



“TH para la menopausia: a quién, cuándo y cómo?”



Prof. Dra. Blanca M. Campostrini

Prof. Titular Cátedra Ginecología "A". UNLP

Prof. Adjunto Area Ginecología .Practica Final Obligatoria .UNLP

Maestro de la Medicina.

Especialista Consultor en Ginecología.

Especialista Consultor en Climaterio.

Experto Latinoamericano en Climaterio.

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

Jefe de Servicio de Ginecología HIGA Gral San Martín La Plata. 2001-2018

Jefe del Centro de Referencia de Fertilidad de Alta Complejidad 2011-2018

de la Prov. de Buenos Aires.

Delegado Internacional .CAMS de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio.

AAPEC.

IMS Member



ISGE Member



Fellow of the American College OBGYN. FACOG
Miembro de Comité Ejecutivo del American College OBGYN .Argentina



Miembro de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio. AAPEC

Miembro de CD. AAPEC

Directora del Entorno Educativo. AAPEC





Prof. Dra. Blanca.M.Campostrini

Prof. Titular Cátedra Ginecología "A".UNLP

Prof. Adjunta Area de Ginecología de la Práctica Final Obligatoria.UNLP

Maestro de la Medicina.

Especialista Consultor en Ginecología.

Especialista Consultor en Climaterio.

Experto Latinoamericano en Climaterio.

Jefe de Servicio de Ginecología HIGA Gral San Martín La Plata. 2001-2018

Jefe del Centro de Referencia de Fertilidad de Alta Complejidad de la Prov. de Buenos Aires.2011-2018

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.

Miembro Delegado zona C. de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia. FLASCYM. 2013-2015

Directora Académica de la Escuela Argentina de Climaterio.de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio.AAPEC. 2015-2016

Delegado Internacional .CAMS de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio. AAPEC.

Miembro de International Menopause Society. IMS.

Miembro de la Sociedad Internacional de Endocrinología Ginecológica. ISGE

Fellow of the American College of Obstetricians and Gynecologists .FACOG

Miembro del Comité Ejecutivo del American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG.Argentina.



Declaro no poseer conflicto de interés.



...con la información y las herramientas con que contamos...

médico y paciente: podrían lograr que la mujer “elija”...
la MENOPAUSIA y la GERIPAUSIA *más cercana*
...a la que “desea tener”...

...independientemente de lo genético...

...podremos hacer muchas intervenciones higiénico-dietéticas y terapéuticas... para

“minimizar Riesgos y maximizar Beneficios”...

diferencias y controversias sobre la utilización de la TH

se han vuelto

mucho menores

hay evidencias provistas por múltiples estudios que
indican que...

el **no uso de la TH**
es **“pernicioso”**

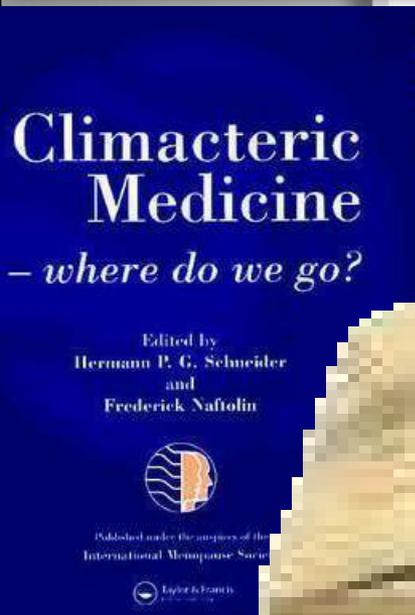
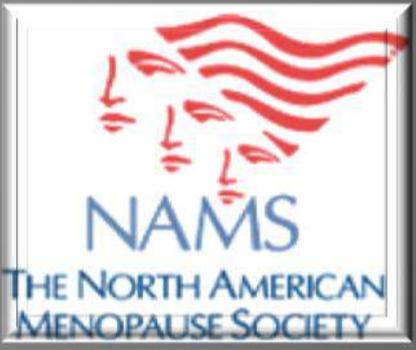
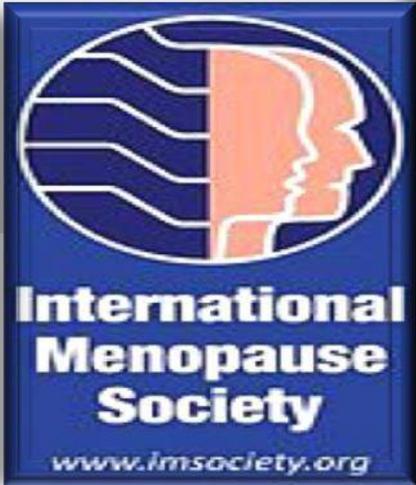
16 años desde los resultados del WHI.....
tenemos publicaciones con un **seguimiento**
a largo plazo
de hasta 15 años



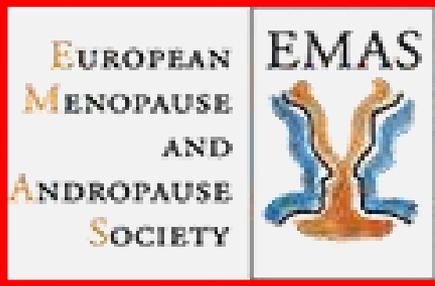
THM



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



cochrane



Menopausal hormone therapy: a better and safer future

10-15 años posteriores al WHI:

continuas investigaciones sobre diferentes formas de THM y de la fisiopatología de la menopausia

→ **reevaluación del “rol” de THM**

- Las mujeres podrán disfrutar de una menopausia libre de síntomas
- THM más segura y más beneficiosa

Principales avances

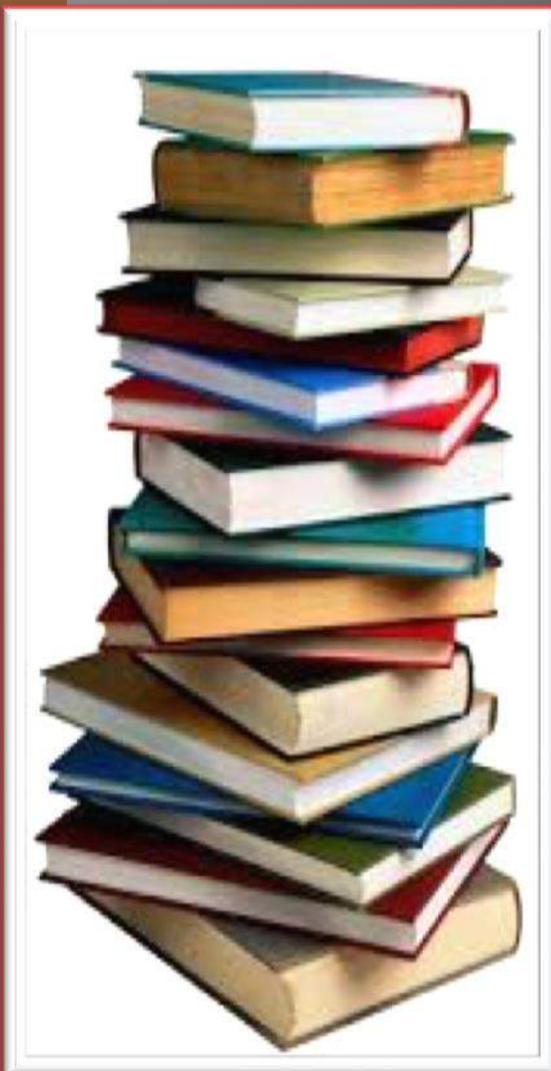
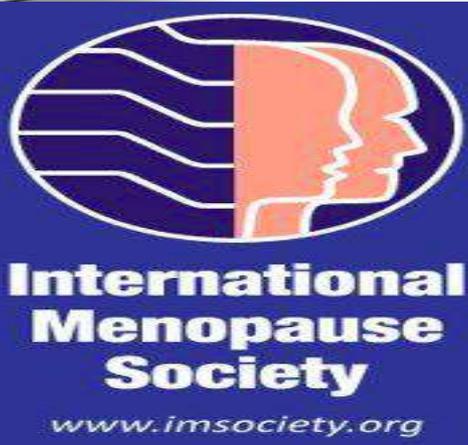
1. **“ventana de oportunidad”**: en los 10 años o más después de la menopausia, durante los cuales los Bs de la TH en mujeres sanas superan cualquier R.
2. **uso de vía transdérmica de Es.** (vs. vía oral) para reducir R. de TEV
3. **uso de progesterona micronizada oral y vaginal (PNM y PM)**: para prevenir hiperplasia y Ca.endometrial, sin ningún ↑ del R. de Ca. de mama y TEV
4. **uso de LNG-DIU**: THM en mujeres perimenopáusicas: anticoncepción y ↓ del sangrado uterino, sin R. de Ca. de mama
5. **uso de baja dosis del gel de estriol vaginal**: mejora la salud vaginal y la f.sexual

THM a quién??





**Recommendations on women's midlife health
and menopause hormone therapy.**
Climacteric 2016;19:109-50



Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

T. J. de Villiers^a, J. E. Hall^b, J. V. Pinkerton^c

^aMediclinic Panorama and Department of Environmental Health Sciences, National Environmental Health Sciences, National Gynecology, The University of Virginia, Costa Rica; ^bReader Emeritus, University of Virginia

D. Pierroz^g

International Institute of Obstetrics and Gynecology, Hospital Gima, San José

The following
Menopausal
Menopausal

Global consensus statement on menopausal hormone therapy – an update
Published online: 04 Jul 2016
Climacteric, Vol 19, N4, August 2016, pages 313-315

Menopausal hormone therapy (MHT). The revised statement is presented in bullet-pointed areas of consensus and does not replace 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.

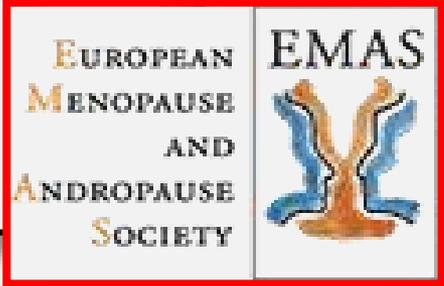
Section A: Benefit/risk profile of MHT

- MHT
- MHT
- MHT
- MHT
- MHT
- MHT
- MHT

- 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

**“ nos lleva aún más hacia adelante ”
desde el 1er. documento de Consenso de 2013**

Maturitas
European Menopause and Andropause Society. EMAS





Menopause 2017 Jul;24(7):728-753.



The 2017 Hormone therapy position statement of The North American Menopause Society (NAMS)

Actualizó → the 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society

Avalado por

Academy of Women's Health, American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Nurse Practitioners, American Medical Women's Association, American Society for Reproductive Medicine, Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio, Association of Reproductive Health Professionals, Australasian Menopause Society, Chinese Menopause Society, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, Czech Menopause and Andropause Society, Dominican Menopause Society, European Menopause and Andropause Society, German Menopause Society, Groupe d'études de la ménopause et du vieillissement Hormonal, HealthyWomen, Indian Menopause Society, International Menopause Society, International Osteoporosis Foundation, International Society for the Study of Women's Sexual Health, Israeli Menopause Society, Japan Society of Menopause and Women's Health, Korean Society of Menopause, Menopause Research Society of Singapore, National Association of Nurse Practitioners in Women's Health, SOBRAC and FEBRASGO, SIGMA Canadian Menopause Society, Società Italiana della Menopausa, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, South African Menopause Society, Taiwanese Menopause Society, and the Thai Menopause Society. The British Menopause Society

The American College of Obstetricians and Gynecologists

apoyó el valor de este documento como herramienta educativa

junio de 2017





THM

incluyendo Tibolona y CEE / BZA

“ Es el tratamiento más efectivo
para
SVM y atrofia urogenital”



The 2017 Hormone therapy position statement of The North American Menopause Society (NAMS)



THM

- Tratamiento + eficaz para SVM , prevención de pérdida ósea y fractura y el sínd. genitourinario de la menopausia (GSM)
- Rs. varían: según el tipo, dosis, duración del uso, vía de administración, momento de inicio y si se utiliza progestágeno
- El tratamiento debe ser individualizado utilizando la mejor evidencia disponible para maximizar Bs y minimizar Rs,
- Realizar reevaluación periódica
- Para ♀ ↓ de 60 años o que se encuentren dentro de los 10 años posteriores al inicio de la menopausia y sin contraindicaciones
- Para ♀ que inician TH a más de 10 o 20 años desde la menopausia o que tienen 60 años o más: la relación B/R parece menos favorable: debido a ↑ Rs absolutos de ECV, ACV, TEV y demencia.
- Las indicaciones de duraciones más prolongadas : SVM persistentes o pérdida ósea, con toma de decisiones compartida y reevaluación periódica.
- Para los síntomas del GSM molestos que no se alivian con terapias de venta libre y sin indicaciones para el uso de TH sistémica, se recomienda TE vaginal de dosis baja u otras terapias



Condiciones para recibir THM

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

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

NAMS 2014
NAMS 2017

Overview: Identifying Candidates and Tailoring Treat
Risa Kagan, MD, FACOG, CCD, NCMP
Clinical Professor, Department of Ob-Gyn, UCSF East Bay
Physicians Medical Group Sutter Foundation, Berkeley, CA



A quien?...

THM
INDICACIONES
ACTUALES
“ basadas en la
a ”

...OTROS SÍNTOMAS QUE RESPONDEN A TE...

