



asociación argentina para  
el estudio del climaterio

*Ciencia al Servicio de la Mujer  
Climatérica*

# TERAPIA HORMONAL en la MENOPAUSIA

Posición de la IMS

Posición de la NAMS

Consenso Global en THM

Dra Sandra Shayo

4 setiembre 2015



# Recomendaciones actualizadas de la IMS sobre TRH en la postmenopausia y estrategias preventivas en la edad media

Sociedad Internacional de Menopausia

*Climacteric* 2011;14:302–20



# Introducción

- ▶ La revisión 2011 de las recomendaciones del IMS, se publica cuando la atmósfera alrededor del tema de TRH postmenopáusica, es ya más racional.
- ▶ Este documento fue producido por un pequeño grupo de expertos, pero se considera el punto de vista de la IMS sobre los principios de TRH en los períodos peri y postmenopáusicos.
- ▶ La actualización del 2013 es similar a la del 2011, con algunos datos clínicos adicionales (*Climacteric* 2013;16:316-337)
- ▶ El término TRH será usado para abarcar terapias que incluyen estrógenos, progestágenos, terapia combinada, andrógenos y tibolona.



## Principios que rigen actualmente

- ▶ La consideración de usar TRH debe ser parte de una estrategia mayor que incluya también recomendaciones de estilos de vida en cuanto a dieta, ejercicios, cese de tabaquismo y consumo de alcohol en cantidades seguras para mantener la salud de mujeres peri y postmenopáusicas.



## Principios que rigen actualmente

- ▶ La TRH no debe ser recomendada sin una clara indicación para su uso, por ejemplo síntomas significativos de deficiencia estrogénica.
- ▶ La TRH postmenopáusica no es un régimen único para una mujer estándar.
- ▶ La TRH debe ser individualizada y ajustada de acuerdo a los síntomas y la necesidad de prevención, así como la historia familiar y personal, resultados de estudios relevantes, y las preferencias y expectativas de la mujer.



# Principios que rigen actualmente

## *Menopausia temprana*

- ▶ Las mujeres que experimentan una menopausia espontánea o iatrogénica antes de los 45 años de edad y particularmente antes de los 40 años tienen mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y osteoporosis y podrían estar en riesgo mayor de desórdenes afectivos y demencia. TRH podría reducir estos riesgos pero la evidencia de esto es limitada. TRH puede reducir los síntomas y preservar la densidad ósea y se recomienda por lo menos hasta la edad promedio de menopausia.



# Principios que rigen actualmente

## *Duración de la terapia*

- ▶ No hay razones para establecer limitaciones mandatorias en la duración de la TRH. El continuar o no con la terapia debe quedar a discreción de la mujer previamente informada y de su profesional de salud, dependiendo siempre de las metas específicas y una objetiva estimación de actuales riesgos y beneficios.



# Principios que rigen actualmente

## *Duración de la terapia*

- ▶ Las mujeres pueden tener la opción de TRH mientras ésta provea beneficio sintomático y estén conscientes de los riesgos de su régimen y circunstancias personales. Puede dejarse de usar TRH cada cierto tiempo, pero los síntomas menopáusicos en algunas mujeres pueden durar varios años y deberían ser tratadas con la menor dosis efectiva.



# Principios que rigen actualmente

## *Dosificación*

- ▶ La dosificación debe ser titulada hasta la menor dosis efectiva. Dosis más bajas de TRH que las previamente usadas pueden reducir suficientemente los síntomas y mantener una calidad de vida para muchas mujeres. Aún faltan datos a largo plazo, con dosis bajas en cuanto a riesgo de fracturas o cáncer e implicaciones cardiovasculares.



# Principios que rigen actualmente

## *Factor edad*

- ▶ La seguridad de TRH depende principalmente de la edad.
- ▶ Los riesgos y beneficios de la TRH difieren cuando se compara a las mujeres en la transición de la menopausia versus aquellas mayores.



