

AVANCES

Terapia hormonal sustitutiva a bajas dosis*

C. Castelo-Branco y M. Colodrón

Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia. Hospital Clínic. Barcelona. IDIBAPS. Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento de los beneficios y los riesgos de un tratamiento es fundamental para determinar la conveniencia o no de su instauración. Hablar de riesgos y beneficios de cualquier tratamiento suele ser difícil y más en el caso de la terapia hormonal sustitutiva (THS), ya que se han utilizado multitud de fármacos, vías y pautas, y los datos obtenidos con las diferentes terapéuticas no siempre son coincidentes. Por todo ello, existe una gran confusión, y muchas veces el clínico no tiene una idea clara de cuáles son los beneficios y los riesgos que puede esperar.

Durante el climaterio, alrededor de un 80% de las mujeres refieren sintomatología de tipo vasomotor que, en ocasiones, afecta a su calidad de vida^{1,2}. Además, la disminución de la producción de estrógenos tiene otras implicaciones a corto, medio (atrofia vaginal, disminución de la libido) y a largo plazo (osteoporosis, riesgo cardiovascular). Por ello, la THS parece ser de elección para el alivio de la sintomatología ligada a la privación estrogénica³. Sin embargo, no está exenta de inconvenientes^{4,5} entre los que se cuentan el incremento del riesgo de cáncer de mama, trombosis venosa, empeoramiento del asma intrínseco, coleditiasis, hemorragias y mastodinia. Por otro lado, los beneficios de la THS se basan en una mejoría de los síntomas climatéricos, la sequedad y las arrugas de la piel, la fuerza muscular, la apnea del sueño, la calidad de la visión, la sequedad bucal y la calidad de la audición. Además, la THS protege frente a la osteoporosis posmenopáusica, el cáncer de colon y la pérdida de piezas dentales, y su papel en la enfermedad vascular arterial y en la enfermedad de Alzheimer es motivo de controversia⁶.

Durante muchos años, la THS se ha administrado a una dosis llamada estándar (0,625 mg/día de estróge-

nos conjugados equinos [ECE] o 2 mg de valerato de estradiol), que en un principio se consideró como la dosis mínima eficaz. Sin embargo, los efectos de la THS en la densidad ósea y el metabolismo desaparecen cuando cesa el tratamiento. Por ello, para que sea preventiva, necesita continuidad. El bajo cumplimiento de la THS, especialmente en mujeres de mayor edad, debido a sus efectos secundarios⁷ ha sido uno de los principales problemas para su generalización. Las mujeres con sintomatología intensa aceptan mejor los efectos secundarios; sin embargo, una vez cesan los síntomas la continuidad a largo plazo es más difícil, con independencia de la edad. Dosis más bajas de estrógenos, además de ser efectivas, pueden reducir la aparición de efectos secundarios y aumentar el cumplimiento. Para administrar dosis más bajas de estrógenos, se deben proporcionar valores de eficacia y seguridad, sin disminuir los beneficios deseados.

La publicación de las conclusiones de 2 grandes estudios sobre la THS (WHI y HERS)^{8,9} (tabla I) han despertado recientemente una gran alarma social al modificar la idea de riesgo/beneficio mantenida hasta ahora con respecto al THS. Esta situación ha sido analizada por las distintas sociedades científicas¹⁰. Entre los aspectos en los que parecen coincidir tanto el estudio WHI como en el HERS (tabla II), y que fueron ratificados por la North American Menopause Society (NAMS), destaca la necesidad de emplear las dosis más bajas posibles eficaces para lograr los objetivos con los que fue instaurada la THS.

EL PAPEL DE LAS DOSIS BAJAS

El 59% de las mujeres dejan la THS a los 2 años, y el 80% lo hacen aproximadamente a los 3 años, debido a la aparición de efectos secundarios y por la preocupación de la seguridad de sus efectos a largo plazo^{11,12}. Los preparados con bajas dosis son igualmente

*Colaboración especial.

TABLA I. Resumen de los datos resultantes de los estudios WHI y HERS

ESTUDIO	WHI	HERS
Riesgo de enfermedad coronaria	29% de incremento*	1% incremento (NS)
Riesgo de infarto	41% de incremento*	9% de incremento (NS)
Riesgo de tromboembolia venosa	111% de incremento*	108% de incremento*
Riesgo de cáncer de mama	26% de incremento (NS)	27% de incremento (NS)
Incidencia de cirugía del tracto biliar		48% de incremento*
Riesgo de cáncer de colon	37% de disminución*	19% de disminución (NS)
Riesgo de fractura de cadera	34% de disminución*	6,1% de incremento (NS)
Riesgo de fractura vertebral	34% de disminución*	13% de disminución (NS)

*Diferencia estadísticamente significativa. NS: diferencia no significativa.

