



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

Especialista Consultor en Ginecología.

Jefa de Servicio de Ginecología HIGA Gral San Martín La Plata.

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

Directora Académica de La Escuela Argentina para el Estudio del Climaterio.

AAPEC.

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

TH: Análisis crítico de los principales Trials.

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
Facultad de Ciencias Médicas

**2do Curso Universitario de Postgrado de
Formación en Climaterio.4 de setiembre 2015**





Prof.Dra. Blanca.M.Campostrini

Prof. Titular Cátedra Ginecología”A”.UNLP.

Maestro de la Medicina.

Especialista Consultor en Ginecología.

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.

Ex-Presidente de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de La Plata. SOGLAP.

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

Miembro Delegado zona C. de la Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia. FIASCYM.

Miembro de International Menopause Society. IMS.

Directora Académica de la Escuela Argentina de Climaterio.AAPEC.

Directora del Entorno Educativo de la Escuela Argentina de Climaterio.AAPEC.

Declaro no poseer conflicto de interes.

Diseñado para confirmar hipótesis

- ◆ TH proveía alivio a SNV
- ◆ sino que además protegía de ECV, Osteoporosis y Demencia.

WHI



Rama E-P suspendida 2002

◆ ↑R: ECV, Stroke, Ca. mamario y demencia.

TH

Tratamiento más efectivo

- ❑ SVM asociados a Menopausia
- ❑ prevención de fracturas relacionadas a osteoporosis en ♀ en situación de R.



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.

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

El conservadurismo *excesivo* gestado por la presentación a los medios de comunicación de los 1ros. resultados del WHI (2002): *desfavoreció durante una década* a ♀ que sufrieron importantes síntomas menopáusicos *en forma innecesaria.*

- ◆ **LAS MUJERES PASARON A TENER PEOR CALIDAD DE VIDA.**
- ◆ **ESTABAN PEOR QUE ANTES !!!....**



- **Reanálisis de los datos de la 2da. parte del WHI. (Es.solos).**
- **Papers publicados por WHI entre 2004-20012.**
- TE solos: mayormente resultados + sobre salud.
- < muertes por año .
- < ECV.
- < desarrollo de Ca. mamario .

- mujeres que recibieron TE (histerectomizadas).
- Impacto sobre mortalidad: por no haber recibido Es.
- 2002-2011: tasa de muerte c/año: 13 por 10.000.
- 50.000 muertes prematuras. (últimos 10 años).
- mayoría de muertes: ECV.
- la “prohibición de Es. → **costo real en vidas de mujeres por año. durante los últimos 10 años.**



> 26% R.Ca.mamario

< 1 caso adicional en usuarias de TH ...

x encima de los 3-4 casos usuales sin TH...

(tecnicamente estadísticamente no significativo)

< del Ca. mamario
tecnicamente
estadísticamente significativo

despues es de 7 años de tratamiento .

(rama E.solos.)

año 2004



Tampoco se mencionó que **76%** en
ambos grupos de intervencion **no habían
usado TH previa.**

Y que en ellas no se observó > de

R.para Ca. mamario ...

Burger HG, MacLennan AH,
Huang KE, Castelo-Branco C.
**Evidence-based assessment
of the impact of the WHI on
women's health.**
Climacteric. 2012; 15:281-7.



WHI y Mortalidad por Cancer Mamario

ORIGINAL CONTRIBUTION

CLINICIAN'S CORNER

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

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



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.

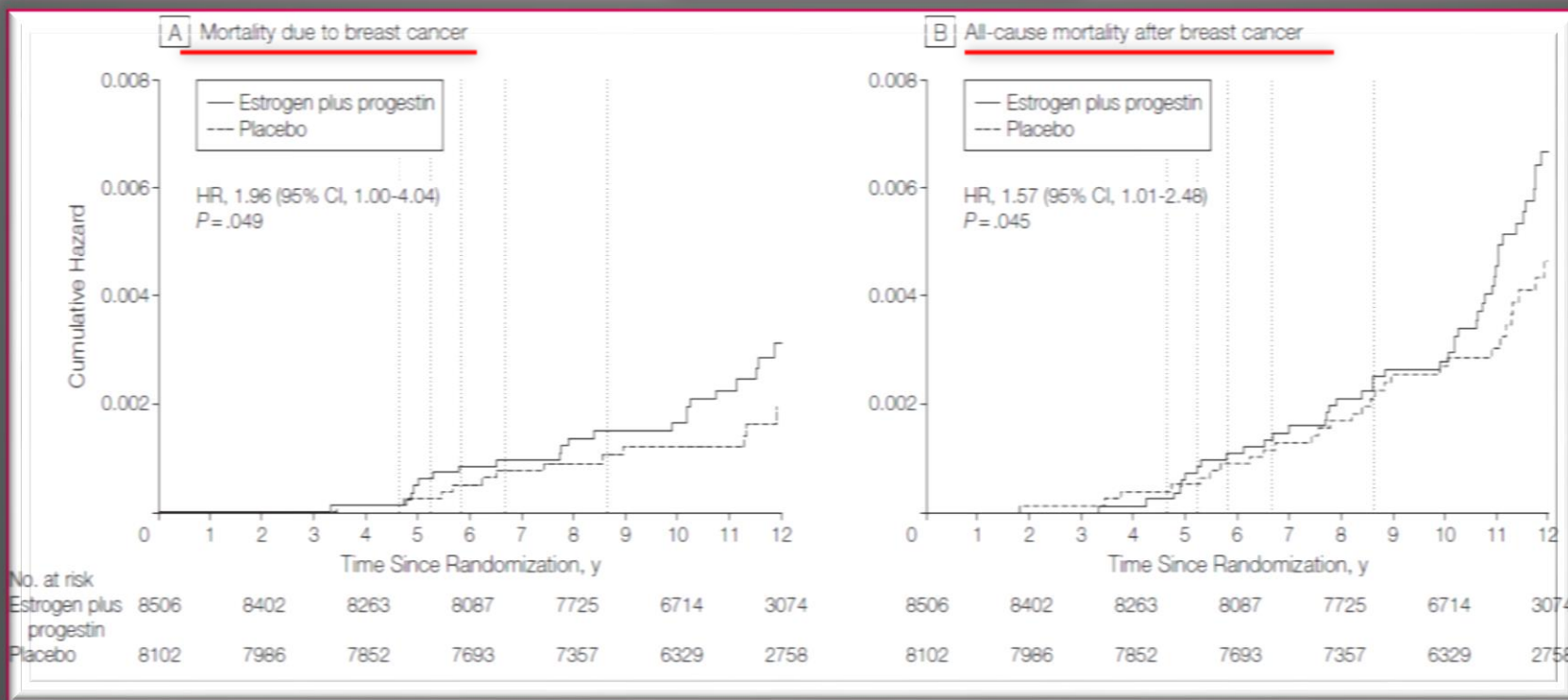
Conclusiones:

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.

