

ORIGINALES

THS combinada oral con 17 β -estradiol y acetato de noretisterona: resultados clínicos y de cumplimiento. Estudio prospectivo a un año (comparación con el parche combinado transdérmico de la misma composición)

J. López-Olmos

Unidad de Menopausia. Servicio de Ginecología. Hospital Arnau de Vilanova. Valencia. España.

SUMMARY

We studied 39 pre and postmenopausal women treated prospectively during one year with continuous, combined oestradiol 17 β and norethistrone acetate tablets. The mean age was 50 years (range, 42-57 years). The mean age at the menopause was 49 years (postmenopausal women were 23 cases, 58.97).

Symptoms improved in 90% (20/22 cases). Bleeding occurred in 6 cases (15.38%). Treatment was discontinued in 17 cases (43.58%) due to secondary effects or haemorrhage (3 cases). There were no changes in either plasma lipids or transaminases, or in ultrasound endometrial thickness.

Comparing oral and transdermal treatment, combined patches with the same composition, no significant differences were found in either discontinuation of treatment or bleeding.

INTRODUCCIÓN

La terapia hormonal sustitutiva (THS) en la menopausia puede administrarse por vía oral (en comprimidos), de forma continua y combinada, para mejorar el cumplimiento y evitar olvidos, como ocurría en la forma cíclica. La asociación de 1 mg de 17 β -estradiol (E₂) y 0,5 mg de acetato de noretisterona (ANET) (Active-llle) se administra de forma continua, sin interrupción. En dosis bajas, pero seguras y efectivas, alivia los síntomas del climaterio y previene la osteoporosis.

A los 3 años de tratamiento, 1 mg de E₂ + 1.000 mg/día de calcio es suficiente para prevenir la pérdida de masa ósea¹. En la mujer posmenopáusica, la combinación E₂ + ANET previene la pérdida de masa

ósea en la columna, la cadera, el radio distal y el cuerpo total de forma significativa, y también normaliza el recambio óseo². Con una dosis de 0,5 mg de ANET se producen menos hemorragias y un mejor cumplimiento.

Las razones del abandono del tratamiento suelen ser las reglas o sangrados irregulares en la mujer posmenopáusica. Para evitarlo se administra un THS con altas dosis de gestágenos. La asociación E₂ + ANET ha producido una incidencia de sangrados baja³ en los primeros 3 meses (24-28%). Esta incidencia, así como la tasa de abandonos, fueron menores con la dosis de 0,5 mg, aunque hay una predisposición individual al sangrado.

La THS con E₂ + ANET tiene un efecto positivo en el metabolismo del hueso y aumenta la masa ósea, incluso más que el alendronato (el 5,14 frente al 3,34%, a los 2 años), no influye en los lípidos ni las lipoproteínas, disminuye el colesterol y reduce el colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL). Por último, además de aliviar los sofocos tiene una buena acción en el control del sangrado y la protección endometrial⁴.

Por otro lado, en pacientes diabéticas con THS mejora el perfil lipoproteico, así como el control glucémico⁵: colesterol, cLDL, apolipoproteína A, fibrinógeno, glucemia basal, insulina y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). En la posmenopausia aumenta la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Con THS y controles puede aumentar la conciencia de su salud.

En este trabajo presentamos nuestra experiencia clínica con THS combinada oral con E₂ + ANET en un estudio prospectivo y controlado de un año. Respecto al cumplimiento de la THS, comparamos los resultados con los de otro trabajo nuestro⁶, con parches combinados de la misma composición por vía transdérmica.

—
 Aceptado para su publicación el 14 de julio de 2003.

MATERIAL Y MÉTODOS

En la Unidad de Menopausia del Hospital Arnau de Vilanova de Valencia, y en la consulta de Ginecología de Liria (Valencia), dependiente de aquélla, reclutamos durante 2000 a pacientes perimenopáusicas y fundamentalmente posmenopáusicas para THS combinada oral, con 1 mg de E₂ y 0,5 mg de ANET (Activelle), un comprimido diario sin interrupción. La serie constó de 39 casos, con 15 y 24 casos en cada grupo, respectivamente.

