

5to Curso Postgrado de Formación en Climaterio AAPEC 2019

## Taller de casos clínicos



Dra Laura Mitelberg  
Grupo Ginecoendocrino y Reproducción. División Endocrinología  
Hospital Durand  
SAEGRE

# Examen físico

- IMC. Facies
- Control TA
- Circunferencia cintura. Hábito corporal
- Palpación tiroidea
- Acantosis nigricans
- Estrías. Desarrollo muscular
  
- Desarrollo caracteres secundarios sexuales
- Signos de hiperandrogenismo
  - Hirsutismo
  - Acné
  - Alopecia
  - Virilización
- Galactorrea



# Tener en cuenta para elección de THM

## Evaluar comorbilidades

- Hipertensión arterial
- Perfil lipídico alterado
- Resistencia a insulina
- Antecedentes eventos mayores (ACV y TEV)

**HIPERTENSIÓN ARTERIAL, HIPERTRIGLICERIDEMIA, DIABETES**  
factores de riesgo cardiovascular más importante en mujeres

# Evaluación antes de indicar THM

- Si el uso de THM está condicionada por la patología preexistente
- Si la THM agravaría esa patología
- Si existe contraindicación para esa patología
- Evaluar riesgos/beneficios



# Contraindicaciones THM

## Absolutas

- Hemorragia genital anormal de causa desconocida
- Historia de cáncer de mama, endometrio u otra neoplasia estrogendependiente
- Historia trombosis venosa profunda o embolia pulmonar
- Historia enfermedad coronaria, ACV
- Hipertensión no tratada
- Trastorno de coagulación conocido o trombofilia
- Enfermedad hepática activa
- Insuficiencia hepática crónica grave
- Enfermedad renal grave

## Relativas

- Triglicéridos altos (superiores a 400 mg/dL)
- Enfermedad vesícula biliar (evitar vía oral)



# Caso clínico I

- Paciente de 54 años,
- 2 hijos. Antecedente de MAC: DIU, oral. FUM hace 1 año y medio
- Consulta por sofocos severos y nerviosismo, cansada, piel seca, se despierta de noche
- Desea saber si puede tomar hormonas, y, en forma oral porque le resulta muy cómodo
- Ingiere lácteos (2 porciones diarias), hace actividad física 2 veces por semana.
- No fuma. Sin estigmas tiroideos
  
- Peso 64. 1.55. IMC 26 Kg/m<sup>2</sup>. TA 120/70
- Laboratorio Glucemia 90 mg/dl; HDL 53 mg/dl, LDL 118 mg/dl, TG 170 mg/dl
- Vit D 15 ng/ml, **calciuria 360 mg . Creatininuria 1100 mg /24 hs.** TSH 2 uUI/ml
- Cociente 0.32 (normal hasta 0.30) (hipercalciuria leve)
- Mamografía, ecografía mamaria y eco ginecológica normales. PAP negativo
- DMO osteopenia

# Diferencias en vía de administración estrógenos

## Ventajas vía ORAL

- Pasaje hepático
- ↑Renina
- ↑Triglicéridos
- ↓LDL
- ↑ HDL
- ↑↑Estradiol hepático
- Menor costo