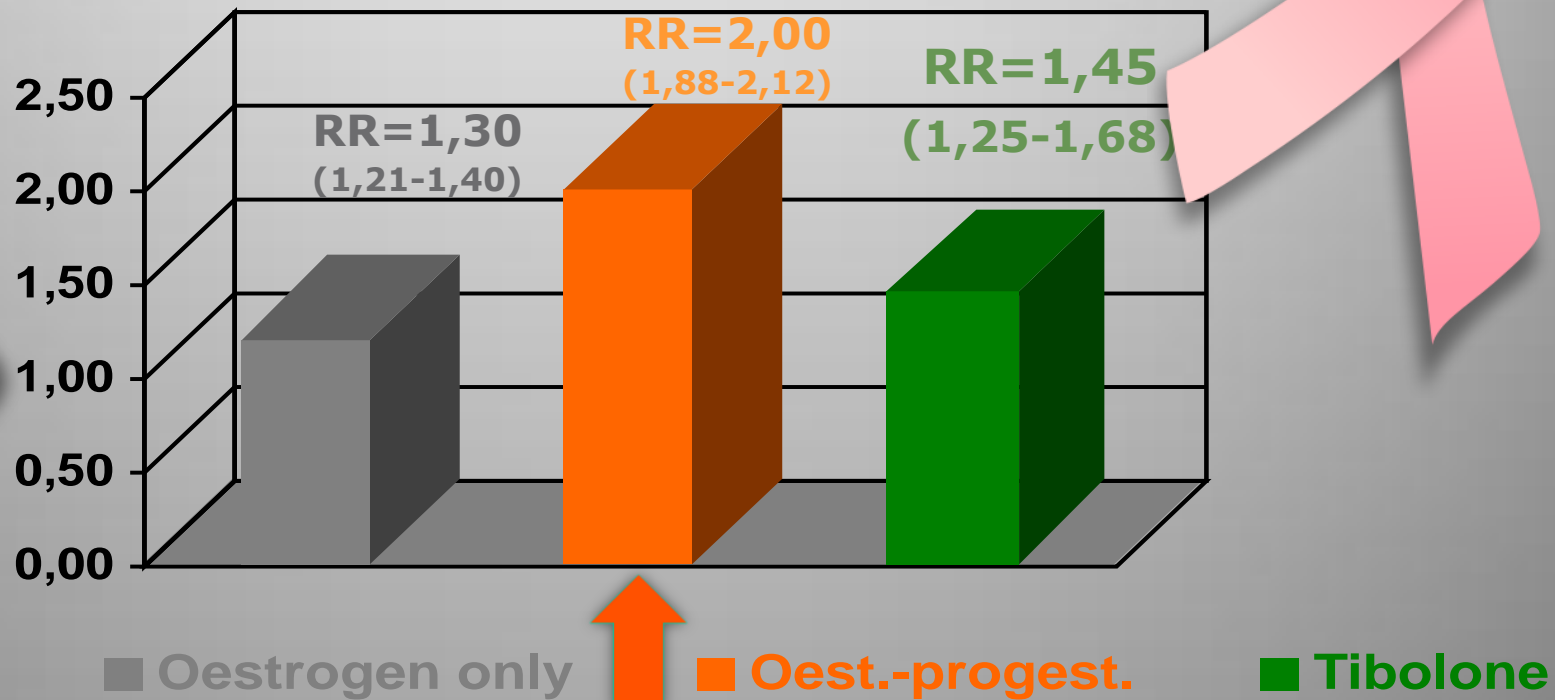
WHI y Mortalidad por Cancer Mamario

Rama E+P:



The Million Women Study (MWS)

Incidence of invasive breast cancers



Cancer mamario y Progesterona:



- **Hay un 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 THR oral

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

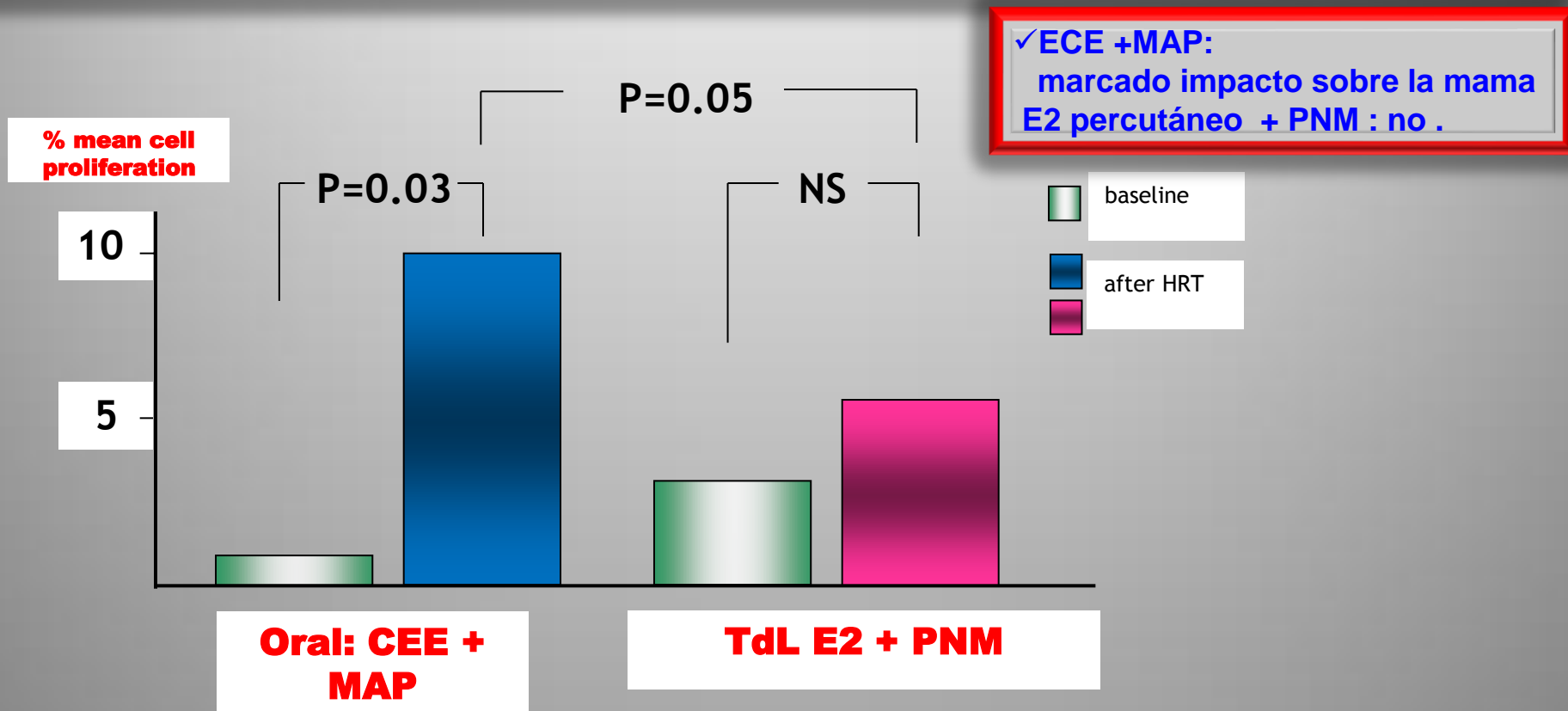


Simon JA. *Climacteric* 2012; 15(Suppl 1): 3 - 10

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.***



✓ECE +MAP:
marcado impacto sobre la mama
E2 percutáneo + PNM : no .



Progesterona micronizada: impacto sobre el endometrio y la mama . Progestágenos

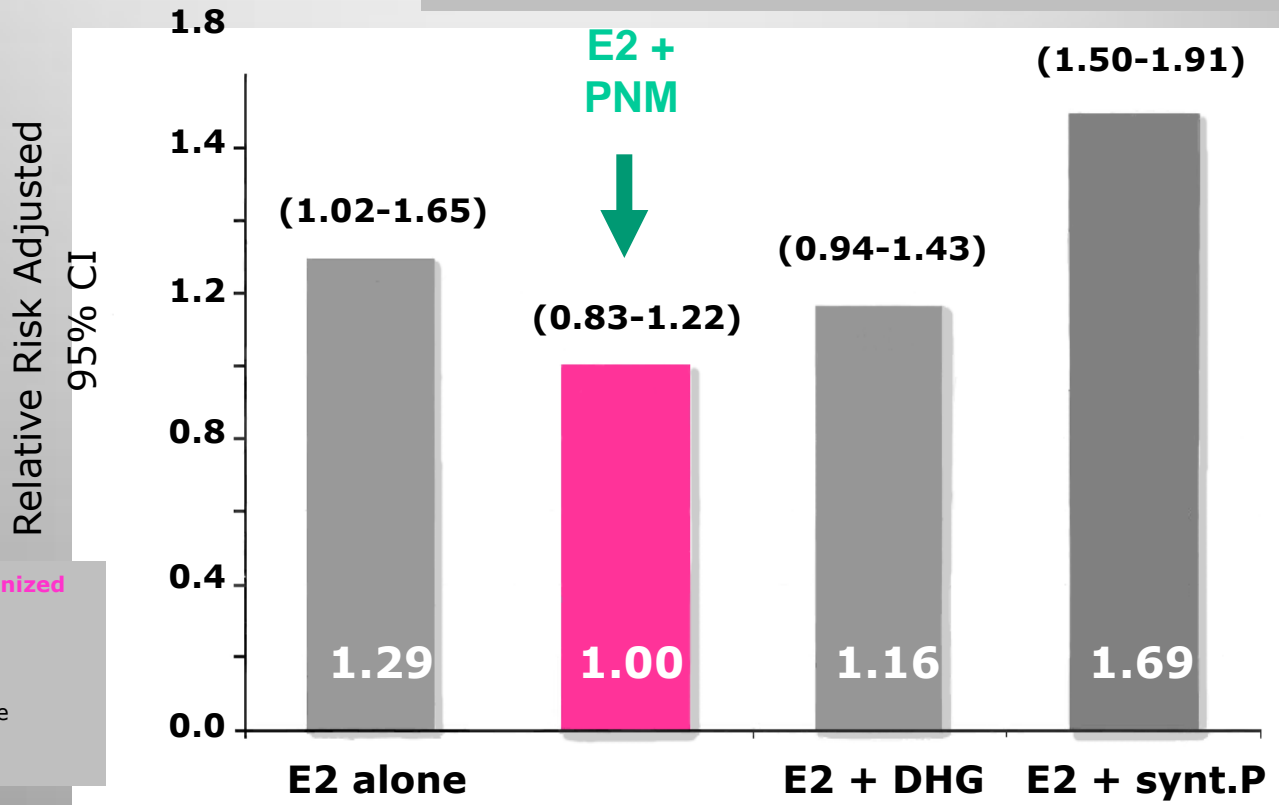
- El **efecto protector** de los progestágenos contra la **hiperplasia y cancer de endometrio** no parece diferir con diferentes progestágenos (P o PNM)

- 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 THR combinada.**

The E3N Cohort Study

E2 + PNM : no aumenta el R.



