

# Terapia Hormonal en la Menopausia (THM) -aportes del estradiol en spray transdérmico-

**Dr. Santiago Guzmán Sáenz**

Médico especialista en Ginecología  
Master en Salud Femenina

## Menopausia y terapia hormonal

Existe una importante relación entre la pérdida de producción estrogénica en los ovarios y la sintomatología que agobia a un importante porcentaje de pacientes en esta etapa de la vida llamada menopausia.

Es muy importante indicar que la menopausia es un proceso natural en mujeres de 45-55 años, por lo tanto, no puede ser considerado una enfermedad.

En este breve resumen, repasaremos datos importantes acerca de la Terapia Hormonal en la Menopausia (THM), siempre en beneficio de nuestros pacientes.

## Seguridad de la THM

En las últimas décadas, tras conocerse los resultados preliminares del estudio clínico aleatorizado "Women's Health Initiative" (WHI) y del estudio observacional "Million Women Study" (MWS), la seguridad de la THM ha sido cuestionada<sup>(2,3)</sup>.

Estos estudios mostraron que las mujeres que recibían THM tenían mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama y cardiopatía<sup>(2,3)</sup>.

Sin embargo, un análisis de las características basales de las mujeres que participaron en el estudio WHI reveló que la mayoría de ellas tenían sobrepeso (índice de masa corporal, IMC, promedio de 28,5) y eran mayores de 60 años de edad. Por consiguiente, **las mujeres incluidas en este estudio tenían mayor riesgo de presentar ictus, cardiopatía y cáncer de mama.**

Además, en una publicación posterior del estudio WHI se afirmaba que se habían observado más casos de cáncer de mama y de cardiopatía entre las mujeres que ya habían recibido THM antes de su inclusión en el estudio, mientras que el número de casos no aumentó entre las mujeres que iniciaron la THM en los 10 años siguientes a la menopausia<sup>(4)</sup>. Este estudio también demostró que **el riesgo de cáncer de mama era mayor en las mujeres que habían recibido terapia combinada, en comparación con aquellas que habían recibido estrógenos en monoterapia<sup>(4)</sup>.**

También se criticó la metodología utilizada en el estudio "Million Women Study" (MWS), debido a que no fue un ensayo controlado y aleatorizado y las mujeres participantes se sometieron a una mamografía poco después de su inclusión en el estudio, lo que pudo mejorar su concientización respecto al riesgo de cáncer e influenciar el uso que hicieron de la THM durante el periodo de observación.

Los resultados de un ensayo llevado a cabo en Dinamarca mostraron **reducciones significativas de los riesgos de mortalidad, insuficiencia cardiaca e infarto de miocardio en las mujeres que habían recibido THM poco después del inicio de la menopausia, sin observarse aumentos aparentes de los riesgos de cáncer, ETEV o ictus<sup>(5)</sup>.**

En un estudio retrospectivo de una cohorte norteamericana, no se observaron diferencias en las comorbilidades ni en los riesgos de cáncer y de enfermedad cardiovascular entre las mujeres que recibieron y las que no recibieron THM<sup>(6)</sup>.

En conjunto, estos resultados sugieren una **sobrevaloración del riesgo de efectos adversos graves de la THM y la importancia de la cronología del inicio de la THM en la relación beneficio/riesgo.**

