

# **CONSENSO DE GINECOLOGÍA SOGIBA 2018**

## **CONSENSO de CLIMATERIO**

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

**Coordinador:** Dra. Claudia Rey

**Secretario:** Dra. Malena Cavanna

**Expertos:**

Prof. Dra. Blanca Campostrini

Dra. Rita Caro

Dra. María Susana Moggia

Dra. María Alejandra Belardo

Dra. Sandra Shayo

**Objetivos:** El objetivo del presente consenso es brindar una guía actualizada y práctica para el manejo y tratamiento de la mujer climatérica, basada en la experiencia y la medicina basada en la evidencia.

**Puntos a tratar:**

**Climaterio:** concepto, definiciones, sus etapas.

Climaterio Sintomático: Síntomas vasomotores, urogenitales. Síntomas psicológicos y estado de ánimo. Sexualidad.

**Individualización de la THM:** Indicaciones. Contraindicaciones. Opciones terapéuticas. Beneficios y riesgos de la THM.

**Climaterio sintomático, rol de THM en el 2018:** selección de la hormona, dosis, vías y tiempo de administración.

**Manejo de la mujer climatérica sintomática, fuera de la ventana de oportunidad.**

**Osteoporosis Postmenopáusica:** Estrategias de Prevención. Rol de la THM en la prevención y tratamiento de fracturas.

**Estado de ánimo y Cognición.**

**Enfermedad Cardiovascular:** Estrategias de Prevención. Rol de la THM en la prevención.

### **Climaterio: concepto, definiciones, sus etapas.**

**Climaterio Sintomático: Síntomas vasomotores, urogenitales. Síntomas psicológicos y estado de ánimo. Sexualidad.**

#### **INTRODUCCIÓN**

El Climaterio es una etapa muy importante en la vida de las mujeres, comprende un período de tiempo incluyendo la etapa que precede y sigue a la menopausia (fecha de la última menstruación), como consecuencia de la declinación o cese de la función ovárica. Esta etapa no solo conlleva cambios que se expresan como síntomas somáticos sino también compromete la esfera psíquica y social.

Actualmente, la expectativa de vida de las mujeres en la mayoría de los países es alrededor de los 80 años (1), es decir 30 años promedio luego de la menopausia, y esta tendencia cada vez se pronuncia más, es decir la mujer tiende a vivir más años.

El Climaterio puede acompañarse de la presencia del síndrome climatérico que incluye síntomas que pueden interferir con la calidad de vida de las mujeres, incluyendo el aspecto social, sexual, afectivo o laboral, es decir, prácticamente puede afectar transversalmente todos los órdenes de la vida.

A continuación, describiremos los síntomas más prevalentes que pueden afectar a una mujer que transita su Climaterio.

#### **DEFINICIONES**

El Climaterio abarca varias subetapas que nos permite ubicar a la mujer en el momento preciso que atraviesa al momento de la consulta, favoreciendo su correcto abordaje.

La transición a la menopausia es un período de tiempo que antecede a la menopausia y que puede durar hasta 4 años. El inicio de las irregularidades menstruales, generalmente acompañado de síntomas vasomotores (SVM), síndrome genitourinario de la menopausia (SGM), así como trastornos del sueño y del humor en los últimos años de la vida reproductiva, ha sido considerado como el inicio del comienzo a la transición a la menopausia (2). Se caracteriza por:

- Disminución de la actividad ovárica, con agotamiento folicular, disminución de los niveles de inhibina B, incremento de la hormona foliculoestimulante (FSH) y disminución del estradiol
- Sintomatología relacionada a la carencia estrogénica, influenciada asimismo por factores socioculturales y personales
- Disminución de la masa ósea
- Incremento del riesgo cardiovascular

El diagnóstico de menopausia es retrospectivo: luego de 12 meses de amenorrea, desde el último período menstrual, sin ninguna otra causa patológica o fisiológica. La edad promedio en la población caucásica es a los 51 años, con variaciones étnicas. Puede ocurrir de forma

espontánea o secundaria a alguna intervención médica (cirugía, quimioterapia o radioterapia) (2). Actualmente el “Gold Standard” para evidenciar el estadio en el que se encuentra una mujer está dado por el “Grupo de Trabajo de los Estadios del Envejecimiento Reproductivo+10” (Stages of Reproductive Aging Workshop) conocido como STRAW+10 (3).

En 2001 el “Grupo de Trabajo de los Estadios del Envejecimiento Reproductivo+10” (Stages of Reproductive Aging Workshop) propuso unificar la nomenclatura y creó un sistema de etapas para el envejecimiento ovárico, incluyendo como criterios principales el ciclo menstrual y valores hormonales que permitan definir cada etapa clínica. Luego de 10 años, en un nuevo workshop, STRAW+10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging, se sometieron a una nueva evaluación los criterios clínicos y bioquímicos (3).

El STRAW+10 fue patrocinado por el Instituto Nacional de Envejecimiento, la Oficina de Investigación de la Salud de la Mujer, Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS), la Sociedad Norteamericana de Medicina Reproductiva (ASRM), Sociedad Internacional de Menopausia (IMS), y la Sociedad Americana de Endocrinología.

