

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.

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.

Fellow American College of Obstetrician and Gynecologist. FACOG.

TH

**DOSIS, ESQUEMAS,
INDIVIDUALIZACION
TERAPEUTICA**

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA

Facultad de Ciencias Médicas





AAPEC VIENE A CÓRDOBA!

Presidente: Prof. Dra Mónica L. Ñañez - *Vice presidente:* Dra Claudia Rey

CURSO ANUAL UNIVERSITARIO DE FORMACIÓN EN CLIMATERIO 2017

Con el aval de



Universidad Nacional de Córdoba
Directora
Prof. Dra. Mónica L. Ñañez

Con el respaldo de



INTERNATIONAL
MENOPAUSE
SOCIETY

Coordinadoras
Dra. Alejandra Sal...



**TH
DOSIS,
ESQUEMAS,
INDIVIDUALIZACION
TERAPEUTICA**

...práctico
...teóricas: Jornadas, Talleres.
...Rotaciones Hospitalarias
Monografía Tutorizada y Examen Final.
Premio a la mejor Monografía.

Informes e Inscripción: info@aapec.org / www.aapec.org
TE: 011-4371-3169; 4372-7601. Móvil: 115564 -1091.



**asociación argentina para
el estudio del climaterio**

**Ciencia, Técnica y Ética al Servicio
de la Mujer Climatérica**



Jornada Internacional 30° Aniversario “Aging Urogenital: Impacto en la Sexualidad”

Prof. Dr. Patricio Barriga Pooley
Disertante Internacional - Chile

Programa

Síndrome génitourinario: diagnóstico y tratamiento
Protocolo de estudio del piso pelviano
Terapia hormonal local: ¿es obligatoria?
Terapia láser: ¿eficaz? ¿segura?
Disfunción sexual femenina: ¿cuándo derivar?
Andropausia: rol del ginecólogo



Universidad Católica Argentina

Auditorio “Aula Magna” 1er Piso

Alicia M. de Justo 1680 - Puerto Madero - C.A.B.A.

Fecha y horario

21 noviembre 2017 – 14:00 a 20:00 hs

Inscripción 13:00 hs

Informes - aapec

info@aapec.org www.aapec.org

Tel (011) 4372-7601

Todos invitados!!!

Prof. Dra. Blanca.M.Campostrini

Prof. Titular Cátedra Ginecología "A".UNLP

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

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

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

Miembro de International Menopause Society. IMS.

Fellow of the American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG.



Declaro no poseer conflicto de interés.

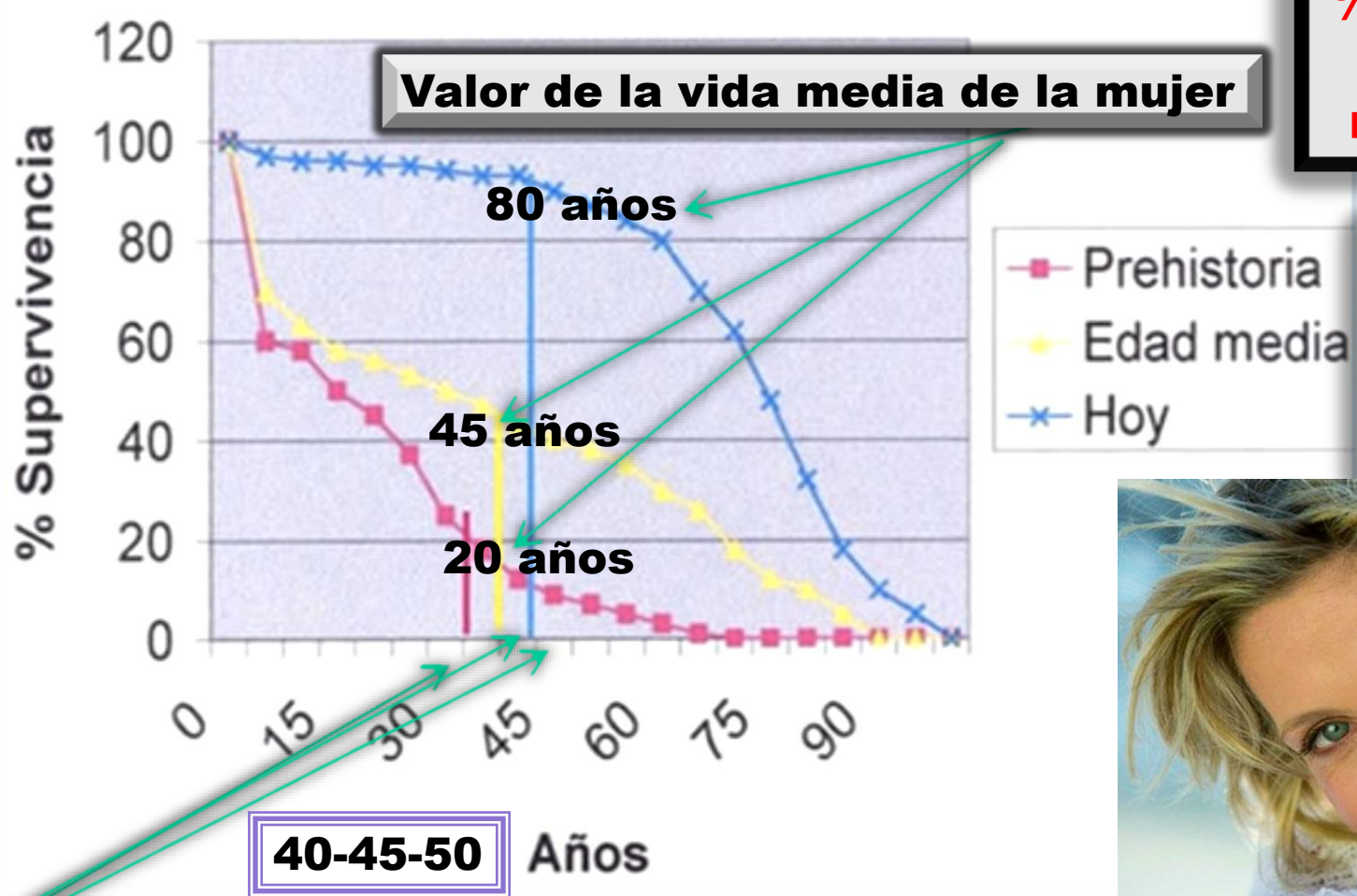
Por qué los ginecólogos estamos obligados a conocer la Medicina del Climaterio ??



Edad de menopausia y su aumento con la mejora de la calidad de vida



Evolución de la Edad de la Menopausia



...ha ido cambiando el % de mujeres que llega a menopausia

10%
30%
90%



Desafíos 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





Enfermedades crónicas después de la menopausia

Metabólicas

Disposición central de la grasa abdominal (aún en mujeres delgadas)
RI y \uparrow de R. Diabetes tipo 2.

Cardiovasculares

Daño en la f. endotelial (daño en la integridad vascular)
 \uparrow del colesterol total y del LDL colesterol

Oseas

Aceleración en la pérdida de la MO
Incremento del R. de fractura.

Neurológicas

Persistente **controversia**: si la \downarrow de los Es y la \downarrow de andrógenos afectan negativamente el rendimiento cognitivo

Urogenitales

Atrofia urogenital
– urgencia miccional , \uparrow frecuencia , disuria , etc –

Cancer





2017



Con la información y las herramientas con que se cuenta actualmente ...

**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 esos Riesgos.....**



THM

objeto de discusión y especulación

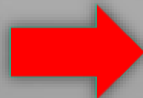
Discrepancias entre estudios

**Experimentales
Observacionales**



Beneficios vasculares de los Es

Clínicos controlados



**Decepción x falta de beneficios vasculares
algunos resultados sobre posibles R. CV
y otros Rs.**

Women's Health Initiative Trial

WHI

Críticas

- El diseño del estudio
- Edad de las pacientes
- La dosis y presentación de la droga
- Falta del análisis por grupo de edad
- Baja tasa de adherencia entre los participantes
- La liberación prematura...

**“La brecha entre los estudios experimentales
y clínicos controlados...
DISMINUYO MUCHISIMO”!!!**

REVALORIZACIÓN DE LA TERAPIA HORMONAL



- **La TH es el *tratamiento más eficaz* para los *SVM* relacionados con la menopausia, previene la *pérdida ósea* y la *fractura*, y es también el tratamiento más eficaz para el *Sind.genito urinario de la menopausia* (SGU)**
- **Los beneficios superan a los riesgos para las mujeres saludables, sintomáticas menores de 60 o dentro de 10 años de la menopausia.**

Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. Menopause 2017;24:728–53. Epub ahead of print June 20, 2017[CrossRef], [PubMed]



Identificación de las candidatas... “ para el tratamiento a medida ”...

