

TH con hormonas bioidénticas

Caso 1

Una mujer de 60 años se presenta para una segunda opinión sobre su terapia hormonal (TH) actual.

La paciente tuvo una menopausia natural a la edad de 50 años que estaba asociada con síntomas vasomotores, trastornos del sueño y del estado de ánimo. Por consejo de amigos, ella estableció medicación con un bioidéntico clínico de TH y se inició en un compuesto de terapia de pellets de estrógeno-testosterona, con mejoría en sus síntomas. Ella continuó recibiendo pellets cada 6 meses por los últimos 10 años. Hace cuatro semanas, tenía 2 días de sangrado vaginal, con una ecografía mostrando un endometrio heterogéneo de 15 mm de grosor. Le gustaría una segunda opinión sobre su sangrado y sus resultados de ultrasonido y orientación acerca *si continuar* con el régimen actual de pellets TH o cambiar a un nuevo régimen, o dejar la TH por completo.

Comentario

Aquí hay varias preocupaciones en este caso. Esta es una mujer de 60 años en terapia de pellets bioidénticos durante 10 años que presenta sangrado posmenopáusico y un endometrio engrosado de 15 mm en el ultrasonido de pelvis.

Es importante primero evaluar e identificar la etiología de su sangrado. Noventa por ciento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de endometrio presentan un sangrado anormal como su primer y único signo.¹

La ecografía transvaginal fue apropiada como evaluación de su sangrado. En el endometrio se encontró que el eco era mayor de 4 mm y múltiples ensayos multicéntricos han encontrado que una eco endometrial de 4 mm o menos tiene un 99% de valor predictivo negativo para patología del endometrio como la hiperplasia o el cáncer.^{2,3} Sin embargo, un endometrio superior a 4 mm requiere una evaluación adicional.

Esta mujer tiene sangrado posmenopáusico y un revestimiento endometrial de 15 mm, que no es diagnóstico para cualquier patología endometrial específica y por lo tanto requiere una evaluación histológica.

De acuerdo con las directrices del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos, en un paciente ambulatorio un muestreo endometrial inicial «ciego» con un dispositivo desechable tal como una “pipelle” es una buena opción para una evaluación histológica.^{4,5} Si un muestreo ciego no es adecuado para establecer un diagnóstico o hay un sangrado vaginal persistente, se necesita evaluación adicional, y un histerosonograma salino o histeroscopia de oficina está justificado.

Los pellets bioidénticos son compuestos preparados de hormonas, estradiol y testosterona en este caso, que se insertan subdérmicamente cada 6 a 9 meses. Su terapia de pellet carecía de la hormona progesterona. Esta hormona es importante para la seguridad del endometrio en una mujer con útero, y la falta de ello puede haber contribuido al engrosamiento del endometrio.

Los pellets hormonales no están probados y no son monitoreados para pureza o eficacia. Carecen de reglamento gubernamental de seguridad y control de calidad y no incluyen etiquetado para riesgos.

Un compuesto de TH bioidéntico solo debe ser considerado por razones como una alergia a un ingrediente de TH comercialmente disponible o para preparaciones o dosis que actualmente no están disponibles en una formulación aprobada por la FDA.⁶

Por último, en la paciente no hay documentados síntomas vasomotores o urogenitales molestos o pérdida ósea. Eso justificaría la continuación de TH.

La relación beneficio/riesgo a largo plazo de enfermedad coronaria, ictus, tromboembolismo

venoso, demencia y cáncer de mama debe ser discutida con esta paciente, y la toma de decisiones debe ser compartida.

Si ella desea permanecer en TH más allá de 10 años, debe haber consideración de cambiar a una dosis baja aprobada por la FDA de TH combinada con reevaluación periódica de sus beneficios y riesgos.

Referencias

1. Goldstein RB, Bree RI, Benson CB, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding; Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *J Ultrasound Med.* 2001; 20(10):1025-36.
2. Wong AS, Lao TT, Cheung CW, et al. Reappraisal of endometrial thickness for the detection of endometrial cancer in postmenopausal bleeding: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2016;123(3):439-46.
3. Karlsson B, Granberg S, Wikland M, et al. Transvaginal ultrasonography of the endometrium in women with postmenopausal bleeding—a Nordic multicenter study. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(5):1488-94.
4. Practice Bulletin No. 149: Endometrial Cancer. *Obstet Gynecol.* 2015;125(4):1006-26.
5. ACOG Committee Opinion No. 734: the role of transvaginal ultrasonography in evaluating the endometrium of women with postmenopausal bleeding. *Obstet Gynecol.* 2018;131(5):e124-e129.
6. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017;24(7):728-53.

Barbara A Soltes, MD, NCMP
Medical Director, Rush Midlife Center
Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology Rush University Medical Center
Chicago, Illinois

Declaración

La Dra. Soltes no reporta relaciones financieras relevantes.

