

Dosis bajas de terapia hormonal durante el climaterio

Sebastián Carranza Lira*

RESUMEN

Desde hace tiempo, la terapia hormonal se indica por varias razones durante el climaterio; sin embargo, luego del estudio WHI se reconsideró su prescripción. De acuerdo con los diversos consensos, hoy se indica para el control de los síntomas vasomotores. Al parecer las dosis bajas se relacionan con menores riesgos que con las dosis convencionales. En los estudios de pacientes a quienes se han indicado dosis bajas y ultrabajas se han reportado ventajas. Este trabajo revisa la bibliografía relacionada con la prescripción de terapia hormonal, en dosis bajas y ultrabajas, en la etapa del climaterio, que son una alternativa para pacientes sintomáticas.

Palabras clave: dosis bajas, dosis ultrabajas, terapia hormonal, climaterio, endometrio, mama, sistema cardiovascular, densidad mineral ósea.

ABSTRACT

Long time ago hormone therapy has had several indications during climacteric. However, after WHI study, its use has been reconsidered. According to several current consensus, hormone therapy must be prescribed to control vasomotor symptoms; low-doses are associated with lower risks than conventional doses. Multiple studies report benefits of low-dose and ultra low-dose of hormone therapy during climacteric. Here we review the literature on low and ultra low hormone therapy doses used in climacteric women, an alternative that must be considered a baseline indication for climacteric symptomatic women.

Keywords: low-dose, ultra low-dose, hormone therapy, climacteric, endometrium, breast, cardiovascular system, bone mineral density.

RÉSUMÉ

Depuis longtemps la thérapie hormonale s'indique à cause de plusieurs raisons pendant le climatère; toutefois, après l'étude WHI on a reconstruit sa prescription. Selon des consens divers, aujourd'hui s'indique pour le contrôle des symptômes vaisseau-moteurs. Il semble qu'en faibles dosages elle s'attache avec moindres risques qu'avec les dosages conventionnels et plusieurs études qui ont employé de faibles risques et ultra-faibles informer des avantages obtenus de sa prescription dans le climatère. Ce travail fait une révision de la bibliographie concernée à la prescription de thérapie hormonale, à faible et ultra-faible dosage, auprès de patientes pendant le climatère, qui sont une alternative chez des femmes qui débutent cette période de manière symptomatique.

Mots-clés: faibles dosages, ultra-faible dosages, thérapie hormonale, climatère, endomètre, sein, système cardiovasculaire, densité minérale osseuse.

RESUMO

Já faz muito tempo que a terapia hormonal é indicada por várias razões durante o climatério; entretanto, depois de estudos do WHI, foi reconsiderada sua prescrição. De acordo com diversos consensos, é hoje indicado para o controle dos sintomas vasomotores. Parece que em doses baixas relaciona-se com menores riscos do que com doses convencionais, e em vários estudos que estão sendo empregados doses baixas e baixíssimas têm mais vantagens em sua prescrição no climatério. Este trabalho revisa a bibliografia a respeito da prescrição de terapia hormonal, em doses baixas e baixíssimas, à pacientes durante o climatério, que são uma alternativa para as mulheres que iniciam este período de maneira sintomática.

Palavras-chave: Doses baixas, doses baixíssimas, terapia hormonal, climatério, endométrio, mama, sistema cardiovascular, densidade mineral óssea.

* Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecoobstetricia Luis Castelazo Ayala, IMSS, México DF.

Correspondencia: Dr. Sebastián Carranza Lira, Puente de Piedra núm. 150-422, torre 1, colonia Toriello Guerra, CP 14050, México, DF. E-mail: scarranzal@mexis.com

Recibido: octubre, 2007. Aceptado: enero, 2008.

Este artículo debe citarse como: Carranza LS. Dosis bajas de terapia hormonal durante el climaterio. Ginecol Obstet Mex 2008;76(5):267-74.

