



ORIGINAL

Efectos del estradiol-drospirenona o estradiol-trimegestona sobre los lípidos y lipoproteínas en menopáusicas

E. Puerta^a, J. Oberto^a, M. Guerra^b, E. Reyna^{b,*}, J. Mejía^b, N. Reyna^b,
D. Torres^b y J. Santos^b

^a Consulta de Ginecología, Hospital Nuestra Señora de Chiquinquirá, Maracaibo, Venezuela

^b Consulta de Menopausia y Ginecología, Hospital Central Dr. Urquinaona, Maracaibo, Venezuela

Recibido el 29 de enero de 2009; aceptado el 23 de febrero de 2009

Disponible en Internet el 27 de septiembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Estradiol;
Drospirenona;
Trimegestona;
Menopausia

Resumen

Objetivo: Comparar los efectos del estradiol-drospirenona o estradiol-trimegestona sobre los lípidos y lipoproteínas en menopáusicas.

Material y métodos: Se seleccionaron 66 menopáusicas que fueron tratadas con estradiol-drospirenona (grupo A) o estradiol-trimegestona (grupo B) como terapia hormonal de reemplazo después de 6 meses de tratamiento. Se midieron las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad, lipoproteínas de alta densidad y lipoproteína (a) (Lp[a]).

Resultados: Se produjo una reducción significativa en las concentraciones de colesterol, luego de 6 meses de tratamiento ($p < 0,05$). En las pacientes tratadas con estradiol-drospirenona se observó un ligero aumento de las concentraciones de triglicéridos luego del tratamiento, mientras que las pacientes tratadas con estradiol-trimegestona presentaron una disminución significativa en las concentraciones luego de 6 meses de tratamiento ($p < 0,05$). En cuanto a las concentraciones de Lp(a), el grupo de pacientes tratadas con estradiol-drospirenona presentaron un ligero aumento después del tratamiento, pero éste no fue significativo ($p = NS$).

Conclusión: La administración de estradiol-trimegestona produce modificaciones en el perfil lipídico, que se pueden considerar beneficiosas al compararlas con las producidas por el estradiol-drospirenona luego de 6 meses de uso.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: sippenbauch@gmail.com (E. Reyna).

KEYWORDS

Estradiol;
Drospirenone;
Trimegestone;
Menopause

Effects of estradiol-drospirenone or estradiol-trimegestone over lipids and lipoproteins in postmenopausal women**Abstract:**

Objective: To compare the effects of estradiol-drospirenone and estradiol-trimegestone on lipids and lipoproteins in postmenopausal women.

Materials and methods: Sixty-six patients who were treated with estradiol-drospirenone (group A) or estradiol-trimegestone (group B) as hormone replacement therapy for 6 months were selected. Serum cholesterol, triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol and lipoprotein(a) concentrations were measured.

Results: Cholesterol concentrations were significantly reduced after 6 months of treatment ($p < 0.05$). In patients treated with estradiol-drospirenone, triglyceride concentrations were slightly increased after treatment, while patients treated with estradiol-trimegestone showed a mild decrease in serum concentrations after 6 months of treatment ($p < 0.05$). Patients treated with estradiol-drospirenone showed a mild, non-significant increase in lipoprotein (a) concentrations after treatment ($p = NS$).

Conclusion: Administration of estradiol-trimegestone produced beneficial modifications in lipid profile when compared with those produced by estradiol-drospirenone after 6 months of treatment.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La terapia hormonal de reemplazo (THR) para el manejo de los síntomas menopáusicos generalmente consiste en la combinación de estrógenos y progestinas. El papel principal de los agentes progestacionales es contrarrestar la hiperplasia endometrial inducida por los estrógenos exógenos y el incremento concomitante en el riesgo de carcinoma endometrial. Los progestágenos confieren algunos beneficios adicionales, ya que mejoran los síntomas menopáusicos^{1,2} y son utilizados para tratar la amenorrea secundaria³. Sin embargo, los beneficios adicionales no son suficientes para indicar progestágenos en las menopáusicas no histerectomizadas.

