

Acta Médica

Grupo Ángeles

Volumen
Volume **1**

Número
Number **2**

Abril-Junio
April-June **2003**

Artículo:

Efectividad del estradiol por vía nasal como terapia de reemplazo hormonal

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Grupo Ángeles Servicios de Salud

**Otras secciones de
este sitio:**

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com



Efectividad del estradiol por vía nasal como terapia de reemplazo hormonal

Marcelino Hernández-Valencia,* Leobardo Ángeles,*
Renata Saucedo,* Carmen Mora,* Arturo Zárate*

Resumen	Summary
<p>Introducción: El uso de la terapia de reemplazo hormonal es efectiva para controlar los síntomas climatéricos, pero se han reportado riesgos con el uso de estrógenos, que pueden estar relacionados con la dosis y vía de administración; por tal motivo se están investigando nuevas rutas de administración. Recientemente, se ha propuesto la vía nasal para la administración de 17-β estradiol por aspersión en forma de ciclodextrinas, y así asegurar un paso inmediato a la circulación.</p> <p>Material y métodos: Se estudió un grupo de 20 mujeres sanas posmenopáusicas, con edad promedio de 51.3 ± 4.7 (M \pm DE) años, que fueron reclutadas en la consulta del Hospital de México y valoradas para su ingreso al estudio en el Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional, IMSS. Las pacientes fueron instruidas para aplicarse una aspersión de estradiol al día en cada fosa nasal, durante tres meses. La respuesta sobre la sintomatología climatérica fue evaluada a través de la puntuación en la escala de Green y se tomaron muestras de sangre venosa para las determinaciones hormonales basales y mensuales.</p> <p>Resultados: Los cambios sintomáticos mostraron una disminución de la puntuación basal de 21.3 ± 2.3 a 4.5 ± 0.7. En relación a los cambios hormonales se presentó descenso en LH de 29.6 ± 9.9 mUI/mL a 14.5 ± 2.9 mUI/mL y para FSH de 73.9 ± 11.7 mUI/mL a 30.4 ± 6.4 mUI/mL, así como incremento en el estradiol de 10.0 ± 1.2 a 85.1 ± 16.5 pg/mL (M \pm DE), todos con diferencia significativa ($p < 0.05$) a los 3 meses de terapia.</p>	<p>Introduction: Use of hormonal replacement therapy is effective to control climacteric symptoms, but there are some risks reported when oral route is used. Therefore, we investigated another via of administration, such as nasal application of estradiol. Nasal via has been studied recently and consists of 17-β estradiol administration for aspersion in cyclodextrin form to assure immediate activity to the circulation.</p> <p>Method: A group of 20 healthy postmenopausal women aged 51.3 ± 4.7 years of age recruited at the out patient clinic of the Hospital de México in Mexico City. Patients used estradiol administered in each nasal orifice nightly during 3 months, and clinical effect was evaluated by Green scale for climacteric symptoms.</p> <p>Results: All participants reported improvement in symptoms that was statistically significant 21.3 ± 2.3 to 4.5 ± 0.7 (M \pm sd $p < 0.05$).</p> <p>Conclusions: Based on our data, we conclude that nasal administration of estradiol is effective and safe as well as possessing a high degree of acceptance. Hormone replacement must be established individually after evaluating risks and benefits.</p>

* Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas. Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional, IMSS, y Hospital de México, Grupo Ángeles, México D. F.

Correspondencia:

Dr. Arturo Zárate,
Hospital de México, Agrarismo 208-601, México 11800, D.F. Tel.: 5272-6211
Correo electrónico: zarate@att.net.mx

Aceptado: 27-05-2003.

Conclusiones: Este estudio demuestra que el uso de estrógenos por vía intranasal es seguro y efectivo, además de proporcionar la comodidad en su aplicación. Los efectos adversos no fueron severos en ningún caso, sólo se reportaron molestias que remitieron con la continuidad de la terapia. El reemplazo estrogénico se debe utilizar con un criterio de selección, ya que debe ser individualizado tomando en cuenta las características obstétricas y sociodemográficas de las mujeres.