El objetivo del trabajo fue llevar a cabo un estudio prospectivo de un año con dicha THS para el alivio de la sintomatología climatérica, observando la clínica y los controles ecográficos y analíticos. El seguimiento se hizo mediante visitas a los 6 meses y a un año. Algunas pacientes han mantenido el tratamiento durante 2 años.

En la visita inicial se recogieron los síntomas de la paciente, que fue explorada clínica y ginecológicamente, con toma de muestras para citología cervicovaginal y biopsia endometrial (si fue posible), se practicó una ecografía transvaginal y se exploraron las mamas. Se solicitó una mamografía y una analítica general, y se propuso una nueva cita para ver los resultados. Una vez comprobados y conformes, se explicó detalladamente a la paciente el método de tratamiento y se le adjuntó documentación gráfica, así como posibles motivos de consulta junto a sus soluciones por escrito.

Se practicó un primer control a los 6 meses del tratamiento para comprobar la evolución y corregir cualquier disfunción con el mismo, y posteriormente al año (y sucesivos), en que se repitió todo el estudio: citología, ecografía, mamografías y analítica.

El estudio estadístico incluyó rangos, medias y desviaciones estándar para los datos cuantitativos, y porcentajes para los cualitativos. Para comparar variables cualitativas se utilizó el test de la χ^2 de Pearson, con un valor significativo de $p < 0,05$. Para la comparación de medias se empleó la prueba de la t de Student.

Un trabajo anterior nuestro⁶, sobre el uso clínico del parche combinado estroprogestágeno, en el tratamiento de la mujer posmenopáusica, con 0,2-0,3 mg de ANET y 50 μ g de E₂ (Estracomb TTS, Absorlent Plus), al haberse utilizado los mismos ingredientes por vía oral y transdérmica, nos permitió comparar los abandonos del tratamiento y los efectos secundarios.

RESULTADOS

Descripción de la muestra previa al tratamiento

La serie consta de 39 casos. En la tabla I se exponen los datos cuantitativos: edad, edad de la menar-

TABLA I. Datos cuantitativos

	RANGO	MEDIA	DE
Edad	42-57	50,07	3,93
Edad menarquia	9,5-18	12,50	2,07
Gestaciones	0-4	2,53	0,95
Partos	0-4	2,20	1,07
Abortos	0-2	0,35	0,69
Edad menopausia	39-54	48,91	4,18

DE: desviación estándar.

TABLA II. Datos clínicos

	N	PORCENTAJE
Sangrados	6	15,38
Metrorragias	3	7,69
Manchados	3	7,69
Dolor mamario	6	15,38
Sequedad vaginal	3	7,69
Dispareunia	2	5,12
Ausencia de deseo sexual	3	7,69
Otros		
Hinchada	}	2,56
Aumento de peso		
Cefaleas		
Cefaleas	}	2,56
Insomnio		
Calambres		

quia, gestaciones, partos y abortos, y edad de la menopausia. La edad media fue de 50 años (entre 42 y 57 años). La edad media de la menarquia fue de 12,5 años; paridad media 2, 20, y edad media de la menopausia de 49 años. Hubo 23 casos de pacientes menopáusicas (58,97%).

Hubo antecedentes médicos en 31 casos (79,48%). De ellos, hipertensión arterial (HTA) en 4 casos (10,25%) y depresión en cinco (12,82%). Se produjeron antecedentes quirúrgicos en 38 casos (97,43%), de los cuales siete fueron ginecológicos (17,94%).

La sintomatología referida con más frecuencia como motivo de consulta consistió en sofocos en 14 casos (35,89%), seguido de un síndrome climatérico más variado en 13 casos (33,33%). Otros motivos fueron amenorrea, trastornos del ciclo o dolores de huesos.

La citología cervicovaginal fue negativa en todos los casos. En 7 casos (17,94%) se señaló atrofia y en uno (2,56%), infección por *Gardnerella vaginalis*.

Las mamografías fueron negativas en todos los casos. Como hallazgos cabe señalar: microcalcificaciones en 2 casos (5,12%), quistes en 3 casos (7,69%), posible fibroadenoma en un caso (2,56%) y calcificación benigna grosera en otro (2,56%).