# Principios que rigen actualmente

## *Consideraciones de seguridad*

- ▶ Las mujeres saludables menores de 60 años no deben preocuparse excesivamente sobre el perfil de seguridad de la TRH. Información nueva y re-análisis de estudios anteriores por edad, muestran que, los potenciales beneficios de la TRH (dados por una indicación clara) son muchos y los riesgos son escasos, cuando se inicia dentro de pocos años de menopausia.



# Principios que rigen actualmente

## *Razones para usar un progestágeno*

- ▶ En general, los progestágenos deben ser añadidos al estrógeno sistémico para todas aquellas mujeres con útero para prevenir hiperplasia endometrial y cáncer.
- ▶ Estrógenos en dosis bajas vía vaginal, administrados para el alivio de atrofia urogenital, se absorben sistémicamente, pero no a niveles que estimulen el endometrio, por lo que no es necesario el progestágeno.



# Principios que rigen actualmente

## *Progestágenos: Consideraciones de seguridad*

- ▶ El Women's Health Initiative (WHI) y otros estudios sugieren fuertemente que es el componente progestagénico de la TRH (en lugar del estrógeno) lo significativo en cualquier aumento de riesgo en cáncer mamario.
- ▶ Por lo tanto, parece prudente minimizar el uso de progesterona mientras sea seguro y, en un futuro cercano, los progestágenos serán reemplazados por moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) que no afecten adversamente la mama pero también inhiban la proliferación endometrial.



# Principios que rigen actualmente

## *Progestágenos: Otros efectos*

- ▶ La progesterona natural y algunos progestágenos tienen efectos beneficiosos más allá de sus acciones esperadas en el endometrio: por ejemplo el bien documentado efecto de la drospirenona en disminuir la presión arterial.
- ▶ Progestágenos pueden no ser iguales en cuanto a su potencial efecto adverso metabólico o su riesgo asociado a cáncer de mama cuando se combina con terapia estrogénica a largo plazo.



# Principios que rigen actualmente

## *Terapia con andrógenos*

- ▶ La terapia de reemplazo con andrógenos debe reservarse para aquellas mujeres con síntomas y signos clínicos de insuficiencia androgénica.
- ▶ Esta terapia de reemplazo androgénico ofrece beneficio significativo en mujeres con ooforectomía bilateral o fallo adrenal, particularmente en su función sexual y la calidad de vida.



# Beneficios de la TRH

## *General*

- ▶ La TRH sigue siendo la terapia más efectiva para síntomas vasomotores y la atrofia urogenital.
- ▶ Otras quejas relacionadas con la menopausia, como dolor muscular y articular, cambios de estado de ánimo, desórdenes del sueño y disfunción sexual (incluyendo disminución de la libido) mejoran con la TRH.



# Beneficios de la TRH

## *Síntomas urogenitales*

- ▶ Los síntomas urogenitales responden bien a los estrógenos.
- ▶ La terapia a largo plazo es usualmente requerida ya que los síntomas pueden recurrir con el cese de la medicación.
- ▶ El uso de la TRH sistémica parece no prevenir la incontinencia urinaria y no es preferible al uso local de estrógenos a dosis bajas para el manejo de atrofia urogenital o infecciones recurrentes del tracto urinario bajo.



# Beneficios de la TRH

## *Osteoporosis postmenopáusica*

- ▶ La TRH es efectiva en prevenir la pérdida ósea asociada con la menopausia y disminuye la incidencia de fracturas relacionadas a la osteoporosis, incluyendo fracturas vertebrales o de cadera, aún en mujeres sin riesgo de fractura.
- ▶ Basándonos en la evidencia de efectividad, costo y seguridad, la TRH puede ser considerada como una de las terapias de primera línea para la prevención y tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, menores de 60 años, con menos de 10 años de menopausia con alto riesgo de fractura.



