

Rol de la Ultrabaja Dosis en la Terapia Hormonal de Reemplazo en el Climaterio

Ultra Low Dose in Hormone Replacement Therapy in Menopause

Dra. Alejandra Belardo, Dra. Jimena de Cos, Dra. Lorena Bozza

Sección Endocrinología Ginecológica. Servicio de Ginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires

E-mail: alejandra.belardo@hospitalitaliano.org.ar

Resumen

La disminución progresiva de los estrógenos circulantes que se produce desde la transición a la menopausia determina la aparición de una variedad de síntomas prevalentes, como son los sofocos y la atrofia urogenital. Cerca del 75 al 80% de las mujeres experimenta algún síntoma relacionado con la menopausia, lo cual produce en muchos casos un impacto negativo sobre su calidad de vida¹. Se calcula que a partir del año 2030, aproximadamente, 47 millones de mujeres entrarán en menopausia cada año².

Los estrógenos, ya sea solos o con la asociación de progestágenos, han sido durante décadas la terapia hormonal de elección para el alivio de los síntomas menopáusicos, así como también para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, el resultado de dos estudios randomizados doble ciego, sobre terapia hormonal de reemplazo, el *Women's Health Initiative Study* (WHI) y el *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) han modificado la percepción de los riesgos y beneficios de su utilización y, en consecuencia, el hábito prescriptivo de la comunidad médica^{3,4}. Como consecuencia de ello, el uso racional de la terapia hormonal (TH) ha sido analizado por diferentes sociedades científicas internacionales que han recomendado su utilización en mujeres en posmenopausia temprana, principalmente para el alivio los síntomas vasomotores y urogenitales.

A pesar de los resultados poco satisfactorios de los trabajos que evaluaron los riesgos y beneficios de la TH a largo plazo en mujeres posmenopáusicas, no se han encontrado alternativas terapéuticas que sean tan eficaces como el tratamiento estrogénico. Además, las dosis estándar utilizadas tradicionalmente en TH se han asociado con mayor incidencia de efectos adversos, tales como tromboembolismo, accidente cerebrovascular, y con mayor riesgo de cáncer de mama en tratamientos muy prolongados. Sin embargo, dichos riesgos parecerían ser dosis-dependientes. Esto ha llevado a diseñar estudios que evalúan la eficacia y tolerancia de formulaciones hormonales con dosis cada vez más bajas^{5,6}.

En los últimos años, numerosos estudios publicados han demostrado similar eficacia sobre los síntomas

vasomotores utilizando dosis bajas de estrógenos en comparación con las dosis estándar que se venían utilizando hasta hace poco tiempo. Estos resultados promisorios han generado la inquietud de utilizar dosis aun más bajas denominadas **ultrabajas o microdosis**⁷.

El objetivo de esta revisión es analizar el uso de TH con dosis ultrabajas o microdosis para el tratamiento de los síntomas del climaterio, la acción sobre la densidad mineral ósea, así como la seguridad e incidencia de efectos adversos con su utilización.

Palabras clave: ultrabaja dosis, baja dosis, terapia hormonal de reemplazo, densidad mineral ósea, sofocos.

Abstract

Most women experience different symptoms during menopause causing, in a large proportion of them, a significant negative impact on quality of life. Many women request treatment to alleviate or eliminate menopausal symptoms such as hot flushes, night sweats or urogenital atrophy.

Estrogen is the most effective therapy for relieving these symptoms, particularly hot flushes, and has also been useful to prevent and treat osteoporosis. However, the results of two very important randomized double blind studies: The Women's Health Initiative Study (WHI) and The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) have changed the perception of risks and benefits of recommending hormonal therapy^{3,4}. Moreover, standard doses have been associated with the occurrence of more adverse effects such as thromboembolism, vascular disease and increased risk of breast cancer in long term treatments. These facts have motivated the evaluation of the efficacy and tolerance of lower doses of hormone therapy formulations with promising results using doses called **ultralow or microdosis**⁵⁻⁷. A number of placebo controlled trials have shown that low dose oral and transdermal estrogens are effective in relieving vasomotor symptoms with minimal adverse effects.

Different scientific international societies believe it is desirable to use the lowest estrogen dose that provides adequate symptoms relief, minimize side ef-

fects and maximize patient compliance and continuation of treatment.

The purpose of this review is to report the existing evidence about the efficacy, safety and the prevalence of side effects when indicating ultra low dose hormone therapy in postmenopausal women.

Key words: ultra low dose, low dose, hormone replacement therapy, bone mineral density, hot flushes.

Introducción

Los estrógenos administrados por vía oral han sido prescritos por más de treinta años para aliviar los síntomas climatéricos tales como sofocos y sudoraciones nocturnas. Una reciente encuesta en EE. UU. indica que el 89% de las mujeres inicia la TH para aliviar esos síntomas, comparadas con el 12% que lo hace solo por prevención. El uso del 17β -estradiol (E_2) por vía transdérmica permite al estrógeno alcanzar la circulación sanguínea evitando el primer paso hepático, por lo que se obtienen los mismos niveles plasmáticos que con la administración oral empleando menores dosis diarias⁸.