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

La terapia hormonal tiene múltiples indicaciones en mujeres en la etapa del climaterio. Las ventajas de su prescripción se corroboraron con la experiencia y los estudios clínicos observacionales.^{1,2}

Durante el decenio de 1990 se evaluaron las causas de mortalidad entre usuarias y no usuarias de la terapia con estrógenos, y se observó que el riesgo relativo ajustado por edad en quienes iniciaron dicho tratamiento en los primeros tres años de su climaterio, y por al menos cinco años, fue de 0.54 (0.38-0.76); también hubo reducción de la mortalidad por enfermedad coronaria (RR 0.40, CI 0.16-1.02) y otras causas cardiovasculares (RR 0.27, IC 0.10-0.71). La mortalidad por cáncer fue semejante en ambos grupos, aunque el riesgo de muerte por cáncer de mama fue mayor en el que tomaba estrógenos.³

Estudios más recientes, como los HERS I y II,⁴ y el WHI (cuya publicación suscitó mucha controversia)⁵ permitieron reconsiderar la prescripción de la terapia hormonal. Este último analizó a dos grupos, uno con estrógeno más progestina y otro con estrógeno solo, pero el seguimiento de ambos terminó antes del plazo establecido, cinco y ocho años, respectivamente. El primer grupo tuvo aumento no significativo en la incidencia de eventos cardiovasculares y cáncer de mama, mientras que el segundo no. En ambos se elevaron los eventos tromboembólicos y cerebrovasculares, además de la protección contra fracturas, y sólo hubo protección contra el cáncer de colon en el primero.⁵

Luego de estos estudios se reconsideró la indicación de terapia hormonal para prevenir enfermedades cardiovasculares. La aseveración fue aventurada, pues en el estudio WHI la selección de las pacientes influyó en los resultados: el promedio de edad fue de 63.3 años y el de años transcurridos a partir de la menopausia 12.2.⁵ Los estudios previos al WHI en los que hubo resultados favorables se hicieron en mujeres que iniciaron la terapia hormonal en la transición menopáusica, en quienes las condiciones del endotelio vascular son distintas. Se informa que la prevalencia de lesiones vasculares subclínicas en la mujer aumenta en los primeros 5 a 10 años del inicio de la menopausia, y los efectos ateroprotectores del estrógeno predominan cuando no hay placa vulnerable. Asimismo, la placa puede estabilizarse con la terapia de estrógenos, mientras que la rotura no se previene.^{6,7} Según los diversos consensos hoy la terapia hormonal se indica principalmente para el control de los síntomas vasomotores. La prevención y el tratamiento de la osteoporosis se

pueden incluir únicamente si se la requiere para el control de los síntomas. También se estableció que el tiempo de prescripción debe ser menor a cinco años, pues el estudio WHI reveló que el número de casos de cáncer de mama fue mayor a los 5.2 años, cuando terminó el estudio.⁵

Para poder tratar a más mujeres pero con menos riesgos se planteó disminuir las dosis de la terapia para de esa manera reducir los riesgos de quienes la reciben. A continuación se revisan varios estudios en los que se administraron dosis bajas y ultrabajas de terapia hormonal, según su efecto en distintos aspectos del tema.

MÉTODO

En la base de datos Medline se buscaron los artículos representativos sobre la terapia hormonal en dosis bajas y ultrabajas en el climaterio. Para fines de esta revisión se seleccionaron 31, que luego se agruparon según el efecto de dicha terapia sobre distintos aspectos: síntomas vasomotores, endometrio, riesgo cardiovascular, densidad mastográfica, densidad mineral ósea y calidad de vida y cognición.

Para uniformar criterios, con *dosis bajas* nos referimos a la mitad de la dosis convencional y con *dosis ultrabajas* a la cuarta parte de la dosis convencional.⁸

SÍNTOMAS VASOMOTORES

Los síntomas vasomotores son uno de los principales motivos por los que la mujer menopáusica acude a consulta.

Utian y su equipo⁹ evaluaron, en 2,673 mujeres posmenopáusicas con útero, la eficacia de los siguientes esquemas de tratamiento con estrógenos conjugados equinos: 0.625 mg/día solos; 0.625 mg/día más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona; 0.45 mg/día solos; 0.45 mg/día más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona; 0.45 mg/día más 1.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona; 0.3 mg/día solos; 0.3 mg/día más 1.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, o placebo. En todas se analizaron el número y la gravedad de los sofocos, y se encontró que la reducción de los síntomas vasomotores fue similar entre quienes tomaban la dosis de 0.625 mg/día más acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/día) y quienes tomaban cualquiera de las dosis combinadas menores, aunque la de 0.625 mg/día solos fue más efectiva para

disminuir los sofocos que las otras con menos estrógenos conjugados equinos.

