



**asociación argentina para  
el estudio del climaterio**

*Ciencia al Servicio de la Mujer Climatérica*

# Terapia Hormonal y Prevención de la ECV: Actualización. Nuevas investigaciones y resultados.

**Dra. Pamela Gutiérrez**

Médica del Servicio de Ginecología, Unidad Asistencial Dr César Milstein (Ex Hosp Francés)

Especialista en Endocrinología Ginecológica y de la Reproducción (Univ Favaloro)

Directora del Curso Superior Online de Actualización en Climaterio- AAPEC

Especialista Consultor en Climaterio - AAPEC

Postgrado en Investigación Clínica-Farmacológica IBYME, UBA y CONICET

Postgrado en Medicina Ayurveda- UBA Maimonides, Univesidad de Medicina Integrativa y Ayurveda, Bangalore,  
India

[pamelagutierrez2005@yahoo.com.ar](mailto:pamelagutierrez2005@yahoo.com.ar)

[www.medicinayurvedica.com](http://www.medicinayurvedica.com)

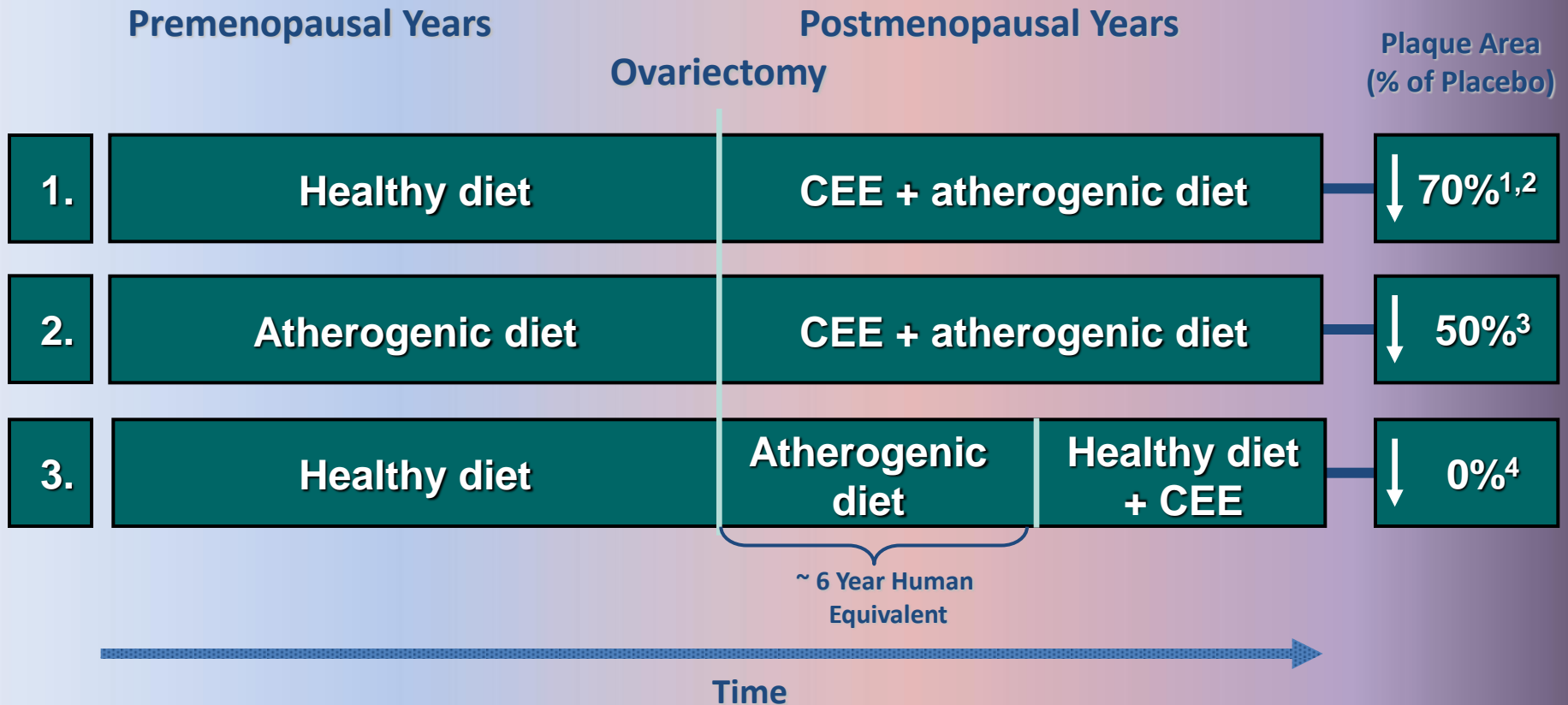


## Rol de la medicina personalizada para identificar las candidatas apropiadas para la TH

- Recientes hallazgos indican que hay caracteres biológicos o clínicos que pueden modificar la respuesta a la TH y que algunas ♀ son candidatas más apropiadas que otras.
- Las publicaciones sugieren la necesidad de personalizar la óptima dosis, la formulación y la vía de administración.
- ***Evidenciar :¿Cuáles son los efectos de la TH iniciada tempranamente sobre la enfermedad cardiovascular?***
- ***Evaluar si :¿Hay un grupo especial de pacientes a las cuales la TH puede aumentar o disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular?***
- ***Esclarecer ¿Cuáles son las diferencias entre los protocolos según la vía de administración de la TH en relación al sistema cardiovascular?***



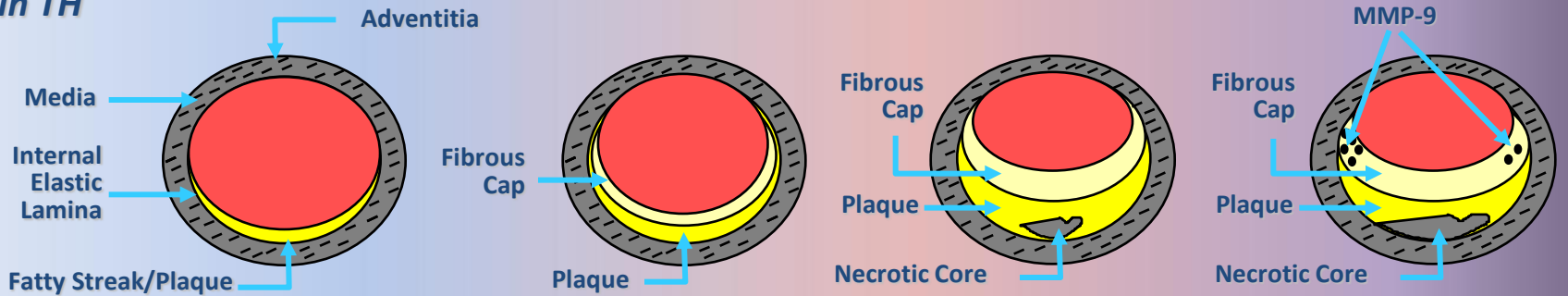
## Efecto de THE sobre la aterosclerosis coronaria en monas: Tiempo de iniciación



<sup>1</sup>Clarkson TB, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:721-6; <sup>2</sup>Adams MR, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:217-21; <sup>3</sup>Clarkson TB, et al. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:41-47; <sup>4</sup>Williams JK, et al. *Arterioscler Thromb Vas Biol.* 1995;15:827-36.

