Efecto de bajas dosis de estrógenos en mujeres menopáusicas.

María Diez-Ewald^{}, Gerardo Fernández^{**}, Elena Ryder^{*},
Gilberto Vizcaino^{*}.*

*Con la asistencia técnica de Trina de Oroño, Carmen de Suárez,
Nelson Fernández e Iralina de Wilhelm.*

^{*}Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina.

Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo 4001-A, Venezuela.

^{**}Departamento de Ginecología y Obstetricia, Hospital Chiquinquirá,
Maracaibo, Venezuela.

Palabras claves: menopausia, estrógenos, progestágenos, progesterona, lípidos, hemostasia.

Resumen. Se estudia el efecto de la terapia hormonal, en los niveles de glucosa y lipoproteínas séricas y en la hemostasia de mujeres menopáusicas y se compara con un grupo similar que recibió placebo. Las pacientes se distribuyeron en tres grupos: Grupo I: Quince pacientes que recibieron placebo. Grupo II: Dieciséis pacientes que recibieron estrógenos conjugados y progesterona; Grupo III: Dieciséis pacientes que recibieron estrógenos semisintéticos y progestágenos. Cada ciclo de tratamiento era de 21 días, seguido de 7 días de descanso. Los grupos cumplieron el tratamiento durante 6, 12 o 18 ciclos. Se obtuvieron los siguientes resultados: Los niveles de glucosa sufrieron un descenso en el grupo II ($P < 0,01$), después de 18 ciclos. Los triglicéridos y el colesterol total se elevaron transitoriamente en el grupo III ($P < 0,05$), pero se normalizaron al final del tratamiento. El HDL-colesterol y el índice colesterol/HDL colesterol no se modificaron. El LDL-colesterol del grupo III, elevado al principio del estudio, se normalizó después de 12 ciclos de tratamiento. Los factores de coagulación no se modificaron significativamente, aunque el fibrinógeno aumentó después de 18 ciclos de recibir placebo ($P < 0,05$). El factor von Willebrand y la antitrombina III, permanecieron estables. La agregación plaquetaria con ADP, aumentó significativamente en el grupo II, después de 12 ciclos, pero no se modificó cuando se utilizó colágeno. Los resultados sugieren, que la terapia hormonal de reemplazo, tiene poco efecto en el perfil lipídico y hemostasia de las mujeres menopáusicas. Sin embargo, el tratamiento prolongado, especialmente con estrógenos semisintéticos y progestágenos, pudiera incrementar el LDL-colesterol y la agregación plaquetaria.

Recibido: 11-03-93. Aceptado: 03-05-93.

INTRODUCCION

La menopausia es una etapa de la vida femenina caracterizada por un descenso rápido y progresivo del nivel de estrógenos, situación que va acompañada del cese de la capacidad reproductiva y la aparición de manifestaciones clínicas relacionadas con modificaciones de los órganos que poseen receptores estrogénicos y por lo tanto reciben el efecto hormonal: Ovario, endometrio, epitelio urovaginal, hipotálamo, piel y tejido óseo.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son de tipo vasomotor (oleadas de calor y sudoración), atrofia urogenital y osteoporosis. Además, después de la menopausia, el riesgo de muerte por enfermedad coronaria aumenta significativamente (23), por la mayor incidencia de arterioesclerosis, que a su vez puede ocasionar aumento de la actividad hemostática y por ello un mayor riesgo de sufrir fenómenos trombóticos.

La utilización de estrógenos atenúa la mayoría de los síntomas asociados a la menopausia y disminuye la descalcificación ósea con descenso de la resorción de calcio y por ende, de la frecuencia de fracturas (9, 20). También se han asociado los estrógenos con cambios en el metabolismo de las lipoproteínas, consistentes en disminución del colesterol total y aumento de las lipoproteínas de alta densidad (12). Sin embargo, el uso de estrógenos se ha visto relacionado, con cierta frecuencia, con problemas cardiovasculares, infarto del miocardio, accidentes cerebrovasculares, trombosis venosas, etc. (21, 22), lo que se

ha atribuido a mayor síntesis de factores de coagulación (VII, VIII, IX, X y fibrinógeno) (1), incremento de la actividad plaquetaria (3, 16) y disminución de inhibidores fisiológicos de la coagulación, como la antitrombina III (11, 16). Estos efectos se han observado principalmente con la utilización de altas dosis de estrógenos y han disminuido al utilizar dosis más bajas de estas hormonas (5).