No existe un tratamiento que sea totalmente inocuo y óptimo. Las terapias con estrógeno más progestina han demostrado eficiencia en el alivio de los síntomas menopáusicos, tanto a dosis estándar como, más recientemente, a dosis bajas. Sin embargo, debido a la propensión de las progestinas a una reacción cruzada con otros receptores de esteroides que afectan órganos no blanco, su uso puede producir efectos colaterales indeseables como depresión, irritabilidad, aumento de peso y retención de líquidos⁴. Se puede lograr un beneficio clínico significativo con progestinas más selectivas para protección endometrial, perfil de sangrado adecuado y efectos mínimos en otros sistemas corporales. Los efectos sobre el perfil lipídico varían debido a las diferentes características farmacológicas de los progestágenos usados⁵.

Aunque varias formulaciones de progestágenos están disponibles para la THR, los datos clínicos sugieren que tienen diferentes efectos fisiológicos, consecuencia de las estructuras químicas, potencia y dosis⁶. La mayor potencia androgénica de un progestágeno está asociada con efectos indeseables sobre el perfil lipídico, incremento potencial en el riesgo de enfermedad cardiovascular y desarrollo

de alteraciones dermatológicas, mientras que la actividad mineralocorticoide está relacionada con la retención de líquidos y aumento de peso⁶⁻⁸.

La drospirenona, una molécula derivada de la 17 alfa-espirolactona, tiene propiedades antimineralocorticoide y antiandrogénica^{9,10}. La actividad antimineralocorticoide de 3 mg de drospirenona es, aproximadamente, el equivalente a 25–30 mg de espirolactona. Tiene gran afinidad por los receptores fijadores de aldosterona, llevando a una reducción potencial de los efectos adversos, como la ganancia de peso y el aumento de la presión arterial^{7,11}. La drospirenona tiene un perfil de actividad más cercano al de la progesterona natural que cualquier otra progestina sintética^{9,11,12}.

La trimegestona, un progestágeno norpregnano, muestra una alta afinidad y potencia por los receptores de progesterona, sin afinidad por los receptores de estrógenos. Carece de actividad androgénica, glucocorticoide o mineralocorticoide¹³. La falta de actividad androgénica sugiere que la trimegestona puede ser un progestágeno útil y que no se opondría a los efectos favorables de los estrógenos sobre los lípidos¹⁴.

El objetivo de la investigación fue comparar los efectos del estradiol-drospirenona o estradiol-trimegestona sobre los lípidos y lipoproteínas en menopáusicas.

Material y métodos

Se seleccionaron menopáusicas que asistieron a las consultas de Ginecología y Menopausia del Hospital Nuestra Señora de Chiquinquirá y del Hospital Central Dr. Urquinaona y fueron asignadas al azar a uno de los dos grupos: grupo A: mujeres a quienes se les administró 1 mg de estradiol+0,5 mg de drospirenona, y grupo B: mujeres a las que se les administró 2 mg de estradiol+0,5 mg de trimegestona. Ambos

tratamientos fueron utilizados en forma diaria durante 6 meses. Los números para la asignación a cada grupo de tratamiento fueron generados con la ayuda de tablas de números al azar. Se usó un sistema de sobres sellados que contenían la ubicación en los grupos de tratamiento. Los sobres fueron abiertos al momento del inicio de la terapia hormonal. La investigación fue aprobada por el comité de ética e investigación de ambos hospitales.

Se incluyó a mujeres con menopausia natural de, por lo menos, 1 año de evolución, con concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH, *follicle-stimulating hormone*) superiores a 35 mUI/L y estradiol E₂ menor de 30 pg/ml. Se excluyó a todas las mujeres con antecedentes familiares o personales de hipersensibilidad al estradiol-drospirenona o al estradiol-trimegestona, que utilizaran cualquier medicamento que alterara la coagulación, fibrinólisis, metabolismo lipídico u óseo. Ninguna de las menopáusicas debía tener historia familiar o personal de alteraciones lipídicas o glucémicas.

Antes del inicio del estudio a todas las mujeres se les realizaron determinaciones de FSH y estradiol para confirmar el estado menopáusico. Las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), lipoproteínas de baja densidad (LDL-C) y lipoproteína (a) (Lp[a]) se determinaron antes del inicio del tratamiento y luego de seis meses del uso del tratamiento.