- Labilidad del estado de ánimo/depresión
- Síndrome genitourinario de la menopausia (GSM, atrofia vaginal)
- y Trastornos del sueño (cuando se relacionan con los sofocos)



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

**Recommendations on women's midlife health and menopause
hormone therapy. Climacteric 2016;19:109-50**



FOP

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

◆> R. de ECV y Osteoporosis, trastornos afectivos, demencia y parkinson

◆THM: por lo menos hasta la edad promedio de la menopausia

◆17β-E2: 2 mg/día, 1.25 mg de EEC, E2 transdérmico 75-100 µg/día, ó 10 µg de EE

◆Se podrían utilizar androgenos (trast.de f. sexual)

A quien?...

SNV
Recomendaciones
para la atención clínica

Quando considerar tratamiento para sofocos ?

- **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)



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)**



Menor mortalidad en usuarias de TH

Mikkola TS, Menopause. 2015 March 23

Finland : 489.105
TH users 15 years of follow-up

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 cardiovascular and all-cause mortality

Tomi S.
Pasi Koskenvuo
and Olli T. Raitanen

la ↓ de la mortalidad en ♀ en los 10 años siguientes a la menopausia, se debe principalmente a la ↓ de

la incidencia de ECV

Descenso

CVD → 1

Stroke →

All causes mortality ↓ 12% to 38% (relationship with time of use)

Mujeres sanas en el inicio de la menopausia: **TE disminuye mortalidad.**

R Lobo .2014

THM
efectos positivos sobre
la masa ósea



Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy Junio 2016

Section A: Benefit/risk profile of MHT

The 2017 Hormone therapy position statement of The North
American Menopause Society (NAMS)

**Declaraciones más detalladas
sobre
*reducción del R. de fractura.***





◆ **THM**

**incluyendo tibolona
y ECE y BZA**

**eficaz en la prevención
de la pérdida ósea
en ♀ posmenopáusicas**



THM



Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . Junio 2016

The 2017 Hormone therapy position statement of The North American Menopause Society (NAMS)

◆ **única terapia disponible con eficacia probada en ECA en ↓ de fractura**

(cadera, vertebrales y otras fracturas relacionadas con osteoporosis posmenopáusica)

◆ **Incluyendo tibolona** se puede iniciar en *mujeres posmenopáusicas con R. de fractura u osteoporosis...*



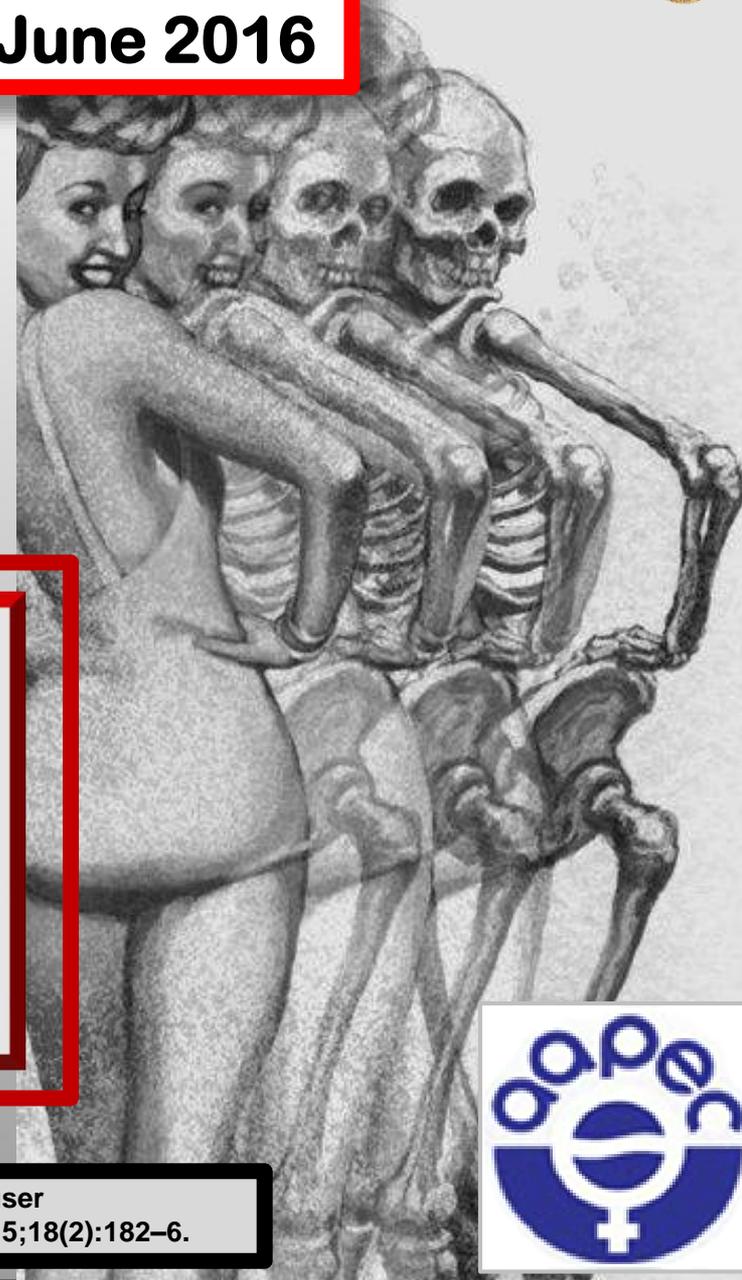
Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy . June 2016

THM

Fuera de la ventana de oportunidad ósea

Para prevención de fracturas
"iniciada después de los 60 años" , se considera , **"terapia de 2da.línea "**...
...requiere cálculo de R/B individual , en comparación con otras drogas aprobadas ...

si se elige TH : ***usar la dosis efectiva más baja***





Enfoque terapéutico hormonal

Tratamientos actualmente disponibles para la mujer climatérica

- **Terapia Estrogénica (TE)**
estrógeno sin oposición
- **Terapia Hormonal para la Menopausia (THM)**
estrógeno combinado con progestágeno
estrógeno combinado con andrógeno y gestágenos
- **Tratamiento Tejido Específico. (Tibolona)**
estrogénica/progestagénica/androgénica
- **Moduladores Selectivos de Receptores Estrogénicos (SERMS) ECE y BZD**



MHT dosing^[1]

Estrogen

	Low dose	Moderate dose	High dose
CEE	0.3 – 0.45 mg/day	0.625 mg/day	1.25 mg/day
17β-estradiol	0.5 – 1.0 mg/day	1.5 – 2 mg/day	2 mg
Estradiol valerate	0.5 mg/day	1 mg/day	2 mg/day
Transdermal estradiol patch	25 – 37.5 µg/day	50 µg/day	75 – 100 µg/day
Estradiol hemihydrate gel	0.5 mg/day	1.0 mg/day	1.5 mg/day

Sequential P – daily dose for 14 days per month- lowest “safe” dose with:

	Low dose E	Moderate to high dose E
Dydrogesterone	5 mg	10 mg
Micronized progesterone	100 mg	200 mg
MPA	5 mg	5 – 10 mg
Norethisterone acetate (NETA)	1.25 mg	1.25 – 2.5 mg

Continuous P – daily dose – lowest “safe” dose with:

	Low dose E	Moderate to high dose E
Dydrogesterone	5 mg	5 – 10 mg
Drospirenone	0.5 mg	–
Micronized progesterone	100 mg	100 mg
MPA	2.5 mg	2.5 – 5 mg
Norethisterone acetate (NETA)	0.5 – 1.0 mg	>1.0 – 2.5 mg
LNG-IUD	device releasing 20 µg/24 hours	

Tibolone

Tibolone	2.5 mg daily
----------	--------------

Evidence-based non-hormonal treatment^[1] for vasomotor symptoms

Estrogen and SERM therapy

CEE 0.45 mg plus bazedoxifene	20 mg daily
-------------------------------	-------------



Opciones terapéuticas y dosis más utilizadas

Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

Section B
General principles governing the use of MHT

Dosis de Estrógenos

FARMACO	VIA	DOSIS HABITUAL	DOSIS BAJA	ULTRA BAJA
E2 micronizado	Oral	2 mg	1 mg	0.5mg
E2 valerato	Oral	2 mg	1 mg	0.5 mg
E2	Transdérmica	50 µg	25 µg	14 µg
E2	Percutánea	1.5 mg	0.75 mg	-
ECE	Oral	0.625mg	0.3 mg	0.15 mg
Estrógenos esterificados	Oral	0.625 mg	o.3 mg	-

Dosis de gestágenos

FARMACO	VIA	DOSIS HABITUAL	DOSIS BAJA
Progesterona Natural Micronizada	Oral/Vaginal	200 mg	100 mg
Acetato Noretisterona	Oral/TD	2 mg/25 µg	1 mg/ 0.5mg/ 12.5µg
Medroxiprogesterona	Oral	5 mg	2.5 mg
Trimegestona	Oral	0.25 mg	
Ciproterona	Oral	1 mg	
Drospirenona	Oral	3 mg	
Dienogest	Oral	2 mg	
Levonorgestrel	Oral/TD/SIU	0.15/0.20/0.20 mg	

Recordar que!!!

- En los **esquemas secuenciales** administrar el **gestágeno por lo menos 12 a 14 días por ciclo** para lograr protección endometrial



Bajas Dosis de estrógenos y progestágenos

- **Alivian SNV y previenen AVV**
- **Presentan menor incidencia de sangrado endometrial (especialmente en los primeros meses del tratamiento)**
- **Proveen protección endometrial efectiva**
- **Previenen la pérdida ósea en la Posmenopausia inicial**
- **Ofrece mayores opciones para poder individualizar tratamientos**

TH Ultra Baja Dosis (UBD)

- Para minimizar efectos indeseables de la progesterona
- Para mujeres que desean o deben discontinuar TH (tapering)
- Mujeres “críticas” respecto a THM que intentaron trats. alternativos sin resultados satisfactorios

Vía oral

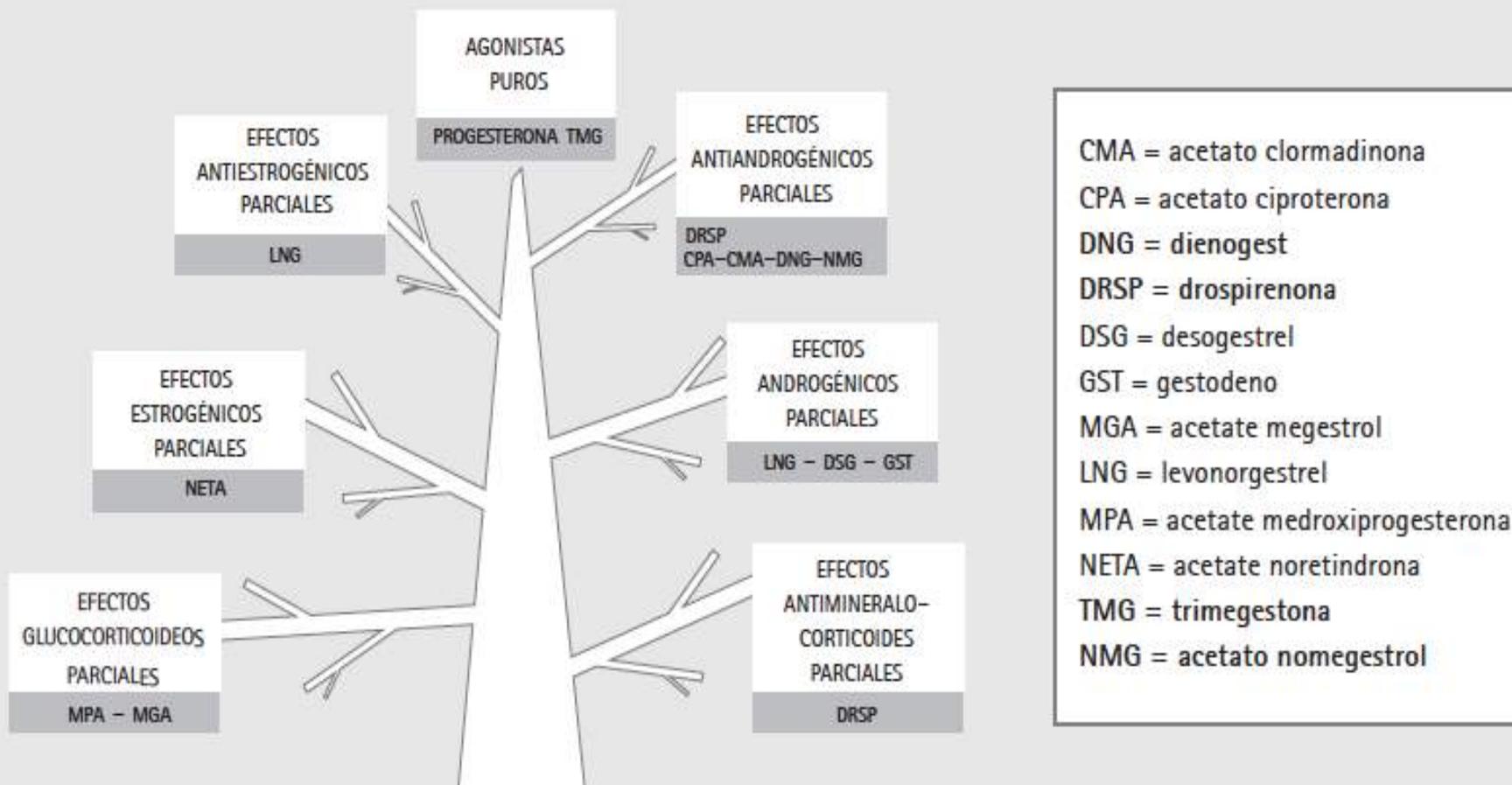
- E2 micronizado o valeriato de estradiol: 0.5 mg
- ECE: 0.15 mg