### **Etapas del STRAW+10 (3)**

**Etapas -3:** “Reproductiva tardía”: se considera el momento en el que disminuye la tasa de fertilidad y la mujer empieza a notar cambios en su ciclo menstrual. Se divide en dos subetapas:

- -3b: caracterizado por ciclos regulares y estradiol y FSH normales, niveles de hormona antimülleriana (HAM) que comienzan a descender acompañado por la disminución en el número de folículos antrales.
- -3a: donde aparece el típico acortamiento de los ciclos, evidenciándose sangrado menstrual frecuente.

**Etapas -2:** “Transición temprana”: se caracteriza por la variabilidad en la duración del sangrado menstrual entre ciclo y ciclo. Desde el punto de vista hormonal la FSH va aumentando y la HAM disminuyendo, lo mismo que el conteo de los folículos antrales. Determina el inicio de la “perimenopausia”.

**Etapas -1:** “Transición tardía”: Caracterizada por ausencia del sangrado menstrual durante más de 60 días; variabilidad en la duración del sangrado entre ciclo y ciclo, fluctuaciones hormonales y anovulación en forma frecuente. Generalmente se observa disminución de HAM y un incremento en los niveles de FSH  $\geq$  de 25 UI/L. Dura aproximadamente entre 1 y 3 años. Es posible que se acompañe de SVM.

**Etapas +1:** Postmenopausia temprana: dura entre 5 y 8 años. Los niveles de FSH continúan aumentando y los de estradiol disminuyendo hasta aproximadamente 2 años luego del último sangrado menstrual. Este período se subdivide en 3 etapas:

- +1a: marca el fin de un período de 12 meses luego de la FUM, así como el fin de la “perimenopausia”
  - +1b: rápido aumento de la FSH
- Los estadios +1a y +1b juntos duran aproximadamente 2 años. Es el período de tiempo donde habitualmente aparecen los SVM
- +1c: niveles estables de FSH y muy bajos de estradiol

**Etapa +2:** “Postmenopausia tardía”: prácticamente ya no hay cambios en la función reproductiva. Se evidencian SGM.

Los criterios de STRAW+10 pueden ser utilizados en la mayoría de las mujeres. La evidencia sugiere que, si bien hay ciertos factores como el hábito de fumar, el índice de masa corporal y factores demográficos que influyen en la edad de la FUM, aunque ésta se modifique, no se altera la evolución típica para los diferentes eventos que STRAW+10 propone.

Las directrices del STRAW+10 recomiendan esperar al menos tres meses después de una intervención quirúrgica para evaluar los criterios endocrinos, debido a que la evidencia sugiere que los niveles de FSH se elevan transitoriamente luego de la cirugía pélvica.

**Mujeres en las que no debiera aplicarse STRAW+10 (3):**

- Insuficiencia ovárica primaria/precoz: la evolución puede modificarse de acuerdo con la causa e incluso muchas veces el diagnóstico no es definitivo.
- Histerectomizadas o sometidas a una ablación endometrial: ya que no se producen las modificaciones en el sangrado menstrual.
- Síndrome de ovario poliquístico: sangrado menstrual infrecuente que precede los cambios relacionados con la edad
- Amenorrea hipotalámica
- Bajo tratamiento con quimioterapia: cambios en los niveles de FSH de acuerdo con los agentes utilizados
- Bajo tratamiento con tamoxifeno: el tratamiento puede alterar los valores de FSH y estradiol
- HIV/SIDA: falta de fiabilidad en el patrón de sangrado y de valores de FSH y estradiol

**SÍNTOMAS**

**1. SÍNTOMAS VASOMOTORES (SVM)**

Los síntomas vasomotores (SVM), incluidos los sofocos y sudores tanto diurnos como nocturnos, son característicos de la transición a la menopausia y pueden afectar significativamente la calidad de vida: hasta el 80% de las mujeres experimentan VMS durante la misma (4). Los SVM son el síntoma cardinal del Climaterio (5); comienzan durante la transición a la menopausia y alcanzan su punto máximo aproximadamente 1 a 2 años después del último período menstrual (6). Sin embargo, pueden durar más tiempo. Por ejemplo, en el estudio Penn Ovarian Aging Study (5), la duración de los SVM fue de 4.9 años, sin embargo, casi un tercio de las mujeres continuaron teniéndolos hasta 10 años después de su última menstruación.

La evaluación más precisa en relación con el tiempo de duración de los SVM se obtuvo del estudio SWAN (Study of Women Across the Nation) (4), donde fueron seguidas 1449 mujeres americanas con SVM. Se observó que la duración de los SVM es de 7,4 años, mostrando que es un síntoma altamente prevalente y subestimado. Los resultados del SWAN sugieren que los SVM también estarían asociados de forma independiente con múltiples factores de riesgo cardiovascular y una mayor pérdida de masa ósea (4).

El estudio SWAN (4) pudo ver que la duración de los SVM fue:

- Mayor en los siguientes casos:
  - Mujeres que iniciaron sus síntomas en la etapa premenopáusica o en la perimenopausia temprana (media 11.8 años)
  - Mujeres afroamericanas (media 10.1 años)
  - Mujeres jóvenes al iniciar los síntomas
  - Fumadoras y obesas
  - Mujeres con altos niveles de ansiedad, estrés y depresión.
  
- Menor en los siguientes casos:
  - Mujeres postmenopáusicas al inicio de la sintomatología (3.4 años)
  - Mujeres japonesas y chinas (4.8 y 5.4 años respectivamente)
  - Mujeres casadas o en pareja
  - Mujeres de mayor nivel educacional y con mayor soporte social.