E2: estradiol; **mic P4: micronized progesterone**; DHG: dydrogesterone; synt. Prog.: synthetic progestins (mainly **nomegestrol acetate**, promegestone, chlormadinone acetate, cyproterone acetate, medrogestone)

RR para Ca. mamario invasor por el tipo de THR y el tipo de Progestágeno , comparado con nunca usuarias de THR.

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

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



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

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

◆ **También se anunció que TH,**
↑ **R.para ECV.**

En edades entre **50 a 79 años.**

Pero después se confirmó que esto no era verdad.



**Los médicos dedicados a la
Cardiología nunca se
pronunciaron a continuación
sobre esto...**

**Grupo
de 50-59
años**



- ◆ **No ↑ significativo R. debido a TH para *Ca. Mamario y ECV.***
- ◆ **↓ en mortalidad total (HR= 0.70 IC 0.51-0.96).**
- ◆ **10 muertes menos por 10.000 personas / año, en comparación con 16 muertes adicionales en el grupo de 70 a 79 años.**

análisis ulterior, realizado por los **mismos investigadores del WHI...**

AM Kaunitz.Menopause. Junio 2014



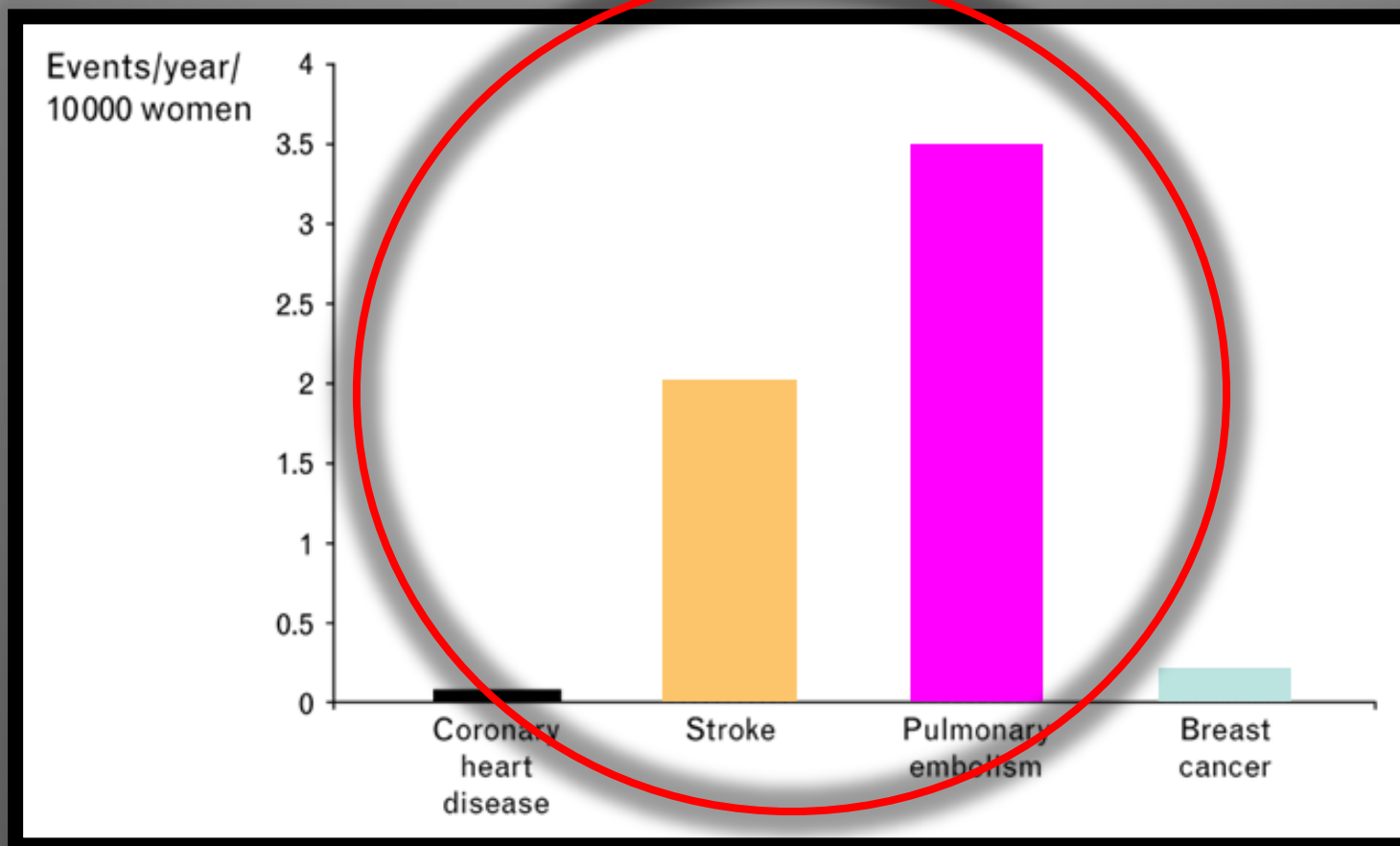
TE transdérmico (TDE2) Vs.Es.orales:

- **perfil de seguridad para ECV (dosis 0,05 mg o más baja) más favorable que TH oral. (no hay datos de ECA).**

- **5 estudios observacionales: < R.de TEV.**
- **1 estudio observacional: < R.de de ACV.**

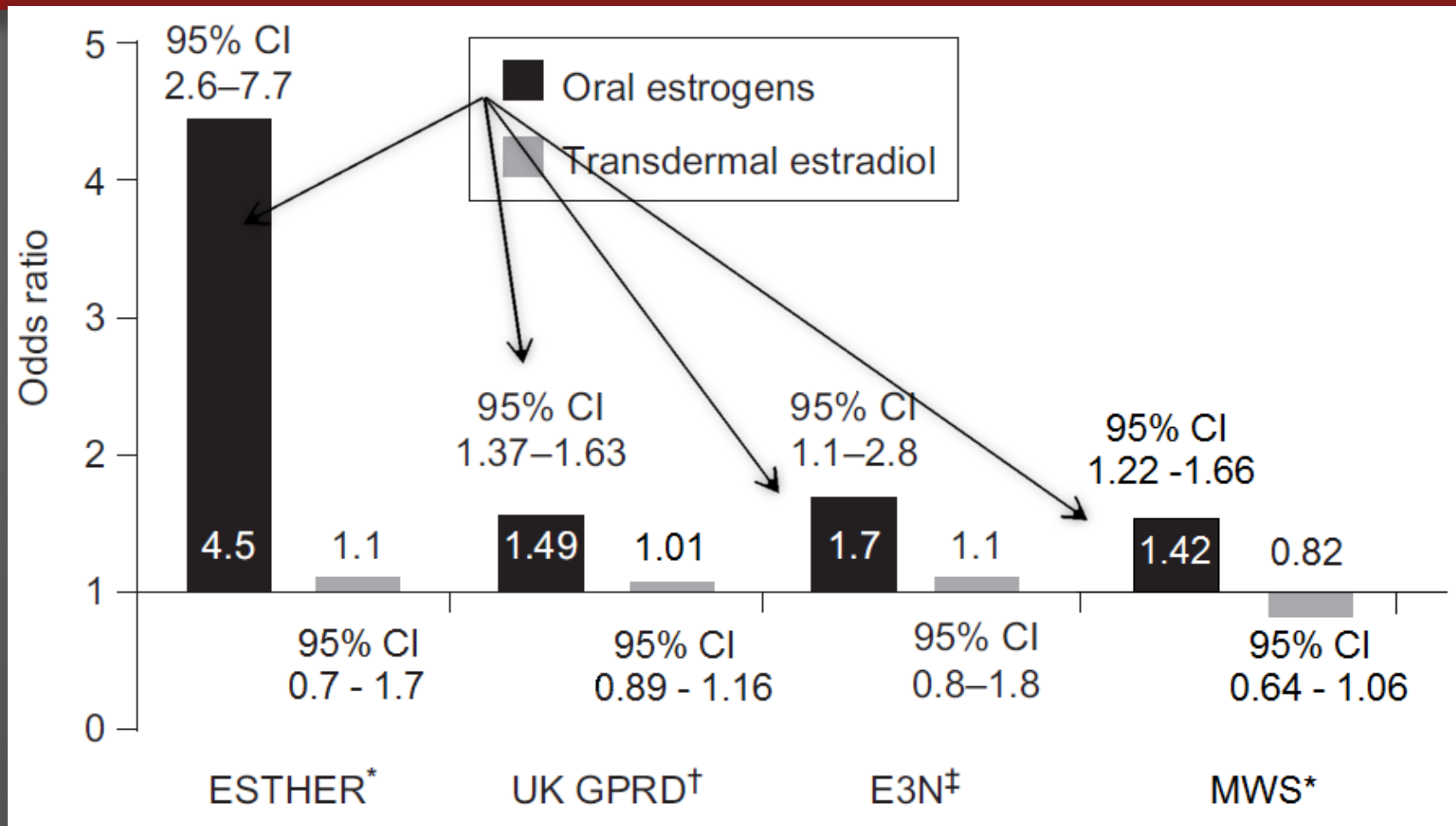
*Incidencia aumentada de eventos potencialmente fatales, atribuibles a los **estrógenos orales***

