

3° CURSO UNIVERSITARIO de POSTGRADO de FORMACIÓN en CLIMATERIO PRESENCIAL ANUAL AAPEC 2016



Terapéutica en el Climaterio Terapia Hormonal 1° Parte



Dra. CLAUDIA REY.
Médica Ginecóloga. Espec. Climaterio.
Miembro CD AAPEC: Secretaria General.
Coordinadora Entorno Educativo de AAPEC.
Directora 3° Curso Presencial Anual AAPEC 2016.
www.aapec.org escueladimaterio@aapec.org



**MEDICINA GINECOLÓGICA
CONSULTORIOS MÉDICOS**
Dra. Claudia Rey.
Directora Médica.
Especialista en Ginecología.
Periodista Especializada en Salud.
www.claudiarey.com.ar

TERAPIA HORMONAL - INDICE -

2

- ❖ CONCEPTO y DEFINICION de TH
- ❖ TERMINOLOGÍA ACTUAL
- ❖ INDICACIONES de la TH
- ❖ ELECCION de la HORMONA
- ❖ VÍAS de ADMINISTRACIÓN
- ❖ DOSIS
- ❖ ESQUEMAS TERAPÉUTICOS
- ❖ INDIVIDUALIZACIÓN TETRAPEUTICA

TERAPIA HORMONAL - CONCEPTO -***

3

TH:

- ❖ Control de los síntomas climatéricos.
- ❖ Mejorar calidad de vida de la mujer climatérica.

❖ Preve
ECV

MOMENTO de INICIO o VENTANA
de OPORTUNIDAD!!!

Momento en que se inicia la TH, ya sea con respecto a la edad o a la proximidad con la menopausia.

Ost

Ventana de Oportunidad

TERAPIA HORMONAL - CONCEPTO -

4

Administración de:

❖ Estrógenos solos, **Terapia Estrogénica (TE)**

❖ O asociados a Progestágenos: **Terapia Estroprogestágena (TEP)**

❖ En **Combinación Secuencial (TEP-CS)**

❖ O en **Combinación Continua (TEP-CC)**

❖ **TH CONCEPTO ESTRICTO**

❖ Uso de estrógenos solos, o asociados a progestágeno

❖ Uso de andrógenos

❖ **TH CONCEPTO AMPLIADO**

Uso de opciones terapéuticas hormonales, no estrogénicas:

❖ Tibolona

❖ Serms

TERAPIA HORMONAL - CONCEPTO -

5

La **TH IDEAL** debería:

- ❖ Aliviar la sintomatología climatérica
- ❖ No estimular el endometrio
- ❖ Prevenir la pérdida ósea
- ❖ ↑ la MO en osteopénicas/ osteoporóticas
- ❖ No ejercer efecto deletéreo en aparato CV
- ❖ No aumentar el riesgo de cáncer

TERAPIA HORMONAL -TERMINOLOGIA -

6



CLIMACTERIC 2003; 6:1.

Editorial

HT or HRT, that is the question?

Time to change the terminology for hormone therapy

David W. Sturdee and Alastair MacLennan
EDITORS-IN-CHIEF

The abbreviation HRT (hormone replacement therapy) has for so long been synonymous with estrogen or combined estrogen and progestogen therapy for menopausal women, and recognized world-wide by both the public and medical profession, that it is difficult to imagine it could be changed. However, it has also for a long time been considered a misnomer. Not only may it be an untrue description of what such therapy is achieving, but it has come to be used to cover many different hormones, combinations and regimens. With all the recent media publicity about the risks and benefits of HRT, the term has been used indiscriminately, and referring to combined estrogen and progestogen as well as unopposed estrogen. Following the Women's Health Initiative (WHI) report¹ in which the National Institute of Health (NIH) suggested that a combination of estrogen and progestogen is not a physiological replacement, the US Food and Drug Administration (FDA) has suggested that HT (hormone therapy) is the more correct description of this

require that all professional bodies, specialist societies and medical journals agree and that it becomes a universal policy, but it may take a generation to do so and probably even longer for the lay public to change. However, uniformity of scientific terminology is important for avoiding misunderstanding, both within the profession and in our communications with the public. For all these reasons identified, the Editors-in-Chief of *Climacteric*, together with the President and members of the Executive Committee of the International Menopause Society (IMS) consider that the proposals of Wulf Utian and the North American Menopause Society² are appropriate and will be adapted by *Climacteric*: ET (estrogen therapy), EPT (estrogen and progestogen therapy), CSEPT (combined sequential estrogen and progestogen therapy), CCEPT (combined continuous estrogen and progestogen therapy) and EAT (estrogen and androgen therapy). Such terms do not imply replacement and more accurately describe the specific therapies than any single

Propone un cambio de terminología → NIH → FDA: sugiere que TH describe más correctamente esta forma de tratamientos. Consenso. Nams propone aceptar términos del NIH. Hoy → Global Consensus → “THM”.

