

RONFASE
17β-ESTRADIOL
Comprimidos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido de RONFASE 2 mg contiene:

17β-ESTRADIOL (como valerato): 2 mg

Excipientes: Lactosa, Avicel, Almidón de maíz, Methocel, Estearato de Magnesio.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Hormonoterapia de reemplazo estrogénico.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

RONFASE (Estradiol comprimidos) está indicado en el:

1. Tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a severos asociados con la menopausia. No hay evidencia suficiente que indique que los estrógenos son efectivos para los síntomas nerviosos o para la depresión que pueden ocurrir durante la menopausia y no deben ser utilizados para el tratamiento de estas alteraciones.
2. Tratamiento de la atrofia vulvar y vaginal.
3. Tratamiento del hipuestrogenismo debido a hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria.
4. Tratamiento del carcinoma de próstata andrógeno-dependiente avanzado (solamente tratamiento paliativo).
5. Prevención de la osteoporosis.

En las mujeres con útero se debe adicionar un progestágeno adecuado (por ej. progesterona micronizada) durante 10 – 14 días por mes (terapia combinada secuencial) o con cada uno de los comprimidos de RONFASE durante todo el mes (terapia combinada continua) a fin de evitar la hiperplasia de endometrio.

Ya que la administración de estrógenos está asociada a riesgos, la selección de los pacientes idealmente debe estar basada en la identificación prospectiva de los factores de riesgo para desarrollar osteoporosis. Lamentablemente, no hay certeza sobre la forma de identificar a aquellas mujeres que desarrollarán fracturas de origen osteoporótico. La mayoría de los estudios prospectivos de eficacia para esta indicación han sido llevados a cabo en mujeres menopáusicas blancas, sin estratificación de otros factores de riesgo, y con tendencia a mostrar un efecto universalmente saludable sobre los huesos. Por lo tanto, la selección de pacientes debe estar individualizada basándose en el balance de los riesgos y beneficios.

Existe una relación riesgo/beneficio más favorable en aquellas mujeres histerectomizadas, debido a que no presentan riesgo de cáncer de endometrio

La terapia de reemplazo estrogénica reduce la reabsorción ósea y retarda o detiene la pérdida de hueso postmenopáusica. Estudios de control de casos han mostrado una reducción de aproximadamente el 60% en fracturas de cadera y muñeca en mujeres cuyo reemplazo estrogénico comenzó dentro de los primeros años de la menopausia. Algunos estudios también sugieren que los estrógenos reducen la tasa de fracturas vertebrales. Aún cuando se iniciaran tarde, después de 6 años de la menopausia, los estrógenos pueden prevenir una mayor pérdida de masa ósea por tanto tiempo como el tratamiento sea continuado. Los resultados de un estudio de dos años, randomizado, doble ciego, placebo controlado, de rango de dosis han demostrado que el tratamiento con 0,5 mg/día de estradiol durante 23 días (correspondientes a un ciclo de 28 días) previene la pérdida de masa ósea vertebral en mujeres postmenopáusicas. Cuando la terapia estrogénica es discontinuada, la masa ósea declina a una tasa comparable a la del período inmediatamente posterior a la postmenopausia. No hay evidencia que el reemplazo estrogénico restaure los niveles de masa ósea de la premenopausia.

Al alcanzar la madurez esquelética hay diferencias sexuales y raciales tanto en la cantidad total de hueso presente como en su densidad, a favor de los hombres y de la raza negra. Así, las mujeres tienen un riesgo más alto que los hombres debido a que comienzan con menor masa ósea y, por varios años después de la menopausia natural o inducida, la declinación de la tasa de masa ósea se acelera. Las mujeres blancas y las asiáticas tienen riesgo más alto que las mujeres negras.

La menopausia temprana es uno de los predictores más fuertes para el desarrollo de la osteoporosis. Además, otros factores que afectan el esqueleto y que están asociados con osteoporosis incluyen factores genéticos (constitución pequeña, historia familiar), factores endócrinos (nuliparidad, tirotoxicosis, hiperparatiroidismo, síndrome de Cushing, hiperprolactinemia, diabetes tipo I), estilo de vida (fumar cigarrillos, abuso de alcohol, hábitos sedentarios) y nutrición (peso corporal por debajo del valor promedio, aporte de calcio dietario).