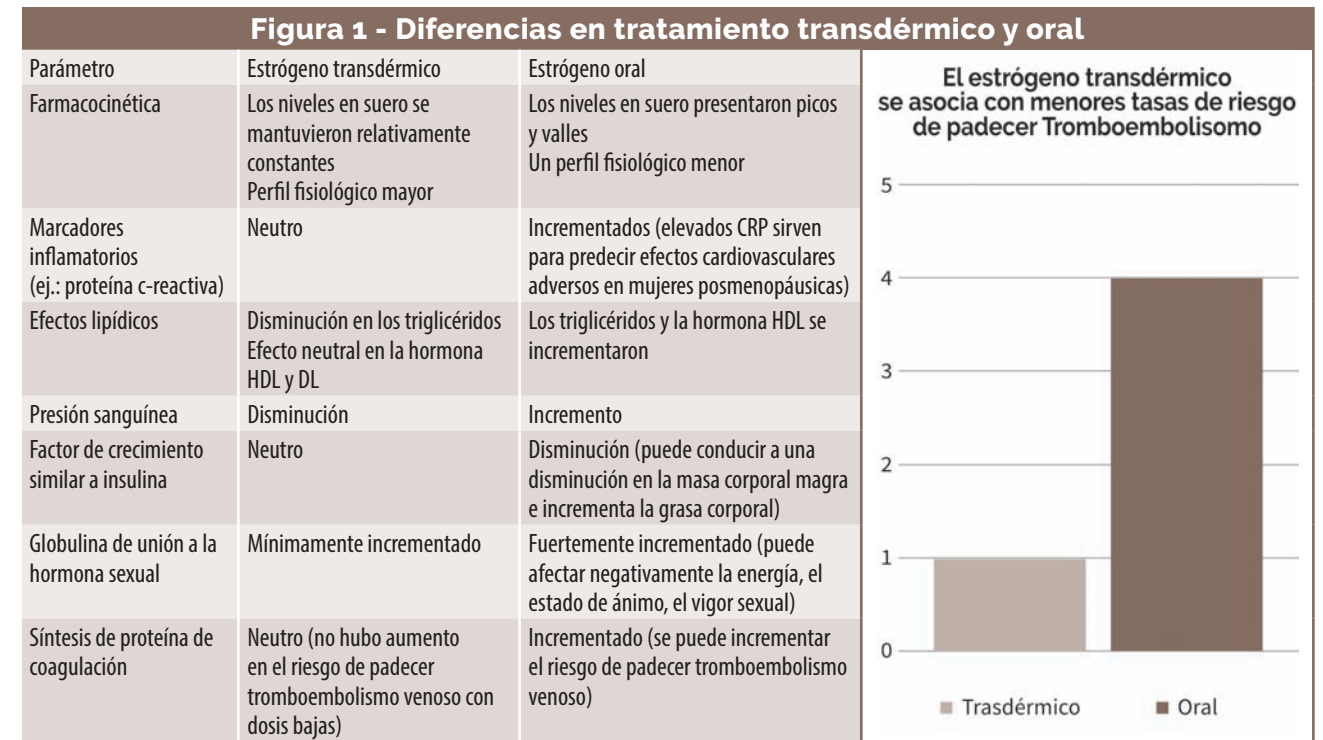
Las mujeres que reciben THM pueden experimentar dolor mamario, cambios de humor, distensión abdominal o sangrado vaginal, por lo que **se ha procurado que las formulaciones ofrezcan una sustitución estrogénica eficaz con la dosis más baja posible de estrógenos, con el fin de reducir al mínimo el riesgo de reacciones adversas.**

## Sintomatología menopáusica y su terapéutica

La pérdida de la producción de estrógenos en los ovarios de las mujeres posmenopáusicas se asocia directamente con una serie de síntomas vasomotores desagradables, como lo son los sofocos o sudoración nocturna<sup>(7)</sup>.

Estos síntomas, que a su vez son consecuencia de una disfunción de los sistemas termorreg-

\* Director Médico Regional Gedeon Richter Mediplus Zone



Taboada et al, 2011; Sood et al, 2014; Goodman, 2012

uladores centrales<sup>(4)</sup>, son frecuentes e intensos en el 40-60% de las mujeres<sup>(1,3)</sup>, lo que afecta grandemente su calidad de vida<sup>(8)</sup>.

