

Terapia Hormonal de Reemplazo en la Post Menopausia

Dr. Carlos Fernández O.

*Director del Programa Salud de la Mujer en los Años PostReproductivos
Unidad de Medicina Reproductiva y Endocrinología Ginecológica
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Clínica Las Condes*

INTRODUCCIÓN

El Climaterio es un Proceso Natural y conocido, que puede ser observado y controlado. ¿Podemos considerar la Etapa Post Menopausia con el mismo criterio? No. Esta respuesta negativa esta basada fundamentalmente en dos razones:

- 1.- La etapa posmenopáusica es única para la especie humana: debido a que los mamíferos mueren antes de la menopausia o sobreviven no más de un 10% de su vida en postmenopausia, no hemos contado con un modelo animal en quien observar los cambios o en quienes experimentar para observar los beneficios o los efectos negativos de distintas intervenciones-experimentaciones.
- 2.- Es una situación que afecta a la mujer en los tiempos modernos: tampoco contamos con un adecuado registro de mujeres posmenopáusicas —ob-

servadas o intervenidas— y seguidas durante un tiempo suficiente como para extraer respuestas concluyentes a las más variadas preguntas o inquietudes relacionadas a la salud durante estos años posmenopáusicos.

Sólo en los últimos tiempos la sobrevivencia de la mujer ha aumentado significativamente. La tasa de sobrevivencia posterior a los 50 años no es significativa ni en la Prehistoria ni en la edad del Bronce, haciéndose más relevante desde el Imperio Romano hasta nuestros tiempos y estimándose que cerca del 80% de las mujeres alcanzara los 80 años el año 2010. Por eso sabemos poco de la evolución natural y menos de los distintos tratamientos administrados durante los años posmenopáusicos.

TRATAR O NO TRATAR

La menopausia fue considerada por años como una etapa natural y los años posmenopáusicos como parte del proceso de envejecimiento. Las mujeres que vivieron esos años debieron asistir y resistir los deterioros de su salud en forma estoica, sin mayores cuestionamientos.

Para quienes optaron por no ser tratadas o no fueron tratadas, los beneficios de esta etapa parecían evidentes: cese de los sangrados cíclicos y ausencia de los potenciales riesgos asociados a cualquier tipo de terapia no evaluada adecuadamente.

Sin embargo, el hipostrogenismo pue-

de afectar múltiples sistemas y estos cambios pueden ser significativos en la aparición de patología que afecte la calidad de vida de la mujer.

Tratar con estrógenos por un corto periodo de tiempo para aminorar las molestias vasomotoras fue una practica incorporada hace varias décadas, sin embargo, sólo recientemente la terapia hormonal de sustitución por tiempo prolongado con estrógenos ha sido difundida. En Chile, las primeras atenciones organizadas para el tratamiento de la postmenopausia no registran más de veinte años. Fueron los estudios que demostraron significativo alivio a las mujeres que sufrían, como consecuencia de osteoporosis lo que inicialmente impulso su difusión, luego, la importancia de iniciar precozmente el tratamiento para prevenirla. Se la llamo la enfermedad "silenciosa" —la osteoporosis— Le siguieron numerosos estudios de corto plazo relativo, que fueron mostrando efectos potencialmente beneficiosos de la terapia hormonal de reemplazo en distintos sistemas; entre ellos, el sistema urogenital, cardiovascular, piel, sistema nervioso central; a parte de los efectos sobre la sintomatología vasomotora y sistema óseo, mencionados anteriormente.

Reemplazar el órgano agotado —la gónada femenina— seguía la lógica del reemplazo hormonal de una glándula que falla, se entendi6 así la menopausia como una endocrinopatía. La hormona que faltaba era estr6geno y bastaba con administrarlo para que los cambios se revirtieran.

ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

Ahora se iniciaba un tratamiento de sustitución hormonal: Terapia Hormonal de Reemplazo (THR). Por años el tratamiento incluyó sólo a estrógenos, sin asociarlo a progesterona. Tenía el beneficio cierto de que las mujeres permanecían en amenorrea o sangraban esporádicamente. Muchos años debieron pasar para que se demostrara que la administración de estrógenos sólo, sin progesterona, en mujeres con útero, aumentaba muy significativamente el riesgo de cáncer de endometrio.

En los años 70 se agregó progesterona a la THR en mujeres con útero. Pronto se descubrió que la reaparición de los sangrados cíclicos era una de las principales causas de abandono de tratamiento. Se ideó una THR continua; ahora el tratamiento incluía estrógenos y progesterona todos los días, las pacientes tratadas de esta manera lograban una alta tasa de amenorrea. Estábamos adecuado el tratamiento a las conveniencias del paciente, pero ¿sabíamos lo que estábamos haciendo?

Esta sencilla reflexión nos hace replantearnos uno de los principios fundamentales sobre el que basamos el ejercicio de nuestra profesión: antes que nada no hacer daño. Esta reflexión nos lleva a su vez a preguntarnos:

- ¿Quién trata?
- ¿A quién tratar?
- ¿Con qué tratar?
- ¿Por cuánto tiempo tratar?