El sofoco se describe como una sensación repentina de calor extremo en la parte superior del cuerpo, particularmente la cara, el cuello y el pecho (6). Estos episodios, que generalmente duran 1-5 minutos, se caracteriza por transpiración, enrojecimiento, escalofríos, ansiedad y, en ocasiones, palpitaciones. Los SVM también pueden interferir con el sueño y causar trastornos crónicos del sueño en algunas mujeres (6).

La fisiopatología exacta se desconoce y probablemente esté relacionada con múltiples factores. La transición a la menopausia coincide con el descenso de los niveles de estrógeno y se conoce que el tratamiento con estrógenos mejora y alivia los SMV (7). Sin embargo, no serían los únicos involucrados (6) ya que las mujeres jóvenes con amenorrea hipotalámica hipoestrogénica no sufren sofocos, como tampoco las niñas prepuberales (7).

Actualmente la teoría más aceptada es que los mecanismos termorreguladores cambian durante la transición a la menopausia generando un acortamiento de la zona termoneutral, volviéndola más sensible a los cambios (6). Pequeños aumentos de temperatura actúan como gatillo que causan el sofoco (vasodilatación y sudoración). Las fluctuaciones en la temperatura corporal central son más pronunciadas en mujeres posmenopáusicas en comparación con mujeres premenopáusicas (6).

Los neurotransmisores están involucrados en la regulación de la zona termoneutral: mientras que los niveles de estrógeno descienden, los niveles de norepinefrina aumentan, lo que genera un aumento de los receptores hipotalámicos de serotonina, generando un estrechamiento adicional de la zona termoneutral. El mecanismo exacto de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (IRSS) en el alivio de los SVM es desconocido, pero se cree que estaría relacionado con

esta teoría. El incremento de la cantidad de receptores de serotonina genera un descenso de serotonina circulante a nivel cerebral. Cuando las mujeres utilizan IRSS, los niveles de serotonina cerebral aumentan, amplían la zona termoneutral y como consecuencia mejoran los SVM. El descenso estrogénico también estimula los receptores centrales alfa 2, lo que genera un aumento de los niveles de norepinefrina y como consecuencia, una reducción de la zona termoneutral (7).

Existe evidencia de una predisposición genética ya que se han encontrado vínculos entre los síntomas y varios polimorfismos relacionados con el metabolismo de los esteroides sexuales. Otros factores de riesgo asociados a mayor frecuencia de SVM son la obesidad, depresión, ansiedad, bajo estatus socioeconómico y el tabaquismo (6).

## **2. SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA (SGM)**

Esta nueva terminología ha reemplazado a la clásicamente denominada “atrofia vulvo-vaginal” (AVV). Comprende a las modificaciones del aparato genital y urinario relacionadas con la deficiencia estrogénica. Se define como un conjunto de síntomas y signos asociados con la disminución de los estrógenos y otros esteroides sexuales, incluyendo cambios en los labios mayores y menores, vestíbulo, introito, vagina, uretra y vejiga (8,9). Actualmente el SGM se considera como una definición más correcta, comprensible y aceptable.

El estudio VIVA (“Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes”), incluyó 3520 mujeres postmenopáusicas entre 55 y 65 años que completaron un cuestionario sobre atrofia vaginal, tuvo como resultado que un 50% de las mujeres postmenopáusicas experimentaron algún síntoma urogenital (10). Sin tratamiento alguno, puede impactar negativamente en la calidad de vida, incluyendo dificultad en las relaciones sexuales y en la sensación de bienestar.

La atrofia vaginal asociada a hipoestrogenismo se hace clínicamente evidente luego de 4-5 años de menopausia, siendo la sequedad vaginal el primer síntoma referido (10, 11). Otros síntomas incluyen irritación, picazón, flujo y, entre mujeres sexualmente activas, dispareunia y otras formas de disfunción sexual. Además, pueden coexistir síntomas urinarios tales como frecuencia, urgencia, nicturia, disuria, incontinencia e infecciones urinarias a repetición (10).

Del total de las mujeres encuestadas en el estudio VIVA (10), el 96% atribuía dichos síntomas a otras causas (como por ejemplo menopausia, candidiasis, infecciones urinarias, entre otras) y más del 60% de las mujeres no lo reconocía como un trastorno crónico.

El SGM es crónico, progresivo y a diferencia de los SVM, no mejora con el tiempo. Se caracteriza por adelgazamiento del epitelio vulvovaginal y del tracto urinario inferior, con pérdida de la elasticidad vaginal asociado a escasa lubricación (11, 12). El estudio REVIVE (“Real Women’s Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes Survey”) se llevó a cabo entre 2012 y 2013 en 10.486 mujeres entre 45 y 75 años, de las cuales 8081 (77%) eran mujeres postmenopáusicas. El 38% (3046) refirió tener al menos un síntoma relacionado con la AVV (12).