Las principales instancias de prevención y manejo de la osteoporosis son los estrógenos, una adecuada administración de calcio proveniente de la dieta a lo largo de la vida y el ejercicio. La mujer postmenopáusica absorbe menos eficientemente el calcio dietario que la mujer premenopáusica y requiere un promedio de 1.500 mg / día de calcio elemental para permanecer en un balance neutro de calcio. La mujer premenopáusica requiere cerca de 1.000 mg / día en comparación al promedio del aporte diario de calcio proveniente de la ingesta que, en los Estados Unidos de Norteamérica es de 400 a 600 mg/día. Por lo tanto, cuando no esté contraindicado, el suplemento cálcico puede ser útil.

Los ejercicios para el control del peso y la nutrición pueden ser de importancia junto a la prevención y el manejo de la osteoporosis. La inmovilización y el reposo prolongado en cama producen una rápida pérdida de masa ósea, mientras que se ha demostrado que los ejercicios para el control del peso reducen la pérdida de hueso y aumentan la masa ósea. No se ha establecido el tipo óptimo y la cantidad de actividad física que podría prevenir la osteoporosis; sin embargo, en dos estudios se vio que una hora de caminata y ejercicios dos o tres veces por semana aumentan significativamente la masa ósea de la columna lumbar.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Los estrógenos actúan mediante la regulación de la transcripción de un número limitado de genes. Los estrógenos difunden a través de las membranas celulares, se distribuyen en la célula, y se unen y activan el receptor estrogénico nuclear, una proteína ligada al ADN que se encuentra en los tejidos que responden a los estrógenos. El receptor estrogénico activado se une a secuencias específicas de ADN, o elementos de respuesta hormonal, que aumentan la transcripción de genes adyacentes y conducen a los efectos observados. Los receptores estrogénicos han sido identificados en tejidos del tracto genital, mama, hipófisis, hipotálamo, hígado, y huesos en la mujer.

Los estrógenos son importantes en el desarrollo y mantenimiento del sistema reproductor de la mujer y los caracteres sexuales secundarios. Mediante una acción directa, provocan el crecimiento del útero, trompas de Falopio, y la vagina. Con otras hormonas, tales como las hipofisarias y la progesterona, son la causa del agrandamiento de las mamas, promoviendo el crecimiento ductal, el desarrollo del estroma, y el aumento de grasa. Los estrógenos están intrínsecamente involucrados con otras hormonas, especialmente la progesterona, en el proceso del ciclo menstrual ovulatorio y embarazo, y afectan la liberación de gonadotrofinas hipofisarias. También, contribuyen a la formación del esqueleto, al mantenimiento del tono y elasticidad de estructuras urogenitales, a los cambios en las epífisis de los huesos largos que permiten el crecimiento en la pubertad y su terminación, y pigmentación de pezones y genitales.

Los estrógenos se encuentran naturalmente en varias formas. La fuente primaria de estrógenos en los ciclos normales de la mujer adulta es el folículo ovárico, el cual secreta de 70 a 500 microgramos de estradiol por día, dependiendo de la fase del ciclo menstrual. Este es convertido principalmente en estrona, que circula aproximadamente en igual proporción al estradiol, y una pequeña cantidad de estriol. Después de la menopausia, la mayoría del estrógeno endógeno es producido por conversión de androstenediona, secretada por la corteza adrenal, a estrona por los tejidos periféricos. Así, la estrona, especialmente en su forma de éster sulfato, se convierte en el estrógeno circulante más abundante en la mujer postmenopáusica. Aunque los estrógenos circulantes existen en un

equilibrio dinámico, producto de conversiones metabólicas, el estradiol es el principal estrógeno intracelular humano y es sustancialmente más potente que la estrona o estriol a nivel del receptor.

Propiedades farmacocinéticas

En general, el estradiol y otros estrógenos son rápidamente absorbidos en el tracto gastrointestinal y a través de la piel o membranas mucosas. Sin embargo, los estrógenos naturales no conjugados, como el estradiol sufren un primer paso metabólico extenso en el tracto gastrointestinal y el hígado después de la administración oral. El estradiol es metabolizado en parte a estrógenos menos activos tales como estriol y estrona. Los estrógenos sintéticos producidos por alquilación en la posición del C17, tal como el etinilestradiol, son más lentamente metabolizados y son, por lo tanto, oralmente activos. Los estrógenos conjugados, que son esencialmente metabolitos estrogénicos, son también oralmente activos ya que son hidrolizados por enzimas en el tracto gastrointestinal más bajo permitiendo la absorción del estrógeno activo. La administración vaginal, transdérmica, intranasal o parenteral de estrógenos también evita el primer paso del metabolismo hepático. Se reportó que las concentraciones plasmáticas de estradiol alcanzaron un pico 1,5 a 2 horas después de la administración oral y nuevamente alrededor de 8 horas debido a la recirculación enterohepática. Los ésteres de estradiol son rápidamente hidrolizados a estradiol libre cuando se administra por boca. Después de la administración intramuscular de los ésteres, la absorción es prolongada.