La terapia hormonal de reemplazo es una opción de tratamiento en los años posmenopáusicos que esta orientada a mejorar la calidad de vida de la mujer; sin embargo, es tan sólo una parte de los elementos que condicionan la posibilidad de acceder a mejorar la calidad de vida. Un importante papel juega el estilo de vida. La nutrición adecuada, la actividad física, los hábitos de vida, son muy significativos y gravitantes en lo que ocurra con la mujer en el proceso de envejecimiento.

La salud de la mujer debe ser vista como un "continuum", la sola ausencia de estrógenos no sella el destino o calidad de vida de la mujer. Una preocupación por los años que vienen debe iniciarse mucho antes que se detecten los primeros cambios en el funcionamiento del ovario. Esta preocupación del médico y su paciente debe materializarse idealmente poco después de los cuarenta años, en un programa de control de responsabilidad compartida: "la salud de la mujer en los años postreproductivos".

Recientemente fue publicado un artículo en relación a THR que ha recibido amplia difusión, motivo por el cual creo conveniente revisar. Bajo el título: Terapia Hormonal de Reemplazo (Figura 1), un significativo grupo de mujeres se alarmó. Algunas concurren a visitar a su médico tratante, otras suspendieron la THR.

El artículo que avala el estudio científico fue publicado siete días después que apareciera en la prensa chilena, sin un

título tan alarmante, aunque preocupante (Figura 2).

El estudio puede ser resumido de la siguiente forma:

Contexto:

El estudio se propone que los riesgos y beneficios de THR en mujeres posmenopáusicas sanas es incierto.

Objetivo:

El estudio tiene por objetivo evaluar los beneficios y riesgos de la THR combinada.

Diseño:

Prueba de prevención primaria
Estudio randomizado y controlado.
Estudio a 8,5 años.
16.608 mujeres posmenopáusicas
Edad 50-79 con útero al ser reclutadas
Se incorporan 40 centros de EE.UU. entre 1993-1998.

Intervenciones

Estrógenos conjugados equino 0,625 mg/día + Acetato de medroxiprogesterona

Terapia Hormonal de Reemplazo

EL MERCURIO

Miércoles 10 de Julio de 2002

A 8

SOCIEDAD

sociedad@mercurio.cl

Menopausia:

Hormonas incrementan riesgo de cáncer de mamas

Investigación comprobó que terapia que combina estrógenos y progesterona produce más peligros que beneficios en mujeres sanas.

Figura 1. Titular Diario El Mercurio, Miércoles 10 de Julio de 2002.

JAMA

Vol. 288 N° 3, July 17, 2002

Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women

Principal Results From the Women's Health Initiative
Randomized Controlled Trial

Figura 2. Título estudio científico publicado en el JAMA, 17 de Julio de 2002.

2,5 mg/día (n = 8.506) en una sola tableta, administrado en forma continua o placebo (n = 8.102).

Principales Mediciones

Resultado Primario

Enfermedad coronaria.

Infartos no fatales.

Muerte por enfermedad coronaria.

Resultado Primario Adverso

Cáncer de mama invasor.

Índice Global

Incluye los 2 resultados anteriores y agrega:

Accidente vascular encefálico.

Embolia pulmonar.

Cáncer de endometrio.

Cáncer colorrectal.

Fractura de cadera.

Muerte por otra causa.

Resultados

El 31 de Mayo del año 2002 se puso término al estudio de estrógenos + progesterona *versus* placebo, luego de un seguimiento de 5,2 años. La evaluación estadística para cáncer de mama y el índice global de riesgo exceden los beneficios de la terapia. Siendo los riesgos relativos (RR) los siguientes:

Enfermedad cardiovascular RR:	1,29
Cáncer de mama RR:	1,26
Accidente vascular encefálico RR:	1,41
Embolia pulmonar RR:	2,13
Cáncer colorrectal RR:	0,63
Cáncer de endometrio RR:	0,83
Fractura de cadera RR:	0,66

Se concluye que el riesgo absoluto en exceso de eventos incluidos en el índice global es de 19 por 10.000 personas/año.

El estudio recomienda que el esquema de terapia hormonal de reemplazo antes señalado, no debe ser iniciado y debe suspenderse en pacientes que lo estén utilizando para prevención primaria de enfermedad coronaria.