(mujeres de 50-60 años)



Olie V. Current Opinion in Hematology 2010, 17: 457–463

Riesgo de TEV : Es. orales vs. transdérmico en los estudios ESTHER, UK GPRD, E3N e MWS.



Adapted from Mueck et al. *Climacteric* 2012; 15 (Suppl 1): 11-17
 Sweetland S, et al. *J Thromb Haemostasis*. 2012; 10: 2277-2286

Efectos de Es orales sobre TA



<i>Estudio</i>	<i>N</i>	<i>Hormona</i>	Δ <i>BP, mmHg</i>	<i>P VALUE</i>
<i>HERS</i>	<i>1,380</i>	<i>EEC+AMP</i>	↑ PAS 1.0 mmHg	<i>< 0.001</i>
<i>WHI</i>	<i>8,506</i>	<i>EEC+MPA</i>	↑ PAS 1.5 mmHg	<i>N/A</i>
<i>WHI</i>	<i>5,310</i>	<i>EEC solos</i>	↑ PAS 1.0 mmHg	<i>0.003</i>
<i>PHOREA</i>	<i>171</i>	<i>E2 oral +Gestodeno</i>	↓ PAS 0.4 mmHg	<i>NS</i>

Media ponderada



↑ TAS 1.1 mmHg

Ashraf M and Vongpatanasin W. Curr Hypertension 2006; 8: 368-376

Efectos de *Es. transdérmicos* sobre la TA.



Estudios	Año	N	Dosis E2 (mg)	Δ TAS ambulatorial (mmHg)	Δ TAD Ambulatorial (mmHg)
Mujeres normotensas					
Seely	1999	15	200	-4	3,5
Seely	1999	15	200	-5	-4,5
Cagnacci	1999	18	50	-3,2	-1,1
Vongpatanasin	2001	12	200	-2	-2
Zacharieva	2005	16	50	-4,4	-0,1
Mujeres hipertensas					
Mercurio	1997	16	100	-9	-5
Mercurio	1998	12	100	-8	-6
Mercurio	1998	18	100	-10	-5
Pripp	1999	14	50	2,7	6,4
Affinito	2001	25	50	N/A	N/A
da Costa	2004	30	50	N/A	N/A
Sumino	2006	28	36	N/A	N/A
cambio medio ponderado (mmHg)				-4,9	-1,6
(95% CI)				(-7.5,-2.3)	(-3.0,-0.1)

Ashraf M and Vongpatanasin W. Curr Hypertension 2006; 8: 368-376



Riesgo para stroke

BMJ

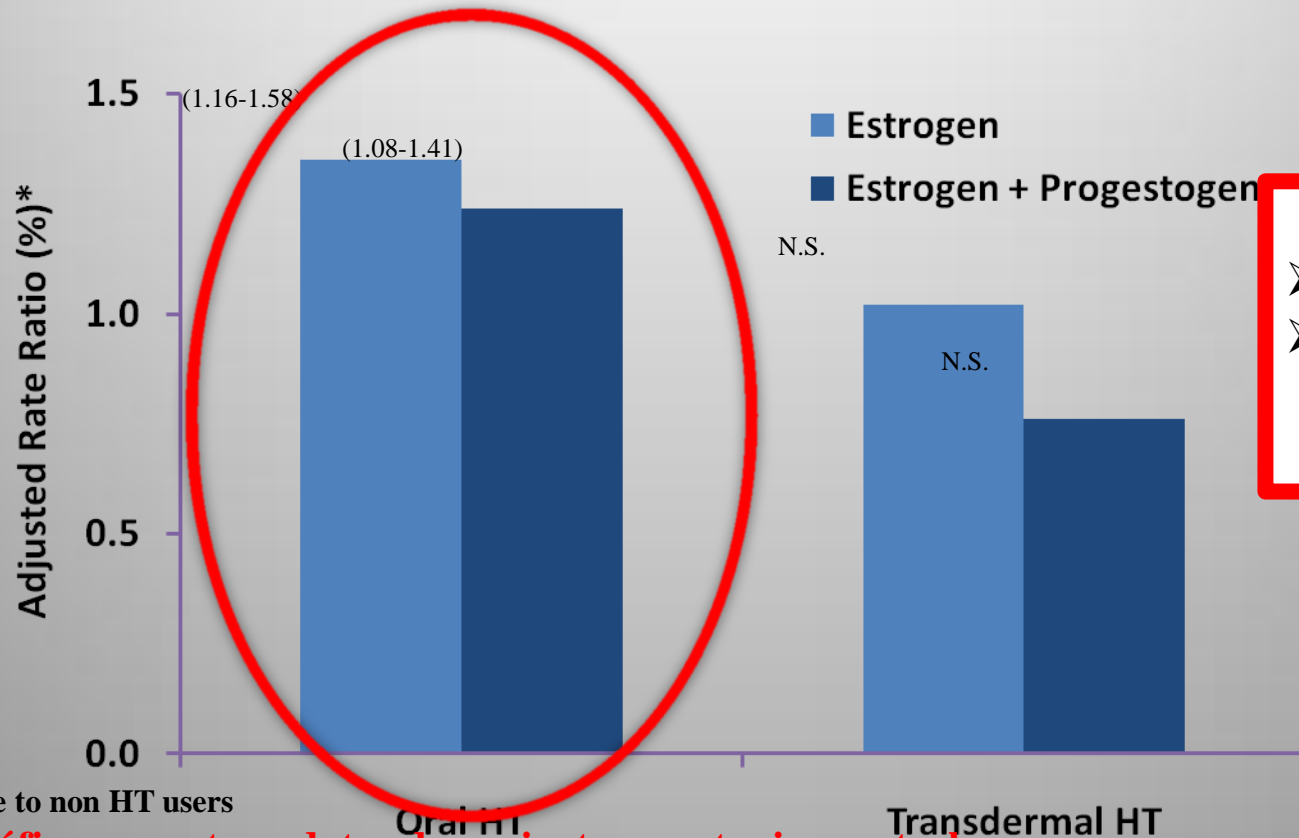
RESEARCH

Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study

Christel Renoux, fellow,¹ Sophie Dell'Aniello, statistician,¹ Edeltraut Garbe, professor,² Samy Suissa, professor¹

Renoux C et al. *BMJ* 2010; 340: c2519

Riesgo vascular de acuerdo con la vía de administración y tipo de tratamiento



mayor R.
➤ R. vía oral
➤ y Es solos.

Los gráficos muestran datos de pacientes que tuvieron stroke.

GPRD = UK General Practice Research Database

Adapted from **Renoux C et al.** BMJ 2010; 340: c2519

Cuándo considerar vía transdérmica?