Vía transdérmica

- parches de 14 μ g de recambio semanal

Progestágenos tienen propiedades farmacológicas variables y no inducen los mismos efectos adversos

"ÁRBOL DE LOS PROGESTÁGENOS"



vías de administración de gestágenos: oral, transdérmica, vaginal y la intrauterina (SIU LNG)

Tibolona

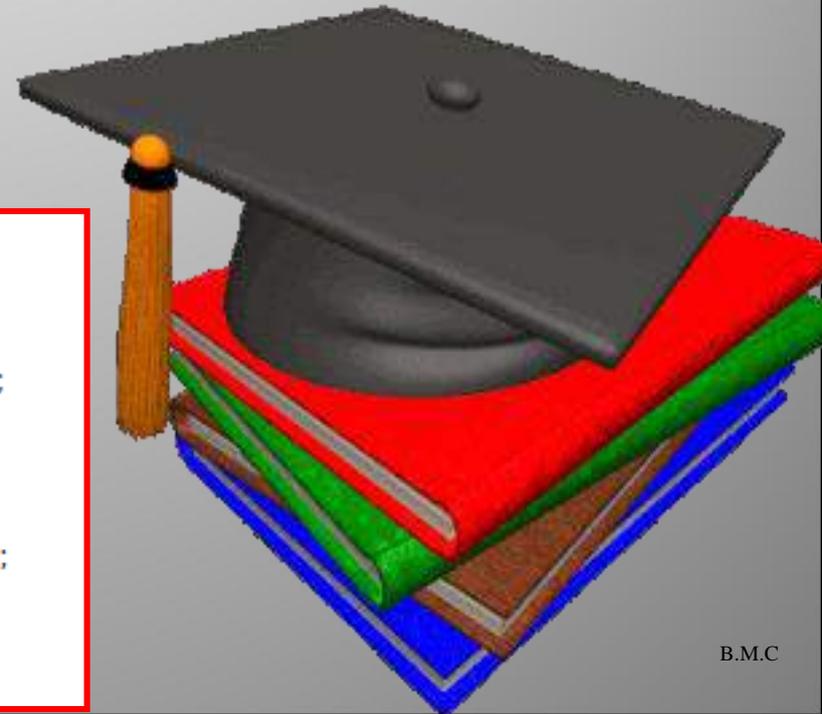
- **Acción tejido específica compleja**
- **Actividades estrogénicas, progestagénicas y androgénicas débiles conjuntas**
- **Perfil variable de acuerdo al órgano diana donde se metabolice , de la afinidad y potencia de sus metabolitos sobre los R Hormonales y del probable estímulo enzimático**

dosis Tibolona: 1,25 mg – 2,5 mg

Niveles de evidencia

Definición de los niveles de evidencia:

- 1A, Fuerte recomendación, evidencia de alta calidad;
- 1B, Fuerte recomendación, evidencia de moderada calidad;
- 1C, Fuerte recomendación, evidencia de baja calidad;
- 2A, Débil recomendación, evidencia de alta calidad;
- 2B, Débil recomendación, evidencia de moderada calidad;
- 2C, Débil recomendación, evidencia de baja calidad

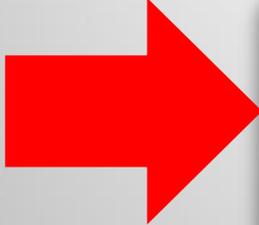


Resumen de Recomendaciones para el uso de Tibolona. Asociación Española de Menopausia .AEEM

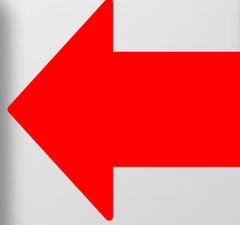
	Nivel de la evidencia
La tibolona es equiparable a la TH en dosis bajas en el alivio de la sintomatología vasomotora	2B
En caso de que predominen otros síntomas (insomnio, nerviosismo, desinterés, cansancio, pérdida de concentración), el perfil específico de efectos clínicos de la tibolona la pueden convertir en la mejor opción	2C
Indicada en mujeres con síndrome de déficit androgénico. La tibolona se ha mostrado superior frente a la TH convencional en mujeres con menopausia quirúrgica	2C
La tibolona puede ser una alternativa a la TH convencional en el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con alteración de su sexualidad	2B
La tibolona reduce el recambio óseo, incrementa la DMO y reduce el riesgo de fractura vertebral y no vertebral	2A
La tibolona muestra efectos beneficiosos sobre determinados marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular, especialmente la reducción de los triglicéridos. No se recomienda el uso de tibolona en la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular	2B
Se desaconseja iniciar el tratamiento con tibolona en mujeres mayores de 60 años que presenten factores de riesgo para un ictus	2B
La tibolona se ha asociado con un incremento de riesgo de tromboembolismo venoso inferior al de la TH oral	2B
La tibolona es segura en su acción sobre el endometrio. Los ECA donde se compara con TH convencional o con placebo no registran un aumento de las hiperplasias ni del cáncer de endometrio, siendo menores las quejas por sangrado respecto a otras TH	2ª
La tibolona no aumenta la densidad radiológica mamaria ni la mastalgia de la mujer posmenopáusica	2C
No se recomienda el uso de tibolona en mujeres con historia de cáncer de mama por el mayor riesgo de presentar recidivas	2A

Evidencias basadas en objetivos para estrogénos en TH

Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy
Junio 2016



el objetivo nunca es lograr niveles hormonales premenopáusicos



- Evitar, suprimir o aliviar los SVM, urogenitales
- y otros que afectan calidad de vida : alteraciones psicológicas, disfunción sexual, percepción del bienestar, alteraciones del sueño...
- Mantener o recuperar efectos beneficiosos sobre múltiples objetivos :hueso, endotelio, perfil lipídico, piel, etc



• ECA demostraron que...
“con dosis bajas se alcanzan objetivos en muchas mujeres”

- Dosis ultra baja: efectos positivos: metabolismo óseo en ♀ mayores
(no inducen la proliferación endometrial en la mayoría de los casos)

Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. *Fertil Steril.* 2001;76(6):1080-7.
Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Bone response to treatment with lower doses of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early post-menopausal women. *Osteoporos Int.* 2005;16(4):372-8.

Stute P, Becker HG, Bitzer J, Chatsipirois D, Luzuy F, von Wolff M, Wunder D, Birkhäuser M. Ultra-low dose—new approaches in menopausal hormone therapy. *Climacteric.* 2015;18(2):182-6. B.M.C

Vías de administración

Elección en relación a las características de la paciente que recibirá el tratamiento

- Vía oral

- Vías no orales:

- Transdérmica
- Percutánea
- Intranasal
- Vaginal
- Intramuscular
- Subcutánea
- Intrauterina





Efecto de los estrógenos sobre los parámetros hepáticos



PARAMETRO	ESTROGENO ORAL	ESTROG. TRANSDERMICO
SHBG	↑	→
CBG / TBG	↑	→
Renina-Angiotensina	↑	→
Colesterol total	↓	↓
HDL-C	↑	→ ↓
LDL-C	↓	↓
Triglicéridos	↑	→ ↓

↑ aumenta ↓ disminuye → sin efecto

Vía oral especialmente indicada en pacientes con :

- Hipercolesterolemia
- HDL disminuída
- Hiperandrogenismo



Vías no orales

- Ingresan directamente a la circulación sistémica
- No efectos sobre metab. intestinal. No 1er paso hepático
- No se pierde el 30 % de la dosis administrada de E antes de alcanzar la circulación sanguínea

- Malabsorción y/o intolerancia digestiva
- Hipertensión arterial
- Diabetes
- Hipertrigliceridemia
- Estados de hipercoagulabilidad
- Litiasis biliar
- Aumento de peso y/o retención hídrica
- Cefaleas
- > metabolismo estrogénico (alcohol, uso de ansiolíticos)

**Indicaciones
de
vías
no orales**



Vía transdérmica (parche)

- Es la más utilizada
- Absorción constante (evita las fluctuaciones hormonales)
- No modificaciones en la síntesis de proteínas hepáticas
- Efectos adversos más frecs: eritema y alergias en la zona de aplicación

Vía percutánea (gel)

- E2 se absorbe por el estrato córneo (reservorio), de allí a la epidermis y la dermis, y luego a la circulación
- C/u de estas etapas puede tener cierta variación individual (influye en la tasa de absorción)

Vía Intranasal

Actualmente no está disponible
en nuestro medio

- Administración de E2 en solución acuosa mediante pulverizaciones nasales
- Evita el 1er. paso hepático
- Acción sobre el perfil lipídico casi nula
- Mínima ↓ lipoproteína a, fibrinógeno, y leve ↑ SHBG
- Efecto 2rio: rinorrea y sangrado nasal

Vía Vaginal

- Administración de dosis bajas de **Es de baja potencia, para tratamientos locales del SGM.**
- Anillo vaginal 400 mg de 17 B E2
(estuvo disponible en nuestro país pero fue discontinuado)

Vía intramuscular



- Vía poco apropiada para la administración de THM
- Produce un elevadísimo pico plasmático de concentración de la droga al inicio, y una posterior variabilidad en la absorción
- **Argentina:** contamos con **valerato de E2 4mg asociado a enantato de prasterona 200 mg.**
- Podría ser útil como trat. de inicio en ooforectomía quirúrgica

Vía subcutánea

- **Pellets de E2 no se han comercializado en nuestro país**
- Producen muy bajas fluctuaciones de los niveles séricos de E2 durante los 6 meses que dura su acción

Vía intrauterina

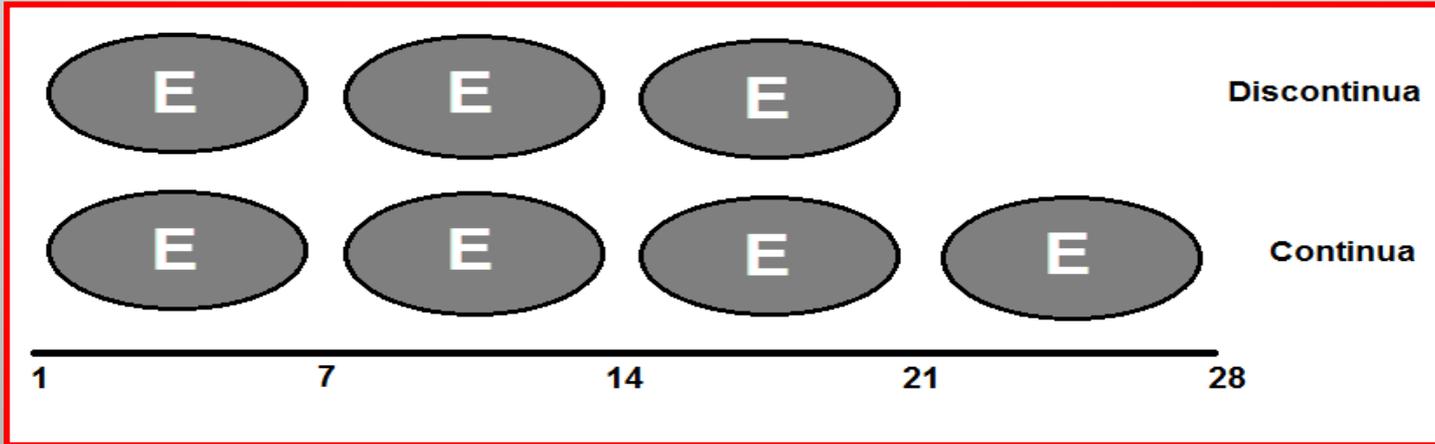
- Disponible para la administración del gestágeno mediante la inserción **SIU-LNG** (prevención de hiperp. endometrial durante la TE)
- Aporta la P directamente al único lugar donde se necesita que actúe, evitando así los potenciales efectos 2rios de los gestágenos

Esquemas terapéuticos

La elección del esquema dependerá

- ✓ **de las características clínicas que tenga la paciente**
- ✓ **la etapa del climaterio que esté transitando**
- ✓ **y las preferencias de la mujer**

Terapia Estrogénica (TE)