El estudio CLOSER (“Clarifying Vaginal Atrophy’s Impact on Sex and Relationships”) (13) incluyó 1000 parejas (mujeres entre 55 y 65 años con SGM y a sus parejas masculinas) para evaluar el impacto físico y emocional de la atrofia vulvovaginal tanto en la mujer como en los hombres. Los resultados mostraron que el 64% de las mujeres refirió dispareunia, el 64% disminución de la libido, y el 58% evitaba el contacto íntimo con la pareja, incluyendo las relaciones sexuales. Las encuestas hechas en los hombres arrojaron resultados similares: 59% refirió dispareunia, 52% disminución de

la libido y el 78% cree que su pareja evita el contacto íntimo, incluidas las relaciones sexuales, como consecuencia de los SGM.

El tratamiento con estrógenos locales es una estrategia terapéutica relativamente simple que puede transformar la calidad de vida de una mujer ya que la respuesta vaginal a los estrógenos es rápida y sostenida. Las mujeres deben ser asesoradas acerca de las opciones terapéuticas disponibles: óvulos, cremas y geles lubricantes, y que la mejor opción para cada paciente es, en gran medida, una cuestión de preferencia personal (2, 10). El tratamiento con estrógenos locales mejora la sintomatología y la vida sexual en más del 50% (13). Por otro lado, la terapia hormonal sistémica ha demostrado restaurar la anatomía del tracto genitourinario, mejorar el trofismo vaginal, reducir el pH vaginal y aliviar los SGM (8).

La salud sexual es un derecho esencial de los seres humanos y mantenerse sexualmente activo es un elemento clave para un envejecimiento exitoso (11).

A pesar de la alta prevalencia y del impacto negativo del SGM, existen barreras que impiden un diagnóstico temprano. Es importante concientizarnos sobre la importancia de una anamnesis completa y darle el espacio a las mujeres para desterrar el tabú que esto significa. De esta manera lograr un tratamiento precoz y efectivo para mejorar la calidad de vida de estas mujeres.

### **3. SÍNTOMAS PSICOLÓGICOS Y DEL ESTADO DE ÁNIMO**

El riesgo de desarrollar un episodio de depresión mayor es 1.5 a 1.7 veces mayor en mujeres que en hombres; particularmente en los años reproductivos (14). La perimenopausia ha sido descrita como un período de especial vulnerabilidad, momento clave en el que recurren episodios depresivos y eventualmente la primera manifestación de un primer episodio de depresión (14). A pesar de la evidencia de una ventana crítica para el nuevo inicio de la depresión, un episodio depresivo previo (particularmente si se relaciona con eventos reproductivos) sigue siendo el predictor más importante para trastornos del estado de ánimo o depresión durante la peri y postmenopausia (14). Cerca del 75% de las mujeres perimenopáusicas refieren alteraciones del ánimo y del sueño (15). Los SVM, la ansiedad, trastornos del sueño y otros problemas relacionados con la salud también modulan el riesgo de depresión (14, 16).

Otros estudios apoyan esta asociación: Freeman realizó un seguimiento de 8 años a 312 mujeres que nunca habían tenido depresión, y observó que la posibilidad de presentar depresión mayor (DM) era 2.5 veces mayor durante la perimenopausia que durante la premenopausia (17). Cohen y cols. (18) siguieron una cohorte de 460 mujeres sin antecedente de depresión y encontraron que las que entraban en menopausia tenían dos veces más probabilidades de tener DM que aquellas que permanecían premenopáusicas durante el período de observación. La DM afectó al 16.6% de las mujeres perimenopáusicas y al 9.5% de las premenopáusicas. El riesgo fue mayor en las que tenían SVM y en las que estuvieron expuestas a episodios negativos recientemente (18).

El estudio SWAN: demostró que mujeres perimenopáusicas o en primeros años de postmenopausia, tuvieron 2 a 4 veces más riesgo de un episodio de DM que las premenopáusicas y este resultado fue independiente de otros factores como los SVM o eventos estresantes. El principal factor de riesgo fue el antecedente personal de un episodio depresivo (19).

Estrógenos, progesterona y andrógenos tienen un importante rol en la modulación de las funciones cerebrales, en la plasticidad neuronal, la neurogénesis y en la organización de las redes sinápticas. Esto ha sido estudiado desde diferentes perspectivas. Desde los neurotransmisores, se relaciona la pérdida de los estrógenos con una disminución de aquellos relacionados con el bienestar

(dopamina, noradrenalina, serotonina, glutamato, etc.) y una pérdida del estímulo en corteza cerebral, sistema límbico, tronco, hipocampo, hipotálamo, entre otros; es decir, áreas relacionadas con la cognición, el sueño, el bienestar y la memoria (20, 21).

#### **4. SEXUALIDAD**

En el año 2002, la Organización Mundial de la Salud (OMS) redefine a la salud sexual como "Un estado de bienestar físico, emocional, mental y social relacionado con la sexualidad; la cual no es solamente la ausencia de enfermedad, disfunción o incapacidad. Para que la salud sexual se logre y se mantenga, los derechos sexuales de todas las personas deben ser respetados, protegidos y ejercidos a plenitud" (22).

Si bien la definición es universal, la mujer atraviesa diferentes etapas a lo largo de su vida en donde se suman otros factores a tener en cuenta. La transición menopáusica, caracterizada por cambios hormonales, psicológicos y sociales, habitualmente se asocia con algún tipo de disfunción sexual (23).