Tener en cuenta la salud de la paciente, su calidad de vida, prioridades y factores de riesgo personales (TEP, IAM, EC, Ca.Mama)

TH: Mínima dosis en el menor tiempo necesario.

Bajas dosis: menos efectos colaterales, mejor ecuación R/B

Las vías No Orales pueden ofrecer ventajas

TE transdérmica : menor riesgo TEV , IAM y mayor benef.SVM

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, CA

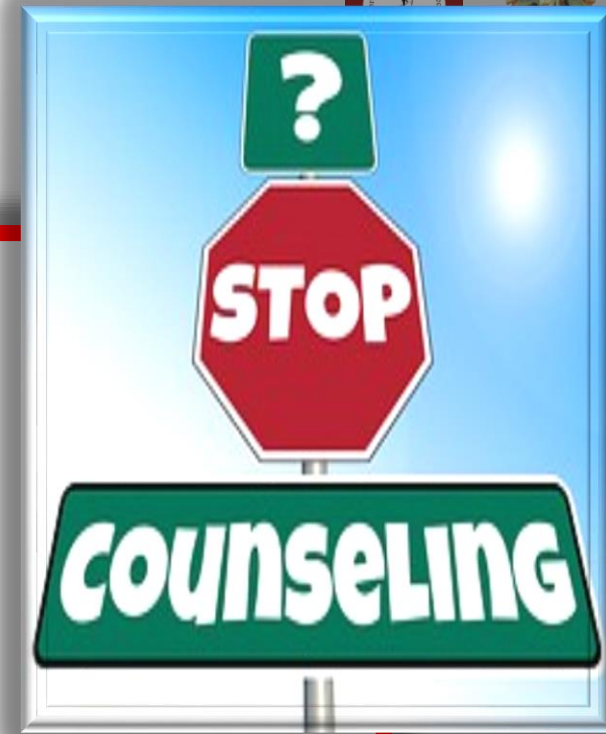
NAMS 2014

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 TH debe ser
individualizado sobre la base de la
relación R/B de c/ mujer y la
presentación clínica**”.



Cuáles son los estrógenos actualmente recomendados para TH?

- **Naturales:** 17 β Estradiol y ECE.

17 β estradiol	2 mg.	1 mg	0,5 mg
ECE	0,625 mg	0,45mg	0,30mg
Estradiol transdérmico (parche)	50 ug	25 ug	14 ug
Estradiol percutáneo (gel)	3 mg/día	1,5 mg/día	NA

Estudio ESTHER

E. Oral vs. E.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 E. 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.**

Todas las vías de administración pueden tratar eficazmente SNV....

- **TE transdérmica:** < R : TEV, ACV , e IAM.
(no resultados ECA a largo plazo)
- **Progestágenos.** múltiples opciones para protección endometrial.
- **SERM: (bazedoxifeno) + ECE oral :** opción para mujeres con útero (aprobado 2013)

NAMS HT Position Statement, *Menopause* 2012.

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

Orales

Table 5. Oral Estrogen Therapy Products for Postmenopausal Use in the United States and Canada

Composition	Product name	Dosage, mg/d
Conjugated estrogens	Premarin	0.3, 0.45, ^a 0.625, 0.9, ^a 1.25
Synthetic conjugated estrogens, A	Cenestin ^a	0.3, 0.45, 0.625, 0.9, 1.25
	C.E.S. ^b	0.3, 0.625, 0.9, 1.25
	PMS-Conjugated ^b	0.3, 0.625, 0.9, 1.25
Synthetic conjugated estrogens, B	Enjuvia ^a	0.3, 0.45, 0.625, 0.9, 1.25
Esterified estrogens	Menest ^a	0.3, 0.625, 1.25, 2.5
	Estragyn ^b	0.3, 0.625
17 β -estradiol	Estrace, various generics	0.5, 1.0, 2.0
Estopipate	Ogen ^a	0.625 (0.75), 1.25 (1.5), 2.5 (3.0)
	Various generics ^a	0.625 (0.75), 1.5 (3.0), 5.0 (6.0)

Products not noted are available in the United States and in Canada.

a. Available in the United States but not Canada.

b. Available in Canada but not the United States.

Please visit the NAMS Web site at www.menopause.org for updates to this information.

Transdérmicos

Table 6. Transdermal Estrogen Therapy Products for Postmenopausal Use in the United States and Canada

Composition	Product name	Dosage, mg
17 β -estradiol matrix patch	Alora ^a	0.025, 0.05, 0.075, 0.1 twice/wk
	Climara	0.025, 0.0375, ^a 0.05, 0.075, 0.1 once/wk
	Estradot ^b	0.025, 0.0375, 0.05, 0.075, 0.1 twice/wk
	Menostar ^a	0.014 once/wk (for osteoporosis therapy)
	Minivelle	0.0375, 0.05, 0.075, 0.1 twice/wk
	Oesclim ^b	0.025, 0.0375, 0.05, 0.075, 0.1 twice/wk
	Vivelle ^a	0.025, 0.0375, 0.05, 0.075, 0.1 twice/wk
	Vivelle-Dot ^a	0.025, 0.0375, 0.05, 0.075, 0.1 once or twice/wk
	Various generics	
	17 β -estradiol reservoir patch	Estraderm
17 β -estradiol transdermal gel	Divigel	0.25, 0.5, 1/d
	EstroGel, ^a EstroGel ^b	0.75/d
	Elestrin ^a	0.52/d
17 β -estradiol topical emulsion	Estrasorb ^a	0.05/d (2 packets)
17 β -estradiol transdermal spray	Evamist ^a	0.021 mg per 90 μ L spray/d (increase to 1.5 mg per 90 μ L spray/d if needed)

Products not noted are available in the United States and in Canada.

a. Available in the United States but not Canada.

b. Available in Canada but not the United States.

Please visit the NAMS Web site at www.menopause.org for updates to this information.

Dosis de TE: prevención de osteoporosis.

Dosis standar

E2 oral: 1 mg.

E2 TD: 0,05 mg.

ECE: 0,625 mg.

Baja dosis : previene osteoporosis.

**Ultra baja: parche semanal 0,14 (TDET):
E2 en suero en rango de menopausia.**

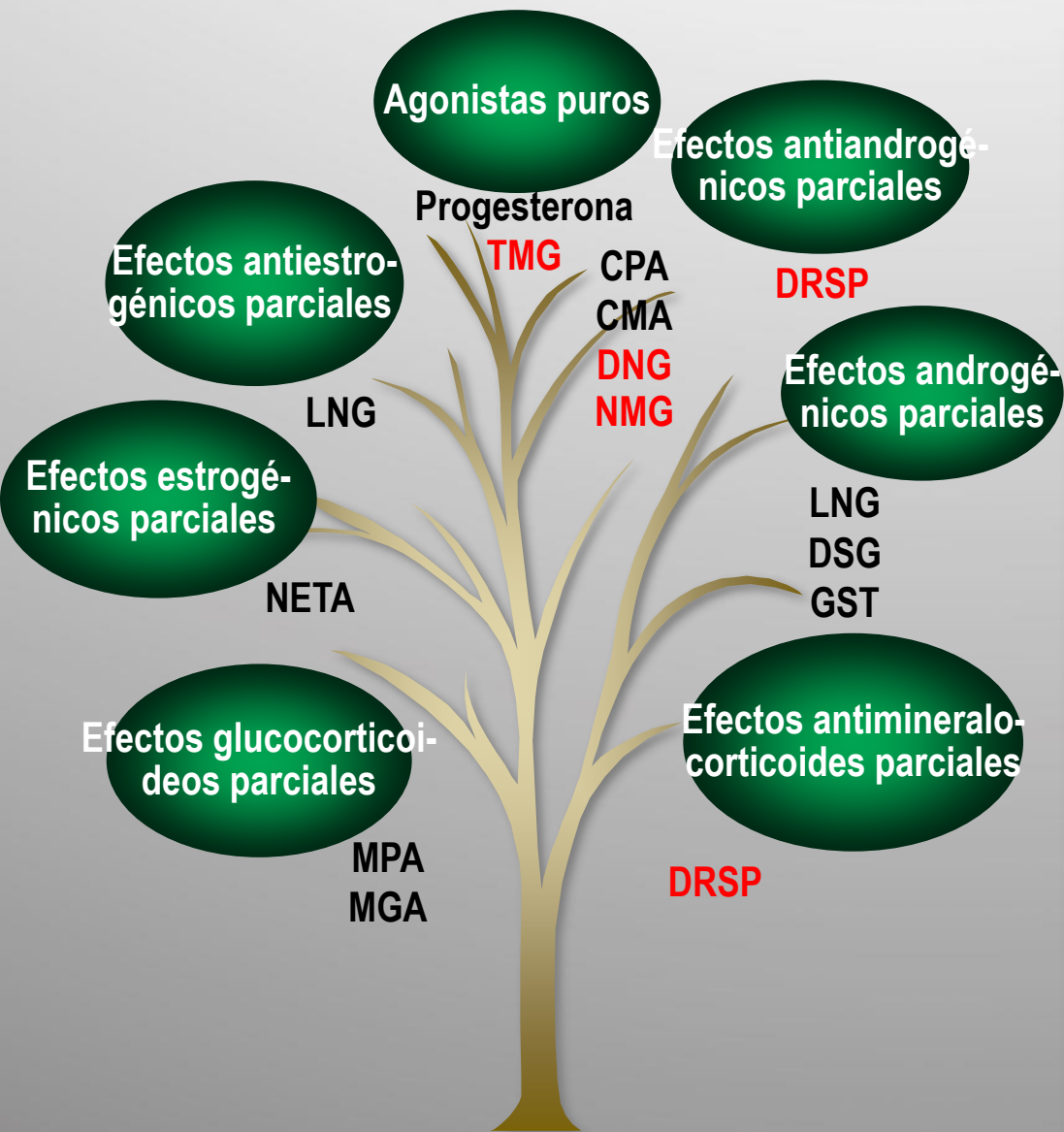
**no datos disponibles
fracturas osteoporóticas**

