

ALIVIO DE LOS SINTOMAS, PREVENCION DE LA OSTEOPOROSIS; VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA VIA TRAANSDERMICA

Introducción

Tradicionalmente los estrógenos usados en la terapia hormonal de reemplazo (THR) han sido dados por vía oral, y los diferentes estudios en el mundo han podido evaluar sus beneficios en el mejoramiento de los síntomas climatéricos, aparato cardiovascular y hueso, así como sus efectos secundarios sobre los cálculos y triglicéridos¹. La introducción de otras formas terapéuticas se inicia con el desarrollo por parte de laboratorios CIBA Pharmaceutical, Sumit NJ, del sistema transdérmico para los estrógenos (TTS) en 1982. Estos primeros parches se desarrollaron en una matriz donde el 17-b-estradiol se encontraba en un medio alcohólico y una membrana con microporos que controlaba su liberación, recomendándose una aplicación dos veces por semana. Posteriormente, se mejora esta forma farmacéutica utilizando una

matriz más delgada, monolítica, en un medio no alcohólico, y un nuevo adherente como la bentonita, mejorando la absorción, adherencia y con menos irritación local, de Laboratorio Cilag de Suiza (System, Menorest), llamados los parches de la segunda generación³. Ingresan recientemente dos nuevas formas farmacéuticas de aplicación del 17-b-estradiol. Una desarrollada en Argentina a través de los Laboratorios Wyeth-Ayerst International y Ciba Pharmaceutical Company (Climaderm)⁴ y la otra por los laboratorios Berlex, Wayne, NJ de los Estados Unidos (Climara-Lindisc)⁵, donde el reservorio se encuentra en una base de poliéster-polietileno.

Las diferentes características de estas formas terapéuticas transdérmicas se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de las diferentes generaciones de parches transdérmicos

	Reservorio Membrana limitante	Monolítico 2 Generación	Monolítico 3 Generación
Composición	Alcohol	Bentonita	Polietileno Poliéster
Adhesivo	Anular	100% Superficie	100% Superficie
Incremento	Volátil	Fijo	Fijo
Permeación			
Membrana Limitante	Si	No	No
Niveles plasmáticos	Fluctuantes	Fluctuantes	Constantes
Recambio	72-92 horas	72-92 horas	168 horas
Desprendimiento	15%	10-5%	5-3%
Aspecto	Opaco	Transparente	Translúcido
Area activa	10 cm	16 cm	15 cm

Efectividad de la vía transdérmica en el síndrome climatérico

Oleadas de Calor: Se sabe que al llegar la menopausia los niveles de estrona (E1) y estradiol (E2) disminuyen a valores de 30-70 ng/L y 5-20 ng/l respectivamente, cuando en fase folicular oscilaban entre 170-200 y 200-400 ng/L. Cuando dicha concentración de estradiol se encuentra por debajo de 30-20 ng/L aparecen el cortejo de síntomas descrito en el síndrome climatérico, que incluye oleadas de calor, resequead de piel y mucosas, trastornos del comportamiento como irritabilidad, depresión, angustia, artralgias, disminución de la libido y modificaciones en el aparato genito-urinario. Tanto la vía oral como la Transdérmica han mostrado efectividad en disminuir en un

50% las oleadas de calor después de 3 semanas de tratamiento cuando los niveles de estradiol están por encima de 60 pg/ml, y cesan completamente cuando están por encima de 122 pg/ml, confirmado por análisis estadístico de regresión lineal⁶. Otros autores han encontrado que no sólo disminuye las oleadas de calor después de tres meses, sino que mejora las alteraciones del sueño, la ansiedad y la irritabilidad. Erkola y col, en un estudio abierto multicéntrico en 249 mujeres finlandesas después de 6 meses de tratamiento, las oleadas de calor disminuyeron de 85% a 5.7%⁷. - **Atrofia Urogenital:** La segunda causa como

motivo de consulta es la resequedad vaginal y molestias al orinar debido a la atrofia de este tejido. La vía transdérmica a dosis de 50ug ha mostrado ser útil en la primera semana de uso. Algunas mujeres necesitan aumentar la dosis a 100 ug o la ayuda con aplicación local⁸. Los estudios comparativos con la vía oral no han mostrado diferencia significativa y la citología vaginal funcional es un buen método de seguimiento en la respuesta terapéutica.

