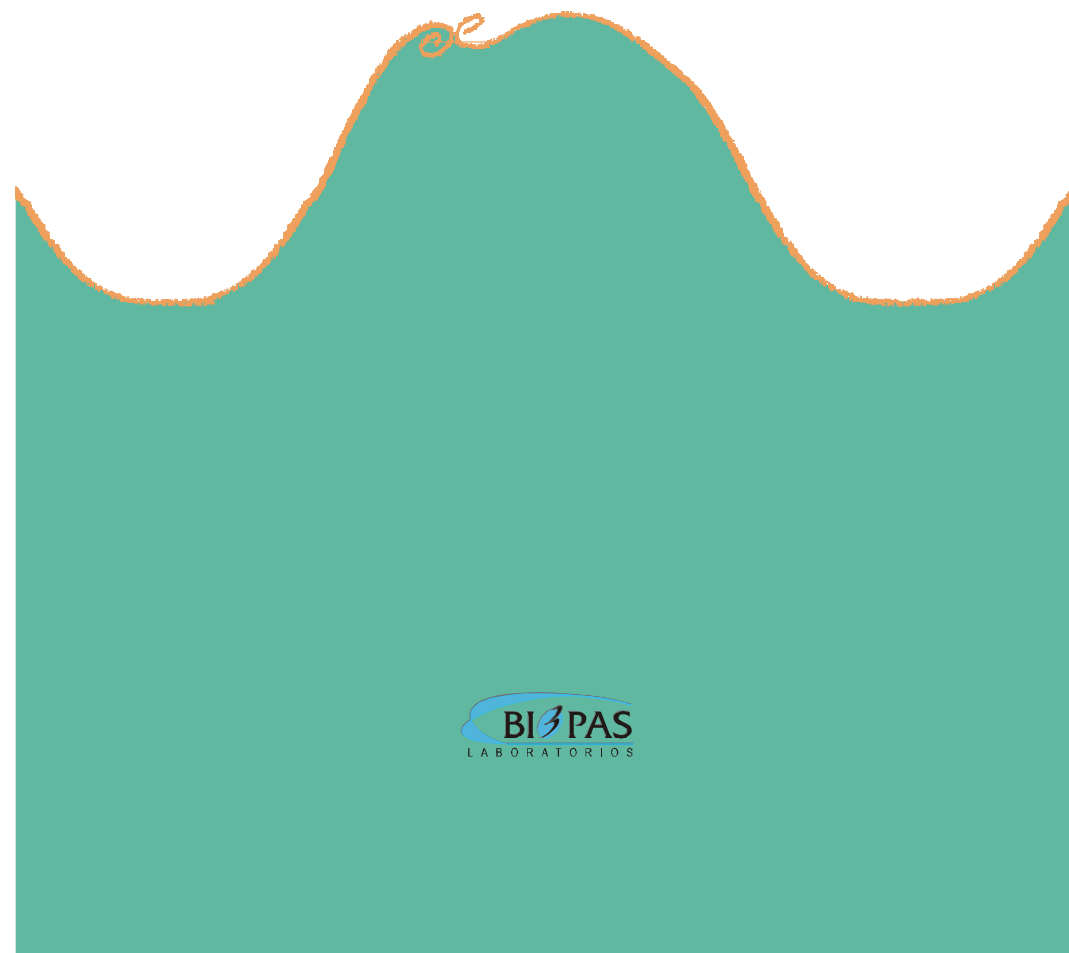


22. Martorano JT, Ahlgrimm M, Colbert T Differentiating between natural progesterone and synthetic progestins: clinical implications for premenstrual syndrome and perimenopause management. *Comp Ther* 1998; 24(6/71):336-39.
23. Adams MR, Register TC, Golden DL, Wagner JD. Medroxyprogesterone acetate antagonizes inhibitory effects of conjugated equine estrogens on coronary artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(11):217-21.
24. The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273(3): 199-208.
25. Walters KA, Brain KR, Green DM, James VJ, et al. Comparison of the transdermal delivery of estradiol from two gel formulations. *Maturitas* 1998; 29(2): 89-95.
26. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-13.
27. Hayward CS, Webb CM. Hormone replacement therapy and heart rate variability *Lancet* 1999;354:256.
28. Callens A, Vaillant L, Lecomte I, Berson M, et al. Does hormonal skin aging exist?. A study of the influence of different hormone therapy regimens on the skin of postmenopausal women using non invasive measurement techniques. *Dermatology* 1996; 193: 289-294.



