



Los estrógenos son necesarios para el desarrollo de las características sexuales secundarias femeninas; asimismo, estimulan la hipertrofia miometrial. Desde el inicio a mitad de pubertad, los estrógenos estimulan el eje GH-IGF1, siendo el principal mediador del crecimiento lineal y del aumento del tamaño del hueso. Con la menarquía, los estrógenos inhiben el crecimiento, cierran epífisis y aumentan la densidad mineral ósea volumétrica (BMD). Este efecto bifásico de los estrógenos sobre el hueso: estimulan su crecimiento en cantidades pequeñas y lo inhiben cuando aumenta su producción, puede aplicarse tanto a su forma endógena como a su uso exógeno. Los estrógenos naturales (estradiol, estrona y estriol) tienen un perfil más apropiado para el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) que los estrógenos sintéticos (etinilestradiol y mestranol). La tibolona posee actividad estrogénica, progestágena y androgénica (débil).

## USO CLÍNICO

Los estrógenos se utilizan en la adolescencia en diferentes indicaciones; todas ellas fuera de ficha técnica (**E: off-label**). El tratamiento del hipogonadismo es, sin duda, la indicación fundamental en edad pediátrica.

### Indicaciones de terapia hormonal sustitutiva en adolescente (THS)

|                                 |   |   |
|---------------------------------|---|---|
| Insuficiencia ovárica prematura | Idiopática disgenesia gonadal*<br>FMR1 premutación<br>Pérdida de ovario (torsión) secundario a quimioterapia o radioterapia | Ooforitis autoinmune<br>Galactosemia<br>Sarcoidosis |
| Hipogonadismo hipogonadotropo   | Anorexia nerviosa<br>Hiperprolactinemia<br>Amenorrea inducida por ejercicio   | Malnutrición<br>Hipopituitarismo                    |

\* Tratamiento de síndrome de Turner (ST).

Hasta un 20-30% de casos ST tienen signos de pubertad espontánea y un 2-5% menstruaciones espontáneas. Pueden ocasionalmente quedar gestantes sin necesidad de fertilización asistida; e incluso se han descrito gestaciones espontaneas repetidas en 45,X ST.

Existe consenso internacional de inducir la pubertad a los 12 años si hay ausencia de signos de pubertad asociado a aumento de FSH y LH. Se debe estimular el desarrollo puberal con dosis muy bajas de estrógenos que se incrementaran gradualmente en concordancia con los estadios de Tanner, FSH y LH.

### Otras indicaciones:

**Tratamiento de la pubertad retrasada en mujeres:** se considera pubertad retrasada cuando no se ha iniciado la telarquia a una edad en +2-2,5 DE de la población de referencia (13 años en niñas), habiéndose descartado previamente patología de base.

**Tratamiento del acné:** los contraceptivos orales que contienen estrógenos pueden ser útiles en el

tratamiento del acné al disminuir los niveles de testosterona libre.

**Atenuación de la talla en mujeres:** ha dejado de utilizarse en la última década dada la buena aceptación social de la talla alta en la mujer. Además, los decrementos en la talla final son relativamente modestos, entre 2 y 7 cm. Se debe administrar de forma precoz (EO: 12 años) estradiol oral (2,5-20 mg/día) o etinil estradiol (0,05-0,3 mg/día).

**Atenuación del crecimiento en niños con déficit cognitivo profundo:** el objetivo es mejorar la calidad de vida de estos niños y de sus familias. Tratamiento durante 1-4 años con estrógenos orales o parches transdérmicos. Los riesgos inherentes a este tratamiento son bajos. Se recomienda la asesoría de un comité de ética previo a su instauración.

### **Mejoría de la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres con anorexia nerviosa**

En un estudio realizado en 110 mujeres con Anorexia Nerviosa (AN), el grupo tratado con dosis fisiológicas de estrógenos (versus placebo o dosis altas) incremento la DMO en columna y cadera.

### **Contracepción**

Los contraceptivos hormonales combinados son generalmente seguros y efectivos. Los nuevos contraceptivos con dosis menores de estrógenos y progestágenos de nueva generación han disminuido los efectos secundarios no deseados manteniendo su eficacia.

No existen estrógenos utilizados de forma aislada que estén comercializados como anticonceptivos, por lo que serán revisados en otro capítulo.