## Ventajas vía TRANSDERMICA

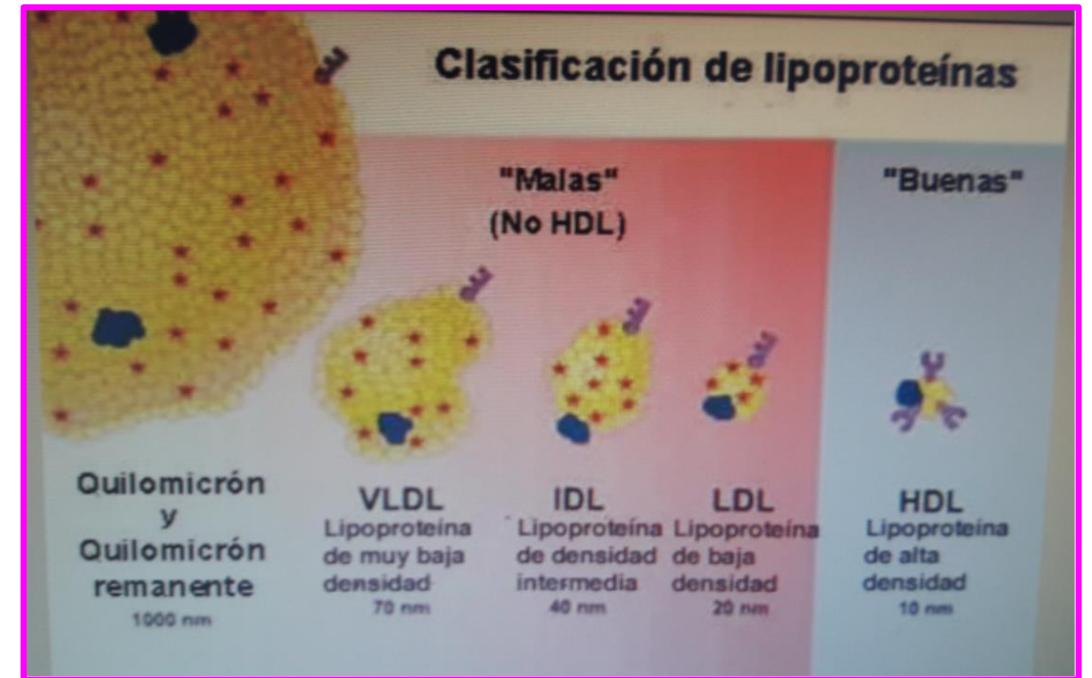
- Menor pasaje hepático
- ↓Renina
- ↓Triglicéridos
- ↓LDL
- = HDL
- ↑Estradiol hepático
- Mayor costo

## Indicaciones:

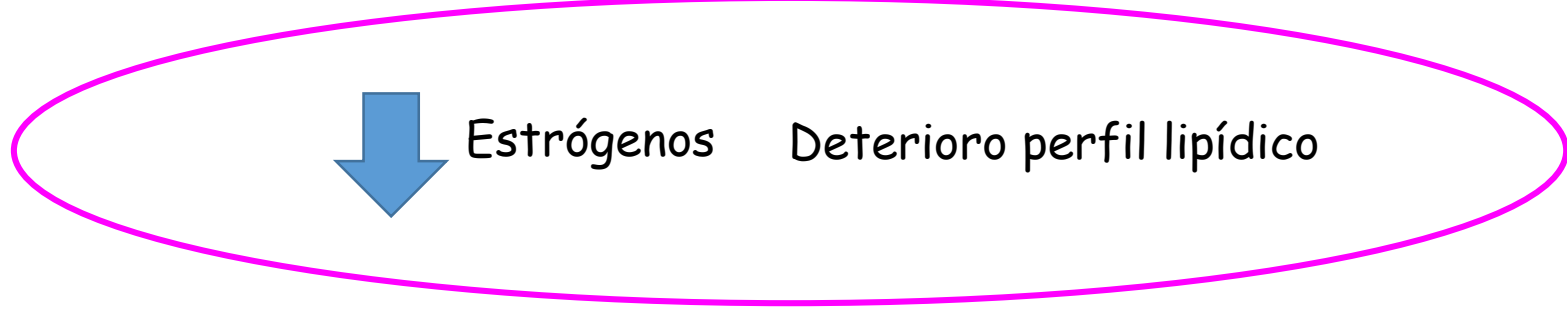
- Riesgo de TE
- HTA
- Obesidad
- Hipertrigliceridemia
- Enf vesícula biliar
- DBT

# Estrógenos y lipoproteínas

Acción	Consecuencia
↑ Depuración hepática de TGL	↑ VLDL.
↑ Síntesis de receptores para LDL	↓ IDL y ↓ LDL plasmática
↑ Apo AI	↑ HDL
⊖ Síntesis y ↓ actividad de la Lipasa hepática LH	↓ IDL y ↓ LDL ↓ LDL peq y densa
⊖ Síntesis de LPL grasa abdominal (GA)	↓ TGL de GA
⊖ Síntesis de Apo(a) ApoB	↓ Lp(a) ↓ ApoB
⊖ Oxidación de LDL en pared arterial	Antiaterogénico