**Ultra baja dosis Es.sin oposición:
monitoreo de endometrio periódico.**

**Ettinger B, et al. Obstet Gynecol 2004.
Johnson SR, et al. Obstet Gynecol 2005.
NAMS. Menopause 2012.
Kaunitz AM. Menopause June 2014.**



Arbol de los Progestágenos



CMA = acetato clormadinona

CPA = acetato ciproterona

DNG = dienogest

DRSP = drospirenona

DSG = desogestrel

GST = gestodeno

MGA = acetato megestrol

LNG = levonorgestrel

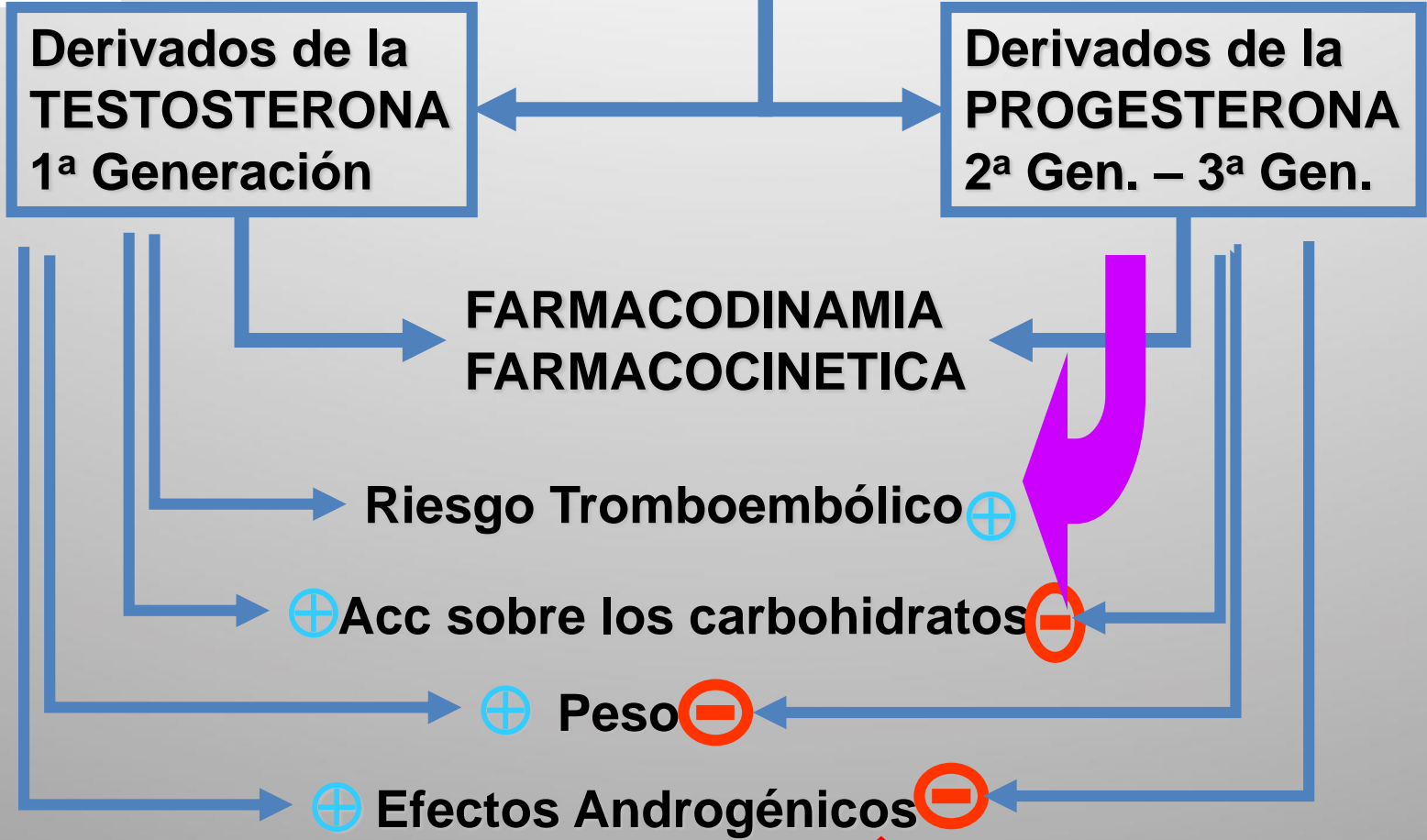
MPA = acetato medroxiprogesterona

NETA = acetato noretindrona

TMG = trimegestona

NMG = acetato nomegestrol

PROGESTÁGENOS



NUEVOS GESTAGENOS
Dienogest – Drospirenona
Trimegestona –A. Nomegestrol

Evidencias Crecientes:

Los R. de Progesterona se unen a diferentes agonistas en el endotelio → señalizaciones moleculares diferentes



**ACCIONES ESPECIFICAS
DIFERENTES EN LA CELULA
VASCULAR**

NUEVOS PROGESTAGENOS

DIENOGEST

NOMEGESTROL

DROSPIRENONA

NESTORONA

TRIMEGESTONA

Metabolitos: NORELGESTROMIN
ETONOGESTREL



NUEVOS PROGESTAGENOS

Características:

Carecen de efectos androgénicos.
(algunos son antiandrogénicos)

Actividad Anabólica mínima.

Potentes en dosis bajas.

**Acción principalmente en los
órganos diana.**

Alta actividad Progestacional.

No afectan los niveles de SHBG.



DIENOGEST

**Derivado de la
17-NORTESTOSTERONA**

**Mayor Actividad
Gestágena**

**Baja Afinidad por la
SHBG**

**No posee acción
androgénica**

**No posee efectos deletereos
en Perfil lipídico, glucídico
coagulación y Fibrinolisis**



DROSPIRENONA



Derivado de la
17-ESPIRONOLACTONA

Propiedades biológicas
y farmacológicas
similares a la
Progesterona

Actividad
Antimineralocorticoide

Natriuresis (-) → ↓ T.A.
Alta afinidad por el [Ⓜ]
mineralocorticoide

Actividad
Antiandrogénica
Afinidad por el [Ⓜ]
Androgénico-
Antagonista

DROSPIRENONA

Buen control del ciclo.

Buena tolerancia.

Sin los efectos adversos de otros Ps.

Pérdida de Peso

CONTRARRESTA la acción del EE sobre el SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA.

CONTRARRESTA el EFECTO PROLIFERATIVO del ESTROGENO en ENDOMETRIO

NOMEGESTROL

- Fuerte afinidad por el R de P.

Actividad {
Antigonadotrófica.
Antiestrogénica.
Antiandrogénica moderada.

**Sin Actividad Estrogénica, Androgénica,
Glucocorticoide**

Nuevo ACO: Estradiol 1,5mg- Nomegestrol acetato 2,5mg

DIDROGESTERONA

aún no disponible en nuestro país.