Desde la perspectiva tanto del paciente como de los profesionales de la salud, es recomendable utilizar la dosis más baja que permita atenuar los síntomas, minimizar los efectos adversos y maximizar la aceptación de la paciente para continuar con el tratamiento. Esto se ve reflejado en las guías actuales de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) europea y la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS)^{9, 10}.

Actualmente, en nuestro medio contamos también con dosis más bajas denominadas ultrabajas dosis o microdosis, que pueden ser administradas por vía oral y transdérmica en forma de parches de recambio semanal.

Valor de la ultrabaja dosis o microdosis en el tratamiento del climaterio

Desde la publicación de los hallazgos del WHI, donde los riesgos parecerían superar los beneficios en el uso de la TH a largo plazo, tanto pacientes como médicos se han visto obligados a reconsiderar las herramientas con las que cuentan para el manejo de la mujer sintomática que transita su menopausia.

Rolnik y cols.¹¹ investigaron el cambio en el hábito prescriptivo de la TH y hallaron que los médicos se encuentran a diario frente a mujeres que refieren síntomas que interfieren con su vida cotidiana y afectan su calidad de vida, y a quienes tienen que dar una respuesta para el alivio de su problemática. El 74% de los profesionales consultados opta por indicar TH en dosis más bajas y el 73% lo hace por períodos más cortos de tiempo.

La tendencia actual es la individualización del tratamiento.

En el Cuadro 1 se puede ver la evolución de las dosis utilizadas en TH desde las estándar hasta las ultrabajas. Las dosis se han definido de acuerdo con lo establecido por la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio (AAPEC)¹².

Estudios con microdosis para el tratamiento de síntomas vasomotores y atrofia urogenital

Desde hace tiempo se está estudiando y comparando en diferentes estudios el uso de dosis bajas de TH contra placebo para evaluar su eficacia en el tratamiento de los síntomas vasomotores. A modo de ejemplo, en el año 2000¹³, previo a los resultados del WHI, se publicó un estudio realizado en 156 mujeres con menopausia natural y quirúrgica que tenían al menos cinco sofocos diarios. Fueron asignadas a tres grupos de acuerdo con diferentes dosis de estrógenos administrados como parches transdérmicos de liberación de 37,5 y 25 μ g/diarios y se las comparó con un grupo placebo durante 12 semanas consecutivas sin oposición progestacional. El 82% de las pacientes que usaron la dosis de 25 μ g y el 90% de las que usaron 37,5 μ g diarios (dosis intermedia entre la dosis estándar y la baja dosis) mejoraron la sintomatología en relación con el placebo. Se presentaron efectos adversos en el 10% de las pacientes. Los autores sugieren como conclusión que la dosis de 25 μ g/día puede ser utilizada con buenos resultados para el tratamiento de los síntomas vasomotores.

En 2007, Bachman y cols.¹⁴ publican un trabajo randomizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó a 425 mujeres sanas posmenopáusicas mayores de 40 años con sofocos moderados a severos (7 por día o 50 por semana como mínimo). Se las dividió en 3 grupos: 147 mujeres asignadas a parches que liberan 14 μ g/día; 145 mujeres, una combinación de 0,023 mg de estradiol y 0,0075 mg de levonorgestrel diarios; y 133 mujeres recibieron solo placebo. Se evaluó la frecuencia y severidad de los sofocos por medio de *scores*. El estudio duró 12 semanas y se excluyeron las mujeres que recibían fármacos inhibidores de la recaptación de la serotonina y tamoxifeno. El 41,3% de las mujeres que recibieron estrógenos en microdosis (14 μ g) tuvo una reducción en la frecuencia de los sofocos del 75%. El uso de microdosis fue clínica y estadísticamente más efectivo que el placebo. No hubo diferencias entre los tratamientos activos y placebo con relación a los efectos adversos. Si bien la respuesta fue mayor en el grupo de estradiol/levonorgestrel, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos con droga activa. Otro dato interesante que surge de este trabajo es que las mujeres que respondieron a la microdosis lo hicieron en un tiempo similar al de las respondedoras del grupo de mayor dosis, aunque con una tasa de respuesta levemente menor.

Estrógenos	Dosis estándar	Baja dosis	Ultrabaja dosis
Estrógenos equinos conjugados (EEC): 0,625 mg	0,625 mg/día	0,3 mg/día	0,15 mg/día
Valerianato de estradiol: 2 mg	2 mg/día	1 mg/día	
Estradiol micronizado 1 mg/2 mg	2 mg/día	1 mg/día	0,5 mg – 0,25 mg/día
Estriol (sólo para atrofia urogenital)	0,5 mg		
VÍA NO ORAL			
Estradiol transdérmico (parches)	50 µg/día	25 µg/día	14 µg/día
Estradiol percutáneo (gel)	3 mg/día	1,5 mg/día	

Cuadro 1. Dosis de estrógenos disponibles de acuerdo con las diferentes vías de administración