Estrogel[®]

Monografía



Pais	Distribuidor Exclusivo	Reg. Sanitario
Venezuela	LABORATORIOS BIOPAS S.A.	E.F.27.316
Colombia	LABORATORIOS BIOPAS E.U.	INVIMA M-13513
Ecuador	LABORATORIOS BIOPAS S.A.	23.272-06-00
Perú	LABORATORIOS BIOPAS	E-13-414

Contenido

Introducción	1
Propiedades Farmacológicas	2
Descripción	2
Farmacocinética	2
La Vía Oral vs la Vía Percutánea	5
Menopausia:	6
Comparación con otros estrógenos	6
y vías de administración	6
Efectos sobre el hueso:	8
Densidad mineral ósea	8
/osteoporosis	8
Efectos sobre el aparato cardiovascular	10
Efectos sobre la piel	15
Otros beneficios útiles de la TRH	16
Bibliografía	16

8. Araya V, Contreras P, Aguirre C, Foradori A. Effect of a 17—estradiol gel preparation on hormone levels in menopausal women. *Rev Med Chil* 1995; 123(9): 1116-21.
9. Raisz LG. The osteoporosis revolution. *Ann Intern Med* 1997; 126:458-462.
10. Kanis JA. Estrogens, the menopause, and osteoporosis. *Bone* 1996; 19: 185 S- 190 S.
11. Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1991;90:107-110.
12. Palacios S, Menendez C, Jurado AR, Vargas JC. Effects of percutaneous oestradiol versus oral oestrogens on bone density. *Maturitas* 1994;20(2-3):209-13.
13. Chang SP, Yang TS, Cho MP, Wei TC. Estradiol administered in a percutaneous gel for the prevention of postmenopausal bone loss. *Asia oceania J Obstet Gynaecol* 1993, 19(2): 115-9.
14. Gupta S, Rymer J. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 52(2): 119-25.
15. Pines A, Mijatovic V, Van der Mooren MJ, Kenemans P. Hormone replacement therapy and cardioprotection: basic concepts and clinical considerations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 71(2): 193-7.
16. Turpin G. Role of hormone replacement therapy during menopause in the cardiovascular prevention. *Ann Cardiol Angeiol Paris* 1994; 43(3): 177-80.
17. Koh KK, Mincemoyer R, Bui MN, Csako G, et al. Effects of hormone replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 336(10):683-90.
18. Rosenson RS, Tangney CC, Mosca LJ. Hormone replacement therapy improves cardiovascular risk by lowering plasma viscosity in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18(12):1902-5.
19. Westerveld HE. Estrogens and postprandial lipid metabolism. *Atherosclerosis* 1998; 141 (1) :S 105-7.
20. Birkhauser MH, Haenggi W. Benefits of different routes of administration. *Int. J Fertil Menopausal Stud* 1994; 39(1): 11-9.
21. Palacios S, Menendez C, Jurado AR, Vargas JC. Effects of oestradiol administration via different routes on the lipid profile in women with bilateral oophorectomy *Maturitas* 1994; 18(3):23944.

Otros beneficios útiles de la TRH

Son la prevención y/o tratamiento de la atrofia urogenital, la cuál se manifiesta principalmente por infecciones urinarias a repetición, incontinencia urinaria y dispareunia. Igualmente, los estrógenos han demostrado mejorar el perfil depresivo de algunas mujeres postmenopáusicas. Por otro lado, la enfermedad de Alzheimer es menos frecuente en mujeres que reciben o han recibido TRH. En pocas palabras, la TRH y en especial cuando el estrógeno se administra por vía percutánea, influencia de una manera positiva la salud integral de la mujer postmenopáusica..

Bibliografía

1. Bauwens FS, Drinka PJ, Boh LE Pathogenesis and management of primary osteoporosis Clinical Pharmacy 1986; 5:639-59.
2. Riggs BL, Melton LJ The worldwide problem of osteoporosis: insights afforded by epidemiology Bone 1995; 15(5): 505 S - 511 S.
3. Scott RT, Ross B, Anderson C, et al. Pharmacokinetics of percutaneous estradiol: a crossover study using a gel and a transdermal system in comparison with oral micronized estradiol. Obstet Gynecol 1991; 77:758-64.
4. Holst J, CarlstromK, Von Schoultz B. Serum estrogen levels after topic application of estradiol 17 - on two different cutaneous areas. Acta Obstet Gynecol 1987; 66:151 -52.
5. Kornafel KL, March C. A placebo controlled double-blind case study of the efficacy and safety of 17-estradiol gel in the treatment of menopausal symptoms. South Med J 1992;85:270-73.
6. Dupont A, Dupont P, Cusan L, et al. Comparative effects of percutaneous estradiol and conjugated estrogens as replacement therapy in postmenopausal women. Maturitas 1991; 13: 297-311.
7. Blanc B, Cravello L, Micheletti MC, et al. Continuous hormone replacement therapy for menopause combining nomegestrol acetate and gel, patch, or oral etrogen: a comparison of amenorrhea rates. Clin Ther 1998; 20(5):901 - 12.

Introducción

La secreción ovárica de estradiol es el modelo ideal para el suministro de estrógenos en la mujer, tomando en cuenta su naturalidad, eficacia y seguridad. Cuando el reemplazo de estrógenos es necesario después de la menopausia, **Estrogel** ofrece una sustitución de estradiol lo más cercano al modelo natural comentado anteriormente. El libera 17 β -estradiol a través de la piel, con una razón fisiológica E1/E2.