- **Sobrepeso.**
 - **Obesas.**
 - **Fumadoras.**
 - **y otras mujeres con R. ↑ ECV o ACV.**
- Dosis inicial: TDE2 : 0,05 mg**



WISDOM (Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause):

- ◆ Estudio Internacional .
- ◆ Evaluaba **TH durante 15 años**, pero en un grupo de edad menor, de **50 a 69 años**.
- ◆ Debido a que uno de sus principales end points era **ECV...**
- ◆ **fue suspendido** debido al supuesto **↑ R. ECV**.
- ◆ Sufrió la ciencia y con ella las mujeres.

◆ **Por esta razón** es que hubo que diseñar nuevos estudios, como el **KEEPS** y el **ELITE**, para procurar contestar las preguntas que el **WHI** y el **WISDOM** no respondieron.

Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis

- 30 Estudios randomizados desde 1966 a 2002
- 26.708 participantes
- Duración 4,46 años (0,7 a 10 años)
- Edad 36 a 87 años. Edad promedio 63 años
- Punto final: Muerte por ECV, Cáncer y otras causas

Conclusiones

- * La TRH redujo la mortalidad total en estudios donde la edad media era < 60 a
- * Sin cambios en la mortalidad en estudios donde la edad promedio > 60 años

suspendido a los 11 años, por los resultados WHI... continuaron el seguimiento hasta la Muerte, ECV o Cáncer

16 años de seguimiento



The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): Do the Findings Inform Clinical Practice?

**JoAnn E. Manson, MD, DrPH, NCMP Chief, Division of Preventive Medicine
Brigham and Women's Hospital Professor of Medicine and the
Michael and Lee Bell Professor of Women's Health
Harvard Medical School**

- **Estudio de prevención temprana.**
- **Diseñado para probar “ventana de oportunidad” en el uso de Es.**

NAMS Annual Meeting Dallas, Texas

October 11, 2013

Source: Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. *JAMA* 2013.

ESTUDIO KEEPS “Estudio Kronos de Prevención Temprana c/Estrógeno” - **DISEÑO**



- **Ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado con placebo.**
 - **4 años de duración.**
 - **9 centros.**
 - **Sin TE, ni medicación para colesterol desde 90 días previos.**
- **727 mujeres sanas: 42-58 años (edad media 52 años)**
 - **3 años de inicio de menopausia.**

➤ **3 Brazos:**

1 – Oral:

- **dosis bajas estrógeno continuo (EEC 0.45 mg/día), y PM cíclica 200 mg/d, x 12 días.**

- ### **2 - Brazo Transdérmico:**
- **Parche Estradiol 50 mcg/sem., más PM cíclica 200 mg/d, x 12 días**

3 - Brazo de Placebo.

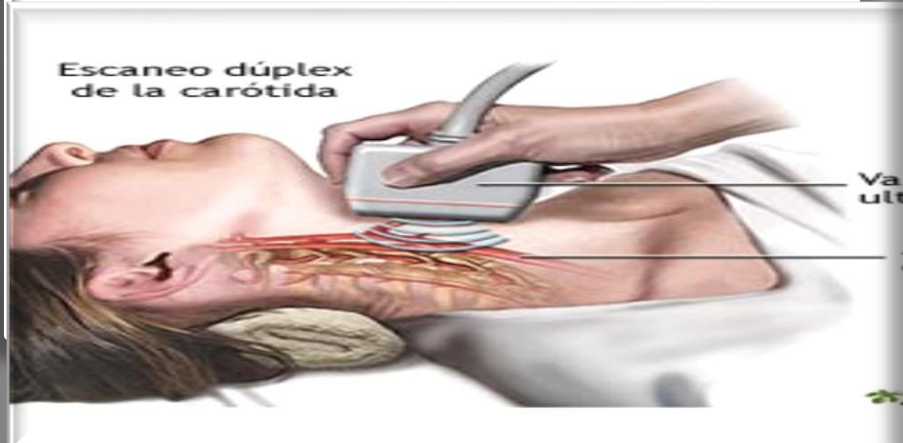
gran cambio de lo básico a lo clínico!

ESTUDIO KEEPS - OBJETIVOS

Objetivo 1°

- Evaluar progresión de la ATC.

(medición de **grosor de capa Intima-media de la Art. Carótida**).



Objetivos 2°s.

- Evaluar progresión ATC (mediante **calcificaciones de Art. Coronaria.**)
- **Función cognitiva/humor.**
- **Factores de R. cardiometabólicos.**
- **Calidad de vida.**
- **DMO.**

ESTUDIO KEEPS - OBJETIVOS

Ambos: O-ECE y t-E2:

- **Neutrales:** GROSOR de INTIMA de ART. CARÓTIDA y CALCIF. ART. CORONARIAS.

- Cognición.

• **Favorables:**

- SVM.
- Biomarcadores de ECV.
- dif.en 1º paso hepático.

DIFERENCIAS:

Oral: mejoró el humor/depresión

T-E2:

- mejoró la RI / HOMA.
- algunas ventajas sobre f. **Sexual.**

Keeps : cambios en los factores de riesgos.

Factor	O-CEE	T-E2
Systolic BP	Neutral	Neutral
Diastolic BP	Neutral	Neutral
LDL Cholesterol	Favorable	Neutral
Triglycerides	Adverse	Neutral
HDL Cholesterol	Favorable	Neutral
Fasting Glucose	Neutral	Favorable
HOMA-IR	Neutral	Favorable

Menopausal symptoms, coronary artery calcification, and carotid intima-media thickness in recently menopausal women screened for the Kronos early estrogen prevention study (KEEPS).

Wolff EF, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Hodis HN, Lobo RA, Manson JE, Merriam GR, Miller VM, Naftolin F, Pal L, Santoro N, Zhang H, Harman SM, Taylor H. Self-reported

Fertil Steril. 2013; 99:1385-91.

- ◆ Correlación entre SVM y las medidas de aterosclerosis subclínica, para determinar si existe una asociación entre los dos.
- ◆ n = 868 .

Conclusión:

- **SVM** no son fuertes predictores de la aterosclerosis subclínica. (como se había postulado por otros estudios: SWAN y EPOS).
- **Calcificaciones coronarias** están asociadas con la depresión mayor recurrente, pero no con episodios de depresión simples.
- **Palpitaciones o taquicardia:** no asociación con la enfermedad cardíaca clínica.
- **Fibrilación auricular:** si se ha asociado con ↑ R. cardíaco de muerte y ACV.



ESTUDIO KEEPS: CONCLUSIONES

- Necesidad de la toma de una decisión ***personalizada***, teniendo en cuenta las diferentes necesidades y Rs. de cada mujer.
- ***Se necesitan investigaciones adicionales en la TH de la mujeres menopáusicas recientes, incluyendo diferentes formulaciones, dosis y vías de administración.***

Early vs. Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)

October 10, 2013

Howard N. Hodis, M.D.
Harry J. Bauer and Dorothy Bauer Rawlins
Professor of Cardiology
Professor of Medicine and Preventive Medicine
Director, Atherosclerosis Research Unit
University of Southern California

diseñado para probar la hipótesis del tiempo (Ventana de Oportunidad) ,en la progresión a ATC y deterioro cognitivo.

ESTUDIO “ELITE” - DISEÑO

“ Early and Late Interventional Trial with Estrogen.”

- **Estudio monocéntrico, randomizado, doble ciego, controlado con placebo:**
 - **643 mujeres posmenopáusicas sanas.**
 - **< 6 años de menopausia.**
 - otro grupo: **> 10 años, postmenopáusicas sanas.**
- **17 β Estradiol oral 1 mg/día, continuo, más PM gel vaginal 12 días (en mujeres con útero) , controlado con Placebo.**
- **Seguimiento:**
 - Mensual (primeros 6 meses).
 - Bimensual por 5-6 años.

ESTUDIO “ELITE” - OBJETIVOS

1° Objetivo :

- **Evaluar ATC subclínica de Art. Carótida** (medición del grosor de la intima-media carotídea cada 6 meses x Ecografía)

- **Objetivo adicional:**
Evaluar ATC subclínica de A. Coronaria (mediante angiotomografía computada cardíaca).

2° Objetivo :

Evaluar progresión de deterioro cognitivo.