INDICACIONES de la THM

7

❖ Alteraciones Menstruales

❖ Síntomas Vasomotores:

- Sofocos
- Sudoraciones nocturnas

❖ Alteraciones Neurovegetativas:

- Insomnio
- Cefaleas
- Vértigos
- Palpitaciones
- Parestesias

❖ Síntomas Psicointelectuales:

- Ansiedad
- Humor depresivo
- Labilidad emocional
- Nerviosismo
- Irritabilidad
- Disminución libido

❖ Síntomas Atróficos:

- Vulvovaginales
- Vesicouretrales
- Dérmicos

Prevención ECV.

Osteopenia/Osteoporosis

TERAPIA HORMONAL INDICACIONES

8

CONSENSO de NAMS (North American Menopause Society) en **Octubre 2002** (Menopause 2003;10:6-12) y en **Septiembre 2003** (Menopause 2004;10:497-506) **INFORME** sobre la TH

Recomendaciones Básicas para la Práctica Clínica.

- * La **indicación primaria de la TE/TEP** es el **tratamiento de los síntomas menopáusicos moderados a severos (SVM, alterac.sueño).**
- * **Tratamiento de los síntomas por atrofia vulvovaginal, moderados a severos: sequedad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica.**
- * **Prevención de osteoporosis posmenopáusica en mujeres con factores de riesgo, evaluando la relación riesgo/beneficio.**
- * La TH debe utilizarse el **menor tiempo** posible.
- * Considerar la **baja dosis** de la TH.
- * Menopausia precoz.
- * La **única indicación para el uso de progestágenos** es la **protección endometrial.**
- * **Es esencial considerar el perfil de riesgo individual de cada mujer.**



La THR sigue siendo la terapia más efectiva para los síntomas vasomotores y para la atrofia urogenital. Con THR pueden mejorar otras molestias relacionadas a la menopausia tales como dolores articulares y musculares, cambios del ánimo, trastornos del sueño y disfunción sexual (incluyendo disminución de la libido). La calidad de vida y la disfunción sexual también pueden mejorar. La administración de THR individualizada (incluyendo preparados androgénicos cuando corresponda) puede mejorar tanto la sexualidad como la calidad de vida global.

2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy

R. J. Baber, N. Panay, and A. Fenton the IMS Writing Group
Climacteric Vol. 19 , Iss. 2,2016



CLIMACTERIC 2013;16:203–204

Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

T. J. de Villiers, M. L. S. Gass*, C. J. Haines†, J. E. Hall‡, R. A. Lobo** , D. D. Pierroz†† and M. Rees‡‡

Aprobada por:

- Sociedad Americana para Medicina Reproductiva
- Federación Asiática Pacífica de Menopausia
- Sociedad de Endocrinología
- Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS)
- Sociedad Internacional de Menopausia (IMS)
- Fundación Internacional de Osteoporosis (IOF)
- Sociedad Norte Americana de Menopausia. (NAMS)



La THM es el tratamiento más efectivo para los SVM asociados a la menopausia, siendo los beneficios superiores a los riesgos, en mujeres sintomáticas de < de 60 años de edad, o hasta 10 años después del inicio de la menopausia.

THM: ELECCION DE LA HORMONA

11

- ❖ Estrógenos
- ❖ Progestágenos
- ❖ Andrógenos

- ❖ Tibolona
- ❖ Serms
- ❖ Fitoestrógenos

THM: ELECCION LA HORMONA: ESTRÓGENOS

El **estrógeno ideal** debería:

- ❖ Llevar el cuadro hormonal a **niveles pre-menopáusicos (compatible con FFT):** hasta 35-40 pg/ml, hasta 70-80 pg/ml máx.
- ❖ **Mantener Relac. E2/E1 ≥ 1**
V. Oral: E2/E1 < 1
V. No Oral: E2/E1 > 1
- ❖ Inducir lo < posible la síntesis de proteínas hepáticas
- ❖ Controlar la sintomatología menopáusica a baja dosis
- ❖ Liberarse en forma sostenida y adecuada
- ❖ Administrarse en forma cómoda para la paciente

Clasificación de Estrógenos ¹² (Por su Origen)

Estrógenos Naturales:

- ❖ Humanos:
 - Estradiol (E₂)
 - Estrona (E₁)
 - Estriol (E₃)

- ❖ Esteres:
Valerato de E₂

- ❖ E. Conjug. Equino.

Estrógenos Sintéticos:

- ❖ Esteroides:
 - Etillestadiol
 - Mestranol
 - Quinestrol

- ❖ No Esteroides:
Dienoestrol
Dietilestilbestrol.