El tratamiento de los años posmenopáusicos requiere de una adecuada evaluación individual de cada paciente, que permita al médico, preparado en esta área, identificar a quien tratar y balancear los potenciales beneficios y los riesgos del tratamiento.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS HORMONALES:

En líneas generales a continuación se enumeran las distintas alternativas terapéuticas hormonales.

a) **Estrógenos:** Utilizados como tratamiento sin agregar progesterona, en pacientes que han sido sometidas a histerectomía y sin antecedente de endometriosis.

b) **Estrógeno + Progestagenos:** Diversos esquemas de tratamientos han sido descritos, siendo el más difundido el esquema que utiliza estrógeno en forma continua y progesterona cíclica. El esquema combinado continuo descrito en el trabajo WHI de la revista JAMA es aconsejable descontinuarlo en pacientes que lo estén utilizando y se recomienda no iniciarlo. Diversas vías de administración y dosis son discutidas más adelante.

c) **Tibolona:** Comercializado como Livial (Laboratorio Organon), tiene una acción tejido específica, ejerciendo una acción estrogénica en algunos tejidos y tipo progestacional en otros. En general se reconoce una acción beneficiosa en mama, disminuyendo la densidad mamaria, previene y mejora la osteoporosis, tiene un efecto tipo progestacional en el endometrio por lo que las pacientes presentan amenorrea. Se describe un efecto beneficioso en la libido y en el estado de ánimo, junto con ser efectivo en la sintomatología vasomotora.

d) **SERMS:** (Selective Estrogen Receptor Modulators) estos fármacos ejercen acción estrogénica en algunos recepto-

res estrogénicos y no en otros, de ahí su nombre de moduladores selectivos. El más conocido es el Raloxifeno (Evista, Laboratorio Lilly); administrado en forma continua, se ha demostrado eficiente en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. También reduce el riesgo relativo de cáncer de mama. Desafortunadamente, no tiene efecto beneficioso sobre los síntomas vasomotores y se asocia a disminución del trofismo urogenital, por no ejercer efecto estrogénico en esos tejidos.

e) **Fitoestrógenos:** Estrógenos de origen vegetal "naturales" han cobrado especial interés en el último tiempo como consecuencia de los efectos de los estrógenos corrientes sobre la mama. Se describe su utilidad en sintomatología vasomotora y en la mantención de la lubricación vaginal. Se requiere de más estudios para ver su real efectividad en estas y otras áreas.

MICRODOSIS EN TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH):

A continuación se presentan los nuevos avances en terapia hormonal de reemplazo; en lo que dice relación con estrógenos y progesterona: la utilización de las microdosis y la vía transdérmica, como alternativa a la vía oral.

Las tasas de aceptación de la TRH en Chile superan apenas el 10%, siendo las más altas en países desarrollados como EEUU, Reino Unido y Alemania, llegando a tasas de 30-36% como máximo (Figura 3).

Estos bajos índices de aceptación y altas tasas de abandono al cabo de un año de uso (70% antes de 1 año de uso, Raviknar et al 1987), se deben a dos motivos principales, que son el temor al cáncer y los efectos secundarios de las drogas usadas.

Efectivamente, la TRH tiene riesgos potenciales en el corto y largo plazo,

ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

siendo los más importantes, el aumento de riesgo de cáncer de mama, la litiasis vesicular y el aumento de la incidencia de enfermedad trombo-embólica.

Los efectos secundarios de las progestinas (Figura 4), comprometen la esfera psicológica con síntomas como irritabilidad y ánimo depresivo, síntomas físicos como cefalea, tensión mamaria y síndrome premenstrual, y alteraciones metabólicas como alteraciones del perfil lipídico, aumento de resistencia a la insulina y aumento de la resistencia vascular periférica.

Los estrógenos por su lado, también tienen diferentes efectos secundarios, y que son dependientes de la dosis y vía de administración. Como ejemplo, podemos citar las alteraciones metabólicas secundarias al efecto de primer paso hepático en su metabolización, como el incremento de los triglicéridos, el aumento de factores de coagulación y del eje renina angiotensina, que pueden causar complicaciones en el corto y largo plazo (Figura 5).

Todo lo mencionado anteriormente ha llevado a proponer el uso de microdosis en TRH con la finalidad de aumentar la adherencia al tratamiento y disminuir sus efectos colaterales.

Las dosis consideradas hoy como microdosis por vía oral son 0,3 mg de

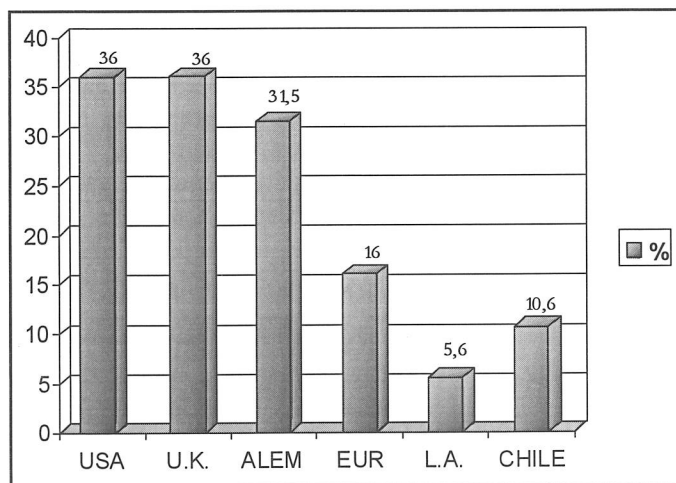


Figura 3. Microdosis en TRH. Tasa de aceptación de TRH. Fuente: IMS Health.