Después de un ayuno de 12 h se tomó una muestra de la vena antecubital con las mujeres en posición sentada. La muestra de suero se almacenó a -201 °C antes del ensayo. El colesterol total y los TG se midieron usando procesadores enzimáticos automáticos en un analizador de acceso al azar. Las HDL-C se determinaron después de precipitación selectiva usando manganeso-heparina posterior a la determinación enzimática de colesterol. Las LDL-C se calcularon usando la fórmula de Friedwald. Las concentraciones de Lp(a) se determinaron por duplicado usando una técnica inmunoabsorbente asociada a enzimas.

Los valores se expresaron como valores absolutos y relativos. Se utilizó la prueba t de Student para muestras no relacionadas para evaluar los cambios en las concentraciones séricas de colesterol, TG, Lp(a), HDL-C y LDL-C entre los grupos de tratamiento. También se utilizó la prueba t de Student para muestras relacionadas para comparar las concentraciones de lípidos y lipoproteínas antes y después del tratamiento entre los grupos. Se consideró p<0,05 como estadísticamente significativo.

Resultados

Se seleccionaron un total de 66 pacientes, de las cuales 33 fueron tratadas con estradiol-drospirenona (grupo A) y 33 con estradiol-trimegestona (grupo B); las características generales de las pacientes se muestran en la tabla 1. No se encontraron diferencias significativas en ambos grupos en las características generales (p=NS).

En la tabla 2 se muestran las concentraciones antes y después del tratamiento en los 2 grupos. No se encontraron diferencias significativas en las concentraciones plasmáticas iniciales de colesterol entre ambos grupos (p=NS). Se produjo una reducción significativa en las concentraciones de colesterol, luego de 6 meses de tratamiento. En las pacientes del grupo A, esta disminución fue del 7,9% y en las del grupo B fue del 17,1%; ambas disminuciones fueron estadísticamente significativas

Tabla 2 Concentraciones de lípidos y lipoproteínas antes y después del tratamiento

	Grupo A Estradiol+ drospirenona (n=33)	Grupo B Estradiol+ trimegestona (n=33)
Colesterol, mg/dl		
Inicial	189,5 ± 12,3	192,5 ± 16,5
6 meses	174,5 ± 14,3 ^{a,b}	159,4 ± 21,6 ^a
TG, mg/dl		
Inicial	122,6 ± 10,2	119,4 ± 8,1
6 meses	127,4 ± 8,6 ^b	107,3 ± 10,6 ^a
HDL, mg/dl		
Inicial	35,6 ± 11,1	36,3 ± 7,1
6 meses	40,1 ± 7,4	39,7 ± 6,9
LDL, mg/dl		
Inicial	125,6 ± 20,2	122,4 ± 16,1
6 meses	109,7 ± 11,1 ^a	104,8 ± 9,9 ^a
Lp(a) mg/dl		
Inicial	36,4 ± 7,1	36,3 ± 8,4
6 meses	38,6 ± 5,2 ^b	34,2 ± 6,9 ^a

HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); TG: triglicéridos.

^a p<0,05 comparado con los valores promedio iniciales.

^b p<0,05 comparado con el grupo estradiol-trimegestona.

Tabla 1 Características generales

	Grupo A Estradiol+drospirenona (n=33)	Grupo B Estradiol+trimegestona (n=33)	P
Edad, años	49,6 ± 6,1	48,6 ± 4,6	NS
Tiempo de la menopausia, años	1,5 ± 0,6	1,3 ± 0,2	NS
Índice de masa corporal, kg/m ²	25,4 ± 4,8	25,3 ± 5,3	NS
Presión arterial sistólica, mmHg	126,7 ± 6,5	124,8 ± 7,6	NS
Presión arterial diastólica, mmHg	86,2 ± 6,1	85,4 ± 5,7	NS
FSH, mUI/L	78,4 ± 8,9	79,1 ± 9,8	NS
Estradiol, pg/ml	25,7 ± 7,1	24,3 ± 6,8	NS

FSH: *follicle-stimulating hormone* 'hormona foliculoestimulante o folitropina'; NS: no significativo.

al compararlas con las concentraciones iniciales ($p < 0,05$). También se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de colesterol después de 6 meses de tratamiento ($174,5 \pm 14,3$ mg/dl comparado con $159,4 \pm 21,6$ mg/dl; $p < 0,05$).