# Osteoporosis postmenopáusica

## *Tipo de medicación*

- ▶ Los SERMs, raloxifeno, lasofoxifeno y bazedoxifeno, reducen el riesgo de fractura vertebral en mujeres postmenopáusicas con o sin fracturas vertebrales prevalentes.
- ▶ El bazedoxifeno previene además la fractura de cadera en pacientes de riesgo.
- ▶ Una combinación de bazedoxifeno y EEC ha mostrado disminución del turnover óseo y prevención de pérdida de densidad mineral ósea.



## Beneficios de la TRH

### *Enfermedad cardiovascular*

- ▶ La TRH tiene el potencial para mejorar el riesgo cardiovascular por sus efectos beneficiosos en la función vascular, niveles de colesterol, metabolismo de glucosa y presión arterial.
- ▶ La TRH reduce el riesgo de diabetes y, a través del mejoramiento de la acción de la insulina en mujeres con resistencia a la insulina, tiene un efecto positivo en otros factores de riesgo relacionados a enfermedad cardiovascular como el síndrome metabólico.



## Beneficios de la TRH

### *Enfermedad cardiovascular*

- ▶ Hay evidencia que la terapia estrogénica puede ser cardioprotectora si se empieza alrededor de la menopausia y se continúa a largo plazo (muy conocido como la “ventana de oportunidad”).



# TRH y enfermedad cardiovascular

## *Consideraciones de riesgo-beneficio*

- ▶ En mujeres menores de 60 años, recientes menopáusicas y sin evidencia de enfermedad cardiovascular, el inicio de la TRH no causa daño temprano y puede reducir la morbi-mortalidad debido a enfermedad coronaria.
- ▶ Continuar la TRH más allá de 60 años debe decidirse como parte de un análisis global de riesgo-beneficio.



# TRH y enfermedad cardiovascular

## *Consideraciones de riesgo-beneficio*

- ▶ El inicio de la TRH en mujeres ancianas o en aquellas que tienen más de 10 años de menopausia puede asociarse a un riesgo aumentado de eventos coronarios, especialmente en los primeros 2 años de uso.
- ▶ No es recomendable el uso de TRH luego de los 60 años solamente con el propósito primario de prevención de enfermedad coronaria.
- ▶ Es bien aceptado que el inicio de la TRH no es apropiado en el tratamiento de rutina de mujeres con enfermedad coronaria.



# TRH y efectos adversos

## *Apoplejías*

- ▶ El riesgo de evento cerebrovascular (ECV) se correlaciona con la edad, pero este evento es raro antes de los 60 años.
- ▶ La TRH podría incrementar más este riesgo, haciéndose significativo después de los 60 años.
- ▶ Las preparaciones transdérmicas de bajas dosis no se asocian con aumento de riesgo de ECV.
- ▶ Datos de seguridad de estudios de regímenes de dosis bajas y dosis ultra bajas de estrógeno y progesterona son alentadores, con pocos efectos adversos, pero aún se esperan datos de estudios prospectivos grandes.



# TRH y efectos adversos

## *Tromboembolismo venoso*

- ▶ El riesgo de eventos tromboembólicos venosos serios vinculados a la TRH aumenta con la edad (aunque mínimo en mujeres de bajo riesgo de hasta 60 años), y también positivamente asociado con obesidad, tabaco y trombofilia.
- ▶ Los estrógenos transdérmicos pueden evitar el riesgo asociado con el uso de TRH oral evitando el primer paso de metabolismo hepático.
- ▶ El impacto en el riesgo de un evento tromboembólico puede también verse afectado por el tipo de progestágeno.



# TRH y efectos adversos

## *Cáncer de mama*

- ▶ La incidencia de cáncer de mama varía en diferentes países. Por lo tanto, los datos actuales no podrían ser aplicables en todas partes. El grado de asociación entre cáncer de mama y TRH postmenopáusica permanece controversial.
- ▶ Se les debe asegurar a las mujeres que la posibilidad de aumento de riesgo de cáncer de mama asociado a TRH es baja (una incidencia de  $<1.0$  por 1000 mujeres por año de uso), y menor que el riesgo aumentado vinculado a la obesidad, consumo de alcohol y escasa actividad física.



