSIDAD PRIVADA		
<b>Naturaleza Jurídica</b>	NO CONTRIBUYENTE		
<b>Tamaño</b>	MEDINA		
<b>Información adicional</b>			
<b>Exporta</b>	No		
<b>Actividad económica</b>	M08050 - EDUCACION SUPERIOR		
<b>Capital</b>			
<b>Nacional</b>	Público	<b>0</b>	
	Privado	<b>0</b>	
<b>Extranjero</b>	Público	<b>0</b>	
	Privado	<b>0</b>	
<b>Ventas del último año</b>	<b>0</b>		
<b>Grupos (Total: 1)</b>		<a href="#">Menú entidad</a>	
<b>Código</b>	COL0039577	<b>Nombre</b>	Grupo de Investigación en Ginecología y Obstetricia de la Universitaria de Santander
<b>Entidad 4 de 4</b>			
<a href="#">Información general</a> <a href="#">Grupos</a>			
<a href="#">Menú del proyecto</a>			
<a href="#">Menú entidad</a>			
<b>Información general</b>			
<b>Entidad</b>	University of Alberta		
<b>NIT</b>	000000	Dígito de verificación	0
<b>País</b>	CANADA	Ciudad	
<b>Dirección</b>	114 St -89 Ave Edmonton Alberta		
<b>Teléfono</b>	780-492-1864	Fax	780-492-1308

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b>			<a href="#">Ir al menú</a>
<a href="#">Información completa de la entidad aquí</a>			
<b>Página web</b>	<a href="http://www.ualberta.ca/PERINATAL.htm">www.ualberta.ca/PERINATAL.htm</a>		
<b>Dirección electrónica</b>	<a href="mailto:sandra.davidge@ualberta.ca">sandra.davidge@ualberta.ca</a>		
<b>Representante legal</b>			
<b>Nombre</b>	No Aplica		
<b>Tipo de identificación</b>	CEDULA DE CIUDADANIA	Número de identificación	00000000
<b>Datos de contacto</b>			
<b>Primer contacto</b>	Nombre	Sandra Davidge	
	Cargo	Profesora asociada-centro investigación perinatal	
	Teléfono	780-492-1864	
	Dirección electrónica	<a href="mailto:sandra.davidge@ualberta.ca">sandra.davidge@ualberta.ca</a>	
<b>Clasificación</b>			
<b>Sector</b>	EDUCATIVO		
<b>Dirección</b>	114 St -89 Ave Edmonton Alberta		
<b>Teléfono</b>	780-492-1864		
<b>Tipo de entidad</b>	UNIVERSIDAD PUBLICA		
<b>Naturaleza Jurídica</b>	NO CONTRIBUYENTE		
<b>Tamaño</b>	GRANDE		
<b>Información adicional</b>			
<b>Exporta</b>	No		
<b>Actividad económica</b>	M08050 - EDUCACION SUPERIOR		
<b>Capital</b>			
<b>Nacional</b>	Público	0	
	Privado	0	
<b>Extranjero</b>	Público	0	
	Privado	0	
<b>Ventas del último año</b>	0		
<b>Grupos (Total: 1)</b>			<a href="#">Menú entidad</a>
<b>Código</b>	N/A	<b>Nombre</b>	Departamento de Fisiología /Ginecobstetricia. Universidad de Alberta.

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b> <u>Información completa de la entidad aquí</u>	<a href="#">Ir al menú</a>
<b>DESCRIPCIONES DEL PROYECTO (Total: 13)</b>	<a href="#">Ir al menú</a>
<b>Descripción 1 de 13</b>	
<b>RESUMEN EJECUTIVO</b>	
<p><b>INTRODUCCION</b></p> <p>Estudios recientes en modelos animales han mostrado que la deficiencia estrogénica esta asociada a niveles aumentados de TNF alfa, una citoquina inflamatoria que promueve el estrés oxidativo, disminuye la bioactividad de factores endoteliales vasodilatadores, incrementa la formación de sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina, y promueve la síntesis de metaloproteinasas. Se ha postulado que estas alteraciones podrían constituir uno de los principales factores generadores de riesgo cardiovascular en mujeres postmenopausicas. En modelos experimentales se ha demostrado que los estrógenos inhiben la transcripción del TNF alfa, sin embargo no se ha evaluado de manera consistente los efectos de la terapia de reemplazo estrogénico sobre los niveles de esta citoquina y su relación con la función endotelial en mujeres postmenopausicas.</p> <p><b>OBJETIVO GENERAL</b></p> <p>Determinar los efectos de la Terapia de Reemplazo Estrogénico (TRE) sobre los niveles de TNF alfa y su relación con la función endotelial y actividad de metaloproteinasas (MMPs) en mujeres postmenopausicas histerectomizadas.</p> <p><b>METODOLOGÍA</b></p> <p>Se realizará un ensayo clínico cruzado, aleatorizado, controlado con placebo en mujeres postmenopausicas histerectomizadas entre 45 y 55 años de edad del área metropolitana de Bucaramanga. Cada paciente será aleatorizada a tratamiento con estrógenos conjugados 0.3 mg via oral (dosis única diaria) vs placebo durante 12 semanas, seguido de un periodo de lavado de 2 semanas, cruzando posteriormente cada mujer al grupo de tratamiento contrario por un segundo periodo de 12 semanas. Las participantes serán incluidas en un seguimiento clínico mensual para evaluación de efectos indeseables y registro de toda la medicación en uso. Durante la visita inicial y en las semanas 12 y 26 del estudio se determinarán los niveles de glicemia, creatinina, perfil lipidico y nitritos -nitratos. Adicionalmente se cuantificarán niveles de TNF alfa (ELISA de alta sensibilidad), MMPs 2 y 9 (zimografía de gelatina), sICAMy VCAM-1 (ELISA) y el estado de la función endotelial mediante VMF. Se realizarán análisis estadísticos para evaluar las diferencias de las variables entre grupos y pruebas de regresión lineal múltiple para determinar la relación entre los niveles de TNF alfa y la función endotelial en respuesta al tratamiento.</p>	

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b> <u>Información completa de la entidad aquí</u>	<a href="#">Ir al menú</a>
<b>RESULTADOS ESPERADOS</b>  <p>Mediante la ejecución de este estudio se espera encontrar una correlación directa entre los niveles de TNF alfa y el grado de disfunción endotelial en mujeres postmenopausicas. Adicionalmente, se espera encontrar un efecto benéfico de la TRE en la reducción de los niveles de esta citoquina inflamatoria, así como en las concentraciones de MMPs relacionada con una mejoría de la función endotelial. A mediano plazo se espera que los resultados derivados de esta propuesta permitan la definición de recomendaciones claras en el uso de TRE en la prevención cardiovascular de mujeres postmenopausicas</p>	
<b>Descripción 2 de 13</b>	
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	
<p>La menopausia es un evento fisiológico clave en la vida de la mujer, que marca una transición de bajo a alto riesgo para enfermedades cardiovasculares. A pesar de su importancia, los mecanismos subyacentes del aumentado riesgo cardiovascular en la menopausia no han sido totalmente esclarecidos. Estudios recientes en modelos animales mostraron que la deficiencia estrogénica esta asociada a niveles aumentados de TNF alfa, una citoquina inflamatoria que promueve el estrés oxidativo, disminuye la bioactividad de factores endoteliales vasodilatadores, incrementa la formación de sustancias vasoconstrictoras como la angiotensina, y promueve la síntesis de metaloproteinasas. Se ha postulado que estas alteraciones podrían constituir uno de los principales factores generadores de riesgo cardiovascular en mujeres postmenopausicas. En modelos experimentales se ha demostrado que los estrógenos inhiben la transcripción del TNF alfa, sin embargo no se ha evaluado de manera consistente los efectos de la terapia de reemplazo estrogénico sobre los niveles de esta citoquina y su relación con la función endotelial en mujeres postmenopausicas.</p>	
<b>Descripción 3 de 13</b>	
<b>MARCO TEORICO</b>	
<b>MENOPAUSIA E INFLAMACION</b>  <p>Observaciones clínicas y experimentales sugieren que los estrógenos tienen efectos moduladores sobre la función inmune. Por ejemplo, la menopausia se ha asociado con exarcebaciones en el curso de algunas enfermedades autoinmunes (10;11) y ratones que carecen de los receptores de estrógeno o de la enzima aromatasa (por lo tanto sin probabilidad de formación de estradiol) presentan trastornos autoinmunes severos (12-14)</p> <p>El TNF-alfa es una citoquina inflamatoria que promueve el estrés oxidativo e induce apoptosis y alteraciones en la relación vasodilatación-vasoconstricción (15-17). El TNF-alfa esta relacionado con la patogénesis de la aterosclerosis y de la hipertensión arterial (18). Interesantemente, los estrógenos inhiben la trascricpción genética de esta citoquina, y en modelos animales de menopausia hemos encontrado que la deficiencia de estrógenos está asociada con niveles mayores de TNF-alfa y este</p>	

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b> <u><a href="#">Información completa de la entidad aquí</a></u>	<u><a href="#">Ir al menú</a></u>
<p>incremento se asocia con una reducción de los factores facilitadores de la vasodilatación dependiente de endotelio, así como también con una sensibilidad mas alta a la constricción adrenergica (15;19). Nosotros demostramos que estas anomalías vasculares son mediadas por reducción en la disponibilidad del NO debido a un aumento del estrés oxidativo así como también a un incremento en la formación vascular de sustancias vasoconstrictoras como ATII (20). Estas anomalías en la función endotelial y vascular se revirtieron con el uso de un bloqueador específico del TNF-alfa. La importancia fisiopatológica de este nuevo mecanismo fue resaltado en comentarios editoriales positivos en la prestigiosa revista Hypertension (15).</p> <p>Adicionalmente, se ha demostrado que este mecanismo opera en el corazón femenino envejecido llevando a menor tolerancia a la isquemia (21;22). La menopausia se ha asociado también con mayores niveles de la enzima convertidora de angiotensina (ECA), la enzima endotelial responsable de la formación de ATII, la cual está involucrada en el desarrollo de las enfermedades vasculares (23). El antagonismo del TNF-alfa disminuye la formación de ATII durante la deficiencia de estrógeno (20). Por tanto, la interacción de ATII con TNF-alfa pudiera ser un mecanismo importante que media la disfunción vascular en mujeres postmenopáusicas. Adicionalmente el TNF-alfa puede inducir la disfunción vascular promoviendo la secreción de metaloproteinasas de matriz (MMP), un grupo de endopeptidasas dependientes del zinc, que juegan un papel clave en la remodelación de la matriz intersticial (24). Las MMP son moduladoras de diversos procesos biológicos tales como angiogénesis, migración celular, inflamación, cicatrización tisular, coagulación, enfermedades pulmonares y cardiacas, artritis y cáncer (24). Estudios genéticos y farmacológicos han demostrado que las MMPs son requeridas para el funcionamiento normal del organismo, pero una excesiva producción puede derivar en un amplio compromiso tisular en diversos tejidos corporales (25). El remodelamiento aumentado está involucrado en la patogénesis de la arteriosclerosis y otros desórdenes vasculares (24).</p> <p>La MMP-2 participa en la degradación del colágeno tipo IV, un componente principal de la membrana basal subendotelial (24). Previamente demostramos que a través del rompimiento de los péptidos derivados del endotelio se puede llevar a vasoconstricción e inflamación y que la ATII eleva las concentraciones de TNF-alfa y MMP-2 además de reducir la secreción del inhibidor tisular de MMP (26). Esta acción parece ser mediada por el receptor tipo 1 de ATII. Además demostramos que el TNF-alfa es un mediador de la liberación de MMP-2 inducida por ATII en células endoteliales (26). Al momento no conocemos si las MMP se asocian con cambios en la función endotelial durante el envejecimiento. Por lo tanto, este estudio nos dará la oportunidad de averiguar si existen cambios en los niveles plasmáticos de MMP durante la menopausia y si estos cambios se relacionan con alteraciones en la función endotelial.</p> <p>Proponemos que durante la etapa menopáusica se pierde el efecto inhibitorio ejercido por los estrógenos sobre la transcripción del TNF-alfa (27;28), causando aumento en su concentración y favoreciendo una</p>	

exposición prolongada de los vasos sanguíneos a la citoquina. Un trabajo previo demostró que sujetos expuestos a TNF-alfa intraarterial presentaron una menor vasodilatación dependiente del endotelio y un incremento en la liberación del activador del plasminógeno tisular, reconocido marcador protrombótico (29). Además, en nuestra población demostramos una clara asociación entre niveles plasmáticos de TNF-alfa y VMF en sujetos con enfermedad arterial coronaria severa, demostrada por la presencia de un infarto agudo de miocardio (30). Los niveles de TNF-alfa y de VMF también estuvieron alterados aunque en menor proporción en pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovascular pero sin antecedentes de un evento coronario (30)

Basados en las anteriores observaciones, proponemos estudiar los niveles de TNF-alfa en mujeres postmenopáusicas, antes y después de recibir TRE y su relación con marcadores de estrés oxidativo, el cual lleva a disminución de vasodilatadores protectores y a un aumento en los vasoconstrictores, los cuales resultan en disfunción endotelial, que evaluaremos usando VMF y marcadores de activación endotelial como ICAM-1 y VCAM-1. Determinaremos los niveles séricos de isoprostanos como marcadores de estrés oxidativo y los niveles de MMP usando la zimografía de gelatina que es una técnica sensible ya utilizada por nuestro grupo en otros estudios, con éste propósito.