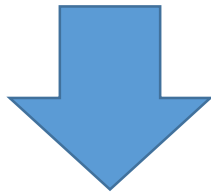


↓  
Receptores  
LDL

↑  
LDL y  
IDL

↑  
Lipasa hepática

HDL sin modificaciones



Aumenta captación por  
macrófagos en pared arterial



**PERFIL MAS ATEROGENICO**

# Efectos de los estrógenos a nivel hepático

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

## Indicación vía oral

HDL disminuída  
Hipercolesterolemia  
Hiperandrogenismo

# Indicación vía no oral

- HTA
- Diabetes (DM2)
- Hipertrigliceridemia
- Litiasis biliar
- Aumento de peso y/o retención hídrica
- Cefaleas
- Estados de hipercoagulabilidad
- Mayor metabolismo estrogénico (alcohol, uso de ansiolíticos)
- Intolerancia digestiva o malabsorción

Ingresa directamente a la circulación sistémica

No se pierde el 30 % de la dosis administrada antes de alcanzar la circulación sanguínea

Evita 1er paso hepático. Sin efectos sobre metabolismo intestinal

# Vía transdérmica (parche, gel)

Vía muy utilizada

- Absorción constante (evita las fluctuaciones hormonales)
- Sin acción sobre síntesis de proteínas hepática (no aumenta síntesis SHBG)
- Efectos adversos: eritema, alergia en la zona de aplicación
- De elección en pacientes con riesgo aumentado para trombosis (obesas y fumadoras) y patología vesicular
- No aumentaría riesgo de TEV

Estrógenos aumentan la síntesis hepática de procoagulantes (factor IX y proteína C reactiva)  
Disminuye actividad del inhibidor del plasminógeno)

# Caso clínico I

- Indicación
- Hacer énfasis sobre dieta. Control peso
- Aumentar actividad física. 3- 4 veces por semana. Aeróbica
  
- THM continua (17 $\beta$ -E2: 2 mg/día oral + P4 natural micronizada 100 mg)
- Refiere mejoría de síntomas
- Se indica Vit D. Ingesta 4 porciones lácteos
  
- A los 3 meses trae controles ginecológicos normales
- Rutina TG 300 mg/dl, resto parámetros normales. TA 130/80
- Peso actual 67 KG. BMI 27Kg/m<sup>2</sup>
  
- Qué conducta toma?

# Caso clínico I

- Disminución de peso. Aumentar actividad física
- Control estricto en 3 meses y de acuerdo al resultado evaluar continuación vía oral
  
- Control a los 3 meses. Peso actual 66
- TG 320 mg/dl
- Conducta: cambiar vía de administración
- Rotar a vía transdérmica (parche: E2 transdérmico 75-100  $\mu\text{g}/\text{día}$ ) (gel: E2 0,75 mg (1,25 g de gel) + P4 100 mg
- Control evolutivo
- A los 3 meses: peso 62. TG 150 mg/dl
  
- Continuar THM vía TD

# Caso clínico II

- 55 años, Consulta porque tiene pareja nueva, calores diurnos y nocturnos que la avergüerzan y la ponen muy nerviosa
- Poco deseo sexual, sequedad vaginal
- Desea saber si puede recibir tratamiento hormonal porque tiene una amiga que se siente bárbara y ella quiere lo mismo!
  
- AP: DM2. Bajo metformina 1500 mg/día, dieta en forma irregular
- Sin otros antecedentes clínicos de relevancia ni quirúrgicos
- BMI 29 Kg/m<sup>2</sup>. TA 110 /70
- 2 embarazos. 2 partos
- Antecedente histerectomía por carcinoma endometroide de ovario
  
- Trae TA 130/80. HDL 42 mg/dl, LDL 128 mg/dl, TG 220 mg/dl
- Glucemia 150 mg/dl. Hb A1c 7.2 %. TSH 7.2 uUI/ml. Vit D 31 ng/ml
- Mamografía, ecografía mamaria y eco ginecológica normales. PAP negativo

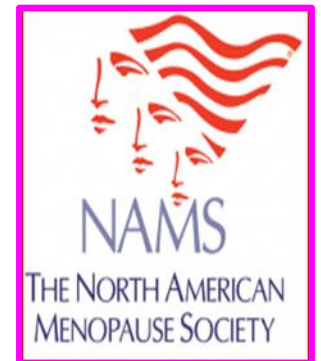
[Menopause. 2017 Jul;24\(7\):728-753. doi: 10.1097/GME.0000000000000921.](#)

