



páusicas sanas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo de 52 semanas, aleatorio, doble ciego, para analizar el efecto de tres dosis de un sistema transdérmico combinado de E<sub>2</sub> y acetato de noretindrona frente a E<sub>2</sub> único transdérmico en mujeres posmenopáusicas. El protocolo fue aprobado por los comités de investigación y ética y conducido de acuerdo con la Declaración de Helsinki. Cada mujer sometida a estudio firmó el consentimiento informado escrito antes de incorporarse a la investigación clínica.

Se eligió a mujeres posmenopáusicas entre 40 y 65 años, con útero intacto, falta de menstruaciones de al menos un año y medio, valores de hormona foliculostimulante (FSH) superiores a 40 mU/ml y exámenes pélvicos, frotis de Papanicolaou y mamografías normales. Los criterios de exclusión fueron sospecha de algún proceso patológico sistémico o genital en la mujer, o confirmación de dicho proceso, THS en las 4 (transdérmica) u 8 (oral) semanas anteriores al inicio del estudio, el uso de fármacos concomitantes que interfieren con el metabolismo de los estrógenos, enfermedad dermatológica en fase activa, o antecedente de ésta que pudiera afectar la absorción de la piel, hemorragia genital sin diagnóstico en los 12 meses previos al estudio, diagnóstico actual de hiperplasia endometrial, historia de coagulopatía activa o trastorno tromboembólico.

Los exámenes previos a las mujeres sometidas a estudio consistieron en historia clínica completa, examen físico con exploración pélvica y test de Papanicolaou, tests sistemáticos y habituales de laboratorio y valores plasmáticos de FSH. A todas las pacientes se les sometió a una exploración mamográfica, además de exámenes ecográficos transvaginales uterinos y endometriales, así como a una biopsia endometrial antes de iniciar la terapia. Se instruyó a las mujeres para que anotaran cualquier incidencia clínica. El registro de los síntomas vasomotores comenzó 4 semanas antes de las visitas de inicio. El número y la intensidad de los sofocos y de la sudación fueron registrados en tarjetas diarias personalizadas.

Las 200 mujeres, resultado final de una depuración por distintas causas de 300, fueron asignadas a uno de cuatro grupos de tratamiento.

1. 17 β-estradiol transdérmico, 50 μg/día único (n final de 45 mujeres) (Estraderm Matrix 50, Novartis Farmacéutica).

2. Combinación transdérmica de 17 β-estradiol, 50 μg/día, más acetato de noretindrona 140 μg/día (n final de 55 pacientes) (CombiPatch/Estalis, Rhône-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.).

3. Combinación transdérmica de 17 β-estradiol, 50 μg/día, más acetato de noretindrona 250 μg/día (n final de 61 mujeres) (CombiPatch/Estalis, Rhône-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.).

4. Combinación transdérmica de 17 β-estradiol, 50 μg/día, más acetato de noretindrona 400 μg/día (un n final de 39 mujeres) (CombiPatch/Estalis, Rhône-Poulenc Rorer Pharmaceuticals Inc.).

Los cuatro parches activos diferían en tamaño y forma. Las mujeres llevaban dos parches –uno activo, uno placebo– para mantener y asegurar el doble ciego. Aquellas pacientes elegidas al azar que recibieron 17 β-estradiol llevaban uno de los tres parches-placebo de acetato de noretindrona. Las mujeres escogidas al azar para recibir tratamiento con 17 β-estradiol/acetato de noretindrona llevaban un parche placebo de 17 β-estradiol. Cada parche activo y placebo se aplicaba en lados alternativos de la parte inferior del abdomen cada 3,5 días. La terapia se mantuvo durante 13 ciclos de 28 días. Se requirió a las mujeres especialmente que guardaran diarios minuciosos durante las 52 semanas, a fin de valorar lo más exactamente posible los síntomas vasomotores, hemorragias o pérdidas hemáticas genitales, tolerancia dérmica y adherencia del parche.

A la semana 24 se repitieron exámenes físicos y ecografías transvaginales, y a la semana 52, exámenes físicos, con exploraciones pélvicas, frotis de Papanicolaou y ecografía transvaginal. La ecografía transvaginal de endometrio fue realizada con una medición doble ciego en el plano anteroposterior verdadero, incluyendo la capa basal pero no el miometrio hipoeogénico<sup>9,21,22</sup>.

Se efectuaron biopsias endometriales en la fase de chequeo y en la semana 52. Las biopsias basales se realizaron dentro de la primera o segunda semana de distribución aleatoria. La biopsia final fue realizada durante las últimas 2 semanas del último ciclo. Recomendamos la realización de una biopsia, en la semana 24, para cualquier endometrio que excediera los 8 mm<sup>9,22</sup>, o en cualquier momento si hubiera una hemorragia vaginal excesiva o prolongada<sup>9-21</sup>. Todos los especímenes de las biopsias endometriales se recolectaban con una legra de biopsia. Los tejidos endometriales se preservaban en formalina tamponada al 10% y se procesaban utilizando técnicas histológicas estándar con tinciones de hematoxilina-eosina.

La hiperplasia endometrial con base en la histolo-

gía era diagnosticada y confirmada por dos anatomopatólogos independientes y concurrentes que, por supuesto, ignoraban los tratamientos asignados a cada una de las pacientes, y la misma era definida como hiperplasia simple o compleja, con o sin atipias, o adenocarcinoma<sup>9,22-25</sup>. Las mujeres en las que se desarrolló la hiperplasia durante el estudio fueron eliminadas del mismo y tratadas de acuerdo con las preferencias y criterios individuales de cada investigador. Otros diagnósticos histopatológicos fueron: material insuficiente para un correcto diagnóstico, atrofia de endometrio, endometrio proliferativo o endometrio secretor.