Creemos que los resultados de esta propuesta permitirán de alguna manera aclarar la controversia suscitada sobre el efecto de la terapia estrogénica sustitutiva (TES) en mujeres postmenopáusicas, sobre el sistema cardiovascular (31,32). Mientras estudios como el Women's Health Initiative (WHI) alertan a la comunidad científica sobre el mayor riesgo de ECV en las mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal combinada (31), otros estudios en mujeres más jóvenes como las incluidas en el estudio de las enfermeras (32) sugiere un efecto protector de la TES sobre el riesgo cardiovascular. Recientemente nosotros en un proyecto financiado por COLCIENCIAS demostramos que la TES ejerce un efecto benéfico en la vasodilatación mediada por flujo sólo en las mujeres menopáusicas jóvenes, aunque se documentó aumento en la concentración de los metabolitos estables de NO en todos los grupos etáreos (9). Adicionalmente el mismo WHI en mujeres histerectomizadas, no demostró aumento del riesgo cardiovascular con suplencia única de estrógenos (33). Por tanto, es importante entender los mecanismos que conllevan a disfunción vascular con el envejecimiento en las mujeres, lo cual permitirá desarrollar nuevas estrategias de prevención y tratamiento.

El desarrollo de esta propuesta permitirá explorar los probables mecanismos fisiopatológicos relacionados con disfunción endotelial y lesión vascular en las mujeres postmenopausicas y valorar los efectos que la TRE tiene sobre estas variables. Adicionalmente este estudio puede aportar elementos que ayuden a establecer indicaciones más precisas en la utilización de la TRE en la prevención cardiovascular de mujeres postmenopausicas. Debido al envejecimiento de nuestra población y a la alta incidencia de enfermedades cardiovasculares en mujeres mayores, la generación de nuevo conocimiento en esta área

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b> <u><a href="#">Información completa de la entidad aquí</a></u>	<u><a href="#">Ir al menú</a></u>
<p>puede contribuir al desarrollo de nuevas estrategias que ayuden a reducir el impacto de estas patologías en nuestra sociedad, y adicionalmente, como lo hemos propuesto recientemente, la realización de ensayos clínicos en nuestra población, independientes de la industria farmacéutica, deben ser una prioridad en investigación, pues permitirá obtener resultados que cambien la conducta médica ayudando a combatir eficientemente la epidemia de enfermedades cardiovasculares que se observan en Latinoamérica (34).</p>	
<b>Descripción 4 de 13</b>	
<b>ESTADO DEL ARTE DE LA INVESTIGACION, DESARROLLO TECNOLÓGICO O INNOVACION</b>	
<p>Durante las últimas décadas las enfermedades cardiovasculares (ECV) se han constituido en un serio problema de salud pública, en países en vías de desarrollo donde causaron el 30% de las defunciones para el año 2005 (1). Este fenómeno va de la mano con el envejecimiento de la población por el aumento en la expectativa de vida. Entre los años 1973 y 1993, la población de mujeres mayores de 40 años en Colombia se duplicó (2). Con la mayor edad, se incrementa la frecuencia de ECV las cuales ocupan el primer lugar de muerte en mujeres entre 45 y 69 años con un 30.98% de todas las muertes ocurridas para el año 2001, según datos del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (3). Sin embargo, a pesar de la importancia para la salud pública colombiana de este fenómeno, los mecanismos subyacentes que aumentan las ECV posterior a la ocurrencia de la menopausia, no están totalmente aclarados. Nuestra hipótesis es que el envejecimiento y la falta de estrógenos durante la menopausia, facilitan el incremento en las concentraciones de TNF<math>\alpha</math> que resulta en mayor estrés oxidativo y disminución de la bioactividad de factores endoteliales vasodilatadores protectores y el predominio de vasoconstrictores como Angiotensina II (ATII), favoreciendo la aparición de disfunción endotelial y el consecuente aumento en el riesgo de ECV.</p>	
<b>EL ENDOTELIO DISFUNCIONAL Y SU PARTICIPACION EN LA GENESIS DE LA ATEROSCLEROSIS</b>	
<p>El endotelio vascular cubre toda la superficie interna de los vasos sanguíneos y es esencial para mantener un tono vascular, la fluidez sanguínea normal y el control de la inflamación y el remodelamiento vascular. El endotelio ejerce sus efectos homeostáticos antitrombóticos actuando sobre componentes protrombóticos y antitrombóticos, fibrinolíticos y antifibrinolíticos. Así mismo, el endotelio modula la vasodilatación o vasoconstricción por acción sobre las células del músculo liso vascular, regula la proliferación celular en la pared vascular y controla la adherencia y migración de células inflamatorias jugando un papel clave en la génesis de procesos inmunológicos e inflamatorios (4). No hay duda que el trastorno del endotelio contribuye a la iniciación y progresión de enfermedad aterosclerótica y podría ser considerado un factor de riesgo vascular independiente. Los factores de riesgo cardiovascular tales como diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad, tabaquismo, causan estrés oxidativo que reduce la disponibilidad del óxido nítrico (NO), favoreciendo fenómenos vasoconstrictores e inflamatorios (4).</p>	

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b> <u>Información completa de la entidad aquí</u>	<a href="#">Ir al menú</a>
<p>Diferentes técnicas son utilizadas para evaluar la capacidad funcional endotelial, la cual depende de la cantidad de NO producido y su efecto vasodilatador (4;5). La cuantificación de los sustratos y los productos que participan en la vía del NO, incluyendo nitritos y nitratos en plasma, son métodos indirectos para evaluar la función endotelial, con los riesgos que conlleva un procedimiento invasivo de este tipo (5;6). Con el auge de las imágenes de ultrasonido de alta frecuencia, se generó una buena alternativa diagnóstica (6). La ecografía Doppler de la arteria braquial permite la evaluación de la vasodilatación dependiente del endotelio mediada por flujo (VMF)(4;6). Nuestro grupo en Colombia ha validado esta técnica (7-9). La evaluación de vasodilatación independiente del endotelio se hace tras dejar al paciente 15 minutos en recuperación de la prueba de VMF, y se administra posteriormente un donador de NO (ej. tableta sublingual de nitroglicerina de 400µg). La respuesta se valora por el cambio del diámetro tras la administración de la tableta de nitroglicerina, comparada con la dimensión calculada de forma basal (4).</p>	
<b>Descripción 5 de 13</b>	
<b>OBJETIVOS</b>	
<b>OBJETIVO GENERAL</b>	
<p>Determinar los efectos de la Terapia de Reemplazo Estrógeno (TRE) sobre los niveles de TNF alfa y su relación con la función endotelial y actividad de metaloproteinasas (MMPs) en mujeres postmenopausicas hysterectomizadas.</p>	
<b>OBJETIVO ESPECÍFICOS</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Describir características antropométricas y bioquímicas (glucemia, insulina, perfil lipídico) de las pacientes participantes.</li> <li>2. Evaluar los efectos de la TRE sobre las concentraciones plasmáticas de TNF-alfa de mujeres postmenopáusicas.</li> <li>3. Determinar la asociación entre las concentraciones de TNF-alfa y la glucemia, perfil lipídico, insulina y en la función endotelial evaluada por vasodilatación mediada por flujo y marcadores de activación endotelial en mujeres postmenopáusicas antes y después de recibir TRE.</li> <li>4. Investigar la relación entre TNF-alfa y niveles plasmáticos de MMP2 y 9, en mujeres postmenopáusicas antes y después de recibir TRE.</li> </ol>	
<b>Descripción 6 de 13</b>	
<b>METODOLOGIA PROPUESTA</b>	
<b>DISEÑO DEL ESTUDIO</b>	
<p>Ensayo clínico cruzado, aleatorizado, controlado con placebo, para evaluar el efecto de 0.3 mg (dosis única diaria) de estrógenos, administrados por vía oral, en la función endotelial y marcadores inflamatorios y de estrés oxidativo de mujeres posmenopáusicas hysterectomizadas. El periodo de intervención del</p>	

estudio tendrá una duración de 26 semanas que incluyen dos periodos de tratamiento de 12 semanas cada uno y un periodo intermedio de lavado de dos semanas.

**POBLACIÓN Y MUESTRA**

50 mujeres con edades entre 45 y 55 años, con historia de haber sido histerectomizadas, las cuales asistan a la consulta de ginecólogos e internistas del área metropolitana de Bucaramanga. Se considerará mujer postmenopáusica aquella cuya última menstruación ocurrió al menos un año antes de la histerectomía y que tenga niveles de FSH mayor a 40 mUI/ml.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Se calculó un tamaño muestra de 50 sujetos requerido para encontrar una diferencia del 2% (DE 2.13%) en la VMF entre los grupos, usando un t-test a 2 colas con un poder del 80% y un nivel de 5% de significancia estadística, ajustando por las posibles pérdidas.

**CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Mujeres mayores a 45 años con antecedente de histerectomía previa.

Diagnóstico de menopausia natural (amenorrea mayor de 12 meses) antes de la cirugía.

FSH>40 mUI/ml.

No estar recibiendo TRH actualmente.

No haber recibido TRH durante el último año

Aceptar por escrito su participación en el estudio.

**CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Mujeres con patologías neurológica que afecte la esfera cognoscitiva

Mujeres con patologías psiquiátrica o historia de depresión mayor

Mujeres con procesos infecciosos o inflamatorios activos.

Hipertensión arterial estadios 3 y 4.

Presencia de enfermedad coronaria, con un evento isquémico actual o pasado.

Historia confirmada de enfermedad arterial periférica oclusiva.

Presencia de Diabetes Mellitus.

Historia de hiperlipidemia definida como Colesterol LDL > 160 mg /dl o triglicéridos mayores de 400 mg/dl

Historia de Cáncer de Seno.

Historia de tromboflebitis, tromboembolismo pulmonar u otra enfermedad tromboembólica

Presencia de enfermedades crónicas severas o terminales.

Presencia de enfermedades que comprometan el sistema inmunológico.

Historia de intolerancia u otra contraindicación para el uso de estrógenos como sangrado vaginal no diagnosticado.

## **DESARROLLO DEL ESTUDIO**

### **LOGÍSTICA**

Esta fase tendrá una duración de 6 meses e incluirá las siguientes actividades:

1. Elaboración de formatos
2. Elaboración del manual de procedimientos: Este documento describirá las actividades a realizar durante las entrevistas, la manera de diligenciar correctamente los formatos y las indicaciones para la toma de medidas antropométricas y muestras de laboratorio. Igualmente indicará el método de codificación, procesamiento, transporte, almacenamiento y envío de las muestras.
3. Entrenamiento del personal evaluador, el cual será realizado por un grupo interdisciplinario a través de talleres grupales y de jornadas de capacitación.
4. Consecución de los materiales y equipos necesarios para el desarrollo del proyecto

### **RECLUTAMIENTO Y ALEATORIZACIÓN**

Esta fase tendrá una duración de 20 meses, en la cual se realizará una búsqueda activa de posibles sujetos del estudio. Se invitará a participar en la visita de tamizaje a las pacientes incluidas en bases de datos propias del Instituto de Investigaciones de la Fundación Cardiovascular.