## **The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society.**

[The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel.](#)

### DM y composición corporal

- WHI: CON CCE + MAP: reducción significativa (19%) en incidencia DM2, menores niveles de glucemia de ayuno y de HbA1c.
- Estos beneficios revierten si la THM es discontinuada
- Con uso de la misma se atenúa la acumulación adiposa abdominal y la ganancia de peso





**CONSENSO DE GINECOLOGÍA SOGIBA 2018**

**CONSENSO de CLIMATERIO**

**“ROL ACTUAL DE LA THM Y ESTRATEGIAS DE PREVENCION  
EN LA MEDICINA DEL CLIMATERIO”**

**THM y DM**

- Indicar THM bajas dosis para mujeres con alto riesgo cardiovascular (RCV)
- THM disminuye incidencia de DM, mejora el control glucémico y el perfil lipídico
- El resultado varía de acuerdo al tipo, dosis y la vía de administración
- Considerar tratamiento cardioprotector asociado (estatinas, AAS) en diabéticas con factores RCV que requieran THM por su sintomatología vasomotora severa
- No indicar THM en prevención de DM peri ó postmenopáusica

# Sensibilidad a insulina

## Estrógeno oral

- Inhibe producción hepática de IGF1
- Aumenta GH
- Aumenta cortisol
- Aumenta TG

## Gestágeno oral

- Disminuye clearance hepático de insulina
- Los más androgénicos disminuyen sensibilidad a insulina
- (Acetato ciproterona, levonorgestrel, MAP)



**Elegir vía transdérmica, estrógeno baja dosis + P4 natural micronizada**  
Si no hay riesgo cardiovascular puede usarse vía oral

# Indicación THM en paciente con histerectomía

Agregar gestágeno en caso de:

- Hipertrigliceridemia ( $\downarrow$ TG y HDL), sin efectos sobre LDL. No antagoniza efectos E2
- Antecedente de cancer endometrio
- Carcinoma endometroide de ovario
- Osteoporosis severa o inducida por corticoides
- Endometrosis

# Caso clínico II

## Indicaciones

- Control peso
  - Aumentar actividad física
  - Repetir TSH
  - TSH 6.9 mUI/l
  - IC con diabetólogo y endocrinóloga
  - Tratamiento: E2 vía transdérmica continua + gestágeno. T4
- 
- Evolución
  - Al mes regresa refiere que se siente mejor, con más energía, duerme mejor
  - Se indica continuar y hacer controles anuales

## Caso clínico III

- Paciente de 42 años. Comerciante. Pareja estable. IMC 24. TA 120/ 70
- MC: anticoncepción. MAC condón. Sufrió rotura, que requirió el uso de AH emergencia.
- Ciclos oligomenorreicos a veces hipermenorrea. Desea deprivar regularmente
- AF: madre cáncer mama a los 60 años. Padre cáncer próstata
- AP: hepatitis A, anemia. No fuma, alcohol social
- AGO: M 12 años. Ciclos regulares hasta hace 1 año. Madre FUM 50 años, osteoporosis
- G3, 2 partos, 1 aborto espontaneo. MAC utilizados: condón, anticoncepción oral, DIU
- Tiene estudios ginecológicos, mamarios y laboratorio con perfil lipídico normal
  
- Qué método anticonceptivo sugeriría??

# CATEGORIAS DE CME PARA EL USO DE ANTICONCEPTIVOS

CATEGORÍA 1	No existen restricciones
CATEGORÍA 2	En general, las ventajas superan los riesgos teóricos o comprobados
CATEGORÍA 3	En general, los riesgos teóricos o comprobados superan las ventajas
CATEGORÍA 4	Riesgo de salud. Contraindicación absoluta.

# PRÁCTICAS PREVIAS RECOMENDADAS PARA USO DE ANTICONCEPTIVOS

Aquellas que debemos realizar antes de la indicación de un método

3 categorías:

**A:** esencial y obligatoria para un uso seguro y efectivo.

**B:** contribuye sustancialmente para un uso seguro y efectivo, pero su implementación puede ser considerada según el contexto. Valorar relación costo/beneficio.