THM: ELECCION DE LA HORMONA: ESTRÓGENOS

13

TH



**Siempre Estrógenos Naturales !!!!,
nunca Sintéticos**

- ❖ *17 β Estradiol*: E. Natural más potente.
- ❖ *Valerato de Estradiol* (Ester del E₂) → x Esterificación (Ác Valeriánico C17). Buena absorción: rápida y completa
- ❖ *Estradiol Micronizado*: proceso físico que permite ↓ el tamaño de las partículas de la molécula de E, a valores inf. a 20 micrones, favoreciendo su absorción, logrando una adecuada concentración en sangre
- ❖ *ECE: Estrógenos Conjugados de Equino*
- ❖ *Estriol*

THM: ELECCIÓN DE LA HORMONA - ESTRÓGENOS -

14

EEC: mezcla de compuestos sulfoconjugados.

Constituyentes Estrogénicos

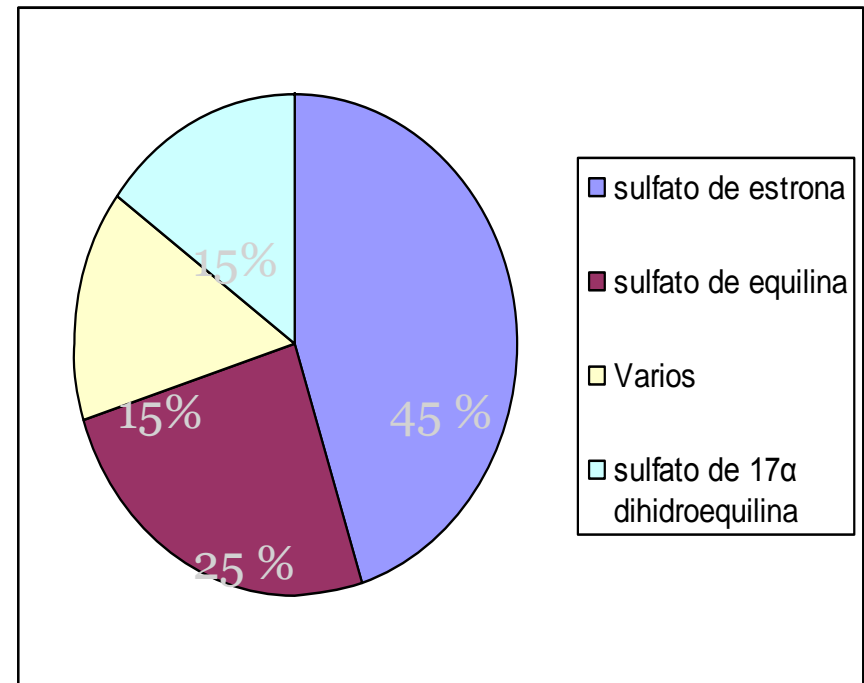
- ➔ Sulfato de estrona 45%
- ❖ Sulfato de equilina 25%
- ❖ 17 α sulfato de dihidroequilina 15%
- ❖ Δ estrona sulfato 3,5%
- ❖ 17 β estradiol sulfato 1-2%
- ❖ 17 α estradiol sulfato 1-2%
- ❖ 17 β dihidroequilina sulfato 1-2%
- ❖ Equilenina sulfato 1-2%
- ❖ 17 β dihidroequilenina sulfato: 1-2%
- ❖ 17 α dihidroequilenina sulfato: 1-2%
- ❖ 13% otros compuestos estrogénicos

13% Constituyentes Progestínicos

2% Constituyentes Androgénicos

- ❖ 38% compuestos no categorizados.

15%



Potencias relativas de acción de Dif. Estrógenos. Cuadro de Mashchac, Lobo y Col.

15

Estrógeno	Tuforadas	Supresión FSH	↑ HDL	Síntesis SHBG	CBG	Angiot
<u>17 β E₂</u>	100	100	100	100	100	100
Estriol	30	30	20			
Sulf. E ₁		90	50	90	70	150
ECE	120	110	150	300	150	500
EE	12.0000	12.0000	40.000	50.0000	60.000	35.000

THM: ELECCION DE LA HORMONA - PROGESTÁGENOS

16

El progestágeno ideal debería:

- Ejercer actividad antiestrogénica marcada sobre mama y endometrio
- Tener mínimos efectos metabólicos
- Presentar pocos efectos colaterales

THM - ELECCION DE LA HORMONA: PROGESTÁGENOS: CLASIFICACIÓN

17

➔ **Natural: Progesterona**

➔ **Sintéticos:**

A. Derivados de la Progesterona:

A1: **Pregnanos Acetilados:**

Acetato de Medroxiprogesterona
Acetato de Megestrol
Acetato de Ciproterona
Acetato de Clormadinona
Medrogestona