En la exploración ginecológica hubo 6 hallazgos (15,38%): tres úteros miomatosos, un prolapso uterino III, un cistocele II y un rectocele II.

TABLA III. Parámetros ecográficos y analíticos

PARÁMETRO	ANTES		DESPUÉS	
	MEDIA	DE	MEDIA	DE
LE (mm)	3	1,8	2	2,4
Colesterol (mg/dl)	224,7	46,6	202,7	26,8
Triglicéridos (mg/dl)	107,7	50,9	117,7	48,8
cHDL (mg/dl)	40,7	32,8	47	24,7
cLDL (mg/dl)	98	79,8	107,5	55,8
cVLDL (mg/dl)	14,2	13,3	16,7	10,5
GOT (mU/ml)	21,3	5	20,6	4,8
GPT (mU/ml)	25,4	9,7	26,6	8,2

cHDL: colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad;
cLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad;
cVLDL: colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad;
DE: desviación estándar.

TABLA IV. Motivos del abandono del tratamiento

MOTIVO	N	PORCENTAJE
No llega a tomar	1	5,88
Abandono precoz	3	17,64
Dolor abdominal y renal	1	5,88
Dolor mamario	1	5,88
Cefaleas + dolor de piernas	2	11,76
Metrorragias	3	17,64
Pirosis	1	5,88
Aumento de peso	1	5,88
Mareos	1	5,88
Nerviosismo	1	5,88
HTA	1	5,88
Neoplasia de mama (se retira)	1	5,88
Total	17	43,58

HTA: hipertensión arterial.

Descripción de la muestra durante el tratamiento

En la tabla II se exponen los datos clínicos. Se presentaron sangrados en 6 casos (15,38%), siendo metrorragias en 3 casos y manchados en otros tres. Hubo dolor mamario en 6 casos (15,38%), sequedad vaginal en tres (7,69%), ausencia de deseo sexual en otros tres (7,69%) y dispareunia en dos (5,12%).

En el control al año de tratamiento no se observaron cambios en la citología cervicovaginal ni en las mamografías; no se encontró enfermedad *de novo*.

En la tabla III se presentan los parámetros ecográficos (línea endometrial [LE]) antes y al año de tratamiento ($3 \pm 1,8$ frente a $2 \pm 2,4$, sin diferencias significativas), así como los valores analíticos de colesterol, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL), LDL y colesterol ligado a lipoproteínas de muy baja densidad (cVLDL), y transaminasas glutamicooxalacética (GOT) y glutamicopirúvica (GPT). No se observaron diferencias significativas. En los casos que mantuvieron el tratamiento 2 años (4 casos), la LE tampoco mostró diferencias significativas.

La mejoría de los síntomas climatéricos, fundamentalmente los sofocos, ha sido muy acusada (20 de 22 casos; 90,90%).

Estudio del abandono del tratamiento

En la tabla IV se presenta el estudio del abandono del tratamiento, que ocurrió en 17 casos (43,58%). En un caso, la paciente no llegó a iniciar la toma del tratamiento, y en otros tres se trató de un abandono muy precoz (a la segunda pastilla, en el primer o en el segundo mes). Muchas veces el abandono se produjo por efectos secundarios propios y conocidos de la medicación (dolor mamario, cefaleas, aumento de peso, nerviosismo, etc.), en casos puntuales; otras veces, lo más frecuente, aunque sólo en 3 casos, por el sangrado. Una paciente, que seguía el tratamiento durante un año, se practicó una mamografía en otro centro, donde le fue diagnosticado un cáncer de mama. Cuando acudió a nuestra consulta para informar de ello, le fue retirado el tratamiento. Cuatro casos no volvieron al control al cabo de un año, por lo que, si se incluyen en abandono del tratamiento, éste ascendería a 21 casos (53,84%).

Conclusiones clínicas

1. Alto índice de abandono del tratamiento a un año (43,58%).

2. Los sangrados son escasos (6 casos; 15,38%), pero son motivo de abandono cuando se trata de metrorragias.

3. No hay alteraciones en el perfil lipídico (colesterol y sus fracciones, y triglicéridos) ni en el hepático (transaminasas).