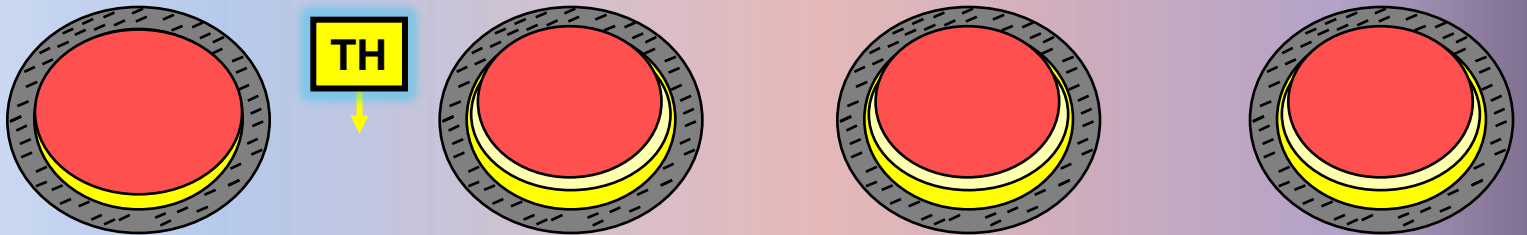
# Timing hypothesis for postmenopausal hormone therapy: its origin, current status, and future.

## Sin TH

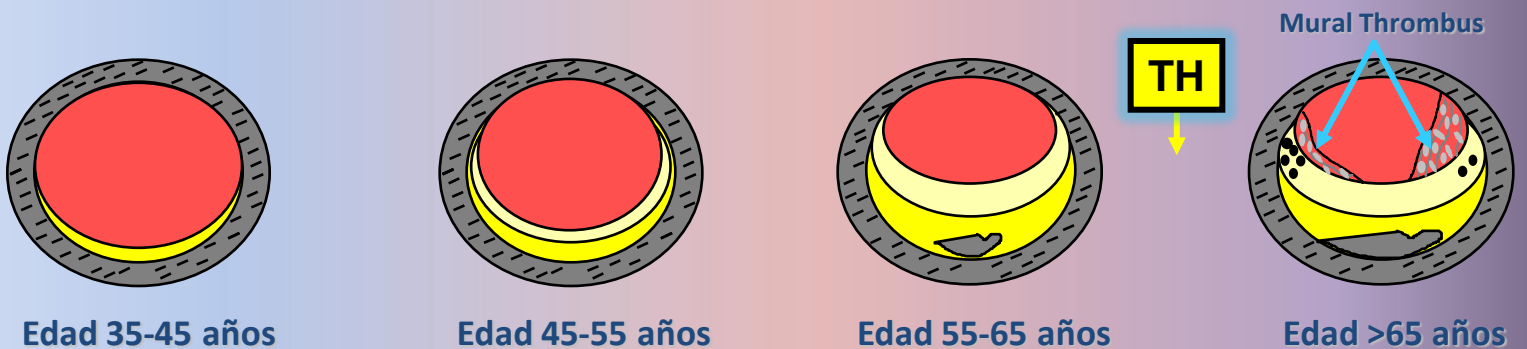


MMP = metaloproteasas de matriz

## TH Temprana y Continua

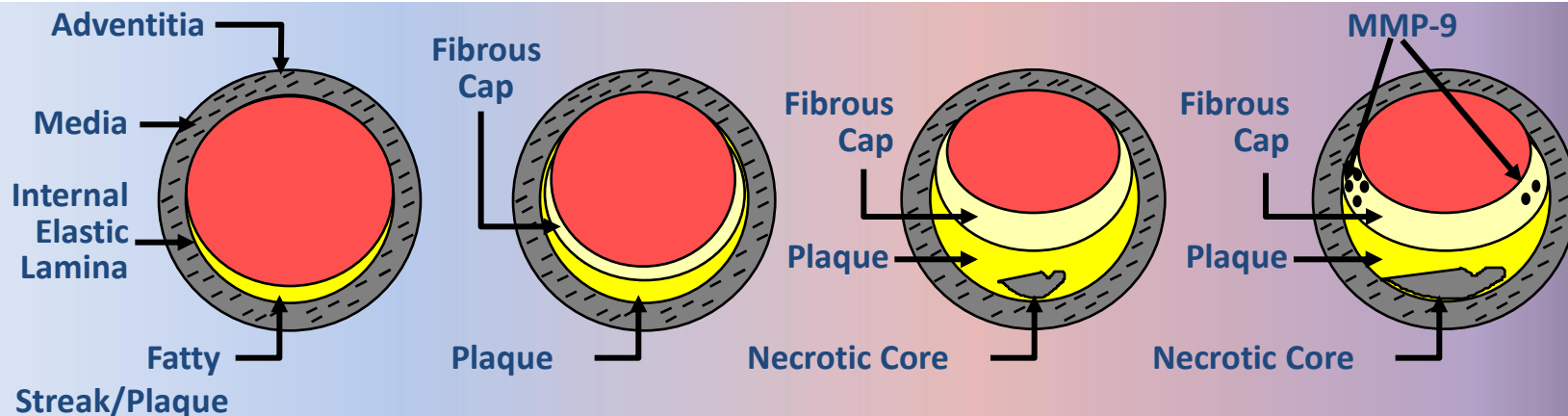


## TH Tardía





## Relación entre los años desde la Mp y presunción de progresión de aterosclerosis en el WHI trial



### Estudios observacionales (NHS)

			64%	
Años desde la Mp	<5	5 a <10	10 a <15	≥15
% de mujeres enroladas en el WHI	17%	19%	21%	43%

### WHI Trial

Características del WHI: media IMC = 28.5 %; hipertensión = 36%; fumadoras (pasadas+presentes) = 50%; incidencia previa de ECV = 7.7%



## Relation of Years Since Menopause to Presumed Progression of Atherosclerosis in the WHI trial

- Las mujeres enroladas en WHI RCT tienen un particular rango de edad : el 64% tenían más de 10 años de menopausia. .
- Además, más del 36% de las mujeres randomizadas tenían hipertension, 50% habían sido fumadoras y la mayoría eran obesas, todos los cuales son factores de riesgo para ECV. Por todo esto el WHI no es un estudio ideal para evaluar Prevención Primaria de ECV.
- Contrariamente, los estudios observacionales, el KEEPS y la primer rama del ELITE, reclutaron mujeres jóvenes, con un endotelio intacto y saludable, que puede responder favorablemente a la acción estrogénica.