Palabras clave: Terapia de reemplazo hormonal, estrógenos intranasal, síntomas climatéricos.

Key words: Hormonal replacement therapy, intranasal estrogen, climacteric symptoms.

INTRODUCCIÓN

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) se considera la manera más efectiva para controlar los síntomas climatéricos, pero se han reportado riesgos con el uso de estrógenos que pueden estar relacionados con la dosis y vía de administración.¹⁻³ Se han encontrado diferencias entre la administración oral y la parenteral (transdérmica e intramuscular) con relación a los efectos indeseables;⁴⁻⁶ por tal motivo se están investigando nuevas rutas de administración.⁷⁻⁹ A este respecto, se ha propuesto la vía nasal para la administración de 17-β estradiol por aspersión en forma de ciclodextrinas, lo que permite una óptima absorción por la mucosa nasal y asegura un paso inmediato a la circulación.¹⁰⁻¹² El presente trabajo tiene como objetivo conocer la aceptación y eficacia de esta novedosa vía de la TRH.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudió un grupo de 20 mujeres sanas posmenopáusicas, con edad promedio de 51.3 ± 4.7 años, sin antecedentes de histerectomía, cáncer de mama, sangrados anormales o tromboflebitis. Las mujeres fueron reclutadas en la consulta del Hospital de México y valoradas para su ingreso al estudio en la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional, IMSS.

Las pacientes fueron instruidas para aplicarse una aspersión de estradiol (gentilmente proporcionado por Laboratorios Servier) al día en cada fosa nasal, durante tres meses. No se asoció un progestágeno a la TRH por tratarse de un estudio corto, donde se quería observar los cambios en la sintomatología y la respuesta a la monoterapia. Se realizó una valoración clínica completa antes de iniciar la terapia y después mensualmente hasta completar los 3 meses. Se tomaron muestras de sangre venosa para las determinaciones hormonales basales y mensualmente

se repitieron, coincidiendo con las consultas clínicas para valorar la respuesta sobre la sintomatología climatérica a través de la puntuación de la escala de Green, así como la ocurrencia de efectos indeseables.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital de Especialidades. El seguimiento de las pacientes se realizó como un estudio longitudinal y descriptivo.

Determinaciones hormonales

Se guardaron alícuotas (1 a 3 mL) del suero de las mujeres en estudio para las determinaciones a realizar con estuches comerciales y de acuerdo al protocolo proporcionado por cada una de las compañías. Se determinó la concentración de FSH y LH por radioinmunoanálisis (RIA) de doble anticuerpo con una sensibilidad de 1.2 mUI/mL para LH y 0.6 mL para FSH, con un coeficiente de variación intraensayo de 6.7% y 3.7% respectivamente. El estradiol se determinó por el método de RIA con estuches de Diagnostic Products Corp (Los Angeles, CA).

Análisis estadístico

Se realizó a través de frecuencias simples, así como medidas de tendencia central y dispersión, comparando los resultados con prueba t de Student, antes y después del tratamiento, para un valor significativo de $p < 0.05$. Los resultados se muestran como promedios y desviación estándar ($M \pm DE$).

RESULTADOS

Los cambios sintomáticos valorados por la puntuación de la escala de Green, disminuyeron respecto de la puntuación basal (21.3 ± 2.3), al compararlos después de los 3 meses de tratamiento (4.5 ± 0.7), con una diferencia significativa ($p < 0.05$) como se muestra en la figura 1. El

peso de las pacientes no sufrió modificaciones durante la terapia, ya que de 64.9 ± 9.4 kg se encontró de 64.5 ± 9.1 kg a los 3 meses de la terapia. En relación con los síntomas adversos, éstos se presentaron en 13 pacientes al inicio de la primera semana del tratamiento, los cuales