Los datos referentes a hemorragias o pérdidas hemáticas se recogían en registros (tarjetas) diarias como 0 (ninguna, no manchado), 1 (pérdidas, manchado apreciable sobre gasas o compresas), 2 (ligero, una a cinco compresas o tampones ligeramente manchados en 24 h), 3 (moderado, más de cinco compresas o tampones parcialmente empapados en 24 h) o 4 (fuerte, más de cinco compresas o tampones completamente empapados en 24 h). La ausencia de hemorragia se definió como el informe de la participante en el estudio de no hemorragia y pérdida hemática durante un ciclo de 28 días. Las hemorragias o pérdidas hemáticas se definieron con uno o más días consecutivos con pérdidas o hemorragias vaginales. La hemorragia en el momento o los primeros 2 días después de la práctica de la biopsia endometrial se excluyó del estudio, tal y como se refleja en los protocolos.

Los acontecimientos o episodios vasomotores registrados en los respectivos registros o diarios incluían, en cada caso, el número e intensidad de los sofocos y la intensidad de la sudación. La intensidad de los síntomas vasomotores (sofocos o sudación) se graduó o calificó como 0 (ninguno, no aparecían síntomas), 1 (leve, los síntomas no interferían con las actividades usuales), 2 (moderado, los síntomas interferían algo en las actividades habituales) y 3 (grave, los síntomas eran tales que impedían las actividades usuales).

La adherencia del sistema transdérmico (parche) se evaluó por los investigadores en cada una de las visitas, y por las propias pacientes en las anotaciones en sus tarjetas o diarios. La adherencia se graduó por parte de los investigadores como más del 90% (completamente), el 75-90% (los bordes se despegaban), el 50-75% (la mitad se despegaba), menor del 50% (justo sujetándose) o como parche ausente<sup>7,25</sup>. Irritaciones de la piel, diferentes del enrojecimiento, y comezón leves se valoraron por parte de los investigadores y fueron citadas como efecto adverso (reacción en el lugar de aplicación).

Los datos se analizaron mediante un intento de tratamiento poblacional, definido éste como las mujeres que fueron aleatoriamente asignadas a un grupo de tratamiento y recibieron al menos un sistema de parto transdérmico. Los resultados de las biopsias en el término –punto final de la prueba– se analizaron utilizando el intento de tratamiento poblacional a un año, que incluía a las mujeres que recibieron al menos un sistema transdérmico y tenían biopsias finales (en o tras el ciclo 12) o las que tenían hiperplasia endometrial en biopsias antes del ciclo 12. El tamaño de la muestra fue lo suficientemente amplio y proporcionó un poder del 90% para detectar diferencias entre estradiol y estradiol/acetato de noretindrona, asumiendo tasas de hiperplasia endometrial del 12% con estradiol y del 1% con estradiol/acetato de noretindrona. Todos los tests estadísticos fueron considerados significativos a  $p < 0,05$ .

La incidencia de hiperplasia endometrial se comparó entre grupos mediante el test exacto de Fisher, utilizando un procedimiento escalonado para datos apareados con un test de una cara, diseñado para mantener una tasa de error aceptable del 5%, de cada tres comparaciones hechas secuencialmente. La dosis combinada alta fue contrastada frente al grupo estradiol con un grado de significación del 5%. Si era significativa, se contrastaba la dosis media. La dosis baja se contrastaba sólo si la dosis media y la alta eran significativamente mejores que el grupo estradiol<sup>9,25</sup>.

Las características basales para variables continuas fueron valoradas para la comparación del tratamiento utilizando un análisis de variancia de dos vías con factores de tratamiento y lugar. Las características basales para variables categóricas se valoraron para la comparación del tratamiento utilizando el test de Cochran-Mantel-Haenszel con estratos de localización.

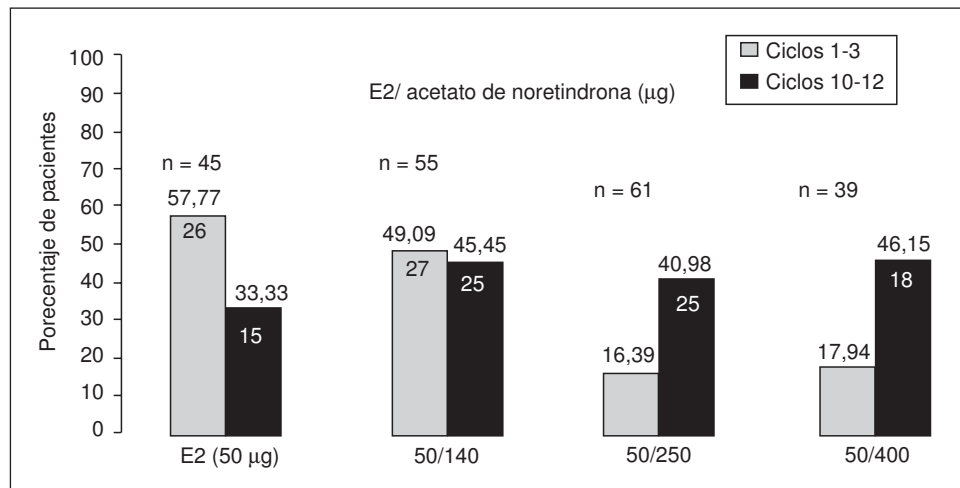
Los datos de ausencia de hemorragia fueron valorados utilizando estas tasas durante intervalos trimestrales, número de episodios de hemorragia durante el estudio y tasa acumulativa de ausencia de hemorragia. La tasa acumulativa en un ciclo dado o determinado se calculó como el número de mujeres sin hemorragia en ese ciclo o alguno de los subsecuentes, dividido entre el número de mujeres con datos al ciclo 12.