Tomando en cuenta la acción beneficiosa de la terapia estrogénica, en la calidad de vida de la mujer menopáusica, el propósito de este trabajo fue observar, el efecto que distintos esquemas de tratamiento con bajas dosis de estrógenos, pudieran tener en los niveles de glucosa sérica, en el metabolismo lipídico y en el balance hemostático.

MATERIAL Y METODOS

El grupo de estudio estuvo constituido por 47 mujeres de edades comprendidas entre 45 y 55 años, con historia de amenorrea de más de 6 meses, seleccionadas de una consulta de Ginecología por no presentar manifestaciones clínicas o de laboratorio sugerentes de enfermedades cardiovasculares, metabólicas, hemostáticas o renales.

A cada paciente se le tomó una muestra de sangre en ayunas, utilizando el método de doble jeringa plástica. La sangre de la primera jeringa se colocó en un tubo de vidrio, sin anticoagulante, para la obtención de suero, y la de la segunda jeringa se repartió en tubos plásticos que contenían un volumen de citrato de sodio al 3,8% para 9 volúmenes de sangre; unos tubos se mantuvie-

ron en hielo y otros a temperatura ambiente hasta ser centrifugados. Para obtener plasma pobre en plaquetas (PPP), la sangre mantenida en frío, se centrifugó a 1500 g durante 20 minutos a 5° C. El plasma rico en plaquetas (PRP), se obtuvo mediante centrifugación de la sangre a temperatura ambiente y a 200 g durante 8 minutos.

Se realizaron las siguientes determinaciones: Niveles séricos de glucosa, triglicéridos y colesterol; actividad en plasma de los factores de la coagulación, fibrinógeno, VII, VIII y X, cuantificación del factor de von Willebrand y agregación plaquetaria espontánea y después de la adición de ADP y colágeno.

Los estudios de laboratorio fueron longitudinales y se repitieron al cumplirse 6, 12 y 18 ciclos de tratamiento.

Las determinaciones de glucosa y lípidos séricos se realizaron mediante técnicas enzimáticas comerciales (Sigma, St. Louis, Mo., U.S.A.).

Los factores de coagulación se midieron en PPP utilizando los siguientes métodos: el fibrinógeno coagulable se determinó mediante la técnica de Clauss (6); la actividad del factor VII se midió utilizando plasma humano liofilizado, deficiente de este factor (Diagnostica Stago, Asnières, Francia), recalcificado en presencia de tromboplastina (15); la actividad del Factor X se determinó recalcificando plasma deficiente en presencia de veneno de víbora Russell y cefalina (Sigma, St. Louis Mo., U.S.A.) (1); el factor VIII se midió de acuerdo a Rapaport (19), utilizando plasma de hemofílico con menos de

1% de este factor; el factor de von Willebrand se cuantificó mediante inmunolectroforesis siguiendo el método de Laurell (10) utilizando antígeno de von Willebrand comercial (Diagnostica Stago, Asnières, Francia).

La actividad de antitrombina III solo se midió mediante el método de Biggs (4), en algunos casos que ya habían cumplido 18 ciclos dentro del esquema de tratamiento.

La agregación plaquetaria se estudió en el PRP dentro de las 3 primeras horas después de haber sido extraída la muestra de sangre; para ello se utilizó un agregómetro Chrono-Log (Havertown Pa., U.S.A.). Como inductores se emplearon ADP (Sigma, St. Louis, Mo., U.S.A.) a una concentración final de 3mM y colágeno (Hormon- Chemie, Munich, Alemania) a concentración final de 1 ug/mL. El inductor se añadió al 0,45 mL de PRP ajustado con PPP a 250.000 plaquetas por uL. La agregación espontánea se determinó en PRP ajustado de la manera señalada y colocado en el agregómetro durante 15 minutos, sin añadir ningún inductor.