Tras evaluar el cumplimiento de criterios de Inclusión/Exclusión, las candidatas seleccionadas recibirán información concerniente a los objetivos y metodología del estudio, posterior a lo cual se realizará la firma del consentimiento informado.

Cada paciente será aleatorizada a tratamiento con estrógenos conjugados 0.3 mg vía oral (dosis única diaria) vs placebo durante 12 semanas, seguido de un periodo de lavado de 2 semanas, cruzando posteriormente cada mujer al grupo de tratamiento contrario por un segundo periodo de 12 semanas. Las participantes serán incluidas en un seguimiento clínico mensual para evaluación de efectos indeseables y registro de toda la medicación en uso. Durante la visita inicial y en las semanas 13 y 27 del estudio se

determinarán los niveles de de TNF alfa (ELISA de alta sensibilidad), MMPs 2 y 9 (zimografía de gelatina), sICAMy VCAM-1 (ELISA) y el estado de la función endotelial mediante VMF y cuantificación de perfil lipídico, glicemia e insulina, así como la antropometría (Tabla 1).

## **PROCEDIMIENTOS**

### **VASODILATACIÓN MEDIADA POR FLUJO**

La VMF es una prueba diagnóstica no invasiva que se basa en la medición de los cambios de diámetro de la arteria braquial en respuesta al aumento del flujo sanguíneo (hiperemia reactiva) por medio de la ultrasonografía Doppler de alta resolución. La hiperemia es provocada mediante la compresión y posterior liberación del flujo sanguíneo de la arteria braquial utilizando el brazalete de un esfingomanómetro. La prueba se realizará entre las 7 y 9 a.m en ayuno de 10 horas. La paciente se colocará en posición supina con el brazo monitorizado (no dominante) posicionado a 80 grados con el antebrazo distal en supinación e inmovilización. Se realizará un registro continuo electrocardiográfico de tres derivaciones para medir la frecuencia cardiaca y determinar los puntos específicos del ciclo cardiaco. Posterior a un reposo de 20 minutos se colocará el brazalete en la parte alta del brazo 10 a 15 cm del pliegue antecubital. El diámetro de la arteria braquial, la presión arterial media y el ritmo cardiaco serán medidos en descanso. Con un transductor superficial de 7.5 MHz acoplado a un ecógrafo se ubicará el segmento distal de la arteria braquial por encima del pliegue y antes de la bifurcación. Se identificarán las capas adventicia, media e íntima de la pared arterial. Una vez obtenida, la imagen se congelará en diástole y se procederá a medir el diámetro basal de la arteria braquial en reposo y en posición longitudinal. Se determinará la velocidad de flujo sanguíneo en reposo, tomando el pico sistólico de la onda. Se insuflará el brazalete hasta 200 mmHg y se mantendrá en esta presión por 5 minutos, corroborando la ausencia de flujo sanguíneo. Transcurridos 5 minutos se desinflará el brazalete y se registrará de nuevo el pico de velocidad de flujo en sístole y se mantendrá registro visual en VHS para posterior medición de los diámetros arteriales. Se congelarán imágenes de tres ciclos cardíacos diferentes al inicio de la diástole a los 30, 60 y 120 segundos de reiniciado el ciclo, para identificar la máxima dilatación dependiente del endotelio. El estudio quedará registrado en una cinta de VHS y será valorado por un especialista entrenado y ciego a la condición de los sujetos en estudio.

### **TOMA DE MUESTRAS SANGUÍNEAS**

Durante la visita de tamizaje y de realización de exámenes se tomarán muestras de sangre en ayuno de 10 horas. Previa asepsia y antisepsia, se realizará una punción en la vena cubital del brazo contralateral al que se toma la vasodilatación mediada por flujo para la extracción de 20ml de sangre venosa. Se separará el plasma y el suero por centrifugación y se almacenará a -70°C, realizando las siguientes

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b> <u>Información completa de la entidad aquí</u>	<a href="#">Ir al menú</a>
<p>determinaciones hematológicas:</p> <p>Glicemia, creatinina, perfil lipídico, insulina, nitritos y nitratos por métodos tradicionales.          FSH por quimioluminiscencia.          TNF-alfa por ELISA de alta sensibilidad.          Metaloproteinasas de matriz 2 y 9 por zimografía de gelatina.</p> <p>Las determinaciones de MMP serán realizadas por duplicado. Las muestras serán procesadas en bloques para reducir el error ínter análisis. El estudio es ciego a todos los técnicos que llevan a cabo las medidas. La cuantificación de MMPs se hará en los Laboratorios de la Universidad de Alberta en Edmonton (Canadá)</p> <p><b>PROCESAMIENTO DE MUESTRAS</b></p> <p>La evaluación de TNF alfa, insulina, nitritos, nitratos y química sanguínea se realizarán en el Laboratorio Clínico del Instituto de Investigaciones de la FCV. Las muestras almacenadas serán enviadas a la Universidad de Alberta, Edmonton, Canadá, para la determinación por duplicado de MMP. Los resultados de estos análisis serán informados a la Fundación Cardiovascular de Colombia para su respectivo registro y análisis.</p> <p><b>DEPURACIÓN DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b></p> <p>Después de diligenciados los formatos, éstos serán auditados para garantizar legibilidad y certeza. Todos los errores detectados serán reportados, evaluados y debidamente corregidos por la persona responsable. Posteriormente la información será registrada en una base de datos digital por duplicado, por dos personas diferentes y cruzadas entre sí para detectar errores de digitación. Las discrepancias entre las bases de datos serán corregidas empleando el formato original como referencia.</p> <p>Para el análisis estadístico se utilizará el software Stata 8.0 (StataCorporation. Texas USA). La información será procesada de acuerdo a los grupos del estudio. El análisis descriptivo se compondrá de promedios y proporciones con sus respectivos intervalos de confianza del 95% de acuerdo a la naturaleza de las variables. Como medida de dispersión se hará el cálculo de la desviación estándar. La distribución de las variables se estudiará mediante la prueba de Shapiro-Wilk. Para determinar diferencias entre los grupos se utilizará un t-test o un test de rangos sumados de Wilcoxon según su distribución. Las variables categóricas serán comparadas utilizando Chi2 o la prueba exacta de Fisher según corresponda.</p> <p>La correlación y regresión lineal serán utilizadas para evaluar la relación entre las variables. El análisis de</p>	

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b> <u><a href="#">Información completa de la entidad aquí</a></u>	<u><a href="#">Ir al menú</a></u>
<p>regresión multivariado será empleado para evaluar la asociación independiente y contribución de las concentraciones plasmáticas de TNFalfa, MMP con respecto a la VMF, ajustando por otras variables como son índice de masa corporal y edad.</p>	
<b>Descripción 7 de 13</b>	
<b>CONFORMACIÓN Y TRAYECTORIA DEL GRUPO DE INVESTIGACIÓN</b>	
<p>Los miembros del equipo de investigación se encuentran adscritos al grupo de investigación en la Vía L-Arginina-Óxido Nítrico (VILANO) de la Fundación Cardiovascular de Colombia (FCV) y al grupo de investigación en Ginecología y Obstétrica de la Universidad de Santander (UDES). Una de las líneas mantenidas por el grupo los últimos años hace relación al tema del proyecto, con publicaciones internacionales importantes.</p> <p>La FCV Mantiene proyectos cofinanciados con instituciones gubernamentales, ONGs, universidades y la industria farmacéutica a nivel nacional e internacional. Durante los últimos 9 años el II-FCV recibió diversos premios nacionales, entre los cuales están: Premio Mejor Trabajo de Investigación de la Asociación Colombiana de Endocrinología 2008, Premio Nacional al Mérito Científico 2006, categoría Investigador de Excelencia otorgado por la Asociación Colombiana para el Progreso de la Ciencia, Premio Federación Colombiana de Diabetes 2005, Premio Congreso Nacional de Medicina Interna 2004, Mención Honorífica de la Academia Nacional de Medicina/Aventis 2002 y 2004, tres Premios Charles Pfizer de Apoyo a la Investigación Biomédica 2002, el Premio Nacional de Medicina Aventis 2001, Premio a la Investigación Clínica en Endotelio/Pfizer 2001, entre otros.</p> <p>Este proyecto es presentado por el grupo Vía L-arginina óxido nítrico (VILANO) escalafonado A por Colciencias, que tiene experiencia en las áreas de función endotelial y enfermedades cardiovasculares. El investigador principal del presente proyecto es un médico especializado en endocrinología, PhD en farmacología (PLJ) y especialista clínico en hipertensión arterial con experiencia reconocida nacional e internacionalmente en disfunción endotelial. Una de nuestras alianzas es con el grupo de investigación en ginecología y obstetricia de la UDES, el cual es un grupo de investigación en proceso de consolidación interesado en realizar y conducir propuestas de investigación en el área de ginecobstetrica de alto riesgo. Este grupo ha participado previamente de manera exitosa en la conducción de dos investigaciones financiadas por Colciencias en alianza con el grupo VILANO. El grupo cuenta con la participación de los docentes del departamento de ginecología y obstetricia además de los estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina de la UDES.</p> <p>La Universidad de Montreal tiene en su grupo de investigadores al Dr. Iván Arenas, quien ha obtenido reconocimiento en el área de investigación básica. Sus investigaciones en el campo de inflamación y metaloproteinasas han generado publicaciones en revistas con alto factor de impacto y han permitido el fortalecimiento de redes de investigación colombo-canadienses. Este proyecto <b>pretende vincular al Dr.</b></p>	

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b> <u>Información completa de la entidad aquí</u>	<u><a href="#">Ir al menú</a></u>
<p>Arenas al desarrollo de propuestas de investigación en nuestro país.</p>	
<p>La Dra. Sandra Davidge cuenta con experiencia en el área de investigación básica, con énfasis en fisiología del endotelio y los factores que determinan la presentación de enfermedad cardiovascular, como lo acreditan sus publicaciones indexadas, además ha participado recientemente en proyectos conjuntos con el Dr. López-Jaramillo, y ha formado un estudiante de PhD colombiano. Este grupo de investigación cuenta con personal con gran experiencia en la utilización de técnicas innovadoras para la realización de análisis genéticos y determinaciones moleculares. La FCV ha trabajado previamente en asociación con esta universidad, y este proyecto constituye una buena oportunidad de fortalecer la alianza existente entre las dos instituciones. La Universidad de Alberta cuenta con un programa de doctorado en fisiología de reconocido prestigio. Actualmente la Dra. Davidge se desempeña como Directora de la División de Investigaciones del Departamento de Fisiología/Ginecología de la Universidad de Alberta</p>	
<b>Descripción 8 de 13</b>	
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Organización Panamericana de la Salud. Reunión Bianual de la Red CARMEN. <a href="http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/carmen-2005.htm">http://www.paho.org/Spanish/AD/DPC/NC/carmen-2005.htm</a>.</li> <li>2. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Población total censada en 1993, 1985, 1973 y 1964 por sexo, según grupos de edad. <a href="http://www.dane.gov.co/inf_est/inf_est.htm">http://www.dane.gov.co/inf_est/inf_est.htm</a> . 2002.</li> <li>3. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Defunciones por Grupos de edad y sexo, según lista de causas agrupadas 6/67 CIE-10 de OPS 2002. <a href="http://www.dane.gov.co/inf_est/inf_est.htm">http://www.dane.gov.co/inf_est/inf_est.htm</a>. 2002.</li> <li>4. López-Jaramillo P. Bioquímica del endotelio vascular: Implicaciones fisiológicas y clínicas. Quinta ed. Horizontes Impresores Ltda. Bogotá, Colombia; 2001.</li> <li>5. Blann AD. Assessment of Endothelial Dysfunction: Focus on Atherothrombotic Disease. <i>Pathophysiol Haemost Thromb</i>. 2004;33:256-61.</li> <li>6. Gornik HL, Creager MA. Arginine and Endothelial and Vascular Health. <i>J Nutr</i>. 2004;134:2880S-7S.</li> <li>7. Accini JL, Sotomayor A, Trujillo F, Barrera JG, Bautista L, Lopez-Jaramillo P. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of endothelium-mediated vasodilatation (CANDEV). Normal values and factors associated. <i>Endothelium</i>. 2001;8:157-66.</li> <li>8. Silva SY, Villamizar C, Villamizar N, Silva F, Luengas C, Casas JP et al. Colombian study to assess the use of noninvasive determination of the endothelium-mediated vasodilation (CANDEV) II: does location of</li> </ol>	