## RESULTADOS

Un total de 300 mujeres inició el estudio, que fue completado únicamente por 200. Las biopsias endometriales basales o de inicio del estudio fueron revisadas por el principal anatomopatólogo, que no encontró evidencias de hiperplasia endometrial en

**TABLA I. Aspectos clínicos de las pacientes sometidas a estudio**

$\bar{X} \pm 1$ DE	E <sub>2</sub> /NORETINDRONA (μg/DÍA)			
	E <sub>2</sub> : 50 μg/día (n = 45)	50/140 (n = 55)	50/250 (n = 61)	50/400 (n = 39)
Edad (años)	55,8 ± 5,4	54,9 ± 6,1	51,9 ± 6,2	54,2 ± 6,0
IMC /kg/m <sup>2</sup>	26,9 ± 4,9	27,1 ± 5,2	27,2 ± 6,3	26,8 ± 6,1
Tiempo de menopausia (años)	4,9 ± 3,3	5,9 ± 4,0	5,8 ± 3,9	5,3 ± 4,1
Uso anterior de THS, n (%)	17 (37,77)	18 (32,73)	18 (29,50)	14 (35,89)
Duración de la previa utilización de THS (meses)	37,2 ± 26,5	39,2 ± 27,1	38,6 ± 45,9	38,8 ± 29,4
Hábito tabáquico, n (%)	6 (13,33)	9 (16,36)	10 (16,39)	7 (17,94)
FSH (mU/ml)	107,3 ± 34,1	104,3 ± 35,9	99,8 ± 38,3	100,8 ± 35,1



**Fig. 1. Incidencia de ausencia de hemorragia durante los ciclos 1-3 y 10-12, con E<sub>2</sub> (estradiol) y E<sub>2</sub>/acetato de noretindrona.**

ninguna participante en el estudio.

Las principales causas o razones para el abandono del tratamiento (el 33,33% de abandono) fueron los efectos adversos. Existió un mayor porcentaje de abandono por efectos adversos en el grupo de estradiol únicamente (35 mujeres de entre el 80 y el 43,75%) frente a los grupos combinados, que fueron del 15,38% (10 mujeres sobre 65) en el grupo para la dosis 140 μg de acetato de noretindrona; del 32,22% (29 sobre 90 mujeres) en el grupo de dosis de 250 μg, y del 40% (26 sobre 65) en el grupo de dosis de 400 μg. Alrededor del 60% de las mujeres llevaba más de 3 años posmenopáusicas y el tiempo medio desde el inicio de la menopausia era de 5,47 años. No existían diferencias significativas en las características demográficas y clínicas basales entre los distintos grupos de tratamiento (tabla I).

La incidencia de ausencia de hemorragia se expone en la figura 1, que permaneció relativamente constante alrededor del 50% en el grupo estradiol 50 μg/día-acetato de noretindrona 140 μg/día (el 49,09% en los ciclos 1-3 frente al 45,45% en los ciclos 10-12). La figura 1 presenta a las mujeres que informaron de ausen-

cia de hemorragia o manchados en ningún momento, durante los intervalos de 3 meses de recogida de datos (tres primeros y tres últimos del estudio). La incidencia de ausencia de hemorragia aumentó durante el estudio en los dos grupos de estradiol/acetato de noretindrona de dosis superiores, y superó el 40% al final del tratamiento (fig. 1). Un análisis a posteriori de la tasa acumulativa de ausencia de hemorragia uterina durante meses encontró que la incidencia de ausencia de hemorragia era mayor en el grupo de estradiol 50 μg/día-acetato de noretindrona 140 μg/día (fig. 2).

La duración media de la hemorragia irregular o manchado por episodios fue de 5,8 días con estradiol y 4,1; 5,6, y 5,6 días con estradiol/acetato de noretindrona a dosis de 50/140, 50/250 y 50/400 μg/día, respectivamente. Entre las mujeres que informaron de hemorragia, la intensidad media fue de 1,4 (sobre una escala de 4 puntos) en los tres grupos de estradiol/acetato de noretindrona.

El número e intensidad de los sofocos decrecieron desde los valores basales de inicio del estudio, durante el tratamiento, en cada grupo (tabla II, fig. 3). En las mujeres con al menos tres sofocos al día a escala basal,

TABLA II. Intensidad media de los sofocos y de la sudación

	E <sub>2</sub>		E <sub>2</sub> -ACETATO DE NORETINDRONA (µg/DÍA)		
	50 µg/día		50/140	50/250	50/400
<b>Sofocos*</b>					
Aleatorizadas	45		55	61	39
Basal	1,33 (0,08)		1,32 (0,07)	1,40 (0,09)	1,50 (0,09)
Ciclo 3	0,26 (0,07)		0,29 (0,07)	0,21 (0,05)	0,12 (0,05)
Ciclo 6	0,18 (0,06)		0,16 (0,04)	0,13 (0,06)	0,10 (0,06)
Ciclo 12	0,20 (0,08)		0,20 (0,07)	0,13 (0,08)	0,10 (0,05)
Fin de la prueba	0,17 (0,06)		0,25 (0,07)	0,16 (0,08)	0,11 (0,04)
<b>Sudación</b>					
Aleatorizadas	45		55	61	39
Basal	1,11 (0,10)		1,20 (0,10)	1,34 (0,12)	1,58 (0,11)
Ciclo 3	0,16 (0,06)		0,28 (0,07)	0,12 (0,06)	0,11 (0,04)
Ciclo 6	0,15 (0,08)		0,16 (0,05)	0,07 (0,02)	0,11 (0,05)
Ciclo 12	0,12 (0,06)		0,14 (0,07)	0,09 (0,08)	0,08 (0,03)
Fin de la prueba	0,11 (0,07)		0,25 (0,08)	0,09 (0,06)	0,10 (0,04)

Datos expresados en media ± error estándar de la media. \*Incluye mujeres con un mínimo de tres sofocos por día. E<sub>2</sub>: estradiol.