**C:** puede ser apropiado como prevención del cuidado de la salud, pero no contribuye sustancialmente para el uso seguro y efectivo del método.

	ACO	POP	DIU / SIU	métodos de barrera
EXAMEN GINECOLÓGICO	C	C	A	C/A
EXAMEN MAMARIO	C	C	C	C
PAP / COLPOSCOPIA	C	C	C	C
RUTINA DE LABORATORIO	C	C	C	C
PESQUISA DE ITS	C	C	B	C
TENSIÓN ARTERIAL (TA)	A/B	C	C	C
CONSEJERÍA	A	A	A	A

# Caso III

- Puede usar un método hormonal??
- Edad??? Tiene algún factor de riesgo que lo contraindique??
- Puede usar DIU?? Cual??
- En el caso de indicar AH oral , qué progestágeno elegiría??



# Crterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos

Tópico	Recomendación de los CME	Evaluación GRADE de la calidad de la evidencia <sup>a</sup>
<b>1. Recomendaciones para el uso de anticonceptivos hormonales combinados (AHC) por grupo etario</b> (Entre los AHC, se incluyen los anticonceptivos orales combinados, anticonceptivos inyectables combinados, parche combinado y anillo vaginal combinado)		

≥ 40 años	Las mujeres mayores de 40 años, en general, pueden usar AHC (categoría 2 de los CME).
-----------	---

<b>5. Recomendaciones para el uso de AHC en mujeres con dislipidemias conocidas</b>		
Dislipidemias conocidas sin otros factores de riesgo cardiovascular conocidos	Las mujeres con dislipidemias conocidas sin otros factores de riesgo cardiovascular conocidos, en general, pueden usar AHC (categoría 2 de los CME).	Muy baja; se revisó para mejorar su claridad por solicitud del CRG

Obesidad	Las mujeres con obesidad pueden usar AOC, LNG o AUP como PAE sin restricciones (categoría 1 de los CME).
----------	--

# Caso III

- La edad no contraindica ningún método anticonceptivo
- Puede usar cualquier tipo de anticoncepción hormonal combinada
- No tiene factores de riesgo
  
- Opción: usar AH con dienogest por su acción sobre endometrio corrigiendo hipermenorrea
- Tener en cuenta si se afecta libido. En ese caso evitar gestágenos antiandrogénicos: (DRSP, dienogest, acetato ciproterona)
- Puede usar DIU de cobre o DIU con levonorgestrel

[Contraception](#). 2013 Sep;88(3):364-8. doi: 10.1016/j.contraception.2012.09.003. Epub 2013 Jun 13.

**Effect of a new oral contraceptive with estradiol valerate/dienogest on carbohydrate metabolism.**

De Leo V<sup>1</sup>, Fruzzetti F, Musacchio MC, Scolaro V, Di Sabatino A, Morgante G.

# Diferencias entre tipo de estrógeno

## **Estradiol (E2):**

- Natural.
- Afinidad balanceada por ER $\alpha$  y  $\beta$ .
- Menores efectos sistémicos.
- Menor biodisponibilidad.
- Menor vida media.
- Menor potencia.
- Más seguridad.

## **Etinil estradiol (EE):**

- Sintético.
- Mayor afinidad por ER $\alpha$ .
- Mayores efectos sistémicos.
- Mayor biodisponibilidad.
- Mayor vida media.
- Mayor potencia.
- Menos seguridad.