- Síntesis proteica hepática: El que el estradiol en la vía transdérmica pase a la circulación general evitando el primer paso hepático, los efectos sobre las diferentes globulinas transportadoras no se modifican como: los sustratos de renina, globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), globulina unida a la tiroxina (TBG) y la globulina unida al cor-

tisol (CBG)⁹. Estos datos permiten afirmar que esta vía no altera los patrones de tensión arterial y las hormonas podrán viajar en su forma libre.

- Tensión arterial: Inicialmente las primeras investigaciones mostraban que no modificaban la T.Arterial; con estudios a largo plazo se ha visto una disminución tanto de la TA. sistólica como diastólica, con o sin acetato de medroxiprogesterona¹⁰⁻¹¹.

- Hidratos de carbono: Al comparar la respuesta al test de glucosa después de 3 meses de tratamiento con 50 ug TTS y estrógenos conjugados, se evidencia una disminución de los niveles de insulina en ayunas y un incremento del péptido C con la vía transdérmica y no con la vía oral. Estos datos demuestran que aumentan la depuración de insulina a nivel hepático¹² y una mayor excreción a nivel renal¹³.

Tabla 2. Porcentaje de cambio de las fracciones lipídicas en un estudio comparativo vía oral Vs. transdérmico*

	VE2+ NETA Oral	TTS + MPA Valor de P	Transdérmico	Valor de P
COLESTEROL				
HDL2	< 17	<0.001	< 6	p <0.05
HDL3	sin cambio			
HDL2b	<30	<0.001		
HDL2a	<26	<0.001		
HDL3a	<15	<0.001	< 14	p < 0.01
HDL3b			< 12	p<0.01
HDL3c			< 17	p < 0.01
TRIGLICERIDOS				
Apo AI	< 5	< 0.05	sin cambio	
Apo AII	sin cambio	< 8	p <0.001	
Lp AI	sin cambio	< 8	p < 0.001	
Lp AII	sin cambio	< 5	p < 0.05	
Lipasa Hepática	< 12%	p < 0. 05	sin cambio	
Proteína transportadora ésteres de colesterol	sin cambio	sin cambio		

- Lípidos: inicialmente y a corto plazo (3 meses) la vía transdérmica no modifica los parámetros lipídicos, sin embargo, en estudios a largo plazo (48 meses) se observa una disminución de la LDL sin modificación ni en las HDL ni en los triglicéridos¹⁰. Un estudio reciente en 60 mujeres post-menopáusicas durante 12 meses, compara la vía oral (Valetrato de E2+Noretisterona (NETA) vs (TTS50 + MPA10 mg cíclico) y su efecto sobre las fracciones lipídicas¹⁴ tabla 2, y evidencia múltiples cambios en las subfracciones lipídicas donde se creía que la vía transdérmica no las modificaba.

- Factores de coagulación: dados los pocos efectos sobre las proteínas hepáticas, la vía transdérmica no modifica los

factores de coagulación como Antitrombina III, Fibrinopéptido A ni el fibrinógeno de alto peso molecular. Sin embargo, un estudio comparativo por vía oral (estrógenos conjugados n= 9 vs TTS 50 n= 13) evaluando diferentes parámetros de coagulación durante 3 meses, demuestra que la TTS50 aumenta el fibrinopéptido A significativamente (p<0.001) con disminución de la Proteína C (p<0.05), sin cambios en la función plaquetario ni en la actividad fibrinolítica¹⁵.