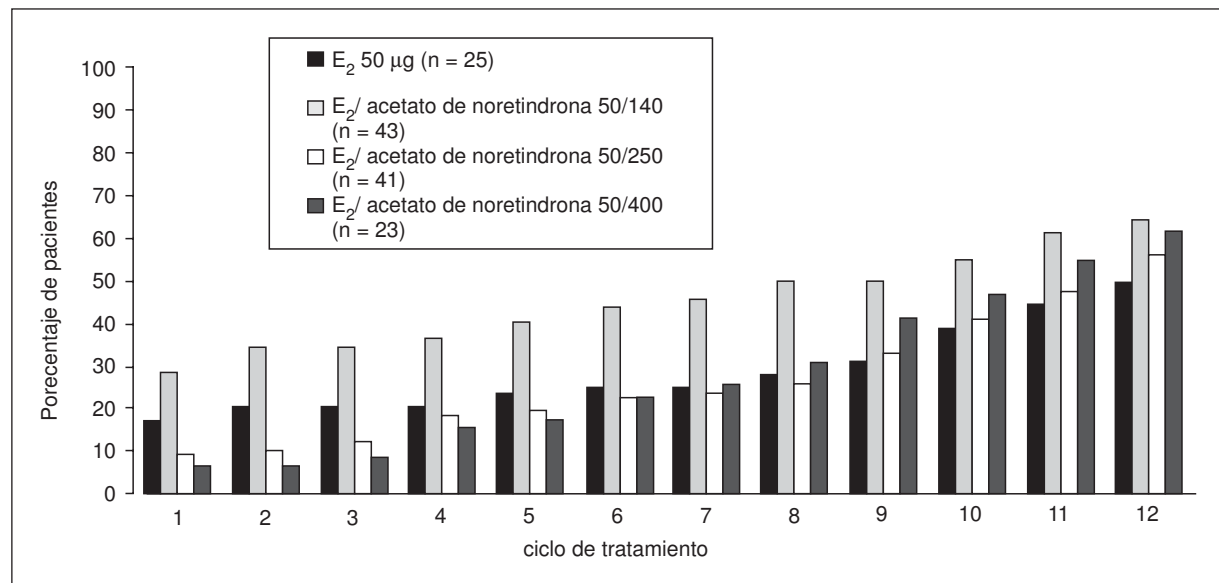


Fig. 2. Tasa acumulativa de ausencia de hemorragia por ciclo de tratamiento. Calculada como el número de mujeres con ausencia de hemorragia en cada ciclo dividido por el número de mujeres con datos en el ciclo 12.

la reducción en el número medio (fig. 3) e intensidad de los sofocos e intensidad de la sudación (tabla II), desde los valores basales al final de la prueba, fue similar y comparable en los cuatro grupos de estudio.

La adherencia del parche fue valorada como completa en el 88-92% de las mujeres para todos los parches de estradiol/acetato de noretindrona en todos los momentos. Las mujeres informaron de que sus parches nunca se cayeron o se cayeron 1-2 días en el 76-82% de los casos de los grupos estradiol/acetato de noretindrona. El eritema fue la reacción más frecuen-

te en el lugar de aplicación, citado al menos una vez por 29 mujeres<sup>18</sup> en los grupos estradiol/acetato de noretindrona combinado, y por 5 mujeres (11,11%) en el grupo de estradiol.

Existieron pocas diferencias entre los grupos de tratamiento en la incidencia de efectos adversos. Los más comunes efectos adversos fueron dolor de mamas, reacción en el lugar de aplicación, dolor de cabeza y dismenorrea (algias pélvicas) (tabla III). La incidencia de efectos adversos juzgada por los autores como relacionados con los fármacos fue similar entre

TABLA III. Incidencia de efectos adversos relacionados con la terapia

	E <sub>2</sub> -ACETATO DE NORETINDRONA (µg/DÍA)			
	E <sub>2</sub> : 50 µg/día (n = 45)	50/140 (n = 55)	50/250 (n = 61)	50/400 (n = 400)
Número con ≥ un efecto adverso	38 (84,44%)	45 (81,81%)	53 (86,88%)	33 (84,61%)
Cuerpo en conjunto	14 (31,11%)	18 (32,72%)	18 (29,50%)	12 (30,76%)
Dolor abdominal	5 (11,11%)	5 (0,09%)	5 (8,19%)	2 (5,12%)
Astenia	6 (13,33%)	4 (7,27%)	6 (9,83%)	1 (2,56%)
Dolor de espalda	3 (6,66%)	3 (5,45%)	4 (6,55%)	4 (10,25%)
Dolor de cabeza	7 (15,55%)	9 (16,36%)	7 (11,47%)	4 (10,25%)
Piel y apéndices	11 (24,44%)	20 (36,36%)	21 (34,42%)	13 (33,33%)
Reacción en el lugar de aplicación	7 (15,55%)	15 (27,27%)	16 (26,22%)	11 (28,20%)
Esfera urogenital	32 (71,11%)	32 (58,18%)	43 (70,49%)	29 (74,35%)
Dolor en mamas	16 (35,55%)	15 (27,27%)	28 (45,90%)	20 (51,28%)
Dismenorrea	9 (20,00%)	10 (18,18%)	11 (18,03%)	10 (25,64%)
Hiperplasia endometrial*	6 (13,33%)	1 (1,81%)	0	1 (2,56%)
Trastornos menstruales	5 (11,11%)	5 (9,09%)	7 (11,47%)	4 (10,25%)
Hemorragia vaginal	9 (20,00%)	2 (3,63%)	6 (9,83%)	5 (12,82%)

Datos reflejados en frecuencias absoluta y relativa. \*La hiperplasia endometrial se consideró como episodio final y no como efecto adverso. E<sub>2</sub>: estradiol.

los grupos. La incidencia de hiperplasia endometrial fue significativamente superior ( $p < 0,001$ ) en el grupo de estradiol (6 casos; 13,33%) (un caso en el grupo combinando 50/140 y un caso en el campo combinado 50/400). Hubo concordancia entre los anatomopatólogos en el 96% de los diagnósticos histológicos de los especímenes de la biopsia.

## DISCUSIÓN

La estimulación estrogénica, endógena o exógena, del endometrio puede producir hiperplasia. Cuando se dispone de estrógenos sin la acción modificadora de la progesterona, se produce la proliferación del endometrio que, a su vez, desemboca en uno de los tipos de hiperplasia. Este tejido glandular está muy vascularizado y tiene un soporte de estroma relativamente escaso. El resultado será una inestabilidad estructural y una mayor fragilidad que puede provocar un sangrado anormal<sup>9,22-29</sup>. La hiperplasia endometrial contiene un espectro de alteraciones histológicas que oscilan entre la simple exageración de la etapa proliferativa y la neoplasia intraepitelial similar al adenocarcinoma<sup>29</sup>. El riesgo de que una hiperplasia simple sin atipia progrese a carcinoma es escaso. Sin embargo, el diagnóstico microscópico de los distintos tipos de hiperplasia es subjetivo y puede diferir entre los anatomopatólogos.