4. No hay cambios significativos en la línea endometrial.

Comparación vía oral-vía transdérmica (parches combinados)

Si comparamos la asociación de E₂ y ANET por vía oral (Activelle) frente a la vía transdérmica (parches combinados [Estracomb TTS, Absorlent Plus]), en el estudio del abandono del tratamiento, según nuestro trabajo anterior (tabla V), hubo 17 casos (43,58%) en la vía oral frente a 22 casos (51,16%) en la vía transdérmica, sin diferencias significativas. En la vía transdérmica, como motivos propios, hubo irritación cutánea en 9 casos (20,93%) y despegamiento de los parches en un caso (2,32%). En cuanto a los sangrados, se produjeron 6 casos en la vía oral (15,38%) frente a 10 (23,25%) en la vía transdérmica, sin dife-

TABLA V. Comparación vía oral-vía transdérmica

	VÍA ORAL		VÍA TRANSDÉRMICA		SE
	N	%	N	%	
Abandono del tratamiento	17	43,58	22	51,16	NS
Sangrados	6	15,38	10	23,25	NS

SE: significación estadística. NS: no significativo.

rencias significativas. En conclusión, no hay diferencias significativas entre ambas vías con E₂ + ANET en cuanto a abandonos del tratamiento ni a sangrados.

DISCUSIÓN

Combinaciones de E₂ + ANET a dosis bajas corrigen los síntomas de la menopausia⁷. Los sangrados en los primeros meses reflejan un ajuste a la terapia más que una enfermedad endometrial. El sangrado está en relación con la dosis de estrógeno, y es dependiente de ésta, como el dolor mamario. El progestágeno tiene influencia adversa en los síntomas psicológicos, y por ello es mejor administrar la menor dosis posible.

En el estudio de Stadberg et al⁸ hubo un buen control del sangrado y no proliferación endometrial a un año. En este estudio se observó más amenorrea, y en las biopsias endometriales se evidenció más atrofia, lo que favorece a las mujeres mayores. Además, se produjo una mejoría rápida de los sofocos, la sequedad vaginal y la irritabilidad. Como los efectos secundarios dependen de la dosis, debe usarse la dosis efectiva menor para mantener la terapia durante más tiempo.

Los mismos autores⁹ estudiaron el metabolismo de los lípidos en 60 mujeres posmenopáusicas durante un año, y observaron una disminución de colesterol en el 6-10% de los casos, una disminución del cLDL en el 4-10% y una disminución de los triglicéridos, aunque no significativa. Los cambios en el metabolismo lipoproteico disminuyen la enfermedad cardiovascular con THS en un 25-50%. En esta serie, se produjeron 11 (18%) abandonos, sobre todo por sangrados tipo *spotting* en los primeros 3 meses.

Samsioe et al¹⁰ encontraron estos mismos resultados en los lípidos, en 120 mujeres posmenopáusicas durante un año, con dos grupos de tratamiento y otro de placebo. Con tratamiento observaron una disminución del colesterol, el cLDL y la lipoproteína A. No observaron diferencias entre los dos grupos de tratamiento activo (uno con 0,25 y otro con 0,50 mg de ANET; ambos con 1 mg de E₂). Los cambios favorables en lípidos y lipoproteínas en las combinaciones de E₂ + ANET a dosis baja podrían suponer una reducción de la aterogénesis en las mujeres posmeno-

páusicas. Se produce protección cardiovascular en un 25-30%, pero la trombosis venosa aumenta de dos a tres veces. La mayor parte del efecto positivo en el metabolismo lipídico se produce en los primeros 3 meses y luego permanece estable.

En el estudio español de T. Liber¹¹, multicéntrico y nacional, con 728 casos y 6 meses de tratamiento, para ver el riesgo cardiovascular, en el que participamos con cinco de nuestras pacientes, se observó una mejoría en el perfil lipídico: disminución de colesterol, cLDL y triglicéridos, y aumento del colesterol ligado a HDL (cHDL). Hubo abandonos en 49 casos (6,9%). El cumplimiento fue del 82,6%. Se produjeron reacciones adversas en 22 casos (3%), pero ninguna grave. Los efectos secundarios, en 68 casos (9%), fueron: metrorragias (26,5%), edema y aumento de peso (14,7%), náuseas y vómitos (13,2%) y mastalgia (11,8%). Abandonaron el tratamiento 30 casos (54,6%). Por último, los síntomas climatéricos mejoraron de forma significativa en un 65%.