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b> <b><u>Información completa de la entidad aquí</u></b>	<b><u><a href="#">Ir al menú</a></u></b>
<p>the occlusion device affects the accuracy of the diagnosis? <i>Endothelium</i>. 2005;12:107-11.</p> <p>9. Lopez-Jaramillo P, Diaz LA, Pardo A, Parra G, Jaimes H, Chaudhuri G. Estrogen therapy increases plasma concentrations of nitric oxide metabolites in postmenopausal women but increases flow-mediated vasodilation only in younger women. <i>FertilSteril</i>. 2004;82:1550-1555.</p> <p>10. Jansson L, Holmdahl R. Estrogen-mediated immunosuppression in autoimmune diseases. <i>Inflamm Res</i>. 2006;47(7):290-301.</p> <p>11. Liao SL, Chen WY, Chen CJ. Estrogen attenuates tumor necrosis factor alpha expression to provide ischemic neuroprotection in female rats. <i>NeurosciLett</i>. 2002;330:159-62</p> <p>12. Gil-Jin Shim, LorándLeventeKis, Margaret Warner, and Jan-ÅkeGustafsson. Autoimmune glomerulonephritis with spontaneous formation of splenic germinal centers in mice lacking the estrogen receptor alpha gene. <i>ProcNatlAcadSci U S A</i>. 2004;vol 101:1720-1724.</p> <p>13. R Pacifici, C Brown, E Puscheck, E Friedrich, E Slatopolsky, D Maggio et al. Effect of Surgical Menopause and Estrogen Replacement on Cytokine Release from Human Blood Mononuclear Cells. <i>ProcNatlAcadSci U S A</i>. 1991;88:5134.</p> <p>14. Osamu Wada-Hiraike, OtabekImamov, HarukoHiraike, KjellHultenby, Thomas Schwend, Yoko Omoto et al. Role of estrogen receptor in colonic epithelium. <i>ProcNatlAcadSci U S A</i>. 2006;103:8:2959-64.</p> <p>15. Arenas IA, Armstrong SJ, Xu Y, Davidge ST. Chronic tumor necrosis factor-alpha inhibition enhances NO modulation of vascular function in estrogen-deficient rats. <i>Hypertension</i>. 2005;46:76-81.</p> <p>16. M Yoshizumi, MA Perrella, JC Burnett, JraML. Tumor necrosis factor downregulates an endothelial nitric oxide synthase mRNA by shortening its half-life. <i>Circ Res</i>. 1993;73:205-9.</p> <p>17. De Keulenaer GW, Alexander RW, Ushio-Fukai M, Ishizaka N, Griendling KK. Tumour necrosis factor alpha activates a p22phox-based NADH oxidase in vascular smooth muscle. <i>Biochem J</i>. 1998;329:653-57.</p> <p>18. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (C-reactive protein, interleukin-6, and TNF-alpha) and essential hypertension. <i>J Hum Hypertens</i>. 2005;19:149-54.</p> <p>19. Arenas IA, Xu Y, Davidge ST. Age-associated impairment in vasorelaxation to fluid shear stress in the female vasculature is improved by TNF-alpha antagonism. <i>Am J Physiol Heart Circ Physiol</i>.</p>	

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b> <u>Información completa de la entidad aquí</u>	<a href="#">Ir al menú</a>
<p>2006;290:H1259-H1263.</p> <p>20. Arenas IA, Armstrong SJ, Xu Y, Davidge ST. Tumor necrosis factor-alpha and vascular angiotensin II in estrogen-deficient rats. <i>Hypertension</i>. 2006; 48: 497-503.</p> <p>21. Xu Y, Arenas IA, Armstrong SJ, Plahta WC, Xu H, Davidge ST. Estrogen improves cardiac recovery after ischemia/reperfusion by decreasing tumor necrosis factor-alpha. <i>Cardiovasc Res</i>. 2006;69:836-44.</p> <p>22. Moolman JA. Unravelling the cardioprotective mechanism of action of estrogens. <i>Cardiovasc Res</i>. 2006;69:777-80.</p> <p>23. Dzau VJ. Theodore Cooper Lecture: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. <i>Hypertension</i>. 2001;37:1047-52.</p> <p>24. Jones CB, Sane DC, Herrington DM. Matrix metalloproteinases: a review of their structure and role in acute coronary syndrome. <i>Cardiovasc Res</i>. 2003;59:812-23</p> <p>25. Vu TH, Werb Z. Matrix metalloproteinases: effectors of development and normal physiology. <i>Genes Dev</i> 2000; 14: 2123-2133.</p> <p>26. Arenas IA, Xu Y, Lopez-Jaramillo P, Davidge ST. Angiotensin II-induced MMP-2 release from endothelial cells is mediated by TNF-alpha. <i>Am J Physiol Cell Physiol</i>. 2004;286:C779-C784.</p> <p>27. Sites CK, Toth MJ, Cushman M, L'Hommedieu GD, Tchernof A, Tracy RP et al. Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. <i>FertilSteril</i>. 2002;77:128-35.</p> <p>28. Kamada M, Irahara M, Maegawa M, Ohmoto Y, Takeji T, Yasui T et al. Postmenopausal changes in serum cytokine levels and hormone replacement therapy. <i>Am J Obstet Gynecol</i>. 2001;184:309-14.</p> <p>29. Chia S, Qadan M, Newton R, Ludlam CA, Fox KA, Newby DE. Intraarterial tumor necrosis factor-alpha impairs endothelium-dependent vasodilatation and stimulates local tissue plasminogen activator release in humans. <i>ArteriosclerThrombVasc Biol</i>. 2003;23:695-701.</p> <p>30. Lopez-Jaramillo P. Patología socioeconómica como causa de las diferencias regionales en las prevalencias de síndrome metabólico e hipertensión inducida por el embarazo. <i>Rev Esp de Cardiol</i>. 2007. 60; 2:168-178</p>	

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b> <u>Información completa de la entidad aquí</u>	<u><a href="#">Ir al menú</a></u>
<p>31. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N et al. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. JAMA. 2002;288:980-987.</p> <p>32. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. N Engl J Med. 1991;325:756-62.</p> <p>33. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004;291:1701-12.</p> <p>33. Centers for disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. Department of Health and Human services. National Health and Nutrition Examination Survey. Anthropometry procedures manual. <a href="http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/nhanes2003-2004/current_nhanes_03_04.htm">http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/nhanes2003-2004/current_nhanes_03_04.htm</a> 4-26-2006.</p> <p>34. Rueda-Clausen CF, Silva FA, López-Jaramillo P. Epidemic of overweight and obesity in Latin America and the Caribbean. Int J Cardiol. 2008 Mar 28;125(1):111-2.</p>	
<b>Descripción 9 de 13</b>	
<b>IMPACTO AMBIENTAL DEL PROYECTO</b>	
<p>Según el diseño del estudio y los procedimientos a realizar, no se prevé ninguna alteración del medio ambiente a corto, mediano o largo plazo. Todos los métodos y procedimientos implementados durante este estudio cuentan con el respaldo de la Fundación Cardiovascular de Colombia, entidad reconocida por la calidad de la prestación de sus servicios (certificación Norma ISO 9001:2000, ICONTEC) y de su Instituto de Investigaciones, el cual ha sido certificado para el diseño, elaboración y desarrollo de proyectos de investigación básica, clínica, epidemiológica y administrativa</p> <p>Dentro de las actividades a realizar en el proyecto será necesaria la toma de muestras sanguíneas de los participantes, las cuales se manipularán siguiendo normas internacionales de bioseguridad. El personal a cargo de los procedimientos de toma y análisis de las mismas ha sido adecuadamente entrenado y sigue las normas de bioseguridad establecidas lo que garantiza la responsabilidad y seguridad del procedimiento.</p> <p>Los documentos a diligenciar se preparan en papel reciclable libre de ácido, impresos por las dos caras. Se realizará la digitación directa de algunas variables que habitualmente se diligencian en papel para</p>	

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b> <u>Información completa de la entidad aquí</u>	<a href="#">Ir al menú</a>
<p>luego pasarlos a medio electrónico. Todos los documentos sobrantes y que no se puedan utilizar se destinarán al reciclaje, así como los diligenciados, aunque esto se hará luego de 10 años de terminado el proyecto, tiempo legal para la conservación de los documentos. De igual manera la Fundación Cardiovascular de Colombia dispone de un sistema de manejo de residuos hospitalarios según las reglamentaciones vigentes.</p>	
<b>Descripción 10 de 13</b>	
<b>PERTINENCIA SOCIAL</b>	
<p>El objetivo del proyecto se orienta a la generación de nuevo conocimiento en los procesos fisiopatológicos que están involucrados con el desarrollo de disfunción endotelial de mujeres postmenopáusicas y el efecto que la TRE produce en los niveles de citoquinas proinflamatorias y la actividad de las MMPs, las cuales contribuyen directamente al desarrollo de la disfunción endotelial. Este conocimiento, permitirá ofrecer recomendaciones claras acerca del uso de TRE en la prevención de enfermedades cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas. La divulgación de los resultados permitirá establecer bases para el desarrollo de futuros proyectos que aclaren los diversos mecanismos fisiopatológicos implicados en el desarrollo de disfunción endotelial y la mayor prevalencia de ECV en mujeres postmenopáusicas, de igual forma crear conciencia sobre el adecuado y racional uso de la TRE entre las mujeres de nuestras comunidades</p>	
<b>Descripción 11 de 13</b>	
<b>APORTE A LA EDUCACION</b>	
<p>La realización de este proyecto contempla la formación continuada del personal adscrito a los grupos de investigación participantes. La participación de diferentes grupos de investigación contribuye al fortalecimiento y capacitación de sus integrantes en los procesos de metodología de la investigación. Adicionalmente, la cooperación internacional con instituciones reconocidas permitirá el intercambio científico, la aplicación de nuevas técnicas de investigación en el país y la formación de jóvenes investigadores a nivel de postgrado. Por último, se espera que este proyecto sea una puerta para la formación de jóvenes Doctores que al finalizar sus estudios regresen al país y permitan de manera positiva el fortalecimiento de la comunidad científica nacional.</p>	
<b>Descripción 12 de 13</b>	
<b>DISPOSICIONES VIGENTES</b>	
<p>El estudio será conducido de acuerdo con la Declaración de Helsinki del 2000 y la resolución 8430/93 del Ministerio de Protección Social. Antes de la inclusión de un sujeto en el estudio, se explicarán los objetivos, la metodología a seguir y se diligenciará el respectivo consentimiento informado. Los procedimientos contemplados incluyen la toma de muestras de sangre (aproximadamente 25 ml), y vasodilatación mediada por flujo. Se advertirá a las pacientes la posibilidad de molestias (dolor, equimosis e incluso infección) en el consentimiento escrito y verbal. El derecho de los pacientes a la confidencialidad será mantenido en todas las fases del estudio. Las muestras se identificarán por un código solo conocido por los investigadores. Las publicaciones que surjan de la investigación no incluirán datos que permitan el</p>	

<b>ENTIDAD EJECUTORA</b> <b><u>Información completa de la entidad aquí</u></b>	<b><u>Ir al menú</u></b>
reconocimiento de las participantes. Este proyecto cuenta con el aval del comité de ética de la Fundación Cardiovascular de Colombia.	
<b>Descripción 13 de 13</b>	
<b>POSIBLES EVALUADORES</b>	
1. Dr Jaime Urdinola: Avenida 9 # 117-20, Cons. 326, Bogotá D.C. 10 - Colombia. e-mail: <a href="mailto:jaime.urdinola@ama.com.co">jaime.urdinola@ama.com.co</a> , <a href="mailto:jaurdino@hotmail.com">jaurdino@hotmail.com</a>	
2. Dr Rodrigo Cifuentes: Profesor de Ginecología y Obstetricia. Tel 0725581970-0726534488. <a href="mailto:cifuentes@uniweb.net.com">cifuentes@uniweb.net.com</a>	
3. Carlos Samayoa: Representante OPS/OMS Costa Rica. AA 3745 San José (Costa Rica) Tels: (506)258 5810 - 257 5930	
4. Jorge León Galindo: Médico Cardiólogo. Av9 No 126-18/30 Ofic 201-202. Tel 2150161. Bogotá. <a href="mailto:aleons@cable.net.co">aleons@cable.net.co</a>	
5. Enrique Melgarejo: Médico Cardiólogo. Cra 13 No 49-40 Tel: (1) 3436600. Bogotá. <a href="mailto:emr@cable.net.co">emr@cable.net.co</a>	
<b>PALABRAS CLAVE (Total: 4)</b>	<b><u>Ir al menú</u></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fisiopatología</li> <li>• TNF-alfa</li> <li>• Menopausia</li> <li>• Disfuncion endotelial</li> </ul>	

<b>CRONOGRAMA (Total: 4)</b>				<b><u>Ir al menú</u></b>
Numero	Actividad	Desde	Hasta	Tiempo
01	Implementación Logística del proyecto	01	04	Meses
02	Reclutamiento de pacientes.	05	24	Meses
03	Análisis de resultados	25	26	Meses
04	Elaboración del manuscrito e informe de los resultados del proyecto.	27	30	Meses

<b>RESULTADOS FORMACION (Total: 5)</b>			<b><u>Ir al menú</u></b>
Formación	Descripción	Personas	Beneficiario
<b>OTROS</b>	Intercambio científico y tecnológico con la Universidad de Montreal y la Universidad de	2	Comunidad científica nacional e internacional.

