VIAS DE ADMINISTRACION DE LA TERAPIA HORMONAL DE SUPLENCIA

Juan Carlos Vargas, MD.
Ginecólogo.
Director Médico.
Clínica de Climaterio. Profamilia.
Hospital Universitario La Samaritana. Santafé de Bogotá, D.C.

Debemos partir de la base que la menopausia es una endocrinopatía, es decir es un desorden en la producción hormonal por parte del ovario, que produce consecuencias plenamente establecidas y prevenibles mediante tratamiento de sustitución del déficit hormonal, por lo tanto, lo ideal es reemplazar específicamente las hormonas deficitarias. Este tratamiento debe darse en la dosis, patrones de administración y puerta de entrada en la forma más parecida a las características funcionales de la glándula deficitaria.

Antes de la menopausia, los folículos ováricos producen entre 60 a 600 mcg/d de Estradiol (E2), resultando en unos niveles circulantes de 40 a 400 pg/ml del esteroide, después de la menopausia estos niveles disminuyen en cuanto a producción a 20 mcg/d y en circulación por debajo de 30 pg/ml. Algunas de las pequeñas cantidades del E2, proviene del metabolismo de la estrona E1, el segundo estrógeno natural en cuanto a potencia1. Los niveles de E1 también son fluctuantes durante el ciclo ovárico (40-200 pg/ml). Los niveles de Androstenodiona son más estables durante el ciclo.

La T.H.S. tienen diferencias marcadas de acuerdo con la vía el tipo, los esquemas de los medicamentos utilizados y por lo tanto vamos a hacer una revisión de estas alternativas.

Tipos de estrógenos utilizados en la vía oral

Estradiol

El principal problema del uso farmacológico del estradiol puro es la absorción y la desactivación en el tracto gastrointestinal. En 1972 se reportó como la micronización del producto que permite una administración oral efectiva. Sin embargo durante la absorción se presentan cambios del E2 a E1 y otros estrógenos, antes de pasar a la circulación general3. La ruta oral produce niveles de estrona 3 a 6 veces por encima de la dosis de estradiol.

Tras la administración del estradiol micronizado la absorción es rápida, debido a las micropartículas, de esta forma se mantienen los niveles de estradiol entre 80-120 pg/ml y la estrona entre 400-600 pg/ml, los niveles plasmáticos máximos se obtienen a las 3 horas post-administración, manteniéndose los niveles hasta por 24 horas después de la dosis.

Estrógenos equinos conjugados

Los estrógenos son excretados en la orina en forma de conjugados, dicha excreción se incrementa durante la época de la gestación. Es así como una de las primeras propuestas para terapia estrogénica, fueron los estrógenos equinos conjugados, purificados de la orina de yeguas preñadas y son un preparado mixto de compuestos así:

Sulfato de Estrona 50%
Sulfato de Equilina 40%
Otros estrógenos conjugados y no conjugados2.

Estrona

La estrona puro no está disponible para administración oral, si lo están algunos conjugados hidrosolubles como el conjugado de estrona con piperacina. En Europa se ha utilizado la estrona oral ofreciendo muy bien control de los síntomas climatéricos, con un mínimo efecto endometrial, pero se plantea que debido a que el estado carencial es de estradiol, es preferible suplir con este mismo producto.

Derivados del estradiol

Los anticonceptivos orales combinados contienen Etinilestradiol o mestranol, ambos tienen unos efectos dramáticos sobre el metabolismo hepático, por estas razones no se recomiendan para terapia de sustitución hormonal.

Estrógenos no esteroideos

DES, están aprobado para uso en el tratamiento paliativo del cáncer de próstata, debido a que es un potente estrógeno tienen muchas limitaciones para uso en terapia post-menopausia.

Administración parenteral

Vía intramuscular

Se utilizan suspensiones oleosas, soluciones lipídicas de estrógenos que son rápidamente absorbidas y metabolizadas. Debido a que los ésteres de estradiol son menos polares que el 17 b E2, tienen una baja rata de liberación después de a aplicación intramuscular y los efectos clínicos pueden ser prolongados. El valeriato de estradiol y el cipionato de estradiol muestran niveles de 1 a 40 mg/ml tras varias semanas después de la aplicación.