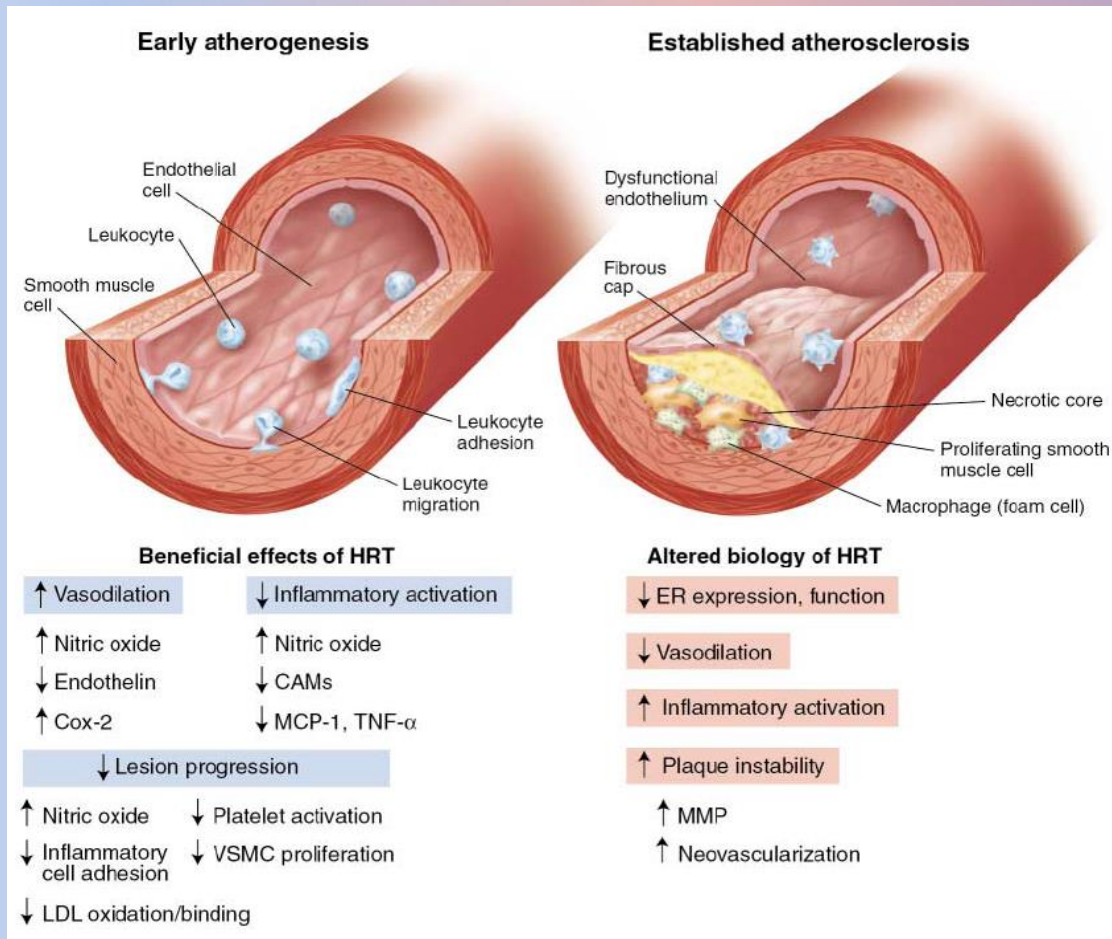
# Efecto de los E<sub>2</sub> sobre los vasos arteriales en Mp temprana vs tardía

Menopausia temprana

Vasodilatación

Factores inflamatorios

Progresión de la lesión



Menopausia tardía

Vasodilatación

Factores inflamatorios

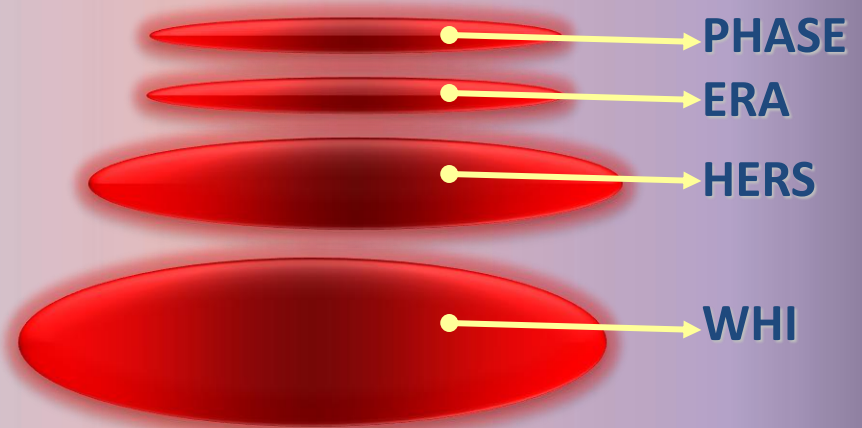
Inestabilidad de la placa



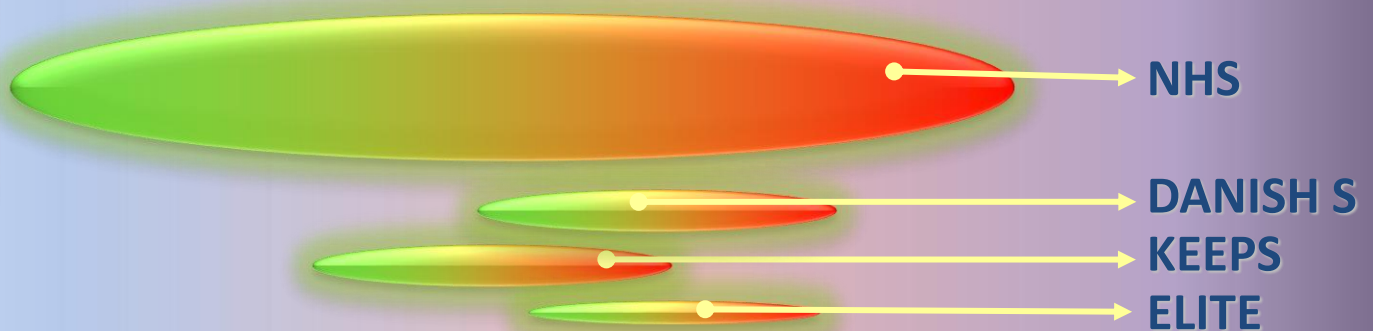


# Trabajos de investigación con TH

secondary prevention



primary prevention



30 40 50 yr 60 70 80



## EDITORIAL

### The complex interplay of vasomotor symptoms, hormone therapy and cardiovascular risk.

Although the principal findings from the HT clinical trials in the WHI did not show a beneficial effect of either estrogen alone or estrogen plus progestin for incident CHD events,

Los resultados de los análisis secundarios estratificados del WHI sugieren que los estrógenos sólo, pueden ser asociados a una disminución del riesgo para ECV en mujeres de 50 a 59 años.