Archer et al<sup>30</sup> han encontrado una incidencia de hiperplasia en las mujeres peri y posmenopáusicas sin síntomas del 5,2% y, por el contrario, un estudio de Gull et al<sup>31</sup> no encontró casos de hiperplasia en una

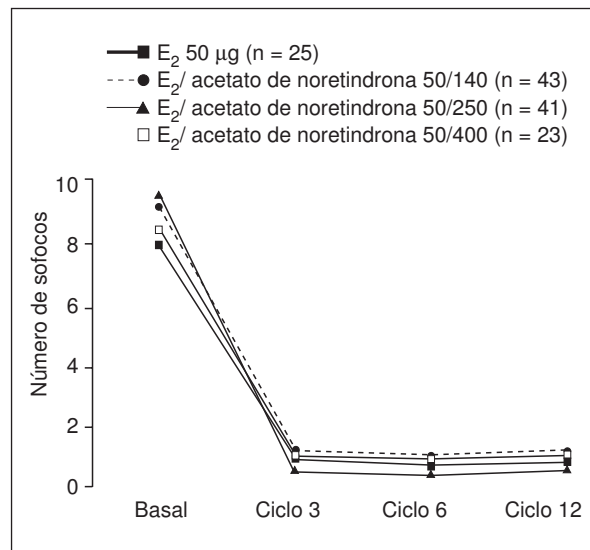


Fig. 3. Número medio de sofocos (todas ellas tenían al menos tres episodios por día en condiciones basales).

muestra representativa de mujeres posmenopáusicas examinadas mediante ecografía transvaginal y legrado. El tratamiento con estrógenos sin oposición (sin un gestágeno) se ha asociado a sangrado uterino en el 15-50% de las mujeres, según la dosis de estrógenos y la duración de la administración<sup>29,32,33</sup>. En el tratamiento estrogénico sin oposición ningún patrón de sangrado vaginal indica con fiabilidad la presencia de un endometrio normal o de una patología endometrial subyacente. La au-

**TABLA IV. Media del primer día de sangrado en 413 mujeres tras gestágenos según la histología endometrial**

HISTOLOGÍA ENDOMETRIAL	MEDIA DEL DÍA DE APARICIÓN DEL SANGRADO (DE)
Atrofia	13,9 (2,9)
Menstrual	12,7 (2,9)
Proliferativa	13,5 (3,9)
Secretoria	13,7 (3,6)
Hiperplasia compleja	13,4 (2,1)
Otra	15,0 (2,4)
No evaluable	13,3 (3,9)

Tomada de Sturdee et al<sup>35</sup>.

sencia de sangrado no garantiza un endometrio sano<sup>29</sup>. Los gestágenos pueden prevenir el desarrollo de una hiperplasia con el tratamiento estrogénico y revertir la hiperplasia una vez que se haya producido.

Un informe ya clásico, de Paterson et al<sup>33</sup>, subraya que los estrógenos sin oposición provocan una hiperplasia en más del 30% de las mujeres, reduciendo la incidencia al 3-4% al añadir gestágenos a los estrógenos 7 días al mes. La incidencia de hiperplasia disminuyó aún más, al 2%, mediante la adición de un gestágeno durante 10 días. El máximo efecto protector se consiguió con 12-13 días mensuales de exposición a gestágeno<sup>33</sup>.

Por su parte, Padwick et al<sup>34</sup> observaron que el sangrado uterino tendió a comenzar antes, de forma temprana, si los efectos de los gestágenos sobre el endometrio eran inadecuados. Encontraron que, al evaluar la historia clínica de 96 mujeres con estrógenos continuos y 12 días de tratamiento con gestágenos, el día medio de aparición del sangrado se asoció a la histopatología endometrial. En las pacientes que empezaron a sangrar entre el día 11 y el día 18 tras el inicio del suplemento gestágeno se encontró una transformación secretoria completa. Sin embargo, en este estudio no se informó de caso alguno de hiperplasia. Un estudio posterior de Sturdee et al<sup>35</sup>, sobre 413 mujeres con tratamiento secuencial estrógenos/gestágenos, se encontró hiperplasia compleja en 11 de ellas (2,66%), subrayando que el día medio de aparición del sangrado en los pacientes con hiperplasia compleja no difirió del de las mujeres con histopatología normal. No se encontró correlación entre la aparición del sangrado y la histopatología endometrial<sup>35</sup> (tabla IV). Además, las mujeres con hiperplasia no tuvieron períodos más intensos o prolongados en comparación con otras mujeres<sup>36</sup>. En un amplio estudio de Woodruff y Piccar<sup>36</sup> se notificó hiperplasia endometrial en menos del 1% de los pacientes que tomaron estrógenos conjugados y medroxiprogesterona acetato en regímenes

**TABLA V. Incidencia, duración y causas de los sofocos menopáusicos**

Porcentaje de mujeres con sofocos diarios	15-20%
Duración media de los sofocos	1-2 años
Duración media de los sofocos $\geq$ 5 años	25%
Mujeres premenopáusicas con sofocos	15-25%
Causas distintas de la menopausia	
Tensión psicósomática	
Feocromocitoma	
Tumor carcinoide	
Leucemia	
Enfermedad tiroidea	

Tomada de Speroff<sup>40</sup>.

combinados secuenciales y continuos. No se notificaron asociaciones entre patrones de sangrado e histopatología endometrial<sup>36</sup>. Un análisis de larga duración de Moyer et al<sup>37</sup>, en el que se administró 17  $\beta$ -estradiol durante 3 de 4 semanas, junto a progesterona natural oral hasta 14 días naturales, no detectó caso alguno de hiperplasia, a pesar de la escasa frecuencia observada de endometrios completamente secretorios. Al cabo de 9 días de tratamiento con progesterona se encontró una significativa reducción del número de mitosis en las glándulas. No se detectó asociación entre la morfología endometrial y los patrones de hemostasia<sup>37</sup>.