Panay y colaboradores¹⁰ evaluaron a 577 mujeres posmenopáusicas que recibieron diariamente estradiol y acetato de noretisterona, 0.5 y 0.1 mg/día, y 0.5 y 0.25 mg/día, respectivamente, o placebo. El tratamiento con estas dosis ultrabajas redujo los síntomas desde las primeras semanas, sin que hubiera diferencia significativa entre ambos grupos experimentales.

Cuando a los dos grupos se añadieron estrógenos conjugados esterificados, 0.156 y 0.312 mg/día, respectivamente, el índice de Kupperman disminuyó, aunque sólo fue significativo en el grupo que recibió la dosis mayor, sin diferencias significativas entre ambos.¹¹

La presentación transdérmica, parches que liberan 25 o 37.5 µg/día de estradiol, también se evaluó en mujeres con posmenopausia quirúrgica ($n = 156$), y se observó que en quienes se los aplicaron los sofocos disminuyeron en 82 y 90%, respectivamente, mientras que en el grupo placebo sólo disminuyeron 44%; la eficacia fue similar respecto de la disminución en la gravedad de los sofocos y el índice de Kupperman. Hubo efectos adversos sistémicos en 10, 10 y 8% de las pacientes para las dosis de 25 y 37.5 µg/día o placebo, respectivamente.¹²

Se observó que los episodios de sofocos moderados a graves disminuyeron en 75 a 80% con la dosis estándar, en 65% con las dosis bajas de estrógenos y en 35 a 40% con el placebo. Los resultados se observaron a las cuatro semanas con la dosis estándar y entre 8 y 12 semanas con las dosis bajas, estas últimas con 50% menos episodios de sangrado irregular y turgencia mamaria.¹³

ENDOMETRIO

Entre los estudios que también han evaluado los efectos de las dosis bajas de terapia hormonal en el endometrio, el HOPE evaluó la inocuidad de dosis de estrógenos conjugados equinos: 0.625 mg/día solos; 0.625 mg/día más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona; 0.45 mg/día solos; 0.45 mg/día más 2.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona; 0.45 mg/día más 1.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona; 0.3 mg/día solos; 0.3 mg/día más 1.5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona, o placebo durante un año, y encontró que las tasas de hiperplasia variaron entre 0 y 0.37% para todas las dosis combinadas. Veintinueve de los 32 casos de hiperplasia

endometrial fueron en mujeres que recibieron 0.625 o 0.45 mg/día de estrógenos conjugados equinos, y fue mayor en las mujeres con más edad.¹⁴

En otro estudio que administró estradiol micronizado, a dosis de 0.5 a 2.0 mg/día sin oposición con progestina, ninguna de las mujeres que recibió la dosis menor tuvo sangrado transvaginal. La incidencia de hiperplasia endometrial después de 18 meses de tratamiento fue de 17, 29 y 22% para los grupos que recibieron dosis de 0.5, 1.0 y 2.0 mg, respectivamente. Hubo tendencia a menor frecuencia de síntomas vasomotores en quienes recibieron 0.5 y 1.0 mg, respecto de las que recibieron placebo, y la disminución fue significativa en el grupo que recibió 2.0 mg.¹⁵

Otro estudio evaluó cuatro esquemas con valerianato de estradiol y acetato de medroxiprogesterona en seis grupos de tratamiento, para 419 mujeres posmenopáusicas sanas durante cuatro años. Los esquemas fueron: dos grupos con 1 mg de valerianato de estradiol, que se aumentó a 2 mg después de 6 meses, y acetato de medroxiprogesterona constante (2.5 y 5 mg, para cada grupo); los cuatro grupos restantes recibieron valerianato de estradiol y acetato de medroxiprogesterona: 1 y 2.5 mg/día; 1 y 5 mg/día; 2 y 2.5 mg/día; 2 y 5 mg/día, respectivamente, y en todo el estudio no se encontró hiperplasia.¹⁶

Samsioe y su equipo¹⁷ evaluaron la inocuidad del parche transdérmico con 125 µg/día de estradiol y acetato de noretisterona combinados ($n = 507$) o su presentación oral de 0.5 mg/día ($n = 169$), respecto de la incidencia de hiperplasia o cáncer después de un año de tratamiento, y no los encontraron. El manchado cutáneo disminuyó con el tiempo y los efectos adversos fueron semejantes en ambos grupos. Hubo turgencia mamaria en 19.9% del grupo de la presentación transdérmica y 28.4% del de terapia oral.

