



Prof.Dra. Blanca.M.Campostrini
Prof. Titular Cátedra Ginecología "A".UNLP.
Maestro de la Medicina.
Especialista Consultor en Ginecología.
Especialista Consultor en Climaterio.

Jefe de Servicio de Ginecología HIGA Gral San Martín La Plata.
Jefe del Centro de Referencia de Fertilidad de Alta Complejidad de la Prov. de Buenos Aires.
Directora del Entorno Educativo de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio.AAPEC
Directora Académica de la Escuela Argentina de Climaterio.AAPEC
Miembro de la International Menopause Society.IMS
Fellow American College of Obstetrics and Gynecologist.FACOG.

Actualización de Guías para THM.

**"3º CURSO UNIVERSITARIO de POSTGRADO
de FORMACION EN CLIMATERIO". AAPEC 2016**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
Facultad de Ciencias Médicas



HIGA San Martín
La Plata



Prof. Dra. Blanca.M.Campostrini

Prof. Titular Cátedra Ginecología "A".UNLP.



Maestro de la Medicina.

Especialista Consultor en Ginecología.

Especialista Consultor en Climaterio.

Experta Latinoamericana en Climaterio y Menopausia.

Jefe de Servicio de Ginecologia HIGA Gral San Martín La Plata.

Jefe del Centro de Referencia de Fertilidad de Alta Complejidad de la Prov. de Buenos Aires.

Presidente de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de La Plata.

SOGLAP.2012-2014.

Presidente de la Asociación Argentina de Estudios para el Climaterio.AAPEC. 2013-2015.

Directora Académica de la Escuela Argentina de Climaterio.de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio.AAPEC.

Directora del Entorno Educativo de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio .AAPEC.

Miembro de International Menopause Society. IMS.

Fellow American College of Obstetrics and Gynecology. FACOG.

Declaro no poseer conflictos de Interes



La ilusión de la mujer joven y vieja

Las dos figuras están ahí, lo que cambia es la forma en la que cada uno percibe la imagen.

Psicólogo : E.G.Boring en 1930.

dibujo que W.E.Hill preparó para la revista Puck en 1915

Original:

postal alemana de 1888 (autor desconocido)

Menopausia componente inevitable del envejecimiento

año 2025: mil millones de mujeres posmenopáusicas en todo el mundo...

NAMS

Impacto sobre mortalidad: por no haber recibido Es.

- 2002-2011: tasa de muerte c/año: 13 por 10.000.
- **50.000 muertes prematuras. (últimos 10 años).**
- **mayoría de muertes: ECV y fracturas.**

P. Sarrel.

Yale University.

Jama 2011.

H. Hodis. Atherosclerosis Research Unit, Division of Cardiovascular Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California



Menor mortalidad en usuarias de THM



Finlandia: 489.105 usuarias de THM, 15 años de seguimiento . reducción de muerte.

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society

Vol. 22, No. 9, pp. 000-000

DOI: 10.1097/gme.0000000000000450

© 2015 by The North American Menopause Society

Estradiol-based postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular and all-cause mortality

Tomi S. Mikkola, MD, PhD,^{1,2} Pauliina Tuomikoski, MD, PhD,¹ Heli Lyytinen, MD, PhD,¹ Pasi Korhonen, PhD,³ Fabian Hoti, PhD,³ Pia Vattulainen, MSc,³ Mika Gissler, MSocSci, PhD,^{4,5} and Olavi Ylikorkala, MD, PhD¹

Resultados:

Disminución de R. en usuarias de THM

- ◆ R.de muerte x ECV → 18% a 54% (en relac.con tiempo de uso)
- ◆ R.de muerte por stroke → 18% a 38% (no claramente relac con tiempo de uso)
- ◆ R.de muerte por todas causas → 12% a 38% (en relac.con tiempo de uso)

Mikkola TS, Menopause. 2015 Mar 23.

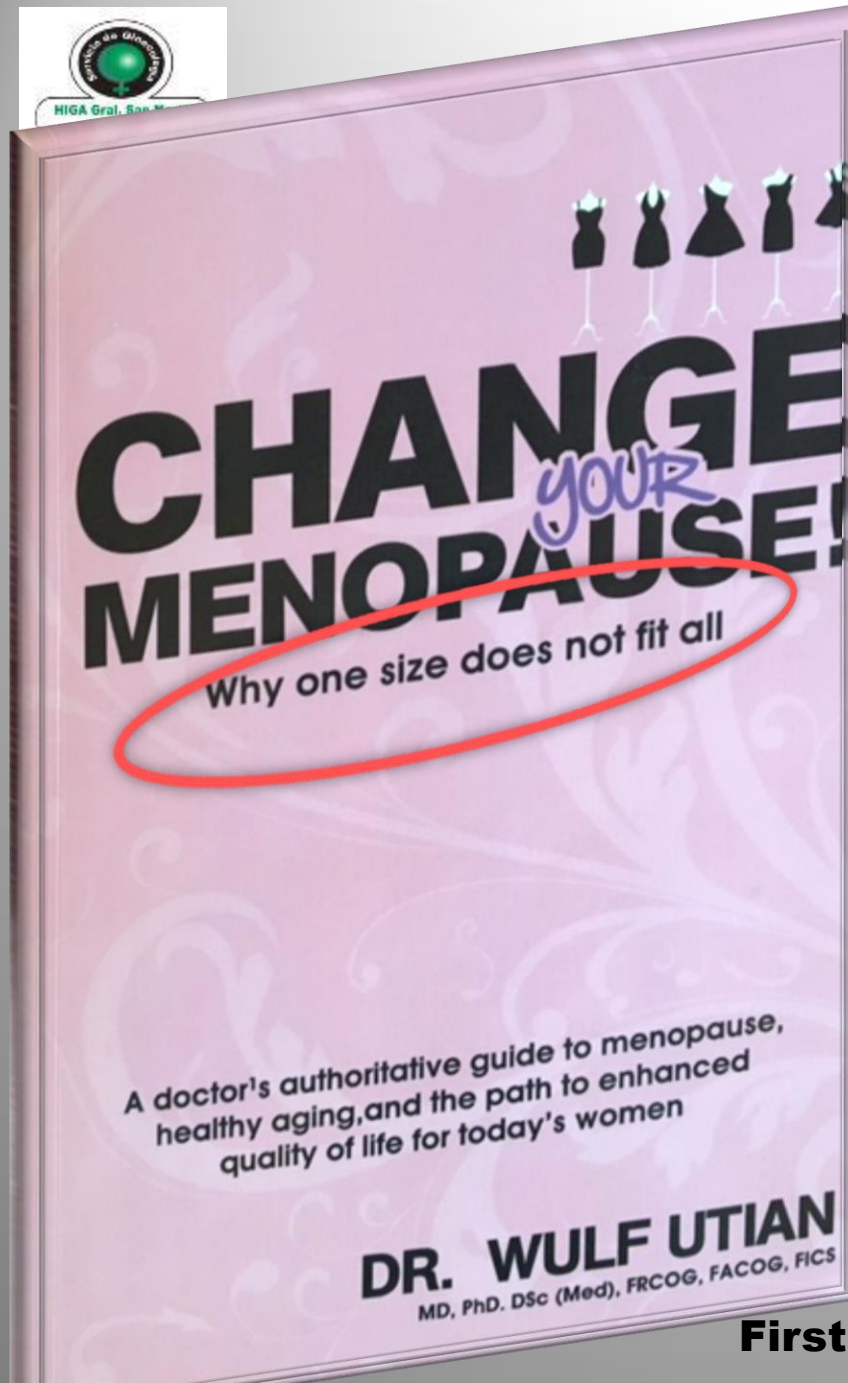
Retos en el manejo clínico de la menopausia

Déficit hormonal de larga duración.