TABLA II. Conclusiones de la North American Menopause Society (NAMS)

La indicación principal de la terapia combinada de estrógenos/progestágenos, así como la de estrógenos solos, es el tratamiento de síntomas menopáusicos

La terapia con estrógenos/progestágenos no debe utilizarse para la prevención primaria ni secundaria de la enfermedad cardiovascular

Dados los riesgos asociados con este tipo de terapia hormonal, deben considerarse alternativas a la terapia hormonal para la prevención de osteoporosis

Este tipo de terapia hormonal debe utilizarse durante el menor tiempo posible y en la dosis más baja necesaria para alcanzar los objetivos del tratamiento

Antes de iniciar la terapia hormonal, el médico debe estudiar el riesgo individual de cada mujer y discutirlo con ella

No se han evaluado los riesgos y los beneficios de otros tipos de THS, como las formas de administración transdérmica (como Cliogan Parches)

THS: terapia hormonal sustitutiva.

efectivos para el control de la sintomatología vasomotora¹³. También las dosis bajas de progestágeno, si se administran de forma continuada, son suficientes para la protección endometrial¹⁴. El efecto antirresortivo en el hueso con bajas dosis puede mejorarse con la toma adicional de calcio, vitamina D^{15,16} o la asociación de fármacos antirresortivos, como los bifosfonatos¹⁷.

La elección de las dosis bajas, principalmente en tratamientos a largo plazo, puede ser útil para reducir los inconvenientes de la terapia convencional. Generalmente, el cumplimiento de la THS depende de la tolerancia de la paciente a los efectos secundarios indeseables de los estrógenos y progestágenos. Por tanto, a menor dosis de estrógeno, menor dosis de progestágeno requerida para proteger el endometrio, lo que se traduce en una potencial reducción de los sangrados anormales¹⁸⁻²⁰. También se ha observado que la THS con dosis bajas induce cambios favorables en el perfil lipídico y en los factores hemostáticos²¹.

THS DE BAJA DOSIS: EFECTOS EN SÍNTOMAS VASOMOTORES

La eficacia del THS para el alivio de los síntomas vasomotores en mujeres posmenopáusicas está bien establecida, al igual que la preocupación por la aparición de efectos secundarios; por ello, se prodigan los ensayos con dosis hormonales más bajas que las convencionales. Numerosos estudios de corta duración han demostrado la eficacia de las bajas dosis para aliviar los sofocos, y casi equiparan su efecto al de las dosis comúnmente administradas²²⁻²⁵. Estos prometedores resultados, que afirman la eficacia de las dosis bajas de estrógenos para los síntomas, han hecho que se diseñaran estudios con mayor número de pacientes y a más largo plazo. Éste es el caso del estudio Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen (HOPE). En este estudio se utilizaron ECE (0,3 o 0,45 mg/día) combinados con acetato de medroxiprogesterona (AMP) (1,5 o 2,5 mg/día). Los resultados de este estudio concluyeron que la combinación de estas bajas dosis hormonales eran efectivas, con lo que disminuía el número y la gravedad de los sofocos. Las bajas dosis de ECE asociados al AMP parecen ser tan eficaces como la misma asociación a dosis convencionales²⁶.

Un estudio muy reciente con estradiol transdérmico en mujeres perimenopáusicas que referían sintomatología vasomotora corrobora la utilidad de las bajas dosis también por vías parenterales²⁷ (fig. 1). Una opción interesante es, pues, considerar el inicio de la THS con bajas dosis para minimizar los efectos secundarios y, si la dosis administrada es capaz de eliminar o reducir los síntomas subjetivos, no hay razón para aumentarla.

THS DE BAJA DOSIS: EFECTOS SOBRE EL TROFISMO VAGINAL Y LA SINTOMATOLOGÍA GENITOURINARIA

Cuando el valor de estrógenos es extremadamente bajo, o tras varios años de menopausia, se produce

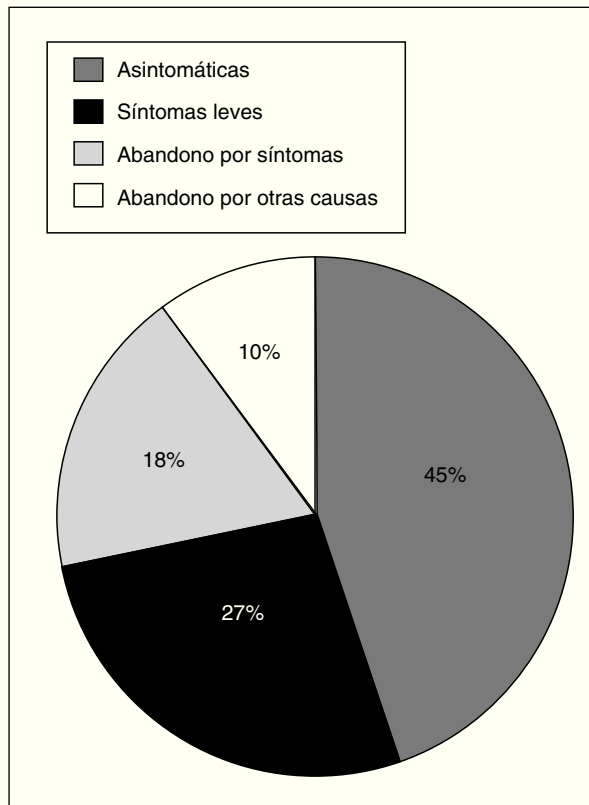


Fig. 1. Síntomas vasomotores y cumplimiento a los 12 meses de la terapia hormonal sustitutiva (THS) con bajas dosis de estrógenos transdérmicos. (Tomada de Schulmann et al, 2004.)