Caso 2

La Sra. G es una mujer de 58 años que está siendo referida para la evaluación del sangrado posmenopáusico. Ella ha sido vista fuera de la clínica, donde recibía un 20% de descuento de sus pellets de hormonas si eran insertados una semana antes de su fecha de vencimiento de 3 meses.

Ella ha estado usando pellets de hormonas por 2 años y ha recibido un total de 9 pellets de estrógeno y testosterona. Ella niega el uso de la progesterona. ¿Cómo la aconsejarías tú sobre los riesgos de usar los pellets de hormona?

Comentario

Los pellets de hormonas (también denominados implantes de hormonas) son un medio de administrar las hormonas estrógeno y testosterona y son populares entre las mujeres que buscan un compuesto de terapia de hormonas bio idénticas en pellet de TH.

Se promociona comercialmente para el tratamiento de fogajes, sudores nocturnos, trastornos del sueño, baja energía, fatiga, mal humor, bajo deseo sexual, y para equilibrar u optimizar hormonas y mucho más.

Los pellet de TH también se promocionan como opción para mejorar el cumplimiento al aliviar la necesidad de recordar tomar pastillas o aplicar parches. Por estas razones, los pellet de TH tienen un atractivo muy alto entre las mujeres.

Durante los últimos 2 años, la sra. G ha recibido múltiples implantes que contienen pellets de estrógeno y testosterona. Si ella ha estado aprovechando el 20% de descuento para una anterior inserción de pellets, probablemente ha experimentado niveles significativamente más altos de estrógeno y testosterona debido a los principios de exposición hormonal acumulada.

Debido a la falta de administración concurrente de progesterona, ella ha experimentado excesiva estimulación estrogénica sin oposición del endometrio uterino, lo que resulta en sangrado posmenopáusico.

La sra. G necesita atención inmediata para la evaluación del sangrado posmenopáusico con

muestreo endometrial y otras pruebas necesarias. Si su evaluación es negativa para patología endometrial premaligna o maligna y desea continuar con TH, ella necesita asesoramiento sobre las opciones actuales de hormonas bioidénticas aprobadas por la FDA. Ella necesita ser consciente de las preocupaciones potenciales con el uso de los pellets de hormona, incluyendo la falta de aprobación de la FDA para su uso, así como la escasez de datos de seguridad a largo plazo con respecto al uso de testosterona en la mujer.

Los pellets generalmente se insertan en una paciente ambulatoria, en la cual la hormona va en un implante del tamaño de un grano de arroz que se coloca por vía subcutánea utilizando una pequeña incisión sobre la parte superior de la nalga o el inferior del abdomen.¹ La dosis de estradiol en el pellet varía entre 25 y 100 mg, y la dosis de testosterona en el pellet de testosterona es generalmente entre 50 y 100 mg para mujeres. Los implantes repetidos se colocan en intervalos de 3 a 6 meses.

Muchas prácticas recomiendan progestágenos orales cíclicos o continuos para la protección del endometrio, aunque esto no puede ser universalmente prescrito, como se ve en la situación de la sra. G.

En contraste con la terapia de estrógeno oral, se ha informado en cuanto al estradiol que los pellets tienen efectos favorables sobre los triglicéridos y la síntesis de proteína de la coagulación y para mantener un mayor relación estradiol-estrón debido a que evita el primer paso del metabolismo hepático.

El pellet TH había ganado popularidad en un momento cuando la FDA aprobó opciones bioidénticas no orales que no estaban disponibles.

Desde el principio, se observó que el estradiol en pellets de 50 mg o más dio como resultado una rápida elevación en los niveles séricos de estradiol. Los niveles se mantuvieron suprafisiológicos durante varios meses después.²

En un estudio, después de una sola inserción de pellets de 50 mg de estradiol, se reportaron a los 6 meses niveles persistentemente elevados de estradiol (promedio, 145 pg/mL); acumulativamente niveles más altos de estradiol (pro-

medio, 190 pg / ml) se notaron a los 6 meses si las pacientes habían recibido pellets múltiples

Con un implante de testosterona de 100 mg, un estudio mostró una variabilidad interindividual significativa.

El nivel medio de testosterona basal para 12 mujeres posmenopáusicas fue de 23,9 ng/dL $\pm$ 20,1 ng/dL. A las 4 semanas después de la inserción de pellets de testosterona, el nivel aumentó a 190,8 ng/dL $\pm$ 80 ng/dL. A las 16 semanas, el nivel medio de testosterona todavía estaba elevado por encima de la línea de base a 74,9 ng/dL $\pm$ 31,2 ng/dL.⁴

Las preocupaciones con el uso de los pellets de estrógenos y de testosterona giran en torno a la escasez de la literatura sobre los efectos a largo plazo de exposición a la mama y otros órganos para niveles sostenidos y altos de hormonas.

también se ha informado en estudios clínicos que en el corto plazo la terapia de pellets de estrógeno y de testosterona puede causar molestias en los senos, aumento del vello facial, acné y estimulación endometrial.

