

## G03C. estrógenos y afines

### L

Los estrógenos constituyen un grupo de sustancias de variado origen (naturales, semisintéticos o sintéticos) y distinta naturaleza química (esteroides y no esteroides), que no tienen grandes diferencias entre sí ni en acción farmacológica ni efectos secundarios. Existen diferencias de potencia, ya que los preparados sintéticos mejoran en biodisponibilidad a los naturales, que sufren rápido metabolismo hepático. Pero, como es usual, las diferencias en potencia se corrigen por ajuste de dosis y tampoco es un criterio apropiado para la selección.

La diferencia más importante entre los medicamentos es la *vía de administración*. Hay dos circunstancias por las que, pese a que los tratamientos suelen ser crónicos, se prefieren las formas no retardadas a los preparados depot: 1) Hay efectos secundarios dependientes de dosis (náuseas y vómitos) que requieren ajustes precisos de dosificación. 2) El riesgo de hiperplasia de endometrio obliga a tratamientos cíclicos en combinación con progestágenos (ver más adelante). En el Cuadro I reflejamos las vías de administración disponibles.

#### cuadro i. estrógenos clasificados por la vía de administración

|                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ORALES</b><br><b>Estradiol (Valerato)</b><br><b>Estriol (Succinato)</b><br><b>Clorotrianiseno</b><br><b>Etinilestradiol</b><br><b>Tibolona</b> | <p>Los preparados orales no retardados se consideran la mejor forma de administración para la mayoría de las aplicaciones de los estrógenos. La estrona (que se presenta en forma de estrógenos conjugados procedentes de orina de caballo) y los ésteres del estradiol y del estriol son los preferidos. El clorotrianiseno se acumula en el tejido adiposo y se va liberando lentamente. No tiene la comodidad de los preparados depot (hay que administrarlo diariamente) pero sí su principal inconveniente: la acción persiste un tiempo tras la suspensión del tratamiento, lo que dificulta el ajuste de dosis.</p> <p>El etinilestradiol no está disponible para terapia estrogénica. Se comercializa únicamente como componente de anticonceptivos hormonales (ver grupo G03A1A).</p> <p>La tibolona no es propiamente un estrógeno, pero su terapéutica es la misma. Es una sustancia con propiedades estrogénicas, progestogénicas y androgénicas débiles cuyo interés principal es que permite el tratamiento de la sintomatología vasomotora y atrófica de la postmenopausia sin añadir un progestágeno. No hay hemorragias periódicas y los efectos sobre el endometrio son mínimos. Pero la evidencia de que en uso continuado tenga los efectos en prevención de osteoporosis y enfermedad cardiovascular que tienen los estrógenos puros es todavía insuficiente.</p> |
| <b>TRANSDERMICOS</b><br><b>Estradiol</b>                                                                                                          | <p>La vía transdérmica (en forma de parches que liberan una cantidad fija de estrógeno a las 24 horas) representa la mejor alternativa a la terapia oral. Sus ventajas son:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) Emular la secreción normal de estrógenos evitando el extenso metabolismo hepático de los preparados por vía oral.</li><li>2) Por el motivo anterior no producen los efectos secundarios hepatobiliares que se ven algunas veces con los tratamientos orales.</li><li>3) La administración es cómoda (un parche cada 3–4 días) y en caso de efecto excesivo puede revertirse rápidamente retirando el parche.</li></ol> <p>Los inconvenientes son:</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                     | <p>1) Necesitan de aplicación cíclica junto con progestágenos por vía oral, con lo que se pierde parte de la comodidad.</p> <p>2) No modifican el lipidograma y con ello se pierde una ventaja del tratamiento oral: la prevención de patología cardíaca isquémica.</p>                            |
| <b>INYECTABLES</b><br><b>Estradiol (valerato)</b><br><b>Poliestradiol (fosfato)</b> | Son inyectables de depósito. El poliestradiol es un polímero de estradiol con uniones fosfato, que va liberando lentamente estradiol. Se suelen administrar una o dos veces al mes. Son poco apropiados para terapia hormonal sustitutiva y se emplean básicamente en tratamientos anticancerosos. |
| <b>USO VAGINAL</b><br><b>Promestrieno</b><br><b>Estriol</b>                         | La vía vaginal es útil en casos de vaginitis atrófica, pero no debe olvidarse que los estrógenos tienen gran absorción en la vagina. En tratamientos de más de 2-3 semanas de duración hay que tomar las mismas precauciones que con la terapia oral, transdérmica, etc.                           |