Simon y cols.¹⁵ investigaron en un estudio randomizado, controlado, doble ciego y multicéntrico, la seguridad y eficacia de la mínima dosis de estradiol transdérmico en gel para el alivio de los síntomas vasomotores y atrofia urogenital a las 4 y 12 semanas en 484 mujeres con al menos 60 sofocos semanales. Las pacientes fueron asignadas en forma aleatoria a 4 grupos (3 dosis crecientes 0,87 g/d; 1,7 g/d y 2,6 g/d de E₂ y 1 grupo placebo). Los niveles plasmáticos de E₂ aumentaron de 17 a 29 pg/ml con las dosis crecientes. La disminución de sofocos fue estadísticamente significativa a partir de la tercera semana en los dos grupos de mayor dosis y en la quinta semana en el grupo de menor dosis. Mejoraron el 61, 76 y 77% respectivamente *versus* al 27% del grupo placebo. Los signos y síntomas de atrofia mejoraron en el 53, 57 y 69% con las tres dosis crecientes respectivamente, comparados con el 21% del grupo placebo.

La dosis más baja (0,87 g/d) que proporcionaba una absorción de 12 µg/día mejoró de manera significativa los signos y síntomas de atrofia urogenital luego de 12 semanas y tuvo la menor tasa de efectos adversos. Los grupos de mayor dosis mejoraron también la función sexual. Los autores concluyen que la dosis de 0,87 g/d de E₂ en gel impresiona ser la dosis más baja efectiva para el tratamiento de los síntomas vasomotores y de atrofia urogenital en la posmenopausia, con menores complicaciones.

Speroff y cols.¹⁶ evaluaron a 324 mujeres con sofocos moderados o severos (entre 56 y 140 semanales) en un estudio randomizado, doble ciego y controlado, con una formulación transdérmica que libera 0,02 mg de estradiol. La edad promedio de las pacientes fue 49 años y a todas ellas se les midió E₂ en sangre, con un promedio de 5,3 pg/ml. Los síntomas vasomotores disminuyeron su frecuencia el 84% luego de 12 semanas de tratamiento. Con relación a los efectos adversos, las reacciones de la piel fueron clínicamente significativas en el 5% de las mujeres y cefalea en el 20% en el grupo placebo y en el 16% en el grupo con E₂. Las concentraciones de estradiol se mantuvieron estables durante el tratamiento dentro del rango entre 25 a 31 pg/ml en las mujeres que

utilizaron un parche transdérmico *versus* 40 a 51 pg/ml en las que utilizaron dos parches en forma simultánea. Se observó que la concentración de estradiol es proporcional al número de parches administrados. Los efectos adversos no fueron significativos y, de hecho, la tasa de abandono fue mayor en el grupo placebo. La población seleccionada tenía concentraciones de estrógenos por debajo de 20 pg/ml previo al inicio del tratamiento.

Diem y cols.¹⁷, en un análisis secundario del estudio ULTRA, evaluaron los síntomas vasomotores y el grado de atrofia genital con el uso de microdosis en mujeres posmenopáusicas sanas entre 60 y 80 años. Al comienzo del estudio, el 16% de las mujeres refería sofocos y el 34%, sequedad vaginal. La frecuencia de sofocos disminuyó a las cuatro semanas y permaneció estable durante los dos años que duró el estudio, mientras que la sequedad vaginal mejoró desde el comienzo. Las mujeres que al iniciar el tratamiento tenían niveles de estradiol menores a 5 pg/ml no mejoraron sus síntomas, a diferencia de aquellas que tenían niveles superiores a 10 pg/ml (en este grupo el 90% refirió mejoría). Debido a que el tratamiento con ultrabaja dosis incrementó el nivel de estradiol basal en aproximadamente 5 pg/ml, los autores concluyen que en las mujeres con mayores niveles de estradiol basal, el tratamiento, al aumentar dichos niveles, produciría alivio de los síntomas vasomotores. Esto sugiere que habría un nivel de estrógenos óptimo para el alivio de los sofocos por debajo del cual aparecerían los síntomas. Si bien las mujeres tratadas con ultrabaja dosis transdérmica informaron menos sequedad vaginal que las que recibieron placebo, esta mejoría no fue significativa. Es posible que esto se deba al escaso número de pacientes que refirieron este síntoma, ya que otros estudios han mostrado mejorías con dosis aun menores. Nilsson utilizó una dosis similar en 19 mujeres muy sintomáticas con una dosis de 0,0125 mg/día en forma transdérmica con resultados alentadores¹⁸.

Carranza-Lira y cols.¹⁹ utilizaron microdosis de estrógenos equinos conjugados (EEC) 0,15 mg/día en 18 mujeres posmenopáusicas sanas con síntomas va-

somotores de moderados a severos y en otro grupo de similares características con dosis de 0,3 mg/día durante doce semanas. Para valorar los síntomas se usó el índice de Kupperman (IK). Se observó una mejoría de la sintomatología en el 33 y 47% respectivamente. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos y se concluyó que la ultrabaja dosis fue útil para el control de los síntomas vasomotores. Los autores concluyen que tanto la baja como la ultrabaja dosis son útiles para disminuir los síntomas climatéricos.