La menopausia es percibida por muchas mujeres como el fin de la sexualidad, y no sólo como el fin de la vida reproductiva. El estudio SWAN (19) incluyó la evaluación de 3302 mujeres americanas entre 42 y 52 años, y encontró que para el 76% de ellas, las relaciones sexuales son moderadamente o muy importantes. Vale la pena destacar que la sexualidad femenina no sólo se caracteriza por el deseo y la actividad sexual per se, sino que es compleja, intrigante y compuesta por múltiples dominios, que si bien incluyen el deseo, la excitación y el orgasmo, está determinada por otros factores: la sensación de bienestar, los pensamientos y las emociones, que son fundamentales a la hora de encontrar razones que favorezcan las relaciones sexuales, y luego, desde allí, la receptividad para, ante estímulos apropiados, iniciar la actividad sexual.

Factores potenciales que influyen en la disminución de la función sexual femenina en la postmenopausia podrían agruparse como:

- Factores psicosociales:
  - Actitudes previas hacia el sexo
  - Costumbres culturales y creencias religiosas en relación al sexo
  - Mala relación de pareja
  - Sentimientos hacia la pareja
  - Tiempo de la relación
  - Disminución de la actividad sexual de la pareja
  - Pérdida de interés por el sexo en la pareja
  - No tener pareja
  - Factores de estrés asociados al trabajo, relaciones familiares
  - Imagen corporal negativa
- Desórdenes psicológicos
  - Depresión
  - Ansiedad
  - Otras enfermedades psiquiátricas
- Problemas médicos
  - Menopausia
  - Atrofia vaginal



- Síntomas vasomotores
- Declinación en el deseo sexual en relación a la edad
- Fatiga
- Incontinencia
- Enfermedades crónicas que incluyen: cardiovasculares, diabetes, artritis, falla renal, etc.
- Cáncer ginecológico y especialmente cáncer de mama
- Agentes farmacológicos
- Psicotrópicos: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos, benzodiazepinas, barbitúricos, ansiolíticos y sedantes
- Cardiovasculares: betabloqueantes, clonidina, metildopa, espironolactona (que tiene propiedades anti androgénicas)
- Hormonas: agonistas y antagonista de la hormona liberadora de gonadotropinas, corticoides, anti-andrógenos
- Otras: alcohol, marihuana, cocaína, heroína

La Sociedad Internacional de Medicina Sexual, investigó cambios en la función sexual a lo largo de 4 años en 507 mujeres inglesas (24): 178 premenopáusicas y 329 PM. Encontró que ambos grupos “empeoraron” su actividad sexual a lo largo del tiempo, siendo esto más llamativo en el grupo de mujeres PM (14.5% vs. 34.3%). Llamativamente, encontró que también el deseo y la excitación son determinantes para la actividad sexual placentera a lo largo del tiempo en la vida de la mujer (24). El DSM V (25) propone, en contraposición al DSM IV, que no siempre es factible dividir las fases de la respuesta sexual (deseo-excitación-orgasmo-resolución). Por lo tanto, realizaron una serie de modificaciones, entre ellas, eliminó el “Trastorno de aversión sexual”.

Al combinar los trastornos de deseo sexual y trastornos de la excitación, forma un concepto unificado: “Trastorno del interés/excitación sexual femenino” (25). Este nuevo concepto incluye la ausencia persistente (> 6 meses) de:

- Fantasías sexuales
- Interés sexual
- Respuesta ante el intento de la pareja de iniciar una relación sexual
- Respuesta a señales eróticas externas o internas
- Placer o excitación ante encuentros sexuales

Por otro lado, el “Trastorno de dolor / penetración genito-pélvica” es nuevo en el DSM V y representa una fusión de las categorías de vaginismo y dispareunia (25). Incluye dificultades persistentes o recurrentes (> 6 meses) con una (o más) de las siguientes:

- Marcado dolor vulvovaginal o pélvico durante las relaciones vaginales o los intentos de penetración.
- Marcado dolor o ansiedad de sentir dolor vulvovaginal o pélvico antes, durante o como resultado de la penetración vaginal.
- Tensión o contracción marcada de los músculos del suelo pélvico durante el intento de penetración vaginal.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. [www.bancomundial.org](http://www.bancomundial.org)