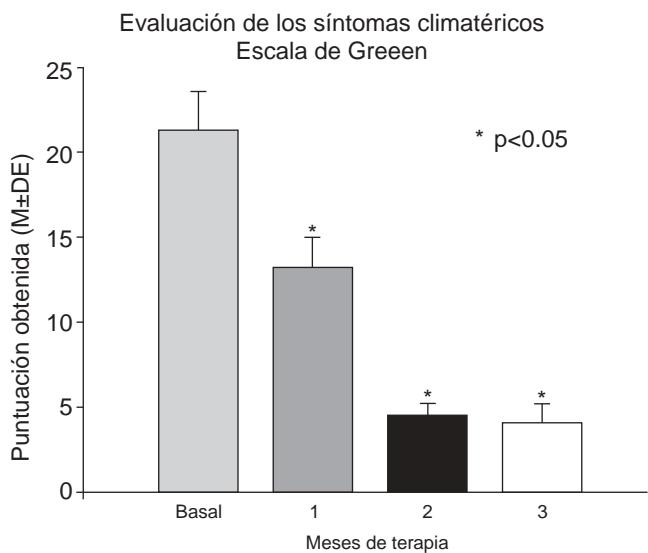


Figura 1. Se observa cómo la puntuación en la escala de Green disminuye desde el inicio del tratamiento en forma significativa ($p < 0.05$), lo cual es constante hasta los 3 meses de la terapia. Lo anterior demuestra su efecto benéfico sobre los síntomas de la menopausia.

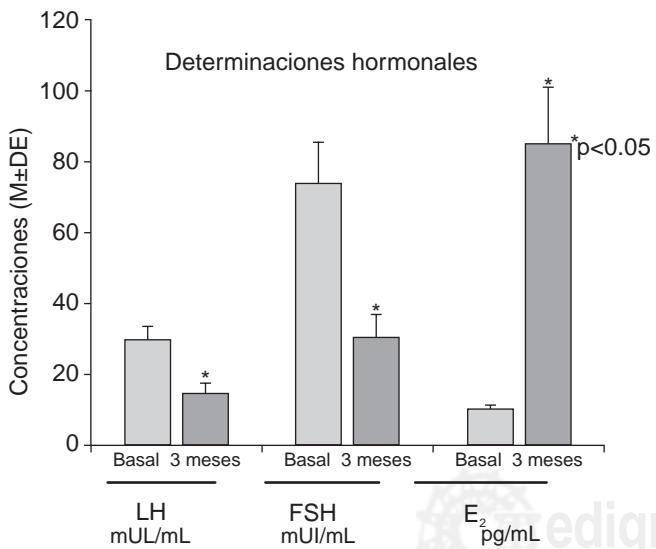


Figura 2. Las concentraciones de LH y FSH disminuyeron y simultáneamente ascendieron los niveles de estradiol desde el primer mes de tratamiento, lo que traduce la eficacia de la administración nasal. Los valores tuvieron significado estadístico ($p < 0.05$).

desaparecieron con la continuidad del fármaco, llegando al primer mes de tratamiento sin molestias; además, no hubo recurrencia hasta los 3 meses del seguimiento; estos síntomas se muestran en el cuadro I.

Las concentraciones hormonales mostraron buena respuesta al fármaco, ya que se presentó descenso en LH de 29.6 ± 9.9 mU/L a 14.5 ± 2.9 mU/L y para FSH de 73.9 ± 11.7 mU/L a 30.4 ± 6.4 mU/L, así como incremento en el estradiol de 10.0 ± 1.2 a 85.1 ± 16.5 pg/mL, todos con diferencia significativa ($p < 0.05$) a los 3 meses de terapia (Figura 2).