CONSECUENCIAS

- ★ Alteración del sistema orgánico .
- ★ Compromiso de la homeostasis.
- ★ Manifestaciones clínico-metabólicas. Obesidad.
- ★ Deterioro de la de la salud.
- ★ Prevalencia de patologías crónicas.
- ★ Disminución de la calidad de vida.





**“medicina personalizada
para el Climaterio”**

**...Separar efectos producto
del “aging”
de los efectos por
disminución
de producción de
esteroides sexuales
por el ovario....**

First Edition. September 2011

Condicionantes para recibir THM.

- Enfermedades de base.
- Edad.
- Edad de la menopausia.
- Causa de la menopausia.
- Tiempo “desde la **menopausia**”.
- **Nuevas condiciones médicas durante el tratamiento.**

**identificación de las candidatas a tratar ...
e identificación “
para el tratamiento
a medida ”...**

NAMS 2014

Overview: Identifying Candidates and Tailoring Treatment

Risa Kagan, MD, FACOG, CCD, NCMP
Clinical Professor, Department of Ob-Gyn, UCSF East Bay Physicians Medical Group Sutter Foundation, Berkeley,





A quien?.....

***THM
INDICACIONES
ACTUALES.***

- **Mujeres con SVM moderados a intensos.**
- **Mujeres sintomáticas con alto riesgo de osteoporosis.**
- **Falla ovárica prematura.**

Recomendaciones basadas en la evidencia.

A quien no?...

THM

CONTRAINDICACIONES absolutas.



- **Cáncer** sospechado o conocido de mama, útero o t. estrógeno-dependiente.
- Enfermedad tromboembólica **activa.**
- **Antecedentes** de stroke.
- Enfermedad hepática **activa.**
- Insuficiencia hepática crónica **grave.**
- Hemorragia genital **anormal de causa desconocida.**
- Enfermedad renal **grave. (diálisis).**

A quien?

SNV: Recomendaciones para la atención clínica

Quando considerar tratamiento para sofocos ?

NAMS 2014

- **Síntoma molesto:** interrumpen el sueño, o afectan negativamente calidad de vida.
- *THM debe ser adaptada a la HC de la mujer en particular, los objetivos del tratamiento, las actitudes personales hacia la menopausia y el uso de medicamentos .*

(Nivel 1)



Shifren JL, Gass ML, et al. NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. *Menopause* 2014;21, No.10 e pub

sofocos y sudores nocturnos

75% mujeres peri/postmenopáusicas.

- **Mayoría sintomáticas :**
6 meses - 2 años.
25% > 5 años.

Penn Ovarian Aging Study :
Duración media SVM moderados-severos:
10,2 años. Freeman EW, et al. *Obstetric and gynecol* 2011.

SVM: asociados a :

- **Deterioro de la Salud .**
- **↓ productividad en el trabajo.**
- **↓ calidad de vida.**

NAMS.

***Menopause Practice:
A Clinician's Guide,
5th edition, 2014.***



Freeman EW, Sammel MD, et al. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. *Obstet Gynecol* 2011;May;117:1095-1104. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric* 2011;14:515-528.

La histerectomía con conservación ovárica duplica la probabilidad de sofocos y sudoración nocturna



La Plata

SVM pueden persistir más de 1 década, lo que afecta gravemente la calidad de vida.

- ◆ 17 años de datos de más de **6000 mujeres** del Estudio Longitudinal Australiano sobre Salud en Mujeres (Australian Longitudinal Study on Women's Health - ALSWH).
- ◆ **20% : histerectomía “con conservación de ovarios” antes de los 50 años**
- ◆ **1/3:** sofocos que persistieron en forma prolongada
- ◆ **1/5:** sudoración nocturna constante.
- ◆ **Tasas : el doble que en mujeres “no histerectomizadas”**
- ◆ esto no se pudo explicar por diferencias en estilo de vida ni por factores socioeconómicos.
- ◆ **“ 1er. estudio longitudinal en examinar el patrón a largo plazo de SNV según la presencia de histerectomía”.**

Louise F. Wilson et al, *Hot flushes and night sweats symptom profiles over a 17-year period in mid-aged women: The role of hysterectomy with ovarian conservation. Maturitas*, 2016; 91: 1 DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.05.01

**...en muchas mujeres,
THM a corto plazo
no va a ser suficiente
!!!**

**...es necesario un abordaje global
de la salud de las mujeres**

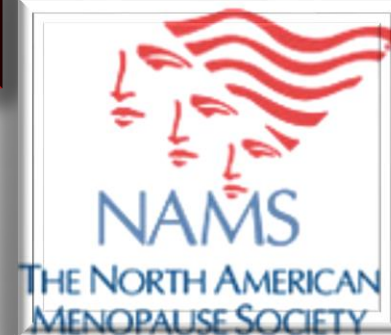
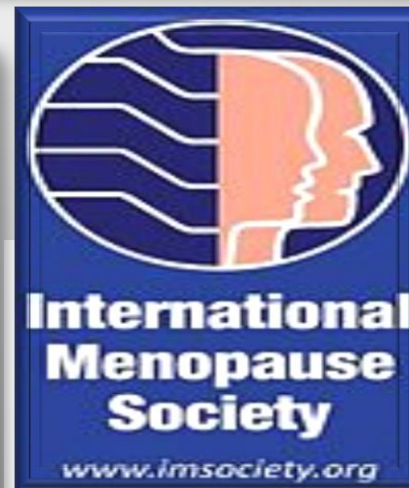


Nuevo milenio....

THM



**guías
basadas en la mejor
evidencia
disponible....**



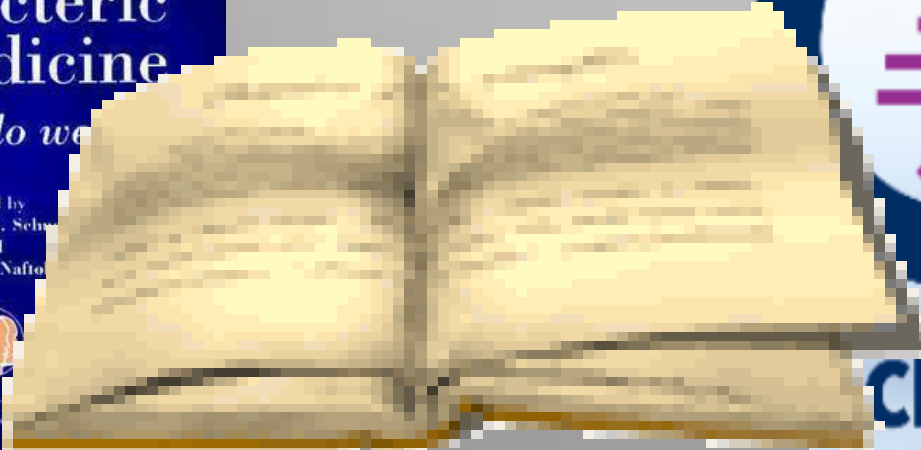
Climacteric Medicine

– where do we

Edited by
Hermann P. G. Schumacher
and
Frederick Naftali



Published under the
International Menopause Society



chrane

2013



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
The North American Menopause Society.

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 and M. Rees.

CLIMACTERIC 2013;16:203–204

◆ **Consenso 2013**

- Marcó un **“momento único”** en la Medicina de la menopausia.
- Las principales Sociedades del mundo, se reunieron con una **“declaración unificada”** sobre el uso de THM.
- **“Mayor claridad”** en la comprensión de R/B de THM
- **“Mayor entendimiento”** luego de la controversia por el WHI.



Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

JUNE 2016

T. J. de Villiers, J. E. Hall, J. V. Pinkerton, S. Cerdas Pérez, M. Rees, C. Yang
& D. D. Pierroz

Climacteric DOI:10.1080/13697137.2016.1196047

**Objetivo :
actualizar y ampliar
áreas de consenso .**



Global consensus statement on menopausal hormone therapy – an update

Anna Fenton & Nick Panay

pages 311-312

Full text HTML

PDF

Full access

DOI:10.1080/13697137.2016.1202475

Published online: **04 Jul 2016**

Climateric. Vol 19,N4, August
2016. pages 313-315

Maturitas.