una intensa atrofia del epitelio genitourinario, lo que suele producir sensación de sequedad, prurito, dispareunia, disuria, polaquiuria y urgencia urinaria. La eficacia del THS a dosis estándar para el alivio de los síntomas ligados a la atrofia vaginal está bien establecida²⁸⁻³¹. Al igual que en el caso de los sofocos, múltiples estudios de corta duración y series de reducido número de pacientes han demostrado, con bajas dosis de estrógenos, la eficacia del tratamiento de la atrofia genital. Así, Nilson y Heimer³² han encontrado una mejoría significativa de los síntomas de atrofia urogenital, usando 12,5 µg/día de estradiol transdérmico.

Los datos de estos estudios de corta duración, que sugerían la eficacia de las bajas dosis de estrógenos para la atrofia vaginal, sirvieron de fundamento para el diseño de estudios con series más extensas, como el ya citado HOPE²⁶, en el que también se ha demostrado que las bajas dosis son tan eficaces como las estándar en la mejoría del trofismo vaginal.

Otro aspecto que debe comentarse en este apartado es el empleo de las bajas dosis como tratamiento local. En España se han comercializado 3 específicos que contienen estrógenos para su utilización por vía tópica, es decir, vulvovaginal: óvulos vaginales que contienen 0,5 mg de estriol cada uno, promestrieno, en dosis de 10 mg en forma de comprimidos vaginales y crema de aplicación local y comprimidos de aplicación intravaginal de 25 µg de 17-β-estradiol en forma de hemihidrato. Bajo el estímulo estrogénico, las células se cargan de glucógeno, cuya metabolización a ácido láctico mantiene el pH de la vagina en alrededor de 4,5. Esta acidez permite el crecimiento de los lactobacilos de Döderlein, que son el mejor medio de defensa frente a las infecciones externas.

El 17-β-estradiol micronizado, administrado por vía vaginal, puede absorberse a través de la mucosa; así, se han observado elevaciones marginales del 17-β-estradiol y de la estrona plasmáticos, y una disminución de las gonadotropinas, especialmente durante la fase inicial del tratamiento. No obstante, esta absorción es baja y cuando se alcanza la estrogenización y la maduración de la mucosa vaginal se demuestra una disminución en la absorción, por lo que, durante todo el tratamiento, vuelven a observarse valores séricos de estradiol en el rango posmenopáusico. Los efectos adversos del tratamiento están por debajo del 1/100, y se presentan como exantema cutáneo efímero o reacciones alérgicas muy leves.

THS DE DOSIS BAJA: EFECTOS SOBRE EL HUESO

La THS es un método eficaz en la prevención y tratamiento de la osteoporosis³³. Numerosos estudios han demostrado que varios regímenes de THS de dosis bajas pueden prevenir o tratar la pérdida de masa ósea posmenopáusica³⁴⁻⁴¹. Ettinger et al fueron los primeros en presentar evidencias de que 0,3 mg al día de ECE, suplementada con calcio durante 2 años, eran suficientes para preservar la masa ósea³⁴. Sin embargo, las mujeres sin tratamiento o que recibieran suplementos de calcio solo, perdían hueso durante este tiempo. En este estudio no se encontraron cambios significativos en las densitometrías de las mujeres con THS. Otro estudio posterior corroboró el aumento significativo de la masa ósea en mujeres posmenopáusicas tratadas con 0,31 mg de ECE más 2,5 mg de AMP³⁵.

En 1996, Evans y Davie³⁶ publicaron la igualdad de eficacia para la prevención de pérdida de masa ósea de las dosis estándar y baja de estradiol transdérmico, y posteriormente Recker et al en 1999 siguieron a 2

grupos de mujeres mayores de 65 años tratadas con 0,3 mg de ECE más 2,5 mg de AMP, o con placebo durante 3,5 años. Ambos grupos recibían calcio, a razón de 1 mg día más vitamina D³⁷. Al final del estudio, el grupo con tratamiento experimentó un incremento de la densidad ósea: un 5% en la zona lumbar, un 1,6 en el fémur y 1,18 en el radio. En la misma línea, Gambacciani³⁸, en 2001, observó que en un estudio de 2 años de seguimiento, en mujeres con THS a bajas dosis más calcio, un aumento de la densidad de masa ósea de 2,72% en el grupo de tratamiento y una disminución del 7,9% en el grupo sólo suplementado con calcio y el HOPE²⁶, un estudio prospectivo, aleatorizado de 2 años de seguimiento, incluyendo a 2.805 mujeres posmenopáusicas de entre 40 y 65 años, prueba la eficacia de bajas dosis de estrógenos (0,45 y 0,3 mg de ECE) con o sin AMP (1,5 mg día).