Los estrógenos se hallan ampliamente unidos a las proteínas plasmáticas. Los estrógenos naturales tales como estradiol se encuentran fundamentalmente unidos a las globulinas de unión a hormonas sexuales. A la inversa, el etinilestradiol se encuentra mayormente unido a la albúmina.

Los estrógenos son metabolizados en el hígado. Se forma una variedad de conjugados sulfatados y glucurónicos, que son excretados en la orina y en la bilis. Los que son excretados por la bilis sufren recirculación enterohepática o son excretados por las heces.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

1. **Para el tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos y atrofia vulvar y vaginal asociada con la menopausia, se debería seleccionar la dosis más baja y aquel régimen que controlara los síntomas, mientras que la medicación debería administrarse durante el menor tiempo posible.**

Los intentos de discontinuar o disminuir gradualmente la medicación se deben realizar a intervalos de 3 a 6 meses.

El rango de dosis habitual inicial de 1 a 2 mg por día de estradiol debe ser ajustado como sea necesario para controlar los síntomas presentes. La dosis mínima efectiva para terapia de mantenimiento debe ser determinada por titulación. La administración de la droga debe ser cíclica (por ejemplo, 3 semanas con droga y 1 semana de descanso).

2. **Para el tratamiento del hipostrogenismo femenino debido a hipogonadismo, castración o insuficiencia ovárica primaria.**

Generalmente, se inicia el tratamiento con una dosis de 1 a 2 mg por día de estradiol, la que deberá ser ajustada, según necesidad, para controlar los síntomas presentes; la dosis mínima efectiva para la terapia de mantenimiento se debe determinar por titulación.

3. **Para el tratamiento paliativo del carcinoma de próstata andrógeno dependiente avanzado.**

La dosis sugerida es de 1 a 2 mg tres veces por día. La efectividad de la terapia puede ser evaluada por determinaciones de fosfatasa como así también por la mejoría sintomática del paciente.

4. **Para la prevención de la osteoporosis.**

La terapia con RONFASE (Estradiol Comprimidos) para la prevención de la pérdida de la masa ósea en la postmenopausia debe ser iniciada lo antes posible después de la menopausia. Se debe administrar una dosis diaria de 0,5 mg de RONFASE en forma de ciclos (por ejemplo, 23 días con droga y 5 días sin medicación). La dosis debe ser ajustada si es necesario para controlar los síntomas concurrentes de la menopausia.

La discontinuación de la terapia de reemplazo con estrógenos puede restablecer la tasa natural de pérdida ósea.

CONTRAINDICACIONES

Los estrógenos no deben utilizarse en individuos con cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Embarazo conocido o sospecha de embarazo (ver ADVERTENCIAS). Los estrógenos pueden causar daño fetal cuando son administrados a una mujer embarazada.
2. Sangrado genital anormal no diagnosticado.
3. Cáncer de mama conocido o sospecha de cáncer de mama.
4. Neoplasia conocida o sospecha de neoplasia estrógeno dependiente.
5. Tromboflebitis activa o trastornos tromboembólicos.
6. Trastornos trombofílicos conocidos (por ejemplo, deficiencia de antitrombina, proteína C y proteína S).
7. Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática siempre que las pruebas de función hepática no hayan regresado a la normalidad.

ADVERTENCIAS

SE HA REPORTADO QUE LOS ESTROGENOS AUMENTAN EL RIESGO DE CARCINOMA DE ENDOMETRIO EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS.

Es importante hacer una vigilancia clínica estricta de todas las mujeres que reciben estrógenos. Se deben tomar medidas de diagnóstico adecuadas, incluida la toma de muestra endometrial cuando esté indicada, para descartar malignidad en todos los casos de sangrado vaginal anormal recurrente o persistente no diagnosticado. No hay evidencia de que los estrógenos “naturales” sean más o menos riesgosos que los estrógenos “sintéticos” a dosis equivalentes.

LOS ESTROGENOS NO DEBEN SER UTILIZADOS DURANTE EL EMBARAZO.