A2: **Pregnanos No Acetilados:**

Dihydrogesterona

A3: **Nor-Pregnanos:**

Demegestona
Promegestona
**Acetato de Nomegestrol
(NOMAC)**

B. Derivados de la Testost.

B1: **Derivados Estranos:**

Noretindrona o Noretisterona

Noretinodrel

Lynestrenol

Acetato de Noretindrona

Diacetato de Etinodiol

Enantato de Noretindrona

} 1° Generac

B2: **Derivados Gonanos:**

Levonorgestrel } 2° generación

Desogestrel

Gestodeno } 3° generación

Norgestimato

C. Nuevos Progestágenos:

Dienogest

Trimegestona

Drospirenona

USO DE PROGESTÁGENOS EN LA THM



Finalidad exclusiva:

- ❖ **Protección del endometrio.**
- ❖ **Prevención de la hiperplasia endometrial estrógeno-inducida, utilizando la menor dosis.**
 - **Modificación del Endometrio:**
- ❖ **Morfológica:**
 - Endom. Secretores → TH Secuencial
 - Endom. Atrófico → TH Continua
- ❖ **Bioquímica:**
 - ↓ N° RH
 - ↓ Mitosis

THM: ELECCION DE LA HORMONA: PROGESTÁGENOS

19

ENDOMETRIO:

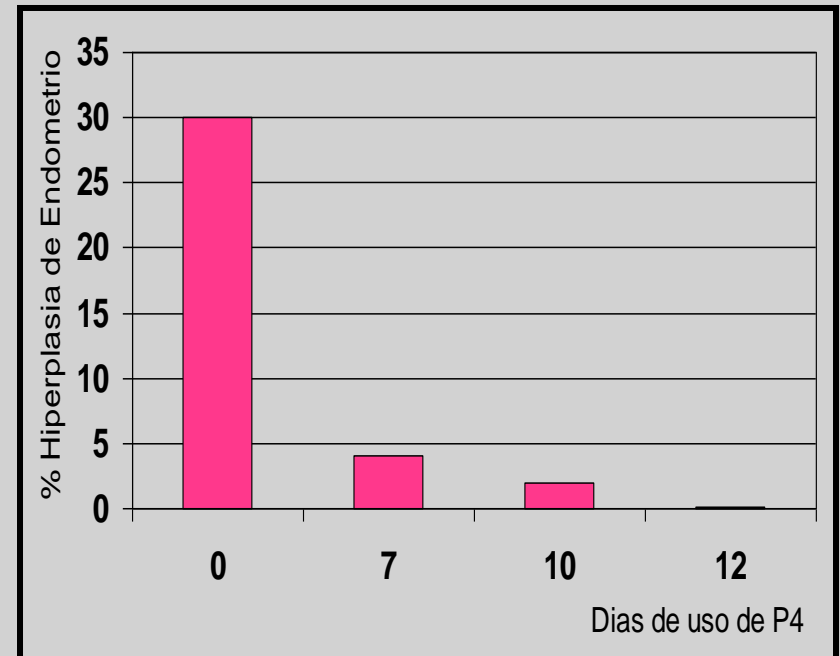


“La adición de progesterona reduce el riesgo de cáncer de endometrio.

Produce reversión de las hiperplasias”.

Petterson y col. Br Med J 1980.

Person, Adami, Bergloist, y col. Br. Med. J. Clin. 1989.



INCIDENCIA de HIPERPLASIA de ENDOMETRIO según los DIAS de ADMINISTRACION de PROGESTERONA

INCIDENCIA DE CÁNCER DE ENDOMETRIO SEGÚN ADICIÓN DE PROGESTERONA. INCIDENCIA c/1.000 PAC. AÑO.

(20)

Investigador	No tratados	Estrógeno solo	Estrógeno/Pro-gestágeno
Nachtigall y Cols. 1979	1,2	-	0
Hammond y Cols. 1979	0,5	6,5	0
Gambell. 1987	2,5	3,9	0,5
Persson y Cols. 1989	1,4	1,8	0,9

ELECCION DE LA HORMONA: - PROGESTÁGENOS- Clasificación (Por Efecto)

21

**Con > Efecto
Androgénico**

**LNG
NETA
GSTD**

**Alter. Libido
Depresión
Osteopenia**

**Con Efecto Leve,
O No Androgénico**

**PNM
DHG**

**Hiper-Colesterol
Insulino-resistencia
Síntomas
Psicointelectuales:
ansiedad, irritabilidad,
nerviosismo**

**Con Efecto
Antiandrogénico**

**CPA
TMG
DRSP**

**Síntomas
dérmicos
androgénicos: ↑
vello, seborrea,
acné**

ELECCIÓN DE LA HORMONA -TIBOLONA -

22

Esteroides sintéticos con efectos tejido-específicos a través de una acción dual:



