

Microdosis de 17 β estradiol transdérmico alivia efectivamente los fogajes

Lowest effective transdermal 17 β -estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2007; 110: 771-779.

BACHMANN GA, SCHAEFERS M, UDDIN A, UTIAN WH.

Nivel de Evidencia: I

Una microdosis de 17 β estradiol alivia los fogajes en una proporción significativa en mujeres posmenopáusicas, encontró este estudio multicéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo que comparó una dosis baja de 2.2 mg de 17 β estradiol /0.69 mg de levonorgestrel, una combinación en parche transdérmico, con una microdosis de 1 mg de 17 β estradiol en parche transdérmico, con un parche de placebo en mujeres sanas posmenopáusicas en 48 centros en los EE. UU. Un total de 425 mujeres postmenopáusicas de 40 o más años de edad (promedio 52.7 años) fueron incluidas, las cuales tenían al menos siete fogajes moderados o severos por día o al menos 50 por semana.

El estudio midió los cambios promedio de la línea de base en frecuencia y severidad de los calores con terapia hormonal (TH) comparada con el placebo a las 4 y 12 semanas de tratamiento, como también la proporción de respondedoras con al menos 75% y 90% de reducción en la frecuencia de fogajes moderados o severos.

Del total, 145 mujeres recibieron los parches de 17 β estradiol/levonorgestrel, los cuales liberaban 0.023 mg/día y 0.0075 mg/día de la droga, respectivamente. Hubo 147 mujeres que recibieron el parche de estradiol solo, el cual liberaba 0.014 mg/día de la droga. El placebo se dio a 133 mujeres. El promedio de frecuencia de los fogajes semanalmente al inicio fue similar para los tres grupos como también los promedios de severidad diarios.

A la semana 12, el promedio de frecuencia de los calores fue significativamente reducido en el grupo de baja dosis (-51.80; p<0.001) y el grupo de microdosis (-38.46; p<0.001) comparado con el placebo.

La reducción en los puntajes de severidad para los fogajes fue igualmente significativa en los grupos de baja dosis y microdosis comparados con el placebo. Las reducciones en frecuencia de los fogajes fueron mayores con la combinación de dosis baja pero el 41% de las mujeres con la microdosis de 17 β estradiol tenían un 75% de mayor reducción la frecuencia de los fogajes sobre la línea de base a las 12 semanas y 35% tenían un 90% de reducción en frecuencia.

En este grupo el promedio de reducción en fogajes moderados y severos fue de 70% después de cuatro semanas de tratamiento y 90% después de ocho semanas. El espacio de tiempo para el inicio fue similar en el grupo de baja dosis de 17 β estradiol para tratar con la dosis efectiva más baja. Los hallazgos apoyan la noción de comenzar el tratamiento de los fogajes con microdosis y luego ajustarlas a la dosis hacia arriba si la mejoría de los síntomas no se logra después de ocho semanas.

Comentarios. En su artículo, Bachmann y colaboradores reportan una disminución significativa de los fogajes (al menos siete diarios o 50 semanales) con una microdosis de estradiol transdérmico (un parche liberando 0.014 mg/día) con eficacia máxima a las ocho semanas. Esta es la dosis más baja que muestra eficacia para los fogajes y sugiere que no hay un límite mínimo como anteriormente se creía. Esta dosis se sabe que también protege el hueso.

El tiempo requerido para alcanzar un efecto máximo son ocho semanas; sin embargo, para algunas mujeres esto puede ser inaceptablemente largo. Pero algunos pacientes responden más rápidamente, por lo tanto se puede ver una reducción más temprano.

Hallazgos más recientes acerca de la dosis estándar de TH han sido establecidos, pero el

uso de la dosis efectiva más baja de cualquier medicamento es una meta importante en la práctica clínica, presumiblemente porque las dosis más bajas están asociadas con más seguridad¹. Las guías actuales en el mundo de manera unánime recomiendan el uso de la dosis efectiva más baja de TH.

Las dosis más bajas de TH, cuando son usadas con dosis adecuadas de progestágenos, tienen un excelente perfil de seguridad endometrial y algunos estudios menos dolor de mamas. Sorprendentemente, en este estudio la mastodinia no se diferencia entre los grupos. La microdosis se asoció con menos sangrado pero la más baja dosis se combinó con una progestina y solamente duró 12 semanas, haciendo difíciles las comparaciones. Algunos han sugerido que las dosis ultrabajas o microdosis de estrógenos pueden no requerir un progestágeno regular, que una dosis más baja de progestágeno puede ser segura porque se espera poco o nada de estimulación endometrial a tal dosis. La falta de consecuencias uterinas relacionadas con dosis ultrabajas de estrógenos sin oposición se demostró en un estudio de mujeres posmenopáusicas no histerectomizadas, entre 60 y 80 años de edad, que recibieron estrógenos transdérmicos sin oposición (814 µg/día). Comparadas con placebo, las mujeres que recibieron estrógenos tenían tasas similares de hiperplasia, proliferación endometrial, y sangrado vaginal en el curso de dos años de tratamiento².

El efecto de dosis más bajas de estrógenos y de progestágenos sobre el riesgo de cáncer de mama en usuarias de TH no es claro y hay poca evidencia al momento que defina este importante punto clínico. La evidencia reciente sugiere que dosis ultrabajas de TH tienen un efecto neutro sobre la densidad mamográfica de la mama, la cual puede ser un predictor de cáncer

mamario y hace la lectura de la mamografía más difícil³.

Generalmente, la formulación de dosis bajas y ultrabajas se está incrementando; siendo la primera elección para iniciar el manejo de los síntomas relacionados con la menopausia, particularmente pasan de su etapa más sintomática, o como los autores puntualizan, quieren restablecer la terapia. Regímenes de ultradosis pueden ser especialmente atractivos para aliviar los síntomas menopáusicos como también la prevención de pérdida ósea. Estos factores y la mejor tolerancia comparada con dosis estándar dan una mejor relación riesgo-beneficio y sugieren un papel importante de la dosis más baja de regímenes de TH en el manejo de la menopausia.

Medical Director, Center for Menopause,
Hormone
Disorders, and Women's Health
Wyeth-Ayerst Professor of Women's Health
Columbia University
New York, NY
Member, NAMS Professional Education
Committee
Member, NAMS Board of Trustees

Referencias

1. Ettinger B. Personal perspective on low-dose estrogen therapy for postmenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 273-276.
2. 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.
3. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6: 798-808.