2. R. J. Baber, N. Panay & A. Fenton the IMS Writing Group (2016): 2016 IMS. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy, *Climacteric*, DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
3. Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012; 15:105–14; *Fertil Steril* 2012; 97:843–51; *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:1159–68; *Menopause* 2012; 19:387–95.
4. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med* 2015; 175:531.
5. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause* 2014; 21:924.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 141: Management of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2014; 123(1):202–216. [PubMed: 24463691]
7. Krause & Nakajima. Hormonal and Nonhormonal treatment of vasomotor symptoms *Obstet Gynecol Clin N Am* 2015; 42:163-79
8. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 24, No. 7, pp. 728-753. DOI: 10.1097/GME.0000000000000921.
9. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* Vol. 20, No. 9, pp. 888/902 DOI: 10.1097/gme.0b013e3182a122c2.
10. Nappi R E, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) – results from an international survey. *Climacteric* 2012; 15: 36 – 44. DOI: 10.3109/13697137.2011.647840.
11. Nappi R E, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric* 2014; 17:3–9. DOI: 10.3109/13697137.2013.871696.
12. Kingsberg SA, Wysocki S, Magnus L, Krychman ML. Vulvar and vaginal atrophy in postmenopausal women: findings from the REVIVE (REal Women's VIEWS of Treatment Options for Menopausal Vaginal ChangEs) survey. *J Sex Med* 2013; 10 :1790 – 9. DOI: 10.1111/jsm.12190.
13. Simon JA, Nappi RE, Kingsberg SA, Maamari R, Brown V. Clarifying Vaginal Atrophy\_s Impact on Sex and Relationships (CLOSER) survey: emotional and physical impact of vaginal discomfort on North American postmenopausal women and their partners. *Menopause* 2014; 21:137-142.
14. Soares CN. Mood disorders in midlife women: understanding the critical window and its clinical implications. *Menopause.* 2014 Feb;21:198-206.
15. Parry B. Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2008; 165: 23-27.
16. Pérez-López FR, Pérez-Roncero G, Fernández-Iñarrea J. Resilience, depressed mood, and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society.* Vol. 21, No. 2, pp. 159/164. DOI: 10.1097/gme.0b013e31829479bb.
17. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Apr;63:375-82.
18. Cohen LS1, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63:385-90.
19. Bromberger JT1, Kravitz HM, Chang YF, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol med.* 2011; 41:1879-88
20. Silva I, Naftolin F. Brain health and cognitive and mood disorders in ageing women. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2013; 27:661-72
21. Zanardi R1, Rossini D, Magri L, Malaguti A, Colombo C, Smeraldi E. Response to SSRIs and role of the hormonal therapy in postmenopausal depression. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2007; 17:400-5
22. Organización Mundial de la Salud (2006). Defining sexual health: report of a technical consultation on sexual health, 28–31 January 2002, Geneva.
23. Caruso S, Rapisarda A, Cianci S. Sexuality in menopausal women. *Curr Opin Psychiatry* 2016, 29:323–330 DOI:10.1097/YCO.0000000000000280.
24. Burri A, Hilpert P, Spector T. Longitudinal Evaluation of Sexual Function in a Cohort of Pre and Postmenopausal Women. *J Sex Med* 2015; 12:1427-35
25. Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.

## **Individualización de la THM: Indicaciones. Contraindicaciones. Opciones terapéuticas. Beneficios y riesgos de la THM.**

### **INDIVIDUALIZACIÓN**

La administración de THM de manera individualizada (incluyendo preparaciones androgénicas cuando fuese apropiado) puede mejorar la sexualidad y la calidad de vida en general.

- La opción de usar THM debe ser parte de una estrategia general, incluyendo recomendaciones sobre el estilo de vida y la dieta, el ejercicio, cese del tabaquismo, y consumo de cantidades seguras de alcohol para mantener la salud de la mujer durante la peri- y postmenopausia.
- La THM debe ser individualizada y confeccionada de acuerdo a los síntomas y a las necesidades de prevención, los antecedentes personales y familiares, el resultado de los estudios pertinentes, y las preferencias y las expectativas de la mujer. (1)(2)

### **INDICACIONES DE THM**

TERAPIA SISTÉMICA de ESTRÓGENOS (formulaciones orales, transdérmicas y vaginales de dosis alta)

Las indicaciones para los problemas de la menopausia incluyen:

- Tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia
- Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia (anteriormente conocido como atrofia vaginal y vulvar)
- Prevención de la osteoporosis en las mujeres con alto riesgo de fractura osteoporótica que no pueden tolerar los medicamentos preventivos estándar (3)(10)(6)

Las indicaciones aprobadas por la FDA para los progestágenos incluyen:

- Amenorrea, ya sea primaria o secundaria
- Tratamiento de fertilización reproductiva asistida
- Hiperplasia endometrial
- Sangrado uterino disfuncional (3)

La THM no debe recomendarse sin una indicación clara para su uso; por ejemplo, síntomas significativos o efectos físicos de la deficiencia estrogénica. (1)

- La terapia hormonal no debe ser indicada para la prevención de enfermedades crónicas (Nivel I)(1)

### **CONTRAINDICACIONES:**

#### **ABSOLUTAS:**

Sangrado vaginal sin explicación

Disfunción o enfermedad hepática

Historia de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar

Trastorno de coagulación conocido o trombofilia (la presentación transdérmica puede ser una opción en algunas mujeres con riesgo elevado de trombosis venosa)

Hipertensión no tratada

Historia de cáncer de mama, endometrio u otra neoplasia estrogénica dependiente

Hipersensibilidad conocida a terapia hormonal

Historia de Enfermedad Coronaria, ACV o AIT.

Se debe prescribir terapia progestacional concomitante cuando el útero esté presente.

## **RELATIVAS:**

Triglicéridos altos (superiores a 400 mg/dL)

Enfermedad de la vesícula biliar (deben evitarse los estrógenos orales pero el estrógeno transdérmico puede ser una opción)

Riesgo elevado de cáncer de mama (riesgo de cáncer a 5 años mayor de 5% por evaluación del NCI o IBIS ) NCI, Instituto Nacional del Cáncer; IBIS, Estudio Internacional de Intervención en el Cáncer de Mama)

Estas contraindicaciones no se aplican a las terapias basadas en estrógenos transvaginales, ya que la concentración sérica de estrógenos de esta ruta es extremadamente baja. La North American Menopause Society (NAMS) ha recomendado que la advertencia que se aplica a la THM convencional no se aplique a los tratamientos de estrógenos transvaginales.(3)

## **ESTRÓGENOS CONJUGADOS y BAZEDOXIFENO**

### **INDICACIONES**

Iguals indicaciones mencionadas previamente: opción adicional aprobada por la FDA para mujeres con problemas de sensibilidad en las mamas, densidad mamaria, o sangrado uterino con terapia convencional

**CONTRAINDICACIONES:** absolutas y relativas

Las mismas que para la Terapia Hormonal Estrogénica (3)(6)

## **ESTRÓGENOS VAGINALES a BAJA DOSIS**

### **INDICACIONES:**

Tratamiento de síntomas genitourinarios de la menopausia, incluyendo sequedad vaginal y dispareunia

**CONTRAINDICACIONES (absolutas):**

Sangrado vaginal sin explicación; cáncer de mama o cáncer endometrial conocido o sospechado, u otra neoplasia estrogendependiente.