This finding was supported by a lower risk of coronary artery calcium among women aged 50 to 59 years and who received estrogen alone during the WHI.



THE JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY & METABOLISM  
JULY 2010 • VOLUME 95 • SUPPLEMENT 1 • NUMBER 07

# Postmenopausal Hormone Therapy

An Endocrine Society Scientific Statement

**Scientific Statement No. 2 should be cited as follows:  
Santen RJ et al. 2010, Postmenopausal Hormone  
Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement.  
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism  
95, Supplement 1: S1-S66**





## Risks and Benefits

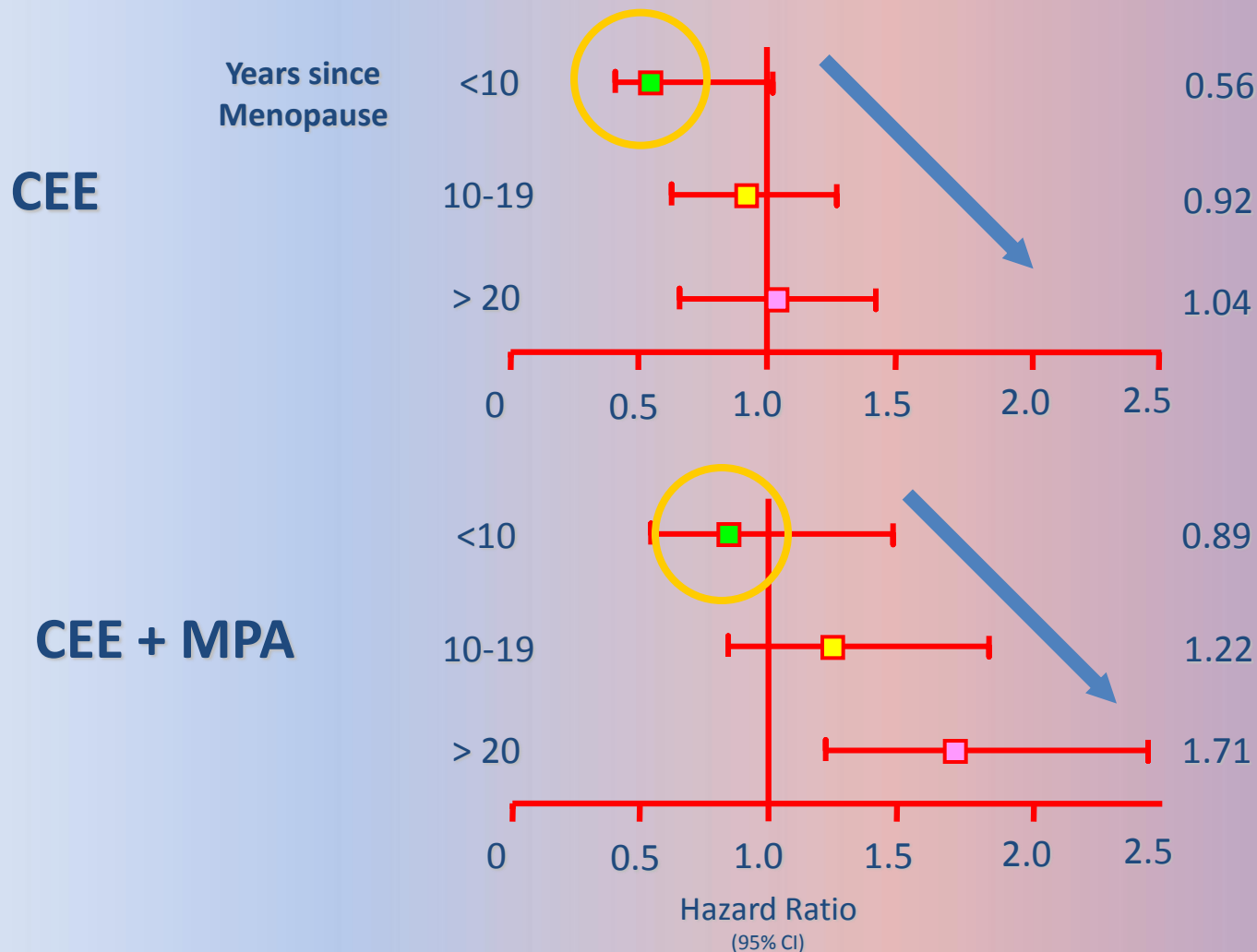
### Cardiovascular and metabolic

**TABLE 1.** RR (CI) for CHD events by age and time since menopause in the WHI studies (5)

	CEE	CEE/MPA
Age (yr)		
50–59	0.63 (CI 0.36–1.09)	1.29 (CI 0.79–2.12)
60–69	0.94 (CI 0.71–1.24)	1.03 (CI 0.74–1.43)
70–79	1.13 (CI 0.82–1.54)	1.48 (CI 1.04–2.11)
<i>P</i> value for trend	0.12	0.70
Time since menopause (yr)		
<10	0.48 (CI 0.20–1.17)	0.88 (CI 0.54–1.43)
10–19	0.96 (CI 0.64–1.44)	1.23 (CI 0.85–1.77)
≥20	1.12 (CI 0.86–1.46)	1.66 (CI 1.14–2.41)
<i>P</i> value for trend	0.15	0.05

## HRT: IS THERE A WINDOW OF OPPORTUNITY TO START?

Both arms of the WHI study showed a graded increase in coronary heart disease risk with age and years since menopause at the start of hormone use



In fact, for the young age group, less than 10 years in menopause, there was a non-significant increase in number of cardiac events, but there is a significant increase with more than 20 years of menopause

## Risks and Benefits

### Cardiovascular and metabolic

Taken together, these subgroup analyses support the hypothesis that timing of initiation can influence the effects of MHT with either beneficial or neutral effects in younger menopausal women.

These findings are also consistent with metaanalyses of the

En resumen, las ciencias básicas, los modelos animales y los estudios observacionales sostienen la hipótesis que la THM puede prevenir la aterosclerosis y reducir los eventos coronarios y el análisis de subgrupos sugieren que el leve beneficio o el incremento del riesgo observado en CHD en el WHI resulta de la utilización de la THM en mujeres ancianas o alejadas de la menopausia.

# Health Outcomes After Stopping Conjugated Equine Estrogens Among Postmenopausal Women With Prior Hysterectomy

## A Randomized Controlled Trial

*JAMA.* 2011; 305 (13): 1305-1314

Andrea Z. LaCroix, PhD

Rowan T. Chlebowski, MD, PhD

JoAnn E. Manson, MD, DrPH

Aaron K. Aragaki, MS

Karen C. Johnson, MD, MPH

**Context** The Women's Health Initiative Estrogen-Alone Trial was stopped early after a mean of 7.1 years of follow-up because of an increased risk of stroke and little likelihood of altering the balance of risk to benefit by the planned trial termination date. Postintervention health outcomes have not been reported.