Estrógenos Conjugados (EC), 0,5 - 1,0 mg de 17-β Estradiol (E2) y 1 mg de valerianato de Estradiol. En la vía transdérmica se considera microdosis 0,025 mg en parches y 0,5 - 1,0 mg para los geles (Figura 6).

Estas microdosis se han usado desde hace algún tiempo basados en evidencia que demuestra que el uso de 0,3 mg de EC y, 0,5 y 1 mg E2 son capaces de frenar la pérdida ósea cuando son comparados con placebo y calcio (Ettinger et al, 1987 y Ettinger et al, 1992 Figuras 7 y 8 respectivamente). También en un estudio más reciente (Recker et al 1999), se demostró que el uso de EC en dosis de 0,3 mg y AMDP 2,5 mg/día en esquema combinado continuo, frenaba la pérdida ósea, evaluada con densito-

metría ósea en distintos territorios y marcadores séricos de reabsorción ósea como hidroxiprolina y osteocalcina.

Para el manejo de la sintomatología vasomotora, como bochornos y sudoración nocturna, también se han usado diferentes dosis, estableciéndose que con 0,5 a 1 mg de Estradiol se logra control de los síntomas en ~ 70% de las pacientes en una forma que es dosis-dependiente (Notelowitz, Climacteric 1999).

Para estudiar la seguridad y eficacia clínica del uso de esquemas de dosis bajas de Estrógenos Conjugados de Equino (ECE) y Acetato de Medroxi-Progesterona (AMP) en mujeres posmenopáusicas se realizó un estudio conocido como HOPE (Women's Health, Osteoporosis

Efectos colaterales de las progestinas

PSICOLÓGICOS

- Irritabilidad
- Animo depresivo
- Crisis de pánico

FÍSICOS

- Cefalea
- Tensión mamaria
- Mastalgia
- Sd. premenstrual

METABÓLICOS

- Alteraciones lipídicas
- ↑ Resistencia insulínica
- ↑ Resistencia vascular periférica

Figura 4. Motivos de baja aceptación de la TRH.

- Efectos indeseados de los estrógenos que dependen de dosis y vía de administración**
- Nauseas / Cefaleas
 - Tension mamaria / Mastalgia
 - Magnitud del sangrado
 - Incremento de triglicéridos
 - Aumento del eje Renina Angiotensina
 - HTA
 - retención de agua y sodio
 - Aumento de factores de coagulación
 - Riesgo de ETE
 - ¿Aumento de peso?
 - Riesgo de cáncer de mama

Figura 5. Motivos de baja aceptación de la TRH.

- ORAL
 - Estrógenos conjugados: 0,3 - 0,45 mg/día
 - 17-β estradiol: 0,5 - 1 mg/día
 - Valerato de estradiol: 1 mg/día
- TRANSDÉRMICO
 - 17-β estradiol: 0,025 mg (25 µg)/d

Figura 6. Estrógenos - dosis mínimas necesarias. Ettinger B et al. Ann Intern Med 1987; 106: 40-5. Ettinger et al. Obstet Gynecol 1992; 2: 479-82.

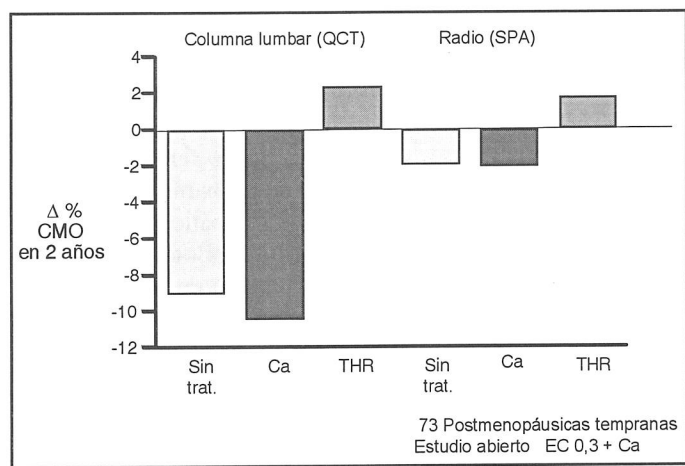


Figura 7. Efecto de minidosis de estrógenos sobre DMO. Ettinger B, Ann Int Med 1987; 106: 40-5.