Los niveles en plasma son muy estables durante todo el día, ofreciendo así la oportunidad única de chequear con una sola muestra de sangre, lo adecuado de la dosis administrada. Al igual que la secreción ovárica, **Estrogel** no libera estradiol en el sistema porta, de este modo evita la perturbación farmacológica del metabolismo de primer paso hepático.

Estrogel usa el efecto de reservorio natural de la piel humana y no requiere ningún parche visible de plástico adherido a la piel. **Estrogel** seca completamente en dos minutos no dejando ningún olor o depósito visible. **Estrogel**, a diferencia de los parches de estradiol, no produce irritación en la piel, incluso en climas tropicales, donde existe una gran trasudación dérmica. La farmacocinética de **Estrogel**, principalmente con relación a variaciones inter o intraindividuales, son idénticas o mejores que la de otras formulaciones ya probadas, incluyendo parches transdérmicos y la administración oral de 17 β -estradiol.

Actualmente la expectativa de vida de las mujeres europeas, norteamericanas y japonesas es de alrededor de 80 años. En Latinoamérica la expectativa de vida es de aproximadamente 75 años. Más de un tercio de los años anteriores transcurren en la etapa postmenopáusica, durante los cuales no sólo la calidad de vida se ve disminuida por diversos síntomas (calorones o vaporones, alteraciones del sueño, sequedad vaginal, alteraciones urinarias, etc.), sino que también se incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares y fracturas osteoporóticas.

La osteoporosis es un problema grave de salud pública de particular importancia en las mujeres postmenopáusicas. Se estima que, aproximadamente, un tercio de las mujeres que llegan a la etapa menopáusica desarrollarán osteoporosis en los siguientes 10 años. El determinante principal que definirá cuales mujeres serán afectadas es la masa ósea pico (MOP). La cantidad máxima de masa ósea es alcanzada a los 35 años de edad ⁽¹⁾. Existen factores promotores y factores detractores de esta MOP. Entre los factores promotores tenemos: la buena alimentación que incluya productos lácteos, el ejercicio regular, evitar factores descalcificantes de la masa ósea, tales como el café, refrescos basados en cola negra, por su contenido de cafeína y ácido fosfórico (quelante del calcio), el alcohol, cigarrillos, etc.

Entre los factores detractores de la masa ósea tenemos, en primer lugar, la depleción de estrógenos por la menopausia, la vida sedentaria, la mala alimentación con escaso consumo de productos ricos en calcio, proteínas, la utilización crónica de ciertos fármacos tales como: corticoesteroides, hormona tiroidea, etc. Ya comentamos anteriormente sobre los hábitos tabáquicos, alcohólicos, cafeínicos. Cierta número de enfermedades son también importantes como factores detractores de la masa ósea, tales como: diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, hiperparatiroidismo primario y secundario, enfermedad celíaca, etc.

Por lo tanto, la **prevención primaria** de la osteoporosis la podemos hacer antes de los 35 años de edad, y la **prevención secundaria** después de esta edad. En la prevención primaria debemos tratar de alcanzar la mayor masa ósea posible y en la prevención secundaria debemos tratar de enlentecer, al máximo, la pérdida de tejido óseo.

La morbimortalidad por osteoporosis es realmente dramática. De cada 10 mujeres que sufren una fractura de cadera, 2 de ellas tienen riesgo de fallecer por complicaciones en los próximos 6 meses; 5 necesitarán ayuda para deambular y 3 de ellas necesitarán cuidados domiciliarios por tiempo prolongado ⁽²⁾.

Igualmente debemos tener muy en cuenta cuando vamos a seleccionar el progestágeno, los resultados del estudio HERS ⁽²⁶⁾ y la explicación señalada en la revista Lancet ⁽²⁷⁾. Debemos aceptar que la medroxiprogesterona, el progestágeno sintético más utilizado a nivel mundial, no es precisamente el mejor en relación a prevención y riesgo cardiovascular, ya que se opone a los efectos beneficiosos del estradiol en este campo. **La progesterona natural micronizada es una opción válida si tomamos en cuenta los resultados del estudio PEPI ⁽²⁴⁾ y lo señalado en otras publicaciones importantes ⁽²²⁾.**

Efectos sobre la piel

La piel de las mujeres postmenopáusicas cambia en forma dramática comparada con las mujeres premenopáusicas. La teoría sobre el envejecimiento de la piel por causas hormonales (depleción de estrógenos) ya es un hecho demostrado ⁽²⁸⁾. Un estudio clínico publicado en la revista Dermatology en 1996 ⁽²⁸⁾, estudió la influencia de diferentes regímenes de terapia hormonal percutánea (**Estrogel**) y transdérmica (parches) sobre la piel de mujeres postmenopáusicas usando técnicas de medición no invasiva ecografía dérmica, determinación por diferentes técnicas de la hidratación de la piel y cantidad de sebo en su superficie).

En éste estudio se demostró un incremento significativo del espesor o grosor de la piel (7-15%) y del sebo (35%) en el grupo tratado con estradiol percutáneo o transdérmico comparado con el placebo. En base a estos resultados los autores concluyen, que el envejecimiento hormonal de la piel realmente existe y la atrofia cutánea puede ser prevenida con la TRH.