- Metabolismo óseo: La pérdida de hueso después de la menopausia se ha calculado en 1% por año. La evaluación disponible se ha realizado sobre los marcadores de formación

Tabla 6. Relación calcio-creatinina urinaria (nmol-nmol)

Meses	Grupo I	Grupo II	Grupo III	Valor P
0	0.15+0.07	0.16+0.07	0.16+0.06	0.683
2	0.15+0.07	0.17+0.08	0.15+0.08	0.645
4	0.17+0.07	0.16+0.10	0.14+0.05	0.528
6	0.15+0.07	0.15+0.05	0.12+0.06	0.313
8	0.15+0.08	0.16+0.07	0.14+0.08	0.722

osteocalcina sérica, fosfatasa específica para hueso, propéptido colágeno I), de resorción (hidroxiprolina, piridinolina urinarias y fosfatasa tartrato resistente). En el comportamiento del metabolismo óseo se ha tenido en cuenta la relación Calcio/creatinina urinaria o OH-Prolina piridinolina /creatinina urinaria, los que disminuyen a medida que pasa la edad. Como métodos de mayor sensibilidad y especificidad han sido útiles las mediciones radiológicas por densitometría de Rx, de fotón simple o fotón dual¹⁶. Los estudios comparativos abiertos, aleatorizados, doble ciego o contra placebo han demostrado un aumento entre 1.5%-2.5% de cambios en la densidad mineral ósea a nivel lumbar y de fémur, con disminución de la relación calcio/creatinina urinaria o hidroxiprolina/creatinina urinaria¹⁷⁻¹⁸. Otros por el contrario no han evidenciado cambios ni en la fosfatasa alcalina ni en los parámetros urinarios⁹. Recientemente, un estudio comparativo entre la vía transcutánea (gel), y la transdérmica a dosis TTS25-TTS50 en 44 mujeres postmenopáusicas menores de 67 años y 27 mayores de 67 años, durante 2 años, mostró su protección sobre la masa ósea, y las principales modificaciones se hallaron en el procólgeno tipo 1 que disminuyó al año de tratamiento con modificaciones variables en el procólgeno tipo III. Los niveles de estradiol alcanzados en ambas preparaciones oscilaron en los 83.8 pmol/l¹⁹.

- Endometrio: Hay evidencia que dosis de TTS 50 produce proliferación a nivel endometrial. La recomendación del uso de un progestágeno en forma cíclica (MPA 5mg, NETA 1 mg, Medrogestone 5mg) reduce la hiperplasia de un 42% al 4%. En forma cíclica, la hemorragia se presenta en un 66.3%²⁰.

- Experiencia en Colombia. Existen dos estudios, uno como parte de un ensayo multicéntrico y aleatorizado, donde se compara: n=8, TSS50+MPA 5mg continuo VS n=11, NTTS (climaderm +MPA 5mg continuo) en mujeres postmenopáusicas durante un año. Se evaluaron los principales síntomas y paraclínicamente química sanguínea, perfil lipídico y evaluación del metabolismo óseo, demostrándose a pesar del nú-

mero pequeño de casos una disminución de las oleadas de calor en 50% a los 3 meses, una mejoría significativa en la citología vaginal funcional, una tendencia a disminuir el colesterol total, sin modificaciones en las HDL, LDL ni triglicéridos. En el metabolismo óseo existe una tendencia a disminuir la fosfatasa alcalina y aumenta la D-oxipiridinolina sin ser significativa. La densitometría mostró un aumento significativo en la densidad mineral ósea con ambos regímenes a nivel lumbar, trocánter y fémur. La biopsia endometrial no se modificó en los cambios proliferativos encontrados inicialmente²¹.

El otro estudio se encuentra en ejecución, multicéntrico, abierto, con una nueva matriz NTTS (menorest), donde se evalúa la aceptabilidad y comportamiento de algunos síntomas en mujeres postmenopáusicas.

Ventajas y desventajas

Las ventajas de la vía transdérmica se desprenden de su mecanismo de acción, al evitar el primer paso hepático influye sobre todo los procesos metabólicos: es el estrógeno natural, mínima dosis, mantiene niveles E2/E1 más estables que la vía oral, sin molestias gástricas, no incrementa los cálculos vesiculares, ni el sustrato renina -angiotensina y la aceptación es buena¹. Como desventaja, se anota tensión mamaria, hemorragia vaginal más en los tratamientos cíclicos (66%) que en los continuos (15%), con un promedio de 20% según el parche de 1 generación (1G) o de tercera generación (3G). La irritación local oscila en un 5-15% de acuerdo a la generación del parche²²⁻²³ Tabla 3.