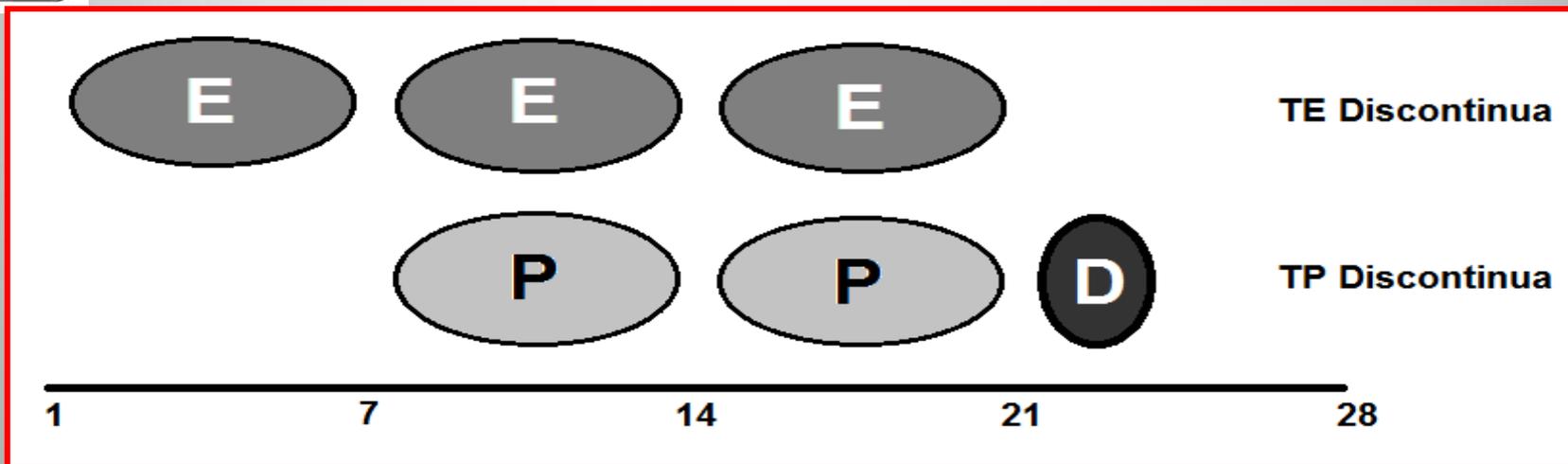


Mujeres histerectomizadas

Situaciones especiales en las que en mujeres histerectomizadas se debería agregar gestágeno:

- ✓ Hipertrigliceridemia
- ✓ Endometriosis
- ✓ Antec. de Ca. de endometrio
- ✓ Ca. endometroide de ovario
- ✓ Osteoporosis severa o inducida por corticoides

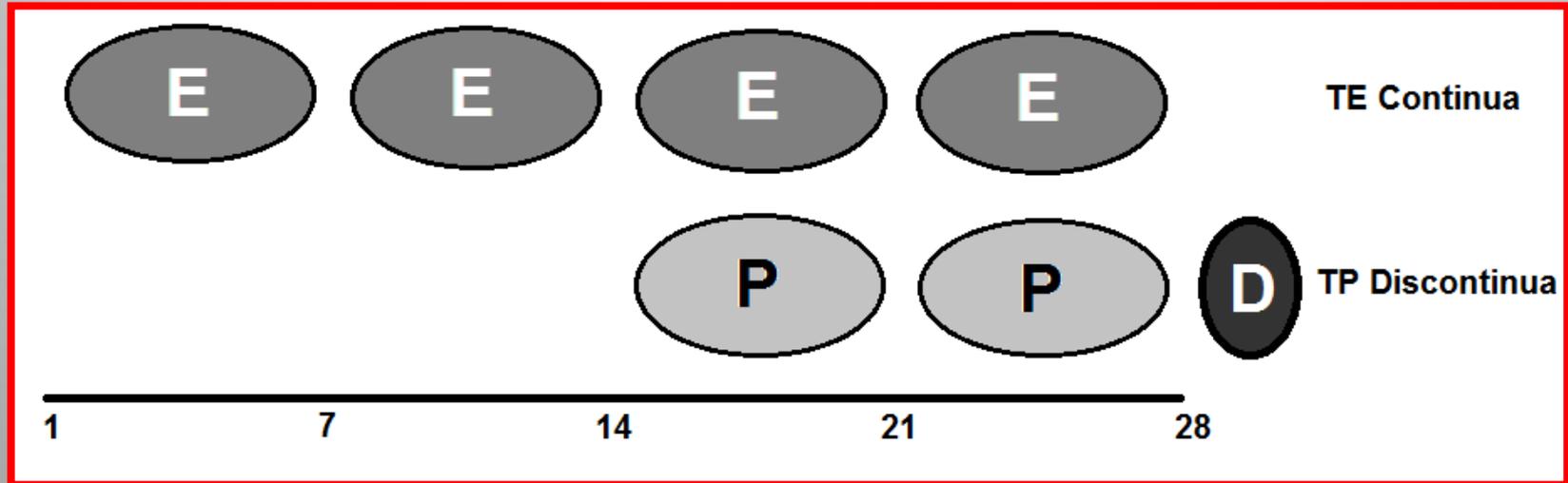
Esquema Combinado Cíclico



- Es cíclicos (durante 21 a 25 días) , asociado a un gestágeno cíclico (últimos 12 a 14 días del ciclo)
- El sangrado disruptivo se producirá en la sem. libre de tratamiento

- Muy útil en mujeres en etapa de transición a la menopausia para preservar el ritmo regular
- Desventaja:** algunas mujeres tienen sintomatología en la semana libre de trat.

Esquema Combinado Secuencial



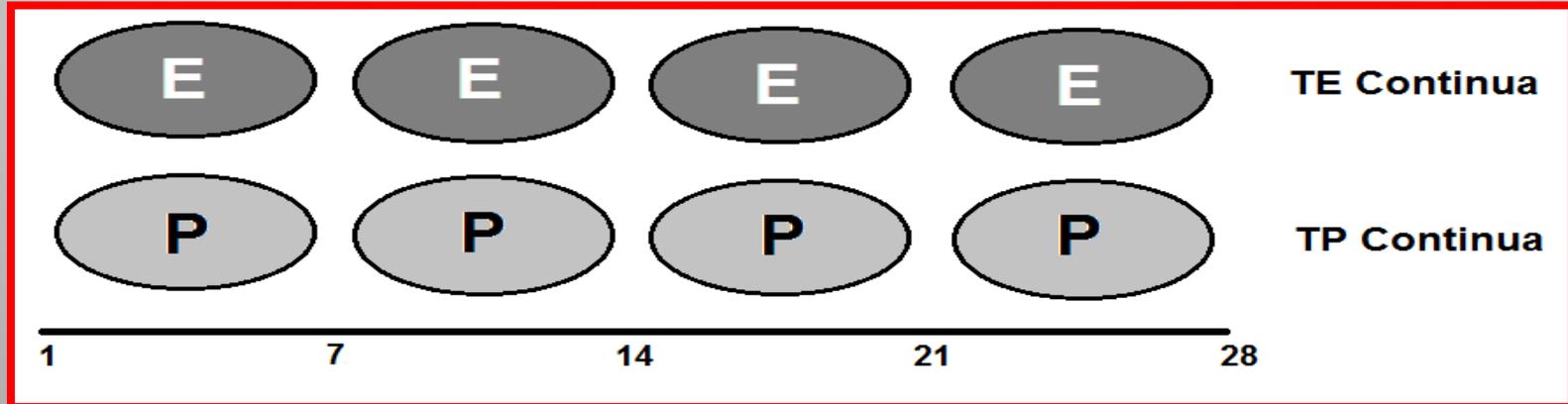
Es continuos (todos los días) y un gestágeno en forma cíclica durante 12 a 14 días

- Sangrados periódicos, luego de finalizada la administración del progestágeno
- Esquema de elección para la mujer menopáusica reciente o en etapa de transición (esquema fisiológico, de fácil comprensión y sin síntomas de intervalo)

Esquema

Combinado Continuo

- Ideal para mujeres posmenopáusicas, con 1 ó 2 años de amenorrea
- Aquellas que no deseen sangrados periódicos



- Estrógeno continuo, asociado a gestágeno también continuo
- No habrá sangrado disruptivo periódico a causa de la atrofia endometrial provocada

Ventajas :

- ✓ Ausencia de menstruación
- ✓ Menor dosis de gestágeno
- ✓ Ausencia de tensión predeprivación

Desventajas:

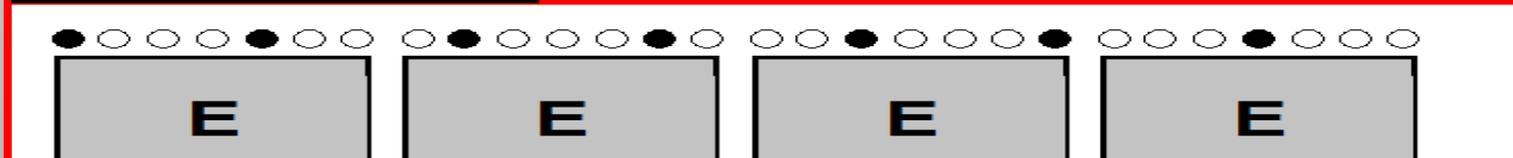
- ✓ Sangrados a corto plazo por interrupción hasta que la mujer entre en amenorrea
- ✓ Sangrados anormales a largo plazo por atrofia del endometrio

Esquemas no clásicos

Para mujeres que requieren
esquemas sin sangrado y no
tienen buena tolerancia a los
gestágeno



Esquema ciclofásico



❑ Esquemas con Es continuos y administración de 15 días de gestágenos en forma **bimestral, trimestral o estacional y semestral.**

❑ Requieren un estricto seguimiento del endometrio

- **Fundamento:** prevenir la infrarregulación de los Rs e incrementar la sensibilidad al E y a la P durante los períodos libres de P.
- Buen control de los síntomas, bajos índices de sangrado, adecuada protección endometrial, excelentes tasas de aceptación. **Su comercialización se discontinuó en nuestro país**

Según los objetivos clínicos y el tiempo de menopausia...se prefieren los siguientes esquemas terapéuticos:

Perimenopausia

➤ ACO,PNM cíclica o esquemas EP combinados secuenciales con intervalo libre (esquema combinado cíclico)

Postmenopausia de 1-5 años:

➤ esquemas EP combinados secuenciales sin intervalo libre

Postmenopausia de 6-10 años:

- esquemas EP combinados continuos, o Tibolona
- Considerar Tibolona, o ECE/BZ, ante sensibilidad mamaria o aumento de la densidad mamaria



Ruta de administración

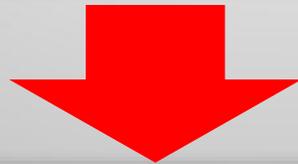
evidencias



Estrógenos aumentan la síntesis hepática de procoagulantes

(factor IX y proteína C reactiva y ↓Ag activador del plasminogeno tisular y la actividad del inhibidor del plasminogeno)

E2 transdérmico no parece aumentar R. para TEV



- E2. transdermico : ruta preferida para mujeres con R. ↑ para trombosis (obesas y fumadoras)
- Tampoco aumentan R. de enf. vesicular

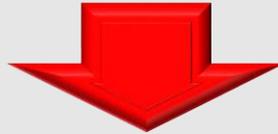
Estrógenos transdermicos

✓ *no aumentan síntesis de SHBG*

→ *no causan pérdida de eficacia de Es. administrados y/o deficiencia de testosterona iatrogénica.*

PNM oral:

rapidamente metabolizada en mucosa intestinal e hígado → niveles bajos en plasma
→ débil efecto sobre tej.mamario



- ✓ no ↑ R. de Ca. mamario a corto plazo (↓ 5 años de uso)
- ✓ ↓ efectos sobre coagulación y sobre el R. de TEV



PNM oral vs Progestágenos sintéticos

▪ E3N-EPIC Study (2005)

54.548 ♀ → no aumento de R para Ca.mamario (hasta 3 años de uso)

80.308 ♀ postmenopáusicas E + PM: no ↑ R.para TEV

▪ French CECILE case control study

1555 ♀ → no aumento de R para Ca.mamario (4 años de uso)

Principales estudios sobre THM y R.Ca.mamario con PNM o dydrogesterona

Study	Population	Mean (years)	Results
Fournier³⁸	Cohort study; 80 377 French postmenopausal women, mean age 53.1 years		↑ R. con progestinas sinteticas desaparece ni bien se suspende el trat. Estrogen + synthetic progestins: RR 1.69 (95% CI 1.50-1.91)
Espie	Cohort study; 4949 French women, mean age: 64.2 years, women with MHT; 60.6 years, women without MHT	2.5	without MHT 0.70% E2 alone 0.28% E2 + P 0.40% E2 + synthetic progestin 0.94% No increase in risk
Cordina-Duverger⁴⁰	Case-control study; 1555 French women: 739 cases, 816 controls. Mean age of cases: 35-54 years (16.5%); 55-64 years (47.0%); >65 years (36.5%). Mean age of controls: 35-54 years (17.6%); 55-64 years (43.6%); >65 years (38.7%)		↑ R con progestágenos sintéticos E2 alone: OR 1.19 (95% CI 0.69-2.04) E2 + P: OR 0.80 (95% CI 0.44-1.43) E2 + synthetic progestin: OR 1.57 (95% CI 0.99-2.49) E2 + nortestosterone derivative: OR 3.35 (95% CI 1.07-10.81)
Schneider ⁴³	Case-control study; 1261 cases and 7566 controls; mean age 51.3 years		CEE + norgestrel, 2-4 years: OR 1.50 (95% CI 1.11-2.04); ≥ 5 years: OR 1.34 (95% CI 0.71-2.54) ^a

Lytinen :221.551 ♀ postmenopáusicas en THM RR of 1.22 (95% CI 0.83-1.72) con dydrogesterone por + de 5 años

Schneider: no RR con didrogesterona



^aBased on five cases

NET, norethisterone; MPA, medroxyprogesterone acetate; DYD, dydrogesterone; CEE, conjugated equine estrogens; E2, estrogen/estradiol; OR, odds ratio; RR, relative risk.