DISCUSIÓN

La vía intranasal para la administración de hormonas esteroideas es una forma nueva con gran potencial terapéutico por la capacidad de absorción que tiene la mucosa nasal. Este estudio demuestra que el uso de estrógenos por vía intranasal es seguro y efectivo, además de proporcionar la comodidad en su aplicación para las mujeres menopáusicas que necesitan de una monoterapia. La aceptación se consideró elevada, ya que hasta el final del estudio no hubo deserciones, lo cual es frecuente en TRH administrada por otras vías, como los parches, cremas vaginales y la vía oral, donde se reporta hasta 59% en el abandono de la terapia.⁷ Los efectos adversos no fueron severos en ningún caso, sólo se reportaron como molestias que remitieron con la continuidad de la terapia, sin necesidad de tratamientos paliativos para esta sintomatología. Por otro lado, no se reportaron cambios en la presión arterial, así como tampoco sangrados uterinos anormales durante el seguimiento. Además, debido a que no hubo cambios en el peso, esta vía de administración pudiera resultar atractiva ya que es una de las principales preocupaciones de las pacientes bajo el régimen de sustitución hormonal.

Cuadro I. Síntomas adversos presentes durante la primera semana de terapia.

Síntomas	Casos
Cefalea ocasional	1
Dolor en fosa ilíaca derecha	2
Prurito nasal	3
Dolor de miembros pélvicos	1
Estornudos	2
Paresia de lengua	1
Flemas	1
Mastalgia	1

Es importante resaltar que a pesar del desarrollo de múltiples opciones terapéuticas para ofrecer diversidad en el reemplazo estrogénico, éste se debe utilizar con base en un criterio de selección, ya que la TRH debe ser individualizada y dinámica tomando en cuenta las características obstétricas y sociodemográficas de las mujeres. Sin embargo, es necesario continuar con el seguimiento de estas pacientes y complementar el estudio a otros niveles como el de coagulación y cambios histológicos en el endometrio.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado en parte por el Fondo al Fomento de la Investigación (FOFOI), IMSS. Los autores (MHV, LA, AZ) pertenecen al Sistema Nacional de Investigadores.

REFERENCIAS

- Whitcroft SII, Stevenson JC. Hormone replacement therapy: risks and benefits. *Clin Endocrinol* 1992; 36: 15-20.
- Zárate A. Algunas recomendaciones terapéuticas en el manejo médico de la menopausia. *Rev Fac Med UNAM* 1993; 36: 103-106.
- Furuholm M, Karlgren E, Carlström K. The effect of estrogen therapy on somatic and physical symptoms in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1984; 63: 655-661.
- Vehkavaara S, Silveira A, Hakala T, VirkamaKi A, Hovatta O, Hämsten A, Yki-Jarvinen H. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoprotein in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 85: 619-622.
- Basurto L, Saucedo R, Ochoa A, Hernández-Valencia M, Zárate A. Terapia de reemplazo hormonal con estradiol transdérmico disminuye los niveles de insulina-cortisol y lipoproteínas en mujeres posmenopáusicas. *Ginecol Obst Mex* 2002; 70: 491-495.
- Jick H, Derby JH, Myers MW, Vasilakis C, Newton KM. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal estrogens. *Lancet* 1996; 348: 981-985.
- Wattanakumtornkul S, Pinto AB, Williams DB. Intranasal hormone replacement therapy. *Menopause* 2003; 10: 88-96.
- Gottsater M, Rendell UL, Hulthén UL, Berntorp E, Mattiasson I. Hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study of effects on coagulation and fibrinolytic factors. *J Int Med* 2001; 249: 237-239.
- Kroon UB, Silfverstolpe G, Tengborn L. The effects of transdermal estradiol and oral conjugated estrogens on homeostasis variables. *Thromb Haemost* 1999; 71: 420-424.
- Lignières B, Basdevant A, Thomas G, Thalabard JC, Mercier-Bodard C, Conard J, Guyene TT, Mairon N, Corvol P, Guy-Brand B, Mauvais-Jarvis P, Sitruk-Ware R. Biological effects of estradiol-17b in postmenopausal women: Oral *versus* percutaneous administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62: 536-541.
- Garnero P, Tsouderos Y, Marton I, Pelissier C, Varin C, Delmas PD. Effects of intranasal 17b-estradiol on bone turnover and serum insulin-like growth factor I in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2390-2397.
- Genazzani AR, Gambacciani M. HRT in the third millennium. *Maturitas* 2001; 38: S49-S55.