Los datos de estos estudios sugieren que las bajas dosis previenen la pérdida de densidad ósea en columna y el fémur, y reducen el *turnover*. El uso de calcio y vitamina D permite el uso de dosis más bajas de estrógenos, con un incremento en la columna lumbar y el fémur muy similar al obtenido en estudios que utilizaban dosis estándares.

THS DE BAJA DOSIS: MARCADORES DE RECAMBIO ÓSEO

En la actualidad, no hay datos que correlacionen los regímenes de bajas dosis con la prevención de fracturas. De todas maneras, el uso de marcadores subrogados de recambio óseo puede ayudar a entender los efectos de los distintos agentes sobre el hueso, así como su fuerza y su resistencia a las fracturas. Varios fármacos, que en estudios iniciales parecían reducir las fracturas basándose en sus efectos sobre el *turnover* óseo, han sido realmente efectivos y reducen las fracturas en estudios actuales³⁸. Además, el riesgo de fractura se ha relacionado con el *turnover*³⁹.

La acción de la THS con bajas dosis en los marcadores de *turnover* óseo sugiere posibles efectos de prevención de fractura^{40,41}. Así, Lindsay, en 2002, publicó los resultados de la parte del estudio HOPE que observaba el efecto de la THS sobre el hueso. Los marcadores que medían en este estudio eran: la osteoclacina sérica (marcador de formación ósea) y el N-telopéptido en orina (marcador de resorción ósea). En todos los grupos tratados con las diferentes dosis y combinaciones de THS se encontró una disminución significativa ($p < 0,001$) de los valores de ambos marcadores de *turnover* respecto a los valores basales. A los 2 años, en N-telopéptido se redujo un 55% en el grupo ECE 0,625/AMP 2,5 mg, y un 34% en el grupo

de ECE 0,3/AMP 1,5 mg. La disminución de la osteoclacina sérica varió desde un 36,6% en el grupo ECE/AMP (0,625/2,5 mg) al 22,1% en el grupo ECE (0,3 mg/día). La reducción de ambos marcadores fue significativamente más baja ($p < 0,05$) en los grupos con ECE a dosis de 0,3 mg solos o combinados con AMP que en el resto de los grupos con dosis mayores. En el grupo placebo no se encontraron diferencias en los valores de ninguno de los marcadores de *turnover*. En los grupos de tratamiento, la disminución de dichos marcadores tuvo lugar ya a los primeros 6 meses de tratamiento. Por tanto, podría formularse la hipótesis de una posible protección contra las fracturas similar a la THS a dosis convencionales, si bien hoy día no se dispone de estudios que la evidencien.

THS DE BAJA DOSIS: SANGRADOS ANORMALES

La presentación de sangrados generalmente suele ser un motivo frecuente de queja en las pacientes con más años de amenorrea y es una causa frecuente de abandono de la THS. Para intentar evitar este problema se han propuesto pautas combinadas continuas. Pero incluso estos regímenes terapéuticos, donde el gestágeno y el estrógeno a dosis convencionales se administran de modo continuado se asocian con la aparición de efectos secundarios y sangrados irregulares en más del 50% de las mujeres durante los primeros 6 meses de tratamiento; sin embargo, combinaciones de bajas dosis pueden inhibir la proliferación endometrial, y cuando se administran de manera combinada continua pueden casi abolir estos sangrados anormales y son igualmente seguros para la protección endometrial.

En el estudio HOPE se encontró una mayor tasa de amenorrea y una menor aparición de sangrados endometriales en pacientes que utilizaban ECE más AMP a bajas dosis comparadas con las dosis convencionales. Otros estudios, como los de Ettinger et al³⁴, en 1987 y Mizunuma et al³⁵, en 1997, obtuvieron los mismos resultados. La disminución de la incidencia de sangrados, y de otros efectos secundarios con las bajas dosis, debería mejorar el cumplimiento a largo plazo del THS.