Los resultados del presente estudio, similar en planteamientos a los de Archer et al<sup>9</sup> y Kurman et al<sup>22</sup>, indican que un sistema de THS transdérmico combinado continuo, con estradiol y acetato de noretindrona (derivado gestágeno de 19-nortestosterona), reduce la incidencia de hiperplasia endometrial en comparación con el estradiol transdérmico (50  $\mu$ g/día), no existiendo diferencias clínicas en la incidencia de hiperplasia entre los tres grupos combinados de estradiol/acetato de noretindrona. Estos resultados son concordantes con informes previos, que encontraban hiperplasia endometrial reducida de un 62 a un 5% o menos, con riesgo minimizado de cáncer endometrial, con la adición de un progestágeno a un estrógeno sin oposición en las mujeres con útero intacto<sup>11</sup>. Del mismo modo, se confirman estudios que demuestran que los regímenes de THS combinada continua, con productos orales o transdérmicos, proporcionan protección endometrial similar a los regímenes secuenciales<sup>10,11,38</sup>.

En cada grupo de estudio, muchas mujeres tuvieron hemorragia irregular en algún momento, la mayoría durante ciclos iniciales y tempranos del tratamiento, la intensidad de las cuales fue baja en cada grupo, indicando que la mayor parte de los informes eran de unas pérdidas o hemorragias ligeras. El grupo estradiol/acetato de noretindrona 50/140 tuvo el mejor

**TABLA VI. Tratamiento farmacológico de los sofocos menopáusicos**

FÁRMACO	DOSIS	EFICACIA
Estrógenos		> 90%
Conjugados equinos	0,625 mg/día	
Estradiol micronizado	1 mg/día	
Sulfato de estrona	0,625-1,25 mg/día	
Estradiol transdérmico	0,5 mg/día (dos veces semana)	
Progestágenos		70%
Acetato de medroxiprogesterona	10 mg/día	
Agonistas $\alpha_2$ -adrenérgicos		40%
Clonidina	0,05-0,1 mg/12 h	
Metildopa	259 mg/8 h	20%

Tomada de Ferrer-Barriendos<sup>47</sup>.

perfil de esencia de pérdidas o sangrado durante el estudio (fig. 2). En otros trabajos sobre THS combinada continua, la ausencia de sangrado apareció aproximadamente en el 50-60% de las mujeres<sup>10</sup>. Otros investigadores citaron una ausencia de hemorragia del 40-50%, en mujeres durante la THS combinada continua, tasa similar a la de nuestro trabajo<sup>9,17,39</sup>.

Los sofocos se consideran como el hito sintomático del climaterio femenino. La mayoría de las mujeres posmenopáusicas experimentan un cierto grado de ruborización vasomotora-sofocos, episodios que se producen 1-2 años, por lo general, aunque en algunas (hasta el 25%) persisten durante más de 5 años<sup>40</sup> (tabla V). En el Massachusetts Women's Health Study, la incidencia de sofocos aumentó desde el 10% durante el período perimenopáusico hasta cerca del 50% justo después del cese de menstruación<sup>41</sup>. Aproximadamente el 75% de las mujeres de América del Norte y del norte de Europa informan haber experimentado un sofoco, frente al 25% de las japonesas<sup>42</sup>. Esto puede reflejar diferencias culturales en la expresión y articulación de este síntoma. El 15-20% de las mujeres norteamericanas informan de sofocos diarios, frente a sólo el 3% de las mujeres japonesas<sup>42</sup>. En los EE.UU. no hay diferencia de prevalencia de síntomas vasomotores en las revisiones sobre mujeres de raza negra y de raza blanca<sup>43</sup>.

En las revisiones horizontales, hasta el 40% de las mujeres premenopáusicas informan de dolencias vasomotoras<sup>44</sup>. En el seguimiento longitudinal de un gran número de mujeres norteamericanas, el 10% de las mismas experimentan sofocos antes de la menopausia, mientras que en otros estudios longitudinales hasta el 15-25% de las mujeres premenopáusicas informan de sofocos<sup>41,45</sup>. No obstante, los sofocos y la sudación pueden ser manifestaciones secundarias de ciertas enfermedades, como el feocromocitoma, los tumores carcinoides, las leucemias, los tumores pancreáticos y las dolencias tiroideas<sup>46,47</sup>, sin olvidar que el sofoco es un síntoma psicossomático relativamente

común. Así, no todos los sofocos se deben a la deficiencia de estrógenos, y las mujeres pre y perimenopáusicas se tratan a menudo e, innecesariamente, con estrógenos.

Dada la etiología de la sofocación menopáusica<sup>48</sup>, el tratamiento estrogénico sustitutivo las mejora radicalmente, ya que se sabe que los estrógenos estabilizan el centro termorregulador al mantener la actividad opiácea hipotalámica, por lo que el hipoestronismo de la menopausia causa una privación hipotalámica de opiáceos, instaurando la inestabilidad del centro termorregulador<sup>49</sup>.

El efecto y la eficacia de la aplicación de estrógenos no son inmediatos. Su acción puede no ser totalmente evidente hasta varios meses tras el inicio de la terapia. La acción enzimática sobre la función neuronal es lenta en su establecimiento y hay que tener paciencia hasta ajustar las dosis adecuadas<sup>47</sup>.

La frecuencia de los sofocos no se reduce hasta, aproximadamente, 2 semanas después de iniciado el tratamiento, y no es máxima hasta la finalización del primer mes<sup>47,49,50</sup>. La visita de ajuste de dosis se debe establecer a los tres meses, especialmente para observar los efectos de la RHS sobre la sintomatología clínica<sup>51</sup>. De igual modo, cuando se suspende la THS, el efecto supresivo sobre los sofocos persiste durante algún tiempo. Los estrógenos conjugados equinos se almacenan bien en el tejido adiposo y su acción se mantiene durante varias semanas. Sin embargo, en las pautas en que se utilizan ventanas terapéuticas (una semana cada tres sin terapia), en ocasiones los sofocos retornan en los últimos días del descanso farmacológico, por lo que la tendencia es a la administración diaria continua de estrógenos<sup>47,51</sup>.

Por otra parte, se ha establecido una relación dosis-respuesta bien contrastada para la vía transdérmica. Así, la administración de parches de 25  $\mu\text{g}/\text{día}$  de liberación de estradiol suprime los sofocos en un 40%, los parches de 50  $\mu\text{g}/\text{día}$  en un 53%, los de 100  $\mu\text{g}/\text{día}$  en un 83% y los de 200  $\mu\text{g}/\text{día}$  en un 91%<sup>47,52</sup>.