Unión a Receptores

- ❖ Estrógenicos
- ❖ Andrógenicos
- ❖ Progestacionales

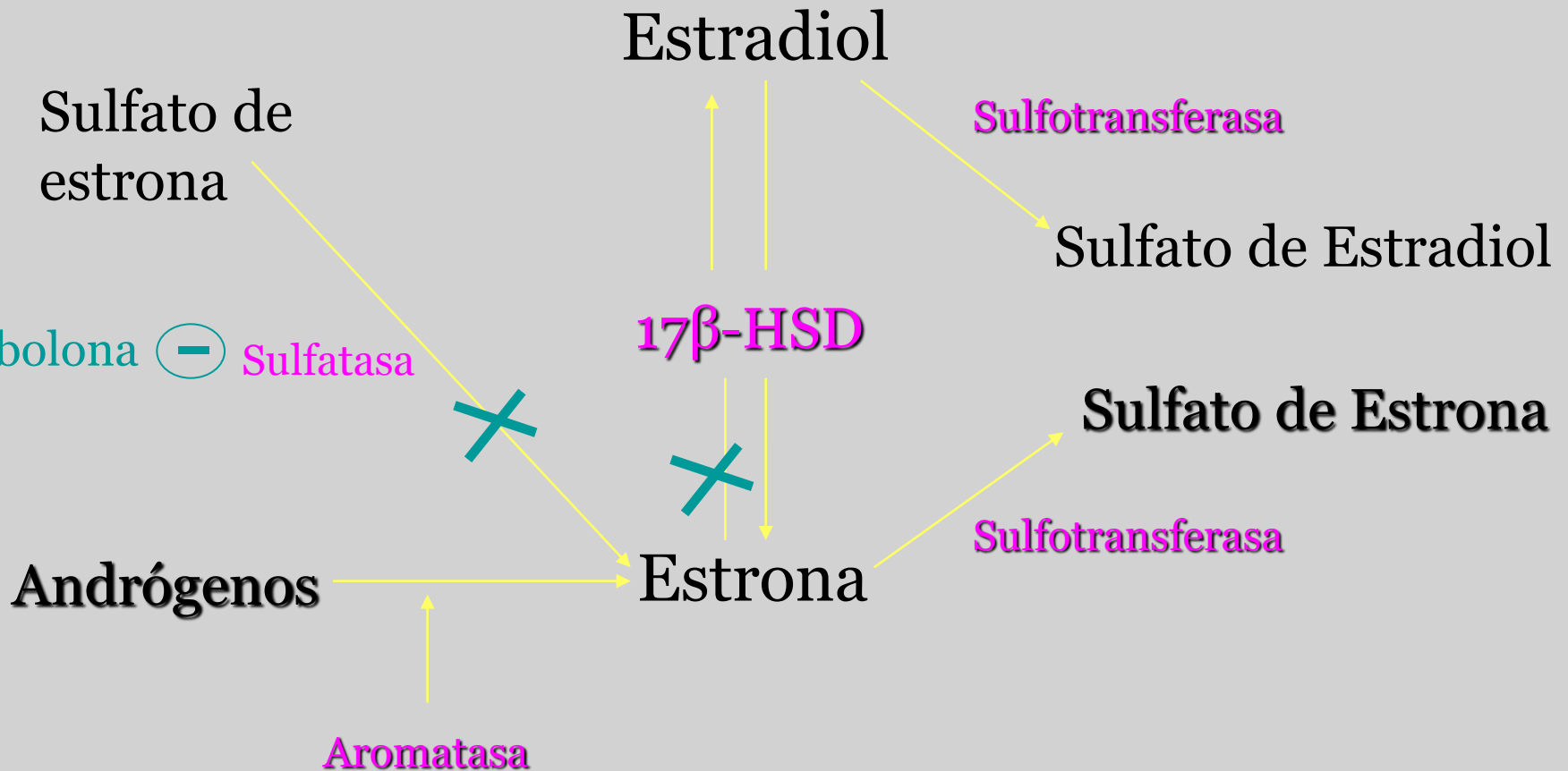


Modulación enzimática intracrina

NUEVA CLASIFICACIÓN PRESENTADA en EMAS 2003 → **STEAR:** Selective Tissue Estrogenic Activity Regulator. Regulador Tisular Selectivo de la Actividad Estrogénica.