# TRH y efectos adversos

## *Cáncer de mama*

- ▶ Datos del estudio aleatorizado controlado WHI han demostrado NO incremento de riesgo a los 5-7 años de iniciado el tratamiento en las usuarias primera vez de TRH combinada.
- ▶ Información del WHI y el estudio de la Salud de las Enfermeras (Nurses' Health) sugiere que la administración solo de estrógeno a largo plazo, 7 y 15 años, respectivamente, no aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres Norteamericanas.
- ▶ Estudios observacionales Europeos recientes sugieren que el riesgo puede aumentar después de 5 años.



## TRH y efectos adversos

### *Cáncer de mama*

- ▶ No hay suficiente información para evaluar las posibles diferencias en la incidencia de cáncer mamario usando diferentes dosis, tipos y vías de administración de estrógenos, progesterona natural y progestágenos, y andrógenos.
- ▶ Sin embargo, estudios observacionales Europeos grandes sugieren que una diferencia en riesgo entre la terapia solo con estrógenos y la combinada estrógeno-progestágeno existe con algunas categorías de progestágenos pero no con derivados naturales de la progesterona.



## Conclusión

- ▶ Los riesgos y beneficios de la THM varían según las circunstancias individuales, pero las investigaciones de la última década ayudaron a demostrar que los riesgos pueden ser minimizados y los beneficios maximizados cuando se selecciona el régimen adecuado y el momento oportuno de inicio.
- ▶ La seguridad de la THM depende en gran parte de la edad de inicio.

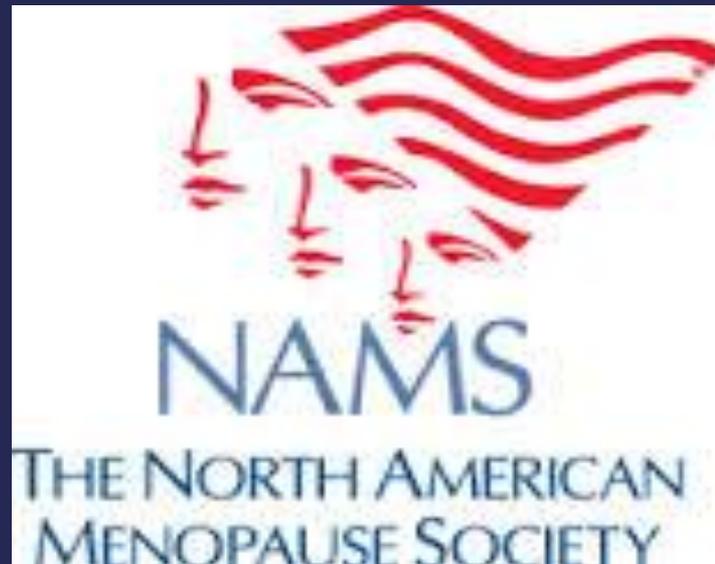
# TERAPIA HORMONAL

## The 2012 Hormone Therapy Position Statement of the NAMS

Menopause: Vol. 19, No. 3, pp. 257/271

## The NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women 2014

Menopause: Vol. 21, No. 10, 2014



# Terapia Hormonal: puntos importantes

- La TH es el tratamiento más efectivo para los **síntomas vasomotores** asociados a la menopausia a cualquier edad, siendo los beneficios superiores a los riesgos en mujeres sintomáticas de **menos de 60 años** de edad o **hasta 10 años después de la menopausia**.
- El rol de los **gestágenos** es el de reducir el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres que reciben estrógenos.
- En el WHI se observó un leve incremento en el riesgo de **cáncer de mama** luego de 3 a 5 años de uso de TH combinada, no hallándose dicho incremento en el grupo que recibió durante 7 años solamente estrógenos, permitiendo una mayor flexibilidad en el uso de estrógenoterapia en las mujeres histerectomizadas.