El problema de esta vía estriba en la molestia de la aplicación y por otro lado que se produce un pico alto al inicio con una variabilidad posterior de la absorción.

Vía transdérmica

El principio básico, comprende la creación de un reservorio de estradiol, donde se forman microesferas, que son moléculas de fácil polaridad, capaces de penetrar la piel. El estradiol está en una solución que es el factor clave para la penetración transcutánea, que es un gel alcohólico. Este sistema está limitado exteriormente por una membrana oclusiva,

transparente e impermeable y por la otra parte la membrana es hipoalérgica y adhesiva, esta membrana poliédrica mantiene el contacto perfecto con la piel y controla la liberación del estradiol.

Existen tres dosis diferentes de terapia transdérmica (TTS), según el contenido de estradiol, son parches de 2, 4 y 8 mg de estradiol, que dan dosis de 0,025, 0,050 y 0.1 mg de estradiol diario, la tasa de liberación dura entre 3 y 4 días, por lo que el recambio del parche se hace 2 veces por semana.

Después de la aplicación, los niveles de estradiol en sangre se elevan rápidamente dando niveles de 20, 40 y 75 pg/ml. Esta vía no tiene efectos metabólicos y la relación estradiol/estrona se mantiene mayor de 1, no se han encontrado modificaciones en proteínas hepáticas, como sustrato de renina, proteína transportadora de esteroides sexuales y factores de coagulación; estudios comparativos han demostrado que no se produce bilis litogénica en las usuarias de la vía trasndérmica4.

En cuanto a la eficacia de la vía existen varios trabajos que demuestran como previene la pérdida de la masa ósea5. En relación con el perfil lipídico la mayoría de los trabajos demuestran como no los afecta e incluso aumenta los niveles de HDL-3 colesterol6. Cuando se presente desprendimiento del parche que afecte más del 50% de la superficie debe sustituirse por uno nuevo.

Vía percutánea

Este fenómeno de absorción es algo más complicado que la simple difusión a través del estrato córneo de la piel. En primer lugar las moléculas son absorbidas por el estrato córneo y retenidas en esta zona, cumpliendo un efecto de reservorio, posteriormente se difunde a través de la epidermis y la dermis para alcanzar los capilares para transferirse a al circulación general. Esta difusión puede tener variaciones individuale.

La tasa de absorción depende de la dosis utilizada, de la superficie de aplicación, de la interfase reservorio/piel, de la tasa de concentración del producto y del metabolismo del mismo7-8.

La utilización del vehículo adecuado ha sido reconocido como el factor más importante para la penetración de las diferentes moléculas en el estrato córneo. El gel hidroalcohólico ha demostrado ser idóneo para esta vía de administración.

La cantidad de gel es de 1,5 a 3 mg de estradiol, por aplicación, es decir 2,5 a 5 g de gel por aplicación, los niveles de estradiol plasmático han sido determinados por varios estudios9-10.

La administración diaria del gel percutáneo en dosis de 1,5 mg de EEC, por lo tanto esta dosis es efectiva para la prevención de la osteoporosis y el manejo del síndrome climatérico en general.

Aplicación vaginal

Inicialmente se pensó que la aplicación vaginal sólo producía efecto local, hoy en día se conoce que se comporta como una vía parenteral, la absorción es rápida 1 mg de 17 b estradiol en crema produce un aumento de estradiol en sangre de 800 pg/ml y 150 pg/ml de estrona a las 3 horas.

Sin embargo dosis mínimas de estrógenos conjugados como es de 0,1 mg diario produce cambios en la citología vaginal sin producir niveles en sangre11.

Por otra parte se ha observado mejoría de la atrofia del tracto genitourinario usando anillos vaginales que liberan sólo 7 mcg de 17 b estradiol en 24 horas12.