No hay indicación para la terapia estrogénica durante el embarazo o durante el período de postparto inmediato. Los estrógenos no son efectivos para la prevención o el tratamiento de la amenaza de aborto. Tampoco están indicados para la prevención del infarto mamario postparto.

La terapia estrogénica durante el embarazo está asociada con un riesgo aumentado de defectos congénitos en los órganos reproductores del feto, y posiblemente otros defectos de nacimiento. Los estudios de mujeres que recibieron dietilestilbestrol (DES) durante el embarazo han mostrado que la progenie femenina tiene un riesgo aumentado de adenosis vaginal, displasia de células escamosas del cuello uterino, y cáncer vaginal de células claras en edades más avanzadas; la progenie masculina tiene un riesgo incrementado de presentar anormalidades urogenitales y la posibilidad de padecer cáncer testicular en edades más avanzadas. La Fuerza de Tareas de los Estados Unidos de DES de 1985 concluyó que el uso de DES durante el embarazo está asociado con un subsiguiente aumento del riesgo de cáncer de mama en las madres, a pesar de que la relación causal no está probada y el nivel del aumento de riesgo observado es similar a aquel debido a otros factores de riesgo para cáncer de mama.

Inducción de neoplasias malignas

Cáncer de Endometrio

El riesgo de cáncer de endometrio reportado entre pacientes en tratamiento con estrógenos es de alrededor de 2 a 12 veces mayor que en aquellas mujeres que no los reciben y parece depender de la duración del tratamiento y de la dosis de estrógenos. La mayoría de los estudios no muestra un significativo aumento de riesgo con el uso de estrógenos por menos de un año. El mayor riesgo parece estar asociado con el uso prolongado, con un aumento del riesgo de 15 a 24 veces por cinco a diez años o más. En tres estudios se demostró la persistencia de riesgo durante un período de 8 a más de 15 años después del cese del tratamiento estrogénico. En un estudio se observó una disminución significativa en la incidencia de cáncer de endometrio ocurrido seis meses después de la suspensión del tratamiento con estrógenos. El tratamiento concomitante con progestágenos puede equiparar el riesgo pero no se conoce el impacto general sobre la salud en general en la mujer postmenopáusica (ver [PRECAUCIONES](#)).

Cáncer de mama

Mientras que la mayoría de los estudios no han mostrado un riesgo aumentado de cáncer de mama en mujeres que

alguna vez usaron terapia estrogénica de reemplazo, algunos han reportado un riesgo moderadamente aumentado (riesgos relativos de 1,3 a 2,0) en aquellas pacientes que tomaban dosis altas o aquellas mujeres que tomaban dosis bajas durante un período de tiempo prolongado, especialmente por más de 10 años. Otros estudios no han mostrado esta relación.

Mientras los efectos del agregado de progestágenos respecto del riesgo de cáncer mamario se desconocen, la evidencia epidemiológica disponible sugiere que los progestágenos no reducen, y hasta pueden aumentar la incidencia de cáncer de mama reportada con el tratamiento estrogénico de reemplazo durante períodos prolongados (ver [PRECAUCIONES](#)).

Cáncer de ovario

El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama.

La evidencia epidemiológica de un metaanálisis a gran escala sugiere un riesgo ligeramente mayor en las mujeres que toman terapia de reemplazo estrogénica con estrógeno solo o estrógeno-progestágeno combinados, que se hace evidente dentro de los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de suspender el tratamiento.

Algunos otros estudios, incluido el ensayo de Women's Health Initiative (WHI), sugieren que el uso de terapia de reemplazo estrogénica combinada puede estar asociado con un riesgo similar o ligeramente menor (ver Reacciones Adversas).

Tromboembolismo venoso

La terapia de reemplazo estrogénica se asocia con un riesgo de 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La ocurrencia de tal evento es más probable en el primer año de terapia de reemplazo estrogénica que después (ver Reacciones adversas).

Los factores de riesgo generalmente reconocidos para TEV incluyen el uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC >30 kg/m²), embarazo/período posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en la TEV. Como en todos los pacientes postoperatorios, se deben considerar medidas profilácticas para prevenir la TEV después de la cirugía. Si se va a realizar una inmovilización prolongada después de una cirugía electiva, se recomienda suspender temporalmente la terapia de reemplazo estrogénica 4 a 6 semanas antes. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer esté completamente movilizada.