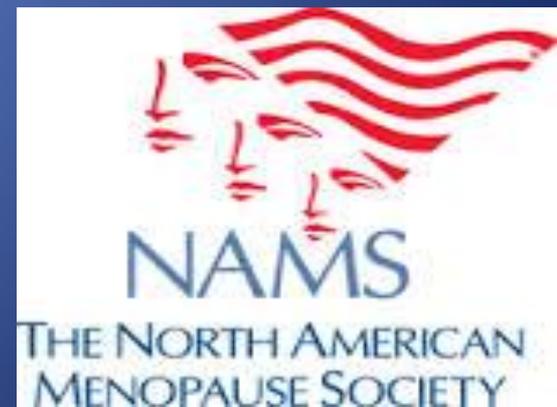
# Terapia Hormonal: puntos importantes

- En estudios observacionales, **la vía transdérmica** y la **baja dosis** se asociaron a un menor riesgo de TEV y ACV comparados con dosis standard por vía oral, pero aún faltan estudios controlados y randomizados que lo avalen.
- Se aprobó la combinación del SERM **bazedoxifeno con EEC** para el tratamiento de los síntomas vasomotores y la prevención de osteoporosis en mujeres con útero.
- El TH sistémico y bajas dosis de estrógenos vaginales son tratamientos muy efectivos para los síntomas moderados y severos de **atrofia vulvovaginal** (sequedad vaginal, dispareunia, vaginitis atrófica). El ospemifeno por vía oral, es una nueva opción terapéutica.



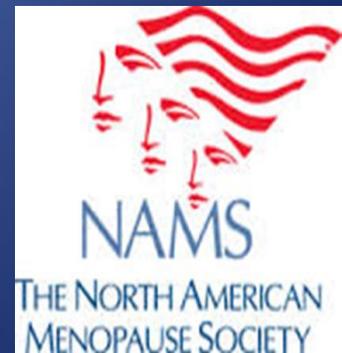
# Categoría de Recomendaciones para la Atención Clínica

- **Nivel I**: basado en evidencia científica suficiente y consistente
- **Nivel II**: basado en evidencia científica limitada e inconsistente
- **Nivel III**: basado en consensos u opinión de expertos



# Recomendaciones para la Atención Clínica en TH

- Se debe utilizar la menor dosis posible y el menor tiempo requerido par el control de los síntomas menopáusicos. La **individualización terapéutica** es fundamental en la decisión de usar TH y debe incorporar los factores de riesgo personales y sus prioridades en cuanto a calidad de vida en esta decisión compartida. (Nivel II)
- La **prolongación de la TH** puede ser apropiada en mujeres sintomáticas o en prevención de OP, si las terapias alternativas no son bien toleradas. En estos casos se debe realizar una cuidadosa valoración individual de los riesgos y beneficios(Nivel III)



# Recomendaciones para la Atención Clínica en TH

- Cuando la indicación de la terapia estrogénica es solamente para síntomas moderados a severos de **atrofia vulvovaginal**, se prefiere el uso de bajas dosis de estrógenos vaginales debido a su mayor perfil de seguridad. (Nivel II)
- Las mujeres con **insuficiencia ovárica primaria** o **menopausia temprana** que no tengan CI para la TH, deberían considerar el uso de TH sistémica o ACO combinados hasta la edad promedio de la menopausia (52 años). Se puede considerar la prolongación de la terapia en mujeres sintomáticas (Nivel II)
- No debe prescribirse TH para prevención de **enfermedades crónicas**. (Nivel I)

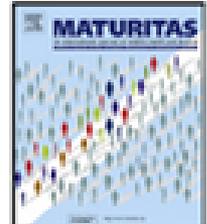




Contents lists available at [SciVerse ScienceDirect](#)

Maturitas

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/maturitas](http://www.elsevier.com/locate/maturitas)