**Objective** To examine health outcomes associated with randomization to treatment with conjugated equine estrogens (CEE) among women with prior hysterectomy.

Un grupo de investigadores del proyecto WHI, la mayoría epidemiólogos, han querido comprobar si los efectos de los estrógenos conjugados equinos (ECE), sin oposición gestagénica utilizados en el grupo de mujeres voluntarias con histerectomía previa, se mantenían una vez retirado el tratamiento. Para ello, vuelven a conseguir el consentimiento escrito de 7645 mujeres que habían recibido ECE o placebo y las siguen vigilando hasta agosto de 2009 (en total 75 meses), lo que supone un análisis total de 10.7 años de seguimiento.

clinical trial evaluating the effects of conjugated equine estrogens (CEE) on chronic disease incidence among postmenopausal women with prior hysterectomy. The trial intervention was stopped 1 year early after a mean of 7.1 years of follow-up because of an increased risk of stroke and little likelihood of altering the balance of risk to benefit by the planned termination date. Analyses of outcomes during the intervention period suggested that treatment effects differed by age; com-

and the risk of hip fracture did not differ significantly and was 0.36% vs 0.28%, respectively (HR, 1.27; 95% CI, 0.88-1.82). Over the entire follow-up, lower breast cancer incidence in the CEE group persisted and was 0.27% compared with 0.35% in the placebo group (HR, 0.77; 95% CI, 0.62-0.95). Health outcomes were more favorable for younger compared with older women for CHD ( $P = .05$  for interaction), total myocardial infarction ( $P = .007$  for interaction), colorectal cancer ( $P = .04$  for interaction), total mortality ( $P = .04$  for interaction), and global index of chronic diseases ( $P = .009$  for interaction).

**Conclusions** Among postmenopausal women with prior hysterectomy followed up for 10.7 years, CEE use for a median of 5.9 years was not associated with an increased or decreased risk of CHD, deep vein thrombosis, stroke, hip fracture, colorectal cancer, or total mortality. A decreased risk of breast cancer persisted.

**Trial Registration** [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) Identifier: NCT00000611

*JAMA.* 2011;305(13):1305-1314

[www.jama.com](http://www.jama.com)

## Age-Specific Comparisons

... HR, 1.04 [95% CI, 0.88-1.24]), and a slight increased risk of death among women in their 70s (2.02% [n=258] vs 1.83% [n=239], respectively; HR, 1.12 [95% CI, 0.94-1.33];  $P=.04$  for interaction). A similar pattern was observed by age for women randomized to CEE vs placebo for the global index of chronic diseases with a possible overall benefit among younger women (aged 50-59 years: 1.04% [n=184] vs 1.22% [n=217], respectively; HR, 0.85 [95% CI, 0.70-1.03]) and possible harm among the oldest women (aged 70-79 years: 4.04% [n=466] vs 3.56% [n=423], respectively; HR, 1.15 [95% CI, 1.01-1.32];  $P=.009$  for interaction).

Expressed as absolute rates per 10 000 women annualized over the average follow-up period of 10.7 years,

women aged 50 to 59 years who received CEE compared with women who received placebo had 12 fewer acute MIs, 13 fewer deaths, and 18 fewer adverse events in the global index of chronic diseases. In contrast, women aged 70 to 79 years who received CEE compared with women who received placebo had 16 excess MIs, 19 excess deaths, and 48 excess adverse events in the global index of chronic diseases.

## Sensitivity Analyses

The results were similar when using inverse-probability weighting to account for censoring due to those not providing consent for postintervention follow-up. The HR for breast cancer for the cumulative follow-up period became 0.81 (95% CI, 0.64-1.01). Age-stratified results were vir-

tually identical to those described herein with  $P$  values for interaction reflecting some loss of precision with the inverse-probability weights: CHD ( $P=.23$ ); total MI ( $P=.01$ ); colorectal cancer ( $P=.09$ ); death ( $P=.13$ ); and global index of chronic diseases ( $P=.02$ ). In each case, women in their 50s had more favorable HRs than older women (aged 70-79 years).

The results also were similar when women were censored 6 months after becoming nonadherent to study medication during the intervention period. Adherence-adjusted HRs for the overall follow-up period using inverse-probability weighting showed an increased risk of stroke with CEE use (HR, 1.50; 95% CI, 1.11-2.05) and a lower risk of breast cancer (HR, 0.68; 95% CI, 0.49-0.95). No significant age

**Figure 4.** Cumulative Incidence of Colorectal Cancer, Hip Fracture, Death, and Global Index of Chronic Diseases

Colorectal cancer

Hip fracture

De gran interés son los resultados segmentados por edad. Se ha dividido la cohorte en tres grupos etarios: 50 a 59 años, 60 a 69 y de 70 a 79 años, y se resalta que para las más jóvenes, la toma de ECE es mucho más favorable que para las mayores. En ellas, haberlo recibido les confiere, respecto a las que tomaron placebo, padecer menos ECV e IAM, menos cánceres de mama, menos mortalidad y menos eventos en el índice global de enfermedades crónicas. Estos datos, trasladados a números absolutos, nos dicen que de cada 10.000 mujeres menores de 60 años que reciban ECE, se espera que haya 12 infartos menos, 13 muertes menos y 18 eventos menos en su índice global.

No. at risk	5310	5186	5056	4916	4345	3708	1744	4794	3715	3531
CEE	5310	5186	5056	4916	4345	3708	1744	4794	3715	3531
Placebo	5429	5305	5167	5018	4420	3809	1848	4877	3790	3593

No. at risk	5310	5071	4846	4577	3950	3297	1505	4352	3342	3081
CEE	5310	5071	4846	4577	3950	3297	1505	4352	3342	3081
Placebo	5429	5191	4931	4662	3996	3356	1599	4432	3385	3129

Vertical dotted lines represent quintiles of duration of intended intervention and follow-up in the study population (elapsed time from randomization until the end of the intervention on February 29, 2004). CEE indicates conjugated equine estrogens.

<sup>a</sup>Includes events from randomization to August 14, 2009.  
<sup>b</sup>Includes events from March 1, 2004, to August 14, 2009.



## The timing hypothesis for coronary heart disease prevention with HT: past, present and future in perspective

H. N. Hodis, P. Collins et al. Climacteric June 2012

- La prescripción temprana vs la tardía condiciona el efecto beneficioso de la TH
- Priorizan, que para maximizar los efectos beneficiosos de la THR sobre la ECV, minimizando los riesgos, la “ventana de oportunidad”, ocurre cuando se inicia antes de los 60 años y/o con menos de 10 años de Mp y continúa por 6 años o más





## Estudios randomizados recientes (RCT) en prevención primaria:

**Kronos Early Estrogen Prevention Study  
(KEEPS)**

**Early vs Late Intervention Trial with Estradiol  
(ELITE)**

# Estudios randomizados recientes (RCT) en prevención primaria:

## **Kronos Early Estrogen Protection Study (KEEPS)**

**Mitchell Harman**

**Frederick Naftolin**

### Pacientes:

-Mujeres postmenopáusicas recientes. Ausencia de menstruación de por lo menos 6 y no más de 36 mes.