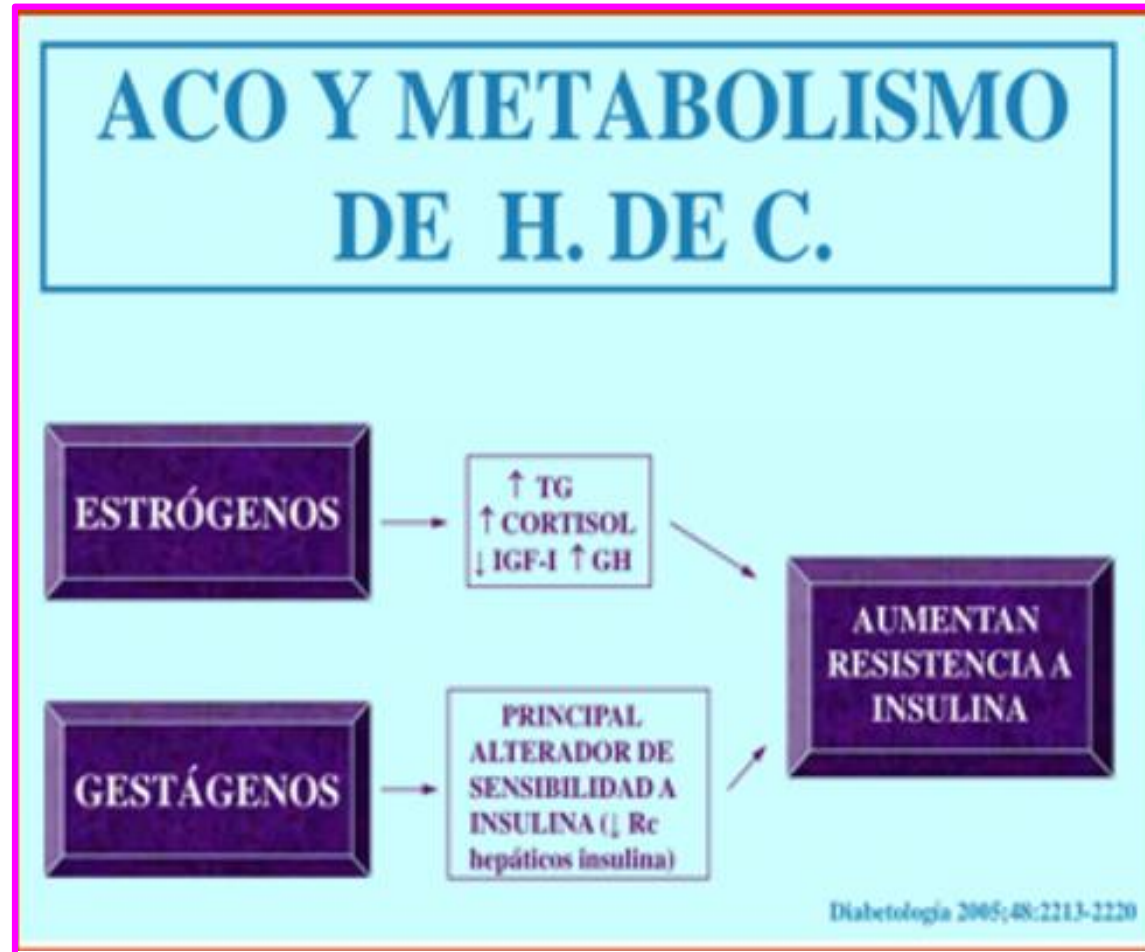
# Caso clínico IV

- Paciente de 43 años, es secretaria.
- Consulta por anticoncepción. Fastidiada porque tuvo 2 expulsiones de DIU. Nueva pareja
- AF: madre DM2, padre obeso
- AP: hipotiroidea, se controla periódicamente
- No fuma. No hace actividad física
- IMC 31. circunferencia cintura 120. TA 120/80. Acantosis en pliegues
  
- Glucemia 94. Insulina 35. HOMA 8
- Col 180. HDL 46. LDL 130. TG 140
- Estudios: PAP negativo, mamografía y ecografía mamaria normales. TV: Miomatosis uterina

Qué anticonceptivo hormonal sugeriría??