<b>RESULTADOS FORMACION (Total: 5)</b>			<a href="#"><u>Ir al menú</u></a>
<b>Formación</b>	<b>Descripción</b>	<b>Personas</b>	<b>Beneficiario</b>
	Alberta		
<b>ESPECIALIZACION</b>	Incorporación de un estudiante de maestría o especialización.	1	Comunidad científica nacional e internacional.
<b>DOCTORADO</b>	Vinculación de recurso humano con estudios de doctorado recientemente formados	1	Comunidad científica nacional e internacional
<b>JOVENES INVESTIGADORES</b>	Vinculación de un Joven Investigador a la realización del proyecto	1	Comunidad científica nacional e internacional.
<b>PREGRADO</b>	Incorporación de estudiantes de medicina a los grupos de investigación	2	Comunidad científica nacional

<b>RESULTADOS PUBLICACIONES (Total: 4)</b>			<a href="#"><u>Ir al menú</u></a>
<b>Publicación</b>	<b>Descripción</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Beneficiario</b>
<b>OTROS</b>	Transmisión de programa de televisión "Salud y Vida	1	Población en general
<b>EVENTO</b>	Realización de simposio acerca del riesgo cardiovascular en la menopausia.	1	Instituciones prestadoras y promotoras de servicios de salud y profesionales de servicios de prevención y tratamiento de ECV.
<b>EVENTO</b>	Presentación en congreso nacional o internacional	1	Comunidad académica y científica nacional e internacional.
<b>ARTICULO EN REVISTA</b>	Publicación de un artículo en revistas nacional o internacional.	1	Comunidad académica y científica nacional e internacional.

<b>OTROS RESULTADOS (Total: 3)</b>			<a href="#"><u>Ir al menú</u></a>
<b>Resultado</b>	<b>Descripción</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Beneficiario</b>
<b>FORTALECIMIENTO DE LA COMUNIDAD CIENTÍFICA</b>	Generación de nuevas propuestas dentro de las líneas de investigación de los grupos	1	Comunidad científica nacional e internacional.

<b>OTROS RESULTADOS (Total: 3)</b>			<a href="#"><u>Ir al menú</u></a>
<b>Resultado</b>	<b>Descripción</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Beneficiario</b>
	participantes		
<b>FORTALECIMIENTO DE LA COMUNIDAD CIENTÍFICA</b>	Generación de nuevo conocimiento en los mecanismos fisiopatológicos de la preclampsia	1	Comunidad científica nacional.
<b>COOPERACIONES</b>	Consolidación de una línea de investigación en fisiopatología de la preeclampsia, respaldada por las alianzas del proyecto	1	Comunidad científica nacional e internacional y grupos participantes

<b>IMPACTOS Y/O EFECTOS ESPERADOS(Total: 7)</b>	<a href="#"><u>Ir al menú</u></a>
<b>Impacto 1 de 7</b>	
<b>Configuración impacto</b>	IMPACTOS CIENCIA Y TECNOLOGIA A CORTO PLAZO
<b>Descripción</b>	Evaluación de la asociación existente entre los niveles de TNF-alfa y la función endotelial de mujeres postmenopáusicas
<b>Año medición</b>	2012
<b>Impacto 2 de 7</b>	
<b>Configuración impacto</b>	IMPACTOS CIENCIA Y TECNOLOGIA A CORTO PLAZO
<b>Descripción</b>	Formación de nuevo personal en investigación.
<b>Año medición</b>	2012
<b>Impacto 3 de 7</b>	
<b>Configuración impacto</b>	IMPACTOS CIENCIA Y TECNOLOGIA A MEDIANO PLAZO
<b>Descripción</b>	Generación de nuevos proyectos de investigación en esta línea de investigación.
<b>Año medición</b>	2012
<b>Impacto 4 de 7</b>	
<b>Configuración impacto</b>	IMPACTOS CIENCIA Y TECNOLOGIA A LARGO PLAZO
<b>Descripción</b>	Identificación de los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad cardiovascular en la menopausia. por medio de la realización de estudios adicionales y empoderamiento por parte de la comunidad médica de los resultados obtenidos.
<b>Año medición</b>	2013
<b>Impacto 5 de 7</b>	
<b>Configuración impacto</b>	IMPACTOS CIENCIA Y TECNOLOGIA A LARGO PLAZO
<b>Descripción</b>	Creación de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a reducir el riesgo

<b>IMPACTOS Y/O EFECTOS ESPERADOS(Total: 7)</b>	<a href="#"><u>Ir al menú</u></a>
	cardiovascular y optimización del manejo de pacientes postmenopausicas a través de la realización de estudios de intervención con bases fisiopatológicas establecidas.
<b>Año medición</b>	2013
<b>Impacto 6 de 7</b>	
<b>Configuración impacto</b>	IMPACTOS CIENCIA Y TECNOLOGIA A LARGO PLAZO
<b>Descripción</b>	Reducción de los costos asociados a pérdida de productividad y gastos en los servicios de salud debidos a la discapacidad y morbilidad de mujeres con ECV mediante la creación de programas de prevención cardiovascular con base en los resultados de los estudios realizados.
<b>Año medición</b>	2013
<b>Impacto 7 de 7</b>	
<b>Configuración impacto</b>	IMPACTOS CIENCIA Y TECNOLOGIA A LARGO PLAZO
<b>Descripción</b>	Modificación en percepción cultural de la Menopausia posterior a la divulgación de resultados de estudios científicos y empoderamiento por parte de la comunidad.
<b>Año medición</b>	2013

<b>TIPO PERSONAL (Total: 3)</b>	
<b>Rol en el Proyecto</b>	<b>Cantidad</b>
COINVESTIGADOR	8
INVESTIGADOR PRINCIPAL	1
ASESOR INTERNACIONAL	1

<b>PERSONAS (Total: 10)</b>	<a href="#"><u>Ir al menú</u></a>
<b>Entidad</b>	<a href="#"><u>Fundación Cardiovascular de Colombia</u></a>
<b>Rol en el proyecto</b>	INVESTIGADOR PRINCIPAL
<b>Primer apellido</b>	López
<b>Segundo apellido</b>	Jaramillo
<b>Nombres</b>	Patricio
<b>Género</b>	Masculino
<b>Fecha de nacimiento</b>	10/02/1953
<b>País</b>	ECUADOR
<b>Correo electrónico</b>	<a href="mailto:joselopez@fcv.org"><u>joselopez@fcv.org</u></a>
<b>Tipo de identificación</b>	CEDULA DE EXTRANJERIA

<b>PERSONAS (Total: 10)</b>	<a href="#">Ir al menú</a>
<b>Número</b>	1703591162
<b>Responsabilidades</b>	Coordinador General
<b>Dedicación horas semanales</b>	5
<b>Número de meses</b>	30

<b>Persona 2 de 10</b>	
<b>Entidad</b>	<a href="#">University of Alberta</a>
<b>Rol en el proyecto</b>	ASESOR INTERNACIONAL
<b>Primer apellido</b>	Davidge
<b>Nombres</b>	Sandra
<b>Género</b>	Femenino
<b>País</b>	CANADA
<b>Correo electrónico</b>	<a href="mailto:Sandra.davidge@ualberta.ca">Sandra.davidge@ualberta.ca</a>
<b>Responsabilidades</b>	Formulación del proyecto, asesoría en proceso de reclutamiento, análisis y discusión de resultados
<b>Dedicación horas semanales</b>	5
<b>Número de meses</b>	30

<b>Persona 3 de 10</b>	
<b>Entidad</b>	<a href="#">Fundación Cardiovascular de Colombia</a>
<b>Rol en el proyecto</b>	COINVESTIGADOR
<b>Primer apellido</b>	Riaño
<b>Segundo apellido</b>	Medina
<b>Nombres</b>	Carlos Eduardo
<b>Género</b>	Masculino
<b>Fecha de nacimiento</b>	02/08/1968
<b>País</b>	COLOMBIA
<b>Correo electrónico</b>	<a href="mailto:carlosriano@fcv.org">carlosriano@fcv.org</a>
<b>Tipo de identificación</b>	CEDULA DE CIUDADANIA
<b>Número</b>	80414695
<b>Responsabilidades</b>	Valoración de los pacientes, análisis y discusión de los resultados
<b>Dedicación horas semanales</b>	5
<b>Número de meses</b>	30

<b>Persona 4 de 10</b>	
<b>Entidad</b>	<u>Universidad de Santander</u>
<b>Rol en el proyecto</b>	COINVESTIGADOR
<b>Primer apellido</b>	Silva
<b>Segundo apellido</b>	Pérez
<b>Nombres</b>	Pedro Ignacio
<b>Género</b>	Masculino
<b>Fecha de nacimiento</b>	05/03/1954
<b>País</b>	COLOMBIA
<b>Correo electrónico</b>	<u>pe.silva2006@gmail.com</u>
<b>Tipo de identificación</b>	CEDULA DE CIUDADANIA
<b>Número</b>	13829998
<b>Responsabilidades</b>	Valoración de las pacientes, análisis y discusión de los resultados
<b>Dedicación horas semanales</b>	10
<b>Número de meses</b>	30

<b>Persona 5 de 10</b>	
<b>Entidad</b>	<u>Universidad de Montreal</u>
<b>Rol en el proyecto</b>	COINVESTIGADOR
<b>Primer apellido</b>	Arenas
<b>Nombres</b>	Iván Augusto
<b>Género</b>	Masculino
<b>Fecha de nacimiento</b>	01/01/1900
<b>País</b>	COLOMBIA
<b>Correo electrónico</b>	<u>ivan.augusto.arenas@umontreal.ca</u>
<b>Tipo de identificación</b>	CEDULA DE CIUDADANIA
<b>Número</b>	91487995
<b>Responsabilidades</b>	Formulación del proyecto, asesoramiento pruebas de laboratorio, análisis y discusión de resultados
<b>Dedicación horas semanales</b>	10
<b>Número de meses</b>	30

<b>Persona 6 de 10</b>	
<b>Entidad</b>	<u>Fundación Cardiovascular de Colombia</u>
<b>Rol en el proyecto</b>	COINVESTIGADOR
<b>Primer apellido</b>	Por definir
<b>Nombres</b>	MD asistente de Investigación
<b>Género</b>	Masculino
<b>Fecha de nacimiento</b>	01/01/1900
<b>País</b>	COLOMBIA
<b>Correo electrónico</b>	<u>proyectos_investigacion@fcv.org</u>
<b>Tipo de identificación</b>	CEDULA DE CIUDADANIA
<b>Número</b>	000004
<b>Responsabilidades</b>	Valoración de las pacientes, análisis y discusión de resultados
<b>Dedicación horas semanales</b>	5
<b>Número de meses</b>	22