Las dosis y los fármacos utilizados en la terapia de los sofocos menopáusicos se reflejan en la tabla VI<sup>47</sup>, y como se puede observar, los gestágenos solos también son eficaces en el tratamiento de los mismos, pero en un porcentaje del 70%, algo menor que el que aportan los estrógenos (> 90%).

En nuestro estudio todos los regímenes utilizados tuvieron similares efectos beneficiosos sobre los síntomas vasomotores. Entre las mujeres con sofocos al inicio hubo una significativa reducción en el número medio e intensidad de los sofocos y en la intensidad de la sudación, en las distintas evaluaciones trimestrales. El estricto control de los síntomas vasomotores fue mantenido a lo largo de todo el estudio. El grupo de estradiol/acetato de noretindrona de dosis 50/40 µg/día fue comparable a los otros tres grupos, en la reducción de los síntomas vasomotores.

La adherencia del parche fue juzgada como excelente tanto por los investigadores como por las participantes. En aquellas mujeres en las que se desprendieron los parches esto sucedió sólo 1-2 días.

## RESUMEN

Se estudia si un sistema administración continuo de estradiol/acetato de noretindrona transdérmico reduce la incidencia de hiperplasia endometrial en mujeres postmenopáusicas en mayor medida que el estradiol (E<sub>2</sub>) transdérmico solo.

Doscientas mujeres posmenopáusicas fueron asignadas aleatoriamente a uno de cuatro tratamientos, 50 µg/día de E<sub>2</sub> transdérmico, o E<sub>2</sub>-acetato de noretindrona transdérmico, con 50 µg/día de E<sub>2</sub> y 140, 250, o 400 µg/día de acetato de noretindrona. Las visitas de seguimiento para recoger información sobre seguridad y eficacia fueron efectuadas a los 3, 6, 9 y 12 meses tras el inicio de la terapia. Las biopsias endometriales para la evaluación histológica fueron hechas con valores basales y tras la salida del estudio (acabado o supresión). La histología endometrial fue evaluada por dos anatomopatólogos independientes.

Se encontró hiperplasia en el 13,33% (6 de 45) en el grupo de E<sub>2</sub> solo frente al 1,81 (1 de 55), 0, y 2,56% (uno de 39) en los grupos E<sub>2</sub>-acetato de noretindrona 50-140, 50-250, y 50-400 µg/día, respectivamente (p < 0,001). La hemorragia uterina fue menos frecuente en el grupo E<sub>2</sub>-acetato de noretindrona 50-140 µg/día que con los otros tratamientos. El número de sofocos por día decreció a menos de uno en el final de cada tratamiento. Los parches de E<sub>2</sub>-acetato de noretindrona mostraron una tolerancia dérmica comparable a los de E<sub>2</sub> únicamente.

La administración continua transdérmica de E<sub>2</sub> combinado con acetato de noretindrona previene de forma eficaz la hiperplasia endometrial en mujeres posmenopáusicas sanas. Los sistemas de administración transdérmica combinada continua proporcionan una mayor flexibilidad en la dosificación y podrían mejorar la conveniencia y confianza en la terapia hormonal sustitutiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. *N Engl J Med* 1987; 317:1169-74.
2. Insogna K, Concata J, Henrich J. Boning up on estrogen. New options, new concerns. *JAMA* 1996;276:1430-2.
3. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Joffe M, et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-75.
4. Schairer C, Adami HO, Hoover R, Persson I. Cause-specific mortality in women receiving hormone replacement therapy. *Epidemiology* 1997;8:59-65.
5. Speroff L. Tratamiento hormonal sustitutivo postmenopáusicas: algunas preguntas frecuentes e infrecuentes. En: Whitehead M, editor. Guía del prescriptor de tratamiento hormonal sustitutivo. New York: The Parthenon Publishing Group, 1999;9:41-53.
6. Moorhead T, Hannaford P, Warskyj M. Prevalence and characteristics associated with use of hormone replacement therapy in Britain. *Br J Obstet Gynecol* 1997;104:290-7.
7. Lydakis C, Kerr H, Hutchings K. Women's awareness of, and attitudes towards, hormone replacement therapy: ethnic differences and effects of age and education. *Int J Clin Pract* 1998;52:7-12.
8. Comino Delgado R. Manejo clínico de la menopausia. En: Navarro Clemente J, Calaf Alsina J, Comino Delgado R, Ferrer Barriados J, Magnani Pérez E, Parrilla Paricio JJ, et al, editores. *El climaterio*. Barcelona: Masson, 1999; p. 227-32.
9. Archer DF, Furst K, Tipping D, Dain MP, Vandepol C. A randomized comparison of continuous combined transdermal delivery of estradiol-norethindrone acetate and estradiol alone for menopause. *Obstet Gynecol* 1999;94:498-503.
10. Udoff L, Langenberg P, Adashi EY. Combined continuous hormone replacement therapy: a critical review. *Obstet Gynecol* 1995;86:306-16.
11. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Triad. *JAMA* 1996;275:370-5.
12. Collaborative group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52, 705 women with breast cancer and 108, 411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
13. Vihtamäki T, Savilahti R, Tuimala R. Why do postmenopausal women discontinue replacement therapy? *Maturitas* 1999;33:99-105.
14. Ferrer J. Estrategias de intervención del ginecólogo frente al abandono del tratamiento. *Boletín Informativo AEEM* 2001;3:13-6.