## **DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN**

No se conoce hoy en día cual es el tratamiento óptimo sustitutivo hormonal en adolescentes con hipogonadismo, en relación con:

- Tipo de estrógeno (estradiol E2, etinil-estradiol EE2, precursores de E2 –estrona- o estrógenos equinos).
- Vía de administración (sistémica –parenteral o transdérmico- u oral).
- Edad de inicio del tratamiento sustitutivo (12-15 años).

### **Tipo de estrógeno:**

El estradiol (E2), forma predominante de secreción natural, se une al receptor de estrógenos. El etinil-estradiol (EE2) se une al receptor de estrógenos como EE2. Los precursores de E2, como la estrona, actúan tras ser metabolizados a E2. Los estrógenos equinos no son precursores de E2.

### **Vía de administración:**

El estradiol (E2) parenteral o transdérmico es secretado en la circulación sistémica, alcanzando concentraciones similares en todos los tejidos. La vía oral precisa un primer paso metabólico hepático, estando el hígado expuesto a concentraciones mayores de estrógenos que el resto de los tejidos.

La vía transdérmica versus oral tiene, además, efectos beneficiosos a nivel de lípidos, sensibilidad a la insulina, tensión arterial y marcadores inflamatorios, así como sobre niveles de IGF-1 y marcadores de formación ósea.

Se aconseja la inducción de pubertad con dosis bajas sistémicas de estradiol (por ejemplo, parches con dosis bajas) y aumentar la dosis de forma progresiva durante un periodo de 3-4 años, siendo el objetivo maximizar la talla final adulta y el pico de masa ósea. La introducción de progestágenos debe realizarse a los 2-3 años del inicio del tratamiento estrogénico, o más precozmente si se produce la menstruación.

### Edad de inicio del tratamiento sustitutivo:

A los 12 años con dosis bajas (fisiológicas) de estrógenos que no comprometen la talla final.

### Pautas de tratamiento en patologías pediátricas más frecuentes:

Debe intentar realizarse una terapia sustitutiva lo más fisiológica posible, con inicio de dosis bajas de estrógenos sistémicos (estradiol inyectable o transdérmico), con aumento gradual e introducción de progesterona posteriormente.

Además de las propuestas terapéuticas que aconsejamos (basadas en las últimas revisiones bibliográficas), existen otras igualmente válidas que deberán individualizarse a criterio médico.

### Tratamiento de la pubertad retrasada en mujeres adolescentes:

| Estrógenos                              | Dosis   | Efectos secundarios   |
|---|---|---|
| Etinilestradiol (contraceptivos orales) | Dosis inicial 2 µg/día. Aumentar a 5 µg/día a los 6-12 meses. En Europa hay dosis menores                                   | Toxicidad hepática, ↑ proteínas de transporte; potencialmente mayor riesgo de tromboembolismo e HTA que con estrógenos naturales          |
| 17β estradiol oral                      | Dosis inicial 5 µg/kg/día. Aumentar a 10 µg/kg/día a los 6-12 meses   | Estrógeno natural, preferible a los sintéticos. Vía transdérmica con mayores ventajas que la oral   |
| 17β estradiol parche transdérmico       | Parche nocturno: dosis inicial 3,1-6,2 µg/24 h (1/8-1/4 de parche de 25 µg). Aumentar 3,1-6,2 µg/24 h cada 6 meses          | No hay datos entre equivalencias de dosis de parches y gel de estradiol en pacientes jóvenes  |
| Estrógenos equinos conjugados           | Dosis inicial 0,1625 mg/día durante 6-12 meses, con subsecuentes ajustes a 0,325 mg/día. La dosis depende de la formulación | No son precursores de estradiol. Uso cuestionado por no ser fisiológico y por aumento de riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas |

|                                   |  |  |
|-----------------------------------|--|--|
| Progestágenos (generalmente oral) | Solo necesario si el tratamiento estrogénico se prolonga más de 12 meses | Añadir para inducir el ciclo endometrial tras 12-18 meses de estrógenos (más tarde si aumento lento de dosis de estrógenos, y más precoz si sangrado menstrual con estrógenos solos) |
|-----------------------------------|--|--|