El polémico estudio HERS ⁽²⁶⁾, fué un estudio publicado en 1998 en la revista JAMA dónde se evaluó la administración de estrógenos conjugados más medroxiprogesterona en la **prevención secundaria** de la cardiopatía isquémica en mujeres postmenopáusicas. La pregunta planteada como hipótesis fué: ¿Pueden los estrógenos más progestágenos prevenir la recurrencia del infarto del miocardio no fatal y la mortalidad por cardiopatía isquémica en mujeres postmenopáusicas con cardiopatía isquémica establecida?

En éste estudio donde se utilizó un estrógeno oral y un progestágeno sintético como la medroxiprogesterona, no se pudo demostrar una reducción en la tasa de infarto del miocardio no fatal ni en la mortalidad por cardiopatía isquémica, en mujeres ya afectadas por la enfermedad. El perfil lipídico mejoró notablemente: aumento de HDL-C y disminución de LDL-C, pero los triglicéridos aumentaron **(este efecto es observado siempre que se administran estrógenos por vía oral)**. Muchos investigadores empezaron a preguntarse el porqué de estos resultados, que contrasta con tantos estudios beneficiosos sobre los estrógenos en la prevención de muerte por enfermedad cardiovascular.

Recientemente en la revista Lancet ⁽²⁷⁾ plantea un investigador la posible explicación fisiopatológica de estos hallazgos, veamos: El autor señala que hay evidencias cada vez más contundentes que indican que no es la presencia del progestágeno sino el **tipo de progestágeno**, que puede antagonizar los efectos beneficiosos del estradiol. El acetato de medroxiprogesterona, el progestágeno sobre el espasmo coronario en primates y revierte el efecto beneficioso del estrógeno en mujeres postmenopáusicas con cardiopatía isquémica.

Las conclusiones anteriores deben permitirnos tener claro que la terapia de reemplazo hormonal es realmente efectiva en la prevención de enfermedad cardiovascular, que el estradiol por vía percutánea o transdérmica representa la forma más fisiológica de administrar el estrógeno, ya que evitamos el metabolismo de primer paso hepático y no aumentan los triglicéridos, a diferencia de los estrógenos orales.

Desde el punto de vista epidemiológico, cifras obtenidas del Instituto de Salud de los EEUU reportan que anualmente ocurren más de 1.500.000 fracturas de origen osteoporótico. Un tercio de éstas corresponden a fracturas de cadera ⁽²⁾. El costo para rehabilitar a estas pacientes es de, aproximadamente, 20.000.000.000 de dólares al año. Más de 20 000 mujeres mueren cada año sólo en los EEUU por causa de esta enfermedad.

Propiedades farmacológicas

Descripción

EstroGel es un gel hidroalcohólico que contiene 60 mg de 17 β estradiol en 100 g de excipiente. La dosis promedio diaria es de 2,5 g de gel (1,5 mg de estradiol). La dosis deberá ser aplicada una vez al día y esparcida en una gran área de piel, que no debería ser menor a 800 cm² (ejemplo 40 x 20 cm). Las áreas donde puede aplicarse el producto incluyen: abdomen, ambos brazos, antebrazos y hombros, cara interna de los muslos. No debe aplicarse sobre las mamas. El gel seca completamente en 2 minutos, no dejando olor ni depósito visible.

Farmacocinética

Un estudio de gran trascendencia fue realizado por Scott y colaboradores en Norfolk (EEUU) comparando las características de dos diferentes posologías de **EstroGel** (1,5 y 3 mg de estradiol/día) con los parches transdérmicos (TTS 50 de Novartis) y con un estrógeno oral (Estrace-2mg de estradiol /día). Fue un estudio cruzado y aleatorio ⁽³⁾.

La concentración plasmática estable (steady state) fue rápidamente alcanzada con las dos posologías de **EstroGel** las cuales incrementaron los niveles plasmáticos de estradiol a 68 y 102 pg/ml respectivamente, los cuales son niveles comparables a aquellos encontrados espontáneamente en la actividad ovárica normal ver gráfica 1.

Estos niveles permanecieron estables en todo el período de 24 horas y la relación estrona / estradiol (E1 / E2) permaneció muy cerca del rango fisiológico, es decir, cercano a 1; todo lo contrario a la vía oral la cual mostró un pico alto y un nivel suprafisiológico de estrona.

Las variaciones inter e intraindividuales no fueron mayores con el gel y con el parche. Por el contrario, el parche transdérmico mostró una declinación significativa de 50 a 28 pg/ml del día 1 al día 3 de la aplicación ⁽³⁾.