## Aplicaciones de los estrógenos

Las aplicaciones **reconocidas** de la estrogenoterapia son:

- **Amenorrea:** Requiere un diagnóstico preciso para determinar que el cuadro responde a estrógenos.
- **Terapia sustitutiva de estrógenos:** El propósito de la terapia sustitutiva es paliar la sintomatología de la postmenopausia (síntomas vasomotores y atrofia vaginal; los problemas psicológicos no responden a los estrógenos). Si el cuadro predominante es atrofia vaginal o vaginitis puede responder bien a tratamientos cortos con un preparado tópico vaginal, que se repiten si es necesario. Si hay sintomatología vasomotora es preciso usar la vía oral o transdérmica (ver más adelante las consideraciones sobre terapia de larga duración).
- **Prevención y tratamiento de la osteoporosis:** El tratamiento de la osteoporosis, incluyendo la terapia estrogénica, se discute más adelante.

**Los estrógenos se han utilizado (a veces extensamente) para las indicaciones que se citan a continuación, pero han sido reemplazados por otros tratamientos.**

- **Tratamiento paliativo de procesos neoplásicos:** Los estrógenos se usan en manipulación hormonal, sobre todo en tratamientos de metástasis de cáncer de mama o carcinoma prostático, pero se han sustituido en buena parte por medicamentos más potentes, como el antiestrógeno tamoxifeno en cáncer de mama y por antiandrógenos (ciproterona, flutamida) o por agonistas de la LH-RH (buserelina, leuprolida, etc.) en procesos prostáticos. Estas alternativas de los estrógenos se encuentran en el grupo L01E.
- **Hemorragia uterina disfuncional:** Los estrógenos pueden tener aplicación en ciertos casos (con diagnóstico preciso), pero en general los progestágenos suelen ser más útiles en cuadros de esta naturaleza.
- **Acné:** Ver consideraciones sobre el tratamiento del acné en la introducción del grupo D10. Los estrógenos actúan por acción antiadrogénica y son más efectivos en mujeres. Se suelen utilizar anticonceptivos hormonales (grupo G03) en la misma dosis y forma que para la anticoncepción. Debe considerarse su empleo si han fracasado los tratamientos tópicos y los antibióticos, y antes de usar retinoides orales (donde la anticoncepción es obligada en cualquier caso por el potencial teratogénico).
- **Dismenorrea:** Como en el caso anterior, un régimen de anticonceptivos hormonales puede resolver casos de dismenorrea, pero se considera que el cuadro está relacionado con producción de prostaglandinas en el útero, y se prefiere el uso de inhibidores de síntesis de prostaglandinas como se describe en el apartado tratamiento de cuadros dolorosos específicos.
- **Supresión de la lactancia:** Los estrógenos no se recomiendan ya para esta indicación. Se usan inhibidores de prolactina (**bromocriptina** y otros antidopaminérgicos del grupo N04A2B).

- **Aborto habitual y amenaza de aborto:** Debido a la falta de evidencia de eficacia y a los riesgos derivados de la exposición a estrógenos durante el período fetal, no se emplean ya para esta indicación, ni en general están indicados los tratamientos estrogénicos durante el embarazo.

### **tratamientos estrogénicos de larga duración**

El tratamiento de restauración estrogénica está usándose con frecuencia creciente no sólo para el tratamiento a corto o medio plazo (2–5 años) de los síntomas menopausicos, sino como tratamiento profiláctico a largo plazo frente a las enfermedades coronarias, osteoporosis y algunas otras indicaciones. Cabe plantearse la cuestión de hasta qué punto podría ser recomendable el empleo de tratamientos de larga duración de restauración estrogénica en cualquier mujer posmenopáusica sana y asintomática.