### Tratamiento:

-Baja dosis ECE (0.45 mg/d).  
E2 TD 50 ug/d.  
Progesterona oral micro. 200 x 12d.

### End Point medido:

-Cambios en el espesor medio de la intima, en carótida interna

S. Mitchell Harman, NAMS Annual Meeting , 2012

## **Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)**

**Howard Hodis**

### Pacientes:

Comparación entre

-Mujeres < 6 años de menopausia vs  
-Mujeres > 10 años de menopausia

### Tratamiento:

-Estradiol oral micronizado(1 mg/d)  
Progesterona Intravaginal gel 4%x10d.

### End Point medido:

-Cambios en el espesor medio de la intima en carótida

Howard Hodis, NAMS Annual Meeting , 2013



## Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)

### ¿Cuál es el problema ?

- La principal causa de muerte entre las mujeres de los países desarrollados, continúa siendo la ECV.
- TH puede (o no) proteger sustancialmente contra la ECV.
- Que el riesgo/beneficio de la TH a largo plazo sea positivo o negativo depende de los efectos de ésta sobre la ECV.



# Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)

- **Hipótesis** - Existe una “ventana de oportunidad” en la menopausia temprana para que el tratamiento hormonal tenga un efecto cardioprotector.
- **Propósito**
  - Determinar los efectos del reemplazo E+P iniciados en mujeres menopáusicas recientes, en la progresión aterosclerótica.
  - Comparar los efectos de ECE oral y E<sub>2</sub> transdérmico con placebo en los factores de riesgo para ECV y TEV.
  - Evaluar la seguridad de la progesterona micronizada.
- **Diseño del estudio** - RCT en 8 centros, 4 años E + P vs. placebo en 727 mujeres . Edad prom. 52 años.

# Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)

## Hallazgos

- En los grupos tratados, ni la VO ni la TD, afectaron la TA, en contraste con las altas dosis de ECE utilizadas en el WHI.
- La VO se asoció con  $\uparrow$  HDL y  $\downarrow$  LDL, pero con incremento de TG. La TD fue neutral en estos biomarcadores
- La TD mejora la sensibilidad a la insulina ( $\downarrow$ IR) calculada por el HOMA-IR.
- Durante los 48 meses de THM vs Placebo, **NO hubo efectos sobre la progresión de la arterioesclerosis** evaluada por USG carotidea, y una tendencia a  $\downarrow$  acumulación de calcio coronario evaluado por TAC.
- Se concluyó que las THM y las dosis empleadas en esta población de mujeres sanas y con menopausia reciente, **no reducen ni aceleran la progresión de la AT** evaluada por imágenes.

# Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS)

## Hallazgos

- Este estudio ha demostrado efectos favorables de la THM en mujeres menopáusicas recientes.
- Se resalta la necesidad de individualizar la toma de decisión de las THM, dado que la VO y la TD tienen efectos diferentes y las diferentes mujeres tienen distintos perfiles sintomáticos y prioridades de tratamiento.
- Los Highlights del KEEPS indican la necesidad de individualizar los tratamientos buscando utilizar las THM en la “ventana de oportunidad”.



# Early vs Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)

Sponsor: University of Southern California

Collaborator: National Institute on Aging (NIA)

Enrollment: 643 ♀

Study Start Date: July 2004

Estimated Study Completion Date: July 2013

Principal Investigator: Howard N. Hodis, MD

University of Southern California,  
Atherosclerosis Research Unit, Division  
of Cardiovascular Medicine,  
Department of Medicine

<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00114517>



# Early vs Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)

## Criterios de Inclusión y Diseño

- ♀ < 6 ó >10 años desde su menopausia.
- Estradiol sérico  $\leq 25$  pg/ml
- Amenorrea > 6 meses
- Se utiliza estradiol oral (1 mg/día) o placebo con gel de progesterona vaginal al 4% o placebo por 10 días/mes
- Se evalúa el grosor de la íntima/media carotídea y la calcificación coronaria
- **Propósito Primario: Prevención**
  - Corroborar la hipótesis del **momento** para iniciar la TH para lograr una acción preventiva sobre la enfermedad CV





## Early vs Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE)

La 1ra hipótesis a testear es si el  $17\beta$ -estradiol puede reducir la progresión de la aterosclerosis cuando es iniciado en la post Mj inmediata con el endotelio sano versus la iniciación tardía cuando el endotelio es insensible a la respuesta.

Por USG se miden los cambios en el grosor de la carótida y por TAC se valora el CACor. y las lesiones arteriales.



# 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

# ELITE

- ELITE es el único y adecuado RCT específicamente diseñado para testear la hipótesis del “**tiempo de iniciación**” de la THM en relación a la progresión de la aterosclerosis y los cambios cognitivos en la post MP.
- Es un estudio doble-ciego, placebo-controlado en el que las mujeres fueron randomizadas de acuerdo al tiempo desde su menopausia previo a su ingreso . (<6 years, n=271 or  $\geq 10$  years, n=370)
- Los primeros resultados en aterosclerosis fueron la progresión del grosor de la intima-media carotidea luego de 5-6 años del uso de 1mg/día de  $17\beta$ -estradiol oral, con o sin progesterona 4% gel vaginal versus placebo.