<b>Persona 7 de 10</b>	
<b>Entidad</b>	<u>Fundación Cardiovascular de Colombia</u>
<b>Rol en el proyecto</b>	COINVESTIGADOR
<b>Primer apellido</b>	Por definir
<b>Nombres</b>	Epidemiólogo
<b>Género</b>	Masculino
<b>Fecha de nacimiento</b>	01/01/1900
<b>País</b>	COLOMBIA
<b>Correo electrónico</b>	<u>proyectos_investigacion@fcv.org</u>
<b>Tipo de identificación</b>	CEDULA DE CIUDADANIA
<b>Número</b>	000002
<b>Responsabilidades</b>	Valoración de las pacientes, análisis y discusión de resultados
<b>Dedicación horas semanales</b>	10
<b>Número de meses</b>	22

<b>Persona 8 de 10</b>	
<b>Entidad</b>	<u>Fundacion Cardiovascular de Colombia</u>
<b>Rol en el proyecto</b>	COINVESTIGADOR
<b>Primer apellido</b>	Por definir (2)

Persona 8 de 10	
<b>Nombres</b>	MD asistente de Investigación
<b>Género</b>	Femenino
<b>Fecha de nacimiento</b>	01/01/1900
<b>País</b>	COLOMBIA
<b>Correo electrónico</b>	<a href="mailto:proyectos_investigacion@fcv.org">proyectos_investigacion@fcv.org</a>
<b>Tipo de identificación</b>	CEDULA DE CIUDADANIA
<b>Número</b>	000006
<b>Responsabilidades</b>	Valoración de los pacientes, digitación de la base de datos, análisis y discusión de resultados
<b>Dedicación horas semanales</b>	24
<b>Número de meses</b>	30

Persona 9 de 10	
<b>Entidad</b>	<a href="#">Fundación Cardiovascular de Colombia</a>
<b>Rol en el proyecto</b>	COINVESTIGADOR
<b>Primer apellido</b>	García
<b>Segundo apellido</b>	Gómez
<b>Nombres</b>	Ronald
<b>Género</b>	Masculino
<b>Fecha de nacimiento</b>	06/04/1979
<b>País</b>	COLOMBIA
<b>Correo electrónico</b>	<a href="mailto:ronaldgarcia@fcv.org">ronaldgarcia@fcv.org</a>
<b>Tipo de identificación</b>	CEDULA DE CIUDADANIA
<b>Número</b>	13719872
<b>Responsabilidades</b>	Formulación del proyecto, valoración de pacientes, análisis y discusión de resultados
<b>Dedicación horas semanales</b>	5
<b>Número de meses</b>	30

Persona 10 de 10	
<b>Entidad</b>	<a href="#">Fundación Cardiovascular de Colombia</a>
<b>Rol en el proyecto</b>	COINVESTIGADOR
<b>Primer apellido</b>	Por definir
<b>Nombres</b>	Enfermera Coordinadora
<b>Género</b>	Femenino

Persona 10 de 10	
Fecha de nacimiento	01/01/1900
País	COLOMBIA
Correo electrónico	<a href="mailto:proyectos_investigacion@fcv.org">proyectos_investigacion@fcv.org</a>
Tipo de identificación	CEDULA DE CIUDADANIA
Número	0000007
Responsabilidades	Coordinación de enfermería, logística, almacenamiento de muestras, citas de los pacientes, digitación de la base, análisis y discusión de los resultados.
Dedicación horas semanales	24
Número de meses	30

COBERTURA(2)	
Nombre	Porcentaje de cobertura
SANTANDER	70
INTERNACIONAL	30

PRESUPUESTO GLOBAL (TOTAL:10)				
RUBROS	FINANCIADO	CONTRAPARTIDA		TOTAL
		EJECUTORA (S)	OTRAS	
ADMINISTRACION	19.710.040	0	0	19.710.040
BIBLIOGRAFIA	4.000.000	0	0	4.000.000
DESCRIPCION DE EQUIPOS	4.250.000	4.200.000	0	8.450.000
MATERIALES	4.750.000	0	0	4.750.000
PERSONAL CIENTIFICO	75.155.404	66.122.954	102.711.172	243.989.530
PUBLICACIONES Y PATENTES	6.800.000	0	0	6.800.000
SALIDAS DE CAMPO	1.500.000	0	0	1.500.000
SGUIMIENTO Y EVALUACION	3.942.008	0	0	3.942.008
SERVICIOS TECNICOS	93.545.000	0	0	93.545.000
VIAJES	6.600.000	0	0	6.600.000
<b>TOTALES</b>	<b>220.252.452</b>	<b>70.322.954</b>	<b>102.711.172</b>	<b>393.286.578</b>

RESUMEN POR RUBROS (TOTAL: 10)							
RUBROS	FINANCIACION	%	ESPECIE	%	EFFECTIVO	%	TOTAL
ADMINISTRACION	19.710.040	100	0	0	0	0	19.710.040
BIBLIOGRAFIA	4.000.000	100	0	0	0	0	4.000.000
DESCRIPCION DE EQUIPOS	4.250.000	50.3	4.200.000	49.7	0	0	8.450.000
MATERIALES	4.750.000	100	0	0	0	0	4.750.000
PERSONAL CIENTIFICO	75.155.404	3.8	0	0	168.834.126	69.2	243.989.530
PUBLICACIONES Y PATENTES	6.800.000	100	0	0	0	0	6.800.000
SALIDAS DE CAMPO	1.500.000	100	0	0	0	0	1.500.000
SEGUIMIENTO Y EVALUACION	3.942.008	100	0	0	0	0	3.942.000
SERVICIOS TECNICOS	93.545.000	100	0	0	0	0	93.545.000
VIAJES	6.600.000	100	0	0	0	0	6.600.000
<b>TOTALES</b>	<b>220.252.452</b>	<b>56.00</b>	<b>4.200.000</b>	<b>49.7</b>	<b>168.834.126</b>	<b>42.93</b>	<b>393.286.578</b>

PRESUPUESTO GLOBAL (TOTAL: 4 ENTIDADES)				
ENTIDAD	FINANCIADO	CONTRAPARTIDA ESPECIE	CONTRAPARTIDA DINERO	TOTAL
UNIVERSIDAD DE SANTANDER	8.650.000	0	41.778.750	50.428.750
UNIVERSITY AO ALBERTA	0	0	20.310.807	20.310.807
UNIVERSIDAD DE MONTEREAL	6.600.000	0	40.621.615	47.221.615
FUNDACION CARDIOVASCULAR DE COLOMBIA	205.002.452	4.200.000	66.122.954	275.325.406
<b>TOTAL</b>	<b>220.252.452</b>	<b>4.200.000</b>	<b>168.834.126</b>	<b>393.286.578</b>

PRESUPUESTO GLOBAL POR AÑO (Total: 10 rubros)					<a href="#">Ir al menú</a>
RUBRO	FINANCIADO	AÑO 1	AÑO 2	AÑO 3	TOTAL
ADMINISTRACION	19.710.040	6.570.014	6.570.013	6.570.013	19.710.040
BIBLIOGRAFIA	4.000.000	2.000.000	2.000.000	0	4.000.000
DESCRIPCION EQUIPOS	8.450.000	5.650.000	1.800.000	1.000.000	8.450.000
MATERIALES	4.750.000	2.750.000	1.000.000	1.000.000	4.750.000
PERSONAL CIENTIFICO	243.989.530	76.329.843	125.744.765	41.914.922	243.989.530
PUBLICACIONES Y PATENTES	6.800.000	0	0	6.800.000	6.800.000
SALIDAS DE CAMPO	1.500.000	600.000	600.000	300.000	1.500.000
SEGUIMIENTO Y EVALUACION	3.942.008	1.314.003	1.314.001	1.314.004	3.942.008
SERVICIOS TECNICOS	93.545.000	46.772.500	46.772.500	0	93.545.000
VIAJES	6.000.000	0	6.600.000	0	6.600.000
<b>TOTALES</b>	<b>393.286.578</b>	<b>141.986.360</b>	<b>192.401.279</b>	<b>58.898.939</b>	<b>393.286.578</b>

PRESUPUESTO POR ENTIDAD (Total:4)									
Entidad 1 de 4 Universidad de Santander									
Rubro	Descripción	Entidad Financiera	Financiado	%	Contrapartida				Total
					Especie	%	Dinero	%	
BIBLIOGRAFIA	Bibliografía necesaria durante la realización del proyecto	COLCIENCIAS	3.000.000	100	0	0	0	0	3.000.000
DESCRIPCION DE EQUIPOS	Computador de escritorio	COLCIENCIAS	3.500.000	100	0	0	0	0	3.500.000
PERSONAL CIENTIFICO	Pedro Ignacio	COLCIENCIAS	0	0	0	0	41.778.750	100	41.778.750
PUBLICACIONES Y PATENTES	Presentación de congreso nacional	COLCIENCIAS	2.150.000	100	0	0	0	0	2.150.000
<b>TOTALES</b>			<b>8.650.000</b>	<b>17.2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>41.778.750</b>	<b>82.8</b>	<b>50.428.750</b>

Entidad 2 de 4 University of Alberta									
Rubro	Descripción	Entidad Financiera	Financiado	%	Contrapartida				Total
					Especie	%	Dinero	%	
PERSONAL CIENTIFICO	Sandra	COLCIENCIAS	0	0	0	0	20.310.807	100	20.310.807
<b>TOTALES</b>			0	0	0	0	20.310.807	100	20.310.807

Entidad 3 de 4 Universidad de Montreal									
Rubro	Descripción	Entidad Financiera	Financiado	%	Contrapartida				Total
					Especie	%	Dinero	%	
PERSONAL CIENTIFICO	Ivan Augusto	COLCIENCIAS	40.621.615	100	0	0	40.621.615	0	40.621.615
VIAJES	Viaje Montreal – Bogota Bucaramanga – ida y vuelta	COLCIENCIAS	6.600.000	100	0	0	0	0	6.600.000
<b>TOTALES</b>			6.600.000	14	0	0	40.621.615	86	47.221.615

Entidad 4 de 4 Fundación Cardiovascular de Colombia									
Rubro	Descripción	Entidad Financiera	Financiado	%	Contrapartida				Total
					Especie	%	Dinero	%	
<b>ADMINISTRACION</b>	Gastos de Administración del Proyecto	COLCIENCIAS	0	0	19.710.040	100	0	0	19.710.040
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	Bibliografía necesaria durante la realización del proyecto	COLCIENCIAS	1.000.000	100	0	0	0	0	1.000.000
<b>DESCRIPCION DE EQUIPOS</b>	Uso de consultorio medico y computador	COLCIENCIAS	0	0	4.200.000	100	0	0	4.200.000
<b>DESCRIPCION DE EQUIPOS</b>	Impresora a Color	COLCIENCIAS	750.000	100	0	0	0	0	750.000
<b>MATERIALES</b>	Bascula, Metro y cinta métrica	COLCIENCIAS	750.000	100	0	0	0	0	750.000
<b>MATERIALES</b>	Fotocopiadora	COLCIENCIAS	1.000.000	100	0	0	0	0	1.000.000
<b>MATERIALES</b>	Útiles de papelería	COLCIENCIAS	3.000.000	100	0	0	0	0	3.000.000
<b>PERSONAL CIENTIFICO</b>	Enfermera Coordinadora	COLCIENCIAS	32.500.000	100	0	0	0	0	32.500.000
<b>PERSONAL CIENTIFICO</b>	Ronald	COLCIENCIAS	10.155.404	50	0	0	10.155.040	50	20.310.808
<b>PERSONAL CIENTIFICO</b>	MD asistente de investigación	COLCIENCIAS	0	0	0	0	7.846.561	100	7.846.561
<b>PERSONAL CIENTIFICO</b>	Epidemiólogo	COLCIENCIAS	0	0	0	0	7.499.375	100	7.499.375
<b>PERSONAL CIENTIFICO</b>	MD asistente de investigación	COLCIENCIAS	32.500.000	100	0	0	0	0	32.500.000
<b>PERSONAL CIENTIFICO</b>	Carlos Eduardo	COLCIENCIAS	0	0	0	0	20.310.807	100	20.310.807