## Position statement

# Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy

[T.J. de Villiers](#); [M.L.S. Gass](#); [C.J. Haines](#); [J.E. Hall](#); [R.A. Lobo](#); [D.D. Pierroz](#); [M. Rees](#)

The following Consensus Statement is endorsed by The American Society for Reproductive Medicine, The Asia Pacific Menopause Federation, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Menopause Society, The International Osteoporosis Foundation and The North American Menopause Society

Maturitas 2013; 74: 391-392  
Climacteric 2013;16:203-4

- La TH es el tratamiento más efectivo para los **síntomas vasomotores** asociados a la menopausia a cualquier edad, siendo los beneficios superiores a los riesgos en mujeres sintomáticas de **menos de 60 años** de edad o **hasta 10 años después de la menopausia**.
  
- La TH es eficaz y adecuada para la **prevención de fracturas** relacionadas a osteoporosis en mujeres en situación de riesgo **antes de los 60 años o hasta 10 años después de la menopausia**.

- Los datos de ensayos aleatorios clínicos y estudios observacionales, así como los meta-análisis proporcionan evidencia de que la TH a base de **estrógenos solos**, a dosis estándar **podría disminuir la enfermedad coronaria y mortalidad por cualquier causa** en mujeres menores de **60 años de edad y hasta 10 años de menopausia**.
- Los datos de la TH con **estrógenos más progestágenos** en esta población muestran una **tendencia similar en la mortalidad**, pero en la mayoría de los ensayos clínicos aleatorios no se ha encontrado aumento o disminución significativa alguna en la enfermedad coronaria.

- Se debe preferir la **terapia local** con estrógenos a dosis bajas para mujeres cuyos síntomas están limitados a la sequedad vaginal o dolor asociado al coito.

- Los estrógenos sistémicos en régimen aislado están indicados en mujeres histerectomizadas pero la adición de un **progestágeno** es obligada en presencia de útero.

- La opción de la TH es una **decisión individual** en cuanto a prioridades de calidad de vida y salud, así como a factores de riesgo personales como la edad, el tiempo desde la menopausia y el riesgo de tromboembolismo venoso, accidente cerebrovascular, enfermedad isquémica cardíaca y el cáncer de mama.

- El riesgo de tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular isquémico aumenta con la **TH oral**, pero el **riesgo absoluto es bajo por debajo de los 60 años de edad**. Los estudios observacionales indican un menor riesgo con la terapia **transdérmica**.

- El riesgo de **cáncer de mama** en mujeres mayores de 50 años asociado a TH es un tema complejo. El aumento del riesgo de cáncer de mama se asocia principalmente al añadir un **progestágeno** al tratamiento con estrógenos y se relaciona con el **tiempo de uso**. El **riesgo** de cáncer de mama atribuible a TH **es bajo** y el riesgo disminuye tras suspender el tratamiento.

- La **dosis y la duración** de la TH debe estar en función de los objetivos del tratamiento y cuestiones de seguridad y debe ser individualizada.
- En mujeres con **fallo ovárico prematuro**, se recomienda TH sistémica por lo menos hasta la edad promedio de presentación de la menopausia natural.
  - No se recomienda el uso de terapia hormonal con compuestos bioidénticos.
  - Los datos actuales de seguridad **no apoyan** el uso de TH en sobrevivientes de cáncer de mama.

**Estas recomendaciones básicas se revisarán en el futuro a medida que se disponga de nuevas evidencias.**

# CONCLUSIONES

- Uso de TH debe ser parte de una estrategia médica global, que incluya fundamentalmente cambios en el estilo de vida desde etapas tempranas de la vida de la mujer (dieta, actividad física, cesación tabaco, no alcohol en exceso)
- Cada mujer es única y tiene su propio perfil de riesgo, por lo tanto la TH debe ser individualizada eligiendo el momento de inicio oportuno, así como la formulación, dosis y vía de administración óptimas.

MUCHAS GRACIAS