En nuestra serie los abandonos supusieron un 43,58%; los sangrados fueron escasos (15,38%), pero fueron motivo de abandono; no se observaron alteraciones del perfil lipídico ni hepático, y no hubo cambios en la línea endometrial.

El caballo de batalla del THS es el abandono del tratamiento, el cumplimiento escaso por los efectos adversos (retención de líquidos, hemorragia irregular, problemas emocionales) y el temor a desarrollar cáncer¹⁰.

Para comprobar la adherencia al THS el primer año tras su indicación se llevó a cabo una entrevista telefónica¹² a 204 mujeres, en la que se concluyó que con terapia combinada la adherencia fue elevada (62/90; 68,9%), y con terapia secuencial, menor (62/114; 54,4%). Con terapia combinada se produjo sangrado menstrual en el 37,8% a los 6 meses y en el 9,7% al año, y sangrado irregular en el 34,4% a los 6 meses y el 4,2% al año. Las razones del abandono fueron el sangrado menstrual e irregular (el 50 y el 31%, respectivamente), y los efectos secundarios (20%), como nerviosismo, ansiedad, irritabilidad, retención hídrica o ganancia de peso.

En el estudio del abandono a largo plazo del THS¹³, los determinantes para su uso fueron: ovariectomía, histerectomía, anticoncepción hormonal oral previa, THS para prevenir osteoporosis, opinión de que la THS previene problemas de salud, de que la THS se asocia con riesgos de salud o que la THS tiene beneficios cosméticos. Y las razones del abandono fueron los efectos secundarios (30%), así como la ganancia de peso (30%), los riesgos para la salud, el sangrado menstrual (15%) o las hormonas (15%). El abandono fue de un 74,4% a 2 años, de un 18,8% a los 3-5 años

y de un 6,8% a los 5 años. De aquí se deduce que interesa dar pautas continuas, sin sangrado por privación, para obtener un uso prolongado del tratamiento.

En otro estudio¹⁴ se confirman estos resultados. Hay baja persistencia de la THS (sólo el 20% a un año). Los abandonos se producen por el riesgo de cáncer de mama y por los efectos secundarios (sangrado, ganancia de peso). Los determinantes de la persistencia del uso son ser menor de 60 años (riesgo relativo [RR]: 1,35); baja dosis (RR: 1,49); combinación continua con progestágenos (RR: 1,40); que el ginecólogo sea el primer prescriptor médico (RR: 1,15), mejor que el médico general, por más conocimientos e información, y tener riesgo de enfermedad coronaria (RR: 1,15). No hay relación con el coste económico para el cuidado de la salud. Otro factor que se debe tener en cuenta es el aburrimiento, cuando se trata de prevención a largo plazo, al no observarse los beneficios de manera inmediata.

Mattson et al¹⁵ compararon el uso de parches combinados (297 casos) con el de comprimidos (144 casos) durante un año, en un estudio multicéntrico de 49 centros de Suecia y Alemania. El alivio de los síntomas fue igual con ambos preparados. La hemorragia por privación, al ser inaceptable, puede reducir el cumplimiento de la THS. En el régimen combinado continuo hay hemorragias precoces, que disminuyen de forma gradual durante el tratamiento. La vía transdérmica tiene una ventaja, al obviar el primer paso hepático, minimizando la síntesis de diversas proteínas hepáticas y triglicéridos perjudiciales. No hubo diferencias significativas en las hemorragias ni en la mastalgia entre ambas vías (nosotros tampoco las observamos). La tolerabilidad fue buena (un 75-83% por vía transdérmica y un 89% por vía oral).