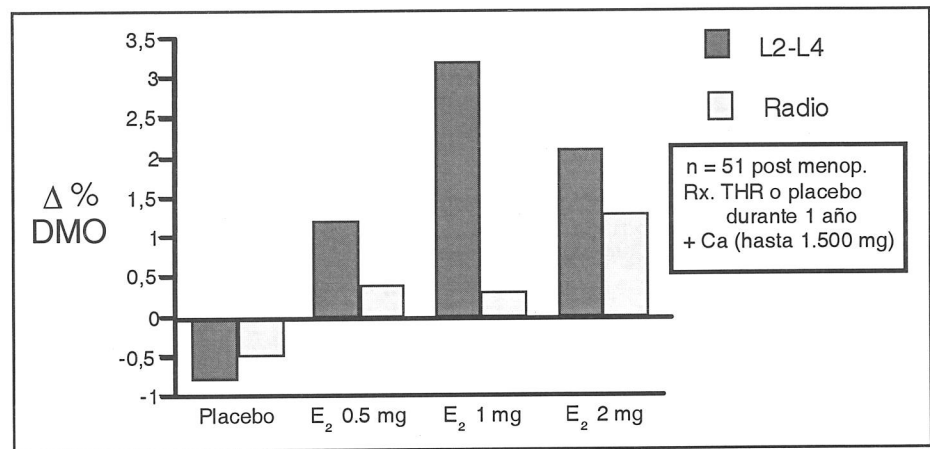


Figura 8. Efecto de minidosis de Estradiol sobre DMO. Estudio doble ciego y aleatorizado. Ettinger B, AJOG 1992; 166: 479-88.

sis, Progestin, Estrogen), que es un estudio prospectivo, aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, realizado en mujeres sanas con más de un año de menopausia y todas con útero presente, para poder evaluar los efectos en el endometrio y los patrones de sangrado menstrual.

Las pacientes se agruparon en ocho grupos, un grupo placebo, tres grupos con ECE sólo en dosis 0,625, 0,45 y 0,3 mg/día, y cuatro grupos con ECE (en dosis mencionadas) en diferentes combinaciones continuas con AMP en dosis de 2,5 y 1,5 mg/día (Figura 9).

Con todos los esquemas, incluido placebo, se observó una disminución significativa del número de bochornos respecto de la basal, siendo más marcada y estadísticamente significativa, con todos los esquemas al compararlos con placebo.

En los primeros ciclos se observó tasas de amenorrea más altas en los esquemas que contenían sólo estrógenos en dosis bajas, siendo > 60% al cabo de 4 ciclos, pero con el paso de los ciclos siguientes se logró tasas semejantes en los esquemas con y sin progestágeno y que al cabo de un año de tratamiento

ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

Tratamiento: Carbonato de calcio 600 mg/día +

- Placebo
- ECE 0,625 mg/día
- ECE 0,45 mg/día
- ECE 0,3 mg/día
- ECE 0,625 mg/día + AMP 2,5 mg/día
- ECE 0,45 mg/día + AMP 2,5 mg/día
- ECE 0,45 mg/día + AMP 1,5 mg/día
- ECE 0,3 mg/día + AMP 1,5 mg/día

Figura 9. Microdosis en TRH. Estudio Women's HOPE (Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen).

llegaron a alrededor de 75 - 80%, excepto para estrógenos solos en dosis de 0,625 mg que fue de 60%.

La evaluación del endometrio con biopsia al año de tratamiento mostró claramente dos hechos que cabe destacar: primero, que la probabilidad de desarrollar hiperplasia endometrial es dosis dependiente para estrógenos, y que con la dosis de 0,3 mg/día aún sin progesterona la tasa de hiperplasia fue < 1% ("Gold Standard" de seguridad endo-

metrial), y segundo, que se logró adecuada protección endometrial con AMP en dosis de 1,5 mg para dosis de estrógenos conjugados de 0,45 y 0,3 mg (Figura 10).

En cuanto al perfil lipídico, se demostró que se mantiene el efecto favorable con todos los esquemas usados. La LDL disminuyó significativamente en todos los grupos con tratamiento activo, excepto en el esquema combinado más bajo (ECE 0,3 / AMP 1,5) en el ciclo

13°. El HDL por su parte, aumentó en todos los grupos de tratamiento, obteniéndose con dosis de ECE 0,45/AMP 1,5 un efecto semejante a las dosis de uso "Standard" (ECE 0,625/AMP 1,5). La mastalgia, que es uno de los síntomas secundarios de la TRH más relevantes, fue significativamente menor en los esquemas con dosis más bajas, y pareciera ser menor aún en aquellos esquemas sin progestágeno (Figura 11).

Por lo tanto, podríamos argumentar en favor del uso de microdosis de estrógenos que:

1. Para preservar masa ósea se requieren mínimas dosis.
2. Que según el estudio HOPE atenúan bochornos, disminuyen tasas de sangrado y mantienen efecto lipídico favorable.
3. Permiten disminuir las dosis de progestágenos.
4. Que es posible esperar menos efectos secundarios como retención hídrica y aumento de peso, menos mastalgia, menos efectos hepáticos como HTA, enfermedad tromboembólica, coleditiásis y elevación de triglicéridos y, finalmente, un posible menor efecto oncogénico.

Tratamiento	N	Nº hiperplasias	Tasa hiperplasia	IC 95%
CEE 0,625	249	20	8,03	4,98 - 12,13
CEE 0,625/MPA 2,5	278	0	0,00	0,00 - 1,32
CEE 0,45	279	9	3,23	1,49 - 6,04
CEE 0,45/MPA 2,5	273	0	0,00	0,00 - 1,34
CEE 0,45/MPA 1,5	272	1	0,37	0,01 - 2,03
CEE 0,3	269	1	0,37	0,01 - 2,05
CEE 0,3/MPA 1,5	272	1	0,37	0,01 - 2,03
PLACEBO	261	0	0,00	0,00 - 1,40

Figura 10. Microdosis en TRH. Estudio Women's HOPE (Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen). Pickar et al Fertil Steril 76;1(25-31) Julio 2001.