Simon y cols.²⁰ evaluaron la eficacia de la ultrabaja dosis en tabletas vaginales de estradiol 10 µg *versus* placebo en 309 mujeres posmenopáusicas durante 52 semanas para el tratamiento de la atrofia vaginal. En este estudio doble ciego se evaluó la citología, el pH vaginal y los síntomas urogenitales. El grupo que utilizó 10 µg de estradiol mostró cambios en el índice de maduración, mejoría del pH vaginal y del *score* de síntomas molestos. Las diferencias fueron significativas ya a la segunda semana de tratamiento, sin embargo, los síntomas más severos mejoraron significativamente a partir de la octava semana.

Microdosis y acción sobre el endometrio

La FDA (*Food and Drug Administration*) y la *U.S. Preventive Services Task Force* sugieren que la TH debe ser indicada con la menor dosis efectiva y por el menor tiempo necesario. Algunos de los efectos adversos estarían relacionados con los gestágenos, que son necesarios para evitar la hiperplasia de endometrio en mujeres con útero.

Un estudio publicado en 2005 intenta evaluar la eficacia del tratamiento con ultrabaja dosis de estrógenos por vía transdérmica sin oposición de progesterona para prevenir la pérdida ósea, minimizando los efectos adversos²¹. Este estudio se desprende de la evaluación del estudio ULTRA, que fue realizado en 9 centros clínicos de EE. UU. que reunieron 417 mujeres entre 60 y 80 años de edad con útero. Un grupo recibió parches que liberaban 14 µg de 17β-estradiol y el otro grupo, solo parches placebo. Se analizó el efecto del estrógeno por medio de biopsia endometrial, sangrado vaginal y maduración del epitelio vaginal.

Luego de 2 años de seguimiento, casi el 90% de las mujeres completó el tratamiento y el porcentaje de hiperplasia endometrial y sangrado fue similar en ambos grupos. Se observó un patrón de maduración de células vaginales mayor en el grupo con estrógeno pero menor que el hallado con dosis habituales de estrógenos. El estradiol basal promedio fue de 4,8 pg/ml y aumentó a 8,6 pg/ml en el grupo E₂ ($p < 0,01$). En el grupo que recibió estradiol transdérmico, una paciente tuvo hiperplasia focal con atipias y otra tuvo un adenocarcinoma. El 8,5% del

grupo que recibió estrógenos tuvo proliferación endometrial vs. el 1,1% del grupo placebo. Respecto al sangrado vaginal, se reportó en el 12,4% en el grupo estradiol en comparación con el 8,6% en el grupo placebo.

En el estudio de Carranza-Lira y cols.¹⁹ también se evaluó la línea endometrial y se observó un aumento promedio de la línea de 2,5 a 4,2 mm en el grupo de 0,15 mg EEC y de 3,5 a 6 mm en el grupo de 0,3 mg, diferencias que resultaron no significativas entre ambos grupos.

Simon y cols.¹⁵, respecto a la acción sobre el endometrio, utilizaron estradiol en gel y constataron hiperplasia simple en 5 pacientes que utilizaron 2,6 g/d e hiperplasia con atipias en una paciente usuaria de 1,7 g/d.

Los distintos autores concluyen que no hay diferencias estadísticamente significativas en lo referido a complicaciones endometriales, con lo cual se infiere que estas dosis ejercen una escasa a nula estimulación sobre el endometrio. Esta es una nueva opción para prevenir la pérdida ósea sin causar efectos adversos endometriales, que puede usarse sin oposición de progesterona. Sin embargo, debido a la falta de mayor evidencia, *nosotros recomendamos el uso de gestágenos en dosis baja en oposición a los estrógenos cada dos a tres meses.*

Microdosis y su efecto sobre los lípidos

La menopausia provoca cambios adversos en el perfil lipídico, aumentando el colesterol total, el C-LDL, los TG y disminuyendo el C-HDL. La TH tiene efectos beneficiosos en el perfil lipídico, en la tolerancia a la glucosa y en la presión sanguínea, disminuyendo así el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Stevenson y cols.²² realizaron un estudio randomizado, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo para investigar los efectos de la administración de 1 y 2 mg de 17β-estradiol combinados secuencialmente con didrogesterona vs. placebo en el perfil lipídico de mujeres posmenopáusicas con útero, entre 45 y 65 años de edad. En total se incluyeron 579 mujeres, excluyendo aquellas que tuvieran cualquier condición que alterara el perfil lipídico. La didrogesterona tiene un perfil similar al de la progesterona natural. Muchos estudios demostraron que este gestágeno no contrarresta los beneficios logrados por el 17β-estradiol. La evaluación se hizo a los 12 y 24 meses.

La primera variable de eficacia medida fue el aumento del C-HDL, ya que es el predictor más importante de riesgo de enfermedad cardiovascular. Se sabe que con cada aumento del 1% del C-HDL, se reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular en aproximadamente el 3%. Los niveles de C-HDL aumentaron entre el 11% al 20%. Claramente, tanto 1 como 2 mg de 17β-estradiol combi-

nados secuencialmente con didrogesterona se asocian a largo plazo con cambios favorables en el perfil lipídico en posmenopáusicas, hecho que ya había sido evaluado en otros estudios. En este estudio se observa que los beneficios alcanzados con dosis de 1 y 2 mg no presentan diferencias significativas, lo que avala el uso de la menor dosis de estrógenos.