Con relación a las concentraciones de TG, no se encontraron diferencias significativas en las concentraciones iniciales ($p = NS$). En las pacientes tratadas con estradiol-drospirenona se observó un ligero aumento de las concentraciones de TG (cerca del 4%) luego del tratamiento, mientras que las pacientes tratadas con estradiol-trimegestona presentaron una disminución significativa en las concentraciones luego de 6 meses de tratamiento ($119,4 \pm 8,1$ mg/dl comparado con $107,3 \pm 10,6$ mg/dl; $p < 0,05$). Las diferencias entre ambos grupos después del tratamiento fueron significativas ($p < 0,05$).

Las concentraciones de HDL-C no mostraron diferencias significativas al inicio de la investigación ($p = NS$). En ambos grupos se evidenciaron aumentos en las concentraciones de HDL-C después del uso del tratamiento (el 12,6% para el grupo A y el 9,3% en el grupo B), pero estas diferencias no fueron significativas ($p = NS$). Tampoco se encontraron diferencias significativas después del tratamiento ($p = NS$). Al analizar las concentraciones de LDL-C, se encontraron diferencias estadísticamente significativas al final del tratamiento en ambos grupos (grupo A, $125,6 \pm 20,2$ mg/dl al inicio y $109,7 \pm 11,1$ mg/dl luego de 6 meses; grupo B, $122,4 \pm 16,1$ mg/dl al inicio y $104,8 \pm 9,9$ mg/dl después de 6 meses; $p < 0,05$). No se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos antes del tratamiento ($p = NS$).

En cuanto a las concentraciones de Lp(a), el grupo de pacientes tratadas con estradiol-drospirenona presentó un ligero aumento (alrededor del 6%) después del tratamiento, pero éste no fue significativo. Mientras que el grupo de pacientes tratadas con estradiol-trimegestona presentó una disminución de los valores promedio de Lp(a) ($36,3 \pm 8,4$ mg/dl antes del tratamiento comparado con $34,2 \pm 6,9$ mg/dl después del tratamiento; $p < 0,05$). También se observó una diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de Lp(a) entre ambos grupos después del tratamiento ($p < 0,05$).

Discusión

Los resultados de esta investigación demuestran que el tratamiento con estradiol-trimegestona produce modificaciones en los lípidos y lipoproteínas plasmáticas, en forma significativa sobre las concentraciones plasmáticas de colesterol, TG y LDL-C, comparado con los valores promedio iniciales. Además, produce disminuciones significativas en las concentraciones de colesterol, TG y Lp(a) al compararlo con las pacientes tratadas con estradiol-drospirenona.

Se han realizado diferentes intentos para unificar los efectos de los estrógenos y las progestinas sobre las concentraciones de lípidos con los diferentes tipos, vías de administración y regímenes de dosificación disponibles. La implicación de los cambios lipídicos ha señalado una clara disminución en el riesgo de enfermedad aterosclerótica y cardíaca coronaria, pero luego de las conclusiones del estudio WHI (siglas en inglés de la iniciativa de salud para la

mujer) han hecho difícil que se llegue a un postulado final sobre ciertos aspectos^{2,15,16}.

Las observaciones del trabajo WHI ha llevado a los investigadores a concluir que las modificaciones beneficiosas de la modulación del metabolismo de las lipoproteínas por los estrógenos no tienen importancia sobre la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria cuando se utilizaba la combinación de estrógenos equinos y acetato de medroxiprogesterona^{16,17}. El estudio WHI identificó más de 40 casos de enfermedad cardíaca coronaria en el grupo de THR pero más de 30 de estos casos eran menopáusicas por más de 20 años antes de ser incluidas en el tratamiento¹⁵.

Se ha reportado que los estrógenos orales reducen las concentraciones de LDL-C y aumentan las concentraciones de HDL-C¹⁸⁻²⁰. El HDL-C protege contra la enfermedad cardiovascular, especialmente en mujeres²¹, y el incremento de sus concentraciones inducido por los estrógenos orales podría ser el mecanismo protector en contra del aumento en el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria que sigue a la menopausia²⁰⁻²³.