Después del estudio basal, cada paciente se colocó al azar en uno de los siguientes grupos de tratamiento, a cumplirse por un mínimo de 6 ciclos:

- I.- **Placebo.** Las pacientes de este grupo recibieron una tableta diaria de placebo durante 21 días, seguidos de 7 días de descanso.
- II.- **Estrógenos naturales y medroxiprogesterona secuencial.** Las pacientes de este grupo recibieron 0,625 mg diarios de estrógenos conjugados durante 21

días, con la adición de 10 mg diarios de medroxiprogesterona a partir del 15^o día, durante 7 días, seguidos de 7 días de descanso.

III.- **Estrógenos semisintéticos y progestágenos en forma trifásica.** En este grupo las pacientes recibieron 0,030 mg de etinil-estradiol (EE) más 0,050 mg de levonorgestrel (LN) durante 6 días, seguidos de 0,040 mg de EE y 0,075 mg LN durante 5 días y de 0,030 mg de EE y 0,125 de LN durante otros 10 días, para completar 21 y seguir con 7 días de descanso.

El estudio estadístico consistió en el cálculo de probabilidad, mediante el análisis de variancia (F).

RESULTADOS

Niveles de glucosa y lípidos séricos.- En la Tabla I se puede apreciar que la glucemia no se modificó significativamente en los grupos I y III (placebo y estrógenos más progestágenos respectivamente), pero descendió en el grupo II (estrógenos conjugados y progesterona) después de 18 ciclos bajo el esquema de tratamiento ($P < 0,01$).

Las concentraciones de triglicéridos en el grupo III, sufrieron un incremento después de 6 ciclos ($P < 0,01$), para volver a las cifras basales en los siguientes estudios. El colesterol se comportó en la misma forma que los triglicéridos, con un aumen-

TABLA I
NIVELES SERICOS DE GLUCOSA EN MUJERES MENOPAUSICAS QUE RECIBIERON TRATAMIENTO HORMONAL O PLACEBO

Etapa de Tratamiento	Placebo	Estrógenos naturales + progesterona	Estrógenos semisintéticos + progestágenos	F
Basal	90 ± 10* (15)	87 ± 8 (16)	83 ± 14 (16)	1,677
6 ciclos	88 ± 10 (5)	90 ± 11 (8)	93 ± 7 (10)	0,539
12 ciclos	95 ± 16 (9)	97 ± 11 (9)	89 ± 9 (12)	1,794
18 ciclos	89 ± 9 (6)	72 ± 2 (6)	84 ± 7 (9)	2,413
F	0,123	5,983**	1,794	

* Los valores están expresados en mg/dL y representan el promedio ± la desviación estándar del número de casos señalado entre paréntesis.

** $p < 0,01$

to transitorio después de 6 ciclos, en el grupo III, aumento que coincidió con elevación del LDL-colesterol. Los niveles de HDL-colesterol y el índice colesterol/HDL-colesterol no

sufrieron modificaciones con ninguno de los esquemas de tratamiento (Tabla II).