European Menopause and
Andropause Society. EMAS

- International Menopause Society. IMS
- The North American Menopause Society. NAMS
- The Endocrine Society
- European Menopause and Andropause Society. EMAS
- The Asia Pacific Menopause Federation.
- International Osteoporosis Foundation. IOF
- The Federation of Latin American Menopause Societies. FLACSYM





Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

T. J. de Villiers^a, J. E. Hall^b, J. V. Pinkerton^c, S. Cerdas Pérez^d, M. Rees^e, C. Yang^f and D. D. Pierroz^g

^aMediclinic Panorama and Department of Gynecology, University of Stellenbosch, Cape Town, South Africa; ^bNational Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health, Research Triangle Park, North Carolina, USA; ^cDepartment of Obstetrics and Gynecology, The University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA; ^dEndocrinology Department, Hospital Cima, San José, Costa Rica; ^eReader Emeritus, University of Oxford, UK; ^fMount Alvernia Hospital, Singapore; ^gUniversity of Geneva, Switzerland

The following Consensus Statement is endorsed by The International Menopause Society, The North American Menopause Society, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The Asia Pacific Menopause Federation, The International Osteoporosis Foundation and The Federation of Latin American Menopause Societies.

Introduction

The publication of the Global Consensus on Menopausal Hormone Therapy in 2013 by leading global menopause societies succeeded in presenting guidelines in a troubled therapeutic area that are helpful to both health-care providers and potential users of menopausal hormone therapy (MHT). The revised statement is aimed at updating and expanding the areas of consensus. The revised statement is presented in bullet-point format to facilitate ease of use. The revised statement contains only areas of consensus and does not replace the more detailed and fully referenced recommendations of the individual societies (referenced at the end of the document). Hopefully, this statement will enable health-care providers to offer those women in midlife, who may benefit from MHT, the opportunity to make an informed decision.

Section A: Benefit/risk profile of MHT

- MHT, including tibolone and the combination of conjugated equine estrogens and bazedoxifene (CE/BZA), is the most effective treatment for vasomotor symptoms (VMS) associated with menopause at any age, but benefits are more likely to outweigh risks if initiated for symptomatic women before the age of 60 years or within 10 years after menopause.
- If MHT is contraindicated or not desired for treatment of VMS, selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors such as paroxetine, escitalopram, venlafaxine and desvenlafaxine, which have been shown to be effective in randomized controlled trials (RCTs), may be considered. Gabapentin may also be considered.
- Quality of life, sexual function and other menopause-related complaints, such as joint and muscle pains, mood changes and sleep disturbances, may improve during MHT.

- MHT, including tibolone and CE/BZA, is effective in the prevention of bone loss in postmenopausal women.
- MHT has been shown to significantly lower the risk of hip, vertebral and other osteoporosis-related fractures in postmenopausal women.
- MHT is the only therapy available with RCT-proven efficacy of fracture reduction in a group of postmenopausal women not selected for being at risk of fracture and with mean T-scores in the normal to osteopenic range.
- MHT, including tibolone, can be initiated in postmenopausal women at risk of fracture or osteoporosis before the age of 60 years or within 10 years after menopause.
- Initiation of MHT after the age of 60 years for the indication of fracture prevention is considered second-line therapy and requires individually calculated benefit/risk, compared to other approved drugs. If MHT is elected, the lowest effective dose should be used.
- MHT, including tibolone, is effective in the treatment of vulvovaginal atrophy (VVA), now also considered as a component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). Local low-dose estrogen therapy is preferred for women whose symptoms are limited to vaginal dryness or associated discomfort with intercourse or for the prevention of recurrent urinary tract infections. Ospemifene, an oral selective estrogen receptor modulator, is also licensed in some countries for the treatment of dyspareunia attributed to VVA.
- RCTs and observational data as well as meta-analyses provide evidence that standard-dose estrogen-alone MHT may decrease the risk of myocardial infarction and all-cause mortality when initiated in women younger than 60 years of age and/or within 10 years of menopause.
- Data on estrogen plus progestogen MHT initiated in women younger than age 60 years or within 10 years of menopause show a less compelling trend for mortality benefit, and evidence on cardioprotection is less robust.

CONTACT Dr T. J. de Villiers  tobie@iafrica.com  Mediclinic Panorama, Parow 7500, South Africa

This Statement is being simultaneously published in the journals *Climacteric* and *Maturitas*, on behalf of the International Menopause Society and The European Menopause and Andropause Society, respectively.

© 2016 International Menopause Society and Elsevier Inc.

Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

♦ ***Revisión junio de 2016 del
Consenso Mundial***
“ nos lleva aún más hacia adelante ”
***desde el 1er. documento de Consenso de
2013 .***

**Recommendations on Women's Midlife Health
and Menopause Hormone Therapy**

February 2016, issue of
Climacteric

Baber RJ, Panay N, Fenton A,
and the IMS Writing Group.
2016 IMS ***Recommendations on
women's midlife health and
menopause hormone therapy.***
Climacteric 2016;19:109–50
[Taylor & Francis Online],
[PubMed], [Web of Science ®]

Qué se ha incluido en esta revisión?

Section A: Benefit/risk profile of MHT

- Rol y seguridad de **tibolona** , **ospemifene** y el **complejo tej. selectivo de estrógenos (TSEC)** ECE y **bazedoxifeno** .
- Se reconoce la ***creciente complejidad de las opciones terapéuticas.***
- Rol de las **terapias alternativas** sobre **SNV**.
- Declaraciones más detalladas de la **reducción del R. de fractura.**
- Declaraciones más detalladas sobre **uso de TH en mujeres con FOP.**
- Más información sobre **impacto de TH en los cambios de humor.**
- Declaraciones generales sobre **gestión global de la salud de las mujeres de mediana edad .**

Qué se ha incluido en esta revisión?

▪ **Sección puntual: los principios del uso de THM**

(debería ser de lectura obligatoria para todos los profesionales)

Se refuerza nuevamente el objetivo principal de THM

- ... “ tipo y vía de administración de TH deben ser coherentes con los objetivos del tratamiento
- ... considerar preferencias de la paciente, evaluar las cuestiones de seguridad e individualizar !!
- ... duración del tratamiento debe ser coherente con los objetivos del tratamiento de c/ persona ”.
- ... Esto hace que: *el foco esté nuevamente en las necesidades de la mujer , lejos de las generalizaciones como : "dosis más baja durante el menor período de tiempo '*

Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.



Section B: General principles governing the use of MHT

- ◆ **THM:** decisión individual en términos CV y salud, así como las prioridades de los facs de R. personales como la edad, el tiempo desde la menopausia y el R. de TEV, ACV, ECV, y Ca.mamario.
- ◆ **THM** no debe recomendarse sin una indicación clara para su uso.
- ◆ **THM** para el alivio de SNV o prevención de osteoporosis debe ser *parte de una estrategia global* que incluya: recomendaciones de estilo de vida con respecto a: dieta, ejercicio, dejar de fumar y consumo de alcohol
- ◆ **THM** incluye una amplia gama de productos y vías de administración hormonales, **incluyendo tibolona o CE / BZA**, potencialmente con diferentes R/B. (la evidencia respecto a las diferencias en los R/B entre los diferentes productos es limitada).
- ◆ **El tipo y la vía de administración de la TH** deben ser coherentes con los objetivos del trat., la preferencia de la paciente y la seguridad y *debe ser individualizado*.
- ◆ **La dosis** debe ajustarse a la “ < dosis apropiada” y “más eficaz”.

Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.