THS DE BAJA DOSIS: EFECTOS SOBRE EL ENDOMETRIO

En mujeres con útero, el uso de una terapia estrogénica sustitutiva sin la asociación de un progestágeno, se asocia con un incremento del riesgo de hiper-

plasia endometrial y de adenocarcinoma de endometrio. En el estudio Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial (PEPI), el 62% de las mujeres tratadas con ECE a dosis de 0,625 mg desarrolló una hiperplasia endometrial a los 3 años⁴⁵. El tratamiento a largo plazo sólo con estrógenos se asocia con un riesgo relativo de carcinoma endometrial de 3-15. Sin embargo, añadir progesterona a la THS reduce significativamente la incidencia tanto de hiperplasia como de cáncer de endometrio⁴². El estudio Women's HOPE analizó también los efectos de diferentes dosis de ECE solos o asociados a AMP sobre el endometrio. Se analizó la incidencia de hiperplasia endometrial en los diferentes grupos transcurrido un año del tratamiento (tabla III). Las pacientes se distribuyeron en distintos grupos que tomaban sólo estrógenos conjugados a diferentes dosis o ECE más medroxiprogesterona o placebo. En total, se encontraron 32 hiperplasias endometriales, 29 de las cuales se encontraron en los grupos que tomaban sólo ECE a dosis de 0,625 o 0,45 mg. La incidencia de hiperplasia endometrial fue significativamente más baja ($p < 0,05$) en los grupos tratados con ECE más AMP si se compara con los tratados sólo con ECE a excepción del grupo con dosis más baja (ECE, 0,3 mg). Éste fue el primer estudio aleatorizado, de gran tamaño, que determinó la protección endometrial de las bajas dosis de la terapia combinada continua, al demostrar todos los regímenes de baja dosis seguridad en el endometrio, equiparable a la ofrecida por las dosis convencionales. El estudio nos muestra también que la dosis de 1,5 mg de AMP es suficiente para proteger el endometrio cuando se administran ECE a dosis de 0,45 y 0,3 mg. La administración de baja dosis de estrógenos sin oposición no es completamente segura sobre el endometrio, al detectarse un caso de hiperplasia endometrial entre las mujeres tratadas con 0,30 mg de ECE solos.

Estos efectos con dosis de 0,3 mg día fueron corroborados por Cushing et al⁴³, que observaron que el riesgo de cáncer de endometrio se incrementaba en mujeres que tomaban esta baja dosis de ECE de manera frecuente y a largo plazo (*odds ratio* [OR], 9,2; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,9-29). En otro estudio de casos y controles, en Suecia, con bajas dosis de estrógenos encontraron una OR de 2,1 (IC del 95%, 1,6-2,9), para las mujeres que tomaban estriol oral y un incremento del riesgo relativo de 1,09 por cada año de tratamiento⁴⁴.

Puesto que el uso de la asociación de ECE con AMP a bajas dosis ha demostrado ser seguro para el endometrio, estos regímenes pueden ser útiles para iniciar la THS en mujeres menopáusicas recientes y

para continuarla en pacientes que experimentan efectos secundarios a dosis convencionales.

THS DE BAJA DOSIS: EFECTOS EN LOS LÍPIDOS, LOS FACTORES DE COAGULACIÓN Y EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

El aumento de colesterol en las mujeres posmenopáusicas es mayor que el observado en varones de la misma edad^{45,46}. En estudios prospectivos, aleatorizados de gran tamaño con ECE solos o asociados a AMP, se observó un aumento del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) y una disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)^{42,47-49}. Los cambios observados en los hidratos de carbono son más complejos. La glucosa y la insulina basales se reducen ligeramente en las mujeres con ECE solos o combinados con AMP. Sin embargo, las concentraciones de glucosa después de una sobrecarga oral son más elevadas en mujeres con THS^{47,48}, y numerosos estudios han encontrado una mayor sensibilidad a la insulina en mujeres con THS⁴⁷⁻⁴⁹.

Hay varias preparaciones con bajas dosis de estrógenos aprobadas por la US Food and Drug Administration para la prevención de osteoporosis, pero hasta el estudio Women's HOPE no había estudios que hubieran mostrado beneficios metabólicos con estas preparaciones. El HOPE indica que las bajas dosis inducen cambios favorables en las lipoproteínas y cambios modestos en el metabolismo de los hidratos de carbono y los factores hemostáticos. Todos los regímenes estudiados en el HOPE elevan los valores del cHDL y la combinación ECE 0,45/AMP 1,5 mg induce un aumento del 10% similar al observado con las dosis convencionales. Asimismo, se observó una disminución de un 7-9% de los valores de LDL similar en los grupos de tratamiento con 0,45 y 0,625 de ECE solos o asociados a AMP, mientras que, en el grupo de 0,3 mg de ECE, la disminución fue de un 4%. Además, los valores de lipoproteína(a) [Lp(a)] se redujeron entre un 8 y un 12% después de un año de tratamiento en los grupos ECE 0,625/AMP 2,5 mg y en las combinaciones con dosis de 0,45 mg de ECE.

El incremento de cHDL observado en el HOPE con la dosis más baja de ECE (0,3 mg) contrasta con la de otro estudio más pequeño ($n = 13$), en el que se encontró un ligero, pero no significativo, descenso de los valores de HDL en un 4%, aproximadamente⁵⁰. Genant et al⁵¹, en un estudio de 101 mujeres posmenopáusicas con THS (0,3 mg de estrógenos esterificados) encontraron un pequeño, pero significativo, aumento de las cifras de HDL tras 2 años de tratamiento.