Los pacientes con estados tromboembólicos conocidos tienen un mayor riesgo de TEV. La terapia de reemplazo estrogénica puede aumentar este riesgo. Por tanto, la terapia de reemplazo estrogénica está contraindicada en estos pacientes (ver Contraindicaciones).

En las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se puede ofrecer un cribado después de un cuidadoso asesoramiento sobre sus limitaciones (solo una proporción de los defectos trombofílicos se identifican mediante cribado). Si se identifica un defecto trombofílico que se segrega con trombosis en miembros de la familia o si el defecto es "grave" (por ejemplo, deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la terapia de reemplazo estrogénica está contraindicada.

Aquellas mujeres que ya están en tratamiento anticoagulante requieren una consideración cuidadosa del beneficio-riesgo del uso de terapia de reemplazo estrogénica.

Si se desarrolla TEV después de iniciar la terapia, se debe suspender el medicamento. Se debe indicar a los pacientes que se pongan en contacto con sus médicos de inmediato cuando perciban un posible síntoma tromboembólico (por ejemplo, hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea).

Lesiones congénitas con potencial maligno. Ver Recuadro.

Enfermedad de la vesícula biliar

Dos estudios han reportado un incremento de 2 a 4 veces en el riesgo de enfermedad de la vesícula biliar que requirió cirugía, en mujeres que recibían estrógenos en la postmenopausia.

Enfermedad hepática

Los pacientes deben ser controlados para detectar trastornos hepáticos (por ejemplo, adenoma hepático) y, si se descubre ictericia o deterioro hepático, se debe suspender el tratamiento.

Enfermedad cardiovascular

En un amplio estudio clínico prospectivo realizado en hombres, grandes dosis de estrógenos (5 mg de estrógenos conjugados por día), comparables a aquellas utilizadas para tratar el cáncer de la próstata, han demostrado aumentar el riesgo de infarto de miocardio no fatal, tromboembolismo pulmonar y tromboflebitis. Estos riesgos no pueden necesariamente ser extrapolados del hombre a la mujer. De todos modos, en las mujeres, para evitar el riesgo teórico cardiovascular causado por altas dosis de estrógenos, la dosis para el tratamiento de reemplazo estrogénico no debe exceder a la dosis mínima efectiva.

Elevación de la presión arterial

Los aumentos ocasionales de la presión arterial durante la terapia de reemplazo con estrógenos han sido atribuidos a reacciones de idiosincrasia a los estrógenos. Más a menudo, la presión arterial ha permanecido igual o ha descendido. Un estudio mostró que las pacientes postmenopáusicas que reciben estrógenos tienen presión arterial más elevada que las que no los utilizan. Otros dos estudios mostraron ligeros descensos de la presión arterial entre las usuarias de estrógenos comparadas a las no usuarias. El uso de estrógenos en la postmenopausia no aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular. No obstante, la presión arterial debe ser monitoreada a intervalos regulares con el uso de estrógenos.

Hipercalcemia

La administración de estrógenos puede conducir a severa hipercalcemia en pacientes con cáncer de mama y metástasis óseas. Si esto ocurre, la droga debe ser abandonada y deben tomarse las medidas adecuadas para reducir los niveles séricos de calcio.

Accidente cerebrovascular hemorrágico

La terapia combinada de estrógeno-progestágeno y estrógeno solo se asocia con un aumento de hasta 1,5 veces en el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo desde la menopausia. Sin embargo, como el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende en gran medida de la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular en las mujeres que utilizan terapia de reemplazo estrogénica aumentará con la edad (ver Reacciones Adversas).

Demencia

El uso de terapia de reemplazo estrogénica no mejora la función cognitiva. Existe alguna evidencia de un mayor riesgo de probable demencia en mujeres que comienzan a usar terapia de reemplazo estrogénica combinada o con estrógenos solos después de los 65 años.

PRECAUCIONES

General

Agregado de un progestágeno

Los estudios de agregado de un progestágeno durante 10 o más días dentro de un ciclo de administración de estrógenos reportaron una incidencia disminuida de hiperplasia endometrial que podría estar inducida por el tratamiento estrogénico solo. Estudios morfológicos y bioquímicos de endometrio sugieren que se requieren 10 a 14 días de progesterona para proveer una maduración máxima del endometrio y para reducir la probabilidad de cambios hiperplásicos.