Section B: General principles governing the use of MHT

- ◆ **Duración del trat.** debe ser coherente con los objetivos y la relación B/R. (reevaluar de forma individual c/ año). *Esto es importante a la vista de nuevos datos que indican una mayor duración de VMS en algunas mujeres.*
- ◆ **E. como agente sistémico solo** es apropiado en mujeres histerectomizadas.
- ◆ **Se necesita progestágeno en presencia de útero** para la protección endometrial **con la excepción de que “el CE se puede combinar con BZA”.**



Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.



Section B: General principles governing the use of MHT

- ◆ **THM:** decisión individual en términos CV y salud, así como las prioridades de los facs de R. personales como la edad, el tiempo desde la menopausia y el R. de TEV, ACV, ECV, y Ca.mamario.
- ◆ **THM** no debe recomendarse sin una indicación clara para su uso.
- ◆ **THM** para el alivio de SNV o prevención de osteoporosis debe ser *parte de una estrategia global* que incluya: recomendaciones de estilo de vida con respecto a: dieta, ejercicio, dejar de fumar y consumo de alcohol
- ◆ **THM** incluye una amplia gama de productos y vías de administración hormonales, **incluyendo tibolona o CE / BZA**, potencialmente con diferentes R/B. (la evidencia respecto a las diferencias en los R/B entre los diferentes productos es limitada).
- ◆ **El tipo y la vía de administración de la TH** deben ser coherentes con los objetivos del trat., la preferencia de la paciente y la seguridad y *debe ser individualizado*.
- ◆ **La dosis** debe ajustarse a la “ < dosis apropiada” y “más eficaz”.



Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.

Section B: General principles governing the use of MHT

◆ **El uso de la terapia de testosterona continua** (sola o con THM) , se apoya en mujeres postmenopáusicas “ **cuidadosamente seleccionados**” con trast. de deseo sexual / excitación (**en países con aprobación regulatoria**).

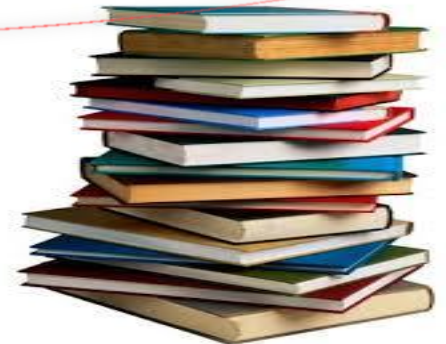
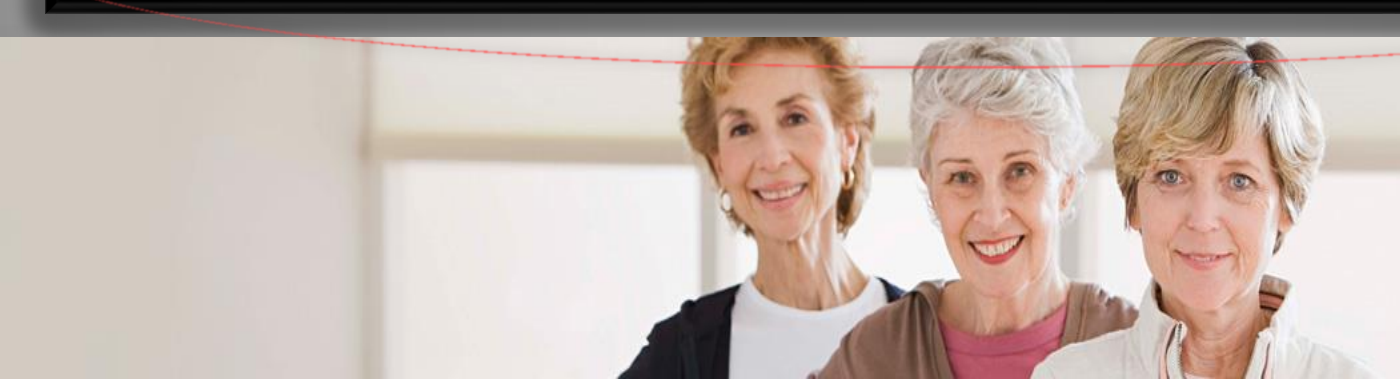
◆ **Hormonas bioidénticas** no se recomiendan , “ por la falta de regulación, control de seguridad, pruebas de eficacia, normalización de lotes, y medidas de pureza”.

◆ **Supervivientes de Ca. mamario**
los datos de seguridad actuales
“no apoyan el uso de THM sistémica”.



Revisión del Consenso 2016

- **Comenzando a tener impacto en la práctica en todo el mundo.**
- **Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE):** ha emitido recomendaciones recientes que ayudan a los profesionales , no sólo en el Reino Unido, sino en todo el mundo
- **Mayor acceso en algunos países a TH totalmente subvencionados**
- **Están surgiendo nuevas terapias**
- **Datos de las últimas investigaciones han apoyado el uso “seguro” de TH en las mujeres más jóvenes en la menopausia.**



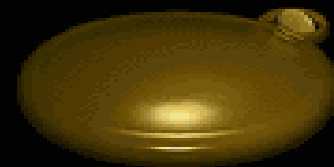
Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.

THM

❑ incluyendo **Tibolona y CEE / BZA:**
tratamiento más efectivo para SVM
asociados con menopausia a cualquier edad:



Pero... Bs superan Rs si se inicia en mujeres
antes de 60 años o a menos de 10 años
después de la menopausia



Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.



- **Si THM contraindicada (o no se desea)...**

Considerar:

**inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e
inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-
norepinefrina:**

***paroxetina, fluoxetina, escitalopram,
venlafaxina y desvenlafaxina,*** (eficaces en
ensayos controlados aleatorios .ECA.)

Idem: *gabapentina*

T. J. de Villiers, J. E. Hall, J. V. Pinkerton, S. Cerdas
Pérez, M. Rees, C. Yang & D. D. Pierroz

Page 313-315 | Published online: **20 Jun 2016**

Importante!!!



Usuarias de Tamoxifeno:

...profármaco que debe ser metabolizado por la *enzima hepática Cyp2d6* a **endoxifeno (para ejercer su efecto como terapia adyuvante en el trat. del Ca. mamario Rs. Positivos).**

Paroxetina y fluoxetina potentes inhibidores de la enzima hepática Cyp2d6 !!!



- no deben ser indicados a mujeres que toman tamoxifeno.**

venlafaxina, desvenlafaxina, gabapentina y pregabalina **no la inhiben ...**

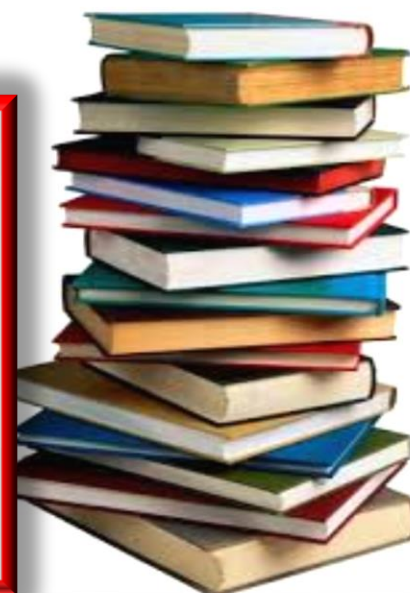
Sideras K, Loprinzi CL. Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy. J Natl Compr Canc Netw 2010;8:1171–9.

Simon JA, Portman DJ, Kaunitz AM, Mekonnen H, Kazempour K, Bhaskar S, et al. Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials. Menopause

Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.

....pueden mejorar durante la THM.

- Calidad de vida,
- F.Sexual
- Dolores en articulaciones y musculares
- Cambios de humor
- Trastornos del sueño,



Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.

Section A: Benefit/risk profile of MHT

- Declaraciones más detalladas sobre:
reducción del R. de fractura.