TABLA III. Efectos sobre el endometrio de la administración de diferentes dosis de estrógenos conjugados solos o en combinación con acetato de medroxiprogesterona. Resultados del estudio Women's HOPE

TRATAMIENTO	N	HIPERPLASIA	HIPERPLASIA (%)	IC DEL 95%	P
ECE 0,625	249	20	8,03	4,98-12,13	—
ECE 0,625/AMP 2,5	278	0	0	0,00-1,32	< 0,001
ECE 0,45	279	9	3,23	1,49-6,04	—
ECE 0,45/AMP 2,5	273	0	0	0,00-1,34	0,004
ECE 0,45/AMP 1,5	272	1	0,37	0,01-2,03	0,020
ECE 0,3	269	1	0,37	0,01-2,05	—
ECE 0,3/AMP 1,5	272	1	0,37	0,01-2,03	1,00
Placebo	261	0	0	0,00-1,40	—

ECE: estrógenos conjugados equinos; AMP: acetato de medroxiprogesterona.

Los cambios en el metabolismo hidrocarbonado con bajas dosis observados en el HOPE son mínimos, aunque un 6% de las mujeres, cuyos valores basales de glucosa al inicio del estudio eran correctos, desarrolló una diabetes o una intolerancia a la glucosa durante el estudio. Las pacientes estaban distribuidas en todos los grupos de tratamiento, lo que sugiere una independencia de la dosis.

La menopausia se asocia con cambios en factores hemostáticos, pero la relación entre la THS y los factores de la coagulación no está clara. Algunos marcadores parecen aumentar con la THS y otros disminuyen. Koh et al⁵² afirman que la activación de la coagulación inducida por la administración de estrógenos puede compensarse por un incremento de la fibrinólisis. Esta hipótesis es respaldada por el estudio HOPE con bajas dosis.

THS DE BAJA DOSIS: EFECTOS SOBRE EL SISTEMA CARDIOCIRCULATORIO

Si bien los estudios iniciales de tipo observacional sugirieron que la THS podía ofrecer beneficios a largo plazo y reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) y su mortalidad^{53,54}, ya en 1997 se publicó un metaanálisis de 22 estudios aleatorizados, en que se demostró una ausencia de beneficio⁵⁷, y sus datos fueron posteriormente confirmados por estudios prospectivos en mujeres con ECV ya establecida, como el HERS y el WHI^{8,9,55,56}.

Los estudios sobre los efectos de las bajas dosis referentes a la ECV son escasos. Entre estos últimos destaca un subestudio del HOPE, llevado a cabo por Lobo et al⁴⁸, sobre el impacto de las bajas dosis en el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono. Otro estudio reciente concluye que bajas dosis de ECE (0,3 mg/día) son tan efectivas como las convencionales (0,625 mg/día), y mejoran el perfil lipídico y la función endotelial⁵⁸ (fig. 2). En este estudio, que incluye a 25 mujeres posmenopáusicas con más de

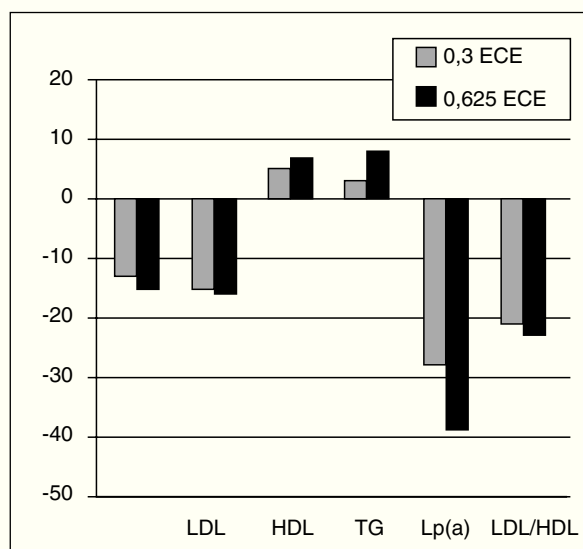


Fig. 2. Efecto sobre los lípidos plasmáticos de 2 dosis diferentes de estrógenos conjugados equinos. (Tomado de Mercurio et al, 2003.) cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad; TG: triglicéridos; HDL: lipoproteínas de alta densidad; Lp(a): lipoproteína(a); LDL: lipoproteínas de baja densidad.

2 factores de riesgo para ECV, distribuidas en 2 grupos de tratamiento a diferentes dosis (0,625 y 0,3 mg/día) durante 14 semanas, se analizaron los valores de lípidos y se evaluó la función endotelial en la arteria braquial por ecografía-Doppler de alta resolución. Se concluyó que ambas dosis de ECE mejoraban la dilatación de la arteria braquial tras la hiperemia reactiva un 63%. Las 2 dosis disminuían significativamente el colesterol total, las LDL y la Lp(a) y aumentaban los triglicéridos y el cHDL.