ACCION ENZIMATICA de TIBOLONA en MAMA VIAS DE LOS ESTROGENOS EN TEJIDO MAMARIO

23

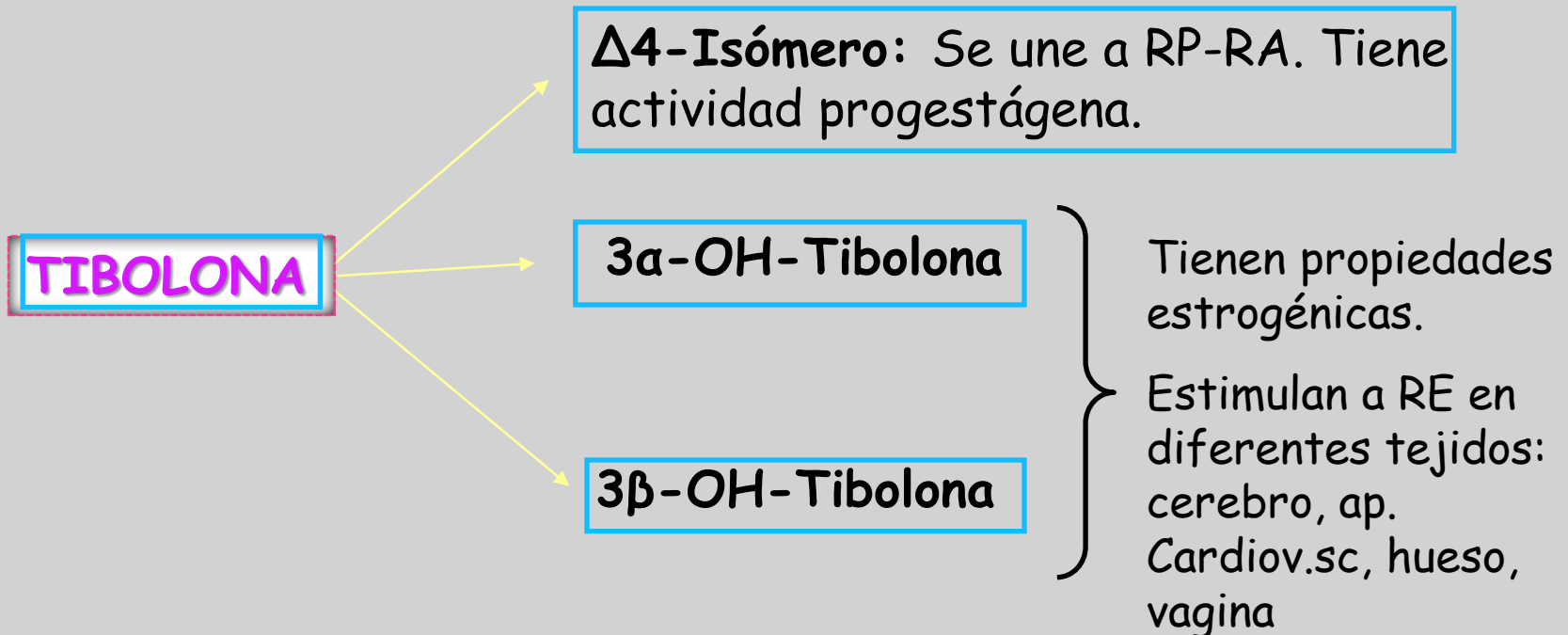


Pasqualini and Chetrite, Gynecol Endocrinol 1997

CONVERSIÓN METABÓLICA DE LA TIBOLONA

24

Tibolona se convierte en sus 3 metabolitos activos, con diferentes capacidad para unirse a distintos receptores.



ELECCION DE LA HORMONA: - SERMS -

25

- ❖ Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.
- ❖ Compuestos no esteroideos, estrogénicos sintéticos que se unen a los RE y que presentan acciones sitio-específicas estrogénicas o antiestrogénicas en diferentes tejido blanco.

ELECCION DE LA HORMONA: - SERMS: CLASIFICACIÓN -

26

* TRIFENIL ETILENOS:
CLOMIFENO
TAMOXIFENO
DROLOXIFENO
TOREMOIFENO

de 1° generación

* BENZOTIOFENOS:
RALOXIFENO

de 2° generación

BAZEDOXIFENO

SERMS: EFECTOS IN VIVO DE LOS DIFERENTES AGENTES ACTIVOS

27

	ANTIE. PURO	SERM 1º G	SERM 2º G	ESTROGENO
SOFOCOS	+++	++	++	---
VAGINA	---	--	--	+++
UTERO	---	++	--	+++
MAMAS	---	---	---	+++
HUESO	---	++	++	++++
AP. CARDIOVASCULAR	---	+	++	+++
COLESTEROL	??	+	+	++
DROGA	DROLOXIFENO	TAMOXIFENO	RALOXIFENO	17β ESTRADIOL