◆ Derivado de la RETROPROGESTERONA

PROGESTERONA ALTAMENTE SELECTIVA

Se une exclusivamente

RECEPTOR DE
PROGESTERONA

SIN EFECTOS
ESTROGENICOS
ANDROGENICOS
GLUCOCORTICOIDE

DEBIL EFECTO
ANTIANDROGENICO
MINERALOCORTICOIDE

Requiere dosis 10-20 veces más
bajas que la PROGESTERONA



DIDROGESTERONA

CAMBIOS FAVORABLES DEL PERFIL LIPIDICO

- ↑ HDL
- ↓ Lp(a)
- ↓ LDL
- ↓ Colesterol Total

CARBOHIDRATOS
Mejora sobre
la insulinosensibilidad

**EFECTO NEUTRAL SOBRE
RIESGO TROMBOTICO**

Kaya C. Gynecol. Endocrin. 2007. 23(51):124-129


STEVENSON J. Climateric. 2005.8:352-359

Cieraad D. Gynecol. Obst. 2006. 274:74-80

aún no disponible en nuestro país.

Importante!!!

EN PREVENCIÓN DE LA HIPERPLASIA ENDOMETRIAL..



**•Tiempo de uso del
PROGESTAGENO... NO LA
DOSIS!!!**

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

TH: INDICACIONES VIA ORAL

- ❖ Elección de la paciente
- ❖ Hipercolesterolemia
- ❖ HDL disminuída
- ❖ Hiperandrogenismo
- ❖ Alergias cutáneas

TH: INDICACIONES DE LA VIA NO ORAL

- ❖ HIPERTRIGLICERIDEMIA
- ❖ HIPERTENSION ARTERIAL
- ❖ DIABETES
- ❖ HEPATOPATIAS
- ❖ LITIASIS VESICULAR
- ❖ INTOLERANCIA DIGESTIVA
- ❖ PREFERENCIA DE LA PACIENTE



Cuándo considerar vía transdérmica??



NAMS 2014

- **Sobrepeso.**
 - **Obesas.**
 - **Fumadoras.**
 - **y otras mujeres con R. ↑ ECV o ACV.**
- Dosis inicial: TDE2 : 0,05 mg**
- **SVM resueltos...bajar dosis.**
 - **Si reiteran SVM o pérdida de calidad de vida.... con dosis más baja, pueden reanudar la dosis más alta.**

Si utilizó dosis baja o ultra baja de HT:

- 0,0375, 0,025 o 0,14 mg TDE2.
- 0,5 mg E2 oral.
- 0,3 a 0,45 mg vía oral de ECE



resolvió
SNV

Si no está en R. ↑ de osteoporosis:



discontinuar TH sistémica.

- puede reiniciar TH si reaparecen SVM.
- vaginal ET si es apropiado.

TH EN CLIMATERIO ESQUEMAS

- ❖ Estrógenos únicamente
- ❖ Progestágenos únicamente
- ❖ Combinado secuencial
- ❖ Combinado secuencial no clásico
- ❖ Combinado continuo
- ❖ Combinado con **Andrógenos**
- ❖ Tibolona continua
- ❖ Raloxifeno
- ❖ **BZD/ ECE**



ESQUEMAS DE TH

TERAPIA ESTROGENICA: TE

- ❖ Es solos, sin el agregado complementario del progestágeno
- ❖ **Destinado a mujeres sin útero**
 - **TE CONTINUA:** estrógeno , sin pausa.
 - **TE DISCONTINUA:** estrógeno durante 21 días, seguidos de una pausa libre de tratamiento de 7 días.



ESQUEMAS DE TH

TERAPIA PROGESTACIONAL (TP)

CLIMATERIO
PRUEBA DE PROGESTERONA

Negativa

TH

**transición a
menopausia/peri
menopausia**

Positiva

Menopausia < 1 año

P4 cíclica

Menopausia > 1 año

Estudio endometrial



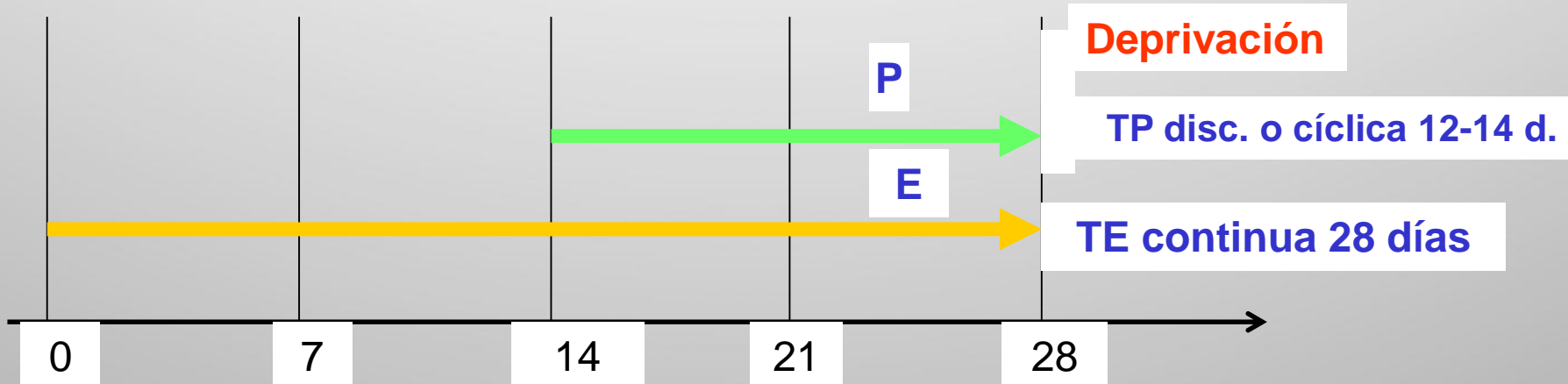
Esquemas EP

- **COMBINADO SECUENCIAL SIN INTERVALO LIBRE**
- **COMBINADO SECUENCIAL CON INTERVALO LIBRE**



ESQUEMAS DE TH

ESQUEMA COMBINADO SECUENCIAL (TEP-CS SIN IL)



❖ Esquema de elección: **mujeres posmenopáusicas recientes**

❖ **Ventajas:**

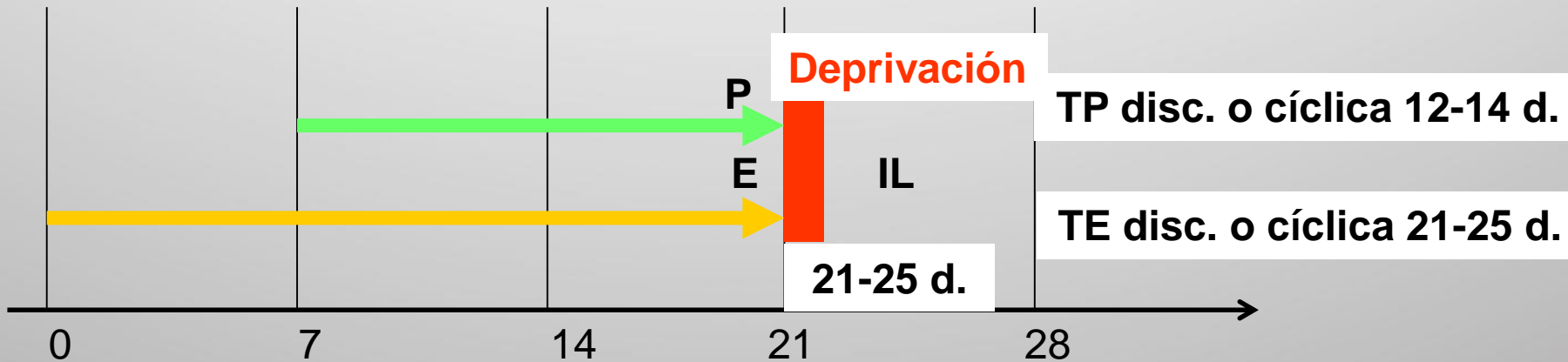
- Mas fisiológico
- Fácil de comprender
- No hay síntomas de intervalo

❖ **Desventajas:**

- Sangrados anormales
- Efectos progestágenos

ESQUEMAS DE TH

ESQUEMA COMBINADO SECUENCIAL (TEP-CS CON IL)



❖ Esquema de elección: mujeres perimenopáusicas

❖ Ventajas:

Preserva y reestablece el "ritmo menstrual regular"