Para algunas mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama, se puede considerar el uso después de consultar con el oncólogo de la paciente; sin embargo, es apropiado tener precaución particular entre las mujeres que toman inhibidores de la aromatasa. Evaluación endometrial si ocurre cualquier manchado o sangrado vaginal. (6)

## **OSPEMIFENO**

### **INDICACIONES:**

Tratamiento de síntomas genitourinarios de la menopausia, incluyendo sequedad vaginal y dispareunia, entre mujeres que prefieren tratamiento oral.

**CONTRAINDICACIONES (absolutas):**

Las mismas que para estrógeno vaginal de dosis baja. Tampoco debe usarse en pacientes con enfermedad venosa o arterial actual o pasada, o enfermedad arterial tromboembólica, enfermedad hepática severa, o quienes usan estrógenos o agonistas– antagonistas de estrógeno. (6)

## **OPCIONES TERAPÉUTICAS**

THM combinada (Estrógeno+Progesterona-E+P) en:

Mujeres con útero.

Mujeres histerectomizadas :con endometriosis, carcinoma de endometrio E1 G1 operado, cistoadenomaendometrioide operado, hipertrigliceridemia, OP severa y terapia con anticonvulsivantes.

Se debería administrar Estrógenotransdérmicos en:

Litiasis biliar, hipertrigliceridemia, HTA no estabilizada, inmovilidad relativa, postoperatorio, cefalea migrañosa, síndrome de mala absorción y disfunción hepática crónica.

Tibolona: Dosis 2,5 o 1,25 mg diarios en postmenopausia.

Andrógenos

- Hay evidencia que indica que el uso de testosterona puede ser útil para mujeres con desorden de interés sexual y sin otra causa demostrable. (Nivel I)
- Cuando se usa testosterona hay que controlar efectos adversos como, acné, cambios en el pelo, lípidos y función hepática. (Nivel II)
- Los riesgos a largo plazo, cardiovascular y sobre la mama, de la terapia con andrógenos son desconocidos.
- No hay evidencia que soporte el uso de DHEA sistémica. (Nivel I)

### **BENEFICIOS – RIESGOS.**

- El tratamiento de los síntomas vasomotores moderados o severos es la indicación primaria de THM. Los beneficios superan a los riesgos en la mayoría de las mujeres saludables, menores a 60 años y antes de los 10 años de menopausia.
- Los riesgos y beneficios de la THM difieren para las mujeres durante la transición menopáusica en comparación con aquellas de mayor edad. (1)

**Beneficios en Síntomas Vasomotores (SVM)** Todos los tipos de THM son efectivos para reducir los SVM (efectividad del 70- 90%). Todas las dosis convencional, baja y ultra baja dosis, vías de administración oral o transdérmica y los esquemas de tratamiento hallan este beneficio. La acción de la Tibolona es efectiva en dosis habituales (2.5 mg/d), como así también en bajas dosis (1.25 mg/d). (1)

### **Beneficios en Osteoporosis**

Todos los tratamientos hormonales que incluyen Tibolona y CE / BZA, son eficaces en la prevención de la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas. Recuperan DMO, aún los de bajas dosis hormonales (10)

### **Beneficios en SGM**

THM, incluida la Tibolona, es eficaz en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal (VVA), que ahora también se considera un componente del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM).

### **Beneficios en Menopausia Temprana**

Las mujeres que experimentan una menopausia espontánea o iatrogénica antes de los 45 años de edad, y particularmente antes de los 40 años, corren un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y osteoporosis y pueden tener un mayor riesgo de trastornos afectivos y demencia. En esas mujeres, MHT reduce los síntomas y preserva la densidad ósea

### **Beneficios y Riesgos en Oncología (1)(7)(8)**

a) THM y Ca de Mama:

Estudios de THM y cáncer de mama: Metaanálisis:

El riesgo de cáncer de mama atribuible a THM es raro. Equivale a una incidencia de <1.0 por cada 1000 mujeres por año de uso. Esto es similar o más bajo que el aumento del riesgo asociado con factores comunes como el estilo de vida sedentario, la obesidad y el consumo de alcohol.

El riesgo aumenta en mujeres que usaron Estrógenos más de 10-12 años. Aumento del riesgo de cáncer de mama con TH (RR 1.14). R mayor de cáncer de mama en las usuarias de terapia combinada (RR:1.4) con respecto a las usuarias de Estrógenos solos (RR:1.2). Con respecto al uso de Progestágenos, la mayoría de los estudios fueron realizados con acetato de medroxiprogesterona. El mayor riesgo de cáncer de mama parece estar relacionado con los progestágenos, aunque no exclusivamente.