Efectos colaterales - Mastalgia

ECE 0,625 / AMP 2,5	26%
ECE 0,45 / AMP 2,5	19%
ECE 0,45 / AMP 1,5	21%
ECE 0,3 / AMP 1,5	13%
ECE 0,45	12%
ECE 0,3	7%

Figura 11. Microdosis en TRH. Estudio Women's HOPE (Women's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen). Utian WH y cols: Fertil Steril 2001; 75: 1065.

Por todo lo anterior, con el uso de microdosis en TRH, sería esperable lograr una mayor adherencia al tratamiento como consecuencia de la disminución de los síntomas secundarios y la exacta valoración de los riesgos de cáncer y enfermedades cardiovasculares.

USO DE LA VÍA TRANSDÉRMICA EN TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL (TRH)

La vía transdérmica para administración de medicamentos, ha sido usada desde comienzos de los años 80.

Esta vía ofrece algunas ventajas sobre las vías tradicionales, siendo muy aceptada por las pacientes por su simplicidad, asegurando un buen cumplimiento de tratamiento y evitando las inconveniencias de las otras vías. Drogas como Nitroglicerina, Estradiol, Clonidina, Escopolamina, Nicotina y Fentanilo han sido usadas por esta vía.

La piel es un órgano muy complejo, es el más extenso y de mayor peso del organismo, y cumple gran cantidad de funciones, siendo una de éstas la **absorción de medicamentos**. La piel humana es moderadamente permeable al agua, relativamente impermeable a iones en solución, como sodio y potasio, y su estrato córneo posee afinidad para compuestos hidro y liposolubles ya que en él coexisten regiones acuosas y lipídicas separadas.

Scheuplein RJ, en 1974, demostró que corticoides aplicados en la superficie cutánea fluían constantemente desde el estrato córneo hacia el interior por varios días, describiéndose luego el **efecto reservorio** del estrato córneo, ya que es capaz de retener sustancias aplicadas por vía tópica (Schaefer, 1982).

La absorción de Estradiol por la piel depende de las características físico-químicas de la sustancia activa, de la

hidratación y temperatura de la piel y del sitio de aplicación (varían grosor y estructura del estrato córneo).

La biodisponibilidad de Estradiol administrado por vía transdérmica es mucho mayor que por vía oral (35-50% versus 5%) y los niveles plasmáticos son más constantes y estables en el tiempo (Figura 12).

Con la vía transdérmica se evita el metabolismo de primer paso por hígado y se logra una proporción Estradiol/

Estrona semejante a la fisiológica (Figura 13). Al no existir primer paso hepático, no se alteran niveles de triglicéridos, tolerancia a la glucosa, factores de coagulación ni aumenta el sustrato de renina, y por otro lado, se produce menor litiasis vesicular y menor inducción de proteínas pro coagulantes.

También son ventajas el hecho de no haber intolerancia digestiva, dosificación personalizada (gel), administración cada 7 días (parches), dosis diaria de Estradiol mucho menor que vía oral y menos

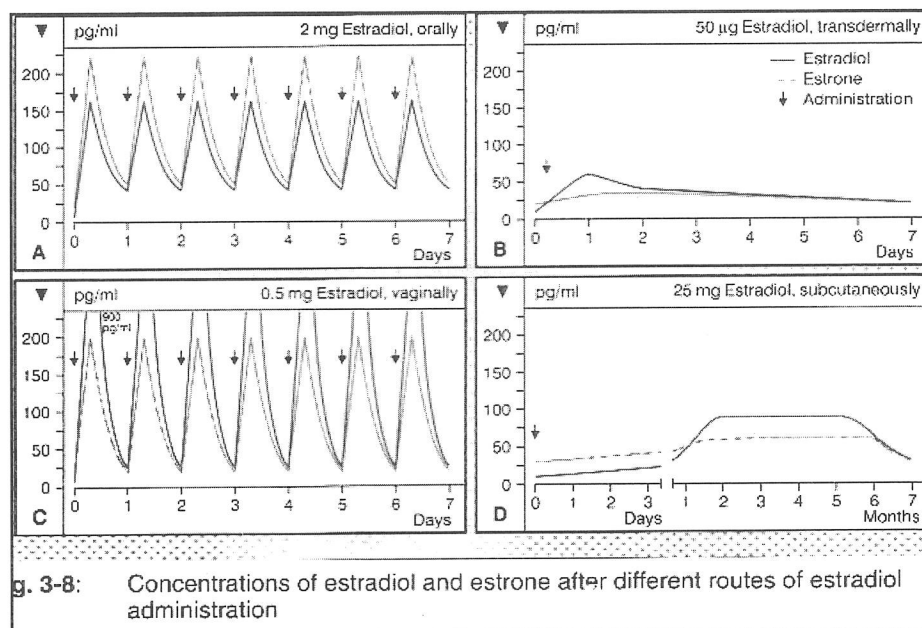


Fig. 3-8: Concentrations of estradiol and estrone after different routes of estradiol administration

Figura 12. Comparación vía Oral vs Parenteral.