En un estudio de cohorte retrospectivo de 337 mujeres posmenopáusicas, los investigadores informaron una incidencia seis veces mayor de eventos adversos con terapia de pellets con estrógeno y testosterona (n = 183) comparada con terapia bioidéntica aprobada por la FDA.

El sangrado uterino anormal fue mucho más común en el grupo de TH de pellets comparado con el grupo de TH aprobado por la FDA (odds ratio [OR], 5,46; intervalo de confianza del 95% [IC], 2,49-11,98).

A pesar del uso de progestágenos en ambos grupos, las mujeres en el grupo de pellets de TH eran más propensas a someterse a una histerectomía después de iniciar el tratamiento (OR, 3,20; IC 95%, 1,26-8,15). Los investigadores concluyeron que los datos de seguridad en pellets no están claros, y actualmente no hay procedimientos de monitoreo de seguridad estandarizados para pellet de TH.

Una revisión retrospectiva de 258 mujeres posmenopáusicas que usan implantes combinados de estrógeno más testosterona durante 2

años encontró engrosamiento endometrial en 44 pacientes, con lesiones polipoideas en histeroscopia en 61% de los casos.⁶

Las mujeres también necesitan estar conscientes del potencial por dependencia y retirada a veces visto con la terapia de pellets a base de estrógeno. Algunas mujeres que han experimentado niveles de estradiol persistentemente elevados durante mucho tiempo notan este fenómeno.

Estas mujeres pueden reportar síntomas de «baja de estrógeno», con cambios de humor o fatiga, con una ligera disminución de su estradiol en suero, incluso aunque sus niveles reales de estradiol en suero están todavía en el rango suprafisiológico. Si estas mujeres obtienen su próximo implante de hormona antes, para solucionar el problema, pueden estar en riesgo de exposición excesiva al estrógeno acumulativo y sus riesgos asociados.

Al aconsejar a las mujeres sobre cualquier tipo de TH, los proveedores deben discutir la eficacia y seguridad del tratamiento; discutir la disponibilidad, las alternativas y sus respectivos pros y contras, y ayudar a las pacientes a elegir una opción que ha sido investigada a fondo y para que los beneficios superen los riesgos potenciales.

Al aconsejar a la sra. G sobre pellet de TH, se informaría de la opción de usar un TH bioidéntico aprobado por la FDA como alternativa a la terapia de pellets. Me gustaría recomendar el uso de una formulación de estrógeno que no conduzca a un aumento prolongado de niveles hormonales y que sea rápidamente reversible.

También la alentaría a usar un progestágeno al mismo tiempo que el estrógeno para evitar la estimulación endometrial relacionada con uso de estrógenos sin oposición. Yo revisaría con ella las incógnitas en torno al uso de testosterona a largo plazo en mujeres, especialmente con respecto al riesgo de cáncer de mama.

Finalmente, la alentaría a hacer un seguimiento con su proveedor de salud de menopausia regularmente para una evaluación periódica de la necesidad continua y la seguridad de la terapia hormonal.

Referencias

1. Studd JW, Smith RN. Oestradiol and testosterone implants. *Baillieres Clin Endocrinol Metab.* 1993;7(1):203-23.
2. Burger HG, Hailes J, Menelaus M, Nelson J, Hudson B, Balazs N. The management of persistent menopausal symptoms with oestradiol-testosterone implants: clinical, lipid and hormonal results. *Maturitas.* 1984;6(4):351-8.
3. Cardozo L, Gibb DM, Tuck SM, Thom MH, Studd JW, Cooper DJ. The effects of subcutaneous hormone implants during the climacteric. *Maturitas.* 1984;5(3): 177-84.
4. Glaser R, Kalantaridou S, Dimitrakakis C. Testosterone implants in women: pharmacological dosing for a physiologic effect. *Maturitas.* 2013;74(2):179-84.
5. Jiang X, Schnatz PF, Matson KA, et al. Pellet vs. FDA approved hormone therapy in postmenopausal women: preliminary safety findings from a retrospective cohort study [abstract]. *Menopause.* 2017;24(12):1453. Abstract P-50.
6. Filho AM, Barbosa IC, Maia H Jr, Genes CC, Coutinho EM. Effects of subdermal implants of estradiol and testosterone on the endometrium of postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(9):511-17.
7. O'Leary A, Bowen-Simpkins P, Tejura H, Rajesh U. Are high levels of estradiol after implants associated with features of dependence? *Br J Obstet Gynecol.* 1999;106(9): 960-3.

Richa Sood, MD MS, FACP, NCMP
Associate Professor of Medicine in General Internal Medicine/
Women's Health Mayo Clinic
Rochester, Minnesota

Declaración

El Dr. Sood no reporta relaciones comerciales relevantes.