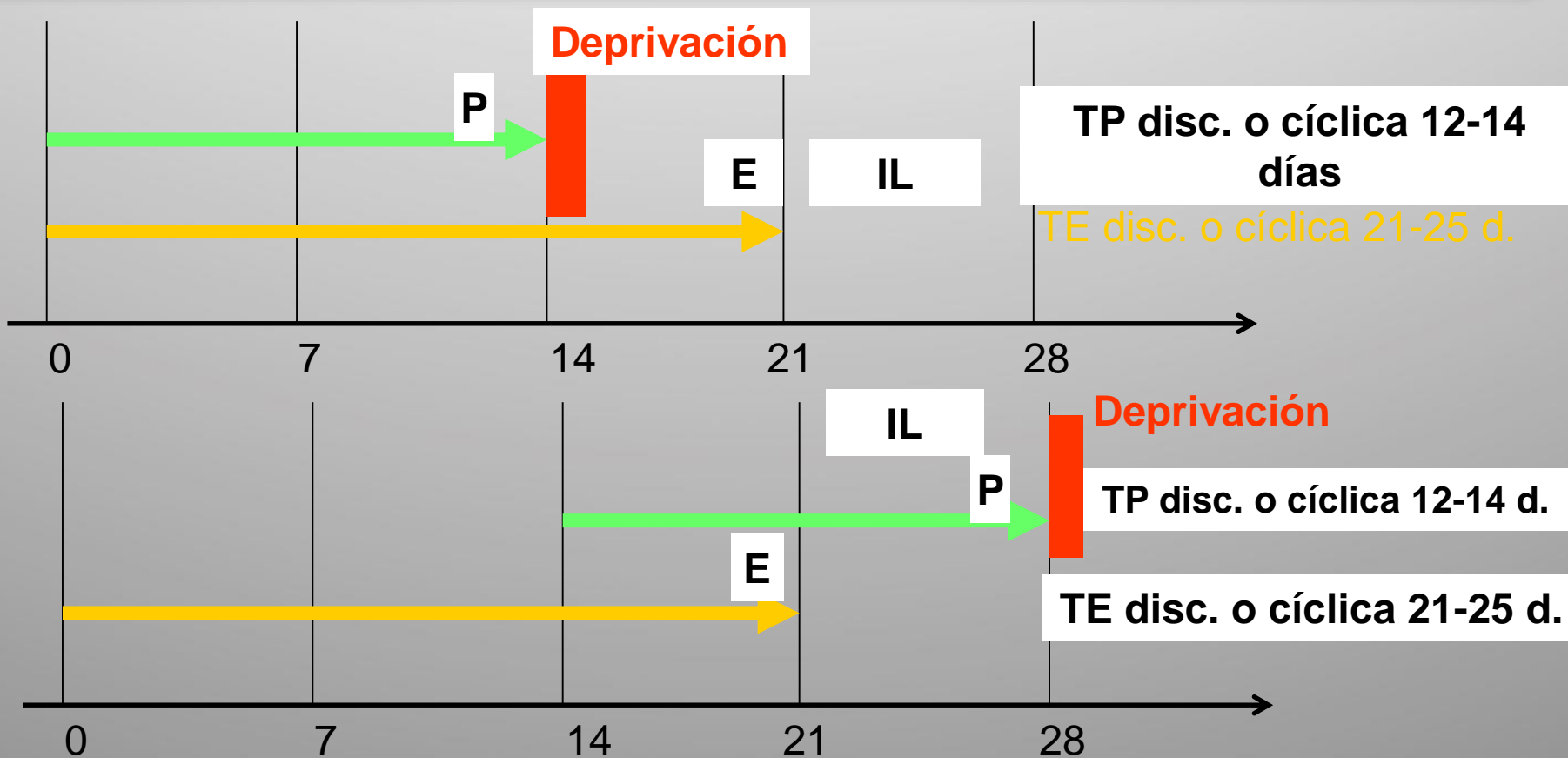
❖ Desventajas:

- Reaparición de síntomas en el intervalo libre
- Tensión premenstrual
- Efectos progestagénicos

ESQUEMAS DE TH

ESQUEMA COMBINADO SECUENCIAL (TEP-CS CON IL)

Dos alternativas del esquema anterior



ESQUEMA DE TH



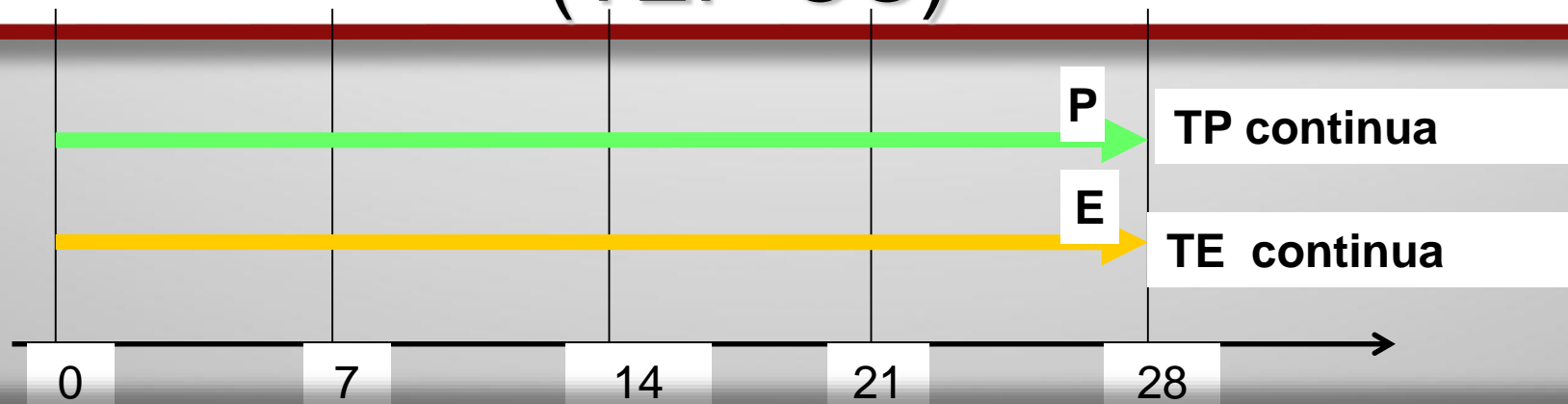
ESQUEMA COMBINADO SECUENCIAL NO CLASICO

❖ **Progestágeno Bimestral:**

Estrógenos 30 días + P4 12-14 días, en meses pares o impares . Mayor Compliance, < deprivación, < ef. colaterales

❖ **Progestágeno Trimestral o Esquema Estacional**

ESQUEMA COMBINADO CONTINUO (TEP-CC)



❖ Esquemas de elección mujeres posmenopáusicas, con más de 1 o 2 años de amenorrea, que no deseen tener sangrados.

❖ **Ventajas:**

- Amenorrea
- Menor dosis del progestágeno
- Disminución de efectos adversos del progestágeno
- Ausencia de tensión premenstrual

❖ **Desventajas:**

- Sangrados a corto plazo, hasta entrar en amenorrea
- Sangrados a largo plazo, por atrofia endometrial



ESQUEMAS DE TH ESQUEMA COMBINADO CON ANDROGENOS

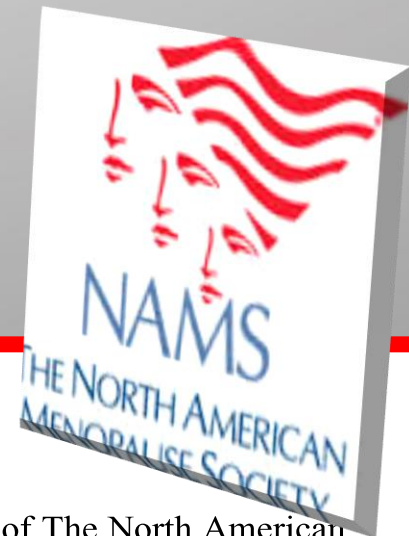
Indicaciones

- Mujeres con deficiencia androgénica demostrada (Alt severas de la libido)
- Ooforectomía bilateral
- Insuficiencia adrenal

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society
Vol. 24, No. 7, pp. 728-753
DOI: 10.1097/GME.0000000000000921
© 2017 by The North American Menopause Society

POSITION STATEMENT

The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society



Los ESQUEMA CON BAJAS DOSIS... alternativa para:

- ❖ Preservar los beneficios de la TH
- ❖ Reducir los riesgos de la TH
- ❖ Mejorar la continuidad de la TH

UTILIZANDO LA MENOR DOSIS EFECTIVA



Opciones Múltiples de PG para Proteger Endometrio

◆ Problemas con los PROGESTAGENOS:

Disforia

Sangrados

Hinchazón

TEP : riesgo Ca Mama (trat. largos)??

◆ Alternativas:

Dosis bajas de E y minimizar dosis PG

PG vaginal o SIU-L. PNM?