Entidad 4 de 4 Fundación Cardiovascular de Colombia									
Rubro	Descripción	Entidad Financiera	Financiado	%	Contrapartida				Total
					Especie	%	Dinero	%	
<b>PERSONAL CIENTIFICO</b>	Patricio	COLCIENCIAS	0	0	0	0	20.310.807	100	20.310.807
<b>PUBLICACIONES Y PATENTES</b>	Presentación en congreso internacional	COLCIENCIAS	4.650.000	100	0	0	0	0	4.650.000
<b>SALIDAS DE CAMPO</b>	Desplazamiento de los pacientes para la toma de muestras	COLCIENCIAS	1.500.000	100	0	0	0	0	1.500.000
<b>SEGUIMIENTO Y EVALUACION</b>	Gastos de Seguimiento y evaluación del proyecto	COLCIENCIAS	3.942.008	100	0	0	0	0	3.942.008
<b>SERVICIOS TECNICOS</b>	Estrógenos conjugados (Cajas con medicamento activo o placebo	COLCIENCIAS	9.000.000	100	0	0	0	0	9.000.000
<b>SERVICIOS TECNICOS</b>	Insulina	COLCIENCIAS	4.800.000	100	0	0	0	0	4.800.000
<b>SERVICIOS TECNICOS</b>	MMP-2, MMP-9 (150)	COLCIENCIAS	9.000.000	100	0	0	0	0	9.000.000
<b>SERVICIOS TECNICOS</b>	sICAM-1, VCAM (150)	COLCIENCIAS	9.000.000	100	0	0	0	0	9.000.000
<b>SERVICIOS TECNICOS</b>	TNF alfa (150)	COLCIENCIAS	10.500.000	100	0	0	0	0	10.500.000
<b>SERVICIOS TECNICOS</b>	Determinación de nitritos y nitratos	COLCIENCIAS	30.000.000	100	0	0	0	0	30.000.000
<b>SERVICIOS TECNICOS</b>	Vasodilatación medida por flujo (150)	COLCIENCIAS	17.010.000	100	0	0	0	0	17.010.000
<b>SERVICIOS</b>	FSH (50)	COLCIENCIAS	2.500.000	100	0	0	0	0	2.500.000

Entidad 4 de 4 Fundación Cardiovascular de Colombia									
Rubro	Descripción	Entidad Financiera	Financiado	%	Contrapartida				Total
					Especie	%	Dinero	%	
<b>TECNICOS</b>									
<b>SERVICIOS TECNICOS</b>	Creatinina	COLCIENCIAS	335.000	100	0	0	0	0	335.000
<b>SERVICIOS TECNICOS</b>	Perfil Lipídico	COLCIENCIAS	1.000.000	100	0	0	0	0	1.000.000
<b>SERVICIOS TECNICOS</b>	Glicemia basal (50)	COLCIENCIAS	400.000	100	0	0	0	0	400.000
<b>Totales</b>			<b>205.002.452</b>	<b>74.5</b>	<b>4.200.000</b>	<b>1.5</b>	<b>66.122.954</b>	<b>24</b>	<b>275.325.406</b>

PRESUPUESTO DETALLADO (total:10)								
Cuadro 1 de 10 DESCRIPCION DE EQUIPOS								
Descripción	Justificación	Cantidad	Valor Unitario	Entidad	Financiado	Contrapartida		Total
						Especie	Dinero	
<b>Computador de Escritorio</b>	Tabulación y análisis de resultados	1	3.500.000	Universidad de Santander	3.500.000	3.500.000	0	3.500.000
<b>Uso del consultorio medio y computador</b>	Valoración de las pacientes, registro de citas y seguimiento	1	4.200.000	Fundación Cardiovascular de Colombia	0	4.200.000	0	4.200.000
<b>Impresora a color</b>	Impresión folletos informativos	1	750.000	Fundación Cardiovascular de Colombia	750.000	0	0	750.000
<b>Totales</b>					<b>4.250.000</b>	<b>4.200.000</b>	<b>0</b>	<b>8.450.000</b>

Cuadro 2 de 10 PERSONAL CIENTIFICO								
Descripción	Función en el proyecto	Tipo de Vinculación	Horas Semana	Entidad	Financiado	Contrapartida		Total
						Especie	Dinero	
<b>Pedro Ignacio Silva</b>	Valoración de las pacientes, análisis y discusión de los resultados	EN PLANTA	10	Universidad de Santander	0	0	41.778.750	41.778.750
<b>Sandra Davidge</b>	Formulación del proyecto, asesoría en proceso de reclutamiento, análisis y discusión de resultados	EN PLANTA	5	University of Alberta	0	0	40.621.615	40.621.615
<b>Ivan Augusto Arenas</b>	Formulación del proyecto, asesoramiento pruebas de laboratorio, análisis y discusión de resultados	EN PLANTA	10	Universidad de Montreal	0	0	40.621.615	40.621.615
<b>Enfermera Coordinadora Por definir</b>	Coordinación de enfermería, logística, almacenamiento de muestras, citas de los pacientes, digitación de la base, análisis y discusión de los resultados.	POR CONTRATO	24	Fundación Cardiovascular de Colombia	32.500.000	0	0	32.500.000
<b>Ronald García</b>	Formulación del proyecto, valoración pacientes, análisis y discusión de resultados	EN PLANTA	5	Fundación Cardiovascular de Colombia	10.155.404	0	10.155.404	20.310.808
<b>MD asistente de Investigación</b>	Valoración de los pacientes, digitación de la base de datos, análisis y discusión de	POR CONTRATO	24	Fundación Cardiovascular de Colombia	0	0	7.846.561	7.846.561

Cuadro 2 de 10 PERSONAL CIENTIFICO								
Descripción	Función en el proyecto	Tipo de	Horas	Entidad	Financiado	Contrapartida		Total
Por definir (2)	resultados							
<b>Epidemiólogo Por definir</b>	Valoración de las pacientes, análisis y discusión de los resultados	POR CONTRATO	10	Fundación Cardiovascular de Colombia	0	0	7.499.375.	7.499.375
<b>MD asistente de Investigación Por definir</b>	Valoración de las pacientes, análisis y discusión de resultados	POR CONTRATO	5		32.500.000	0	0	32.500.000
<b>Carlos Eduardo Riaño</b>	Valoración de los pacientes, análisis y discusión de los resultados	EN PLANTA	5	Fundación Cardiovascular de Colombia	0	0	20.310.807	20.310.807
<b>Patricio López</b>	Coordinador General	EN PLANTA	5	Fundación Cardiovascular de Colombia	0	0	20.310.807	20.310.807
<b>Totales</b>					<b>75.155.404</b>	<b>0</b>	<b>168.834.126</b>	<b>243.989.530</b>

Cuadro 3 de 10 SALIDAS DE CAMPO								
Descripción	Justificación	Cantidad	Valor unitario	Entidad	Financiado	Contrapartida		Total
						Especie	Dinero	
<b>Desplazamiento de las pacientes para toma de muestras</b>	Asistencia en primera hora de la mañana para toma de muestras en ayunas	150	1.500.000	Fundación Cardiovascular de Colombia	1.500.000	0	0	1.500.000
<b>Totales</b>					<b>1.500.000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1.500.000</b>

Cuadro 4 de 10 MATERIALES

Descripción	Justificación	Entidad	Financiado	Contrapartida		Total
				Especie	Dinero	
<b>Bascula, metro y cinta métrica</b>	Toma de medidas antropométricas de los pacientes	Fundación Cardiovascular de Colombia	750.000	0	0	750.000
<b>Fotocopia</b>	Fotocopias de historia clínica, documentos de los pacientes	Fundación Cardiovascular de Colombia	1.000.000	0	0	1.000.000
<b>Útiles de papelería</b>	Necesarios para el desarrollo del proyecto	Fundación Cardiovascular de Colombia	3.000.000	0	0	3.000.000
<b>Totales</b>			<b>4.750.000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4.750.000</b>

Cuadro 6 de 10 BIBLIOGRAFIA

Descripción	Justificación	Entidad	Financiado	Contrapartida		Total
				Especie	Dinero	
<b>Bibliografía necesaria durante la realización del proyecto</b>	Fortalecimiento de grupos de investigación participantes	Universidad de Santander	3.000.000	0	0	3.000.000
<b>Bibliografía necesaria durante la realización del proyecto</b>	Fortalecimiento de grupos de investigación participantes	Fundación Cardiovascular de Colombia	1.000.000	0	0	1.000.000
<b>Totales</b>			<b>4.000.000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4.000.000</b>

<b>Cuadro 5 de 10 SERVICIOS TECNICOS</b>						
<b>Descripción</b>	<b>Justificación</b>	<b>Entidad</b>	<b>Financiado</b>	<b>Contrapartida</b>		<b>Total</b>
				<b>Especie</b>	<b>Dinero</b>	
<b>Estrógenos conjugados (Cajas con medicamento activo o placebo)</b>	adecuado almacenamiento de medicamentos	Fundación Cardiovascular de Colombia	9.000.000	0	0	9.000.000
<b>Insulina</b>	Pruebas del estudio	Fundación Cardiovascular de Colombia	4.800.000	0	0	4.800.000
<b>MMP-2, MMP-9 (150)</b>	Pruebas del estudio	Fundación Cardiovascular de Colombia	9.000.000	0	0	9.000.000
<b>sICAM-1, VCAM (150)</b>	Pruebas del estudio	Fundación Cardiovascular de Colombia	9.000.000	0	0	9.000.000
<b>TNF alfa (150)</b>	Pruebas del estudio	Fundación Cardiovascular de Colombia	10.500.000	0	0	10.500.000
<b>Determinación de nitritos y nitratos</b>	Pruebas del estudio	Fundación Cardiovascular de Colombia	30.000.000	0	0	30.000.000
<b>Vasodilatación mediada por flujo (150)</b>	Pruebas del estudio	Fundación Cardiovascular de Colombia	17.010.000	0	0	17.010.000
<b>FSH (50)</b>	Pruebas del estudio	Fundación Cardiovascular de	2.500.000	0	0	2.500.000

<b>Cuadro 5 de 10 SERVICIOS TECNICOS</b>						
<b>Descripción</b>	<b>Justificación</b>	<b>Entidad</b>	<b>Financiado</b>	<b>Contrapartida</b>		<b>Total</b>
		Colombia				
<b>Creatinina (50)</b>	Pruebas del estudio	Fundación Cardiovascular de Colombia	335.000	0	0	335.000
<b>Perfil lipídico</b>	Pruebas del estudio	Fundación Cardiovascular de Colombia	1.000.000	0	0	1.000.000
<b>Glicemia basal (50)</b>	Pruebas del estudio	Fundación Cardiovascular de Colombia	400.000	0	0	400.000
<b>Totales</b>			<b>93.545.000</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>93.545.000</b>

Cuadro 7 de 10 ADMINISTRACION					
Actividad	Entidad	Financiado	Contrapartida		Total
			Especie	Dinero	
Gastos de administración del proyecto	Fundación Cardiovascular de Colombia	19.710.040	0	0	19.710.040
<b>Totales</b>		19.710.040	0	0	19.710.040

Cuadro 8 de 10 PUBLICACIONES Y PATENTES					
Actividad	Entidad	Financiado	Contrapartida		Total
			Especie	Dinero	
Presentación en congreso nacional	Universidad de Santander	2.150.000	0	2.150.000	2.150.000
Presentación en congreso internacional	Fundación Cardiovascular de Colombia	4.650.000	0	0	4.650.000
<b>Totales</b>		6.800.000	0	0	6.800.000

Cuadro 9 de 10 Viajes								
Lugar – justificación	N° de días / N° personas	Pasaje por persona	Estadía por persona	Entidad	Financiado	Contrapartida		Total
						Especie	Dinero	
Viaje Montreal - Bogotá- Bucaramanga/ida y vuelta/ Participación co investigador en simposio local y participación en discusión de resultados	5/1	6.000.000	600.000	Universidad de Montreal	6.600.000	0	0	6.600.000
<b>Totales</b>					6.600.000	0	0	6.600.000

Actividad	Entidad	Financiado	Contrapartida		Total
			Especie	Dinero	
Gastos de seguimiento y evaluación del proyecto	Fundación Cardiovascular de Colombia	3.942.008	0	0	3.942.008
<b>Totales</b>		<b>3.942.008</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3.942.008</b>

## ANEXO 2. CARTA FUNDACION CARDIOVASCULAR



Floridablanca, Julio 8 del 2008

Doctor  
**PATRICIO LOPEZ JARAMILLO**  
Investigador Principal  
Ciudad

Respetado Doctor

El Comité de Ética en Investigación en reunión el día 8 de Julio de 2008 como consta en el acta 167, revisa, discute y aprueba el protocolo y consentimiento informado del proyecto **"PAPEL DEL TNF $\alpha$  EN LA FISIOPATOLOGIS DE LA DISFUNCION ENDOTELIAL EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS"**.