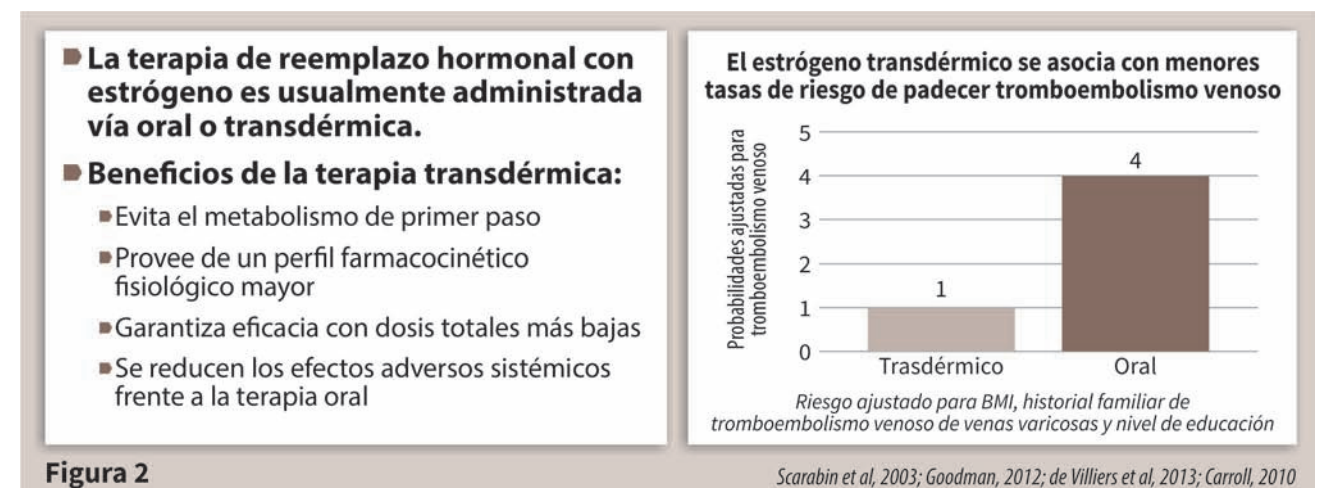
La utilización de estrógenos en la terapia hormonal de la menopausia (THM) puede reducir considerablemente los síntomas vasomotores y producir una mejoría de la calidad de vida de estas mujeres<sup>(9,10)</sup>.

En la actualidad se dispone de distintos tipos de THM, por lo que su elección dependerá del perfil de la paciente, por ejemplo de su edad o la edad al inicio de la menopausia, de sus preferencias por una formulación respecto a otras y del perfil farmacológico del tratamiento a utilizar.

## Importancia de la vía de administración de la THM

Al administrarse el estradiol por **vía oral**, éste se metaboliza rápidamente en la pared intestinal y el hígado a su metabolito menos activo, llamado estrona, lo que reduce significativamente la actividad biológica del estrógeno oral.

La administración por vía transdérmica proporciona concentraciones plasmáticas eficaces de estradiol con dosis muy inferiores a las requeridas cuando se administra por vía oral, debido a que el estradiol administrado por vía transdérmica no está sujeto al metabolismo hepático de primer paso<sup>(11)</sup>.



**Figura 2**

Scarabin et al, 2003; Goodman, 2012; de Villiers et al, 2013; Carroll, 2010

### Figura 3 - Ventajas del Spray Transdérmico

- Dosificación estable comparada con la forma farmacéutica en gel, gracias al aplicador de dosis medidas
- Los niveles de plasma de estradiol son comparables con los obtenidos con un parche transdérmico comercial
- Mínima fluctuación diaria en los niveles en plasma de estradiol
- No se emplean adhesivos de acrilato, por tanto se evita posibles irritaciones en la piel o una posible dermatitis por contacto
- No se da dermatitis alérgica por contacto que puede ser causada por el excipiente del spray (octisalato)
- Para cada dosificación se puede emplear la misma zona de aplicación
- No deja huella visible de uso

La formulación del producto en spray tiene varias ventajas en comparación con la presentación en gel o en parche.

Sasseville 2012; López 2013; Shaw 2006; Miralles 2015

El estradiol administrado por **vía transdérmica** tiene un efecto escaso o nulo sobre diversos factores, como las lipoproteínas, la globulina fijadora de hormonas sexuales, las enzimas hepáticas, los factores de la coagulación o la proteína C reactiva<sup>(12,13)</sup> (ver figura 1).