15. Whitehead MI, Fraser D, Schekel L, Crook D, Stevenson JC. Transdermal administration of estrogen/progestagen hormone replacement therapy. *Lancet* 1990;335:310-2.
16. Barentosen R, Groeneveld F, Bareman FP, Hoes AW, Dokter HJ, Drogendjik AC. Women's opinion on withdrawal bleeding with hormone replacement therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993;51:203-7.
17. Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994;330:1062-71.
18. Eiken P, Kolthoff N. Compliance with long-term oral hormonal replacement therapy. *Maturitas* 1995;22:97-103.
19. Ellerington MC, Whitcroft SJ, Whitehead MI. HRT: development in therapy. *Br Med Bull* 1991;48:401-25.
20. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF, Lees B, Whitehead MI. Oral versus transdermal hormone replacement therapy. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993;38(Suppl 1):30-5.
21. Symons J, Kempfert N, Speroff L, for the Fem HRT Study Investigators. Vaginal bleeding in Postmenopausal women taking low-dose norethindrone acetate and ethinyl estradiol combinations. *Obstet Gynecol* 2000;96:366-72.
22. Kurman RJ, Félix JC, Archer DF, Nanavati N, Arce JC, Moyer DL. Norethindrone acetate and Estradiol-Induced endometrial hyperplasia. *Obstet Gynecol* 2000;96:373-9.
23. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1213-23.
24. Kurman RJ, Norris HJ. Endometrial hyperplasia and related cellular changes. In: Kurman RJ, editor. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1994; p. 411-37.
25. Archer DF, Dorin MH, Heime W, Nanavati N, Arce JC. Uterine bleeding in postmenopausal women on continuous therapy with estradiol and norethindrone acetate. *Obstet Gynecol* 1999;94:323-9.
26. Kurman RJ, Kaminski PF, Norris HJ. The behaviour of endometrial hyperplasia. A long term study of «untreated» hyperplasia in 170 patients. *Cancer* 1985;56:403-12.
27. Ferenczy A, Gelfand M. The biological significance of cytological atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:126-31.
28. Ettinger B, Baiton L, Upmalis DH, Citron JT, Van Gessel A. Comparison of endometrial growth produced by unopposed conjugated estrogens or by micronized estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:112-7.
29. Mattson LA, Granberg S, Risberg B. Tratamiento hormonal sustitutivo, enfermedad intrauterina y sangrado irregular. En: Whitehead M, editor. *Guía del prescriptor del tratamiento hormonal sustitutivo*. New York, London: The Parthenon Publishing Group, 1999; p. 57-65.
30. Archer DF, McIntyre-Seltman K, Wilborn WW Jr. Endometrial morphology in asymptomatic postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:317-22.
31. Gull B, Karlsson B, Milson I, Wikland M, Granberg S. Transvaginal sonography of the endometrium in a representative sample of postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;7:1-6.
32. Whitehead M. The effect of estrogens and progestogens on the postmenopausal endometrium. *Maturitas* 1978;1:87-98.
33. Paterson MEL, Wade-Evans T, Sturdee DW, Thom MH, Studd JWW. Endometrial disease after treatment with estrogens and progestogens in the climacteric. *Br Med J* 1980;280:822-4.
34. Padwick ML, Pryse-Davies J, Whitehead M. A simple method for determining the optimal dosage of progestin in postmenopausal women receiving estrogens. *N Engl J Med* 1986;315:930-4.
35. Sturdee DW, Barlow DH, Ulrick LG, Wells M, Gydesen H, Campbell M, et al. Is the timing of withdrawal bleeding a guide to endometrial safety during sequential estrogen-progestagen replacement therapy? *Lancet* 1994;343:979-82.
36. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am Obstet Gynecol* 1994;170:1213-23.
37. Moyer DL, De Lignieres B, Driguez P, Pez JP. Prevention of endometrial hyperplasia by progesterone during long-term estradiol replacement: influence of bleeding pattern and secretory changes. *Fertil Steril* 1993;59:992-7.
38. Lindgren R, Risberg B, Hammar M, Berg G, Pryse-Davies J. Endometrial effects of transdermal estradiol/norethisterone. *Maturitas* 1992;15:71-8.
39. Archer D, Pickar J, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimens of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. *Menopause Study Group. Obstet Gynecol* 1994;83:686-92.
40. Speroff L. Tratamiento hormonal sustitutivo postmenopáusic: algunas preguntas frecuentes e infrecuentes. En: Whitehead M, editor. *Guía del prescriptor del tratamiento hormonal sustitutivo*. New York, London: The Parthenon Publishing Group, 1999; p. 41-53.
41. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992;14:103-15.
42. Lock M. Menopause in cultural context. *Exp Gerontol* 1994;29:307-17.
43. Schwingl PJ, Hulka BS, Harlow SD. Risk factors for menopausal hot flushers. *Obstet Gynecol* 1994;84:29-34.
44. Oldenhave A, Jaszmann LJB, Haspels AA, Everaerd WTAM. Impact of climacteric on well-being. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:772-80.
45. Hunter M. The Shout-Eas England longitudinal study of the climacteric and postmenopause. *Maturitas* 1992;14:117-26.
46. Wilkin JR. Flushing reactions: consequences and mechanisms. *Ann Intern Med* 1981;95:468-76.
47. Ferrer Barriendos J. Respuesta clínica: síndrome vasomotor y psiconeurobiológico. En: Navarro Clemente J, Calaf Alsina J, Comino Delgado R, Ferrer Barriendos J, Magnani Pérez E, Parrilla Paricio JJ, et al, editores. *El climaterio*. Barcelona: Masson, 1999;145: p. 55.
48. Magnani Pérez E, Sánchez-Arcilla, Conejo JJ, Ferrer Barriendos J. La menopausia. Síndrome clínico. En: Navarro Clemente J, Calaf Alsina J, Comino Delgado R, Ferrer Barriendos J, Magnani Pérez E, Parrilla Paricio JJ, et al, editores. *El climaterio*. Barcelona: Masson 1999; p. 23-33.
49. D'Amico JF, Greendate GA, Lu JK, Judd HL. Induction of hypothalamic opioid activity with transdermal estradiol administration in post menopausal women. *Fertil Steril* 1991;55:754-9.
50. Hass S, Walsh B, Evans S. The effect of transdermal estradiol on hormone and metabolic dynamics over a six-week period. *Obstet Gynecol* 1988;71:671-5.
51. Ferrer Barriendos J. Controles previos y durante la terapia hormonal sustitutiva. En: Navarro Clemente J, Calaf Alsina J, Comino Delgado R, Ferrer Barriendos J, Magnani Pérez E, Parrilla Paricio JJ, et al, editores. *El climaterio*. Barcelona: Masson, 1999; p. 215-26.
52. Steingold KA, Laufer L, Chetkowski RJ. Treatment of hot flashes with transdermal estradiol. *J Clin Endocrinol/Metab* 1985;61:727-32.