Factores de coagulación. Se observó aumento de fibrinógeno

TABLA II
EFECTO DEL TRATAMIENTO HORMONAL SOBRE LOS
LÍPIDOS PLASMÁTICOS

Parámetro	Placebo	Estrógenos Naturales + Progesterona	Estrógenos Semisintéticos + Progesterona	F
TRIGLICÉRIDOS				
Basal	125 ± 42 (14)	103 ± 52 (16)	119 ± 59 (16)	0,751
6 ciclos	126 ± 43 (5)	99 ± 36 (8)	167 ± 43 (9)	6,135**
12 ciclos	112 ± 50 (8)	108 ± 39 (9)	145 ± 43 (12)	2,377
18 ciclos	81 ± 25 (6)	108 ± 25 (6)	130 ± 85 (5)	1,326
F	1,732	0,084	1,578	
COLESTEROL TOTAL				
Basal	206 ± 53 (15)	192 ± 40 (16)	226 ± 32 (16)	2,670
6 ciclos	181 ± 24 (5)	191 ± 51 (8)	247 ± 55 (9)	4,090**
12 ciclos	178 ± 40 (9)	224 ± 35 (9)	242 ± 82 (12)	3,034
18 ciclos	170 ± 23 (6)	212 ± 48 (6)	214 ± 52 (4)	2,061
F	1,430	1,376	0,496	
LDL-COLESTEROL				
Basal	106 ± 29 (6)	128 ± 33 (16)	159 ± 25 (16)	8,751**
6 ciclos	102 ± 4 (2)	131 ± 48 (9)	178 ± 39 (8)	3,874***
12 ciclos	136 ± 26 (4)	138 ± 40 (11)	145 ± 71 (13)	0,071
18 ciclos	98 ± 27 (3)	159 ± 19 (4)	138 ± 47 (5)	2,497
F	1,542	0,746	1,020	
HDL-COLESTEROL				
Basal	44 ± 10 (13)	51 ± 13 (16)	49 ± 14 (16)	0,947
6 ciclos	34 ± 12 (5)	46 ± 8 (8)	46 ± 9 (9)	2,928
12 ciclos	47 ± 16 (8)	55 ± 13 (9)	48 ± 10 (12)	1,026
18 ciclos	43 ± 14 (6)	52 ± 11 (6)	46 ± 17 (5)	0,652
F	1,062	0,878	0,114	
COLESTEROL TOTAL HDL-COLESTEROL				
Basal	4,7 ± 1,7 (14)	4,0 ± 1,3 (16)	5,0 ± 1,5 (16)	1,718
6 ciclos	5,7 ± 1,7 (5)	4,3 ± 1,4 (8)	5,4 ± 1,5 (9)	1,822
12 ciclos	4,0 ± 1,3 (8)	4,3 ± 1,2 (9)	5,2 ± 2,0 (11)	1,488
18 ciclos	4,2 ± 1,4 (6)	4,1 ± 0,9 (6)	5,4 ± 3,6 (5)	0,577
F	1,387	0,131	0,148	

* Los valores están expresados en mg/dL y representan el promedio ± desviación estándar del número de casos señalado entre paréntesis.

** p < 0,05

*** P < 0,01

después de 18 ciclos en el grupo I ($P < 0,05$), en cambio no se observaron modificaciones significativas en los grupos que recibieron tratamiento hormonal. Tampoco se observaron cambios en la actividad de los factores VII y X, ni en los niveles de factor de von Willebrand, sin embargo, el Factor VIII disminuyó en el grupo II, después de 12 ciclos de tratamiento ($P < 0,05$), para normalizarse posteriormente (Tabla III). La actividad de la antitrombina III, estuvo dentro de los límites normales del método en las 4 pacientes del grupo II y 5 pacientes del grupo III estudiadas al cumplir 18 ciclos de tratamiento.

Agregación plaquetaria.- Solo las pacientes del grupo II, mostraron incremento de la agregación plaquetaria, observado en los ciclos 12^o y 18^o, cuando se utilizó ADP como inductor ($P < 0,05$), en cambio no se hallaron cambios significativos cuando se utilizó el colágeno como agente agregante (Tabla IV). La agregación espontánea se observó en un solo caso, que se trataba de una paciente del grupo I que había cumplido 12 ciclos bajo el esquema de tratamiento.