## Terapia hormonal sustitutiva en adolescencia (THS):

| Formulación (vía)            | Fase 1 dosis*             | Fase 2 dosis*           | Fase 3 dosis*            |
|------------------------------|---------------------------|-------------------------|--------------------------|
| Estrógenos conjugados (oral) | 0,3 mg/día                | 0,625 mg/día            | 0,625-1,25 mg/día        |
| Estradiol micronizado (oral) | 0,5 mg/día                | 1 mg/día                | 1-2 mg/día               |
| Estradiol micronizado (TD)   | 6,25-25 µg<br>2 veces/sem | 25-50 µg<br>2 veces/sem | 75-100 µg<br>2 veces/sem |
| Sulfato de estrona (oral)    | 0,3 mg/día                | 0,625 mg/día            | 0,625-1,25 mg/día        |
| Etinil estradiol (oral)      | -----**                   | -----**                 | 20-35 µg/día             |

**TD:** transdérmica.

\*Fase 1: desarrollo de mamas. Fase 2: inducción de menstruación. Fase 3: mantenimiento.

\*\*Etinil-estradiol (solución): 50 ng/kg/día (4 meses), 100 ng/kg/día (4 meses), 200 ng/kg/día (4 meses), 300 ng/kg/día (4 meses), 400 ng/kg/día (4 meses), 500 ng/kg/día (4 meses). Tras 2-3 años: fase 3.

Para mantener un endometrio sano se aconseja añadir tratamiento cíclico con progestágenos (progestin) en la 2.ª fase, después de 12-24 meses del tratamiento con estrógenos solos. Se recomienda que este tratamiento se inicie antes de que se produzca la menstruación espontánea, porque así disminuye la posibilidad de una hemorragia uterina disfuncional. Los progestágenos disponibles son la medroxiprogesterona 5-10 mg/día o la progesterona micronizada 200 mg/día durante 5 días. Una vez el desarrollo mamario es completo, la progesterona puede darse 10 días cada mes.

## Tratamiento del síndrome de Turner: indicaciones

| Edad  | Propuesta de Tratamiento                     | Estrógeno oral        | Estrógeno transdérmico                              |
|-------|--|-----------------------|---|
| <12   | Signos de desarrollo puberal.<br>Valorar FSH |                       |   |
| 12-13 | Ausencia de Pubertad. FSH elevada            | Estradiol 0,25 mg/día | ¼ (6,25 µg/día) de parche de estradiol de 25 µg/día |

|         |  |  |   |
|---------|--|--|---|
| 12,5-15 | Incremento gradual de dosis de estrógenos  | Aumentar hasta dosis adulta (2-4 mg estradiol/día) | Aumentar hasta dosis adulta (100-200 µg/día)  |
| 14-16   | Iniciar progesterona cíclica (tras 2 años de estrógenos o sangrado intermitente)       | Productos combinados con estrógeno y gestágeno     | Tratamiento estrogénico transdérmico + progesterona en tabletas (5-10 mg) 10 días/mes o parches transdérmicos |
| 14-30   | Dosis sustitutiva hormonal completa continua (edad máxima de producción de estrógenos) | Valorar cambio a contraceptivos orales             |   |

### **CONTRAINDICACIONES**

Las contraindicaciones mayores al uso de estrógenos aislados o combinados (anticoncepción) en las adolescentes son:

- Angioedema o reacción anafiláctica al estradiol o a componentes de la formulación.
- Sangrado vaginal anormal sin diagnóstico.
- Antecedentes o enfermedad tromboembólica activa (por ejemplo, infarto, MI).
- Disfunción o enfermedad hepática.
- Porfiria.
- Enfermedades trombofílicas: deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina...
- Embarazo.

Se deberá suspender inmediatamente el tratamiento si aparece cualquiera de las siguientes situaciones: ictericia o deterioro de la función hepática, aumento significativo de la tensión arterial, dolor de cabeza de tipo migrañoso y embarazo; o en caso de que aparezca cualquiera de las contraindicaciones antes descritas.

### **PRECAUCIONES**

#### **EFFECTOS SECUNDARIOS**

No se conoce si los efectos secundarios de los estrógenos conjugados en mujeres posmenopáusicas pueden aplicarse a la edad pediátrica. Se ha sugerido que los estrógenos tienen un efecto protector frente al desarrollo de arterioesclerosis, siendo por el contrario su efecto deletéreo cuando la arterioesclerosis ya está presente.