La crema de estriol hace la diferencia debido a que este esteroide no puede convertirse a estradiol y además tiene un tiempo de retención nuclear muy corto, no tiene efectos proliferativos endometriales. Igualmente el metabolismo es más bajo tras la administración por vía vaginal que cuando se administra por vía oral.

La absorción según el estado de la mucosa no se ha establecido plenamente, algunos autores dicen que si está la mucosa atrófica, la absorción es pobre. Otros grupos aseguran lo contrario.

Implante subcutáneo

El uso de esta vía se hace desde 1949, posteriormente cayó en desuso por 20 años, pero en la última década ha vuelto a adquirir popularidad. Es una forma más de aplicación parenteral. Los implantes están disponibles en concentraciones de 25, 50 y 100 mg siendo el usual el de 50 mg cada 6 meses. Los implantes se colocan en la grasa subcutánea del hipogastrio paralelo al ligamento inguinal.

El porcentaje de absorción dependerá de la dosis que se aplique y de las características técnicas del implante, por ejemplo tras la aplicación de un implante de 100 mg la absorción inicial es de 1 mg/día y cae a 0.5 mg/d por 3 meses y finalmente de 0.35 mg/d hasta completar 6 meses.

El implante brinda la oportunidad de utilizarlo junto con implante de testosterona para manejo de pacientes con alteraciones de la libido, con un 20% de posibilidad de producir hirsutismo transitorio, bien por supresión del medicamento o disminución de la dosis.

Se ha visto la aparición de taquifilaxia en un 3% de las usuarias del implante, en estas pacientes se ven niveles de estradiol en sangre superiores a los fisiológicos, pero acuden antes de los 6 meses por sintomatología climatérica, lo que evidencia que requieren niveles más altos de estradiol en sangre para controlar la sintomatología.

BIBLIOGRAFIA

1.Sherman BM. Endocrinologic and menstrual alterations. In: Mishell DR, de. Menopause: Physiology and pharmacology. Chicago: Year Book. 1987; 41-41.

2.Quik JG, Wndel GD. Biologic effects of natural and synthetic estrogens. In: Buchsbaum HJ, de The Menopause. New York: Springer-Verlag, 1983; 55-75.

3.Martín PL, Burnier AM, Greaney MO. Oral menopausal therapy using 17 b micronized estradiol: a preliminary study of effectiviness, tolerance amd patient preference. Obstet & Gynecol 1972; 39: 771.

4.
Van Erpecum KJ, Van Berge Henegouwen GP. Verschoor L. Different hepatobiliary effects of oral and transdermal estradiol in postmenopausal women. Gastroenterology 1991; 100/2: 482-488.

5. Stevenson JC, Cust MP, Gansar KF, Hillard TC: effects of transdermal versus hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. Lancet 1990; 336/8710: 265-269.

6. Withehead Ml, Froser, Schenkel C, Croo D. Transdermal administration of oestrogen/progestogen hormone replacement therapy. Lancet 1990; 335: 310-312.

7.Scheuplein RJ, Blanck IH, Brauner GJ. Percutaneos absortion of steroids. J Invest Dermatol 1969; 52: 63-70.

8.Keydonieus AF. Fundamentals of trasndermal drug delivery: in Keydonieus, Berner, vol. 1 pp 3-16. (CRC Press. Boca Raton Fla. 1987).

9. Ligniers E. Biological effects of etsradiol 17 b in postmenopausal women: oral versus percutaneous administration. J Clin Endocrinol Metabol 1986; 62: 536-541.

10. Schenkel L, Barlier D, Gay C. Substitutuion estrogenique par systéme transdermique. Rev. Fra Gynécol Obstet 1988; 83,6: 453-458.

11. Dupont A, Dupont P. Comparative endocrinological and clinical effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens and replacement. Therapy in menopausal women. Maturitas 1991; 13: 297-311.

12.Homgren PA, Lindskog M. Vaginal rings for continous low-dose release of estradiol in treatment of urogenital atrophy. Maturitas 1989; 11: 55-63.