BZA 20 mg/CE 0.45

Baja Dosis-Ultra Baja Dosis E sin oposición

con monitoreo

Menopause. 2009;16(6):1116-1124. 6Utian W, et al. Maturitas. 2009;63(4):329-335. 7Kagan R, et al. Menopause. 2010;17(2):281-289. 8Bachmann G, et al. Climacteric. 2010;13(2):132-140. 9Harvey JA, et al. Endocr Rev. 2011;32(3). Abstract P1-79



WHI y Mortalidad por Cancer Mamario (re-análisis)

Chelbowski R et al. *JAMA*. 2010; 304(15): 1684-1692

ORIGINAL CONTRIBUTION

CLINICIAN'S CORNER

Estrogen Plus Progestin and Breast Cancer Incidence and Mortality in Postmenopausal Women



HIGA Gen. San Martín



WHI y Mortalidad por Cancer Mamario

Results In intention-to-treat analyses including all randomized participants and censoring those not consenting to additional follow-up on March 31, 2005, estrogen plus progestin was associated with more invasive breast cancers compared with placebo (385 cases [0.42% per year] vs 293 cases [0.34% per year]; hazard ratio [HR], 1.25; 95% confidence interval [CI], 1.07-1.46; $P=.004$). Breast cancers in the estrogen-plus-progestin group were similar in histology and grade to breast cancers in the placebo group but were more likely to be node-positive (81 [23.7%] vs 43 [16.2%], respectively; HR, 1.78; 95% CI, 1.23-2.58; $P=.03$). There were more deaths directly attributed to breast cancer (25 deaths [0.03% per year] vs 12 deaths [0.01% per year]; HR, 1.96; 95% CI, 1.00-4.04; $P=.049$) as well as more deaths from all causes occurring after a breast cancer diagnosis (51 deaths [0.05% per year] vs 31 deaths [0.03% per year]; HR, 1.57; 95% CI, 1.01-2.48; $P=.045$) among women who received estrogen plus progestin compared with women in the placebo group.

Conclusions Estrogen plus progestin was associated with greater breast cancer in-

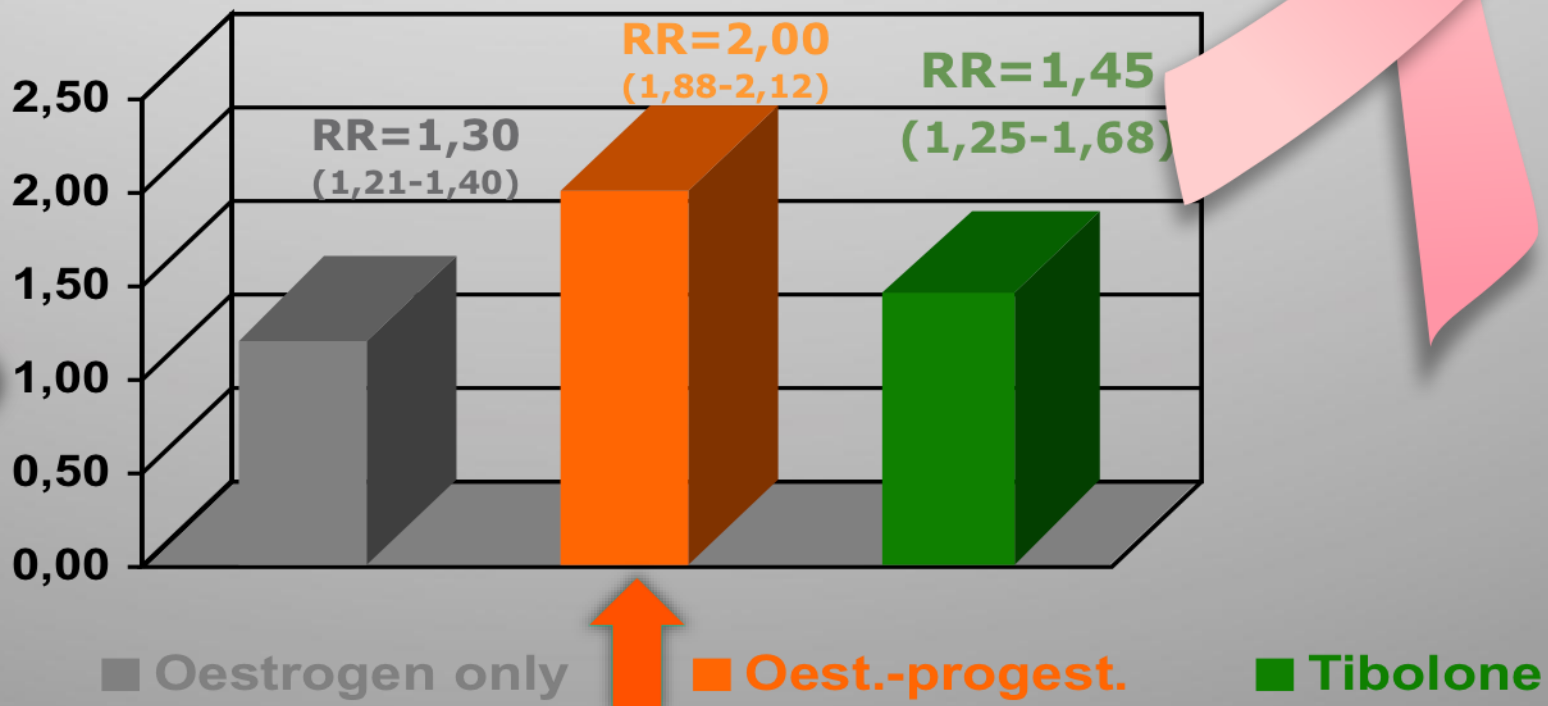
Conclusiones:

E+P: se asoció a *mayor incidencia de cancer mamario invasor* , *más frecuentemente con ganglios +* .

Mortalidad atribuída a Ca. mamario ,y por todas las causas también aumentadas.

The Million Women Study (MWS)

Incidence of invasive breast cancers



Cancer mamario y Progesterona:



- **Efecto de clase del progestágeno?**
- **el agente específico utilizado “influencia el R.de Ca. mamario” ?**
- ◆ datos de un ensayo observacional EPT con **PNM** *no esta asociada con mayor R. de cáncer de mama* si se usa durante un máximo de 5 años ... " (1)
- ◆ reportan que **PNM** (y quizás **didrogesterona**) + **E. no aumentan R. de Ca. mamario administradas** *5 años o menos.* " (Nivel de evidencia C) (2)
- ◆ estudios observacionales europeos sugieren: **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 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 posiblemente también para Ca. Mamario asociado con el uso de TH 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.