RIESGOS CARDIOVASCULARES

Uno de los aspectos más controvertidos de la terapia hormonal son sus efectos cardiovasculares. En el estudio HOPE (véase la sección Endometrio) se encontró incremento del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) al año de tratamiento: de 10% en los grupos con dosis de 0.45 y 1.5 mg/día, y 0.625 y 2.5 mg/día de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona, respectivamente. El LDL-C se redujo en todos los grupos,

excepto en el de la dosis de terapia combinada de 0.3 y 1.5 mg/día. En todos aumentaron las concentraciones en suero de apolipoproteína AI y triglicéridos, y disminuyeron las de apolipoproteína B. Las concentraciones de lipoproteína A se redujeron en los grupos con la terapia combinada en las siguientes dosis: 0.45 y 2.5 mg/día, 0.45 y 1.5 mg/día, y 0.625 y 2.5 mg/día. En todos hubo cambios mínimos en el metabolismo de los carbohidratos. Las concentraciones del fibrinógeno y la actividad del inhibidor de activación del plasminógeno-1 disminuyeron, y las del plasminógeno aumentaron, en todos los grupos. Hubo disminución de la actividad de la antitrombina III y proteína S en todos los grupos, excepto en el grupo de 0.3 y 1.5 mg/día de la terapia combinada.¹⁸

Está demostrado que la terapia hormonal se vincula con resistencia a la proteína C activada. Eilertsen y colaboradores¹⁹ estudiaron a 200 mujeres que recibieron durante 12 semanas tabletas con dosis bajas, 1 y 0.5 mg/día de estradiol y acetato de noretisterona ($n = 50$); dosis convencionales de 2 y 1 mg/día de estradiol y acetato de noretisterona ($n = 50$); 2.5 mg de tibolona ($n = 51$), o 60 mg de raloxifeno ($n = 51$), y detectaron incremento en los índices normalizados de sensibilidad al sistema de la proteína C activada en ambos grupos (menor sensibilidad a la proteína C activada). El aumento fue un poco más pronunciado en el grupo con dosis convencional pero no significativo respecto del grupo de dosis baja. La terapia con estrógenos más progestágeno induce un fenotipo de resistencia a la proteína C activada, que puede relacionarse con la dosis.

Kernohan y su equipo²⁰ investigaron los efectos de la terapia combinada con 1 y 0.5 mg/día de estradiol y acetato de noretisterona en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2, y encontraron que disminuyó las concentraciones de glucosa en ayuno y el colesterol total, sin cambios en la hemoglobina glucosilada, los triglicéridos, el colesterol de lipoproteínas de alta densidad y la proteína C reactiva. En el grupo con tratamiento no hubo cambios en la concentración de triglicéridos y disminuyeron las concentraciones de LDL-C (13%). Las concentraciones de IL-6, el factor VII, el antígeno del activador tisular del plasminógeno y la proteína C reactiva (aunque no significativamente) disminuyeron. Las concentraciones de glucosa en ayunas disminuyeron, pero no hubo cambios en la HbA1c, el factor IX o la resistencia a la proteína C activada.²¹

Kernohan y colaboradores²² analizaron la función endotelial con el esquema oral de 1 y 0.5 mg/día de estradiol y acetato de noretisterona en 28 mujeres posmenopáusicas con diabetes mellitus tipo 2, pero no encontraron cambios en la velocidad de onda de pulso ni en las moléculas de adhesión VCAM-1 e ICAM-1 entre el inicio y los tres meses de tratamiento.

Brosnan y su equipo²³ estudiaron a 344 mujeres posmenopáusicas que recibieron, durante seis meses, ya sea parche transdérmico de matriz con 25 y 125 µg/día de estradiol y acetato de noretisterona, respectivamente, aplicado cada tres a cuatro días, o un equivalente oral (1 mg de estradiol y 0.5 mg de acetato de noretisterona diarios). El tratamiento oral redujo significativamente las concentraciones del fibrinógeno, el factor VIIc y la antitrombina; el transdérmico tuvo efectos menores notorios y no redujo de las concentraciones del fibrinógeno, el efecto en el factor VIIc fue menor comparado con el oral. El tipo de tratamiento disminuyó significativamente la fibrinólisis, con menores concentraciones plasmina-antiplasmina en el grupo transdérmico y menor concentración de los antígenos PAI-1 y activador tisular de plasminógeno en el grupo oral. El tratamiento no afectó el fragmento de protrombina 1.2 ni a la proteína C activada.