Finalmente, concluimos de nuestra serie que con E₂ + ANET se obtiene una mejoría en los síntomas climáticos, no se producen alteraciones en el perfil lipídico ni hepático al año de tratamiento, la línea endometrial permanece estable, y, aunque los sangrados son escasos (15,38%), son motivo de abandono cuando se trata de metrorragias. No obstante, hay un alto índice de abandonos del tratamiento (43,58%).

RESUMEN

Se estudia a 39 mujeres peri y posmenopáusicas tratadas con 17 β -estradiol más acetato de noretisterona en comprimidos, en terapia combinada continua, durante un año, de forma prospectiva. La edad media fue de 50 años (entre 42 y 57 años). La edad media de la menopausia fue de 49 años (23 casos eran menopáusicas; 58,97%).

En el 90% (20/22 casos) se produjo mejora de la sintomatología. Hubo sangrado en 6 casos (15,38%). Abandonaron el tratamiento 17 casos (43,58%), debido a hemorragias (3 casos) y por efectos secundarios. No hay cambios en el perfil lipídico, hepático ni en la línea endometrial ecográfica.

Al comparar la vía oral con la transdérmica, en parches combinados de la misma composición, no se han observado diferencias significativas en cuanto al abandono del tratamiento ni a hemorragias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ettinger B, Genant HK, Keiger PY, Madvig PH. Low-dose micronized 17 β estradiol prevents bone loss in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:479-88.
2. Delmas PD, Confavreux E, Garnero P, Fardellone P, De Vernejoul M-C, Cormier C, et al. A combination of low doses of 17 β estradiol and norethisterone acetate prevent bone loss and normalizes bone turnover in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2000;11:177-87.
3. Archer DF, Dorin MH, Heine W, Nanavati NY, Arce J-C, for the endometrium study group. Uterine bleeding in postmenopausal women in continuous therapy with estradiol and norethindrone acetate. *Obstet Gynecol* 1999;94:323-9.
4. Riis BJ, Lehmann H-J, Christiansen C. Norethisterone acetate in combination with estrogen: effects on the skeleton and other organs. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1101-16.
5. Crespo CJ, Smit E, Snelling A, Sempos ChT, Andersen RE. Hormone replacement therapy and its relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and nondiabetic postmenopausal women. *Diabet Care* 2002;25:1675-80.
6. López-Olmos J, Diago VJ, Abad A. Uso clínico del parche combinado (estro-progestativo) en el tratamiento de la mujer postmenopáusica. *Acta Ginecol* 1999;56:132-7.
7. Boerug U, Winge T, Nordland G, Faber-Svensson E, Helldas K, Norling B, et al. Do combinations of 1 mg estradiol and low doses of NETA effectively control menopausal symptoms. *Climacteric* 1998;1:219-28.
8. Stadberg E, Mattson L-A, Uvebrant M. 17 β estradiol and norethisterone acetate in low doses as continuous combined hormone replacement therapy. *Maturitas* 1996;23:31-9.
9. Stadberg E, Mattson L-A, Uvebrant M. Low doses of 17 β estradiol and norethisterone acetate as continuous combined replacement therapy in postmenopausal women: lipid metabolic effects. *Menopause* 1996;3:90-6.
10. Samsioe G, Li C, Borgfeldt Ch, Wilavan K, Aberg AY, Larsen S. Changes in lipid and lipoprotein profile on postmenopausal woman receiving low-dose combination of 17 β estradiol and norethisterone acetate. *Menopause* 2002;9:335-42.
11. Liber T. Monografía de resultados. Barcelona: Isdin, 2003.
12. Hill DA, Weiss NS, La Croix AZ. Adherence to postmenopausal hormone therapy during the year after the initial prescription: a population based study. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:270-6.
13. Den Tonkelaar I, Oddens BJ. Determinants of long-term hormone replacement therapy and reasons for early discontinuation. *Am J Obstet Gynecol* 2000;95:507-12.
14. Pilon D, Castilloux A-M, Celorier J. Estrogen replacement therapy: determinants of persistence with treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2001;97:97-100.
15. Mattson LA, Bohnet HG, Gredmark Th, Torhorst J, Hornig F, Hüls C. Continuous combined hormone replacement: randomized comparison of transdermal and oral preparations. *Obstet Gynecol* 1999;94:61-5.