Las alteraciones de las concentraciones de lipoproteínas circulantes asociadas a la menopausia son consistentes con el incremento en el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria. Las concentraciones séricas de colesterol, TG y LDL-C aumentan con la edad, y las menopáusicas tienen concentraciones especialmente altas de estos elementos. La Lp(a), una partícula similar a la LDL-C e implicada en la enfermedad cardiovascular, también aumenta. Los cambios en las concentraciones de HDL-C son relativamente pequeños pero consistentes con el aumento del riesgo de enfermedad cardíaca coronaria^{24,25}.

Los resultados de estudios clínicos con estrógenos y progestinas no han sido consistentes. En un estudio de 2 años de seguimiento en menopáusicas que recibieron valerato de estradiol y acetato de medroxiprogesterona encontraron una disminución en las concentraciones de colesterol del 9%, el 20% en las lipoproteínas de baja densidad, y no se encontraron cambios significativos en las concentraciones de HDL-C²⁶. Un estudio de 6 meses no encontró cambios en las concentraciones de colesterol, TG y HDL-C, pero sí una disminución en las concentraciones de LDL-C del 11%²⁷. El uso de estradiol transdérmico y acetato de medroxiprogesterona, a diferencia de lo encontrado en la presente investigación, no produjo cambios significativos en el colesterol, TG y LDL-C luego de 9 meses, pero sí un incremento significativo en las concentraciones de HDL-C²⁸. Las dosis bajas de estrógenos semisintéticos (etinil-estradiol) asociadas a levonorgestrel producen un aumento transitorio de los TG luego de 6 meses de uso, pero regresan a los valores iniciales luego de 18 meses de tratamiento. El colesterol se comportó en una forma similar a los TG, lo cual coincidió con elevación de la LDL-C. Los niveles de HDL-C no presentaron modificaciones²⁹.

La combinación estradiol-drospirenona tiene efectos beneficiosos significativos sobre las concentraciones de colesterol y LDL-C. Las concentraciones promedio de TG se incrementaron en forma sustancial, indicando que la drospirenona puede bloquear los efectos de los estrógenos. Esto ha sido observado en otras investigaciones³⁰.

Ottoson et al³¹ estudiaron diferentes tipos de progestinas con valerato de estradiol enfocándose en las modificaciones de HDL-C. Se trataron pacientes con estradiol-acetato de

medroxiprogesterona, levonorgestrel o progesterona micronizada. Las concentraciones de HDL-C disminuyeron en un 18% en el grupo de pacientes tratadas con acetato de medroxiprogesterona, en un 8% en el grupo de levonorgestrel y no se observaron cambios en el grupo de pacientes tratadas con progesterona micronizada. Reyna et al³² determinaron los efectos de la combinación estradiol-acetato de nortisterona por 12 meses en menopáusicas ooforectomizadas. Encontraron que el tratamiento no produjo cambios significativos en las concentraciones de colesterol, TG y LDL-C, pero sí demostraron un aumento en las concentraciones de HDL-C y Lp(a) a partir del tercer y sexto mes de tratamiento, respectivamente. Sobre lo anteriormente expuesto, el tratamiento con estradiol-trimegestona presentaría efectos benéficos superiores a las otras combinaciones estudiadas.

En la THR combinada con estrógenos y progestágenos, los cambios lipídicos son dependientes de las potencias androgénicas y progestagénicas de los dos componentes. Las diferencias observadas en esta investigación en el perfil lipídico parecen ser explicadas por las características farmacológicas de los dos progestágenos. La trimegestona no muestra efectos androgénicos y, por lo tanto, los cambios en las concentraciones de HDL-C inducidas por el estradiol no son afectados. Además, la trimegestona produjo una disminución en las concentraciones de los TG, a diferencia de lo observado en las pacientes que recibieron drospirenona. Se han reportado resultados similares cuando se comparó la trimegestona con norgestrel secuencial¹³ y acetato de nortisterona¹⁴. La elevación de las concentraciones de TG puede constituir un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular; la relevancia clínica de las modificaciones inducidas por la THR en ausencia de aumento de las concentraciones de HDL-C o cualquier otra modificación del perfil lipídico no ha sido aún establecida¹⁴.