Sin embargo, hay posibles riesgos que pueden estar asociados al uso de progestágenos en regímenes de reemplazo estrogénico. Estos incluyen: (1) efectos adversos sobre el metabolismo lipoproteico (disminución del colesterol HDL y aumento del colesterol LDL) que podrían disminuir el alcance del efecto cardioprotector del tratamiento estrogénico (ver [PRECAUCIONES](#) más abajo); (2) deterioro de la tolerancia a la glucosa; y (3) posible aumento de la actividad mitótica en el tejido epitelial mamario, aunque existen pocos datos epidemiológicos disponibles referidos

a este aspecto (ver ADVERTENCIAS).

La elección del progestágeno, su dosis, y su régimen pueden ser importantes para minimizar estos efectos adversos, pero estos aspectos requieren de más estudios antes de ser clarificados.

Riesgo cardiovascular.

No ha sido probada una relación causal entre la terapia de reemplazo estrogénico y la reducción de enfermedad cardiovascular en mujeres postmenopáusicas. Más aún, el efecto del agregado de progestágenos para este probable beneficio, todavía no se ha establecido.

En los últimos años muchos estudios publicados han sugerido que hay una relación causa – efecto entre la terapia estrogénica oral de reemplazo en la postmenopausia *sin progestágenos agregados* y una disminución en la enfermedad cardiovascular en mujeres. Aunque la mayoría de los estudios de observación que miden esta asociación estadística han reportado un 20 a 50% de reducción en el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria y mortalidad asociada en mujeres que toman estrógenos, lo siguiente debe ser considerado cuando se interpretan estos reportes:

- Varios estudios aleatorizados no han sido concluyentes como para arrojar resultados estadísticamente significativos y todos los estudios relevantes fueron sujetos a una selección sesgada. Así, el riesgo aparentemente reducido de enfermedad arterial coronaria no puede ser atribuido con certeza al tratamiento estrogénico de reemplazo. Esto puede haber sido determinado, en cambio, por el estilo de vida y las características médicas de las mujeres estudiadas con el resultado que mujeres más sanas fueran seleccionadas para el tratamiento estrogénico. En general, las mujeres tratadas fueron de un nivel socioeconómico y educacional más alto, más delgadas, físicamente activas, posiblemente secundaria a menopausia quirúrgica, y con menos riesgo de diabetes en comparación con mujeres no tratadas. Aunque algunos estudios probaron un control para esta selección de factores, es común para los trabajos propiamente llamados aleatorizados fracasar en la confirmación de beneficios sugeridos por estudios de diseño menos rigurosos. Así, el avance y futura aleatorización a gran escala de los trabajos puede fallar en cuanto a confirmar este beneficio aparente.
- La práctica médica corriente a menudo incluye el uso de un progestágeno concomitante en el tratamiento de mujeres con útero intacto (ver [PRECAUCIONES](#) y ADVERTENCIAS). Mientras los efectos del agregado de progestágenos sobre el riesgo de enfermedad cardíaca isquémica no son conocidos, todos los progestágenos disponibles invierten al menos algunos de los efectos favorables de los estrógenos sobre los niveles del colesterol HDL y del colesterol LDL.

Examen Físico

Debe realizarse una historia clínica completa que incluya los antecedentes familiares antes de la iniciación de cualquier terapia estrogénica. Los exámenes físicos periódicos y de pretratamiento deben incluir especiales referencias a la presión arterial, mamas, abdomen, y órganos pélvicos, y deben incluir un examen de Papanicolaou. Como regla general, los estrógenos no deben ser prescritos por un plazo mayor de un año sin reexaminar a la paciente.

Hipercoagulabilidad

Algunos estudios epidemiológicos han mostrado que las mujeres que reciben terapia de reemplazo estrogénica presentan hipercoagulabilidad principalmente relacionada a la disminución de la actividad antitrombínica. Este efecto parece ser dosis y duración dependiente y es menos pronunciada que la asociada con el uso de anticonceptivos orales. También, las mujeres postmenopáusicas tienden a tener cambios en los niveles de los parámetros de coagulación basales comparados a los de la mujer premenopáusica. Se ha sugerido que bajas dosis de mestranol pueden aumentar el riesgo de tromboembolismo en mujeres postmenopáusicas, aunque la mayoría de los estudios (en mujeres que utilizaron estrógenos conjugados) no reportan ese incremento. La información sobre la hipercoagulabilidad en mujeres que han tenido enfermedad tromboembólica previa es insuficiente.

Hiperlipoproteinemia familiar

La terapia estrogénica puede estar asociada con grandes elevaciones de los triglicéridos plasmáticos conduciendo a pancreatitis y otras complicaciones en pacientes con defectos familiares del metabolismo lipoproteico.