DENSIDAD MASTOGRÁFICA

A mayor densidad mastográfica, mayor riesgo de cáncer de mama. Christodoulakos y su equipo²⁴ evaluaron los cambios mastográficos después de un año de tratamiento continuo combinado con dos dosis estándar y una baja (0.625 y 5 mg/día de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona [$n = 38$]; 2 y 1 mg/día de estradiol y acetato de noretisterona [$n = 44$], o dosis baja, 1 y 0.5 mg/día, de la última combinación), y observaron elevación del patrón de Wolfe en cinco (13.2%) pacientes del primer grupo, 14 (31.8%) del segundo y seis (12.2%) del tercero.

Lundström y colaboradores²⁵ evaluaron, mediante escalas visuales de clasificación y técnica digital asistida por computadora, los cambios en la densidad mastográfica de 154 mujeres posmenopáusicas bajo los siguientes esquemas terapéuticos: 0.5 y 0.25 mg/día, y 0.5 y 0.1 mg/día de estradiol y acetato de noretisterona, o placebo, después de seis meses. No encontraron diferencias entre los grupos de

tratamiento y el placebo y, al parecer, el segundo esquema tiene efecto neutro en la densidad de la mama.

Sólo en el estudio de Grady y su equipo²⁶ no se encontró que las dosis ultrabajas de estrógenos transdérmicos (0.014 mg/día) indujeran cambios en la densidad mamaria.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La terapia hormonal tiene efectos protectores sobre el hueso. Gambacciani y su equipo²⁷ evaluaron la administración de 0.3 y 2.5 mg/día de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona más 1,000 mg de calcio, o 1,000 mg/día de calcio solo, y a los 24 meses encontraron que la densidad mineral ósea aumentó 2.7%, mientras que en el grupo placebo disminuyó 7.9%, con cambios paralelos en los marcadores de reestructuración ósea.

Recker y colaboradores²⁸ evaluaron, en 128 mujeres mayores de 65 años con densidad mineral ósea baja, dosis bajas continuas de 0.3 y 2.5 mg/día de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona, y encontraron incremento de 3.5% de dicha densidad en la columna a los 3.5 años de observación.

Mizunuma y su equipo²⁹ dividieron a 76 mujeres posmenopáusicas con 60 años o más y densidad mineral ósea baja en la columna lumbar en dos grupos, el primero recibió 0.31 y 2.5 mg/día de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona, el segundo, la misma dosis más 1.0 µg/día de calcidiol. La densidad en el primer grupo aumentó 3.4, 4.0 y 2.3% a los 12, 18, y 24 meses, respectivamente. El incremento en el segundo grupo fue de 6.2, 7.2 y 8.7% a los 12, 18 y 24 meses, cada uno.

Otro estudio analizó a 52 pacientes que recibieron: 1) 0.625 mg/día de estrógenos conjugados equinos, 2) 0.625 y 2.5 mg/día de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona, 3) 0.31 y 2.5 mg/día de estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona, y 4) control. En el grupo control se observó disminución significativa de la densidad mineral ósea a los dos años, mientras que en los grupos 1, 2 y 3 los incrementos fueron de 8.5, 7.4 y 3.2%, respectivamente.³⁰

Otro esquema con 1 y 0.125 mg/día de estradiol y trimigestona ($n = 179$) o placebo ($n = 181$) reveló incremento de 6.3, 3.9 y 3.8% en la densidad mineral ósea de la columna lumbar, cadera y el cuello del fémur, respectivamente; y disminución en los marcadores de destrucción séricos y urinarios en 52 y 54%, cada uno. La osteocalcina y

fosfatasa alcalina fracción ósea disminuyeron 40 y 33%, respectivamente.³¹

Heikkinen y colaboradores¹⁶ evaluaron 419 mujeres posmenopáusicas sanas durante cuatro años, con cuatro esquemas de valerianato de estradiol y medroxiprogesterona en seis grupos de tratamiento. Los esquemas fueron: dos grupos con 1 mg de valerianato de estradiol (que se aumentó a 2 mg después de seis meses) y 2.5 o 5 mg de medroxiprogesterona constantes. Los cuatro grupos restantes recibieron 1 y 2.5 mg/día, 1 y 5 mg/día, 2 y 2.5 mg/día, o 2 y 5 mg/día de valerianato de estradiol y medroxiprogesterona, respectivamente, a lo largo del estudio. Las combinaciones con dosis bajas (1 y 2.5 o 5 mg) incrementaron la densidad mineral ósea 6.2% en la columna y 2.9% en el cuello femoral después de cuatro años de tratamiento. Con las dosis de 2 mg de valerianato de estradiol el incremento fue de 7.4 y 2.9%, para cada grupo.

