TERAPIA TRANSDÉRMICA: ¿UNA SOLUCIÓN REAL?

Eduardo Castro V.*

A. Sistemas de Liberación Disponibles

Los sistemas de liberación disponibles hoy día en el mercado para la terapia estrogénica transdérmica fueron desarrollados con el objeto de mantener los beneficios de la aplicación cutánea, eliminando las desventajas mostradas por aceites y cremas.

Los parches contienen una cantidad fija de estradiol, el sitio de absorción es limitado por el tamaño del parche, evitando así las diferencias causadas por áreas variables de aplicación, y la cantidad de droga liberada es constante, evitando picos y descensos en los niveles los cuales sí están asociados con la administración oral. Los sistemas disponibles actualmente en el mercado incluyen los denominados de primera generación o de reservorio, los cuales contienen un depósito que contiene el estradiol en un gel alcohólico (etanol). Los de segunda generación presentan una matriz adhesiva homogénea que va liberando el estradiol. En los sistemas de matriz, la incorporación del estradiol y el adhesivo en la misma capa presenta ventajas prácticas: Optimiza la adherencia a la piel por ser estos parches más delgados1, y evita el uso de alcohol, utilizado para solubilizar el estradiol en los primeros, el cual ha sido implicado como causante de buena parte de las reacciones cutáneas adversas2.

De acuerdo con la duración del período de liberación de estradiol los parches pueden dividirse en aquellos que liberan el medicamento durante un período de 3.5 días, y otros más recientemente desarrollados que lo liberan durante un período de 7 días. Finalmente, en cuanto a la dosis liberada por unidad de tiempo, existen parches que proporcionan 25, 37.5, 50, 75 y 100 microgramos (ug) diarios de estradiol.

B. Farmacocinética

En los parches diseñados para durar 3.5 días, se obtienen concentraciones máximas de estradiol dentro de las primeras 2 a 8 horas de su aplicación. Para el parche de 50 ug las concentraciones estables en suero presentan un rango de 20 a 50 picogramos (pg) por mililitro (ml)3, mientras que para el de 100 ug el rango se encuentra entre 46 y 152 pg / ml4.

En cuanto a los parches de 7 días los valores séricos máximos fueron obtenidos dentro de las primeras 12 horas de su aplicación, y se mantuvieron en este nivel por cerca de 48 horas, disminuyendo muy lentamente en los 5 días siguientes. Las concentraciones promedio en suero durante los 7 días fueron de 70 y 35 pg / ml para los parches de 100 y 50 ug / día, respectivamente.

En estudios de dosis múltiple no se presentó acumulación del medicamento a través de 3 semanas consecutivas de uso, y la relación estrona / estradiol permaneció cercana a 1.

Tras la remoción del parche los niveles en sangre cayeron a las cifras basales en un período de 12 horas.

Al comparar los parches de 7 días con los de 3.5 días se obtuvieron niveles promedio comparables en suero, pero las fluctuaciones en los niveles de estradiol entre los valores pico y los mínimos fueron menores para los de aplicación semanal5.

Otros autores mencionan posibles diferencias entre los parches de primera generación con período de liberación de 3.5 días vs. los de segunda generación, producidas aparentemente por la evaporación del alcohol en el reservorio6, señalando la aparición de sintomatología por disminución del estradiol sérico, la cual podría ocurrir hasta en un 20% de las pacientes7.

Por último, existen datos limitados en cuanto a la absorción y las concentraciones que se obtienen al administrar el parche en diferentes zonas del cuerpo. En un estudio de tipo cross-over se midieron los niveles de estrona y estradiol después de administrar un parche de 100 ug / día en el abdomen o en las nalgas de 17 pacientes postmenopáusicas8. Los niveles obtenidos de estradiol fueron de 89 y 104 pg / ml respectivamente, pero no se reportó el significado estadístico de esta diferencia. Dadas las variaciones mencionadas algunos autores se inclinan por la conveniencia de medir niveles séricos de estradiol, por lo menos en una ocasión, en aquellas mujeres que utilizan los métodos de suplencia hormonal transdérmica9.