**Basados en los datos que ahora están incluidos en las guías...
el uso de E2.transdérmico y PNM podría reducir o incluso negativizar el
exceso de R. para TEV, stroke, colecistitis, y quizá para Ca. mamario
asociados al uso de TH oral**

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 with the use of hormone replacement therapy (HRT) have been replaced with concerns regarding thromboembolic disease, encompassing venous thromboembolism (VTE), particularly in younger postmenopausal women, and stroke, particularly in older women. The original publication of the study results led to a dramatic decrease in the use of oral HRT; however, the use of transdermal HRT has increased over recent years. Guidelines from the North American Menopause Society, the Endocrine Society, the International Menopause Society, and specific guidelines from the European Menopause and Andropause Society for the management of menopausal women with a personal or family history of VTE all contain positive statements regarding both transdermal estradiol and micronized progesterone. Unlike oral estrogens, transdermal estradiol has been shown not to increase the risk of VTE, or stroke (doses < 50 µg), and to confer a significantly lower risk for gallbladder 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.



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

Cómo podemos explicar los diferentes niveles de R.?

No hay datos en trials
clínicos que demuestren
que P natural se asocie a
↑ RR para Ca.mamario

antagonistas al
andrógenos
mineralocorticoides,
dar la misma
ore los RG
estágeno ...lo

- **Progestinas** unirse a los
- Tej. mamario y andrógenos
- RP, y R para g respuesta sob
- **MPA** es un
- **PNM** es anti
- **La potencia** involucra en

Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment

Published online: 01 Jun 2018.

Gompel&G. Plu-Bureau (2018):
Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment,
Climacteric, DOI: 10.1080/13697137.2018.1476483

Conclusion

información reunida de los trials clínicos

E solos: menos R. para Ca. mamario que tratamientos combinados

P y didrogesterona: menos R que progestagenos sintéticos



**IMPORTANT
NOTICE**



entonces ...constituirían la **1ra. línea de tratamiento**



Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy - June 2016



Section B: General principles governing the use of HT

THM



- Testosterona (sola o con TH) en postmenopáusicas “cuidadosamente seleccionadas”, con desórdenes del deseo sexual. (en países con aprobación regulatoria)
- Hormonas bioidénticas : no son recomendadas : debido a su falta de regulación , de monitoreo, formulación exacta, control de seguridad, falta de esterilización, de evidencia científica, y presencia de impurezas
- Sobrevivientes de Ca. mamario Los datos actuales de seguridad no brindan aval para el uso de THM sistémica

FDA aprobó THM combinada E2+P bioidénticos (Bijuva: E2 1mg/100mg de P) para trat.de SNV (capsulas orales) (basada en **fase II del ensayo clínico y aleatorizado Replenish** U.S. Approval: 2018)





FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
La Plata | Buenos Aires | Argentina



THM cuando ??





Statement on Menopausal Hormone Therapy .June 2016.



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
La Plata | Buenos Aires | Argentina



Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy.
Climacteric 2016;19:109-50

THM Incluyendo Tibolona y CEE / BZA
“ Es el tratamiento más efectivo para SVM y atrofia urogenital”

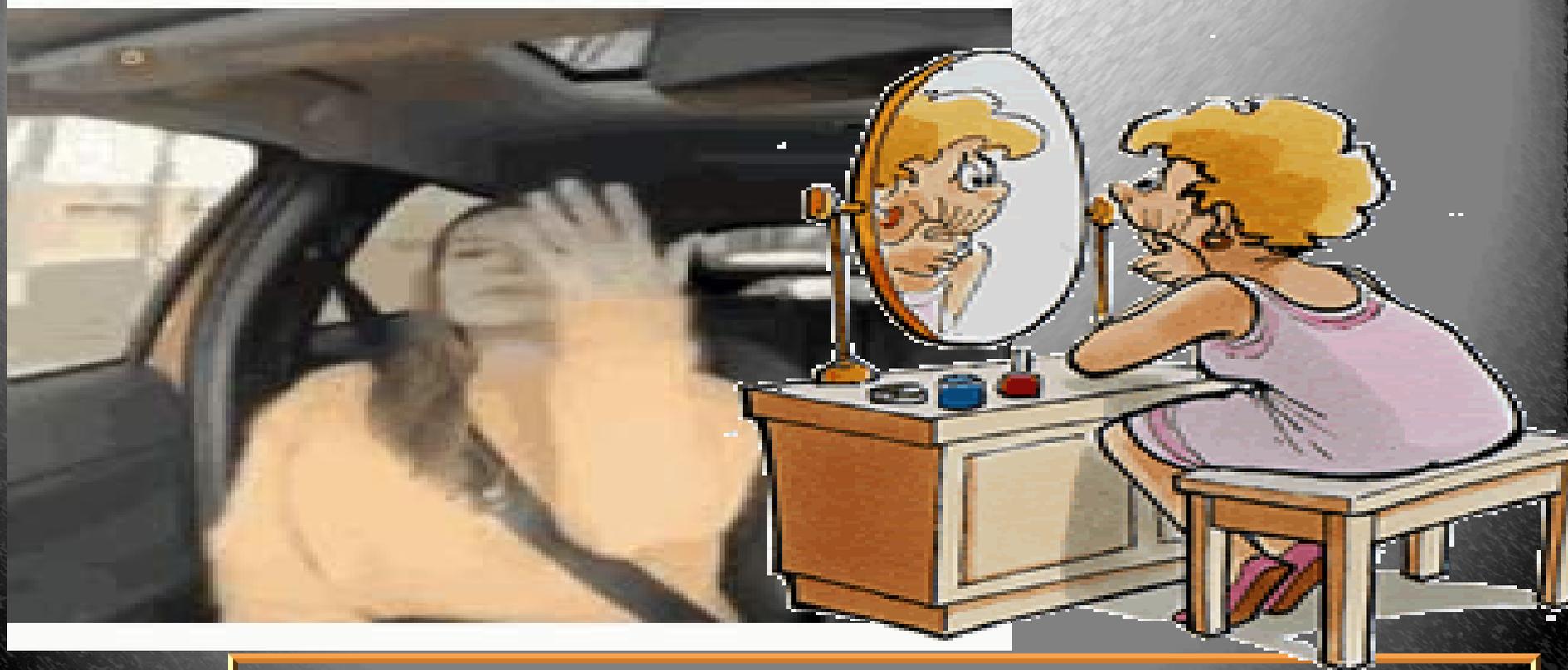


...pero...Beneficios

superan
Riesgos

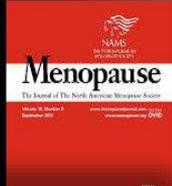
si se indica a
mujeres antes de
los 60 años o a
menos de 10 años
luego de la
menopausia





THM hasta cuando ??

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

más de 1/3 de las mujeres con
**soflames moderados /
severos** continuarán teniéndolos
por más de 10 años después de la
menopausia

Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn ovarian aging study cohort. Menopause. 2014;21:924-32.

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

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



Médicos y pacientes deben tener claro que...

**mujeres postmenopáusicas sintomáticas
sanas que comenzaron THM en sus 50,
usuarias durante 5 años ,
el R. absoluto de tener complicaciones es
*“muy bajo”***



uso extendido de THM ??

...♀ que experimentan sofocos recurrentes y molestos después de suspender THM ...

Inicialmente: “opciones no hormonales”

...pero... si este enfoque es “sin éxito y los síntomas persisten”...

en ♀ cuidadosamente seleccionadas
...reanudar THM
a la *dosis más baja efectiva posible* ...

más del 40% de las ♀ de
60 y 65 años tienen
sofocos persistentes
que pueden afectar el sueño y la calidad de vida



Uso extendido de THM

más de 5 años o más allá de los 60-65 años

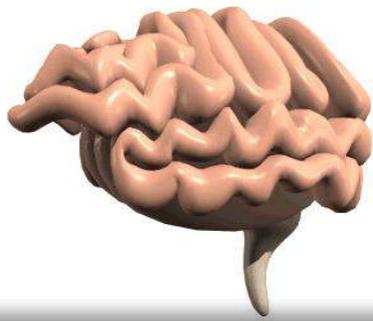
- **NAMS e IMS** acuerdan que: el uso de THM debe ser individualizado y no interrumpido basado “únicamente en la edad del paciente”
- Sugieren que el uso prolongado de THM puede ser razonable cuando médico y paciente están de acuerdo en que los Bs del alivio de los síntomas superan los Rs.



***el foco esta nuevamente en las
necesidades de la ♀ ,
lejos de generalizaciones
como : dosis más baja durante el
menor período de tiempo ...***

Relación A/D de la mujer

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



WHI-WHIMS mostraron empeoramiento de varios dominios cognitivos en usuarias de hormonas
reclutaron mujeres de 65 años o más.

Estudios recientes

WHIMS-Young Kronos

(prevención con estrógeno temprana y precoz Vs. intervención tardía con E2)

Estudiaron mujeres más jóvenes

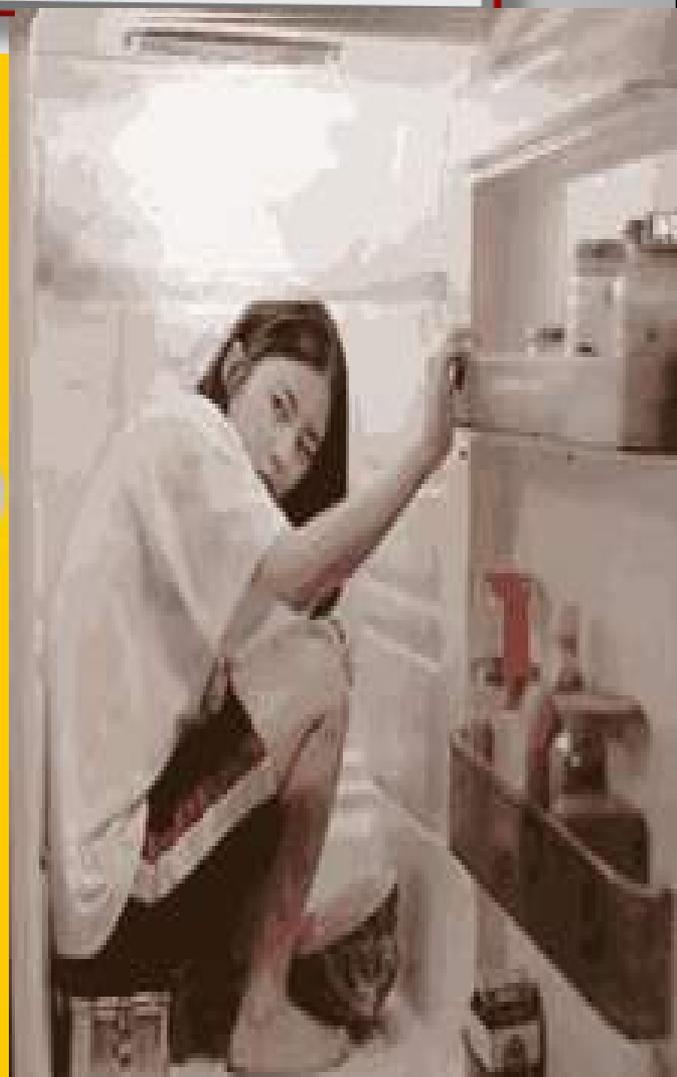
“THM puede tener resultados cognitivos positivos”

Climateric : Issue Highlights for October. A Pines
2016 SEP Volume 19, Number 5



Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled **KEEPS-Cognitive and Affective Study**. Gleason C, Dowling N, Wharton W, Manson J, Miller V, Atwood C, et al. PLoS Med. 2016;12:e1001833.

Nuevos desarrollos en Terapia Hormonal:TSEC





**For treating vasomotor symptoms of menopause and vaginal atrophy.
Update ACOG Bulletin No. 141**

Aprobación de FDA : ***bazedoxifene* + ECE**
en lugar de **ECE/Progestinas** para sofames y prevención de
osteoporosis



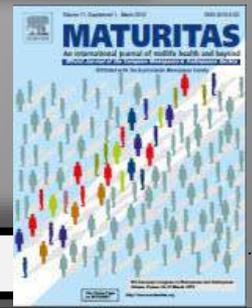
EUROPEAN
MENOPAUSE
AND
ANDROPAUSE
SOCIETY



EMAS position statements and clinical guides

SERMs

- **bazedoxifeno** ↓ R. de fractura vertebral sin estimular el endometrio



TSEC

...en comparación con la THM clásica...