THM : VIAS DE ADMINISTRACIÓN

28

→ **VÍA ORAL**

→ **VÍAS NO ORALES:**

- ❖ **Transdérmica (Parches)**
- ❖ **Percutánea (Gel)**
- ❖ **Intranasal (en desuso)**
- ❖ **Vaginal (Estríol-Promestriene-PNM)**
- ❖ **Otras:**
 - Subdérmica (No disponibles en Arg)**
 - Sublingual**
 - Intramuscular**
 - Intrauterina**

FARMACOCINÉTICA DE LA VÍA ORAL

29

**ESTRÓGENO
VIA ORAL**

Disolución en el
estómago

$E_1/E_2 > 1 \rightarrow$ Hay más E_1 es \leftarrow potente

- ❖ Síntesis de angiotensinógeno: marcado \uparrow niveles séricos
- ❖ + Sistema RAA
- ❖ Síntesis de Prot. SHBG/CBG
- ❖ Síntesis factores de coagulac.
- ❖ Lípidos.: \uparrow HDL x - Lipoproteinlipasa. Hay \downarrow CT.

E2-SO₄ y Glucuronato
E1-SO₄ y Glucuronato
E3-SO₄ y Glucuronato

ZONA
H
R

E2: INTESTINO

Se **transforma rápidam.**

por encimas bacterianas y mucosas en **E1 y E1-SO₄**

E₂

E₁

E1-SO₄

Absorción (vena Porta)

HIGADO

Hidrolasas,
sulfotransferasas,
glucuroniltransferas
a

THM: INDICACIONES VÍA ORAL

30

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

FARMACOCINÉTICA VÍA NO ORAL

31

Ingresa directamente en la circulación sistémica

Metabolismo escaso

La magnitud de la metabolización depende de la vía de administración (piel, epitelio vaginal)

E_2
 E_1

Relación E_2/E_1

> 1

**ESTRÓGENO
VÍA NO ORAL**

THM: INDICACIONES DE LA VÍA NO ORAL

32

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

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS VÍAS ORAL Y NO ORAL

33

	Vía Oral	Vía Parenteral
Evita 1º paso hepático	No	Si
Pérdida de estrógeno antes de alcanzar el torrente sanguíneo	30 %	No
Fluctuaciones de los niveles plasmáticos luego de su admin.	Alta	Depende de la vía
Relación E ₂ / E ₁ en plasma	< 1	> 1
Efectos Hepáticos		
SHBG	↑	No varia
CBG	↑	No varia
Sustrato de renina	↑	No varia
Mejoría metab. lipídico	↑	No varia

THM: VÍA TRANSDÉRMICA

34



Más usado en Argentina.