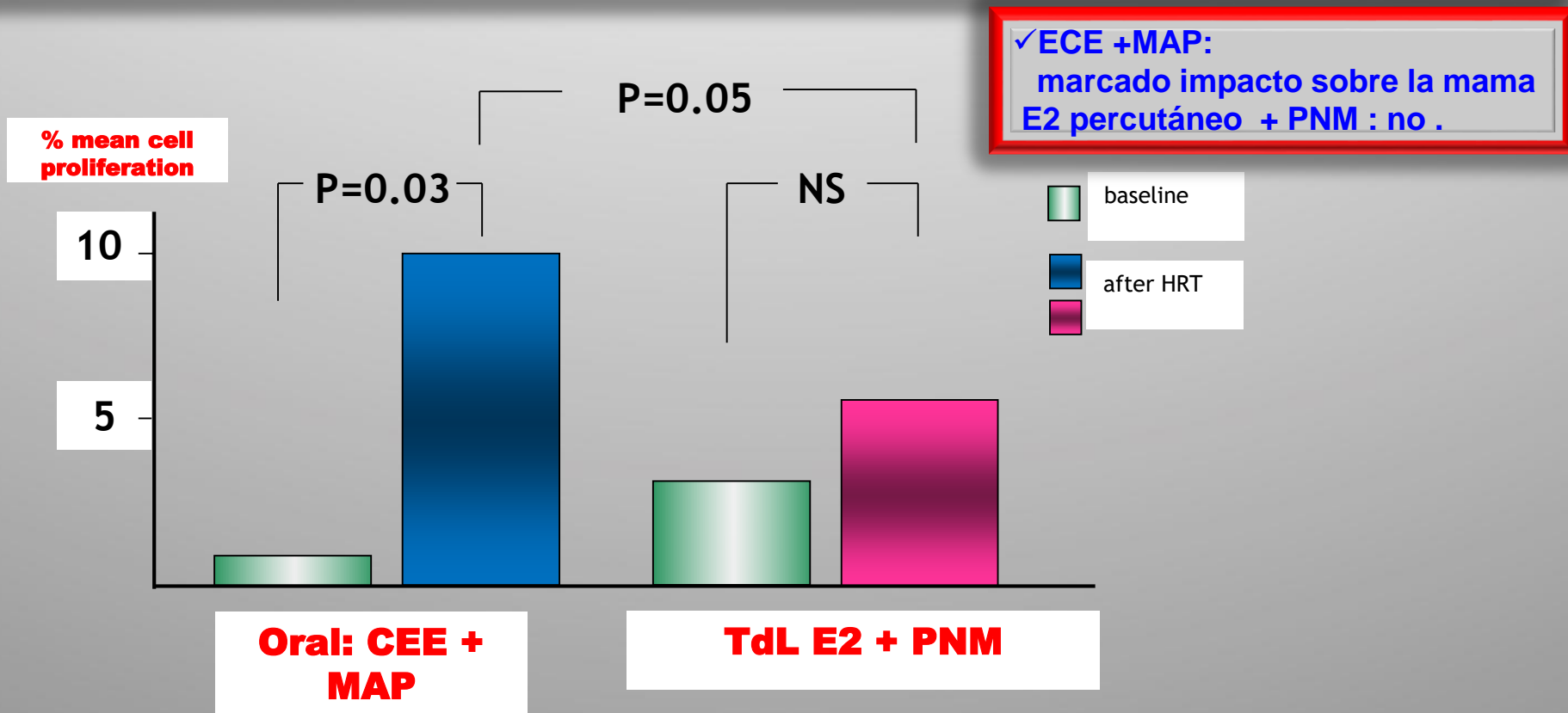


Simon JA. *Climacteric* 2012; 15(Suppl 1): 3 - 10

Progesterona y AMP en células mamarias normales

- Difieren en el control de la **proliferación y apoptosis y en la regulación de los genes**
 - **In vivo** (Murkles et al Fertil Steril 2011 Foidart et al, Chang et al)
 - In vitro human (Courtin et al Breast Cancer Res Treat 2011)
 - In macaques (Wood et al Breast Cancer Res Treat 2007)
- (Courtin et al, Breast Cancer Res Treat 2011)

Efectos comparativos sobre la **proliferación** de las células mamarias con ECE con AMP y E2 transdérmico con PNM oral ***en las células mamarias de mujeres postmenopáusicas sanas.***





Progesterona micronizada: impacto sobre endometrio y mama . Progestágenos

- El **efecto protector** de los progestágenos contra la **hiperplasia y cancer de endometrio** no parece diferir con diferentes progestágenos (P o PNM)
- Los **efectos opuestos** de AMP y PNM sobre el tej.mamario están relacionados con los **efectos no específicos de la MAP** , incluyendo la **actividad glucocorticoide** y diferencias en la **regulación genética**.
- **Aún más, para las mujeres con utero intacto, PNM parece ser la elección óptima como parte de la TH combinada.**



DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA (SPERMS) MODULADOR SELECTIVO

EFFECTOS TEJIDO ESPECIFICO

- **PROGESTAGENO** que tenga **exclusivamente EFECTOS PROGESTACIONALES**
- que se una **alta y selectivamente al R. de P.**
- **MENOS EFECTOS SECUNDARIOS fuera del Tejido Blanco.**



ESQUEMA DE TH TH BAJA DOSIS

- EEC
- Valerato de estradiol
- Estradiol micronizado
- Estrógenos esterificados
- 17 β Estradiol Transdérmico
- 17 β Estradiol Percutáneo

0.3 a 0.45 mg/día

1 mg/día

0.5 a 1 mg/día

0.3 mg/día

14ug,25 a 37.5 ug/día

0.75 mg/día



ESQUEMAS DE TH

ESQUEMA TIBOLONA CONTINUA

1,25 mg/2,5 mg

- ✓ Equiparable a TH a dosis bajas en el alivio de SVM
- ✓ En caso de **insomnio, nerviosismo, desinterés, cansancio, pérdida de concentración**, el perfil específico de efectos clínicos de tibolona la pueden convertir en la mejor opción.
- ✓ **Reduce el recambio óseo, incrementa la DMO y disminuye el riesgo de fractura vertebral y no vertebral.**

*Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society. **Menopause**2017;24:728–53. Epub ahead of print June 20, 2017[[CrossRef](#)], [[PubMed](#)]*



ESQUEMAS DE TH

ESQUEMA TIBOLONA CONTINUA

❖ **INDICACION:** Mujeres Posmenopáusicas que no desean tener sangrados por disrupción con al menos 1 año de amenorrea.

Eficaz en el trat. de la atrofia vulvovaginal (AVV). (componente del Síndrome de menopausia genitourinario. (GSM)

Mejoría de la libido y del humor depresivo; ausencia de tensión premenstrual; amenorrea; disminución del Colest Total, del LDL y de TGL.

No proliferaf. del endometrio.

No aumenta la densidad Rx. mamaria ni la mastalgia de la mujer posmenopáusica.

incremento de riesgo de tromboembolismo venoso inferior al del TH oral

❖ **DESVENTAJAS:** Disminución del HDL en el 1er. año, por lo que se recomienda su medición previa.



ESQUEMAS DE TH

ESQUEMA RALOXIFENO CONTINUO

❖ **INDICACION:** Mujeres Posmenopáusicas alejadas, sin síntomas menopáusicos, con factores de riesgo o presencia de osteoporosis

❖ **VENTAJAS:** No produce sangrados. Aumenta la densidad mineral ósea. Perfil lipídico favorable.

❖ **DESVENTAJAS:** Puede producir SNV.

DISPONEMOS...

- **Estrógenos Conjugados:**

Grageas 0,625 y 0,3 mg

- **E2 (Hemidrato)**

Comprimidos 1 y 2 mg

- **17 B Estradiol Transdérmico**

Parches 14, 25 y 50 mcg

- **17 B Estradiol Percutáneo**

Gel- 1 Push= 0.75 mg

DISPONEMOS...

- **Valerato de E2: Comp. 1 y 2 mg**
- **Tibolona: Comp. 2,5 y 1,25 mg**
- **Asoc.: DSP 2mg + E2: 1mg. comp.**
- **Asoc.: 17 B E2 50/25 mcg + LNG 250/125 mcg . Parches**
- **Asociación Valerato E2 4mg + Enantato Prasterona 200 mg Inyectable**
- **Raloxifeno: Comprimidos 60 mg**

DISPONEMOS...

- **Progesterona Natural Micronizada:**
Cápsulas blandas 100 y 200 mg
- **Levonorgestrel:** Comp. 30 ug
- **SIU/LN:**52mg. (aprox.14ug/día)
- **Acetato de Norestisterona:** Comp. 5 mg
- **Acetato de Nomegestrol:**Comp. 5 mg

BZA/ECE

BZA 20/ECE 0,45:

- **Complejo Tejido-Estrógeno Selectivo (TSEC) modulador receptor de estrógeno selectivo (SERM)**
- **BZA a diferencia de otro SERM, posee suficiente efecto antagonista sobre el tejido uterino para ser combinado con un estrógeno.**

Cuando pensar en TSEC/EC

- Los E solos se emplean para tratar los SVM.
- Los PG revierten los efectos endometriales adversos (Hiperplasia-Cancer) Pero se relacionan con el R. de Ca de Mama.
- TSEC Moduladores Selectivos del Receptor de E (actua selectivamente sobre RE) asociado a los ECE: permite mejor perfil clinico.
- TSEC se comporta como antagonista estrogénico selectivo sobre mama y endometrio.



BZD/CEE

- **Protección Endometrial**
- **Efecto Neutro sobre Mama**
- **Evita Sofocos**
- **Previene Pérdida Ósea**
- **Preserva la Salud Vaginal**
- **Perfil Lipídico Favorable**

De Villiers TJ. Climacteric 2013;16:203-20

Al decidir TH.....

- ELECCIÓN DE LA VÍA DEL ESTRÓGENO
- ELECCIÓN DE LA DOSIS
- ELECCIÓN DEL ESTRÓGENO
- ELECCIÓN DEL PROGESTÁGENO
- ELECCIÓN DE LA VÍA DEL PROGESTÁGENO

TH: RECOMENDACIONES PRACTICAS

1- ELECCION DE LA VIA:

- ❖ **Preferencia de la paciente**
- ❖ **Antecedentes médicos: HTA, DBT, Hiper TGL, Intolerancia oral.**