	Fase folicular temprana	Estradiol parche 100 µg	E2 oral 2 mg	E Conj oral 0,625 mg	Estradiol gel 1,5 mg
Estradiol (pg/ml)	60	74	66	31	35 - 55
Estrona (pg/ml)	50	59	334	152	
Rel E2/E1	1,2	1,25	0,2	0,2	

Figura 13. Concentraciones Séricas de Estrógenos durante la THR. Power et al. Am J Obstet Gynecol.

ACTUALIZACIONES EN CLÍNICA

efectos secundarios de la terapia (Figuras 14 y 15).

Los Parches han evolucionado desde los parches de reservorio que contenían alcohol y de uso cada 3-4 días (primera generación) hasta los más modernos (tercera generación), que son parches de matriz no acrílica que no contienen alcohol ni facilitadores, de uso semanal y que tienen progestágeno para absorción cutánea incorporado (Figura 16).

Estos parches aseguran niveles plasmáticos estables de Estradiol (30-40 pg/ml)

y Levonorgestrel (120-150 pg/ml), con buen control de sintomatología vasomotora y general en > 80% de las pacientes, adecuado control del sangrado en > 75% de las pacientes, seguridad endometrial (< 1% de hiperplasia o cáncer), sin efectos metabólicos indeseados y un adecuado efecto en protección ósea y cardiovascular.

El uso de Gel ha sido incorporado más recientemente en nuestro país pero existe amplia experiencia en países europeos. Se logran niveles plasmáticos estables de estradiol, adecuado control de

sintomatología vasomotora y general en > 80% de las pacientes, sin efectos metabólicos indeseados, adecuado efecto en protección ósea y cardiovascular y niveles plasmáticos comparables a otros sistemas transdérmicos y orales (Figura 17).

El gel requiere administración diaria, es de fácil aplicación, rápida absorción y niveles útiles (40 pg/ml) con una sola aplicación (Figuras 18 y 19).

Existen 2 tipos de gel en uso actualmente en Chile:

- Evita metabolismo de primer paso por hígado:
 - 5% de la dosis oral será disponible como E2
 - proporción E2/E1 semejante a la fisiológica
 - no altera niveles de triglicéridos
 - no modifica tolerancia a la glucosa
 - no modifica factores de coagulación
 - no aumenta el sustrato de renina

Figura 14. Administración transdérmica. Ventajas.

- Evita metabolismo de primer paso por hígado:
 - menor litiasis vesicular
 - menor inducción de proteínas pro coagulantes
- No hay intolerancia digestiva
- Niveles plasmáticos más estables
- Dosificación personalizada (gel)
- Administración cada 7 días (parches)
- Dosis diaria de E2 mucho menor que vía oral
- Menos efectos secundarios de la terapia

Figura 15. Administración transdérmica. Ventajas.

III Generación		
I Generación	II Generación	Matriz no acrílica sin facilitadores
Reservorio 3 - 4 días con alcohol	Matriz con - sin facilitadores 3 - 7 días	7 días
Femiderm	Femiderm Menorest Climaderm	Fem7 Fem7 Combi
2-8 mg E2	2-8 mg E2	1,5 mg E2 - 1,5 mg LN
25-100 ug / día	25-100 ug / día	50 ug E2/ día 10 ug LN/ día

Figura 16. Vía transdérmica - parches. Innovaciones en los STT.

- Niveles plasmáticos estables de estradiol
- Control de sintomatología vasomotora y general en > 80% de las pacientes
- Sin efectos metabólicos indeseados
- Adecuado efecto en protección ósea y cardiovascular
- Niveles plasmáticos comparables a otros sistemas transdérmicos y orales
- Fácil aplicación que permite ajustar las dosis en cualquier momento

Figura 17. Vía transdérmica - gel.

1. Al **0,06%** - 2,5 gr/día
Gel más viscoso y pegajoso sensación fría (hidroalcohólico) requiere mayor superficie de aplicación
2. Al **0,1%** - 0,5-1,5 gr/día
Gel suave, fácil fluidificación rápida absorción y sin sensación fría.

Para la óptima absorción de un gel, el área de aplicación recomendada debe ser equivalente a la superficie de "una a dos palmas de mano", lo que corresponde a un área de 200-400 cm² y no debe ser aplicado sobre mamas, cara o piel irritada, sino en brazos, parte baja del tronco o en los muslos.

Con los geles al 0,1% se logran niveles peak de 70 pg/ml y biodisponibilidad de 32-50% (Figura 20).

Podemos concluir que la vía transdérmica ya no sólo aparece como una alternativa en TRH, sino que por la evidencia científica reciente con las nuevas drogas y tecnologías de aplicación, ha pasado a ser hoy en muchos países y circunstancias la vía de elección para la TRH.