Es indiscutible que una reducción en las concentraciones de colesterol, LDL-C, insulina y glucosa en ayunas, disminución de la relación cintura/cadera y de la presión sistólica, combinada con un incremento de la HDL-C mejoraría el riesgo cardiovascular en cualquier población^{4,21,23}. El único parámetro negativo en el perfil lipídico observado en el grupo de pacientes tratadas con estradiol-trimegestona fue el incremento no significativo en las concentraciones de HDL-C. Y un parámetro que llamó la atención fue la disminución de las concentraciones de Lp(a), lo cual es un factor importante para la prevención de eventos cardiovasculares¹⁷.

En ambos grupos de tratamiento se encontraron aumentos en las concentraciones de HDL-C aunque, como se mencionó, no fueron significativos. Estos efectos han sido descritos durante las diferentes fases del ciclo menstrual³³. La mayor fuente de colesterol HDL-C circulante es la interacción de la apolipoproteína A1 con la membrana celular³⁴. In vitro, el estradiol estimula el aumento de las concentraciones, mientras que el acetato de medroxiprogesterona, progesterona natural, norgestrel y nortisterona inhiben el proceso de formación de HDL-C en el punto de ensamblaje³⁵. La complejidad de la regulación de los procesos del perfil lipídico es demostrada por las similitudes entre diferentes tipos de tratamientos hormonales.

Se concluye que la administración de estradiol-trimegestona produce modificaciones en el perfil lipídico

que se pueden considerar beneficiosas al compararlas con las producidas por el estradiol-drospirenona luego de 6 meses de uso.

Bibliografía

1. Leonetti H, Longo S, Anasti J, Wren B, Champion S, Willetts K, et al. Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. *Menopause*. 2003;10:13–8.
2. Shulman L. A review of drospirenone for safety and tolerability and effects on endometrial safety and lipid parameters contrasted with medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel, and micronized progesterone. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006;15:584–90.
3. Battino S, Ben-Ami M, Geslevich Y, Weiner E, Shalev E. Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate in women with secondary amenorrhea. *Gynecol Obstet Invest*. 1996;42:113–6.
4. Chantler I, Davie M. Low dose continuous combined hormone replacement therapy: Early and late postmenopausal effect on endometrium. *J Ultrasound Med*. 2000;19:33–8.
5. Spencer C, Crook D, Ross D, Cooper A, Whitehead M, Stevenson J. A randomised comparison of the effects of oral versus transdermal 17beta-oestradiol, each combined with sequential oral norethisterone acetate, on serum lipoprotein levels. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999;106:948–53.
6. Sitruk-Ware R. New progestogens: A review of their effects in perimenopausal and postmenopausal women. *Drugs Aging*. 2004;21:865–83.
7. Skouby S. The rationale for a wider range of progestogens. *Climacteric*. 2000;3:14–20.
8. Schneider H. Androgens and antiandrogens. *Ann NY Acad Sci*. 2003;997:292–300.
9. Oelkers W. Drospirenone in combination with estrogens: for contraception and hormone replacement therapy. *Climacteric*. 2005;8:19–27.
10. Sitruk-Ware R. Progestogens in hormonal replacement therapy: New molecules, risks, and benefits. *Menopause*. 2002;9:6–15.
11. Krattenmacher R. Drospirenone: Pharmacology and pharmacokinetics of a unique progestogen. *Contraception*. 2000;62:29–38.
12. Elger W, Beier S, Pollow K, Garfield R, Shi S, Hillisch A. Conception and pharmacodynamic profile of drospirenone. *Steroids*. 2003;68:891–905.
13. Meuwissen J, Beijers-De Bie L, Vihtamaki T, Tuimala R, Siseles N, Magaril C, et al. Assessment of the metabolic tolerance in postmenopausal women over a 1-year period of two hormone replacement therapies containing estradiol in combination with either norgestrel or trimegestone. *Gynecol Endocrinol*. 2002;16:155–62.
14. Al-Azzawi F, Wahab M, Sami S, Proudler A, Thompson J, Stevenson J. Randomized trial of effects of estradiol in combination with either norethisterone acetate or trimegestone on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Climacteric*. 2004;7:292–300.
15. Rossouw J, Anderson G, Prentice R, LaCroix A, Kooperberg C, Stefanick M, 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;288:321–33.
16. Molina-Vílchez R. Terapia de reemplazo hormonal para las posmenopáusicas después del ensayo WHI. *Rev Obst Ginecol Venez*. 2002;62:229–33.