En otro estudio, de 2003, en mujeres posmenopáusicas con hipertensión tratadas con 1,5 mg/día de estradiol transdérmico más 100 mg/día de progesterona micronizada, se concluye que esta combinación puede ser una alternativa segura en este tipo de pacientes⁵⁹.

Todos estos estudios son pequeños y de corta duración, lo que reafirma la necesidad de estudios bien diseñados y con un número suficiente de individuos sobre los efectos cardiovasculares de las bajas dosis de THS.

CONCLUSIONES

La mayoría de los efectos de la THS desaparecen cuando cesa el tratamiento; por eso, para que sea preventiva, se requiere que su uso sea continuado. Sin embargo, el bajo cumplimiento de las mujeres con THS, especialmente en las de mayor edad, debido a sus efectos secundarios es una constante. Dosis más bajas de estrógenos, además de ser efectivas, pueden reducir la aparición de efectos secundarios indeseables, por lo que el cumplimiento aumenta. Para administrar dosis más bajas de estrógenos, debemos proporcionar valores de eficacia y seguridad, sin disminuir los beneficios deseados.

BIBLIOGRAFÍA

- Mason CA. Primary care for postproductive women: further thoughts concerning steroid replacement. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:936-66.
- Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:772-80.
- Speroff L. Tratamiento hormonal postmenopáusico. En: Speroff L, Glass RH, Nathan GK, editores. *Endocrinología ginecológica e infertilidad*. Madrid: Waverly Hispanica, 2000; p. 725-81.
- Castelo-Branco C. Tratamiento sustitutivo en la menopausia. *Revista Iberoamericana de Fertilidad* 2002;(Suppl 1): 30-41.
- Castelo-Branco C. Tratamiento hormonal sustitutivo en la menopausia. *El Farmacéutico-Hospitales* 1991;25:43-8.
- Castelo-Branco C. Influencia de la THS sobre otras causas de Morbimortalidad. Libro de Actas del VII Congreso Nacional de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Cádiz, 2002; p. 41-6.
- Castelo-Branco C, Duran M, Puig M, Vanrell JA. Compliance with hormone replacement therapy at the menopause. *J Obstet Gynaecol* 1995;15:204-5.
- Ritenbaugh C, Patterson RE, Chlebowski RT, Caan B, Fels-Tinker L, Howard B, et al. The Women's Health Initiative Dietary Modification Trial: overview and baseline characteristics of participants. *Ann Epidemiol* 2003;13(9 Suppl): S87-97.
- Hsia J, Simon JA, Lin F, Applegate WB, Vogt MT, Hunninghake D, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial of estrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Circulation* 2000;102:2228-32.
- Questions about hormone therapy remain puzzling [editorial]. *JAMA* 2002;288:2395.
- Crandall C. Low dose estrogen therapy for menopausal women: a review of efficacy and safety. *L Womens Health (Larchmt)* 2003;12:723-47.
- Castelo-Branco C, Figueras F, Sanjuán A, Vicente JJ, Martínez de Osaba MJ, Pons F, et al. Long-term compliance with estrogen replacement therapy in surgical postmenopausal women: benefits to bone and analysis of factors associated with discontinuation. *Menopause* 1999;6:307-11.
- Mattsson LA, Sporrang T. Low dose hormone replacement therapy: clinical efficacy. *Minerva Ginecol* 2003;55:201-7.
- Castelo-Branco C, Casals E, Sanllehy C, Fortuny A, Vanrell JA, González-Merlo J. Postmenopausal hormone replacement therapy with low-dose medroxyprogesterone acetate. Effects on endometrium, plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *J Reprod Med* 1995;40:305-11.
- Nieves JW, Komar L, Cosman F, Lindsay R. Calcium potentiates the effect of estrogen and calcitonin on bone mass: review and analysis. *Am J Clin Nutr* 1998;67:18-24.
- Prestwood KM, Thompson DL, Kenny AM, Seibel MJ, Pilbeam CC, Raisz LG. Low dose estrogen and calcium have an additive effect on bone resorption in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:179-83.
- Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, Genazzani AR. Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1997;28:75-81.
- Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001;75:1080-7.
- Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Genazzani AR. Effects of low-dose continuous combined conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density, and metabolism in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1180-5.
- Pickar JH, Yeh I, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;76:25-31.
- Lobo RA, Bush T, Carr BR, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on plasma lipids and lipoproteins, coagulation factors, and carbohydrate metabolism. *Fertil Steril* 2001;76:13-24.
- Utian WH, Burry KA, Archer DF, et al, and Esclim Study Group. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:71-9.
- Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP. Efficacy and local tolerance of a low-dose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 1996;88:587-92.
- Notelovitz M, Lenihan JP Jr, McDermott M, Kerber IJ, Navati N, Arce J-C. Initial 17 B-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol* 2000;95:726-31.
- De Aloysio D, Rovati LC, Giamcovelli G, Semikar I, Bottiglioni F. Efficacy on climacteric symptoms and safety of low dose estradiol transdermal matrix patches. A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Drug Res* 2000;50:293-300.
- Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-79.