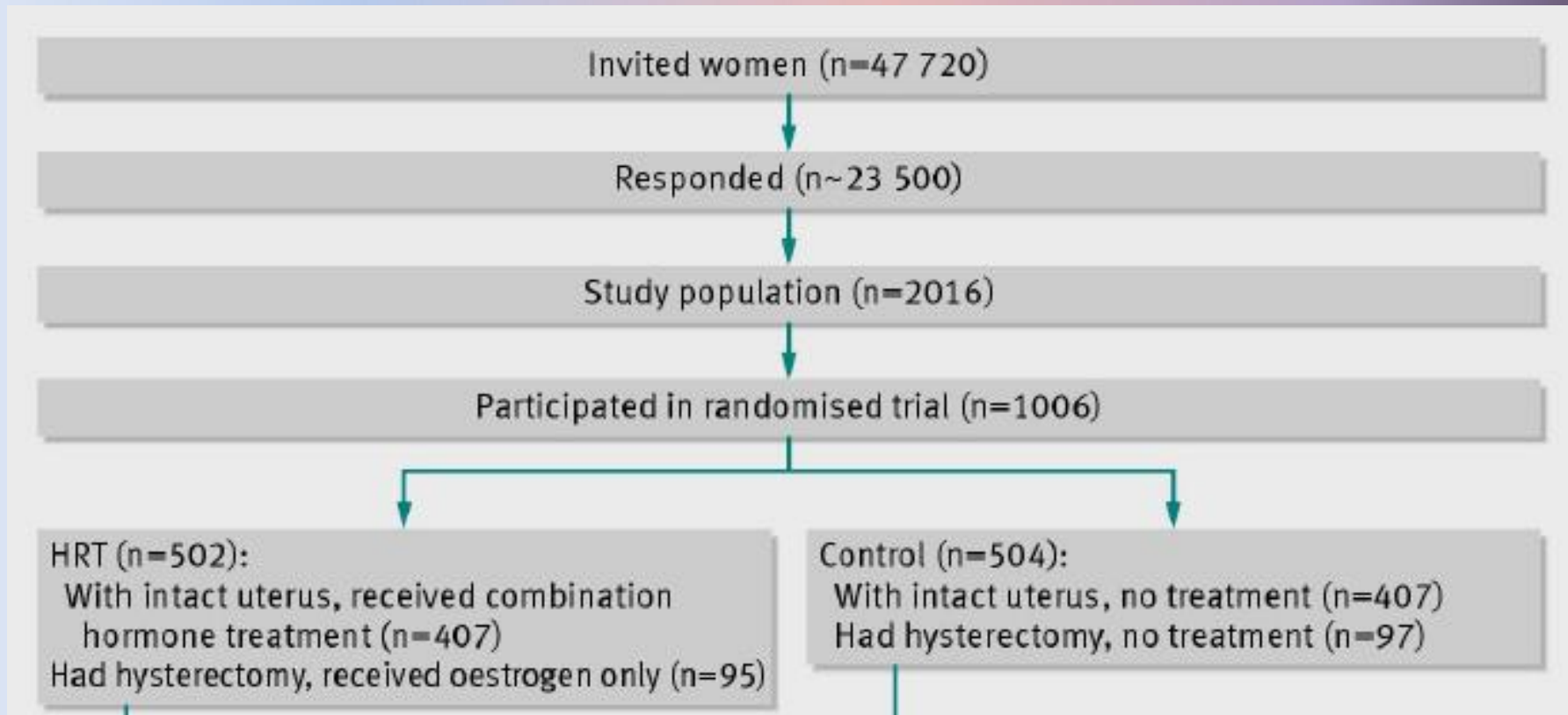
# ELITE

## Hallazgos

- La THM NO incrementa el riesgo CV en mujeres sanas y menopausicas recientes.
- La “hipotesis del tiempo “ (Window of opportunity): El estudio ELITE corrobora evidencias que multiples beneficios pueden ser obtenidos cuando la THM se utiliza cerca del comienzo de la Mp.
- El uso de la THM debe ser individualizado basado en el riesgo/beneficio para cada mujer y en sus características clínicas



## Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently menopausal women: randomised trial.



Estudio RCT, de 1006 mujeres 45-58 años, MP recientes .

Grupo 1: (Trisequens): 2/1 mg 17 $\beta$ estradiol + 1 mg norestisterona (10 días)

Grupo 2: (Estrofem) 2 mg estradiol/día (histerectomizadas).

Grupo 3: control



## Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently menopausal women: randomised trial.

### Conclusiones

- Es el primer RCT de mujeres sanas tratadas en la postMp inmediata con 17  $\beta$  estradiol y NEA y el único con 10 años de tratamiento randomizado.
- Adicionalmente las mujeres fueron seguidas otros 6 años, luego de discontinuado el tratamiento.
- Los hallazgos sugieren que la iniciación de la THR en la postMp temprana reduce el riesgo del “*endpoint*” combinado de mortalidad, infarto de miocardio o falla cardiaca.
- La iniciación temprana y prolongada de THR no incrementa el riesgo de Ca de mama o stroke.



## IMS comments on BMJ paper on HRT and menopause

El estudio danés es el único RCT a largo plazo que incluyó mujeres cercanas a la menopausia para comenzar la THR. Provee evidencias de que los beneficios en prevención superan a los riesgos. Confirma los datos acumulados en los últimos 50 años de que la THR reduce la ECV y la mortalidad cuando es indicada en mujeres en la post-MP inmediata.

Este estudio proporciona más evidencia para contradecir el concepto de que es preferible “dosis más baja y durante el menor período de tiempo”. Este postulado que nunca tuvo ninguna base científica puede impedir a las mujeres obtener los beneficios asociados al uso a largo plazo de la THR: la reducción de las enfermedades cardiovasculares, de las fracturas óseas y la mortalidad total.

*Professor Howard Hodis (University of Southern California, Los Angeles)*

Este trabajo de 16 años de seguimiento no ha tenido eventos adversos significativos. Es una evidencia de que la THR indicada en mujeres alrededor de la menopausia y a largo plazo produce beneficios consistentes como otros estudios habían demostrado. La importancia de este estudio es su larga duración, el comienzo temprano y la individualización terapéutica.

*Dr John Stevenson (Royal Brompton Hospital, London)*



**Salud Cardiovascular  
en la Menopausia:  
¿Cuándo comenzar la TH ?**

**Conclusiones**





## Position statement

# 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; M. Rees

The following Consensus Statement is endorsed by The American Society for Reproductive Medicine, The Asia Pacific Menopause Federation, The Endocrine Society, The European Menopause and Andropause Society, The International Menopause Society, The International Osteoporosis Foundation and The North American Menopause Society

Los estudios RCT, observacionales y los metaanálisis evidencian que los estrógenos utilizados como THM pueden disminuir la ECV y las causas de mortalidad en ♀ < 60 años y con menos de 10 años de Mp.

Los datos de Estrógenos + Progestágenos en esta población muestra una tendencia similar pero en algunos RCT no hallaron significativo ↑ o ↓ de la ECV.



**2015 ANNUAL MEETING**  
September 30–October 3 • Caesars Palace



## Cardiovascular disease and Postmenopausal hormone therapy

Tomi Mikkola, MD

Helsinki University Central Hospital Department of Obstetrics and  
Gynecology  
Helsinki, Finland

### Risk of Cardiac Death and the use of postmenopausal HT

- Estradiol based HT is associated with reduced CVD mortality risk in our nationwide study
- Estradiol-based HTs are accompanied with larger CVD mortality risk reductions, the earlier the therapy is initiated
- The various progestins as complements to estradiol do not modify this “timing effect”



**2015 ANNUAL MEETING**  
September 30–October 3 • Caesars Palace



## Cardiovascular disease and Postmenopausal hormone therapy

Tomi Mikkola, MD

Helsinki University Central Hospital Department of Obstetrics and  
Gynecology  
Helsinki, Finland

### Risk of Cardiac Death and the use of postmenopausal HT

During the first year after HT discontinuation cardiovascular mortality risk is increased –particularly in women <60 years of age

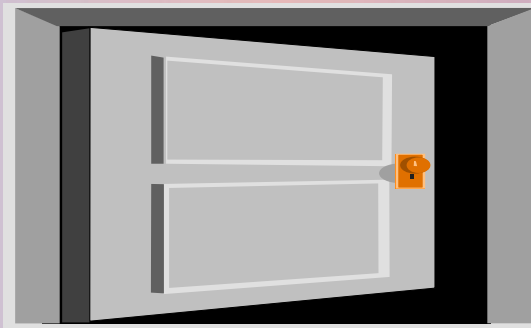
- Our findings question the cardiovascular safety of annual pause/discontinuation practice to evaluate whether a woman could manage without HT

# VENTANA DE OPORTUNIDAD:

Momento adecuado para la

Iniciación de la TH...