ELITE CONCLUSIONES 1º Parte

- HT no debería ser usada para Prevención 1º o 2º de EC
- ***La HT no ↑ R. de EC en mujeres sanas menopáusicas recientes***
- ***algunas evidencias: pueden obtenerse beneficios cuando la HT es usada cerca del comienzo de la menopausia***

ELITE - CONCLUSIONES 2º Parte

- ***Se necesitan más estudios sobre P. vs progestínicos sintéticos.***
- **Recomendar estilo de vida saludable para reducir R. de ECV.**
- **Considerar calidad de vida al prescribir HT.**
- **El uso de HT debería ser **individualizado**, basado en la relación R/B de cada mujer y sus características clínicas.**



COMMITTEE OPINION. Hormone Therapy and Heart Disease



Number 565. **June 2013.** (Replaces No. 420, November 2008)
Committee on Gynecologic Practice

Avala!!

Conclusion

Menopausal HT should not be used for the primary or secondary prevention of CHD at the present time. Recent analyses suggest that HT does **not increase CHD risk for healthy women who have recently experienced menopause.** There is **some evidence** that lends support to the ***timing hypothesis***, which posits that cardiovascular benefit may be derived when ET or HT is **used close to the onset of menopause.** The relationship of duration of therapy to cardiovascular outcomes awaits further study. Furthermore, **additional studies on progesterone versus synthetic progestins are needed.** Clinicians should encourage heart-healthy lifestyles and other strategies to reduce cardiovascular risk in menopausal women. Quality of life issues also may be considered when prescribing ET and HT. Use of HT and ET should be individualized based on each woman's risk-benefit ratio and clinical presentation. **Some women may require extended therapy because of persistent symptoms.**

The American College of Obstetricians and Gynecologists WOMEN'S HEALTH CARE PHYSICIANS.



Recomendaciones Nivel A Boletín 141. para la práctica. ACOG. 2014.

consejos
prácticos



1. THE o THEP: es lo más efectivo para el tratamiento de los SVM.
2. Es. Sistémicos: baja dosis y ultrabaja dosis: tienen un perfil de R. menor que dosis standards.
3. Indicar tratamiento individualizado con la más efectiva baja dosis posible y durante el menor tiempo.
4. TEV y Ca. mamarios son Rs. para THEP sistémica.
5. **Alternativas a la TH para el tratamiento de los SVM son : inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, y norepinefrina, clonidina, y gabapeptina.**
6. Se aconseja TH local para atrofia vaginal sintomática.
7. **La *única* Terapia no hormonal aprobada para tratamiento de SVM es paroxetina, y para dispareunia : ospemifene.**

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

The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice .

Obstet Gynecol 2014;123:202–216. |

- ✓ **TH no necesariamente debe discontinuarse a los 65 años.**
- ✓ **Aprobación de FDA : bazedoxifene en lugar de **ECE/Progestinas** para sofames y prevención de osteoporosis y de ospemifene para tratamiento de **sequedad vaginal que causa dispareunia.****
- ✓ **evitar P sola** porque **incrementa R. para Ca. de mama.**
- ✓ **Muy pequeña evidencia** avala el uso de **hormonas bioidénticas, fitoestrógenos, herbal medicina, o ejercicio.**
- ✓ **Clonidina y gabapeptina:** han mostrado algo de eficacia, pero **no están aprobados por FDA.**

For treating vasomotor symptoms of menopause and vaginal atrophy. Update ACOG Bulletin No. 141
The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice .
Obstet Gynecol 2014;123:202–216. |

...hemos aprendido mucho
desde el WHI...

Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy

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

CLIMACTERIC 2013;16:203–204



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.

Objetivo

documento breve **con solo los puntos de consenso**. Enfocado a dar argumentos a las mujeres y a los profesionales sobre el uso apropiado de la THM.

Consenso avalado por:

- Sociedad Americana de Medicina Reproductiva.
- Federación de Menopausia del Asia-Pacífico.
- Sociedad Europea de menopausia y Andropausia. EMEA.
- **Sociedad Internacional de Menopausia. IMS.**
- Fundación internacional de Osteoporosis. IOF.
- **Sociedad Americana de Menopausia. NAMS.**



Si Beneficios. Superan Riesgos!!!...

- ✓ **ANTES DE LOS 60 AÑOS...**
- ✓ **O MENOS DE 10 AÑOS DESPUES
DE LA MENOPAUSIA.**



🌐 Evidencia:

Ensayos clínicos aleatorizados, observación, y meta-análisis :

TE: puede disminuir ECV y todas las causas de mortalidad

- ✓ **EN ♀ MENORES DE 60 AÑOS ,**
- ✓ **Y DENTRO DE LOS 10 AÑOS DE MENOPAUSIA.**

consejos
prácticos

THR: E+P: tendencia similar en mortalidad,
.....peroen la mayoría de los ensayos clínicos
aleatorizados: **no se observa DISMINUCIÓN DE ECV.**

🌐 Dosis bajas locales de Es.:

SEQUEDAD VAGINAL O ASOCIADO MOLESTIAS CON RS.

consejos
prácticos


 **ES. COMO AGENTE SISTÉMICO ÚNICO:** es adecuado en ♀
histerectomizadas . *En presencia de útero adicionar P.*

 ***THR: ES DECISIÓN INDIVIDUAL*** en términos de **CV,**
prioridades salud: R. para factores como: edad y tiempo desde la
menopausia , R. de TEV, ACV, IAM y Ca.mamario.

 ***R. DE TEV Y ACV ISQUÉMICO AUMENTA CON TH***
ORAL: pero el R. absoluto es raro en menores de 60 años.

 ***EN ESTUDIOS OBSERVACIONALES : MENOR R. CON***
TERAPIA TRANSDÉRMICA.



 **R.DE CA.MAMARIO:** en ♀ mayores de 50 años asociado a THR es un tema complejo. **EL AUMENTO DEL R. SE ASOCIA CON LA ADICIÓN DE P. Y RELACIONADO CON DURACIÓN DE USO.** El R.atribuible a THR es pequeño y disminuye después de interrumpir el tratamiento.

 Los datos actuales de **SEGURIDAD NO SON COMPATIBLES CON EL USO DE THR EN SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA.** 

 **DOSIS Y LA DURACIÓN DE THR:** debe ser **coherente con los objetivos del tratamiento y las cuestiones de seguridad y DEBE SER INDIVIDUALIZADO.**

 ♀ **CON FOP:** se recomienda **THR sistémica *POR LO MENOS HASTA LA EDAD MEDIA DE LA MENOPAUSIA NATURAL.***

- **Que a las mujeres mayores no se les deben ofrecer TH como terapia 1ria.**
- ***imprescindible: mayor comprensión de los riesgos de “ciertos progestágenos”.***
- **vasos sanguíneos:** sabemos actualmente, cómo tratarlos en las distintas edades.
- La **filosofía detrás del diseño** , de estos trials controlados randomizados doble ciego, con placebo, y otros estudios que apoyan la **timing hipotesis** :
se refiere a que **las mujeres saludables cercanas a la menopausia**, (3 años) (**KEEPS**), y menos de 6 años o con menos de 10 años de menopausia, **pero “sanas”**, (**ELITE**), **obtienen beneficios al recibir estrógenos.**



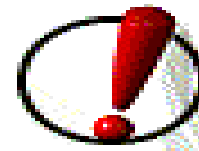
**....según los últimos estudios ...
para obtener en el uso
los *beneficios* de
la TH
... la indicación debe
ser en época
cercana a la
menopausia**

**.....no debería iniciarse
después de 10 años de menopausia....**

THR

consejos prácticos

- **OPCIÓN DE INDICAR TH DURANTE LARGO TIEMPO** mientras obtengan B. para sus síntomas, *teniendo conciencia de R. para su régimen de tratamiento y para sus circunstancias personales.*
- **Intentar interrumpir THR c/ ciertos años...** pero..... si SNV persisten por mucho tiempo, tratarlas con **dosis efectiva más baja.**
- **Poco probable que a futuro se financien o sean posibles ensayos clínicos de largo plazo, aleatorizados y controlados.**



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 y resolvió SVM:**

◆ Si no está en R. ↑ de osteoporosis:

◆ discontinuar TH sistémica.

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

consejos
prácticos

Evidencia:

Ensayos clínicos aleatorizados, observación, y meta-análisis ■

TE: puede disminuir ECV y todas las causas de mortalidad

- ✓ ***EN ♀ MENORES DE 60 AÑOS ,***
- ✓ ***Y DENTRO DE LOS 10 AÑOS DE MENOPAUSIA.***

THR: E+P:

• **tendencia similar : mortalidad**

.....peroen la mayoría de los ensayos clínicos aleatorizados:

• **NO hubo AUMENTO SIGNIFICATIVO O DISMINUCIÓN DE ECV.**

 **Dosis bajas locales de Es.: Atrofia vaginal: Enf.crónica !!!.**



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
La Plata | Buenos Aires | Argentina



consejos
prácticos

ORAL O TRANSDÉRMICO???