◆ **THM , incluyendo tibolona y ECE /
BZA...**

**es eficaz en la prevención de la pérdida
ósea en mujeres posmenopáusicas.**



Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.

THM

- ◆ **Demostro ↓ signif. R. de fracturas de: cadera, vertebrales y otras fracturas relacionadas con osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.**
- ◆ **Es la única terapia disponible con eficacia probada (en ECA) en ↓ de la fractura.** (en 1 grupo de mujeres postmenopáusicas no seleccionadas por estar en R. de fractura. y con T- scores en rangos : normal y osteopenicos)
- ◆ **Incluyendo tibolona, se puede iniciar en mujeres posmenopáusicas con R. de fracturas u osteoporosis antes de la edad de 60 años o dentro de 10 años después de la menopausia.**



Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.

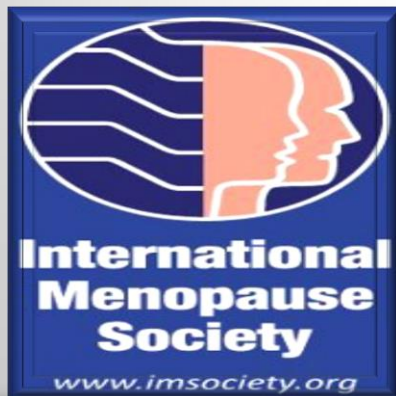
- ◆ **THM para prevención de fracturas “iniciada después de los 60” años, se considera “terapia de 2da. Línea”** y requiere calcular individualmente R / B, en comparación con otros fármacos aprobados.
- ◆ **Si se elige THM: *utilizar la dosis efectiva más baja.***



Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.

Section A: Benefit/risk profile of MHT

- ◆ **THM , incluyendo tibolona:** *eficaz en el **trat. de la atrofia vulvovaginal (AVV)**.* (componente del Sind. de menopausia genitourinario.GSM)
- ◆ **Estrógenos locales en dosis bajas**, se prefieren para mujeres cuyos síntomas se limitan a sequedad vaginal o molestias asociadas con las RS o para prevención de infecciones recurrentes del tracto urinario.
- ◆ **Ospemifeno** (modulador selectivo del receptor de E. oral), disponible en algunos países, útil para trat. de dispareunia atribuido a AVV.



NAMS : Prevention of Diseases after Menopause 2014

ECV

- R.CV aumenta despues de la menopausia.
Independientemente de la edad en que esta se produzca.
- Principal causa de morbilidad y mortalidad en la mujer .(56% de todas las muertes femeninas en Europa).
- Mujeres sanas en el inicio de la menopausia:
THME disminuye mortalidad. Lobo R.2014.

La evaluación y el manejo de los factores de R.CV en la mujer debe realizarse de forma temprana y es prioridad cuando la mujer está en la perimenopausia.



Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.

Section A: Benefit/risk profile of MHT

ECA, datos de observación y meta-análisis

Evidencian que dosis estándar de **E.solos** ↓ **R. de IAM y la mortalidad por todas las causas...** *si se inicia en mujeres < de 60 años de edad y / o dentro de los 10 años de menopausia.*

E + P iniciados en mujeres < de 60 años o en los 10 años de la menopausia: **tendencia menos convincente de beneficio en la mortalidad , y las pruebas de cardioprotección.**

¿Qué factores podrían manejar los ginecólogos ?

Los ginecólogos están en una buena posición para identificar a las mujeres en mayor R. EC

colaboración estrecha con el médico de cabecera, si es otra persona distinta, Y el cardiólogo

Factores relacionados con el estilo de vida:

- Dejar de fumar
- Modificación de la dieta
- Modificación del consumo de sal y alcohol
- Mayor bienestar físico

Otros factores:

- Tensión arterial*
- Lípidos plasmáticos*
- Glucosa en plasma*



Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.

Section A: Benefit/risk profile of MHT

R. TEV y Stroke isquémico : ↑ con THM oral (aunque el R. absoluto de Stroke cuando THM se inicia antes de los 60 años es raro)

Estudios Observacionales y meta-análisis indican:
< R. con THM transdérmica (0.05 mg dos veces por semana o menos), **comparado con THM oral**



Como?....

VÍA DE ADMINISTRACION DE THM:



Estudio ESTHER.

Es. Oral vs. Es. en parche transdérmico.

- ◆ demostró que vía transdérmica ***no R. adicional de TEV, en mujeres con mutación protrombótica.***
- ◆ sugiere aun más la necesidad de evaluar Es. transdérmicos en ensayos clínicos aleatorizados.
- ◆ R.de TEV es ***menos probable en mujeres tratadas con Es. solos*** que con E/P.

Traczek C, Oger E, De Jonage-Canonico MBY, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al, for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group..
Circulation. 2005;112:3495-500.



ACOG Guidance:

Use of HT to Treat Menopausal Symptoms

**... en contra de la interrupción
“de rutina” de Es. sistémicos
a la edad de 65 años...**

***“...igual que con mujeres
más jóvenes: el uso de THM debe ser individualizado
sobre la base de la relación R/B de c/ mujer”.***



ACOG.Practice Bulletin 141.Obstet Gynecol January, 2014.

Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.

Section A: Benefit/risk profile of MHT



- ◆ R.de Ca. mamario en mujeres > de 50 años asociado a THM es un **tema complejo**
- ◆ ECA : **E. solos: R < (WHI)** en mujeres histerectomizadas.
- ◆ **Posible > de R.: THM combinada con MAP** en mujeres sin histerectomía. (WHI) . **Podría estar relacionado con la “duración del uso” .**
- ◆ El R. de Ca. mamario atribuible a THM es raro.
- ◆ Equivale a una **incidencia de < 1,0 por 1.000 mujeres por año de uso. similar o < que el ↑ R. asociado con fs comunes** : estilo de vida sedentario , obesidad y consumo de alcohol.
- ◆ El R. puede ↓ después del trat. (datos inconsistentes) .

Único objetivo de la terapia con Progesterona



**Prevenir la hiperplasia
endometrial inducida por los
estrógenos....**

***....“con los menores
efectos metabólicos y
adversos posibles”.***



...en prevención de
HIPERPLASIA ENDOMETRIAL..
**◆ Tiempo de uso del
PROGESTAGENO...**
◆ NO SOLO LA DOSIS !!

ARCHER D. Menopause 2001 8(4):245-57
REED S. Am. J. Obst. Gynecol. 2004. 191(4)
ARCHER D. 2008 (Congreso Mundial de Menopausia. Madrid)



...Vía de administración ...tener en cuenta !!

evidencias

- ◆ **circulación sistémica: T, E2 y E en parte ligados a SHBG y a albúmina**
- ◆ **> o < SHBG afectará la cantidad de E y T “no unidos” en la circulación.**
- ◆ **THE oral : ➤ *síntesis de SHBG hepática* (efecto 1er paso)**


◆ **Es.transdérmicos no aumentan síntesis de SHBG.**

- ◆ **En algunas mujeres, **TE oral** ocasiona niveles muy elevados de SHBG ➡ < de hormona “no libre”.**
- ◆ **➡ *pérdida de eficacia del E administrado y/o deficiencia iatrogénica de testosterona.***

...Vía de administración ...tener en cuenta !!

evidencias

- 
- ◆ los Es > síntesis hepática de procoagulantes.
 - ◆ **E2.transdérmico no parece aumentar el R. de TEV**



Es. transdérmico: vía de administración preferida para mujeres con R. aumentado de trombosis, como obesas y fumadoras.



E2 transdérmico no aumenta el R. de enfermedades de la vesícula biliar.

PROGESTINAS Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA

Medroxiprogesterona

- estimularía los genes relacionados con la angiogénesis y el crecimiento tumoral y disminuiría la expresión de genes pro-apoptosis.