Retención de fluidos

Dado que los estrógenos pueden causar algún grado de retención de fluidos, aquellas condiciones que pueden ser exacerbadas por este factor, tales como asma, epilepsia, migraña, y disfunción cardíaca o renal, requieren observación cuidadosa.

Sangrado uterino y mastodinia

Algunas pacientes pueden desarrollar manifestaciones indeseables de estimulación estrogénica, tales como sangrado uterino anormal y mastodinia.

Deterioro de la función hepática

Los estrógenos pueden ser pobremente metabolizados en pacientes con deterioro de la función hepática y deben ser administrados con precaución.

Pruebas de Laboratorio

La administración de estrógenos generalmente debe estar orientada por la respuesta clínica frente a las dosis más pequeñas, más que por el monitoreo a través del laboratorio, para el alivio de los síntomas observados en las distintas indicaciones. Para la prevención de osteoporosis, sin embargo, ver POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN.

Interacciones en Pruebas de Laboratorio

- Aceleración del tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina, y tiempo de agregación plaquetaria; aumento del recuento plaquetario; del factor II, del antígeno VII; aumento del antígeno VIII, actividad anticoagulante VIII, complejo IX, X, XII, VII - X, complejo II - VII - X, y beta - tromboglobulina; disminución de los niveles de anti - factor Xa y antitrombina III, disminución de la actividad de la antitrombina III; aumento de los niveles de fibrinógeno y actividad fibrinogénica; actividad y antígeno plasminógeno aumentado.
- Aumento de la tiroglobulina (TBG) con la consecuente elevación de la hormona tiroidea total circulante, medida como iodo unido a las proteínas (IUP), niveles de T4 (por columna o por radioinmunoensayo) o niveles de T3 por radioinmunoensayo. La recaptación de la resina conductora de T3 está disminuida, reflejando la TBG elevada. Las concentraciones de T4 y T3 libres están inalteradas.
- Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero, por ejemplo: unidas a las globulinas de unión a corticoesteroides (CBG), globulinas unidas a las hormonas sexuales (SHBG), que conducen al aumento de los corticoesteroides circulantes y esteroides sexuales, respectivamente. Las concentraciones de hormonas libres o biológicamente activas no están alteradas. Otras proteínas plasmáticas pueden estar aumentadas (sustrato renina / angiotensina, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina).
- Concentraciones aumentadas de las subfracciones plasmáticas HDL y HDL-2, concentración reducida del colesterol LDL, niveles aumentados de triglicéridos.
- Tolerancia a la glucosa alterada.
- Respuesta reducida a la prueba de la metirapona.
- Disminución de la concentración sérica de folatos.

Carcinogénesis, mutagénesis, y disminución de la fertilidad

La administración continuada y a largo plazo de estrógenos naturales y sintéticos en ciertas especies animales aumenta la frecuencia de carcinoma de mama, útero, cuello uterino, vagina, testículos, e hígado. (ver [CONTRAINDICACIONES](#) y [ADVERTENCIAS](#)).

Embarazo

Categoría X. Los estrógenos no deben ser utilizados durante el embarazo.

Lactancia

Como un principio general, la administración de cualquier droga durante la lactancia debe hacerse solamente cuando

sea claramente necesario, ya que muchas drogas son excretadas por la leche materna. Además, la administración de estrógenos a mujeres que amamantan ha mostrado que disminuye la cantidad y calidad de la leche.

Uso Pediátrico

No se ha establecido la seguridad y efectividad en pacientes pediátricos. Grandes dosis de estrógenos en forma repetida y durante un período de tiempo prolongado han provocado el cierre prematuro de las epífisis, produciendo adultos de baja estatura cuando el tratamiento se inicia antes de completada la pubertad en niños con desarrollo normal. En los pacientes en los cuales no se ha completado el crecimiento óseo, se recomienda el monitoreo periódico de la maduración ósea y de los efectos sobre los centros epifisarios.

El tratamiento estrogénico en niñas prepúberes también induce al desarrollo mamario prematuro, cornificación vaginal, y puede potencialmente inducir el sangrado vaginal en las niñas. En varones, el tratamiento estrogénico puede modificar el proceso puberal normal. Todas las otras reacciones fisiológicas y reacciones adversas que aparecieron asociadas al tratamiento estrogénico en adultos podrían ocurrir potencialmente en la población pediátrica, incluidos los desórdenes tromboembólicos y la estimulación del crecimiento de ciertos tumores. Por ello, los estrógenos deben administrarse solamente a pacientes pediátricos con indicación precisa y a las dosis efectivas más bajas y en el menor tiempo posible.