REFERENCIAS

- 1.- RAVNIKAR V A. Compliance with Hormone Therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156 (5): 1332-4.
- 2.- ETTINGER B et al. Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium. *Ann Intern Med* 1987; 106 (1): 40-5.
- 3.- ETTINGER B et al. Low-dosage micronized 17 beta-estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166 (2): 479-88.
- 4.- RECKER R R et al. 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
- 5.- NOTELOVITZ M. *Climacteric* 1999; 2 suppl 1: 69.
- 6.- UTIAN W et al. Relief of vasomotor

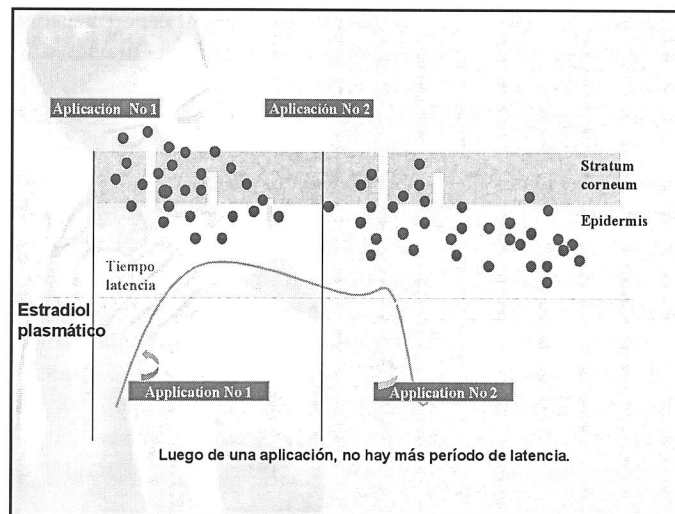


Figura 18. Efecto reservorio de la piel.

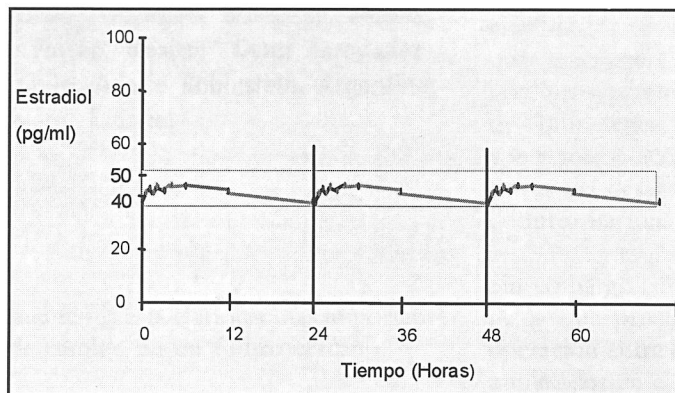


Figura 19. Niveles de estradiol plasmático. Administración de gel al 0,1%.

Administración diaria

Fácil aplicación

Rápida absorción y niveles útiles (40 pg/ml) con una sola aplicación

Niveles peak de 70 pg/ml

Biodisponibilidad de 32-50%

Figura 20. Vía transdérmica - gel.

- 7.- PICKAR J et al. Endometrial effects of

- lower dose of conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001; 76 (1): 25-31.
- 8.- ARTEAGA E et al. Consenso en *Climaterio* 2001. Editora Bywaters.

ACTUALIZACIONES EN CLINICA

- 9.- ARCHER D et al. Effects of lower dose of conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril* 2001; 75 (6): 1080-7.
- 10.- LINDSAY R et al. Effect of Lower Doses of Conjugated Equine Estrogens With and Without Medroxyprogesterone Acetate on Bone in Early Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 287: 2668-76.
- 11.- FELDMANN R et al. Percutaneous penetration of steroids in man. *J Invest Dermatol* 1969; 52: 89-94.
- 12.- LYRENAS S et al. A comparison of serum estrogen levels after percutaneous and oral administration of estradiol-17b. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88: 181-7.
- 13.- HOLST J. Percutaneous estrogen replacement therapy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1983; 62: 49-53.
- 14.- HOLST J et al. Serum estrogen levels after topic application of estradiol -17b on two different cutaneous areas. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1987; 66: 151-2.
- 15.- Transdermal HRT. *New Trends, Emerging Targets. A Supplement to Contemporary OB/GYN* November 2001.
- 16.- *Hormone Replacement Therapy and the Menopause*. Editado por SCHERING AG 2002
- 17.- VON HOLST TH et al. Efficacy of a new 7-day transdermal sequential estradiol/levonorgestrel patch in women. *Maturitas* 2002; 41: 231-42.
- 18.- VAN DER WEIJER P et al. Estradiol and levonorgestrel: effects on bleeding pattern when administered in a sequential combined regimen with a new transdermal patch. *Climacteric* 2002; 5: 36-44.
- 19.- STURDEE D et al. Endometrial safety of a transdermal sequential estradiol-levonorgestrel combination. *Climacteric* 2002; 5: 170-7.