- **R.de THEP para Ca. mamario :
+ elevado con “algunas progestinas”.
(Fournier.2005)**

Conclusión

ser prudentes en relación a la indicación de las distintas formulaciones de THM, en cuanto a su R. específico de desarrollar Ca. mamario.

(Courtin et al, Breast Cancer Res Treat 2011)

Progestogens Used in Postmenopausal Hormone Therapy: Differences in Their Pharmacological Properties, Intracellular Actions, and Clinical Effects.

Frank Z. Stanczyk, Janet P. Hapgood, Sharon Winer, and Daniel R. Mishell, Jr.

E-mail: fstanczyk@socal.rr.com.

December 13, 2012

PROGESTINAS Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA



- Acetate de nomegestrol
- Promegestona oral
- Medrogestona



neutra sobre R. de membrana.

no estimulan prolif. mamaria neoplásica

- Acetate de nomegestrol
- Progesterona oral
- Clormadinona



**Inhib. 17 β hidroxisteroide
deshidrogenasa tipo 1 y sulfatasa.
y estimularía sulfotransferasa**



**reducción en concentración de
E2 intracelular mamario neoplásico.**

Estrogen-Progestagen Menopausal Hormone Therapy and
Breast Cancer: Does Delay From Menopause Onset to
Treatment Initiation Influence Risks?

Agnès Fournier, Sylvie Mesrine, Marie-Christine Bouaron-Rusault, and Françoise Clavel-Chapelon



En la THM, el “momento de inicio” del tratamiento, modula transitoriamente el R. de Ca. mamario : cuando se inició “cerca de la menopausia” , incluso en el corto plazo de uso, se asocian con mayor R. de Cancer de mama.

Es + PNM parece ser una excepción en este aspecto...



Ca. mamario y Progesterona:

**Efecto de clase del progestágeno.
El agente específico utilizado “influencia el R.de Ca. mamario”.**

- ◆ **PNM** *no esta asociada con mayor R. de cáncer de mama* si se usa durante un máximo de 5 años ... " (1)
- ◆ **PNM** (y quizás **didrogesterona**) + **E.** **no aumentan R. de Ca. mamario** administradas *5 años o menos.* " (Nivel de evidencia C) (2)
- ◆ **La diferencia en R. entre E.solo y TEP combinados** se ve con **“algunas categorías” de progestágenos** pero **no con derivados de la progesterona natural.** (3)

- (1) Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. **Menopause. 2010;17:242-255**
- (2) Santen RJ. Postmenopausal Hormone Therapy:An Endocrine Society Scientific Statement. **JCEM.2010;95,S1:S1-S66**
- (3) Sturdee W. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health . **Climacteric 2011;14:302-320**

What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone

J. A. Simon

ABSTRACT

The original conclusions of the Women's Health Initiative study have been questioned as a result of the availability of age-stratified data. Initial concerns regarding the risk of coronary heart disease (CHD) in association

Basado en los datos que están ahora incluídos en las guías , el uso de E2 transdérmico y PNM podría reducir o incluso negativizar el exceso de R. para TEV, stroke, colecistitis, y posiblemente también para Ca. Mamario asociado con el uso de THR oral

gastrointestinal disease. Unlike some progestogens, progesterone is also not associated with an increased risk of VTE, or with an increased risk of breast cancer. Based on these data, which are now included in the guidelines, the use of transdermal estradiol and micronized progesterone could reduce or possibly even negate the excess risk of VTE, stroke, cholecystitis, and possibly even breast cancer associated with oral HRT use.



**Simon JA. *Climacteric* 2012;
15(Suppl 1): 3 – 10**

Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016.

Section A: Benefit/risk profile of MHT

FOP



Menopausia espontánea o iatrogénica antes de 45 años y sobre todo antes de los 40 años de edad:

- ◆ > R. de ECV y osteoporosis
- ◆ > R. de trastornos afectivos y demencia .
- ◆ THM : ↓ SNV y preserva DMO.
- ◆ Estudios observacionales: THM se asocia con < R. de ECV, vida útil más larga , y < R. de demencia.
- ◆ THM: **se recomienda por lo menos hasta la edad promedio de la menopausia .**

Enfermedades crónicas después de la Menopausia

- ▶ **Obesidad, SM y Diabetes.**
- ▶ **ECV.**
- ▶ **Osteoporosis y Artritis Crónica.**
- ▶ **Demencia, Declinar Cognitivo y Depresión.**
- ▶ **Cáncer.**



Obesidad y Diabetes

- **14%** de la población mundial es obesa.
- **adiposidad central asocia con RI y diabetes.** (Cerhan JR 2014).
- **Post-menopausia: cambia composición corporal “distribución de grasa central” (androide) .Abdulnour J 2012.**

Prevención y tratamiento de obesidad:

- ✓ **ejercicio**
- ✓ **restricción calórica**

medidas complementarias alternativas:
farmacoterapia y la cirugía bariátrica. (rol en casos seleccionados). Davis



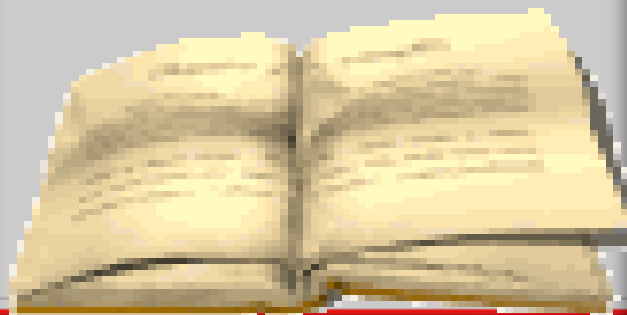
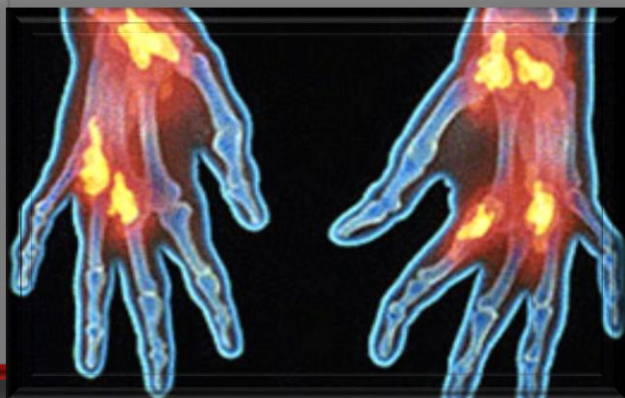
- **THM reduce adiposidad central, RI e inicio de diabetes.**
- **no es causa de aumento de peso.** Sorensen MB 2001, Davis SR 2012, Manson JE 2013.

Artritis Crónica



Osteoartritis: actualmente USA: 60 millones de mujeres.

- ◆ **2da.Causa** (después de ECV): **incapacidad laboral** en mujeres de + 50 años. Costos: 100 mil millones de dólares/año.
- ◆ **diagnóstico precoz:** fisioterapia, pérdida de peso, ejercicio, agentes antiinflamatorios (Arthritis Foundation 2014) **y posiblemente estrógenos (Tanko TB 2007)**



**NAMS : Prevention of Diseases after Menopause
2014**



Climateric : Issue Highlights for October 2016 Volume 19, Number 5



A.Pines, 2016.

Hace décadas, THM se consideró la panacea para mujeres de mediana edad. La prevención del deterioro cognitivo relacionado con la edad fue uno de los principales supuestos beneficios de esta terapia. *Sin embargo, los datos de la Iniciativa de Salud, estudio de la memoria de la Mujer (WHI-WHIMS) mostraron lo contrario*, lo que indica un empeoramiento de varios dominios cognitivos en las usuarias de hormonas.

Desde **WHIMS** *reclutaron mujeres que tenían 65 años o más*, se convirtió en crucial investigar los efectos de la THM en la menopausia temprana también.