Además, al contrario de lo que ocurre con los estrógenos orales, los estrógenos transdérmicos tienen un impacto mucho menor en el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) en las mujeres posmenopáusicas<sup>(14,15)</sup>.

Por consiguiente, las Guías NICE recomiendan la THM transdérmica para las pacientes con mayor riesgo de ictus o de TEV, incluidas las pacientes con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>.

No obstante, a pesar de las importantes ventajas que ofrece la administración transdérmica de estradiol respecto a su administración oral en la THM, el uso de **parches adhesivos para la administración transdérmica produce irritación y sensibilidad cutánea** (prurito, edema, erupción y pigmentación cutánea) en una de cada cinco mujeres<sup>(16,17)</sup>.

Existen formulaciones en gel o emulsiones, pero estas formulaciones pueden requerir el tratamiento de extensas áreas cutáneas<sup>(20,22)</sup>. Además, la dosis administrada puede resultar afectada por la cantidad de gel aplicado y por el tamaño total de la superficie de aplicación, además estas formulaciones plantean problemas de carácter estético<sup>(18)</sup>.

### Pulverización transdérmica

La **pulverización transdérmica** ofrece un novedoso método alternativo para la administración transdérmica y evita algunos de los efectos secundarios de las formulaciones orales, en gel, parche o emulsión.

Los pulverizadores transdérmicos habitualmente comprenden cuatro constituyentes principales:

- fármaco,
- solventes,
- polímeros y
- potenciadores de la penetración<sup>(23)</sup>.

Tras su aplicación, la pulverización forma una película invisible sobre la piel que se seca con

rapidez y libera una concentración sostenida del fármaco durante un período prolongado.

Los pulverizadores transdérmicos ofrecen numerosos beneficios para las pacientes, como flexibilidad de dosis, aceptabilidad cosmética y una excelente tolerabilidad cutánea<sup>(19)</sup> (ver figura 3).

Lenzetto<sup>(R)</sup> es un pulverizador transdérmico dosificador de estradiol que ha sido desarrollado para el tratamiento de los síntomas vasomotores de las mujeres posmenopáusicas<sup>(20)</sup>.

El pulverizador contiene excipientes que mejoran la absorción del estradiol a través de la piel y ha sido diseñado para administrar dosis bajas y eficaces de estradiol, reduciendo la irritación local al mínimo, mejorando la facilidad de uso y eliminando la necesidad de usar un parche cutáneo<sup>(20)</sup>.

Lenzetto contiene 1,53 mg de estradiol (*que equivalen a 1,58 mg de hemihidrato de estradiol*) y está indicado como terapia hormonal para los síntomas de déficit de estrógenos en mujeres posmenopáusicas<sup>(8)</sup>. Buster et al. demostraron que tras aplicar Lenzetto durante 12 semanas, las dosis de estradiol obtenidas a nivel sistémico con una, dos o tres pulverizaciones eran de

aproximadamente 0.021 mg/día, 0.029 mg/día y 0.040 mg/día, respectivamente<sup>(21)</sup> (ver figura 4).

Lenzetto ha demostrado liberar a la circulación sistémica una dosis precisa y reproducible de estradiol a través de una pulverización de secado rápido sobre una pequeña área de piel intacta, normalmente en el antebrazo<sup>(22)</sup>.

Los rigurosos estudios farmacocinéticos efectuados han demostrado que el uso del pulverizador transdérmico Lenzetto proporciona concentraciones terapéuticas de estradiol, a la vez que bajas concentraciones de estrona, su metabolito principal.

Asimismo, Lenzetto no resulta afectado por la aplicación previa de protectores solares ni se transfiere con facilidad a otras personas a través del contacto de piel a piel<sup>(23,24)</sup>.

En un amplio ensayo multicéntrico de fase III en el que participaron 454 mujeres posmenopáusicas, el pulverizador transdérmico Lenzetto redujo considerablemente la frecuencia y la intensidad de los síntomas vasomotores y fue bien tolerado.

Las reacciones en el área de aplicación fueron similares a las observadas con placebo<sup>(21)</sup>.