Interacción con otros Medicamentos y otras Formas de Interacción

Los estrógenos reducen el efecto de los anticoagulantes orales; los niveles de protrombina deben ser monitoreados y aumentar las dosis de anticoagulantes de manera acorde. La rifampicina y las drogas anticonvulsivantes pueden disminuir el efecto de los estrógenos por la aceleración del metabolismo estrogénico. Los estrógenos pueden aumentar el número de reacciones tóxicas a los antidepresivos tricíclicos.

Efectos sobre la capacidad para manejar y utilizar máquinas

El efecto de RONFASE en la capacidad de conducir u operar maquinaria pesada no ha sido estudiado.

REACCIONES ADVERSAS

Se han reportado las siguientes reacciones adversas adicionales con la terapia estrogénica (ver **ADVERTENCIAS**) respecto de la inducción de neoplasia, efectos adversos sobre el feto, aumento de la incidencia de enfermedad de la vesícula biliar, enfermedad cardiovascular, elevación de la presión arterial e hipercalcemia.

1. **Sistema genitourinario:** Cambios en el patrón de sangrado vaginal y retiro anormal del sangrado o flujo; sangrado entre períodos, pérdidas. Aumento de tamaño del útero, leiomiomatosis uterina. Candidiasis vaginal. Cambios en la cantidad de secreción cervical.
2. **Mamas:** Turgencia, agrandamiento.
3. **Gastrointestinal:** Náuseas, vómitos. Cólicos abdominales, hinchazón. Ictericia colestática. Incidencia aumentada de enfermedad vesicular.
4. **Piel:** Cloasma o melasma que puede persistir cuando la droga es discontinuada. Eritema multiforme. Eritema nodoso. Erupción hemorrágica. Caída del cabello. Hirsutismo.
5. **Ojos:** Aplanamiento de la curvatura corneal. Intolerancia a los lentes de contacto.
6. **Sistema Nervioso Central:** Cefaleas, migrañas, mareos. Depresión mental. Corea.
7. **Miscelánea:** Aumento o pérdida de peso. Reducción de la tolerancia a los hidratos de carbono. Agravamiento de la porfiria. Edema. Cambios en la libido. Probable demencia a partir de los 65 años de edad (ver Advertencias).

Cáncer de ovario

El uso de terapia de reemplazo estrogénica con estrógenos solos o estrógenos-progestágenos combinados se ha asociado con un riesgo ligeramente mayor de que se diagnostique cáncer de ovario (ver Advertencias). Un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos informó un mayor riesgo de cáncer de ovario en mujeres que actualmente usan terapia de reemplazo estrogénica en comparación con mujeres que nunca han usado terapia de reemplazo estrogénica (RR 1,43; IC del 95%: 1,31-1,56). Para las mujeres de 50 a 54 años que toman 5 años de terapia de reemplazo estrogénica, esto da como resultado aproximadamente 1 caso adicional por cada 2000 usuarias. En

mujeres de 50 a 54 años que no están tomando terapia de reemplazo estrogénica, alrededor de 2 mujeres en 2000 serán diagnosticadas con cáncer de ovario durante un período de 5 años.

Riesgo de tromboembolismo venoso

La terapia de reemplazo estrogénica se asocia con un riesgo relativo 1,3 a 3 veces mayor de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. Es más probable que ocurra un evento de este tipo durante el primer año de uso de terapia de reemplazo estrogénica (ver Advertencias).

Riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico

El uso de terapia con estrógenos solos y estrógenos-progestágenos se asocia con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular hemorrágico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante el uso de terapia de reemplazo estrogénica.

Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del uso, pero como el riesgo inicial depende en gran medida de la edad, el riesgo general de accidente cerebrovascular en las mujeres que usan terapia de reemplazo estrogénica aumentará con la edad (ver Advertencias).

SOBREDOSIFICACIÓN

Generalmente, los estrógenos son bien tolerados aún en dosis masivas. Síntomas posibles incluyen aquellos listados como reacciones adversas a la droga. El manejo es sintomático.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar en lugar seco y fresco, a temperatura ambiente no superior a 25°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28 comprimidos ranurados.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 42.238.

PFIZER S.R.L, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Dirección Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono 0800 266 7902.

Fecha de última revisión: .../.../...