DISCUSION

La administración de estrógenos y progestágenos, a las mujeres menopáusicas, es práctica frecuente en Ginecología, por su efecto beneficioso al mejorar los síntomas asociados a esta etapa de la vida femenina y al disminuir el riesgo de osteoporosis (8, 20). Sin embargo, existen reportes de aumento de enfermedad cardiovascular, incluidos los acci-

denes cerebrovasculares y el infarto del miocardio, así como el tromboembolismo venoso en mujeres que reciben este tipo de tratamiento (13, 22). La mayoría de estas complicaciones se han producido con dosis altas de estrógenos (18), pero también se han descrito con dosis menores (2), y se han atribuido a alteraciones producidas, tanto por los estrógenos como por los progestágenos, en el metabolismo lipídico y en el sistema hemostático. Se ha descrito que los estrógenos producen aumento moderado de los triglicéridos y de las lipoproteínas de alta densidad con disminución del HDL-colesterol (17, 25) y que los progestágenos tienen el efecto contrario y a esto se atribuye el que la mayoría de los anticonceptivos orales, no causen modificaciones del perfil lipídico (25). Los estrógenos además aumentan la síntesis hepática de algunos factores de la coagulación (14) y varios autores sostienen que disminuyen la actividad de la antitrombina III (11, 16) y aumentan la actividad fibrinolítica (5), con resultados variables respecto de la agregación plaquetaria (3, 24). Estudios realizados en pacientes jóvenes que recibieron 0,030 mg de estrógenos, no confirman estos resultados (7). Varma y col. tampoco encontraron disminución de la antitrombina III en mujeres postmenopáusicas sometidas a diferentes combinaciones de estrógenos y progestágenos (24).

Dado el indiscutible efecto benéfico de los estrógenos en la mujer menopáusica, es importante investigar sobre los diversos preparados que se administran y de esta forma poder escoger aquellos que ocasionen

TABLA III
PARAMETROS DE COAGULACION EN MUJERES MENOPAUSICAS QUE
RECIBIERON TRATAMIENTO HORMONAL O PLACEBO

Parámetro	Placebo	Estrógenos Naturales + Progesterona	Estrógenos Semisintéticos + Progestagenos	F
FIBRINÓGENO				
Basal	238 ± 65 (15)	238 ± 69 (16)	231 ± 64 (16)	0.005
6 ciclos	280 ± 50 (5)	269 ± 54 (7)	219 ± 49 (10)	3.322
12 ciclos	209 ± 58 (9)	220 ± 80 (6)	221 ± 48 (8)	0.097
18 ciclos	298 ± 48 (5)	235 ± 72 (6)	239 ± 47 (5)	1.897
F	3,093**	0,603	0,219	
FACTOR VII				
Basal	108 ± 48 (10)	99 ± 27 (8)	101 ± 21 (3)	0.128
6 ciclos	80 ± 15 (5)	90 ± 20 (5)	-----	0.734
12 ciclos	115 ± 28 (6)	129 ± 54 (5)	99 ± 24 (7)	0.378
18 ciclos	96 ± 16 (5)	140 ± 7 (2)	146 ± 10 (4)	0.497
F	1,051	0,170	0,945	
FACTOR X				
Basal	-----		-----	-----
6 ciclos	87 ± 15 (4)	100 ± 18 (3)	-----	1.181
12 ciclos	81 ± 0 (1)	95 ± 11 (3)	-----	0.955
18 ciclos	51 ± 0 (1)	125 ± 7 (2)	-----	0.074
F	0,112	3,051		
FACTOR VIII				
Basal	117 ± 47 (10)	132 ± 33 (8)	123 ± 70 (3)	0.334
6 ciclos	102 ± 16 (5)	111 ± 32 (5)	-----	1.693
12 ciclos	94 ± 24 (6)	149 ± 55 (5)	125 ± 65 (10)	3.848**
18 ciclos	111 ± 45 (5)	140 ± 45 (2)	146 ± 25 (4)	3.869
F	0.709	3.117**	0.718	
FACTOR vW				
Basal	103 ± 38 (11)	141 ± 44 (15)	121 ± 31 (13)	3.204
6 ciclos	88 ± 13 (5)	145 ± 57 (9)	137 ± 64 (6)	2.036
12 ciclos	101 ± 24 (9)	117 ± 41 (8)	125 ± 65 (10)	0.636
18 ciclos	112 ± 47 (9)	114 ± 47 (9)	93 ± 40 (7)	0.491
F	0,461	1,111	0,961	

* Con la excepción del fibrinógeno el cual está expresado en mg/dL. el resto de los parámetros se expresa en porcentaje y los valores representan el promedio ± la desviación estándar del número de casos señalado entre paréntesis.