C. Prevención de la Enfermedad Coronaria

La enfermedad coronaria es la primera causa de muerte en mujeres en los Estados Unidos, siendo el riesgo de muerte por enfermedad cardíaca del 31% para mujeres de 50 años8. El uso de estrógenos ha sido asociado en las mujeres postmenopáusicas con una disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular, y aunque la evidencia estadística no proviene de estudios prospectivos aleatorios, como sería lo ideal, existen abundantes datos epidemiológicos que respaldan dicha hipótesis. Un meta-análisis reciente de 31 estudios publicados sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular encontró una relación de riesgo de 0.56 para el uso de estrógenos, con una disminución del riesgo del 45% entre las usuarias. De los 31 estudios analizados, 14 eran prospectivos o de cohorte, 13 estudios de casos y controles y 3 estudios con lapoblación general como control10. La evidencia publicada

proviene, sinembargo, de estudios realizados con estrógenos administrados por vía oral, sin que existan datos comparables para la vía transdérmica, de tal forma que al analizar este tópico, debemos centrarnos en las diferencias encontradas entre los dos métodos en los diferentes marcadores de protección cardiovascular.

1. Efectos sobre las lipoproteínas: Existen efectos de la vía oral sobre las lipoproteínas, que dependen del primer paso a nivel hepático y que podrían marcar diferencias entre esta y la vía transdérmica. Si bien se acepta con base en datos de diferentes estudios que los efectos sobre el colesterol total y las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son similares para las dos vías8, parecen existir diferencias en lo que se refiere al efecto sobre las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y los triglicéridos11-18.

Los triglicéridos aumentan con la administración oral de estrógenos y disminuyen con la administración transdérmica. Esta diferencia ha demostrado ser estadísticamente significativa en dos estudios13, 18. En uno de ellos los triglicéridos disminuyeron en 14.2 % con la administración transdérmica, mientras se incrementaron en 13.4% con la administración oral de estrógenos equinos conjugados (EEC)13. Los niveles elevados de triglicéridos parecen representar por sí mismos un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular19. La magnitud del efecto sobre los triglicéridos parece depender de los niveles basales de triglicéridos, la preparación estrogénica y las características del paciente7.

El efecto sobre la HDL parece ser menos claro a la luz de los datos disponibles, y aunque una reciente revisión del tema8 llega a la conclusión que los estrógenos orales aumentan la HDL, mientras que los transdérmicos no, al analizar de cerca los estudios que se ocupan de este aspecto los datos no son conclusivos. De los estudios mencionados en esta revisión, 4 presentan datos comparativos entre terapia oral y transdérmica, y de éstos hay 313-14, 16 prospectivos y aleatorios, que no muestran diferencias en los cambios logrados en la HDL entre las dos vías de administración.

La HDL baja en dos estudios para ambas vías de administración así como en el grupo placebo, y en uno de ellos14 se mantuvo en niveles estables, el tercero. Sólo el cuarto estudio15, prospectivo y aleatorio, mostró diferencias significativas con aumento de la HDL para la vía oral y disminución cuando se empleó la vía transdérmica.

Dos estudios más11-12 presentan datos a largo plazo, no comparativos, sobre el efecto de los estrógenos transdérmicos en las lipoproteínas. Uno de ellos12, no mostró cambios en los niveles de HDL ni de los triglicéridos después de 22 meses de administración de 100 ug / día. El otro11, presenta resultados totalmente opuestos, con una elevación de la HDL 2 después del tratamiento con la misma dosis durante un período de 8 meses.

Otros dos estudios más recientes, no incluidos en la revisión mencionada, uno que estudia los efectos de la terapia transdérmica con o sin progesterona20 y otro comparativo entre la administración oral y transdérmica21, mostraron ambos incrementos en la HDL, los cuales no fueron diferentes para las dos vías en el estudio comparativo.

Un reciente consenso de expertos7 llega a la conclusión que la vía transdérmica tiene un menor efecto que la oral sobre la HDL, y a diferencia de esta no aumenta los triglicéridos. No es posible evaluar el impacto de estas diferencias en el riesgo cardiovascular, ni si los diferentes efectos sobre HDL y triglicéridos pueden compensar el resultado final; pero probablemente las diferencias mencionadas no jueguen un papel prioritario sobre el efecto cardioprotector de los estrógenos, ya qu se calcula que los cambios sobre las lipoproteínas y el colesterol total serían responsables tan sólo de un 25-30% de los beneficios que ofrecen los estrógenos a este nivel.