...combina

SERM: bazedoxifeno (BZA) y estrógeno equino conjugado (ECE)
aprovechando las propiedades antagónicas del SERM
mientras se mantienen los beneficios de la terapia con estrógenos

“libre de gestágenos”





**un nuevo
concepto de
sustitución
hormonal**

TSEC : BZD + ECE

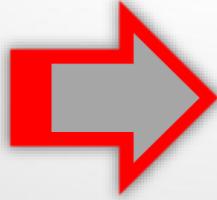
BZD

- Actúa como un represor selectivo del R. de E en tej. uterino y mamario
- Es suficiente para inhibir los efectos proliferativos del ECE en el endometrio

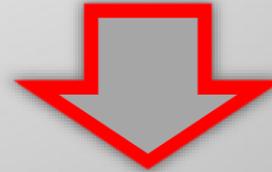
- *Alivia los síntomas del déficit estrogénico de la menopausia*
- *No afecta la densidad mamaria*
- *Efecto positivo sobre la DMO*
- *efecto positivo AVV*



TSEC



**Concepto de
complejo tejido
específico**



BZA, (pero no RLX o LAS) antagonizan los aumentos inducidos por ECE en el utero a niveles similar al control

**Efecto exclusivo de
ECE/BZA**

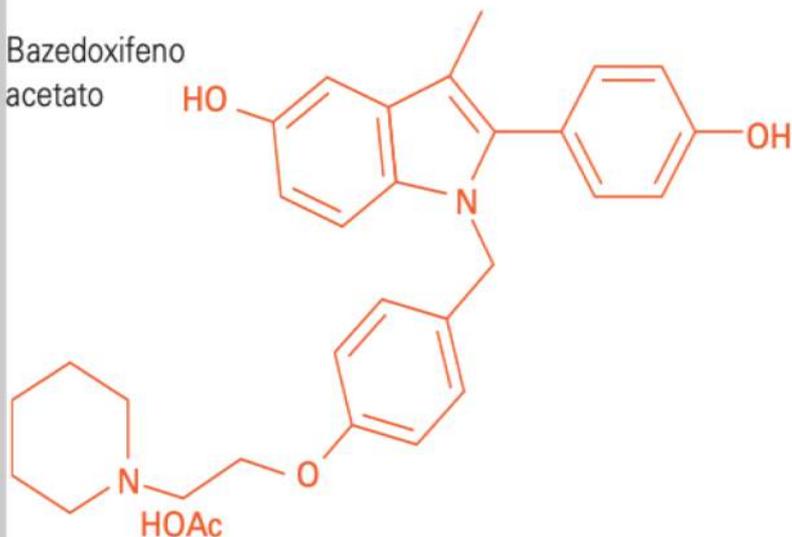
**los ensayos con
otras combinaciones de Es. sintéticos y
otros SERMs provocaron una
excesiva estimulación endometrial.**

Kulak J Jr, Ferriani RA, Komm BS, Taylor HS. Tissue selective estrogen complexes (TSECs) differentially modulate markers of proliferation and differentiation in endometrial cells. *Reprod Sci.* 2013;20(2):129–37.

Kharode Y, Bodine PV, Miller CP, Lyttle CR, Komm BS. The pairing of a selective estrogen receptor modulator, bazedoxifene, with conjugated estrogens as a new paradigm for the treatment of menopausal symptoms and osteoporosis prevention. *Endocrinology.* 2008;149:6084–91.

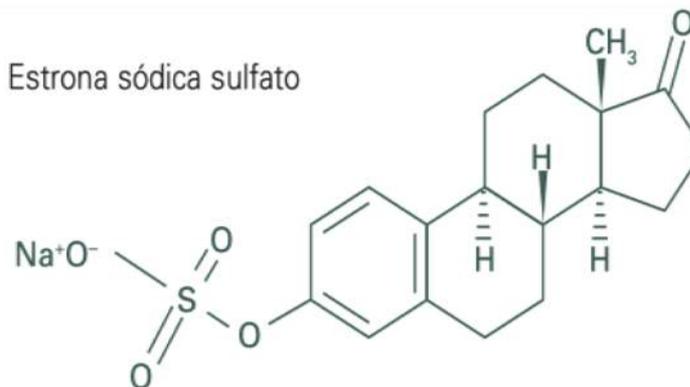
Estructura química del BZD y de los Es.más abundantes de ECE

Bazedoxifeno
acetato

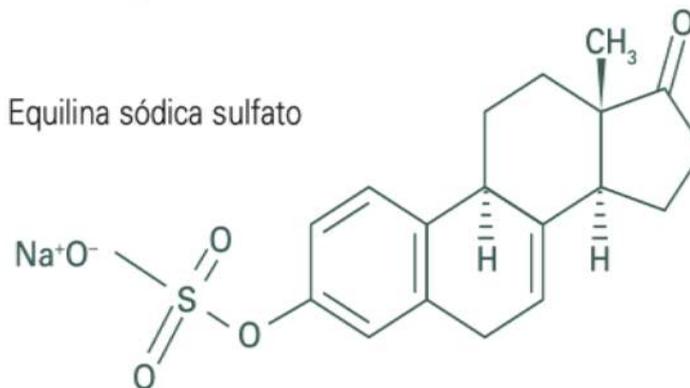


- ❑ **BZA: SERM de 3er. generación con anillos de fenilo que actúan como sitios de unión para los RE alfa y beta. (mayor afinidad por alfa)**

Estrona sódica sulfato



Equilina sódica sulfato



- ❑ **ECE hormonas esteroides sexuales derivadas de ciclopentanoperhidrofenantreno**

La función principal del BZA en la combinación con ECE es la **oposición a los efectos de los Es. sobre el útero y la disminución en el R. de hiperplasia endometrial**

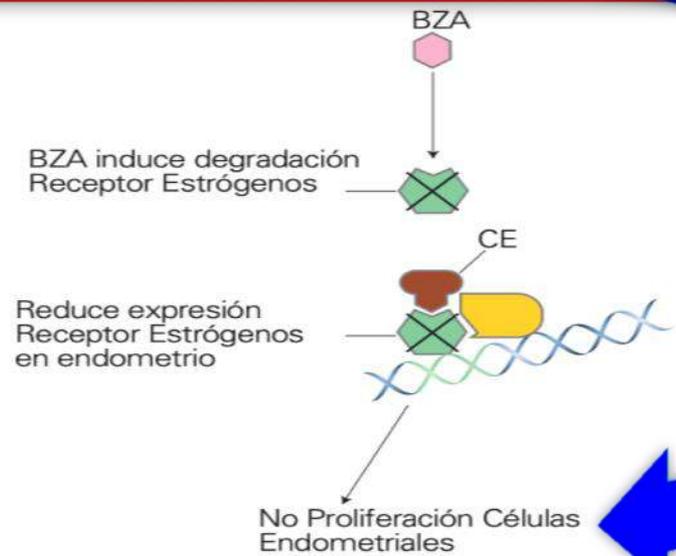
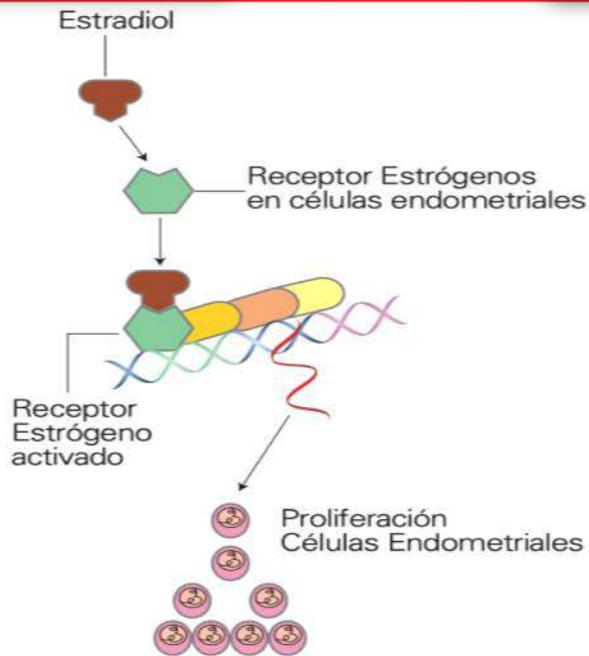
BZA no estimuló la proliferación de las cels de Ca. mamario MCF-7, mientras que inhibió la proliferación inducida por 17beta-estradiol.



**ECE/BZA
no induce
proliferación
endometrial**

**E2
se une al RE
Induce
prolif. endometrial**

**BZA se une y degrada el R. de E.
los efectos Es. endometriales
se minimizan por falta de Rs
para transducir los efectos
estrogénicos del ECE**



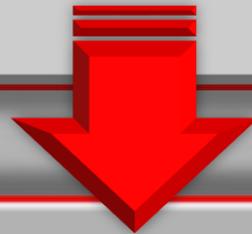
Adaptado de: Understanding cancer series: SERMs. National Cancer Institute at the National Institutes of Health
Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer>.
Acceso: Junio 2017.

Se evalúo eficacia,
seguridad y tolerabilidad
de BZA/ECE

indicado para ♀
posmenopáusicas
con útero

◆ **1** estudio fase 2

◆ **5** estudios fase 3, multicéntricos,
aleatorizados, doble-ciego, con placebo y con
control activo



**The Selective estrogens, Menopause, and Response to
Therapy (SMART) trials**

SMART TRIALS



HIGA Gral. San Martín
La Plata



	SMART-1	SMART-2	SMART-3	SMART-4	SMART-5
	NCT00675688	NCT00234819	NCT00238732	NCT00242710	NCT00808132
N	3397	318	652	1061	1843
Mujeres sanas posmenopáusicas con útero					
Participantes	Entre 40-75 años	Entre 40-65 años	Entre 40-65 años	Entre 40-65 años	Entre 40-65 años
		≥7 sofocos/día moderado a severos o ≥50/semana	≥1 síntomas AVV moderada a severa		acudieron por síntomas menopáusicos
Duración estudio	2 años	12 semanas	12 semanas	1 año + 1 año extensión	1 año
Tratamientos mg	CE 0,45/BZA 10 CE 0,45/BZA 20 CE 0,45/BZA 40 CE 0,625/BZA 10 CE 0,625/BZA 20 CE 0,625 BZA 40	CE 0,45/BZA 20 CE 0,625/BZA 20	CE 0,45/BZA 20 CE 0,625/BZA 20	CE 0,45/BZA 20 CE 0,625/BZA 20	CE 0,45/BZA 20 CE 0,625/BZA 20
Comparador activo	Raloxifeno 60 mg	N/A	BZA 20 mg	CE 0,45/MPA 1,5	BZA 20 CE 0,45/MPA 1,5
Objetivos primarios	<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de hiperplasia endometrial 	<ul style="list-style-type: none"> • Frecuencia/gravedad de los sofocos 	<ul style="list-style-type: none"> • Parámetros AVV 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de hiperplasia endometrial • Cambio en DMO lumbar 	<ul style="list-style-type: none"> • Incidencia de hiperplasia endometrial • Cambio en DMO lumbar
Objetivos secundarios	<ul style="list-style-type: none"> • DMO • Marcadores turnover óseo • Frecuencia/severidad sofocos • Parámetros AVV • Sueño • Calidad de vida específica de la menopausia 	<ul style="list-style-type: none"> • Sueño • Calidad de vida específica de la menopausia • Dolor mamario 	<ul style="list-style-type: none"> • Síntomas individuales de AVV (sequedad, prurito/irritación, dispareunia) • Función sexual • Satisfacción con el tratamiento • Calidad de vida específica de la menopausia 	<ul style="list-style-type: none"> • Perfil amenorrea • Dolor mamario 	<ul style="list-style-type: none"> • Parámetros osteoporosis • Sangrado • Densidad mamaria • Tensión mamaria • Sueño • Calidad de vida específica de la menopausia

SMART: *Selective estrogens, Menopause, And Response to Therapy*; CE: Estrógenos Conjugados; BZA: Bazedoxifeno; PBO: placebo; MPA: Medroxiprogesterona Acetato; DMO: Densidad Mineral Ósea; AVV: Atrofia Vulvo-Vaginal; N: Número de sujetos aleatorizados; NA: No aplicable.



Efectos esqueléticos de BZD/ECE



El impacto de **TSEC** en el hueso fue evaluado
en los **SMART trials 1, 4 y 5**.
(por separado)

incremento significativo de la **DMO**
lumbar y de cadera luego de 12
meses de tratamiento



Acción sobre el tejido mamario de BZD/ECE





BZA 20/CE 0,45

- **Perfil mamario seguro**
- **Incidencia de mastalgia y efecto sobre la densidad mamaria similar a placebo (GRADE 2A)**

Song Y, Santen RJ, Wang JP, Yue W. Effects of the conjugated equine estrogen/bazedoxifene tissue-selective estrogen complex (TSEC) on mammary gland and breast cancer in mice. *Endocrinology*. 2012;153:5706–15.

- ✓ Demostrado que mientras que **ECE solo** estimula la proliferación de células de Ca. Mamario humano MCF-7 y T47D y reduce la apoptosis celular....
la adición de **BZA en dosis indicadas** anula estos efectos
- ✓ Varios estudios en ratas y monos encontraron una **seguridad y perfil de eficacia** durante el uso de BZA / ECE, diferente para el encontrado con ECE solo, SERMs y otros SERM con estrógenos
- ✓ **SMART trials:** No se observaron diferencias en la **incidencia de Ca. Mamario después de 2 años** entre grupos activos y placebo.
- ✓ **SMART 1, 2 y 5 :** no diferencias significativas en **dolor y sensibilidad mamarios** comparado con placebo.