# Caso clínico IV



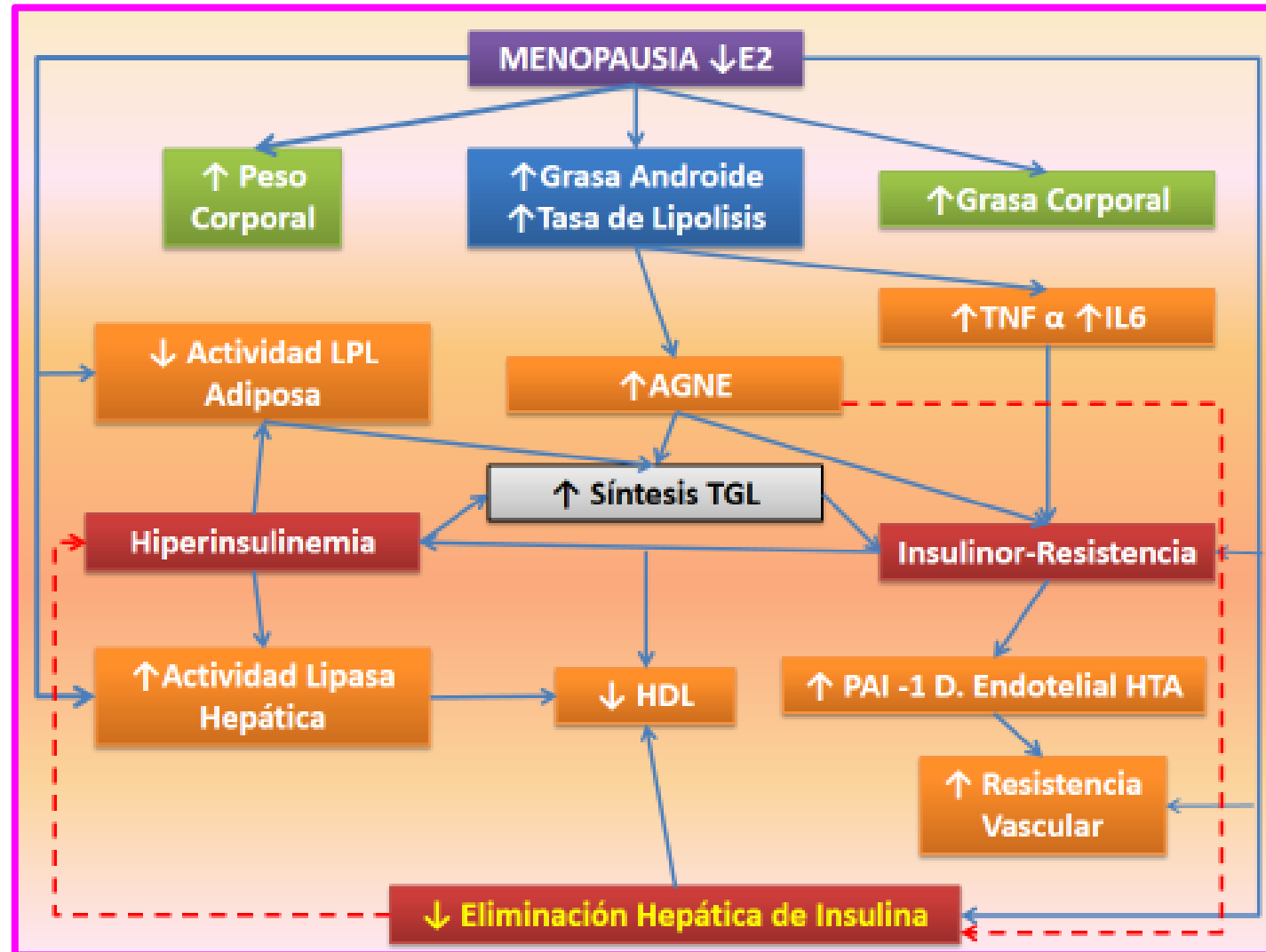
## Caso clínico IV

- En el caso de vía oral usar los de menor impacto metabólico:
- E2+ acetato de nomegestrol (NOMAC) o E2+ dienogest (DNG)
- Otras vías: anillo vaginal o DIU de cobre

## Caso clínico V

- Paciente de 53 años, consulta por irritabilidad, nerviosismo
  - Sufre calores severos durante el día, se avergüenza si está con gente
  - No duerme bien ya que los sofocos la despiertan varias veces en la noche
  - Tomó venlafaxina 37.5 mg pero no notó mejoría
  - FUM a los 52 años. Sedentaria. Camina 1 vez por semana
  - AF. Madre falleció (IAM a 62 años), padre obeso, DM2, HTA. Hermana hipotiroidea
  - AP: 2 embarazos. 2 abortos espontáneos del 1º trimestre. Cursó con hiperglucemia
  - Sin pareja actualmente. No fuma ni toma alcohol
  - Algunos estigmas tiroideos
- 
- 103 kg. 1.65. BMI 38. Circunferencia cintura 115 cm
  - TA 130/80
  - Palpación tiroidea: glándula levemente aumentada, consistencia normal

# Cambios en período postmenopáusico





# Caso clínico V

- PTOG. Glucemia 117 g/l. 120 min 123 g/l
  - HbA1c 6.3%
  - Col total 222 mg/dl
  - HDL 56 mg/dl
  - LDL 129 mg/dl
  - TG 178 mg/dl
  - TSH 5,6 uUI/ml
  - T4I 1,12 ng/dl
  - 25 OHVit D 20 ng/ml
- 
- Le indicaría tratamiento hormonal??
  - Qué vía elegiría?