🌐 ***R. DE TEV , ACV ISQUÉMICO y COLELITIASIS AUMENTA CON TH ORAL.***

🌐 ***EN ESTUDIOS OBSERVACIONALES : MENOR R. CON TERAPIA TRANSDÉRMICA.***

R.DE CA.MAMARIO: en ♀ mayores de 50 años asociado a THR es un tema complejo.

- pequeño y disminuye después de interrumpir el tratamiento.

EL AUMENTO DEL R. SE ASOCIA CON LA ADICIÓN DE P. Y RELACIONADO CON DURACIÓN DE USO.

◆ **Los datos actuales de SEGURIDAD NO SON COMPATIBLES CON EL USO DE THR EN SUPERVIVIENTES DE CÁNCER DE MAMA.**

◆ **DOSIS:** < dosis. < R.TEV.

◆ ♀ **CON FOP:** THR sistémica ***POR LO MENOS HASTA LA EDAD MEDIA DE LA MENOPAUSIA NATURAL.***



- ✓ **Aprobación de FDA : bazedoxifene mas **ECE** para sofletes y prevención de osteoporosis.**
- ✓ **evitar P sola** porque **incrementa R. para Ca. de mama.**
- ✓ **Muy pequeña evidencia** avala el uso de **hormonas bioidénticas, fitoestrógenos, herbal medicina, o ejercicio.**
- ✓ **Clonidina y gabapeptina:** han mostrado algo de eficacia, pero **no están aprobados por FDA.**

For treating vasomotor symptoms of menopause and vaginal atrophy. Update ACOG Bulletin No. 141
The American College of Obstetricians and Gynecologists Practice .
Obstet Gynecol 2014;123:202–216. |



Basedoxifeno + Estrógenos

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

Trials randomizados:

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

Jo. Ann Manson

Professor of Medicine .Harvard Medical School. 2014.



SMART-1 y 2



SMART-1 (n = 3.397) . 2 años, edad: 40 a 75 años)

SMART-2 (n = 332) . 12 semanas, edad: 40 a 65 años)

◆ **< 5 años o > 5 años desde menopausia.**

◆ mejoría significativa a 3 meses, comparado con placebo.

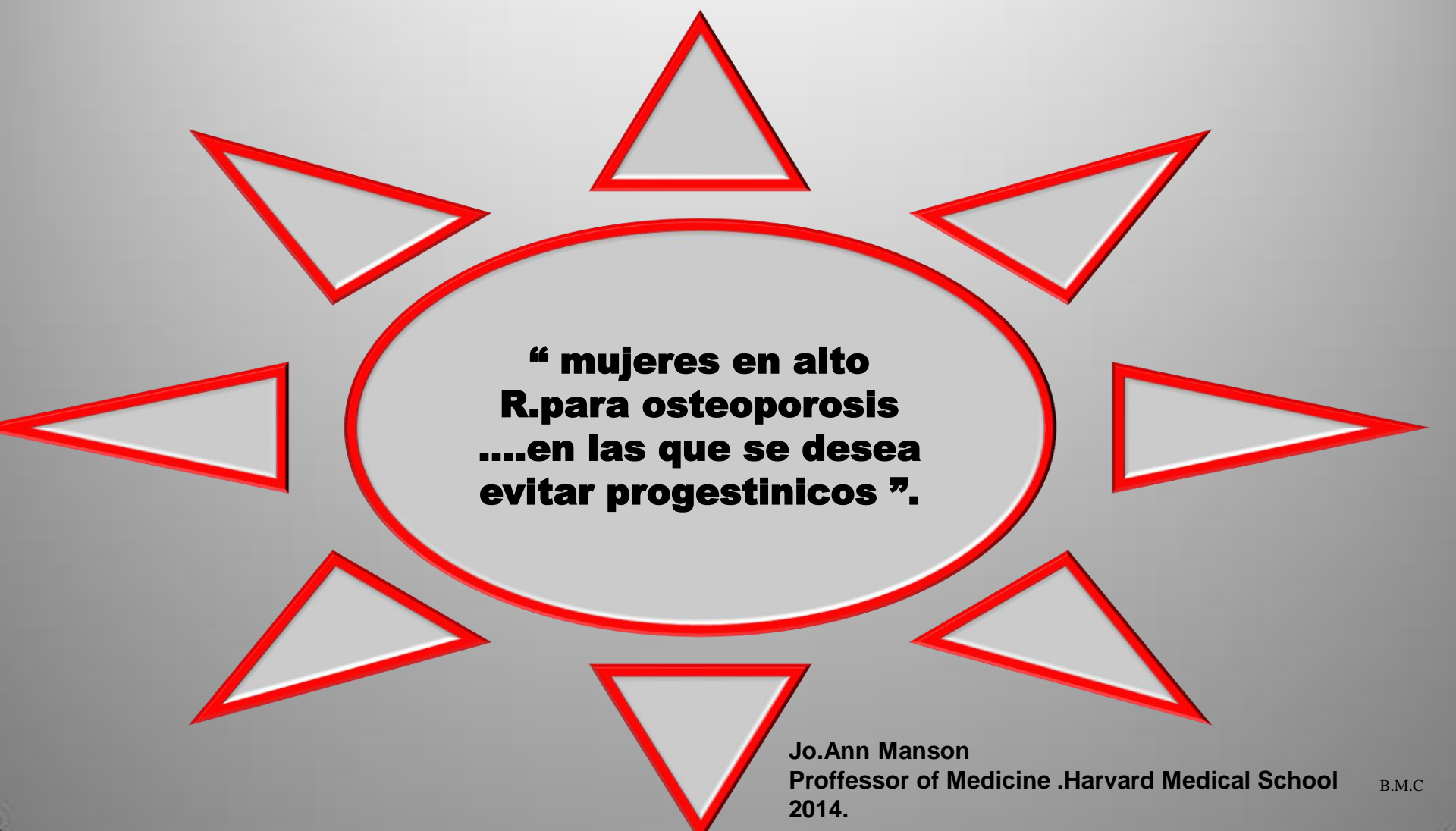
◆ **acción benéfica : calidad de vida, sueño, satisfacción con el tratamiento, amenorrea acumulativa y mastalgia.**

□ **No ↑ de R. de TEV, ACV ,o ECV.**

□ aunque no larga duración para descartar efecto cardiovascular adverso a largo plazo.

Evaluation of the efficacy and safety of bazedoxifene/conjugated estrogens for secondary outcomes including vasomotor symptoms in postmenopausal women by years since menopause in the Selective estrogens, **Menopause and Response to Therapy (SMART) trials.** J Womens Health (Larchmt). **2014; 23(1):18-28.**

Basedoxifeno + Estrógenos



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



Ospemifene:



Trial randomizado doble ciego

- 1242 pacientes postmenopausicas .
- 40-80 años.
- **Atrofia vulvo-vaginal.**
- **60 mg/day** o placebo.

Seguridad endometrial:

Bx. de endometrio.

Ultrasonido.

Ex.genital.

Hiperp.endometrial: < 1%.

No Ca. de endometrio.

aún no disponible en nuestro país.

Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program.

Menopause 2014 Jun 23.

Cuáles son los estrógenos actualmente recomendados para TH?...

- naturales: 17 β Estradiol y ECE.**

17β 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

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

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.



PROGESTÁGENOS



**Derivados de la TESTOSTERONA
1ª Generación**

**Derivados de la PROGESTERONA
2ª Gen. – 3ª Gen.**

**FARMACODINAMIA
FARMACOCINETICA**

Riesgo Tromboembólico ⊕

⊕ Acc sobre los carbohidratos ⊖

⊕ Peso ⊖

⊕ Efectos Androgénicos ⊖

**HABITOS
FUMAR
DOSIS E₂**

NUEVOS GESTAGENOS

Dienogest – Drospirenona

Trimegestona –A Nomegestrol .Nesterona.

Metabolitos: NORELGESTROMIN
ETONOGL
EL

TIBOLONA

Posicionamiento de la AEEM
(Asociación Española para el Estudio de la Menopausia)

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 cardio-vascular, 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

Sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation).

DIDROGESTERONA

CAMBIOS FAVORABLES DEL PERFIL LIPIDICO

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

CARBOHIDRATOS
La Insulinosensibilidad
fue mejorada

**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)



MODULADOR SELECTIVO DEL RECEPTOR DE PROGESTERONA (SPERMS)

EFFECTOS TEJIDO ESPECIFICO

Chwalisz K. Endoc. Rev. 2005; 26 Drunkman R. Endoc. Ginecol. 2007.
Congreso Mundial de Menopausia. MADRID 2008.