Efectos cardiovasculares de BZD/ECE

- **No hay suficiente investigación** para evaluar directamente el efecto de BZA 20/CE 0,45 en eventos trombóticos o cardiovasculares
- **No se conoce la seguridad CV** a mas de 2 años



ECE +BZD

R. de TEV

ambos componentes asocian un incremento del R.
sobre todo durante el **1er. año** de tratamiento



**“ no es un tratamiento adecuado para pacientes
con antecedentes personales de TEV o datos de
R. de padecerlo”**



TSEC : BZD + ECE

Comprimidos ECE 0,45 mg + BZD 20 mg

Posología y forma de administración

dosis recomendada

- **0,45 mg de ECE + 20mg de BZD** , 1 vez al día, en cualquier momento, con independencia de las comidas
- **Las concentraciones de BZA + ECE se estabilizan después de 2 semanas de su administración.**



Los mecanismos moleculares responsables del efecto antiproliferativo de BZA no están completamente dilucidados
Es uno de los SERM con *mayor capacidad antiestrogénica en el endometrio*

- ✓ estudios que analizan efectos de los E y P sobre la expresión de genes relacionados con la proliferación endometrial, la hiperplasia y el adenocarcinoma de endometrio.

✓ **gen FGF18** (gen que sintetiza el f. de crecimiento de los fibroblastos18)
Factor promotor de la proliferación epitelial, aumentado en el adenoca. de endometrio  inhibido por la progesterona , pero esta lo inhibe inhibe por aumento de HAND2 (heart and neural crest derivatives expressed transcript 2)

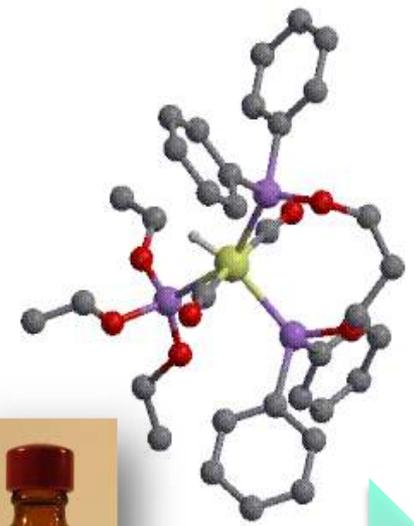
INDICACIONES de ECE +BZD



Tratamiento de los síntomas de la deficiencia de estrógenos en

- ✓ *Mujeres postmenopáusicas con útero (con ausencia de menstruación durante al menos 12 meses) para las que no resulte apropiado una terapia con gestágenos*
- ✓ *Prevención de osteoporosis posmenopáusica en mujeres con útero intacto*
- ✓ *Experiencia con el tratamiento en mujeres de más de 65 años limitada*

Es. actuales son moléculas viejas....



1929

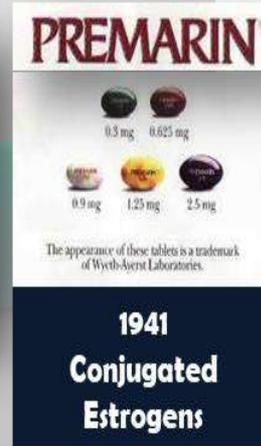
Butenandt and Doisy discover the first
estrogen (Estrone)



1930
Estriol



1936
Estradiol



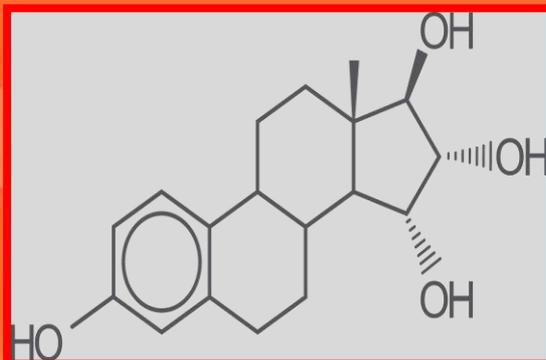
1941
Conjugated
Estrogens



1943
Ethinyl-
estradiol



en los últimos 80 años.... no hubo mejoras
significativas



Estetrol (E4)

Nueva generacion de THM

Therapy: Results of a Phase 2b Dose-finding Study in Postmenopausal Women (E4 Relief)

Phase 2 Clinical Trial

Prof Wulf H Utian

Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA



Estetrol (E4)

Producido por el hígado fetal

Atraviesa la placenta

En orina materna se detecta desde la sem 9 de gestacion

Niveles plasmáticos fetales 12 veces sups a los de la madre

Circula en altas concentraciones (hasta 30 nM) en plasma fetal

Vida media muy larga (28-32 hs)



Estetrol (E4) es el 1r. NEST

“ **N**ative
Estrogen
Selective action
Tissues”

**Estrógeno con un perfil
distinto de activación del ER α**

- ✓ activa el ER α nuclear...
- ✓ pero es antagonista de la membrana ER α

Published online: September 11, 2014

Research Article



SOURCE
DATA



TRANSPARENT
PROCESS



OPEN
ACCESS

EMBO
Molecular Medicine

The uterine and vascular actions of estetrol delineate a distinctive profile of estrogen receptor α modulation, uncoupling nuclear and membrane activation

Anne Abot^{1,†}, Coralie Fontaine^{1,†}, Mélissa Buscato¹, Romain Solinhac¹, Gilles Flouriot², Aurélie Fabre¹, Anne Drougard¹, Shyamala Rajan³, Muriel Laine³, Alain Milon⁴, Isabelle Muller⁴, Daniel Henrion⁵, Marine Adlanmerini¹, Marie-Cécile Valéra¹, Anne Gompel⁶, Céline Gerard⁷, Christel Péqueux⁷, Mélanie Mestdagt⁷, Isabelle Raymond-Letron⁸, Claude Knaufl¹, François Ferriere², Philippe Valet¹, Pierre Gourdy¹, Benita S Katzenellenbogen⁹, John A Katzenellenbogen⁹, Françoise Lenfant¹, Geoffrey L Greene³, Jean-Michel Foidart⁷ & Jean-François Arnal^{1,*}



- **Clinical trial conducted in Europe (Belgium, UK, Ireland, Czech Republic, and Poland)**
- **Mean age: 54.2 ± 4.4 years**

E4

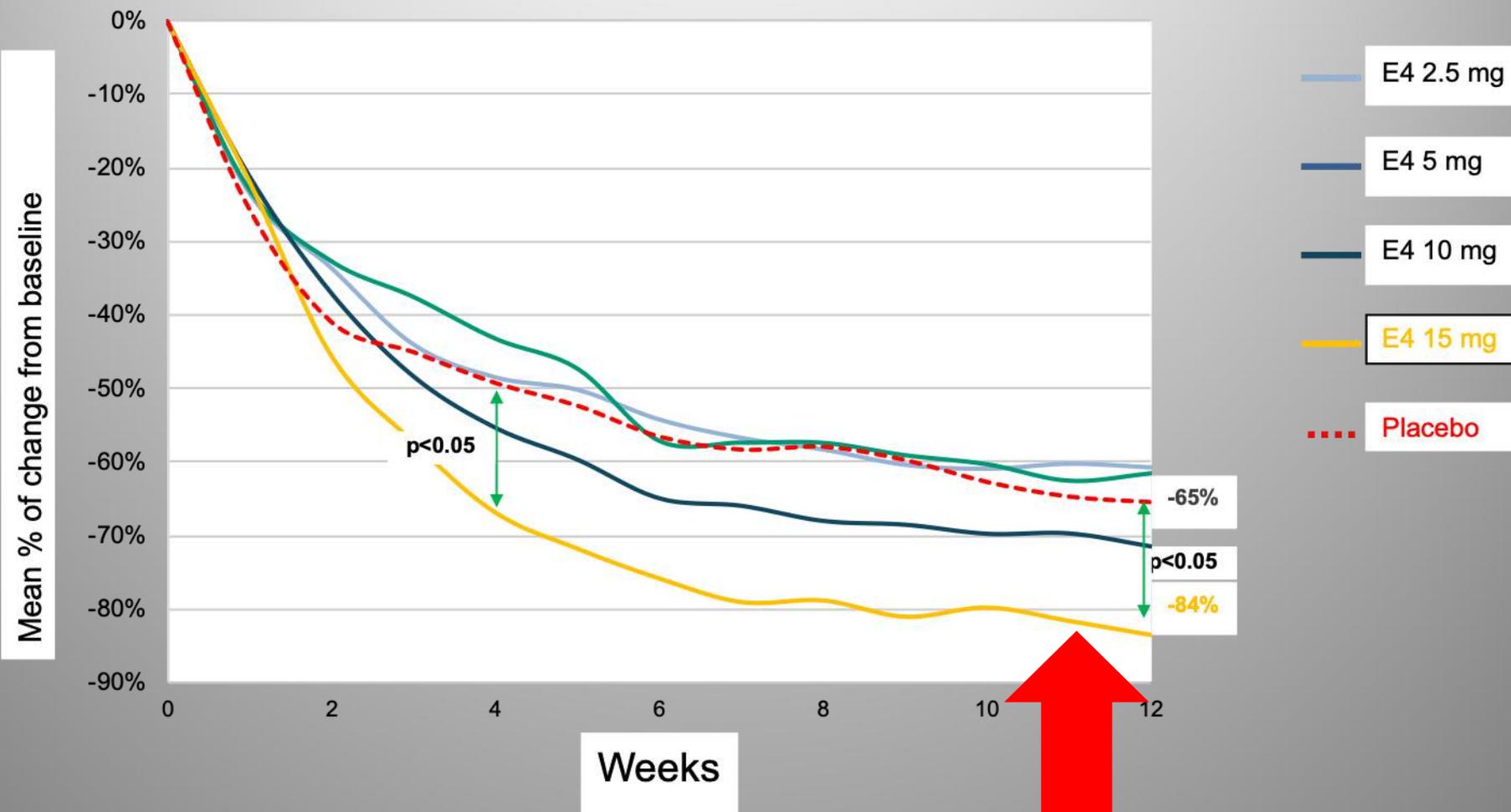
	Total	Placebo	2.5 mg	5 mg	10 mg	15 mg
Randomized	260	55	54	48	53	50
Treated	257	55	53	47	53	49
Completers	200	41	44	36	38	41
Discontinued	57	14	9	11	15	8

Main Inclusion and Exclusion Criteria

- **Written informed consent**
- **Postmenopausal women**
- **40–65 years**
- **BMI 18–35 kg/m²**
- **≥7 moderate to severe hot flushes per day, or ≥50 moderate to severe hot flushes in the week preceding randomization**
- **Not hysterectomized if transvaginal ultrasonography (TVUS) showed a bilayer endometrial thickness ≤5 mm**

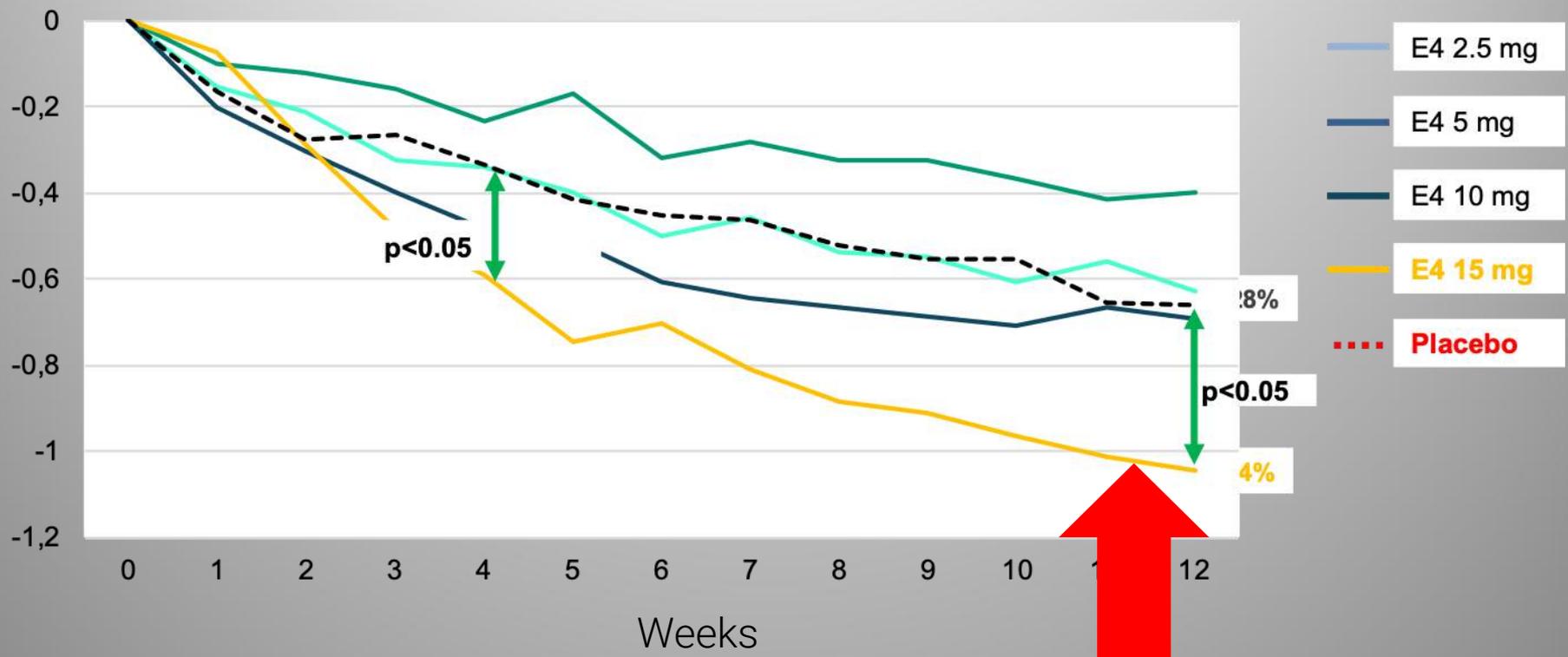
- **A history of malignancy, thromboembolism or coagulopathy, diabetes with poor glycemic control, and breast cancer**
- **Women with a uterus and history or presence of uterine cancer, endometrial hyperplasia, polyp, or abnormal cervical smear**