** p < 0,05

nen menos efectos colaterales. Los resultados del presente trabajo muestran que la administración de estrógenos naturales a dosis de

0,625 mg y progesterona en dosis de 10 mg en forma secuencial, no produjo cambios significativos en los niveles de glucosa y lípidos ni de los

TABLA IV
AGREGACION PLAQUETARIA EN MUJERES MENOPAUSICAS
QUE RECIBIERON TRATAMIENTO HORMONAL O PLACEBO

Agente Inductor	Placebo	Estrógenos Naturales + Progesterona	Estrógenos Semisintéticos + Progestagenos	F
ADP*				
Basal**	68 ± 18 (15)	65 ± 18 (16)	61 ± 22 (16)	0,151
6 ciclos	74 ± 20 (8)	72 ± 13 (9)	72 ± 23 (6)	0,017
12 ciclos	63 ± 18 (7)	87 ± 14 (8)	76 ± 16 (9)	4,250***
18 ciclos	76 ± 17 (12)	81 ± 17 (9)	67 ± 15 (5)	0,972
F	0,910	4,205***	1,213	
COLAGENO				
Basal	79 ± 19 (16)	80 ± 21 (16)	78 ± 21 (16)	0,083
6 ciclos	75 ± 22 (8)	86 ± 11 (10)	69 ± 27 (6)	1,638
12 ciclos	85 ± 16 (8)	92 ± 12 (8)	78 ± 22 (11)	1,376
18 ciclos	83 ± 15 (11)	84 ± 14 (9)	70 ± 14 (5)	1,681
F	0,552	0,978	0,0375	

* La concentración final de ADP fue de 3×10^{-3} M y para el colágeno fue de 1 ug/mL.

** Los valores están expresados en porcentaje y representan el promedio ± la desviación estándar del número de casos expresado entre paréntesis.

*** $p < 0,05$.

factores de coagulación en mujeres menopáusicas que recibieron hasta 18 ciclos de este tratamiento, aunque si produjeron aumento de la agregación plaquetaria con ADP a partir del 12^o ciclo. En las pacientes que recibieron estrógenos semisintéticos y progestágenos, se produjo aumento de triglicéridos, colesterol total y LDL- colesterol, que aunque fue transitorio, puesto que se normalizó a los 18 ciclos, debe tomarse en cuenta, considerando que permaneció elevado durante un año. Hay que hacer notar, que este grupo ya presentaba cifras basales de LDL- colesterol más altas que en los otros grupos, sin explicación aparente, puesto que las pacientes fueron es-

cogidas al azar. Llama también la atención el que las mujeres del grupo placebo disminuyeran los niveles de triglicéridos y colesterol y aumentaron el fibrinógeno. Sin tener una explicación para estos hallazgos, en lo que se refiere a los lípidos, podría pensarse que las pacientes en la creencia de estar bajo tratamiento hormonal, modificaran sus hábitos alimenticios y de ejercicio físico, de hecho aunque las diferencias no fueron significativas, se observó disminución de peso corporal en todos los grupos pero especialmente en el que recibió placebo. Las concentraciones de fibrinógeno en el grupo I (placebo), estuvieron ligeramente elevadas a los 6 y 18 ciclos, sin embargo

el hecho de que el factor VII y el factor von Willebrand estaban normales, hace poco probable que se tratara de personas con riesgo cardiovascular, que por otro lado se había descartado al seleccionar las pacientes que entrarían al estudio. Contrario a lo observado por Bonnar (20), los factores VII y X no sufrieron cambios importantes, aunque el número de casos donde se estudió el factor X, fue demasiado pequeño para permitir un análisis estadístico. Los factores VIII y von Willebrand no sufrieron incremento, lo cual sugiere un buen estado del endotelio vascular.