FUTURO



- **PROGESTAGENOS:**
- **EFFECTOS PROGESTACIONALES exclusivos.**
- **que se unan alta y selectivamente al R. de P.**
- **Menos efectos 2rios.fuera del Tejido Blanco.**

Hacia dónde vamos?...

***Era de la “precisión
terapéutica.”
Medicina
personalizada.***

***“GENÓMICA Y FÁRMACO-
GENÓMICA
INDIVIDUALES”.***



Polimorfismo genético.

- ***Se medicará según farmacogenética***, utilizando drogas que funcionen de acuerdo al polimorfismo genético de c/ paciente.
- ***Polimorfismo genético y R. de cáncer: hay muchos polimorfismos ya identificados para varios cánceres. (BCRA 1 y 2.)***
- ***R. para Cancer mamario con TH.***
polimorfismos de una familia de Receptores , que pueden aumentar o disminuir el R. (Marie – Genética Consortium. Int J Cancer 2010;126:2935-46).



Estudio MARIE : “Carcinoma mamario y factores de riesgo” .

(Hein R. Breast Cancer Res Treat 2013; 138:529-42.)

- Estudio de ***caso-control*** : 731 Ca. Mamarios invasores .
- ***Identifica locus susceptibles para cáncer de mama en usuarias de TH.***
(utilizando GWAS).



- **Asociación de polimorfismos genéticos con mortalidad en mujeres que reciben TH.** Ryan J, Plos 2012;7(3) e 34112.
- **Polimorfismos en los genes que controlan el metabolismo del estrógeno**, que puede afectar los **riesgos de trombosis**, especialmente en administración de TH oral.
- **Variaciones en el metabolismo hepático, citocromo P450 3 A51** (solo alelo frecuencia semejante al 10% , pero asociado a **30 veces más riesgo con estrógenos orales**) . (Canonico M. JCEM 2008) .
- **Polimorfismo de NFE2L2 (que afecta la **conjugación hepática**) 17,9 veces más riesgo con estrógenos orales.**
- **Polimorfismo estrógeno-receptor y humor:**
asociación entre variantes del Receptor alfa de Es y síntomas de depresión severa. (Ryan J, Ancelin ML. Drugs 2012;72:1725-38.
- **Metabolismo de los lípidos : **relación entre el genotipo para el Receptor estrogénico alfa y el HDL-colesterol.**** (Harrington DM, et al. N Engl J Med. 2002;346:967-74
- **El gen del receptor de la vit. D (VDR) : **asociación de los polimorfismos de VDR y el riesgo de fractura.**** (REVIEW: Vitamin D receptor gene and risk of fracture in postmenopausal women: a meta-analysis
H. Shen, J. Xie and H Lu. Menopause. Issue Highlights for August 2014 Volume 17, Number 4.)

“ TH constituye una las indicaciones más estudiadas en la historia médica ”...

- “...pocos tratamientos con la cantidad de información sobre el equilibrio de los Bs./ Rs. estudiados durante 6 -7 años de intervención.
- junto con el ***seguimiento prolongado después de la intervención...*** ”

Prof. Dra. Jo Ann Manson, investigadora principal de la Iniciativa de Salud de las Mujeres. (Facultad de Medicina de Harvard, Boston)

¿Son confiables los resultados del WHI?



Rama EP

The Women's Health Initiative estrogen plus progestin clinical trial: a study that does not allow establishing relevant clinical risks

Menopause. 2015 May 11. [Epub ahead of print]

Aedo S, Cavada G, Blümel JE, Chedraui P, Fica J, Barriga P, Brantes S, Irribarra C, Vallejo MS, Campodónico I.

El estudio clínico de estrógeno más progestina de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) es un estudio que no permite establecer riesgos clínicos relevantes.

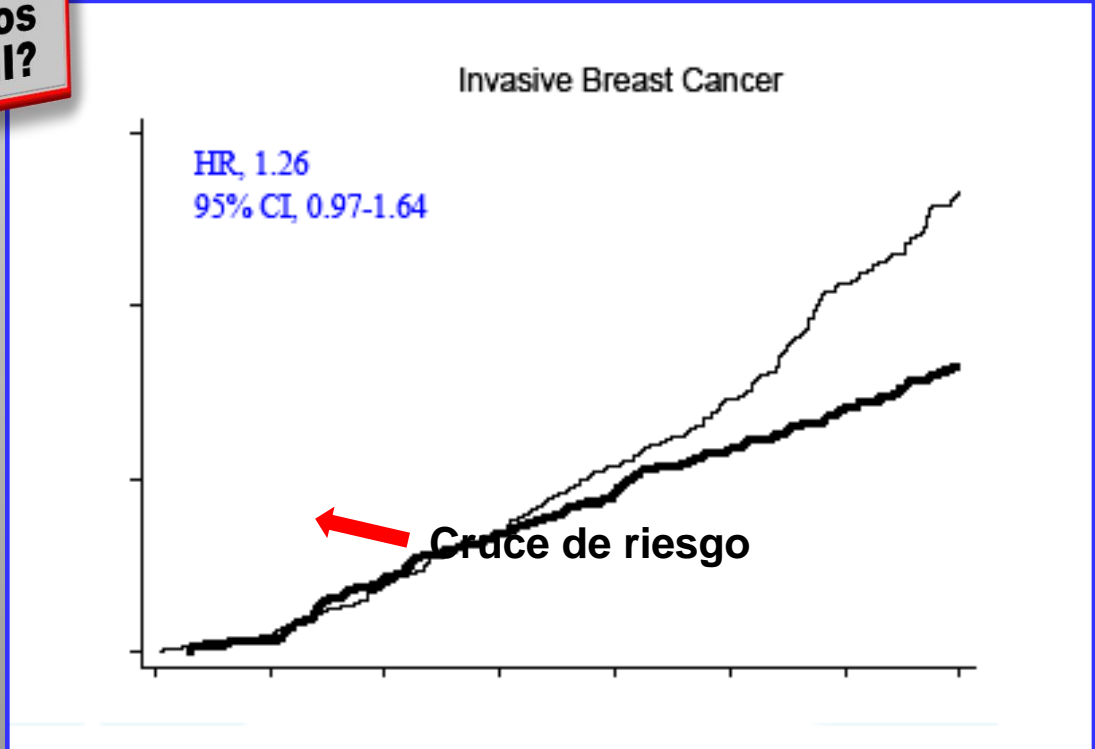
se evaluó si se había aplicado adecuadamente el modelo de los riesgos proporcionales de Cox en el WHI.



The Women's Health Initiative estrogen plus progestin clinical trial: a study that does not allow establishing relevant clinical risks

Resultados. No debió aplicarse el modelo de Cox ya que no cumple el supuesto de proporcionalidad

¿Son confiables los resultados del WHI?





CONCLUSIONES:

Las diferencias en los tiempos de aparición de los diferentes riesgos del estudio WHI entre las usuarias de ECE+AMP y las controles **“son demasiado pequeñas como para definir riesgos clínicos”**.

El estudio clínico de estrógeno más progestina de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) es un estudio que no permite establecer riesgos clínicos relevantes. Menopause. 2015 May 11. [Epub ahead of print]

Aedo S, Cavada G, Blümel JE, Chedraui P, Fica J, Barriga P, Brantes S, Irribarra C, Vallejo MS, Campodónico I.



“We, the physicians, who participated in a widely publicized study, known as the Women’s Health Initiative (WHI), deeply regret that our results were “so severely misinterpreted” by the media and also by a large segment of the medical profession.



Manoel Neves e Castro

Letter. Climacteric Dec.2004



North American Menopause Society (NAMS).

Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society.

Menopause. 2010;17:242-255

Endocrine Society.

Santen RJ et. al. Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement.

*J Clin Endocrinol Metab.*2010;95,S1:S1-S66

International Menopause Society (IMS).

Sturdee W et. al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health.

Climacteric 2011;14:302-320

European Menopause and Andropause Society (EMAS).

Tremollieres et al. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE.

Maturitas 69 (2011) 190-193



.... Climatérica post menopáusica tardia.







SEGUNDO CONGRESO LATINO DE ENDOCRINOLOGÍA GINECOLÓGICA

10/12 SEPTIEMBRE 2015 BUENOS AIRES ARGENTINA

**muchas gracias
por su atención!!!**