Estudios recientes, como **WHIMS-Young**, *el estudio de prevención de estrógeno **Kronos** temprana y precoz versus el ensayo de intervención tardía con estradiol* se dirigieron a las mujeres más jóvenes y, de hecho **mostró que THM puede tener resultados cognitivos positivos en este grupo de edad.**

Demencia, Disminución Cognitiva, Depresión

- A nivel mundial: 36 millones de personas sufren de **E. Alzheimer y otras demencias**, esta cifra puede duplicarse para 2030 (Reitz C 2011)
- **Prevención:**
 - ✓ *identificación de F. Rs. incluyendo posible propensión genética*
 - ✓ *y estrategias: 1) mejorar salud del cerebro, 2) aumentar reserva cognitiva, 3) reducir patología de Alzheimer. (Henderson VW 2014)*



Función Cognitiva



- **Aumentar reserva cognitiva:** Actividades de ocio mentalmente estimulantes y actividades de compromiso social.
- **Reducir E. Alzheimer:** ejercicio aeróbico reduce R. en 28%, reduce el β -amiloide, aumenta el volumen del hipocampo y mejora los factores neurotróficos (Williams JW 2010; Erickson KI 2011; Kibilo T 2011)
- **Resultados sobre el efecto de THM no son concluyentes**
- **Depresión:** altamente prevalente (Weissman MM 1996), puede estar asociada con el R. de E. Alzheimer (Maki PM 2010)
- debe ser diagnosticada tempranamente y tratada adecuadamente .

**NAMS : Prevention of Diseases after
Menopause
2014**

Riesgo de Cáncer

- 2012: en el mundo: **6,7 millones de casos en mujeres**, con expectativas de tasa creciente (Ferlay J 2013)
- **Cáncer más común: mama: 25.2%**
- **Mayor mortalidad: pulmón**
- **Detección de diversos tipos de cáncer incluye:** exploración, pruebas genéticas, citología o la prueba de HPV ,pruebas de imagenes , colonoscopia , etc.
- **Prevención** mediante cambios en el estilo de vida (tabaquismo, alcohol, índice de masa corporal, actividad física) **ha demostrado reducir las tasas de cáncer y de mortalidad** (Gompel A 2013.)
- En el **estudio EPIC**, se demostró una **prevención del 12,6% de todos los cánceres** (Romaguera D 2012)



Communi cation

International **IMS**
Menopause Society
Promoting education and research on midlife women's health

Clave de la THM:

... sería respetar las indicaciones correctas y una **elección pensada y personalizada sobre su uso en función de las características y de la edad de las pacientes.**



**For treating vasomotor symptoms of menopause and vaginal atrophy.
Update ACOG**

Bulletin No. 141

**The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice .
Obstet Gynecol 2014;123:202–216. I**

Aprobación de FDA : bazedoxifene + ECE

en lugar de ECE/Progestinas para sofames y prevención de osteoporosis .

BZA 20 mg/ECE 0.45mg

SERMs

- tanto **raloxifeno** como **bazedoxifeno** reducen el R. de fractura vertebral sin estimular el endometrio, a diferencia de tamoxifeno

Maturitas. EMAS position statements and clinical guides. Maturitas 77 (2014) 303–304.

Basedoxifeno + Estrógenos

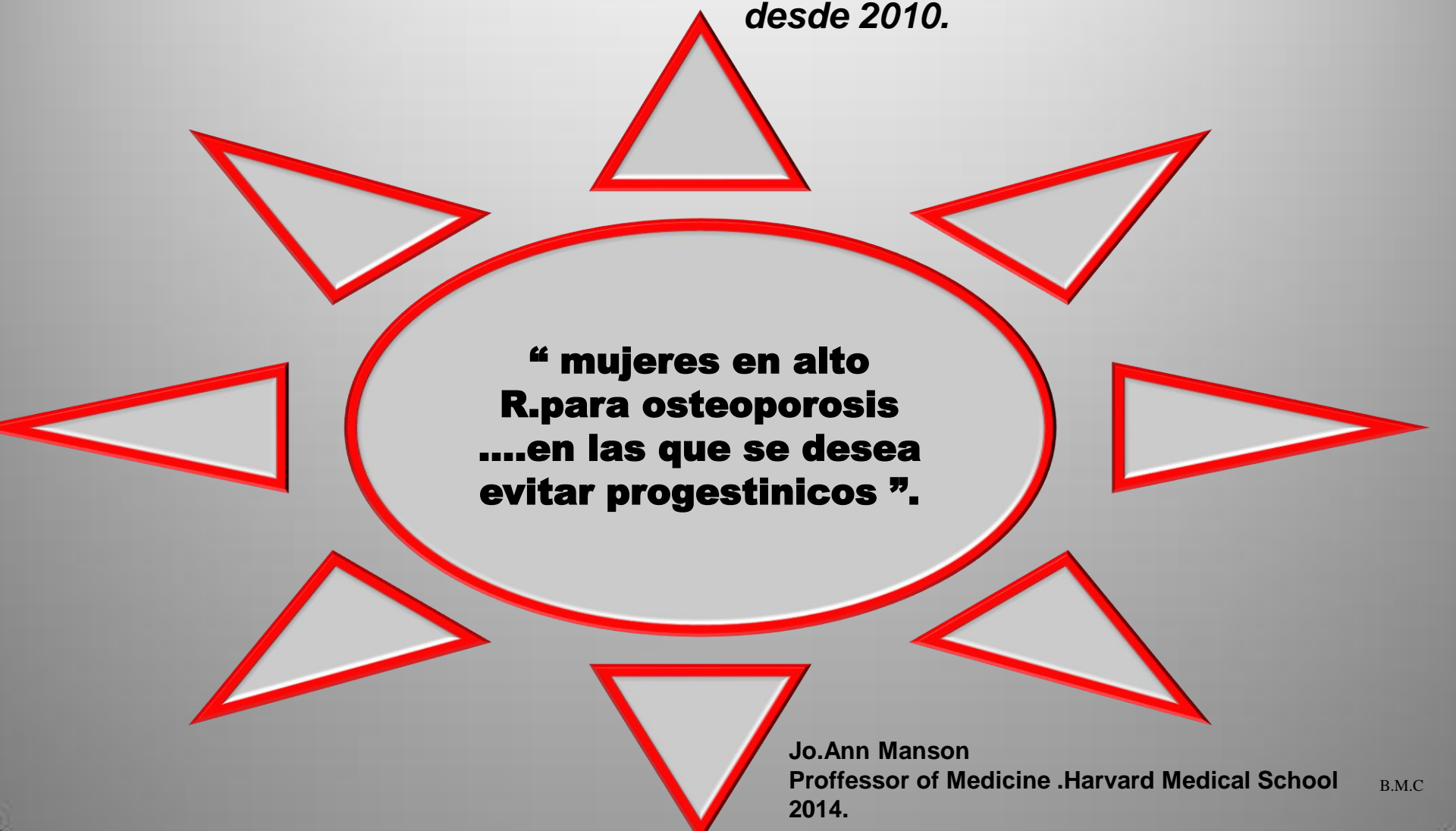
Aprobado por FDA : trat. de SVM y prevención de Osteoporosis mujeres postmenopáusicas útero intacto.

Trials randomizados:

- **Basedoxifeno: 20 mg. + ECE: 0,45 o 0,625 mg/día.**
- < frec. y severidad de sofocantes, sudoraciones nocturnas, y SVM.
- > DMO en columna lumbar y cadera.
- no > densidad mamaria.
- No cambios desfavorables en endometrio.
- no > de R. : TEV, Stroke, o ECV.
-

Basedoxifeno + Estrógenos

basedoxifeno ha sido comercializado,
desde 2010.



**“ mujeres en alto
R.para osteoporosis
....en las que se desea
evitar progestinicos ”.**

Jo. Ann Manson
Professor of Medicine .Harvard Medical School
2014.