Los efectos secundarios del tratamiento son generalmente leves (náuseas, hiperpigmentación de la areola, menstruación y ganancia de peso) y generalmente transitorios. Excepcionalmente requieren suspensión del tratamiento. Las complicaciones graves como la trombosis venosa son excepcionales. Se han descrito los siguientes efectos secundarios en mujeres adultas con estrógenos solos o combinados con progestágenos:

- Cardiovasculares: dolor torácico, edema, hipertensión, MI, infarto, síncope, TIA, vasodilatación, tromboembolismo venoso.
- Sistema nervioso central: ansiedad, demencia, exacerbación de la epilepsia, cefalea, insomnio, irritabilidad, depresión.
- Dermatológicos: angioedema, dermatitis, eritema multiforme, eritema nodoso, erupción hemorrágica, hirsutismo, alopecia, prurito, urticaria.
- Endocrino-metabólicos: cáncer de mama, dolor y tensión mamaria, intolerancia a carbohidratos, cambios fibroquísticos mamarios, retención de fluidos, galactorrea, hipocalcemia, cambios en la libido, secreción por el pezón.
- Gastrointestinales: dolor abdominal, colecistitis, colelitiasis, estreñimiento, diarrea, dispepsia, gastritis, náusea, pancreatitis, vómitos, ganancia/pérdida de peso.
- Genitourinarios: polaquiuria, sangrado intermitente, cambios en secreción cervical, cistitis, dismenorrea, cáncer de endometrio, hiperplasia endometrial, erupción genital, menorragia, metrorragia, cáncer de ovario, quistes ováricos, leucorrea, cáncer de útero, incontinencia urinaria, candidiasis vaginal.
- Hematológicos: empeoramiento de la porfiria.
- Hepáticos: ictericia colestásica, aumento de hemangioma hepático.
- Local: tromboflebitis, reacción local (gel, espray), eritema o irritación (parches transdérmicos).
- Neuromusculares y esqueléticos: artralgia, dolor de espalda, corea, calambres en las piernas, dolor óseo, debilidad.
- Oculares: ceguera, intolerancia a lentes de contacto, trombosis vascular de la retina.
- Respiratorio: exacerbación del asma, tromboembolismo pulmonar.
- Miscelánea: reacciones anafilactoides o anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad. Posmarketing o casos publicados.
- Anillo vaginal: obstrucción intestinal, adherencia del anillo a la pared vaginal, síndrome de *shock* tóxico.

## **INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

El metabolismo de los estrógenos y progestágenos puede estar aumentado con el uso concomitante de sustancias que inducen específicamente los enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivantes (por ejemplo, fenobarbital, fenitoína, carbamacepina), meprobamato, fenilbutazona y antiinfecciosos (por ejemplo, rifampicina, rifabutina, nevirapina, efavirenz). Pueden provocar fallo en la anticoncepción.

También deberá tenerse precaución con los inhibidores de la proteasa (por ejemplo, ritonavir y nelfinavir) que inhiben los enzimas del citocromo P450; estos fármacos, sin embargo, tienen propiedades inductoras cuando se utilizan de forma concomitante con hormonas esteroideas.

Preparaciones medicinales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) utilizadas en la fibrosis quística de páncreas (FQP) también pueden inducir el metabolismo de los estrógenos y progestágenos, lo que puede traducirse en una reducción de la eficacia de los anticonceptivos y en cambios en el patrón de los sangrados uterinos.

## **DATOS FARMACÉUTICOS**

Dada la amplia variedad de preparados estrogénicos (solos o combinados con progestágenos), y de

las diferentes formas galénicas (oral, gel, parche, inyectable...), deberá considerarse en cada uno de ellos la lista de excipientes (deberán ser evitados en caso de anafilaxia a dichos componentes).

Si se desea ampliar la información, consultar la ficha técnica.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace “Presentaciones” correspondiente a cada ficha.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 19/12/2019]. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
- Allen DB, Kappy M, Diekema D, *et al.* Growth-attenuation therapy: principles for practice. *Pediatrics*. 2009 Jun;123(6):1556-61.
- Divasta AD, Gordon CM. Hormone replacement therapy and the adolescent. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2010 Oct;22(5):363-8.
- Misra M, Katzman D, Miller KK, *et al.* Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res*. 2011 Oct;26(10):2430-8.
- Palmert MR, Dunkel L. Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med*. 2012 Feb 2;366(5):443-53.
- Trolle C, Hjerrild B, Cleemann L, Mortensen KH, Gravholt CH. Sex hormone replacement in Turner syndrome. *Endocrine*. 2012 Apr;41(2):200-19.

**Fecha de actualización:** enero de 2022.

**La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).**