García-Pérez y su equipo³² evaluaron los efectos en el metabolismo óseo de dosis transdérmicas de estradiol en 66 mujeres: 33 con 50 µg/día y 33 con 25 µg/día (dosis bajas), más 70 como control. Se encontró que las concentraciones de los marcadores de reestructuración ósea fueron menores en los grupos con tratamiento, sólo significativas para la fosfatasa alcalina (sin tratamiento vs 25 µg) y N-telopeptido del colágeno tipo I (sin tratamiento vs 25 µg; sin tratamiento vs 50 µg). La pérdida de densidad mineral ósea se detuvo con las dosis de 25 y 50 µg/día, sin diferencias entre los grupos.

Evans y su grupo³³ evaluaron las dosis de 50 y 25 µg de estradiol transdérmico en 196 mujeres menores y mayores de 67 años (menopausia temprana y tardía, respectivamente), y observaron que en la columna lumbar la densidad mineral ósea aumentó al máximo en el primer año y se mantuvo durante los tres años en todos los grupos. El cambio fue similar cuando las pacientes se dividieron por edad y dosis. Para las dosis de 25 µg, la variación promedio a los tres años fue de $8.1 \pm 6.8\%$, y en el grupo con 50 µg, $9.0 \pm 8.3\%$ (combinado $8.7 \pm 7.8\%$). El 3.9% no respondió en el mismo lapso, en el que los cambios del cuello femoral fueron significativos sólo para el grupo de 25 µg de mayores de 67 años, y en el de 50 µg para las menores de 67 hubo un promedio de $2.3 \pm 5.4\%$ para todas las pacientes. En 10.4% de las pacientes no hubo respuesta en el cuello del fémur durante el mismo periodo, tampoco hubo relación entre la dosis de estradiol por kilogramo de

peso corporal y la respuesta en la densidad mineral ósea en cada sitio.

Otro estudio evaluó a 33 mujeres que recibieron estradiol transdérmico (25 µg/día) más progestágeno durante 10 días cada mes, y se observó disminución de los índices calcio:creatinina y magnesio:creatinina.³⁴

Rubinacci y su equipo³⁵ indicaron el parche transdérmico con estradiol y acetato de noretisterona (25 y 125 µg/día) durante 24 ciclos, y encontraron mayor densidad mineral ósea en la columna lumbar a los 3, 6, 12 y 24 meses respecto del grupo placebo. Asimismo, los marcadores de reestructuración ósea disminuyeron.

CALIDAD DE VIDA Y COGNICIÓN

Cuando Rebar y su equipo³⁶ analizaron los síntomas y la calidad de vida mediante las escalas de Greene y de calidad de vida menopásica, observaron reducción significativa en las puntuaciones totales de los síntomas cuando se tomaban estrógenos esterificados (0.3 mg/día), y mejor calidad de vida según el instrumento.

Otro estudio que evaluó el efecto de las dosis ultrabajas de estrógenos transdérmicos sin oposición (0.014 mg/día, $n = 208$) o placebo ($n = 209$) en la función cognoscitiva y calidad de vida, mediante pruebas estandarizadas (aplicadas al inicio, al año y a los dos años) que valoran la función cognoscitiva general, verbal y la memoria visual-espacial, el lenguaje, la función ejecutiva y la memoria semántica en mujeres con 60 a 80 años de edad, no encontró diferencias entre los grupos.³⁷

CONCLUSIÓN

En los estudios controlados con placebo las dosis bajas de terapia hormonal mostraron reducir en 65% los sofocos, así como prevenir la pérdida ósea en la posmenopausia temprana; las dosis bajas y ultrabajas previnieron la pérdida ósea inclusive varios años después de la menopausia. Los estudios epidemiológicos mostraron menor riesgo de problemas cardiovasculares y tromboembolismo venoso en mujeres que tomaban dosis bajas de estrógenos, en comparación con las que recibían las dosis estándar. Las dosis bajas, además, tienen la ventaja de ocasionar menos efectos secundarios, como sangrado y dolor mamario, requerir menores dosis de progestágeno y menor frecuencia de administración y ciclos. Se sugiere que las mujeres

mayores con dosis ultrabajas de estrógenos pudieran no requerir la administración regular de progestágeno debido a que no estimulan el endometrio.³⁸