Basedoxifeno



◆ Aprobado para prevención y tratamiento de Osteoporosis Postmenopáusica

- ◆ SERMs se unen a los RE α y β :
- ◆ Tienen activ. Agonista y antagonista dependiendo de la concentración de RE. de c/ tej.
- ◆ **Basedoxifeno:** afinidad ligeramente mayor para el RE α

Seguridad mamaria y endometrial.

Mama
Hueso
Cerebro
Utero
Ap.Génito urinario
Marcadores de R.CV

Efectos sobre tejs. que contienen Rs.Es

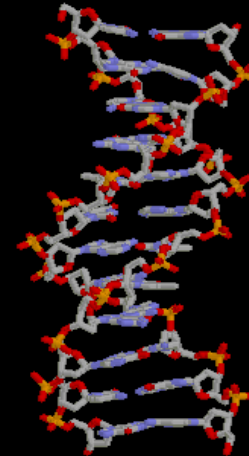
Efectos adversos

- ◆ Como cualquier **SERM**, **bazedoxifeno** tiene **efectos adversos “de clase” relacionados al hipoestrogenismo** : sofocos, cambios de humor, sequedad vaginal, y calambres.
- ◆ **Efectos agonistas estrogénicos** (> R. de tromboembolismo y tromboflebitis, náuseas, dispepsia, edema periférico, migraña y artralgia).
- ◆ La mayoría de los **sofocos de intensidad leve a moderada**

Medicina Personalizada para la mujer Climatérica

Concepto de medicina personalizada genómica.

- Fundamentos de farmacogenética.
- Farmacogenética de la terapéutica (anticoagulante. de los trastornos psiquiátricos. del tratamiento quimioterápico del cáncer colorrectal y mamario) .
- Nutrigenética y nutrigenómica.
- Medicina personalizada en ECV.
- Medicina personalizada en osteoporosis.
- Medicina personalizada en práctica deportiva.
- Contribución de la epigenética al manejo personalizado del cáncer.



Polimorfismo genético...



- **Se medicará según farmacogenética.** utilizando drogas que funcionen de acuerdo al polimorfismo genético de c/ paciente.
- *Polimorfismo genético y R. de cáncer: hay muchos polimorfismos ya identificados para varios cánceres. (BCRA 1 y 2.) (utilización de los Tests genéticos)*
- **Gen del receptor de vit. D (VDR). asociación de los polimorfismos para vit.D y R. de fractura.**



Vitamin D receptor gene and risk of fracture in postmenopausal women: a meta-analysis

H. Shen, J. Xie and H Lu.

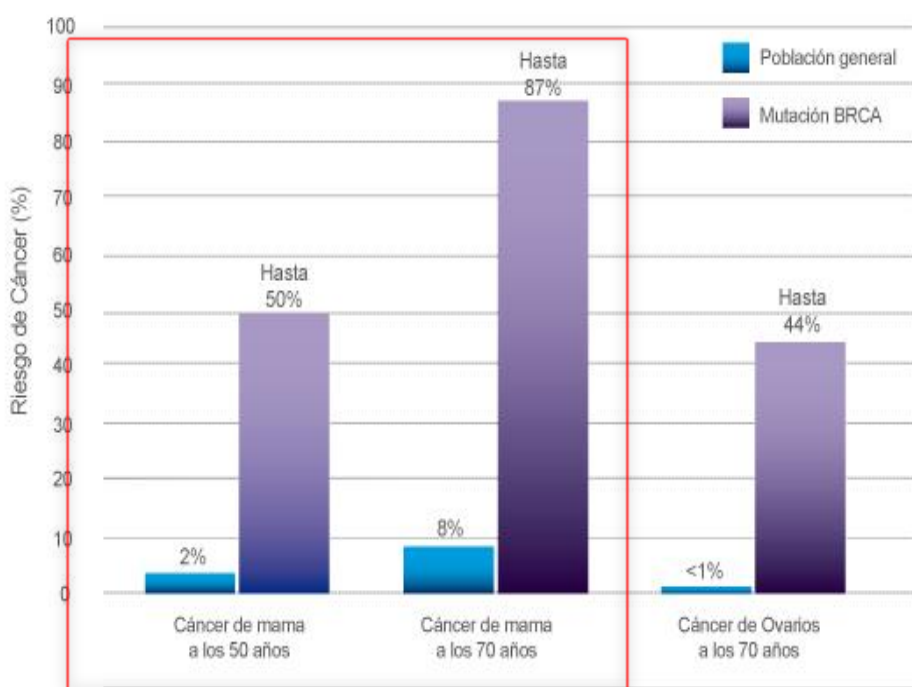
Menopause. Issue Highlights for August 2014 Volume 17, Number 4.

CÁNCER HEREDITARIO



- **Ca. de mama hereditario: 5-10% de todos los casos.**
- **Los dos genes mejor caracterizados son: BRCA1 y BRCA2**
- **Sus mutaciones confieren un R. aumentado para Ca.de mama y otros ts en edades especialmente jóvenes.**
- **Algunas mutaciones relacionados con éste tipo de Ca. son más comunes en ciertos grupos étnicos.**





Comparación de la probabilidad de desarrollar cáncer de mama o de ovario en población general o en personas con mutaciones en genes BRCA.
(Risch H, et al. Am. J. Hum. Genet. 2001: 68:700-710)

Probabilidad de desarrollo tumoral

Cáncer de ovario

Cáncer de mama

Población General

1.4%

12%

BRCA1 - BRCA2 Mutado

40%

60%



National Cancer Institute, 2015

Pautas de sospecha clínica

- Temprana edad de diagnóstico (pre menopausico)

- CM Bilateral o Multicentrico

- Más de dos casos en la genealogía

- Más de una generación de afectados

- CM + otro tumor primario en mismo individuo

- CM hombre

- Etnia de riesgo*

* Judíos Asquenazíes, Islandecés, French Canadians, etc.



Reducción del R de la THM

Ultimas tendencias y evidencias

- ◆ **Dosis más bajas de THM:** reducen R. de TEV
- ◆ **Vía transdérmica:** < R de TEV
- ◆ **Trat. intrauterino con levonorgestrel:** disminuiría exposición sistémica.
- ◆ **Tipo de progestágeno:** progesterona < R. de Ca. de mama y TEV, comparada con progestinas sintéticas
- ◆ **dosis infrecuentes de P:** < R. de trastornos metabólicos y Ca. de mama (comparadas con regímenes combinados continuos de E y P).
- ◆ **Tendencia a:** dosificación poco frec. del progestágeno, por preferencia de las pacientes, (< episodios de sangrado) y como estrategia que minimizaría exposición de la mama a progestágenos. (no datos de seguridad)
- ◆ **Diabetes mellitus tipo 2 u obesidad o R. > de ECV:** utilizar Es. transdérmicos.



XII Congreso Argentino e Internacional de Climaterio

**Alumnos de la Escuela
Argentina de Climaterio 2016
BECADOS**

*Para vivir en plenitud
más allá de los 40*

Buenos Aires, Argentina 2016.

Agendelo....

20 al 22 de Noviembre - NH City and Tower, Bolívar 120
Microcentro, Buenos Aires

Informes: www.aapec.org

info@aapec.com

Invitados Extranjeros

- **Prof.Dr.Rogerio Lobo.**
(USA)
- **Prof.Dr.Italo Campodónico**
(Chile)
- **Prof.Dr.Roberto Nilson de Melo**
(Brasil)
- **Prof.Dr.Juan Enrique Blumel**
(Chile)
- **Dra.Soledad Vallejo**
(Chile)
- **Dr. Carlos Rencoret del Valle**
(Chile)
- **Dra. María Teresa Espinosa**
(Bolivia)
- **Dr.Javier Saavedra**
(Bolivia)
- **Dra.Zulli Benitez Roa**
(Paraguay)
- **Dr.Alejandro Paradas**
(República Dominicana)