Niveles medio de Estradiol Sérico (pg/ml) durante cada uno de los 3 días de estudio

		Estradiol transdérmico	Estroge1 1.5 mg	Estroge1 3.0 mg	Estrace
11 (0-24 h)	AUC	1207 = 404	1582 = 714	2591 = 987	2642 = 1156
	Promedio E2	50.3 = 17.6	65.9 = 30.9	107.9 = 42.8	110.1 = 50.1
12 (25-48h)	AUC	1075 = 275	1741 = 651	2826 = 1084	2588 = 942
	PromedioE2	44.8 = 11.9	72.5 = 28.2	117.7 = 47	107.8 = 408
13 (49-72h)	AUC	677 = 357	1579 = 767	1995 = 1054	2980 = 1142
	Promedio E2	28.2 = 15.5	65.8 = 33.3	83.1 = 45.7	124.1 = 49.5
11-13(0-72h)	AUC	2959 = 933	4902 = 1898	7412 = 2756	8210 = 3126
	Promedio E2	41.1 = 13.5	68.1 = 27.4	102.9 = 39.9	114.0 = 65.2

Area debajo de la curva (pg/24 hs) y niveles promedio de E2 sérico (pg/ml) durante cada uno de los 3 días de estudio

AUC; Area bajo de la curva; E2: Estradiol

P < 0,001 No significativa

P < 0,01 Entre Estroge1 1,5 mg y Estradiol transdérmico

P < 0,2 Entre Estroge1 3,0 mg y 1,5 mg

P < No significativa entre Estrace y Estroge1 3,0 mg.

Los efectos de la aplicación de **Estroge1** en diferentes sitios de la piel también han sido estudiados ⁽⁴⁾. El sitio de aplicación no tuvo influencia medible sobre la biodisponibilidad y la superficie de aplicación tiene un papel limitante sólo cuando el área de aplicación es limitada

Algunos estudios hablan de que realmente existe una disminución del efecto cardioprotector de los estrógenos cuando se asocia la medroxiprogesterona en forma continua ^(14,23). El estudio PEPI (Postmenopausal Estrogen Progestin Interventions) pudo demostrar resultados muy interesantes sobre este punto en discusión ⁽²⁴⁾. El principal objetivo de éste importante trabajo clínico, fué comparar las diferencias de varios esquemas de TRH sobre factores de riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas. Participaron un total de 875 mujeres. El grupo 1 recibió placebo, el grupo 2 recibió únicamente estrógenos conjugados (EC) 0,625 mg/día; el grupo 3 EC más medroxiprogesterona (MP) cíclica por 12 días, grupo 4: EC + MP continua (2,5 mg/día) y el último grupo 6 recibió: EC + 200 mg/día de progesterona natural micronizada por 12 días. El mayor incremento en el HDL-C se alcanzó en el grupo que recibía estrógenos solamente, las pacientes que recibieron medroxiprogesterona (MP) tuvieron un incremento menor en la HDL-C cardioprotectora (principalmente las que recibieron este progestágeno en forma continua). A diferencia de los grupos que recibieron MP, en el grupo 6 que recibió progesterona natural micronizada en forma cíclica, no hubo cambios o diferencias con la HDL-C si lo comparamos con el grupo 2 que recibió únicamente estrógenos conjugados. Es decir, la diferencia estuvo en el progestágeno sintético, ya que su utilización se opone a los efectos cardioprotectores de los estrógenos; en cambio, la progesterona natural micronizada mantuvo los niveles de HDL incrementados por el estrógeno. Los niveles de triglicéridos aumentaron en todos los grupos. Esto se observa siempre que se administran estrógenos por vía oral debido al metabolismo hepático de primer paso que sufren estas hormonas. **Los estrógenos administrados por vía percutánea o transdérmica no elevan los triglicéridos.** Hoy en día la hipertrigliceridemia es considerada un factor de riesgo cardiovascular.

Por lo tanto, la TRH por vía oral puede mejorar los síntomas postmenopáusicos, pero está asociada con efectos colaterales indeseables los cuales pueden ser minimizados con el uso de la vía transdérmica o percutánea ⁽²²⁾. De ésta manera se evitan las fluctuaciones de los niveles hormonales en sangre, al igual que el metabolismo de primer paso, como resultado de la terapia oral ⁽²⁵⁾.

Un estudio clínico de Palacios y colaboradores ⁽²¹⁾, comparó el efecto de la administración de estradiol por diferentes vías (oral, percutánea y transdérmica) sobre el perfil lipídico de mujeres con ooforectomía bilateral. Se utilizó el valerato de estradiol (2 mg), estradiol en gel (1,5 mg/día) y 0,05 mg/día de estradiol transdérmico. Los tratamientos en estos 3 grupos fueron administrados durante 1 año.

Los resultados beneficiosos obtenidos de este estudio sobre el perfil lipídico, demostró el beneficio de la terapia estrogénica oral y el mantenimiento del perfil lipídico en las terapias transdérmica y percutánea en mujeres ooforectomizadas.

En este momento es conveniente diferenciar lo relacionado a las vías de administración transdérmica y percutánea. Aunque suenan muy similares, tiene diferencias obvias, que han sido tomadas en cuenta en todos los estudios clínicos publicados. Cuando hablamos de **vía transdérmica**, nos referimos a la administración de estradiol a través de parches, es decir se tiene que mantener adherido a la piel un material sintético con un reservorio y sistema especial de liberación de la hormona.