Otro trabajo investigó el efecto de la ultrabaja dosis en el perfil lipídico²³. Se evaluaron 70 mujeres mayores de 60 años que fueron asignadas a grupo tratamiento o placebo. El grupo tratamiento utilizó un anillo vaginal de estradiol liberador de 7,5 µg diarios. En este grupo se observó un aumento tanto de E₂ (13%) como de sulfato de estrona (16%) y una disminución significativa del C-LDL (7,6%), del colesterol total (4%) y de la lipoproteína B (4%), pero el C-HDL aumentó el 25% y los triglicéridos no se modificaron.

Contrariamente a lo que se creía antiguamente, el tratamiento local con ultrabaja dosis podría mejorar el perfil lipídico en mujeres mayores en una magnitud similar a la descrita para las dosis estándar de estradiol. Los valores del C-LDL tuvieron un mayor descenso en mujeres de mayor edad y menor nivel basal de estradiol.

Estudios con microdosis y su efecto sobre la masa ósea

Por más de 20 años, la TH estándar ha incluido la dosis de 0,625 mg de EEC y se afirmaba que dosis menores a la convencional eran ineficaces para preservar la masa ósea, considerando la evidencia de que las dosis bajas de estrógenos no prevenían la pérdida de masa ósea en mujeres que habían sido ooforectomizadas. La evidencia acumulada durante la última década indica que una dosis más baja que la estándar alivia los síntomas menopáusicos y también preserva la masa ósea.

En mujeres mayores, los niveles de estradiol plasmáticos endógenos que podrían ser considerados como muy bajos en relación con mujeres premenopáusicas (menos de 20 pg/ml) se asocian con mayor masa ósea y menor riesgo de fracturas de cadera y vertebrales, en comparación con aquellas mujeres con niveles indetectables^{24, 25}.

Ettinger y cols.²⁶ diseñaron un estudio con microdosis de estrógenos administradas por vía transdérmica en forma de parches que liberan 0,014 mg diarios durante dos años a 417 mujeres posmenopáusicas, en nueve centros de Estados Unidos. La dosis administrada corresponde a un cuarto de la dosis convencional con el objeto de obtener un aumento de estradiol plasmático entre 10 a 15 pg/ml. Las pacientes que participaron tenían una edad promedio de 67 años y el criterio de inclusión fue osteopenia u osteoporosis.

El nivel promedio de estradiol antes de comenzar el tratamiento fue de 4,8 pg/ml y aumentó a 8,5 pg/ml con el tratamiento. Asimismo, la densidad mineral ósea en columna lumbar se incrementó el 0,5% al año y el 0,6% a los dos años en el grupo placebo, y el 2,1% al año y el 2,6% a los dos años en el grupo tratado con estradiol. En la cadera se observó una disminución en el grupo placebo y un aumento del 0,4% en el grupo tratamiento.

Prestwood y cols.²⁷ evaluaron el efecto de la utilización de microdosis en la densidad mineral y recambio óseo en 167 mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años donde fueron excluidas las mujeres con osteoporosis y antecedentes de fracturas. En este estudio, 84 pacientes recibieron placebo y 83 recibieron 0,25 mg/día de 17β-estradiol micronizado durante tres años; todas recibieron calcio y vitamina D diariamente y a las que tenían útero, se les agregó progesterona. Se encontró que la ultrabaja dosis de estrógeno aumentó la densidad mineral ósea y se observó un incremento del 2,6% en el cuello femoral; del 2,8% en columna; y del 3,6% en cadera total. Los marcadores de recambio óseo (FAL ósea y N-telopéptidos) también disminuyeron significativamente en el grupo tratamiento.

Gambacciani²⁸ evaluó el efecto de dosis baja y ultrabaja de TH en mujeres posmenopáusicas cuya edad promedio fue de 56,6 años durante dos años (1 mg de 17β-estradiol y 0,5 mg de noretisterona en forma combinada continua, comparados con 0,5 mg de 17β-estradiol y 0,25 mg de noretisterona). En el grupo de ultrabaja dosis aumentó la densidad mineral ósea el 2% y el 1,8% en columna y cadera respectivamente luego de dos años de tratamiento. En ambos grupos los sofocos disminuyeron el 70%. El agregado de gestágeno podría tener importancia en el resultado sobre la DMO. Recientemente se ha publicado que aun el uso de TH por un tiempo limitado podría reducir el riesgo de fractura sustancialmente.

Sin embargo, por los resultados encontrados, se podría inferir que la TH estrogénica con ultrabaja dosis sería eficaz para prevenir la pérdida ósea.

Efecto de la microdosis sobre el tejido mamario

La densidad del tejido mamario está determinada por la proporción de grasa, tejido conectivo y tejido epitelial. La grasa es radiolúcida y el tejido conectivo y epitelial es radiodenso.