# Caso clínico V

- Conducta
- Corregir hábitos. Dieta y actividad física
- IC con cardiología
- Indicación de Vit D y T4
  
- THM: vía no oral
- Gel 17 $\beta$  E2. (gel: E2 0,75 mg) (1,25 g de gel) + P4 100 mg
- Se absorbe por estrato córneo (reservorio), luego se dirige circulación
- Presenta variación individual (influye en la tasa de absorción)
- Parche E2 transdérmico 75-100  $\mu$ g/día + P4
- Tibolona ??

# Tibolona

Acción tejido específica compleja

Actividades estrogénicas, progestagénicas y androgénicas débiles conjuntas

Perfil variable de acuerdo al órgano diana donde se metabolice, afinidad y potencia de metabolitos sobre receptores hormonales, y del probable estímulo enzimático

Reduce recambio óseo, aumenta DMO, disminuye riesgo fractura vertebral y no vertebral

Mejor alivio de los trastornos del ánimo y de la sexualidad femenina

Puede ser mejor que THM convencional en caso de menopausia quirúrgica

Dosis: 1,25 mg - 2,5 mg

Condición: tener niveles de HDL normales

Usar en caso de densidad o sensibilidad mamaria aumentada

# Tibolona y postmenopausia

Recomendación	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

# Caso clínico VI

Edad: 50 años.

Acude a control endocrinológico, presenta muchos temblores y palpitaciones

AP: HTA, Chagas. Hipotiroidismo postquirúrgico por tiroidectomía total (nódulo de 63x30x38mm con síntomas compresivos, AP hiperplasia multinodular de tiroides) y anticuerpos positivos. No fuma

2 embarazos. 2 partos. FUM: 49 años

Recibe T4 100 mcg/día ( último control: TSH 2.95 uUI/ml y T4L 1.15 ng/dl ) y atenolol 25 mg

Evaluación actual: TSH 1.35, eutiroides, sin temblor distal ni lingual y con FC: 80/min, regular.

Cuello: s/p. Piel seca, eutérmica. Catarsis conservada

Se deriva al cardiólogo , descarta patología CV. TA 120/80

Continúa con síntomas, asociados a sofocos nocturnos y sudoración

Medicación: T4. Aporta: TSH 0.70 uUI/ml , T4 11.5. Rutina normal

Glucemia 90 mg/dl, HDL 58 mg/dl, LDL 116 mg/dl, TG 180 mg/dl

EF: Peso: 68.300 Talla: 1.56m. IMC 28.4Kg/m<sup>2</sup>.

Plan: IC con clínica. Descarta asociación con tiroideopatía. Se envía a ginecología para descartar síndrome climatérico

# Caso clínico VI

- Al interrogatorio refiere que está muy molesta ya que tiene sofocos diurnos y nocturnos. Tiene presión en su trabajo, por lo que está muy asustada con temor a un despido
- Tiene pareja estable, refiere deseo sexual hipoactivo. Sequedad vaginal
- Estudio ginecológicos y de laboratorio actualizados y en condiciones para indicar tratamiento médico
- Se plantea THM, se indica E2 en forma continua, vía percutánea + P4 natural micronizada 100 mg
- Control a los 2 meses. Refiere mejoría clínica, duerme mejor.
- Trae TSH 6 uUI/ml
- Se envía a endocrinóloga para ajuste de dosis

# Caso clínico VI

## Evolución

- Refiere sentirse bien con THM, buena adherencia al tratamiento
- Luego del ajuste de dosis de T4, a las 8 semanas trae TSH 2 uUI/ml
- Se controla con endocrinóloga cada 6 meses

[Thyroid](#), 2004;14 Suppl 1:S27-34.

**Interaction of estrogen therapy and thyroid hormone replacement in postmenopausal women.**

[Mazer NA](#)<sup>1</sup>.

Gracias por su atención