El hallazgo más significativo lo constituye el aumento de la agregación plaquetaria con ADP, en las mujeres que recibieron estrógenos naturales con progesterona secuencial, después de 12 ciclos de tratamiento. Este resultado debe ser tomado en cuenta especialmente en casos de tratamiento prolongado con esta modalidad terapéutica, a fin de prevenir cualquier morbilidad secundaria a aumento de la actividad plaquetaria.

A la luz de los resultados se puede concluir que la administración de estrógenos naturales y progesterona o estrógenos y progestágenos en forma trifásica a las dosis utilizadas en el presente trabajo, no produjo cambios significativos en las concentraciones de glucosa y lípidos, ni en los factores de coagulación de mujeres menopáusicas. El aumento de la agregación plaquetaria después de 12 ciclos con estrógenos naturales y progesterona, debe ser tomado en cuenta, sobre todo si se consideran los hallazgos de Wil-

son y col. en el estudio de Framingham (26), donde hallaron aumento de riesgo de morbilidad cardiovascular, a pesar de tener un "perfil de riesgo cardiovascular favorable", por lo cual es recomendable que estas pacientes sean sometidas a un cuidadoso control clínico, especialmente si van a ser tratadas por largos períodos de tiempo con estrógenos semisintéticos y progestágenos. Por otro lado, las pocas alteraciones del perfil lipídico y hemostático sopesadas con los beneficios que recibe la paciente, permiten recomendar el uso de cualquiera de las dos modalidades terapéuticas estudiadas, en el tratamiento de los síntomas que acompañan a la menopausia.

ABSTRACT

Low Dose of estrogens in menopausal women. Diez-Ewald, M. (Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia, Apartado 1151, Maracaibo 4001-A, Venezuela), Fernández, G., Ryder, E., Vizcaino, G. *Invest Clin* 34(1) :29 - 39, 1993.

The effect of hormonal therapy in serum glucose, lipoproteins and the hemostatic system was studied in menopausal women, who were distributed in three groups: Group I (15 patients) received placebo in cycles of 21 days, followed by 7 days of rest; Group II (16 patients), received natural estrogens conjugated with progesterone in a sequential way, also in cycles of 21 days; Group III (16 patients), was treated with triphasic oral contraceptives in the same cyclical fashion. The patients completed 6, 12 or 18 cycles of the

treatment. The results were as follows: The glucose levels were decreased by the 18th cycle in group II ($P < 0.01$). The HDL-cholesterol levels and the cholesterol/HDL cholesterol index were unchanged, however the basal levels of LDL-cholesterol in group III were high, but normal after 12 cycles of treatment. The coagulation factors did not change significantly with the hormonal treatment, however fibrinogen was increased after 18 cycles under placebo. The von Willebrand factor and antithrombin III remained stable. Platelet aggregation with ADP increased after 12 cycles in group III ($p < 0,05$), and no changes were found with collagen. The above results suggest that the hormonal treatment in menopausal women, either with natural estrogens and progesterone or with triphasic oral contraceptives, has little effect in the lipidic concentrations of sera in these patients, however it can increase platelet activity, specially with prolonged treatment with semisynthetic estrogens.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1- BACHMANN F., DUCKERT F., KOLLER F.: The Stuart-Prover factor assay and its clinical significance. *Thromb Diath Haemorrh* 2:24, 1958.
- 2- BERAL V.: Cardiovascular disease mortality trends and oral contraceptive use in young women. *Lancet* 2:1047-1052, 1976.
- 3- BIERENBAUM M.L., FLEISHMAN A.I., STIER A., WATSON P., SOMOL H., NASO A.M., BINDER M.: Increased platelet aggregation and decreased high-density lipoprotein cholesterol in women on oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 134:638-641, 1979.
- 4- BIGGS R.: Human blood coagulation, haemostasis and thrombosis. 2nd edition pag 713-715. Blackwell Scient. Pub. Oxford 1976.
- 5- BONNAR J.: Coagulation effects of oral contraception. *Am J Obstet Gynaecol* 157:1042-1048, 1987.
- 6- CLAUSS A.: Gerinnungsphysiologische schnellmethode zur bestimmung des fibrinogens. *Acta Haematol (Basel)* 17:237-243, 1957.
- 7- FERNANDEZ G., DIEZ-EWALD M.: Función plaquetaria en el embarazo y durante el uso de anticonceptivos. *Invest Clin* 22:95-110, 1981.
- 8- HORSMAN A., JONES M., FRANCIS R., NORDIN C.: The effect of estrogen dose on postmenopausal bone loss. *N Engl J Med* 309: 1405-1407, 1983.
- 9- LAFFERTY F.W., HELMUTH D.O.: Estrogen replacement therapy in post-menopausal women: Prevention of osteoporosis and systemic effects. *Maturitas* 7:147-159, 1985.
- 10- LAURELL C.B.: Antigen-antibody crossed electrophoresis. *Anal Biochem* 10:358-361, 1965.
- 11- LEEF B., HENRUCKSEN R.A., OWEN W.G.: Effect of oral contraceptive use on platelet prothrombin converting (platelet factor 3) activity. *Thrombosis Res* 15:631-638, 1979.
- 12- LUCIANO A.A., TURKSOY R., CARLEO J., HENDRIX J.W.: Clinical and metabolic responses of menopausal women to sequential versus continuous estrogen and progestin replacement therapy. *Obstet Gynec* 71:39-42, 1988.
- 13- MEADE T.W., BROZOVIC M., CHAKRABARTI R., HOWARTH D.J., NORTH W.R.S., STIRLING