Hay cierta evidencia de que la densidad mamaria aumentada podría constituir un marcador de riesgo para el cáncer de mama²⁹. Por ello, las intervenciones médicas que generen un aumento de la densidad mamaria podrían asociarse a un mayor riesgo, como se observó en el estudio WHI en el grupo de mujeres que utilizaron

la asociación estrógeno-progestágenos en forma continua. En contraste, el uso de EEC solos no produciría ese efecto, como se demostró en la rama del WHI que utilizó solo EEC.

En el estudio de Ettinger (ULTRA)²⁶, al evaluar la incidencia de cáncer de mama, tres mujeres en el grupo estradiol y cinco en el grupo placebo tuvieron mamografías anormales y tres desarrollaron cáncer de mama (una el grupo de tratamiento y dos en el grupo placebo).

Grady y cols.³⁰ analizaron en profundidad la población que participó del estudio ULTRA, utilizando parches de ultrabaja dosis sin oposición durante dos años. El porcentaje promedio de densidad mamaria basal fue del 34%. El aumento de la densidad en el grupo que recibió estradiol fue del 1,6% al año y del 2,1% a los dos años, pero no fue estadísticamente significativo, por lo que los autores concluyen que el uso de dicha dosis no afectaba la densidad mamaria.

En el estudio PEPI³¹ el aumento de la densidad mamaria fue del 3,5% en el grupo que recibió EEC luego de un año y del 8,3% luego de dos años, comparado con el 0% del grupo placebo. Luego de dos años, el grupo que recibió estrógeno-progesterona tuvo un aumento de la densidad mamaria del 23% para el esquema estrógenos-medroxiprogesterona y del 29% cuando se utilizó progesterona micronizada.

El tratamiento de células de cáncer de mama in vitro con estrógenos solos o con el agregado de progesterona produce un aumento de la proliferación celular epitelial mamaria que podría devenir en un incremento del riesgo de cáncer de mama³².

Curiosamente, según estudios clínicos, el raloxifeno reduce la proliferación epitelial del tejido mamario in vitro y el riesgo de cáncer de mama, y no parecería tener efecto sobre la densidad mamaria, es decir, los cambios en la densidad mamaria no se reflejan consistentemente en cambios en el riesgo de cáncer de mama³³.

Debido al escaso número de pacientes que incluyó el estudio de Grady, no resultó de utilidad para medir el riesgo de cáncer de mama, pero el hallazgo de la acción de la microdosis de estradiol sobre la mama brinda una evidencia indirecta de mayor seguridad en ese aspecto, en relación con el uso de dosis mayores.

Por último, Lundström³⁴ comparó el efecto de dos esquemas de ultrabaja dosis en forma combinada continua: 0,5 mg de 17 β -estradiol y 0,25 mg de noretisterona; 0,5 mg de 17 β -estradiol y 0,1 mg de noretisterona; y placebo. Completaron el estudio 154 mujeres cuyas mamografías se solicitaron antes del tratamiento y luego de seis meses. No se observaron diferencias significativas entre los grupos que usaron la TH y el placebo. Estas combinaciones mostraron muy poco a ningún efecto sobre la

mama. Serán necesarios estudios prospectivos adicionales, bien diseñados, para confirmar este hallazgo.

Discusión

La terapia hormonal es el tratamiento más eficaz y mejor estudiado para el alivio de los síntomas vasomotores y la vaginitis atrófica.²⁴

Bachman¹⁴ llega a una conclusión interesante desde el punto de vista del manejo clínico. En su trabajo se incluyeron mujeres con sofocos moderados a severos siguiendo las guías de la FDA. Sin embargo, la mayoría de las mujeres climatéricas que concurren a la consulta tienen sofocos de menor frecuencia e intensidad y solo en el 10 al 15% éstos son severos. Es probable que las mujeres que consultan con síntomas menos severos se vean aun más beneficiadas, teniendo en cuenta que la microdosis fue más eficaz que el placebo para reducir el número de sofocos en todos los trabajos que se revisaron.

Asimismo, sería de gran interés evaluar si ciertas subpoblaciones de mujeres tienen aun un mayor o menor porcentaje de respuesta a estas dosis, de acuerdo con ciertas variables como la edad de menopausia o la severidad de la sintomatología. Dentro de las posibles indicaciones terapéuticas de la ultrabaja dosis, habría que considerar la posibilidad utilizarla en mujeres con síndrome climatérico severo en posmenopausia alejada y en los casos donde se plantea la necesidad de ir reduciendo la dosis administrada a los fines de la suspensión del tratamiento. De todas maneras, los estudios no demuestran seguridad endometrial para utilizar esta dosis sin oposición de progesterona, por lo que es necesario agregarla, pero en forma bimensual o trimestral.