### Lenzetto es un innovador spray transdérmico para la terapia hormonal de la menopausia

La administración por evaporación es un sistema novedoso para el tratamiento hormonal de la menopausia



#### El método innovador de Lenzetto supera algunas limitaciones que tienen los sistemas no oclusivos

- El spray se aplica en la superficie de la piel.
- El concepto de "partición forzada", involucra la rápida evaporación del vehículo volátil, la partición del medicamento y la acción del potenciador sobre el estrato córneo de la piel.
- El medicamento y el potenciador forman un reservorio con el estrato córneo en donde la medicina puede ser lentamente absorbida en la circulación.

Figura 4 Algin-Yapar, Evren, Inal, Özge (2014) Transdermal Spray in Hormone Delivery, Tropical Journal of Pharmaceutical Research March 2014; 13 (3); 496-474

### Bibliografía

1. Monografía del Producto Lenzetto, 2018
2. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-33.
3. Beral V, Million Women Study C. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003;362:419-27.
4. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 2013;310:1353-68.
5. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. BMJ 2012;345:e6409.
6. Bayer AH, Goldman KN, Mauricio R, Nachtigall MJ, Naftolin F, Nachtigall LE. Long term hormone replacement therapy (HT) does not affect post-menopausal total body composition Fertility and Sterility 2015;104:e2-387.
7. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. Am J Obstet Gynecol 2007;196:97-106.
8. Bobula JD. Vasomotor symptoms and quality of life (QoL) in postmenopausal women. Value Health 2003;6:707.
9. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. Mayo Clin Proc 2002;77:1207-18.
10. Sikin A, Thacker HL. Treatment options for menopausal hot flashes. Cleve Clin J Med 2004;71:578-82.
11. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climacteric: the journal of the International Menopause Society 2005;8(Suppl 1):3-63.
12. Post MS, van der Mooren MJ, van Baal WM, et al. Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. Am J Obstet Gynecol 2003;189:1221-7.
13. Schmidt JW, Wollner D, Curcio J, Riedlinger J, Kim LS. Hormone replacement therapy in menopausal women: Past problems and future possibilities. Gynecol Endocrinol 2006;22:564-77.
14. National Institutes for Health and Care Excellence (NICE). Menopause: diagnosis and management. 2015. (Accessed 13 January, 2016, at <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1443158130601.pdf>).
15. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. Circulation 2007;115:840-5.
16. Utian WH. Transdermal estradiol overall safety profile. Am J Obstet Gynecol 1987;156:1335-8.
17. Ibarra de Palacios P, Schmidt G, Sergejew T, Quebe-Fehling E, Lockhart L, Krinsky L. Comparative study to evaluate skin irritation and adhesion of Estradot and Climara in healthy postmenopausal women. Climacteric: the journal of the International Menopause Society 2002;5:383-9.
18. Thomas BJ, Finin BC. The transdermal revolution. Drug Discov Today 2004;9:697-703.
19. Algin-Yapar E, Inal O. Transdermal spray in hormone delivery. Tropical Journal of Pharmaceutical Research 2014;13:469-74.
20. Morgan TM, O'Sullivan HM, Reed BL, Finin BC. Transdermal delivery of estradiol in postmenopausal women with a novel topical aerosol. J Pharm Sci 1998;87:1226-8.
21. Buster JE, Koltun WD, Pascual ML, Day WW, Peterson C. Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2008;111:1343-51.
22. Gedeon Richter Plc. Lenzetto® Summary of Product Characteristics. 2015. (Accessed 13 January, 2016, at <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/spcpil/documents/spcpil/con1443158130601.pdf>).
23. Morton TL, Gattermeir DJ, Petersen CA, Day WW, Schumacher RJ. Steady-state pharmacokinetics following application of a novel transdermal estradiol spray in healthy postmenopausal women. J Clin Pharmacol 2009;49:1037-46.
24. Schumacher RJ, Gattermeir DJ, Peterson CA, Wisdom C, Day WW. The effects of skin-to-skin contact, application site washing, and sunscreen use on the pharmacokinetics of estradiol from a metered-dose transdermal spray. Menopause 2009;16:177-83.