2- ELECCION DE LAS DOSIS

La menor dosis posible de ambas hormonas

3- ELECCIÓN DEL ESTRÓGENO

Siempre naturales

4- ELECCIÓN DEL PROGESTÁGENO

❖ **Más Androgénicos:** Depresión; Alt. Libido;
Osteoporosis = LNG/NETA

❖ **No o Levem. androgénicos:** DBT, HiperCT;
Insulinorresistencia = PNM

❖ **Antiandrogénicos:** Síntomas dérmicos
androgénicos = ciproterona/TMG/DRSP

5- ELECCIÓN DE LA VÍA DEL PROGESTÁGENO

Oral/ Transdèrmica/ Transvag Intrauterina

TH: ELECCION DE LA VIA DE ADMINISTRACION

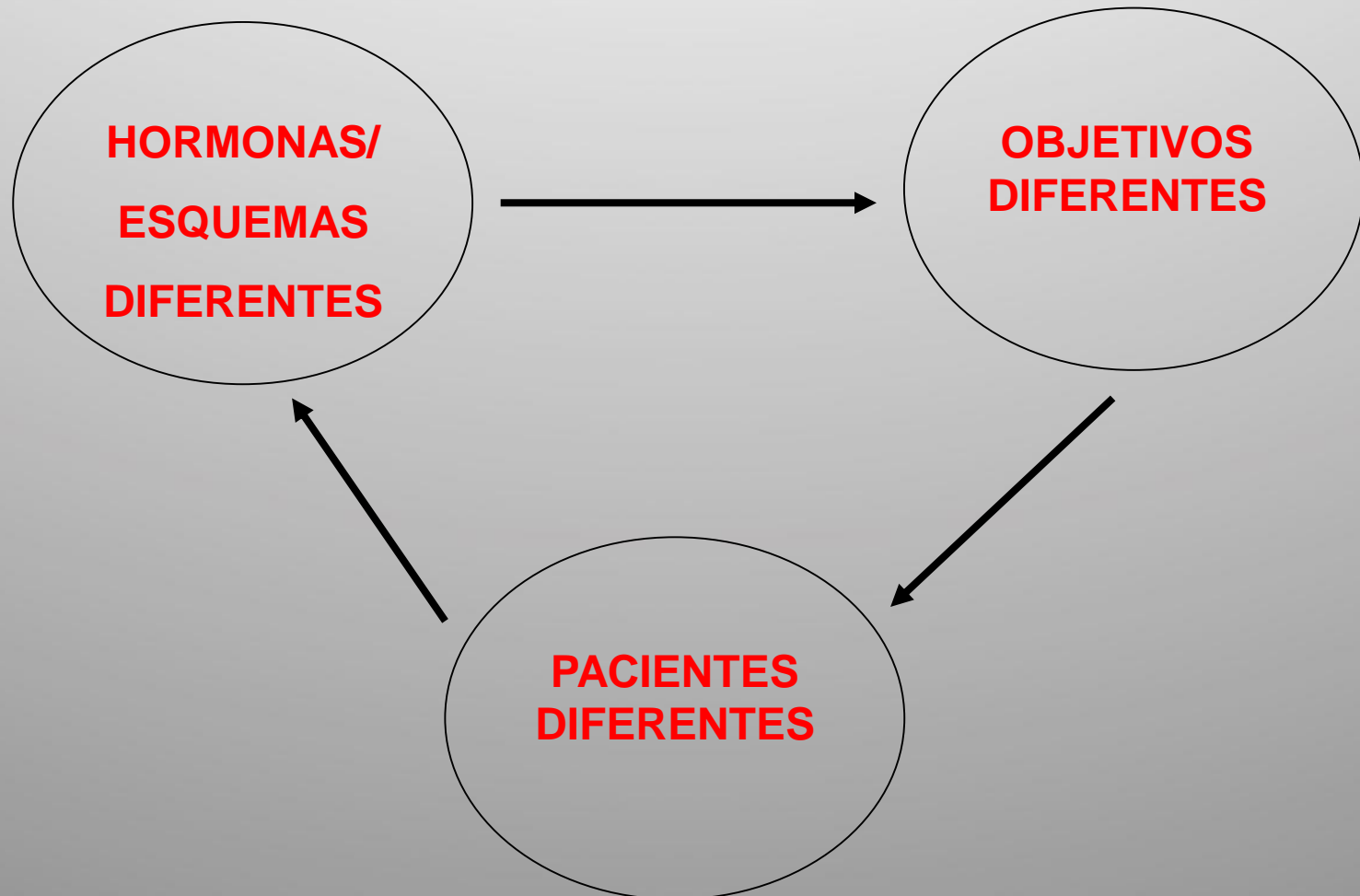
ORAL

- Elección de la mujer
- Enf. Dermatológicas
- Hipercolesterolemia
- HDL disminuida
- Hiperandrogenismo

PARENTERAL

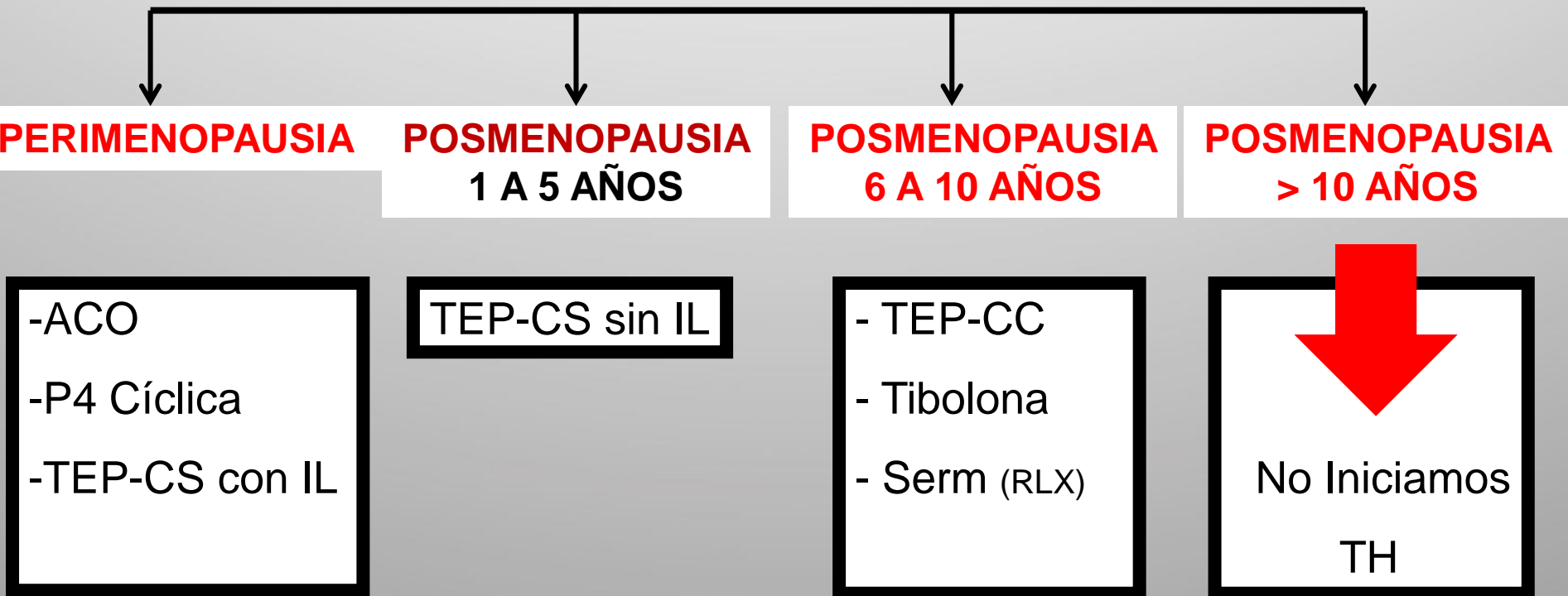
- Elección de la mujer
- Enf. Gastrointestinales
- Enf. Hepáticas
- Litiasis vesicular
- Diabetes
- Hipertensión arterial
- Hipertrigliceridemia

TH: INDIVIDUALIZACION TERAPEUTICA



TH: INDIVIDUALIZACION TERAPEUTICA

ESQUEMAS DE TRATAMIENTOS SEGÚN TIEMPO DE MENOPAUSIA



TIPS PARA LA PRÁCTICA DIARIA



- Si NO hay útero : Estrógenos solo
- NO HAY DATOS en beneficio de TSEC en histerectomizadas
- Útero intacto : Requiere PG o SERM
- Considerar TSEC si:
 - sensibilidad mamaria
 - aumento de la densidad mamaria
 - preocupación por el Ca.de mama
- Considerar TSEC después de 5 años TEP



TIPS PARA LA PRÁCTICA DIARIA

CONTINUAR O SUSPENDER TH?

- **Si suspendemos: 50% posibilidades de recurrencia de SVM**
- **La decision de continuar o suspender TH debera ser individualizada.**
- **Continuaremos si :**
 - Continuan SVM**
 - Preferencia de la paciente**
 - R. habitual para Ca. Mama**
 - R. de Osteoporosis**



TIPS PARA LA PRÁCTICA DIARIA

NO SON CANDIDATAS PARA TH

- **Paciente que no desea o con contraindicaciones**
- **Mínimos efectos con TH**
- **Durante TH desea o necesita discontinuar**
- **Consideramos apropiado utilizar otra alternativa terapéutica.**



y....si hacemos las cosas bien.