Por otro lado, se sabe que la TH incrementa la densidad de la mama, lo que disminuye la sensibilidad de la mamografía³⁵, y que las mujeres con niveles bajos o indetectables de estradiol tienen menor riesgo de cáncer de mama. De acuerdo con los resultados de los estudios, el aumento de los niveles de estradiol en sangre con la microdosis parecería ser poco significativo, si bien no se sabe a ciencia cierta si los pequeños incrementos de éste podrían generar un aumento del riesgo.³⁶

Durante los últimos 20 años se ha estudiado el estrógeno para la prevención de la pérdida de la masa ósea en mujeres posmenopáusicas. En el estudio ULTRA se demostró que las mujeres mayores que recibieron un cuarto de la dosis convencional de estradiol transdérmico mejoraron la DMO de columna y cadera. De todas maneras, el estudio carece de fuerza para determinar si la ultrabaja dosis reduce el riesgo de fractura. Sin embargo, la magnitud de la reducción del recambio óseo y la diferencia de la densidad mineral ósea entre mujeres tratadas con ultrabaja dosis vs. placebo son si-

milares a los valores observados en el estudio con raloxifeno donde este fármaco redujo el riesgo de fractura vertebral en aproximadamente el 68% dentro de año de tratamiento³⁷.

Estos resultados fueron avalados por el estudio de Prestwood²⁷ que observó un incremento estadísticamente significativo de la DMO de cadera, muñeca, columna y total en mujeres mayores de 65 años que tomaron estradiol micronizado en dosis de 0,25 mg/día durante 3 años.

Una de las hipótesis planteadas es que los niveles de estradiol plasmático que en mujeres premenopáusicas serían considerados muy bajos, en mujeres mayores podrían ser adecuados para prevenir la pérdida de masa ósea y la aparición de fracturas. Por ejemplo, las mujeres con niveles de estradiol en el rango de 5 a 20 pg/ml tienen el 7% más de densidad mineral ósea y aproximadamente la mitad del riesgo de padecer fracturas en columna y cadera que aquellas que tienen niveles indetectables de estradiol (<5 pg/ml). Similares resultados³⁸ se observaron en mujeres cuya edad promedio era de 64 años y que participaron de un estudio observacional de 5 años. Las mujeres con niveles menores a 11 pg/ml tuvieron un riesgo de fractura 2 veces mayor que las mujeres con niveles de estradiol de 15 pg/ml.

Respecto al riesgo de hiperplasia endometrial por el uso de estrógenos sin oposición, éste parecería ser dosis-dependiente. En el estudio ULTRA se observó un porcentaje de hiperplasia (7,3%) bastante similar al encontrado en mujeres con placebo.

En nuestra experiencia, indicamos microdosis en parches de liberación de 14 µg/día en 21 mujeres durante tres meses en mujeres peri y posmenopáusicas tempranas (edad promedio: 48,6 años) con sofocos. El 70% respondió satisfactoriamente y disminuyó la sintomatología. Asimismo, se evaluó la línea endometrial basalmente y en la penúltima semana del tercer ciclo de tratamiento previo al agregado del gestágeno. La modificación de la línea endometrial fue escasa, de 3,2 a 3,7 mm. El estradiol en sangre fue evaluado en 10 pacientes, de las cuales 6 mantuvieron el valor a menos de 18 pg/ml.

Conclusión

En síntesis, la evidencia aporta nuevos conocimientos acerca del manejo de la terapia hormonal sustitutiva tanto en la mujer posmenopáusica temprana como tardía. La posibilidad de utilizar ultrabaja dosis o microdosis aporta nuevos beneficios en el manejo de la mujer climacterica. Por un lado, los efectos indeseables de la progesterona podrían evitarse, ya que la necesidad de oposición con progestágeno sería mínima. También para aquellas mujeres que desean o deben discontinuar la TH,

la posibilidad de escalarla a dosis más bajas en forma progresiva sería beneficiosa para minimizar el impacto negativo, tanto de los síntomas como hasta lo psicológico.

Para concluir, las dosis más bajas producen menos efectos adversos y se espera generen menor riesgo manteniendo una eficacia aceptable sobre los síntomas y sobre el hueso. Por ello, el uso de terapias hormonales con ultrabaja dosis puede prevenir la pérdida de masa ósea en la posmenopausia y parecería ser una alternativa prometedora para el tratamiento de síntomas climatéricos.

Referencias

1. Palacios S. Spanish Menopause Society. Relevant Results of the WHI study for the management of the menopause in Spain. *Maturitas* 2003; 44(1):83-6.
2. Hill K. The demography of menopause. *Maturitas* 1996; 23:113-27.
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanik ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen BV, Ockene J. y cols. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(3):321-333.
4. Hsia J, Simon JA, Lin F, Applegate WB, Vogt MT, Hunninghake D, Carr M y cols. 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(18):2228-32.
5. Crandall C. Low doses estrogen therapy for postmenopausal women: a review of efficacy and safety. *J Women's Health* 2003; 12(8):723-747.
6. Johansen OE, Ovigstad E. Rationale for low-dose systemic hormone replacement therapy and review of estradiol 0.5 mg/NETA0.1 mg. *Adv Ther* 2008; 25(6):525-51.
7. Palacios S. Advances in hormone replacement therapy: making the menopause manageable. *BMC Women's health* 2008; 8:22.
8. National Institute of Health State-of-the-Science Conference Statement: Management of Menopause-Related Symptoms. *Ann Intern Med* 2005; 142:1003-1013.
9. Board of the International Menopause Society. Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007; 10(3):181-94. Update to the original IMS Position Statement in *Climacteric* 2004.
10. North American Menopause Society. Estrogen and progesterone use in peri and postmenopausal women: march 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007; 14:168-82.