La **vía percutánea** se refiere al empleo de un gel con una base hidroalcohólica que atraviesa fácilmente la capa córnea de la piel en pocos minutos y se deposita en la dermis, para emplear a ésta como reservorio natural de la hormona, permitiendo a través de la circulación linfática, la movilización constante de la misma a la circulación sistémica.

Cómo varía el efecto cardioprotector del estrógeno cuando se asocia un progestágeno, es un tema aún de amplia discusión. Hay concertaciones y contradicciones en numerosos estudios clínicos publicados. Muchos de los estudios publicados han sido realizados con progestágenos sintéticos tipo medroxiprogesterona, los cuales pueden alterar adversamente el perfil lípido. Por el contrario, la progesterona natural micronizada no tiene los efectos adversos propios a nivel metabólico de todos los progestágenos sintéticos ⁽²²⁾.

Cuando el área de aplicación es suficientemente grande (ejemplo: alrededor de 800 cm²), la dosis de estradiol absorbida, de hecho, está relacionada con la dosis de estradiol aplicada en la piel. De los 1,5 mg de 17 β -Estradiol que contienen los 2,5 g de gel, solo el 10% (150 mcg) se absorberá. Con una aplicación diaria de esta dosis, se estima una liberación diaria constante a la circulación de 60 mcg de estradiol. La circulación linfática de la dermis es la encargada de llevar el estradiol a la circulación sistémica. Lo cierto es que ésta dosis mantiene concentraciones plasmáticas de estradiol por encima de 60 pg/ml, con lo cual se mantiene el efecto terapéutico deseado.

La Vía Oral vs. la Vía Percutánea

La administración de estrógenos por vía oral, no es la manera más fisiológica de suministrarlo, a pesar de que durante varias décadas, ésta ha sido la vía más utilizada por los médicos en todo el mundo. La razón es muy sencilla, en condiciones naturales, los ovarios secretan el 17 β -Estradiol directamente a la circulación general no a la luz intestinal.

Esto significa, que normalmente después de que el estradiol es secretado por los ovarios, este actúa luego sobre todos sus órganos blancos y va, finalmente a metabolizarse en el hígado generando estrona y otros metabolitos estrogénicos. Con la vía oral ocurre todo lo contrario, el estrógeno pasa primero por el hígado, aumentando los triglicéridos, el angiotensinógeno, y algunos factores de coagulación; igualmente se incrementa en forma importante los niveles de estrona en el plasma y, finalmente, se dirige a los receptores de los órganos blancos. **Estas alteraciones se evitan con la vía percutánea o transdérmica** ^(19, 20, 21).

También es cierto, que el aumento de la HDL-C es más rápido o precoz cuando el estrógeno se administra por vía oral comparado con la vía percutánea, pero con el consiguiente aumento de los **triglicéridos** ⁽²⁴⁾. La hipertrigliceridemia es considerada actualmente, un factor de riesgo cardiovascular tan importante como la hiperuricemia.

Es igualmente cierto, que después de 6 meses de tratamiento no existen diferencias en las concentraciones de HDL-C plasmática entre los pacientes que utilizan alguna de estas dos vías de administración, persistiendo sólo la hipertrigliceridemia en los pacientes que siguen tratamiento con estrógenos por vía oral. **Por todo lo anteriormente expuesto, la vía percutánea es más natural, mejor tolerada y con menos efectos secundarios.**

Eficacia Clínica

Menopausia

La eficacia clínica de **Estrogel** fue comparada con placebo en un estudio doble ciego realizado por March y colaboradores (Los Angeles EEUU) ⁽⁵⁾. Y, en un estudio aleatorio comparando la administración oral de estrógenos equinos (Premarin) por Dupont y colaboradores en Québec (Canadá) ⁽⁶⁾. Estos estudios permitieron concluir que la administración de **Estrogel** fue efectiva en el tratamiento de los vaporones o calorones de la menopausia y en el trofismo vaginal, y que su actividad fue significativamente superior al grupo placebo, e idéntica al grupo que utilizó estrógenos conjugados o equinos. En particular, los efectos clínicos de la administración percutánea de 1,5 mg de **Estrogel** son idénticos a aquellos observados con la administración de 0,625 mg de estrógenos equinos.

Cuando **Estrogel** es utilizado como terapia de reemplazo hormonal (TRH) en forma continua, combinado con un progestágeno (grupo A) las tasas de amenorrea que produce en un período de estudios de 6 ciclos es considerablemente superior y significativa, comparada con las tasas de amenorrea observadas con la utilización de parches de estradiol (50 mcg/día) (grupo B) e incluso superior a la observada con el

Estudios angiográficos han demostrado, en mujeres postmenopáusicas con cardiopatía isquémica, una reducción de la estenosis coronaria debido a la monoterapia con estrógenos ⁽¹⁵⁾.

Los niveles plasmáticos del inhibidor del activador del plasminógeno tisular tipo 1 (IAPT-1), un inhibidor esencial de la fibrinólisis en humanos, se incrementa en mujeres después de la menopausia, y esto puede contribuir al riesgo de enfermedad cardiovascular. **Los estrógenos sólo o en combinación con un progestágeno reducen las concentraciones de ésta sustancia trombogénica** ⁽¹⁷⁾.