*Tipos, Dosis y Vías de E2 &Pg*



# Menopausia, THM y ECV



Mp temprana



Mp tardía



GENETICA

EPIGENETICA  
FACTORES DE  
RIESGO CV

CAMBIOS  
HORMONALES

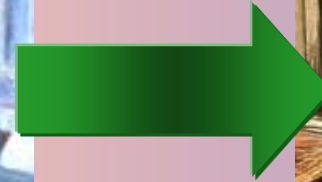
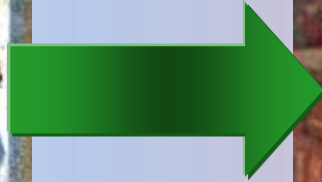
THM

- ↑ ACTIVIDAD
- ↓ PESO CORPORAL
- ↑ SENSIB. INSULINA
- ↓ COLESTEROL
- ↓ PRESIÓN ARTERIAL
- ↓ INFLAMACIÓN

THM

- ↑ DISFUNCIÓN ENDOTELIAL
- ↑ PROGRESIÓN DE LA ATEROSCLEROSIS
- ↑ INESTABILIDAD DE LA PLACA
- ↑ TROMBOSIS

# Protección Cardiovascular en Mujeres

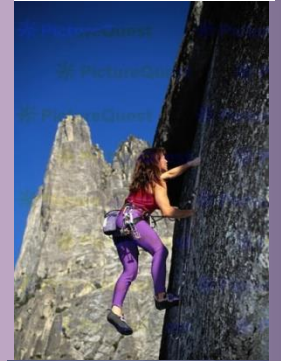


- En la transición menopáusica se incrementa el riesgo de ECV.
- Los cambios hormonales determinan una mayor vulnerabilidad en el sistema cardiovascular.
- El ginecólogo es el médico de atención primaria de la mujer para:
  - Identificar los factores de riesgo de ECV
  - Educar a las mujeres en lograr un envejecimiento saludable
  - Tratar o derivar las ECV emergentes
- La THM no es peligrosa para el sistema CV, por el contrario, si es dada a la mujer adecuada y en el momento adecuado, puede reducir el riesgo de ECV.

# IMPORTANCIA DEL MOMENTO DE INICIAR LA THM

## CONSIDERACIONES FINALES

- La prescripción temprana vs la tardía condiciona el efecto beneficioso de la THM.
- “ventana de oportunidad”: cuando se inicia la THM antes de los 60 años y/o con menos de 10 años de Mp y continúa por 6 años o más. Maximiza los efectos beneficiosos de la THM sobre la ECV, minimizando los riesgos.
- La THM no es peligrosa para el sistema CV, por el contrario, si es dada a la mujer adecuada y en el momento adecuado, puede reducir el riesgo de ECV.





asociación argentina para  
el estudio del climaterio

Ciencia al servicio de la mujer climatérica.

Miembro de IMS, CAMS y FLASCYM - Fundada el 15 de Octubre de 1987



La Comisión Directiva de la Asociación Argentina  
para el Estudio del Climaterio (AAPEC) lo invita a  
visitar su *renovada página web* en

[www.aapec.org](http://www.aapec.org)

Nuestro objetivo es mantener una comunicación  
más fluida con Profesionales, Socios  
y la Comunidad

*Acercate, te esperamos AAPEC también es tuya!!!*







**asociación argentina para  
el estudio del climaterio**

*Ciencia al Servicio de la Mujer Climatérica*



**IMS**

Presidente: Prof. Dra. Blanca Campostrini

Vicepresidente: Prof. Dr. Manuel Nölting

**ESCUELA ARGENTINA DE CLIMATERIO**

Directora: Dra. Débora Yankelevich



**“CURSO SUPERIOR ONLINE DE  
ACTUALIZACIÓN EN CLIMATERIO 2015”**

## **Curso Superior Online de Actualización en Climaterio: Promoviendo la Salud Integral en la Mujer de Mediana Edad. “Estar bien después de los 40”**

**Directora: Dra. Pamela Gutiérrez**

**Coordinadores Docentes: Dr. Sergio Strier Dra. Bárbara Seybold**

**Secretarias Docentes: Dra. Valeria Freijedo Dra Lorena Bozza**

**Abierta la Inscripción por Módulos Individuales**

JUNIO MÓDULO 3: Terapéutica hormonal y no hormonal  
JULIO MÓDULO 4: Climaterio y sistema nervioso. Salud mental  
AGOSTO MÓDULO 5: Osteoporosis. Salud ósea  
SEPTIEMBRE MÓDULO 6: Oncología y Climaterio  
OCTUBRE MÓDULO 7: Sexualidad. Uroginecología.  
NOVIEMBRE MÓDULO 8: Calidad de Vida en el Climaterio  
DICIEMBRE: EXAMEN FINAL

#### **INFORMES E INSCRIPCIÓN:**

Secretaría de AAPEC de lunes a viernes de 9:30 a 14.30hs Tel(011) 4371-3169 Fax 4372-7601

Paraná 580 P1º Dto. C. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Email: [escuelaclimaterio@aapec.org](mailto:escuelaclimaterio@aapec.org) [info@aapec.org](mailto:info@aapec.org) Web: [www.aapec.org](http://www.aapec.org)

**OTORGA CRÉDITOS para la Certificación en Climaterio.**

**AUSPICIADO POR IMS - FLASCYM**

**Muchas gracias por su atención**



**asociación argentina para  
el estudio del climaterio**  
**Ciencia al servicio de la mujer climatérica.**

Miembro de IMS, CAMS y FLASCYM - Fundada el 15 de Octubre de 1987



## **Dra. Pamela Gutiérrez**

Especialista en Ginecología y Endocrinología Ginecológica  
Médica del Servicio de Ginecología y Mastología Hospital C. Milstein (Ex Hosp Francés)  
Directora del Curso Superior Online de Actualización en Climaterio- AAPEC  
Especialista Consultor en Climaterio - AAPEC  
Postgrado en Investigación Clínica-Farmacológica IBYME, UBA y CONICET  
Postgrado Universitario en Medicina Ayurveda

[pamelagutierrez2005@yahoo.com.ar](mailto:pamelagutierrez2005@yahoo.com.ar)

[www.medicinayurvedica.com](http://www.medicinayurvedica.com)