Varios ensayos clínicos han mostrado que las mujeres que utilizan estrógenos exógenos durante la posmenopausia tienen un menor riesgo de enfermedades coronarias, cuantificándose en torno a un 44% la reducción del riesgo. Sin embargo, esta reducción del riesgo cardiovascular entre las usuarias de hormonas debe ser convenientemente matizado, debido a que una parte de esa reducción observada podría ser debida a errores metodológicos en los estudios.

Muchos de estos estudios han sido realizados en Estados Unidos y en este país, las mujeres posmenopáusicas usuarias de estrógenos muestran una tendencia estadística en la línea de presentar un mayor nivel de salud, estar más delgadas, estar mejor mentalizadas hacia su propia salud y disponer de una situación socioeconómica mejor que aquellas que no los utilizan. Además, las mujeres de países como España, Italia o Japón tienen índices de morbilidad y mortalidad coronaria sustancialmente inferiores a las mujeres estadounidenses, lo que trastoca completamente el análisis riesgo–beneficio.

Con todo, los estrógenos producen efectos biológicos que permiten explicar de una forma plausible sus efectos cardioprotectores, ya que incrementan los niveles de HDL, reduciendo los LDL y los de fibrinógeno. Sin embargo, el efecto cardioprotector de los estrógenos parece disminuir tras la suspensión del mismo. De ahí que se requiera un uso continuado. Algo parecido ocurre con la prevención de las fracturas osteoporóticas. El problema reside en que el uso de estrógenos incrementa el riesgo de cáncer de endometrio y de mama (este último, en un 30%). Aunque el riesgo de cáncer de endometrio puede ser sustancialmente reducido (pero no anulado) añadiendo un progestágeno, esta medida no sólo no reduce, sino que incrementa el riesgo de cáncer de mama. En definitiva, la instauración de una terapia de restauración hormonal crónica en mujeres asintomáticas sanas, con fines preventivos cardiovasculares u osteoporóticos, todavía resulta problemático. Posiblemente, los mayores beneficios de este tipo de tratamientos los obtengan las mujeres consideradas como de alto riesgo para estas condiciones. Esto sucede preferentemente en las mujeres de edad más avanzada. Por el contrario, el balance beneficio–riesgo de un tratamiento crónico de restauración estrogénica en mujeres perimenopáusicas está muy lejos de resultar claro.

Los tratamientos combinados de estrógenos y progestágenos más usuales se incluyen en el Cuadro II. Esta combinación provoca el retorno de la menstruación, lo cual suele ser mal aceptado por las pacientes, sobre todo las de edad avanzada. En este aspecto el régimen continuo tiene alguna ventaja sobre los cíclicos, porque las hemorragias disminuyen marcadamente a los 6–12 meses de tratamiento.

Por otra parte no está claramente establecido que la combinación estrógeno/progestágeno conserve las propiedades beneficiosas demostradas para los estrógenos solos. La opinión general es que tiene la misma acción protectora en osteoporosis, pero existen dudas en lo que se refiere a la protección frente a enfermedad cardíaca isquémica.

La terapia sustitutiva postmenopáusica parece claramente beneficiosa tras histerectomía, ya que las pacientes pueden recibir estrógenos solos sin grandes problemas. En mujeres con útero intacto la cuestión no está tan clara. Un grupo donde la terapia estrógeno/progestágeno está indicada son las mujeres con menopausia natural

o quirúrgica antes de los 45 años (manteniéndola al menos hasta los 50 años y preferiblemente 10 años más). En el resto es preferible de momento identificar posibles candidatas *en base al riesgo de osteoporosis*.

**cuadro ii. tratamientos sustitutivos combinados de estrogénos**

|                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Continuo:</b> Todos los días del mes: Estradiol (1 mg) + medroxiprogesterona (2,5 mg).                                                                                                                   |
| <b>Cíclicos:</b><br><br>1.- Días 1 a 25: Estradiol (1 mg)<br>Días 13 a 25: Medroxiprogesterona (5-10 mg).<br><br>2.- Todos los días del mes: Estradiol (1 mg)<br>Días 1 a 14: Medroxiprogesterona (5-10 mg) |