La viscosidad plasmática como, otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular es significativamente reducida con la TRH ⁽¹⁸⁾. Se piensa que la reducción de esta viscosidad plasmática pueda ser otro mecanismo adicional de protección cardiovascular en las mujeres postmenopáusicas que reciben TRH.

Las mujeres postmenopáusicas con cardiopatía isquémica angiográficamente demostrada, tienen la mayor concentración, postprandial de remanentes pequeños de quilomicrones, medidos como IDL apo B28 que en mujeres sin cardiopatía isquémica. La TRH con 17 β -estradiol mejora la depuración de remanentes de quilomicrones en un 41% y atenúa la reducción postprandial en el HDL-C en un 66% ⁽¹⁹⁾. Esta mejoría en el metabolismo lipídico postprandial puede explicar parte del efecto protector de los, estrógenos contra la cardiopatía isquémica.

Recientemente después del trabajo WHI, donde hubo que interrumpir el grupo que recibía estrógenos conjugados equinos con medroxiprogesterona por aumento de la balanza riesgo/beneficio, se ha presentado una controversia a nivel internacional. Debido a que los estrógenos orales tienen que hacer un primer paso hepático produciendo cambios metabólicos que simulan al hígado del embarazo: aumentan los triglicéridos, aumentan los factores de coagulación y por ende aumenta el riesgo ateromatoso. Además la medroxiprogesterona contrarresta el único factor antiateromatoso de los estrógenos: el aumento de las HDL Estrogel por su vía percutánea evita estos inconvenientes al no tener que hacer ese primer paso hepático.

Los resultados de este estudio sugieren que la TRH percutáneo (gel), puede ser usada en la prevención de la pérdida de masa ósea postmenopáusica, y el incremento en el estradiol plasmático juega un papel beneficioso en la inhibición de la pérdida de masa ósea y en la liberación de los síntomas propios de la menopausia.

Las diferentes dosificaciones de estradiol en gel utilizadas (1,25 y 2,5 g) no condujeron a diferencias significativas entre los 2 grupos de tratamiento. Tomando como base todos los estudios publicados anteriormente sobre el papel del estradiol percutáneo (**Estrogel**) en el mantenimiento de la masa ósea y el tratamiento de la osteoporosis, podemos concluir que **Estrogel** es tan efectivo como la estrogenoterapia clásica, pero sin los efectos colaterales propios de ésta.

Efectos sobre el aparato cardiovascular

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en mujeres postmenopáusicas ⁽¹⁴⁾. Las mujeres postmenopáusicas tienen un elevado perfil de riesgo cardiovascular en la forma de obesidad androide, hiperinsulinemia, alteración de la tolerancia glucosada, incremento de la resistencia a la insulina y la elevación en plasma de la LDL-C, VLDL, triglicéridos séricos y lipoproteínas (a) ⁽¹⁴⁾. Un gran cuerpo de evidencias epidemiológicas demuestra que el uso de estrógenos después de la menopausia reduce la incidencia de enfermedad cardiovascular hasta en un 50% ⁽¹⁵⁾.

Hoy en día se está aceptando cada vez más que la disminución importante en la tasa de morbimortalidad cardiovascular en mujeres que utilizan la terapia de reemplazo hormonal (TRH), puede deberse no sólo a la notable mejoría del perfil lipídico de estas pacientes ⁽¹⁶⁾, sino a un efecto directo del estrógeno sobre la pared de los vasos arteriales ⁽¹⁵⁾.

Los estrógenos pueden actuar de una manera específica sobre las células endoteliales y otros componentes de la pared de los vasos, mejorando la síntesis y liberación de óxido nítrico y otros vasodilatadores, y por inhibición de la síntesis y liberación de agentes vasoconstrictores, favoreciendo así la vasodilatación ⁽¹⁵⁾.

valerato de estradiol por vía oral (Estrace 2 mg) (grupo C) ⁽⁷⁾. Las tasas de amenorrea calculada ciclo por ciclo fueron 67% a 83% para el grupo A (con **Estrogel**), de 25% a 56% para el grupo B; y de 53% a 61% para el grupo C.

En la TRH continua la tasa de amenorrea para el período entero de 6 ciclos fueron 78% para el grupo A, 48% para el grupo B y 60% para el grupo C. Estos resultados convincentes, donde se demuestra la superioridad de **Estrogel** 1,5 mg sobre los parches y el estradiol oral fueron publicados por Blanc y colaboradores en la revista Clinical Therapeutics en 1998 ⁽⁷⁾.

En este estudio clínico en el cual participaron 54 mujeres postmenopáusicas, se concluye que el porcentaje de mujeres amenorreicas evaluadas ciclo por ciclo o para el segundo período de 3 ciclos fue más alto cuando el progestágeno fue combinado con 17-estradiol percutáneo (**Estrogel**). Todo esto refleja la superioridad de **Estrogel** sobre los parches de estradiol y del estradiol por vía oral, para mantener el endometrio subatrófico y a las mujeres en amenorrea durante la TRH.