11. Rolnik S, Jackson J, Kopher R, Defor T. Provider management of menopause after the findings of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2007; 14(3):441-449.
12. Depiano E. Dosis convencionales. Vías de administración. Esquemas terapéuticos. En: Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio (eds.). *Climaterio*, Unidad XIII, Cap. 3. Buenos Aires: Ascune Hnos. 2006:621-639.
13. De Aloysio D, Rovati LC, Giacobelli G, Setnikar I, Bottiglioni F. Efficacy on climacteric symptoms and safety of low and safety of low dose estradiol transdermal matrix patches. A randomized, double-blind placebo-controlled study. *Arzneimittelforschung* 2000; 50(3):293-300.
14. Bachman G, Schaefer M, Uddin A, Utian W. Lowest Effective transdermal 17 B estradiol dose for relief of hot flashes in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 110:771-9.
15. Simon JA, Bouchard C, Waldbaum A, Utian W, Zborowski J, Snabes MC. Low Dose of Transdermal Estradiol Gel for treatment of Symptomatic Postmenopausal Women. *Obstet Gynecol* 2007; 109:588-596.
16. Speroff RW, Whitcomb NJ, Kempfert RA, Boyd RA, Paulissen JB, Rowman 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.
17. Diem S, Grady D, Quan J, Vittinghoff E, Wallace R, Hanes V, Ensrud K. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on menopausal symptoms in women aged 60 y 80. *Menopause* 2006; 13:130-138.
18. Nilsson K, Heimer G. Ultralow-dose transdermal estrogen therapy in postmenopausal urogenital estrogen deficiency: a placebo-controlled study. *Menopause* 1994; 1:191-197.
19. Carranza-Lira S, Gooch AL, Velasco-Diaz G, Solano J, Arzola-Paniagua A. Low and ultra low-dose estrogen therapy for climacteric symptom control preliminary report. *Int J Fertil Women's Med* 2006; 51(4):171-175.
20. Simon J, Natchingall L, Gut R, Lang E, Archer DF, Utian W. Effective Treatment of Vaginal Atrophy with an ultra-Low-Dose Estradiol Vaginal tablet. *Obstet Gynecol* 2008 Nov; 112(5):1053-1060.
21. Johnson SR, Ettinger B, Macer JL, Ensrud KE, Quan J, Grady D. Uterine and Vaginal effects of unopposed Ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005; 105:779-787.
22. Stevenson JC, Rioux JE, Komer L, Gelfand M. 1 and 2 mg. 17 beta estradiol combined with sequential hydrogesterone have similar effects on the serum lipid profile of postmenopausal women. *Climacteric* 2005; 8:352-359.
23. Naessen T, Rodríguez-Macias K, Lithell H. Mejoría del perfil lipídico con la utilización de ultra-baja dosis de 17 beta-estradiol en mujeres mayores. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(6):2757-62.
24. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone D, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339:733-8.
25. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, Bauer DC, Cauley JA, Cummings SR. Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2239-4.
26. Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, Vittinghoff E, Grady D. Effects de ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004; 104:443-51.
27. Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, Kulldorff M. Ultra-low dose micronized 17 beta-estradiol and bone density and bone metabolism in older women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:1042-8
28. Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, Capagli B, Genazzani A. Ultra low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008; 59:20(1):2-6.
29. Lam PB, Vacek PM, Geller BM, Muss HB. The association of increased weight, body mass index, and tissue density with risk of breast carcinoma in Vermont. *Cancer* 2000; 89:369-375.
30. Grady D, Vittinghoff E, Lin F, Hanes V, Ensrud K, Kabel LA, Wallace R, Macer J, Cummings SR, Shepher J. Effect of ultra-low-dose transdermal estradiol on breast density. *Menopause* 2007; 14(3):391-6.
31. Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, Singh HR, Olson LK, Gatewood O, Bassett LW, Wasilauskas C, Bush T, Barrett-Connor E. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. *Ann Intern Med* 1999; 130:262-269.
32. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, Vogel V, Robidoux A, Dimitrov N, Atkins J, Daly M, Wieand S, Tan-Chiu E, Ford L, Wolmark N. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90:1371-1388.

33. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powles TJ, Cauley JA, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A, Jordan VC. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999; 281:2189-2197.
34. Lundström E, Bygdeson E, 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.
35. Conner P. Breast response to menopausal hormone therapy aspects on proliferation, apoptosis and mammographic density. *Ann Med* 2007; 39(1):28-41. Review.
36. Cummings SR, Duong T, Kenyon E, Cauley JA, Whitehead M, Krueger KA. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Trial. Serum estradiol level and risk of breast cancer during treatment with raloxifene. *JAMA* 2002; 287:216-20.
37. Maricic M, Adachi JD, Sarkar S, Wu W, Wong M, Harper KD. Early effects of raloxifene on clinical vertebral fractures at 12 months in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2002; 162:1140-3.
38. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turn-over, endogenous hormones and risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1526-36.