17. Manson J, Hsia J, Johnson K, Rossouw J, Assaf A, Lasser N, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2002;347:523–34.
18. Rosano G, Fini M. Comparative cardiovascular effects of different progestins in menopause. *Int J Fertil Womens Med.* 2001;46:248–56.
19. Velázquez E, Mendoza S, Arata G. Efectos de dos esquemas de TH combinada cíclica sobre la presión arterial, lipoproteínas, índices de resistencia a la insulina y cociente TG/C-HDL en mujeres postmenopáusicas hipertensas. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2007;5:3–7.
20. Palacios A. Efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre la enfermedad vascular aterosclerótica. En: Terán J, Balestrini F, editors. *Medicina del climaterio y la menopausia.* Caracas: Editorial Ateproca; 1999. p. 279–90.
21. Von Mühlen D, Langer R, Barrett-Connor E. Sex and time differences in the associations of non-high-density lipoprotein cholesterol versus other lipid and lipoprotein factors in the prediction of cardiovascular death (The Rancho Bernardo Study). *Am J Cardiol.* 2003;91:1311–5.
22. Bush T, Barrett-Connor E, Cowan L, Criqui M, Wallace R, Suchindran C, et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: Results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation.* 1987;75:1102–9.
23. Dávila D. Enfermedad cardiovascular y terapia hormonal de reemplazo en mujeres menopáusicas. Origen, evolución, estado actual de esta controversia. *Rev Venez Endocrinol Metab.* 2003;1:9–11.
24. Stevenson J. Cardiovascular effects of oestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2000;74:387–93.
25. Blumel J, Prieto J, Leal T, Cruz M, Gallardo L. Impacto de los factores de riesgo coronario en mujeres de edad media. *Rev Med Chile.* 2001;129:995–1002.
26. Saure A, Planellas J, Poulsen H, Jaszczak P. A double-blind, randomized, comparative study evaluating clinical effects of two sequential estradiol-progestogen combinations containing either desogestrel or medroxyprogesterone acetate in climacteric women. *Maturitas.* 2000;34:133–42.
27. Egarter C, Geurts P, Boschitsch E, Speiser P, Huber J. The effects of estradiol valerate plus medroxyprogesterone acetate and conjugated estrogens plus medrogestone on climacteric symptoms and metabolic variables in perimenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1996;75:386–93.
28. Chen F, Lee N, Soong Y. Changes in the lipoprotein profile in postmenopausal women receiving hormone replacement therapy. Effects of natural and synthetic progesterone. *J Reprod Med.* 1998;43:568–74.
29. Diez-Ewald M, Fernández G, Ryder E, Vizcaino G. Efecto de bajas dosis de estrógenos en mujeres menopáusicas. *Invest Clin.* 1993;34:29–39.
30. Archer D, Thorneycroft I, Foegh M, Hanes V, Glant M, Bitterman P, et al. Long-term safety of drospirenone-estradiol for hormone therapy: A randomized, double-blind, multicenter trial. *Menopause.* 2005;12:716–27.
31. Ottosson U, Johansson B, Von Schoultz B. Subfractions of high-density lipoprotein cholesterol during estrogen replacement therapy: a comparison between progestogens and natural progesterone. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:746–50.
32. Reyna E, Guerra M, Reyna N, Mejia J, Montero I. Efectos del estradiol y acetato de nortisterona sobre los lípidos y la lipoproteína (a) sérica en posmenopáusicas ooforectomizadas. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 2007;67:41–6.
33. Reed R, Kris-Etherton P, Stewart P, Pearson T. Variation of lipids and lipoproteins in premenopausal women compared with men and postmenopausal women. DELTA (Dietary Effects on Lipoproteins and Thrombogenic Activity) Investigators. *Metabolism.* 2000;49:1101–5.
34. Hara H, Yokoyama S. Interaction of free apolipoproteins with macrophages. Formation of high density lipoprotein-like lipoproteins and reduction of cellular cholesterol. *J Biol Chem.* 1991;266:3080–6.
35. Kojima K, Abe-Dohmae S, Arakawa R, Murakami I, Suzumori K, Yokoyama S. Progesterone inhibits apolipoprotein-mediated cellular lipid release: A putative mechanism for the decrease of high-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta.* 2001;1532:173–84.