En toda mujer que recibe TRH es necesario que las concentraciones de estradiol en plasma no sean menores a 60 pg/ml para garantizar todos los beneficios clínicos de este tipo de terapia ⁽⁸⁾. Igualmente, la relación estrona/estradiol no debería ser mayor de 1. En un estudio clínico publicado en 1995 por Araya y colaboradores, demostraron que **Estrogel** incrementó los niveles de estradiol sérico en un grupo de mujeres postmenopáusicas que lo utilizaron por encima de 60 pg/ml ⁽⁸⁾.

Ellos resaltaron, igualmente en este estudio, que hay una gran variabilidad individual y que la zona de aplicación podría influir en los niveles de estradiol sérico conseguido. Ellos notaron también que la relación estrona/estradiol en las mujeres tratadas, se mantuvo en el rango fisiológico de las mujeres premenopáusicas, es decir, alrededor de 1.

Efectos sobre el hueso densidad mineral ósea /osteoporosis

Hoy en día está más que demostrado, que la TRH es la terapia de primera línea en la salud integral de la mujer postmenopáusica ⁽⁹⁾. Siempre y cuando no existan contraindicaciones formales, debe intentarse este tipo de tratamiento para resguardar la salud de las mujeres en esta etapa.

La deficiencia estrogénica después de la menopausia trae como consecuencia directa a nivel del tejido óseo, que los osteoclastos aumenten en número y actividad. Por lo tanto el remodelado óseo en la menopausia y postmenopausia temprana se caracteriza por predominar la fase resorptiva sobre la fase de formación de tejido óseo.

El hueso trabecular se afecta considerablemente en este período, mientras que el hueso cortical es poco afectado. Las trabéculas se adelgazan, se perforan y finalmente desaparecen. La densidad mineral ósea (DMO) va disminuyendo progresivamente a una razón de 5% anual, en vez del 1 al 2% observado en los hombres y en las mujeres premenopáusicas ⁽¹¹⁾.

Se ha estimado que este ritmo de pérdida de masa ósea se mantiene durante los 10 primeros años de la menopausia ^(1,10). Durante este tiempo la mujer puede perder más del 40% de su masa ósea (MO). Datos epidemiológicos sugieren que la terapia con estrógenos por 5 años, por lo menos, empezando al principio del período climatérico, reduce la incidencia de fracturas de Colles y de cadera en alrededor del 50% y fracturas vertebrales hasta en un 90% ⁽¹¹⁾.

Estrogel ha demostrado ser realmente efectivo en aumentar la DMO en mujeres postmenopáusicas sometidas a TRH, y en una forma tan efectiva como los estrógenos orales, pero sin los efectos colaterales propios de estos últimos.

Palacios y colaboradores ⁽¹²⁾ compararon los efectos del estradiol percutáneo (**Estrogel**) versus estrógenos orales (conjugados) sobre la densidad mineral ósea (DMO). Ellos seleccionaron a 68 mujeres postmenopáusicas sin útero (histerectomizadas por causas benignas) y le administraron en forma aleatoria a un grupo de ellas 1,5 mg/día de **Estrogel** por vía percutánea y al otro grupo 0,625 mg de estrógenos conjugados por vía oral. Hubo un tercer grupo que participó como control.

El tratamiento se administró durante 36 meses en el grupo con **Estrogel** y durante 24 meses en los grupos con estrógenos orales y placebo.

El aumento de la DMO en el grupo con **Estrogel** fue de 1,7% 3,9% después de 12 meses; 5,6% 2,9 (p < 0,001) después de 24 meses y 4,7% 3,2% (p < 0,01) después de 36 meses. En el grupo oral el aumento de la DMO fue de 3,5% 13,0% después de 12 meses y 4,3% 9,2% (p < 0,001) después de 24 meses.

En el grupo no tratado (placebo) la pérdida de DMO fue de 6,6% 3,5% (p < 0 001) después de 12 meses y 9,1% 3,4% (p < 0 001) después de 24 meses. **Sobre la base de estos resultados estos investigadores concluyeron, que tanto el estradiol percutáneo (Estrogel) 1,5 mg como el estrógeno conjugado 0,625 mg/día no sólo previnieron la pérdida de tejido óseo, sino que también incrementaron la DMO, como fue confirmado con sus hallazgos después, de 36 y 24 meses de tratamiento respectivamente ⁽¹²⁾.**

En un estudio clínico publicado en 1993 ⁽¹³⁾, los autores Chang y Yang compararon 2 concentraciones de estradiol percutáneo en gel para la prevención de la pérdida de la masa ósea en la postmenopausia. Ellos utilizaron dosificaciones de 1,25 y 2,5 g de **17β-estradiol en gel** por día. El tercer grupo de mujeres recibió placebo. La densidad mineral ósea fue medida por tomografía axial computarizada cuantitativa. Ambas concentraciones de estradiol en gel pudieron evitar la pérdida de masa ósea comparada con el grupo placebo.