En un estudio de revisión se observó que las dosis bajas de terapia hormonal continua combinada alivian los síntomas climatéricos, conservan la densidad mineral ósea y se asocian con menor riesgo de enfermedad arterial coronaria, tromboembolismo venoso y enfermedad vascular cerebral. Asimismo, no se ha observado incremento en el riesgo de cáncer de mama. El sangrado por interrupción en los primeros meses es menos frecuente con estas dosis y las mujeres tienen amenorrea con mayor facilidad. Estos regímenes son inocuos para el endometrio y bien tolerados con menor incidencia de eventos adversos que con las dosis estándar.³⁹

Los esquemas de dosis bajas deben considerarse al inicio del climaterio en pacientes mayores (para minimizar los efectos colaterales y permitir mayor apego al tratamiento) y para mujeres en la posmenopausia temprana (para que les permita adaptarse a la terapia).⁴⁰

Suspender la terapia hormonal como alternativa de tratamiento no es la mejor opción. Según lo revisado, puede observarse que sus dosis bajas, en cualquier esquema, permiten tratar, sin daño adicional, a la mujer climatérica, lo que permite prescribirla durante mayor tiempo.

Dadas las ventajas descritas, se sugiere la prescripción de dosis bajas desde el inicio o asesorar para el cambio a ellas.

La prescripción de terapia hormonal debe seguir los lineamientos conocidos pero, sobre todo, considerar que mientras más cerca de la menopausia se inicie tendrá menores riesgos cardiovasculares.

REFERENCIAS

- Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med* 1991;325(11):756-62.
- The 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(3):199-208.
- Ettinger B, Friedman GD, Bush T, Quesenberry CP Jr. Reduced mortality associated with long-term postmenopausal estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1996;87(1):6-12.

4. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Herat and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288(1):49-57.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al. Risk 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.
6. Harman SM, Brinton EA, Clarkson T, Heward CB, et al. Is the WHI relevant to HRT started in the perimenopause? *Endocrine* 2004;24(3):195-202.
7. Burke AP, Farb A, Malcom G, Virmani R. Effect of menopause on plaque morphologic characteristics in coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 2001;141(2 Suppl):S58-62.
8. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004;11(3):356-67.
9. 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(6):1065-79.
10. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007;10(2):120-31.
11. Carranza-Lira S, MacGregor GAL, Velasco-Díaz G, Solano J, Arzola-Paniagua A. Low and ultra low-dose estrogen therapy for climacteric symptom control. Preliminary report. *Int J Fertil* 2006;51(4):171-5.
12. De Aloysio D, Rovati LC, Giacovelli G, Setnikar I, Bottiglioni F. Efficacy on climacteric symptoms and safety of low dose estradiol transdermal matrix patches. A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung* 2000;50(3):293-300.
13. Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *Am J Med* 2005;118 (Suppl 12B):74-78.
14. 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(1):25-31.
15. Ettinger B. Use of low-dosage 17 beta-estradiol for the prevention of osteoporosis. *Clin Ther* 1993;15(6):950-62.
16. Heikkinen J, Vaheri R, Kainulainen P, Timonen U. Long-term continuous combined hormone replacement therapy in the prevention of postmenopausal bone loss: a comparison of high- and low-dose estrogen-progestin regimens. *Osteoporos Int* 2000;11(11):929-37.
17. Samsioe G, Dvorak V, Genazzani AR, Hamann B, et al. One-year endometrial safety evaluation of a continuous combined transdermal matrix patch delivering low-dose estradiol-norethisterone acetate in postmenopausal women. *Maturitas* 2007;57(2):171-81.
18. 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(1):13-24.
19. Eilertsen AL, Liestol S, Mowinkel MC, Hemker HC, Sandset PM. Differential impact of conventional and low-dose oral hormone therapy, tibolone and raloxifene on functionality of the activated protein C system. *Thromb Haemost* 2007;97(6):938-43.
20. Kernohan AF, Sattar N, Hilditch T, Cleland SJ, et al. Effects of low-dose continuous combined hormone replacement therapy on glucose homeostasis and markers of cardiovascular risk in women with type 2 diabetes. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007;66(1):27-34.
21. McKenzie J, Jaap AJ, Gallacher S, Kelly A, et al. Metabolic, inflammatory and haemostatic effects of a low-dose continuous combined HRT in women with type 2 diabetes: potentially safer with respect to vascular risk? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003;59(6):682-9.
22. Kernohan AF, Spiers A, Sattar N, Hillier C, et al. Effects of low-dose continuous combined HRT on vascular function in women with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res* 2004;1(2):82-8.
23. Brosnan JF, Sheppard BL, Norris LA. Haemostatic activation in post-menopausal women taking low-dose hormone therapy: less effect with transdermal administration? *Thromb Haemost* 2007;97(4):558-65.
24. Christodoulakos GE, Lambrinoudaki IV, Vourtsi AD, Vlachou S, et al. The effect of low dose hormone therapy on mammographic breast density. *Maturitas* 2006;54(1):78-85.
25. Lundström E, Bygdeson M, Svane G, Azavedo E, von Schoultz B. Neutral effect of ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate on mammographic breast density. *Climacteric* 2007;10(3):249-56.
26. Grady D, Vittinghoff E, Lin F, Hanes V, Ensrud K, et al. Effect of ultra-low-dose transdermal estradiol on breast density in postmenopausal women. *Menopause* 2007;14(3 Pt 1):391-6.
27. 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(5):1180-5.
28. 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(11):897-904.
29. Mizunuma H, Shiraki M, Shintani M, Gorai I, et al. Randomized trial comparing low-dose hormone replacement therapy and HRT plus 1 alpha-OH-vitamin D3 (alfacalcidol) for treatment of postmenopausal bone loss. *J Bone Miner Metab* 2006;24(1):11-5.
30. Mizunuma H, Okano H, Soda M, Kagami I, 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(1):69-76.
31. Warming L, Ravn P, Spielman D, Delmas P, Christiansen C. Trimegestone in a low-dose, continuous-combined hormone therapy regimen prevents bone loss in osteopenic postmenopausal women. *Menopause* 2004;11(3):337-42.
32. García-Pérez MA, Moreno-Mercer J, Tarín JJ, Cano A. Similar efficacy of low and standard doses of transdermal estradiol in controlling bone turnover in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2006;22(4):179-84.
33. 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 (Oxf)* 1996;44(1):79-84.
34. Kaplan B, Neri A, Kitai E, Pardo Y, et al. Low dose estrogen replacement therapy in early postmenopausal women effect

- on urinary magnesium and calcium:creatinine ratios. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1994;21(3):170-2.
35. Rubinacci A, Peruzzi E, Modena AB, Zanardi E, et al. Effect of low-dose transdermal E2/NETA on the reduction of postmenopausal bone loss in women. *Menopause* 2003;10(3):241-9.
 36. Rebar RW, Trabal J, Mortola J. Low-dose esterified estrogens (0.3 mg/day): long-term and short-term effects on menopausal symptoms and quality of life in postmenopausal women. *Climacteric* 2000;3(3):176-82.
 37. Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, Johnson KC, et al. Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Arch Neurol* 2006;63(7):945-50.
 38. Ettinger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. *Maturitas* 2007;57(1):81-4.
 39. Van de Weijer PH, Mattsson LA, Ylikorkala O. Benefits and risks of long-term low-dose oral continuous combined hormone therapy. *Maturitas* 2007;56(3):231-48.
 40. Gambacciani M, Monteleone P, Genazzani AR. Low-dose hormone replacement therapy: effects on bone. *Climacteric* 2002;5(2):135-9.

Modificaciones del huevo por la acción de la contracción uterina

Bolsa de las aguas. La bolsa de las aguas está constituida por la porción de membranas que están en relación con el orificio del cuello uterino.

La bolsa de las aguas hace más o menos hernia en este orificio. Se llama bolsa de las aguas *plana* a la que no hace hernia; *cilíndrica* o *en morcilla*, a la que penetra profundamente en la vagina a través del orificio cervical dilatado, y *piriforme*, a la que ocupa la vagina sin haber dilatado previamente el cuello.

La bolsa piriforme es de pronóstico desfavorable, pues significa que la dilatación está detenida y que hay ausencia de progresión y desproporción entre la presentación y la pelvis.

Reproducido de: Fabre. Manual de obstetricia. Barcelona: Salvat Editores, 1941;p:135.