Parche matrizado

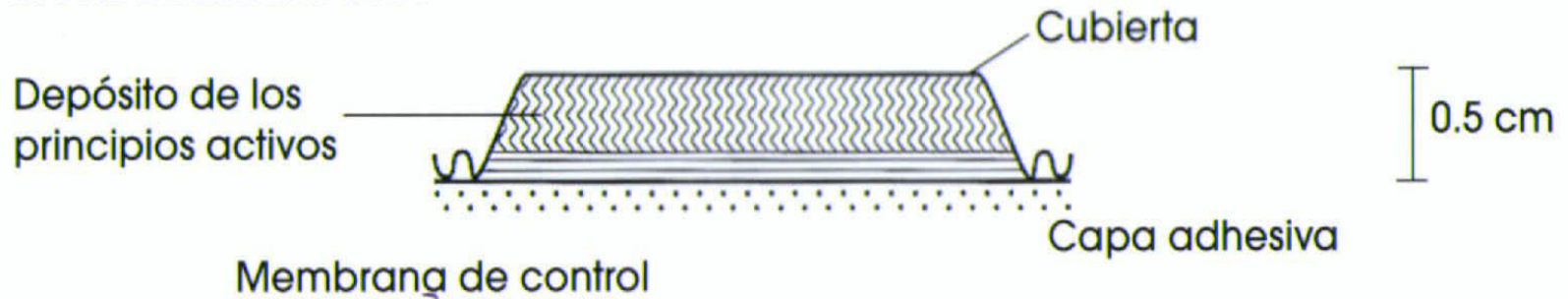


Parche de reservorio

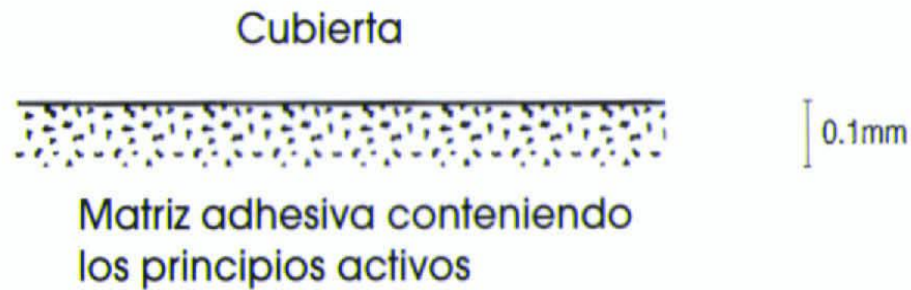
THM: VÍA TRANSDÉRMICA

35

PARCHE DE RESERVORIO

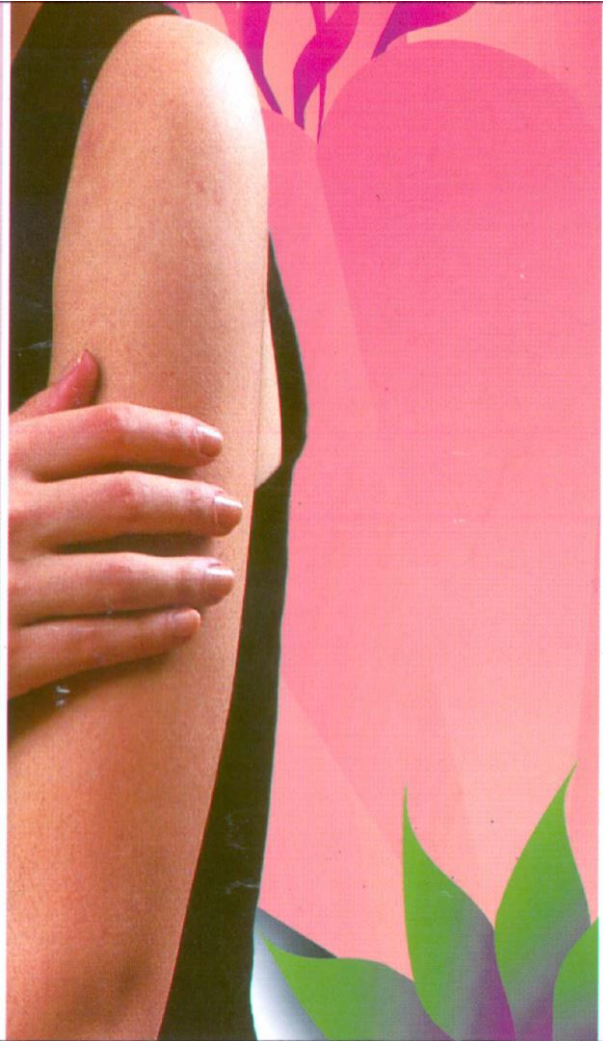


PARCHE MATRIZADO



THM: VÍA PERCUTÁNEA: Gel -

36



- El estradiol es aplicado en forma de un gel vehículo hidro-alcohólico.
- El gel se aplica diariamente sobre un área extensa de la piel: brazo, antebrazo, hombros, abdomen, muslos.
- Efecto reservorio/piel.
- Dosis: 1,5 mg/día corresponden a 2,5 gr gel/día (= 2 push/día). **Dosis recomendada actualm. Baja dosis: 0,75 mg/día. (1 push)**
- Niveles plasmáticos de estradiol: 40 a 60 pg/ml.
- Absorción del Estradiol en Gel: depende de la dosis, de la superficie de aplicación, de la interfase reservorio/piel

THM: VIA VAGINAL

37

- ❖ No solo efectos locales, sino verdadera terapia estrogénica parenteral.
- ❖ El estradiol se absorbe muy bien por vía vaginal. Se obtienen buenos niveles plasmáticos.
- ❖ La administración del estrógeno puede realizarse a través de:
 - Óvulos
 - Cremas
 - Anillo vaginal liberador de estradiol
- ❖ La absorción del estrógeno depende del estado del epitelio vaginal.

THM: VIA VAGINAL

38

PNM:



- Logra mantener niveles de P_4 séricos más elevados y mantenidos en el tiempo, que la vía oral.
- Pasa por Difusión hacia el útero, el cual se transforma en un reservorio de P_4 .
- Protege contra la HE.
- < Efectos adversos: < formación del metabolito Pregnenolona → < efecto sedante.

VÍA INTRAUTERINA

39

SIU:

- Contiene 52 mg de LVN, que es liberado en forma permanente durante 5 años
- Durante el 1º año: libera 20 mcgr/día
- En el 5º año: libera 15 mcgr/día
- La cantidad de Pg que aparece en circulación es de 0,5 ng/ml, medido e/los 6 y 12 m.



Review Article

[The efficacy of levonorgestrel intrauterine systems for endometrial protection: a systematic review](#)

[Y.-L. Wan](#) & [C. Holland](#)

[Climacteric](#) Published Online: 23 Oct 2011

Aliviar La Menopausia

Mejorar Calidad de Vida!!!

Muchas Gracias. !!!!!