27. Shulman LP, Harari D. Low-dose transdermal estradiol for symptomatic perimenopause. *Menopause* 2004;11:34-9.
28. Bhatia NN, Bergman A, Karam MM. Effects of estrogen on urethral function in women with urinary incontinence. *Obstet Gynecol* 1989;160:176-81.
29. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P, Barnabei VM, Shumaker S, Johnson S, et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998;92:982-8.
30. Kronenberg F. Hot flashes: phenomenology, quality of life, and search for treatment options. *Exp Gerontol* 1994;29:319-36.
31. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Metaanalysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722-7.
32. Nilsson KE, Heimer GM. Ultra-low-dose transdermal estrogen therapy in postmenopausal urogenital estrogen deficiency—a placebo-controlled study. *Menopause* 1994;1:191-7.
33. Consensus Development Conference. Prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991;90:107-10.
34. Ettinger B, Genant HK, Cann CE. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dose estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 1987;106:40-5.
35. Mizunuma H, Okano H, Soda M, et al. Prevention of postmenopausal bone loss with minimal uterine bleeding using low dose continuous estrogen/progestin therapy: a 2-year prospective study. *Maturitas* 1997;27:69-76.
36. Evans SF, Davie MW. Low and conventional dose transdermal oestradiol are equally effective at preventing bone loss in spine and femur at all post-menopausal ages. *Clin Endocrinol* 1996;44:79-84.
37. Recker RR, Davies KM, Dowd RM, Heaney RP. The effect of low-dose continuous estrogen and progesterone therapy with calcium and vitamin D on bone in elderly women. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999;130:897-904.
38. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Genazzani AR. Effects of low-dose continuous-combined conjugated estrogens and medroxyprogesterone acetate on menopausal symptoms, body weight, bone density, and metabolism in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:1180-5.
39. Garnero P. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk. *Osteoporosis Int* 2000;11(Suppl 6):555-65.
40. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991;114:919-23.
41. Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Wahner HW, Riggs BL. Long-term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. *J Bone Miner Res* 1993;8:1227-33.
42. Castelo-Branco C, Casals E, Sanllehy C, Fortuny A, Vanrell JA, González-Merlo J. Postmenopausal hormone replacement therapy with low-dose medroxyprogesterone acetate. Effects on endometrium, plasma lipids, lipoproteins and apolipoproteins. *J Reprod Med* 1995;40:305-11.
43. Cushing KL, Weiss NS, Voigt LF, McKnight B, Beresford SA. Risk of endometrial cancer in relation to use of low-dose, unopposed estrogens. *Obstet Gynecol* 1998;91:35-9.
44. Weidnerpass E, Baron JA, Adami HO, Magnusson C, Lindgren A, Bergstrom R, et al. Low-potency oestrogen and risk of endometrial cancer: a case-control study. *Lancet* 1999;353:1824-8.
45. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1976;85:447-52.
46. Kannel WB. Metabolic risk factors for coronary heart disease in women: perspective from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987;114:413-9.
47. Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995;273:199-208.
48. Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, Walsh B, Hirvonen E. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994;84:987-95.
49. Luotola H, Pyörälä T, Loikkanen M. Effects of natural oestrogen/progestogen substitution therapy on carbohydrate and lipid metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1986;8:245-53.
50. Schlegel W, Petersdorf LI, Junker R, Schulte H, Ebert C, Van Eckardstein A. The effects of six months of treatment with a low-dose of conjugated oestrogens in menopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999;51:643-51.
51. Genant HK, Lucas J, Weiss S, Akin M, Emkey R, McNancy-Flint H, et al. Low dose esterified estrogen therapy. Effects on bone, plasma estradiol concentrations, endometrium, and lipid levels. *Arch Intern Med* 1997;157:2609-15.
52. Koh KK, Home MKI, Cannon ROL. Effects of hormone replacement therapy on coagulation, fibrinolysis, and thrombosis risk in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1999;82:626-33.
53. Mosca L. The role of hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal heart disease. *Arch Intern Med* 2000;160:2263-72.
54. Mosca L. Hormone replacement therapy in the prevention and treatment of atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:297-302.
55. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:522-9.
56. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
57. Hemminki E, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer: pooled data from clinical trials. *BMJ* 1997;315:149-53.
58. Mercuro G, Vitale C, Fini M, Zoncu S, Leonardo F, Rosano G. Lipid profiles and endothelial function with low-dose hormone replacement therapy in postmenopausal women at risk for coronary artery disease: a randomized trial. *Int J Cardiology* 2003;89:257-65.
59. Spritzer PM, Vitola D, Vilodre LC, Wender MC, Reis FM, Ruschel C. One year follow-up of hormone replacement therapy with percutaneous estradiol and low-dose vaginal natural progesterone in women with mild to moderate hypertension. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:267-73.