2. Efectos sobre la Insulina: Niveles elevados de insulina y la intolerancia a la glucosa han sido implicados en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular. La mayoría de los estudios no muestran un efecto de los estrógenos sobre la tolerancia a la glucosa, pero los estrógenos transdérmicos parecen mejorar la sensibilidad a la insulina, incrementar su aclaramiento plasmático y disminuir sus niveles basales8. Otros autores encuentran un efecto bimodal de los estrógenos orales, con incremento de la sensibilidad a la insulina en dosis de 0,625 m de EEC y una disminución de la misma a dosis de 1.25 mg de EEC. Este efecto no sería observable en la terapia transdérmica, la que aumentaría la sensibilidad a la insulina tanto en dosis de 50 como de 100 ug7.

3. Efectos sobre factores hemostáticos: Estudios valorando el efecto de los estrógenos orales y transdérmicos sobre los niveles de fibrinógeno, no demuestran elevaciones con ninguna de las dos rutas de administración. Los EEC parecen disminuir los niveles de antitrombina III, aunque esta disminución es mínima y su significado clínico discutible8.

En un estudio de tipo cross-over, evaluando los cambios en el antígeno de Factor VII tras la administración de estrógenos orales y transdérmicos, sólo mostró concentraciones más altas pero dentro de rangos normales para la administración oral22.

Estudios más recientes de Suecia23, evaluando los efectos a largo plazo de los estrógenos transdérmicos, mostró disminución en el antígeno del Factor VII, aumento del activador del plasminógeno tisular endotelial (t-PA) y disminución de su inhibidor específico. No se observaron cambios en los niveles de antitrombina III. Ya que los niveles elevados de fibrinógeno sonconsiderados un factor de riesgo independiente para infarto de miocardio, la disminución que se observó de sus niveles en este estudio puede contribuir al efecto cardioprotector ya demostrado por los estrógenos.

4. Efectos sobre Prostaglandinas (Pgs) y Tromboxanos (TBX): Cambios en el balance entre Pgs y TBX podrían jugar un papel en el riesgo de enfermedad cardiovascular a través de sus efectos sobre la vasodilatación y la agregación plaquetaria. Un primer estudio que evalúa de manera comparativa los efectos de la administración oral y transdérmica24 mostró un incremento en la producción de Pgs en ambos grupos, el cual fue significativamente mayor con la administración transdérmica. Viinikka, en estudio prospectivo y aleatorio25 demuestra un aumento en la producción de TBX con la administración oral, la que no se observó con la vía transdérmica. Estos resultados sugieren un mayor efecto positivo sobre el balance Pgs / TBX cuando se utiliza la vía transdérmica.

Hasta el momento no existen datos relevantes que sugieran cambios en los efectos de los estrógenos sobre la presión arterial, os efectos calcioantagonistas o antioxidantes según la vía de administración, y que puedan representar ventajas o desventajas de la vía transdérmica comparada con la vía oral en estos aspectos tan importantes.

D. Conclusión

La vía transdérmica puede representar una alternativa importante para la prevención de la enfermedad coronaria arterial en la paciente postmenopáusica, con posibles ventajas que la hacen ideal en pacientes con factores de riesgo para enfermedad trombótica, y en pacientes diabéticas especialmente en aquellas con niveles elevados de triglicéridos. Los datos que indican una mejor tolerancia y menores tasas de-serción para la administración transdérmica vs la vía oral, podrían representar una ventaja adicional de gran importancia para la vía transdérmica, ya que los efectos cardioprotectores dependerán en últimas de la
continuidad de la terapia estrogénica.