El precio de esta forma terapéutica es alto en los diferentes países y en nuestro medio oscila entre \$ 30.000 y \$ 52.000/mes, por lo que sólo puede ser adquirido por una parte de la población productiva del país.

BIBLIOGRAFIA

1. Nachtigall L. Emerging delivery systems for estrogen replacement: aspects of transdermal and oral delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 993-997.
2. Sitruk-Ware R. Innovative technology for hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1988; 10: 79-81.
3. System, Menorest.
4. Baracat E, Haidar M, Castelo A. et al. Comparative bioavailability study of an once-a-week matrix versus a twice-a-week reservoir transdermal estradiol delivery systems in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 23: 285-291.
5. Gorden SF. Clinical experience with a seven-day estradiol transdermal system for estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 998-1004.
6. Steingold KA, Laufer Y, Chetkowski RJ et al. Treatment of hot flashes with transdermal estradiol administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 627-632.
7. Erkkola R, Hollma P, Jarvi T et al. Transdermal oestrogen replacement therapy in a finnish population. *Maturitas* 1991; 13: 275-281.
8. Padwich MI, Endacott J, Whitehead MI. Efficacy, acceptability and metabolic effects of transdermal estradiol in the management of postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1085-1091.
9. Selby PT, McGarrigle HHG, Peacock M. Comparison of the effects of oral and transdermal oestradiol administration on oestrogen metabolism, protein synthesis, gonadotrophin release, bone turnover and climateric symptoms in postmenopausal women. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 214-249.
10. Pang SC, Greendale GA, Cedars MI, et al. Long-term effects of transdermal estradiol with and without medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 1993; 59: 76-82.
11. Akkad AA, Halligan AW, Abrams K et al. Differing response in blood pressure over 24 hours in normotensive women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 97-103.
12. Cagnacci A, Soldani R, Camero PL et al. Effects of low doses of transdermal 17-b-estradiol on carbohydrate metabolism in post-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1396-1440.
13. Mueck AO, Seeger H, Armbruster FP et al. Urinary excretion of insulin after estradiol treatment of postmenopausal women. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1997; 24: 11-13.
14. Tilly-Klesi M, Karl J, Pyorala T et al. Responses of HDL subclasses, Lp (A-I) and Lp (A-I: A-II) levels and lipolytic enzymes activities to continuous oral estrogen-progestin and transdermal estrogen with cyclic progestin regimens in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 1997; 129: 249-259.
15. Pinto S, Bruni V, Rosati D et al. Effects of estrogen replacement therapy on thrombin generation. *Thromb Res* 1997; 85: 185-193.
16. Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. *Endocrin Review* 1996; 17: 333-369.
17. Stevenson JC, Cust MP, Gangar KF et al. Effects of transdermal versus oral hormone replacement therapy on bone density in spine and proximal femur in postmenopausal women. *Lancet* 1990; 336: 265-269.
18. Field CS, Ory SJ, Wahner HW et al. Preventive effects of transdermal 17b-estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: a two-year placebo controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 114-121.
19. Sharp CA, Evans SF, Ristelli L et al. Effects of low and conventional dose transcutaneous HRT over 2 years on bone metabolism in younger and older postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 763-771.
20. Clisham PR, Celdars MI, Greendale J et al. Long-term transdermal estradiol therapy: effects on endometrial histology and bleeding patterns. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 196-201.
21. Onatra W, Sánchez J. Evaluación abierta, aleatoria de la eficacia y seguridad de una nueva matriz (NTTS - Climaderm) una vez por semana vs TTS50, dos veces por semana como terapia hormonal de reemplazo en mujeres postmenopáusicas. Informe preliminar. (En prensa, *Rev Col Men*).
22. McCarthy T, Dramusic V, Ratnam S. Use of two types of estradiol-releasing skin patches for menopausal patients in a tropical climate. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 2005-2010.
24. Baracat E, Yamada S, Haidar M et al. Evaluation of skin tolerability in patients on a 7 day regimen of a new matrix transdermal estradiol delivery system an open label study. *Curr Ther Res* 1997; 58: 417-427.