- Y.: An epidemiological study of the hemostatic and other effects of oral contraceptives. *Brit J Haemat* 34:353-364, 1976.
- 14- MEADE T.W.: Oral contraceptives, clotting factors and thrombosis. *Am J Obstet Gynecol* 142:758-761, 1982.
- 15- NEMERSON Y., CLYNE L.: An assay for coagulation factor VII using factor VII-depleted bovine plasma. *J Lab Clin Med* 88:301-303, 1974.
- 16- NEWMAN R.L., SIRRIDGE M., BRINKMAN M., SHANON R.: A study of blood coagulation parameters. *Am J Obstet Gynecol*. 125:108-114, 1976.
- 17- PATSCH W., BROWN S.A., GOTTO A.M., YOUNG R.L.: The effect of triphasic oral contraceptives on plasma lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 161:1396-1401, 1989.
- 18- PETTITI D.B., WINGERD J., PELLEGRIN F., RAMCHARAM S.: Risk of vascular disease in women. *Jama* 242:1150-1154, 1979.
- 19- RAPAPORT S.I., SCHIEFMAN S., PATH M.J., WARE A.G.: A simple, specific one stage assay for plasma thromboplastin antecedent (PTA) activity. *J Lab Clin Med* 51:771-780, 1961.
- 20- RIIS B.J., THOMSEN K., STROM V., CHRISTIANSEN C.: The effect of percutaneous estradiol and natural progesterone on postmenopausal bone loss. *Am J Obstet Gynecol* 156:61-65, 1987.
- 21- SHAPIRO S.: Oral contraceptives, a time to take stock. *N Engl J Med* 315:450-451, 1986.
- 22- STADEL B.U.: Oral contraceptives and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 305:612-618, 672-677, 1981.
- 23- STUMPFER M.J., WILLETT W.C., COLDITY G.A., ROMER B., SPEIZER F.D., HENNEKENS C.H.: A prospective study of part use of oral contraceptive agents and risks of cardiovascular diseases. *N Engl J Med* 313:1044-1049, 1985.
- 24- VARMA T.R., PATEL R.H., ROSENBERG D.: Effect of estrogen replacement therapy in anti-thrombin III activity in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 24:69-73, 1986.
- 25 -WAHL R., WALDEN C., KNOPP R.: Effect of estrogen/progestin potency on lipid/lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 308:862-867, 1981.
- 26- WILSON P.W.F., GARRISON R.J., CASTELLI W.P.: Post menopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham study. *N Engl J Med* 313: 1038-1043, 1985.