E4 15 mg redujo la frecuencia de SNV

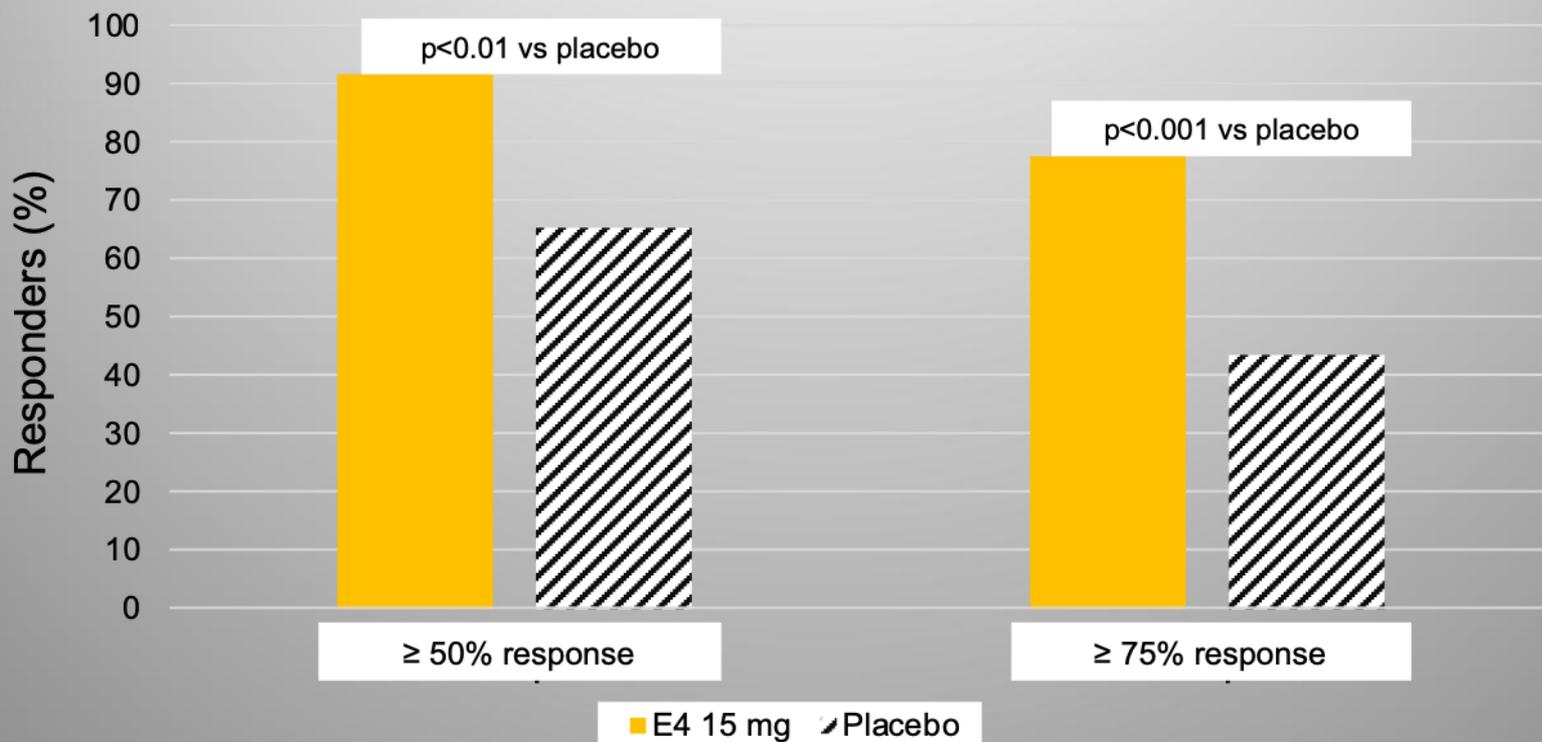


E4 15 mg redujo la severidad de los SNV

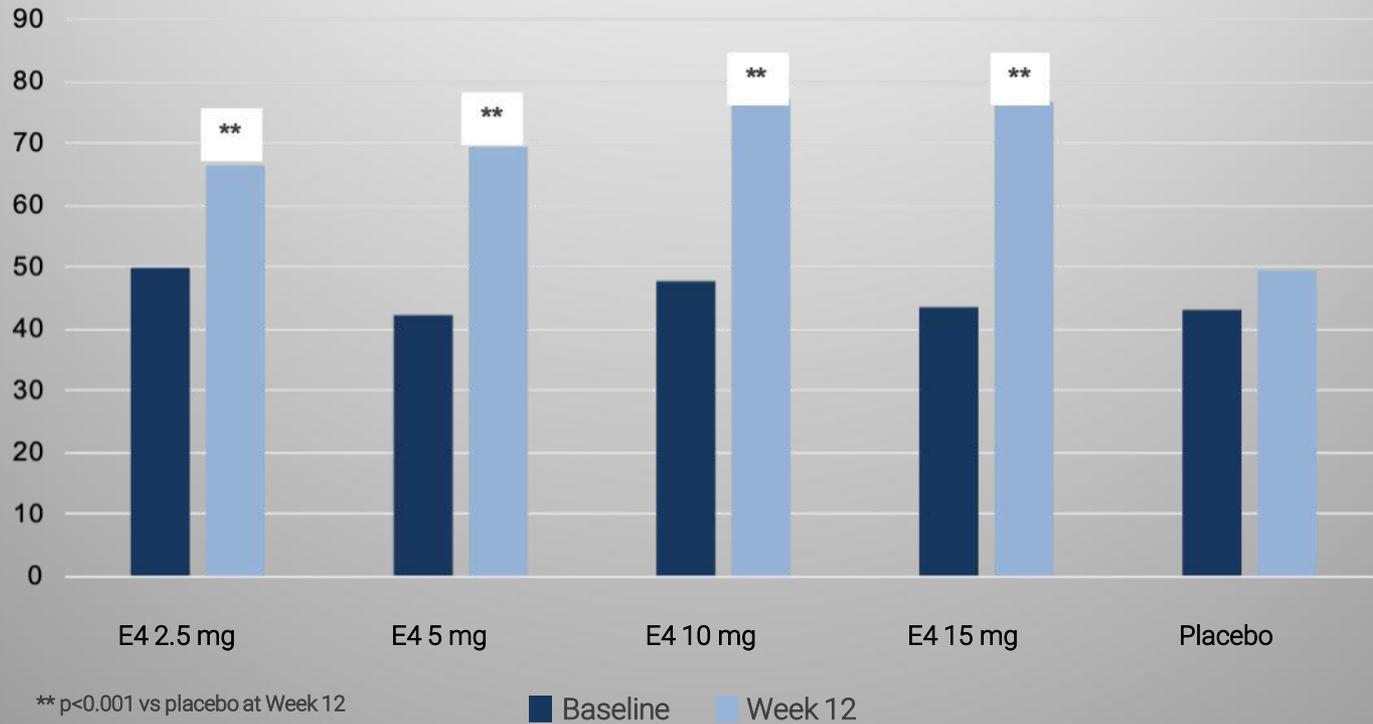
Mean change from baseline



E4 15 mg redujo la frecuencia de los SNV



E4 incrementó el índice de maduración vaginal



**Therapy: Results of a Phase 2b Dose-finding Study in
Postmenopausal Women (E4 Relief)
Clinical Trial. Wulf H Utian.NAMS 2018**

Resultados

E4 no afectó

- **Marcadores de coagulación** (fragmento de protrombina 1 + 2, dímero D, antitrombina, proteína C, proteína S libre, factor VIII e inhibidor de la vía del factor tisular libre).
- **La mayoría de los parámetros de metabolismo de lípidos y glucosa**

E4 produjo

- Cambios beneficiosos pequeños pero potenciales en **HDL-C y HbA1c con dosis de 10 mg y 15 mg.****
- Reducción de la resorción ósea (Reducción de CTX-1 y osteocalcina)**
- Un ligero pero significativo aumento en concentración basal de SHBG con dosis de 10 mg y 15 mg, lo que indica que el efecto estrogénico E4 fue leve y dependiente de la dosis**



Therapy: Results of a Phase 2b Dose-finding Study in Postmenopausal Women (E4 Relief) Clinical Trial. Wulf H Utian.NAMS 2018

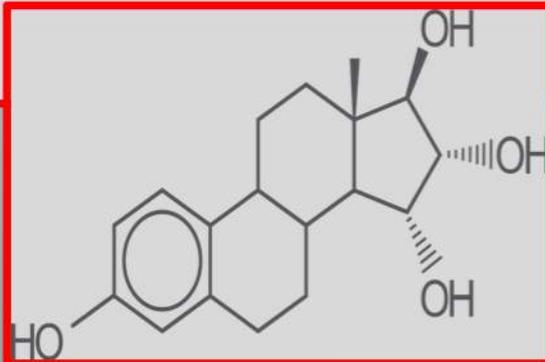
Resultados en seguridad

- No hiperplasia endometrial
- **Dosis de 15 mg:** grosor endometrial medio aumentó de 2 a 6 mm pero...volvió a los valores iniciales después de la terapia con progestina
- Bien tolerado
- No eventos adversos inesperados

E4 es el 1er. NEST



Native
Estrogen with
Selective Action in
Tissues



- **Bajo riesgo de interacciones medicamentosas**
- **Baja estimulación mamaria: baja mastalgia y bajo impacto carcinogénico**
- **Bajo impacto en los niveles de triglicéridos**
- **Impacto neutro sobre los marcadores de riesgo de TEV**

Kluft C et al. Contraception. 2017 Feb;95(2):140-147

Gerard C et al. Oncotarget. 2015;6(19):17621-36

Visser M et al. Horm Mol Biol Clin Invest. 2012;9:95-103 |

Visser M et al. Climacteric. 2008 11 Suppl 1:64-8

Mawet M et al. Eur J Contracept Reprod Health Care. 2015;20(6):463-75 | Apter D. et al. Contraception. 2016;94(4):366-73 |

Bajo riesgo de interacción con otras drogas

E4 no interactúa con la familia de enzimas CYP450

% inhibition of cytochrome P450 enzymes

	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4
EE	<10	<10	82	<10	45
E2	19	<10	63	<10	<10
E4	<10	<10	<10	<10	<10



Conclusion

- E4 es un prometedor estrógeno natural para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas
- Las “propiedades selectivas de tejido”... crean un **perfil de seguridad único** que debería mejorar la utilidad terapéutica oral de E4





**muchas
gracias!!!**

Todos invitados!!!

asociación argentina para el estudio del climaterio
 Información y Formación en la Medicina del Climaterio
 Miembro de IMS, CAMS y FLASCYM. Fundada el 15 de Octubre de 1987

Autoridades 2019 – 2020
 Presidente: Dra. Claudia Rey | Vicepresidente: Dra. Rita Caro Sec. General: Dra. Carolina Simonet
 Directores de la Escuela Argentina de Climaterio: Prof. Dra. María Franchina • Prof. Dr. Juan O. Mormandi

asociación argentina para el estudio del climaterio
 Información y Formación en la Medicina del Climaterio
 Miembro de IMS, CAMS y FLASCYM. Fundada el 15 de Octubre de 1987

Autoridades 2019 – 2020
 Presidente: Dra. Claudia Rey | Vicepresidente: Dra. Rita Caro
 Sec. General: Dra. Carolina Simonet
 Dir. de la Escuela Argentina de Climaterio: Prof. Dra. María Franchina • Prof. Dr. Juan O. Mormandi

JORNADA CONJUNTA AAPEC - ACOG

JORNADA INTERNACIONAL AAPEC 2019.

asociación argentina para el estudio del climaterio **ACOG**
 The American College of Obstetricians and Gynecologists

Sociedad Científica Argentina
 Av. Santa Fe 1145 - CABA

Viernes 16 de Agosto 2019
 13 a 19 hs

Entrada gratuita | Se otorgarán certificados de asistencia

Auspician **ACOG** **IMS** **FLASCYM**
 The American College of Obstetricians and Gynecologists Distrito IV
 International Menopause Society Promoting education and research on middle women's health
 Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia

Viernes 1 de Noviembre 2019
 8.30 a 19 Hs

Lugar: Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador
 Av. Córdoba 1601 - CABA

Temario

- Sofocos y alteraciones del sueño
- Salud ósea
- Salud cardiovascular
- Salud Sexual
- Terapeutica Hormonal y No Hormonal

Actividad arancelada. Becas de AAPEC y Laboratorios Raffo, Raymos, Bernabó y Gador

Se otorgarán certificados de Asistencia

Auspician **IMS** **FLASCYM**
 International Menopause Society
 Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia

Informes e Inscripción: Secretaría de AAPEC (Lun-Vie 9.30 a 18.30 hs)
 Tel: (+54 11) 4371-3169 • Cel: (+54911) 3046-4095 | info@aapec.org

Informes e Inscripción: Secretaría de AAPEC (Lun-Vie 9.30 a 18.30 hs)
 Tel: (+54 11) 4371-3169 • Cel: (+54911) 3046-4095 | info@aapec.org