Atentamente,



**JESÚS HERNAN VILLA-ROEL**  
Presidente (E)  
Comité de Ética en Investigaciones

## ANEXO 3. CARTA COMITÉ ETICA FUNDACION CARDIOVASCULAR



Floridablanca, 18 de Septiembre de 2012

Doctores:  
**FREDI ALEXANDER DÍAZ**  
MD. PhD Epidemiología  
**MARTHA LILIANA HIJUELOS**  
Estudiante Maestría de Epidemiología

REF. "EFECTO DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL TRANSDÉRMICA SOBRE EL PERFIL METABOLICO Y LA PRESIÓN ARTERIAL EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS HISTERECTOMIZADAS."

Apreciados Drs.:

Para su información y fines pertinentes le estamos transcribiendo la parte correspondiente al acta N° 307 de fecha 17 de Septiembre de 2012:

"El Arq. Hernán Villa-Roel informa sobre la solicitud elevada por la estudiante en Maestría de Epidemiología Martha Liliana Hijuelos Cárdenas y el Dr. Freddy Alexander Díaz Quijano en su calidad de Director del trabajo de grado de la referencia requerido para optar el título de magister en epidemiología de la Universidad Industrial de Santander. El trabajo presentado para su evaluación por el Dr. Ronald García Gómez, Investigador Principal del proyecto: "PAPEL DEL TNF-ALFA EN LA FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS" es evaluado y aprobado, dado que se trata de una extensión de este estudio realizado en la Fundación Cardiovascular de Colombia. Del protocolo resumen presentado por la estudiante se deduce que no se efectuarán pruebas o intervenciones adicionales y que por lo tanto no implicarán riesgo adicional a los participantes, además de asegurar la confidencialidad de la información en su integridad. Se deja constancia que la investigadora previamente había sido incorporada en el proyecto macro como estudiante en maestría, en el cumplimiento de los productos comprometidos con Colciencias en relación a los aportes a la educación. Los resultados del trabajo y su informe final deberán ser presentados a su terminación al CEI para su conocimiento y fines pertinentes.

Solicitado y sometido a consideración por los Drs. Fredi Díaz (Director) y Martha Liliana Hijuelos (Estudiante en Epidemiología). Fecha 02 de Agosto de 2012. Presentado por el Sr. Hernán Villa-Roel Ramírez."

A la reunión asistieron:

- **Dr. Angel Maria Chaves Neira: Miembro versado, Médico Cardiólogo, Presidente.**
- **Dra. Maria Alexandra Pérez Sotelo: Miembro versado, Médica Cirujana, Especialista en Pediatría y Oncología.**
- **Dr. Anderson Bermon Angarita: Miembro versado, Médico Cirujano, Especialista en**

---

NIT: 890212568-0

Instituto del Corazón Floridablanca: Calle 155A No 23-58 Urbanización El Bosque - PBX: (7)639 9292 - (7)639 6767 Floridablanca - Santander

Instituto del Corazón Santa Marta: Carrera 4a No 26A-71 PBX: (5)431 6485 - Santa Marta

Sede FCV Bogotá: Carrera 14 No 98-73 Of. 503 - PBX: (1)636 4676 - (1)522 0128 - Bogotá D.C.

Centro Tecnológico Empresarial: Carrera 5a No 6-33 PBX: (7)679 6470 - Floridablanca - Santander

[www.fcv.org](http://www.fcv.org)



**Epidemiología.**

- **María Cristina Villamizar Villamil: Miembro versado, Enfermera Jefe y Sonografista**

**Cardíaca.**

- **Hernán Villa-Roel Ramírez: Miembro no versado, Arquitecto.**
- **Sra. Clara Barreto: Miembro no versado, Ingeniera Industrial.**
- **Sr. Pedro Jiménez: Miembro no versado, Representante de la Comunidad.**

Datos Generales de Identificación del Comité Institucional de Ética en Investigación – CEI:

- Centro Avalado: **Fundación Cardiovascular de Colombia – FCV.**
- Nombre completo del Comité: **Comité de Ética en Investigación – CEI**
- Dirección: Carrera 5ª # 6-33
- Ciudad: Floridablanca-Santander, Colombia.
- Teléfono: PBX: 6796470 Ext. 4320
- Fax: 6796480
- Número de miembros del CEI: Nueve (9).
- Número de miembros para que haya quórum: Cinco (5).



**ÁNGEL MARÍA CHÁVES NEIRA, M.D.**  
Presidente Comité de Ética en Investigación  
Fundación Cardiovascular de Colombia

---

NIT: 890212568-0

Instituto del Corazón Floridablanca: Calle 155A No 23-58 Urbanización El Bosque - PBX: (7)639 9292 - (7)639 6767 Floridablanca - Santander

Instituto del Corazón Santa Marta: Carrera 4a No 26A-71 PBX: (5)431 6485 - Santa Marta

Sede FCV Bogotá: Carrera 14 No 98-73 Of. 503 - PBX: (1)636 4676 - (1)522 0128 - Bogotá D.C.

Centro Tecnológico Empresarial: Carrera 5a No 6-33 PBX: (7)679 6470 - Floridablanca - Santander

[www.fcv.org](http://www.fcv.org)

## ANEXO 4. CARTA COMITÉ ÉTICA UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER

Bucaramanga, 16 de Agosto de 2012.



Estudiante  
**MARTHA LILIANA HIJUELOS CÁRDENAS**  
Maestría en Epidemiología  
Departamento de Salud Pública  
Facultad de Salud  
UIS/Presente

Cordial saludo:

Después de evaluado y aprobado el proyecto: "Efecto de la terapia de remplazo hormonal transdérmica sobre el perfil metabólico en mujeres post menopáusicas histerectomizadas.", en sus aspectos técnico-científicos por el Comité Asesor de la Maestría en Epidemiología y el Comité de Ética para la Investigación Científica, este ha quedado inscrito en esta oficina bajo el código: **EPI2019**.

Deseándole éxitos en el desarrollo del proyecto.

Atentamente,

  
MYRIAM OROSTEGUI ARENAS  
Directora de Investigación y Extensión  
Facultad de Salud - UIS

Copia: Dra. Mary Lupe Angulo, Directora Dpto. Salud Pública.  
Dra. Myriam Ruiz Rodríguez, Coordinadora Maestría en Epidemiología.  
Dr. Fredy Alexander Díaz Quijano, Director del Trabajo de Grado.

Dennis

DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN Y EXTENSIÓN FACULTAD DE SALUD

E-mail: [diefsalud@uis.edu.co](mailto:diefsalud@uis.edu.co)



le fue extraído el útero por su condición médica y además se le realizará un examen médico completo y se revisaran exámenes previos realizados por su ginecólogo(a) antes de tomar cualquier medicación en este estudio. Cada mes después de iniciado el tratamiento deberá asistir a una visita a la Fundación Cardiovascular para verificar su estado de salud, la existencia de efectos adversos del medicamento y la asignación del medicamento correspondiente.

Favor lea detallada y cuidadosamente la explicación que de cada una de las pruebas que se exponen a continuación:

#### **PROCEDIMIENTOS Y RIESGOS**

Durante el estudio se le realizará un cuestionario acerca de su salud, calidad de vida, consumo de medicamentos, examen físico completo y será valorado por un médico. Se le realizarán las siguientes pruebas:

##### **Pruebas de Sangre**

Al finalizar cada fase de tratamiento de 8 semanas se realizara la punción de la vena antecubital en el brazo derecho, con el fin de recoger una muestra de sangre de 20 ml (dos cucharadas) aproximadamente, para determinar los niveles de sustancias inflamatorias (TNF Alfa, ICAM-1, VCAM, MMP-2 y MMP-9, nitritos/nitratos, insulina, leptina y adiponectina). Las tomas de muestra serán realizadas por una auxiliar de laboratorio especialmente entrenada para tal fin; este procedimiento puede causar algo de dolor, dentro de las complicaciones comunes esta la formación de pequeños morados.

##### **Prueba de función vascular (Vasodilatación mediada por flujo)**

En una camilla adecuada se le colocará un brazalete de tomar la presión en el brazo contrario al que se realice la toma de muestra sanguínea. El brazalete se inflará para evitar el flujo desangre por 5 minutos, lo cual puede ocasionar alguna molestia pasajera y pequeños morados. Durante la prueba se realizara una ecografía de la arteria del brazo con una duración de 20 minutos. Este examen se realizará "dos veces" a lo largo del estudio.

#### **CONSIDERACIONES ESPECIALES**

Toda la información generada por este estudio (incluyendo los resultados de los exámenes) será únicamente usada con fines investigativos relacionados con el objetivo del estudio. Usted recibirá copia de los resultados de cada uno de las pruebas realizadas. Usted no recibirá ninguna retribución económica por participar en este estudio. La participación en este estudio no representa ningún gasto adicional para usted. Los exámenes especiales que se tomarán serán cubiertos con fondos del proyecto de investigación.

Si usted se enferma o sufre alguna lesión como consecuencia directa de las pruebas y exámenes que se le realizan en el estudio, la Fundación Cardiovascular de Colombia pagará los costos razonables del tratamiento médico en la medida en que éstos no sean cubiertos por su seguro médico u hospitalario, por terceros, o por un programa gubernamental que proporcione cobertura. No se dispone de otra forma de compensación. Las pruebas y exámenes incluidos en este proyecto se consideran de riesgo mínimo según la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de la República de Colombia.

Versión 3, 26 de Octubre de 2010

FUNDACIÓN CARDIOVASCULAR  
DE COLOMBIA  
COMITE DE ÉTICA EN INVESTIGACION  
VERSION APROBADA  
04 NOV 2010 *clae*  
FECHA

### CONFIDENCIALIDAD DE LOS REGISTROS

Los nombres de todas las personas que se encuentran participando en este estudio se mantendrán en estricta reserva. Los resultados del estudio podrán ser publicados en diferentes revistas médicas sin revelar su nombre. Usted es libre de retirarse de este estudio en cualquier momento si lo desea, lo cual no repercutirá en su cuidado médico. De igual forma el investigador podrá tomar la decisión de retirarlo del estudio si lo considera conveniente o si contribuye a beneficio en su salud.

Los miembros del grupo investigador están en disposición de brindarle ahora y en el futuro cualquier información o pregunta que le surja acerca del estudio y los procedimientos. Si tiene alguna duda puede contactar al "Dr. Ronald Gerardo Garcia al teléfono 6399292 Ext. 345." o a Nestor Fernando Naranjo Enfermero Coordinador del proyecto al teléfono 6399292 ext 344 o 930. Si tiene alguna duda sobre sus derechos como paciente de investigación puede comunicarse con el Comité de Ética en la Fundación Cardiovascular de Colombia, teléfono 6399292 ext. 213.

### PARTICIPANTE

He leído, comprendido y recibido copia del presente consentimiento informado y consiento en participar en este estudio.

Nombre \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_  
Cédula N° \_\_\_\_\_ De: \_\_\_\_\_  
Ciudad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_

### TESTIGOS

1) Nombre: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_  
Fecha: \_\_\_\_\_  
Parentesco con el participante: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

2) Nombre: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_  
Fecha: \_\_\_\_\_  
Parentesco con el participante: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

### INVESTIGADOR QUE BRINDA EL CONSENTIMIENTO

Nombre: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_  
Ciudad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Versión 3, 26 de Octubre de 2010

FUNDACION CARDIOVASCULAR  
DE COLOMBIA  
COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION  
VERSION APROBADA  
04 NOV 2010  
FECHA