BIBLIOGRAFIA

1. Amy JJ, Balmer JA, Baumgarten K et al. A randomized study to compare the effectiveness, tolerability, and acceptability of two different transdermal estradiol replacement therapies. The transdermal HRT investigators group. Int J Fertil Menopausal Stud 1993; 38: 5-11.
2. 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 1991; 77: 758-764.
3. Balfour JA, Heel RC. Transdermal estradiol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in he treatment of menopausal complaints. Drugs 1990; 40: 561-582.
4. Stanczyk FZ, Shoupe D, Núñez V et al. A randomized comparison of nonoral estradiol delivery in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 1540-1546.
5. Gordon F. Clinical experience with a seven-day estradiol transdermal system for estrogen replacement therapy. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 998-1004.
6. Smith RD, Robinson DE, DeLignieres D. Effects of vehicle supplementation on total estradiol absorption from a transdermalestradiol delivery system. Fertil Steril 1991; 56: 1029-1033.
7. Lobo RA, Ettinger B, Hutchinson KA et al. Estrogen replacement. The evolving role of transdermal delivery. J Reprod Med 1996; 41(Suppl): 781-796.
8. Jewelewicz R. New developments in topical estrogen therapy. Fertil Steril 1997; 67: 1-12.
9. Lobo RA. Treatment of the postmenopausal woman. Where are we today? En: Lobo RA (Ed.): Treatment of the postmenopausal woman. Basic and Clinical Aspects. New York 1993, Raven Press.
10. Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary artery disease: A quantitative assessment of the epidemiological evidence. Prev Med 1991; 20: 47- 63.
11. Mattson LA, Samsoie G, von Schoultz B et al. Transdermally administered estradiol combined with oral
medroxyprogesterone acetate. The effects on lipoprotein metabolism in postmenopausal women. Br J Obstet Gynaecol 1993; 100: 450-453.
12. Pan SC, Greendal GA, Cedars Ml et al. Long-term effects of transdermal estradiol with and without MPA. Fertil Steril 993; 59: 76- 82.
13. Cortellaro M, Nencioni T, Boshetti C et al. Cyclic hormonal replacement therapy after the menopause: transdermal versus
oral treatment. Eur J Clin Pharmacol 1991; 41: 555-559.
14. Whitecroft SI, Crook D, Marsch MS et al. Long-term effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on serum lipids and lipoprotein concentration. Obstet Gynecol 1994; 84: 222-226.
15. Adami S, Rossini M, Zamberlan N et al. Long-term effects of transdermal and oral estrogen on serum lipids and
lipoproteins in postmenopausal women. Maturitas 1993; 17: 191-196.

16. Erenes M, Kutlay K, Kutlay M et al. Comparison of impact of oral versus transdermal estrogen on serum lipoproteins. Fertil Steril 1994; 61: 300-302.
17. Walsh BW, Li H, Sacks FM. Effects of postmenopausal hormone replacement therapy with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism. J Lipid Res 1994; 35: 2083-2093.
18. Lemay A, Dodin S, Cedrin I et al. Phasic serum lipid excursions occur during cyclical oral conjugated estrogens but not during transdermal estradiol sequantially combined with oral medroxyprogesterone acetate. Clin Endocrin (Oxf) 1995; 42: 341-351.
19. Gupta S, Rymer J. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. Int J Gynaecol Obstet 1996; 52: 119-125.
20. Castello-Branco C, Casals E, Sanllehy C et al. Effects of progestogen on lipids, lipoproteins and apolipoproteins during transdermal estrogen replacement therapy with and without medroxyprogesterone acetate. J Reprod Med 1996; 41: 833-838.
21. Perrone G, Stefanutti C, Galoppi P et al. Effect of oral and transdermal hormone replacement therapy on lipid profile and Lp (A) level in menopausal women with hypercholesterolemia. Int J Menop Stud 1996; 41: 509-515.
22. Kroon UB, Silverstolpe G, Tenborg L. The effects of transdermal estradiol and oral conjugated estrogens on haemostasis variables. Thromb Haemost 1994; 71: 420-423.
23. Lindoff C, Peterson F, Lecander I et al. Transdermal estrogen replacement therapy: Beneficial effects on hemostatic risk factors for cardiovascular disease. Maturitas 1996; 24: 43-50.
24. Foidart JM, Dombrobitz N, DeLignieres B: Urinary excretion of prostacyclin and thromboxane metabolism in postmenopausal women treated with percutaneous estradiol or conjugated estrogens. En: Dusitsin N, Notelovitz M (Eds.): Physiological Hormone Replacement Therapy. Canforth UK, 1990, Parthenon.
25. Viinika L, Olpana A, Pvolakka J et al. Different effects of oral and transdermal hormonal replacement therapy on prostacyclin and thromboxane A2. Obstet Gynecol 1997; 89: 104-107.