La incidencia del cáncer de mama no aumentó en usuarias de Estrógenos + Progesterona natural micronizada con RR: 1.00 (IC95%: 0.83-1.22); Las Progesteronas de mejor perfil de R de cáncer de mama, serían la Progesterona Natural Micronizada y la Dihidrogestona, sobre las sintéticas. El R disminuye rápidamente luego del cese de la TH luego de 5 años el R sería el mismo que las mujeres que nunca tomaron.

b) THM y Cáncer de Ovario:

El riesgo es mayor para los E solos. La THM está contraindicada en mujeres con mutaciones BRCA 1 o BRCA 2.

Antecedente de cáncer ovario Estadío I y II sólo pueden recibirlo luego de 2 años de su tratamiento oncológico.

c) THM y Cáncer Colorrectal:

Estudios observacionales indican una reducción aproximada del 30% en el R de cáncer de colon y de pólipos colorrectales entre las mujeres tratadas con TH. La protección es mayor con el uso de E solos. El beneficio que persiste durante 4 años después de la interrupción de la terapia. La TH reduce la incidencia de cáncer de colon pero no de recto. La THM no debe ser utilizada con el único propósito de prevención de cáncer colorrectal.

d) THM y Cáncer Pulmonar:

Efecto protector de THM sobre el riesgo de cáncer pulmonar.

e) THM y Ca de Endometrio:

THE se asocia a un aumento de riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial dependiente de la duración y dosis del tratamiento, este aumento de R persiste durante muchos años después del cese de la terapia. El uso de TH combinada E+P se asocia con efecto protector y reduce considerablemente el riesgo. Los esquemas cíclicos son igualmente eficaces que aquellos con dosis bajas en forma continua reduciéndose el mismo en las que se les agrega P al menos por 14 días al mes. Los estudios con Tibolona sobre el endometrio sugieren similar protección al de los esquemas CC. Con el uso de bajas dosis, estrógenos solos por dos años, no hubo aumento de R de hiperplasia.

**THM y Riesgo Cardiovascular (RCV)** Los efectos beneficiosos vasculares de los E, sólo se manifiestan cuando el endotelio vascular está indemne; pero cuando ya existe injuria endotelial, los E no manifiestan sus efectos vasodilatadores, favorecen la inestabilidad de las placas ateroscleróticas y son pro-trombóticos. Los efectos de los Progestagenos sobre los FR CV, dependen del tipo y dosis.

• Sobre Lípidos y Metabolismo Hidrocarbonado:

□ 19 Nor-derivados (Levonorgestrel, acetato de norestisterona (NETA)) tienen efectos adversos ↑lipasa hepática, ↓HDL y ↑LDL; pero tienen efectos beneficiosos ↓TGR y ↓LPa.

□ 21 Esteroides (acetato de medroxiprogesterona, Progesterona Natural Micronizada, dehidrogestona, Acetato de Ciproterona); no ejercen efectos antiestrogénicos y no modifican los efectos antioxidantes del E. • □ P no androgénicos: tienen efecto neutro. La vía oral tiene efecto negativo y la vía transdérmica tiene poco o ningún efecto.

La tibolona oral tiene un efecto beneficioso sobre los lípidos• El RCV ↑ con > IMC. El aumento del R de ECV ocurre principalmente en mujeres que comenzaron el tratamiento hormonal, muchos años luego del cese menstrual. No se registraron incrementos del R, entre mujeres de 50-59 años ó con menos de 10 años de menopausia, sino un efecto cardioprotector (RR:0.56 (IC95%:0.30- 1.03); es la llamada “ventana terapéutica de la TH”. Los efectos de la TH son influenciados por el tiempo desde la menopausia al inicio de la terapia. La HT no debería ser usada para prevención 1º o 2º de

ECV La HT no aumenta el R de ECV en mujeres sanas postmenopáusicas recientes Considerar la Hipótesis del Tiempo.

**THM y Tromboembolismo:** Todos los estudios mostraron un aumento del R de TEV con el uso de TH. Es incrementado por la obesidad y la edad. El R es mayor en los primeros tiempos de administrada la TH y luego de discontinuada. No hubo riesgo de TEV con THM transdérmica, progesterona natural micronizada, ni con los derivados pregnanos.

**THM y Diabetes:** La TH en las mujeres postmenopáusicas diabéticas, es controversial. La TH bajas dosis es más indicada que TH convencional para ♀ con alto RCV como DBT II. De acuerdo a resultados de estudios, la TH ↓ incidencia de DBT II, mejora el control glicémico y mejora el perfil lipídico, el resultado varía de acuerdo al tipo, la dosis y la vía de administración. El tratamiento cardioprotectivo adjunto (estatinas, AAS) podría ser aconsejado en mujeres diabéticas con FR CV que requieran TH por su sintomatología VM severa.(1)(3)(4)

La IMS, dice que existe inadecuada evidencia para recomendar la TH como indicador 1º en la prevención de DBT peri ó postmenopáusica.

Otras molestias vinculadas a la menopausia, tales como dolores articulares y musculares, variaciones del estado de ánimo, alteraciones del sueño y disfunción sexual (incluyendo la disminución de la libido) pueden mejorar con la THM. (1)(4)

La calidad de vida y la función sexual también pueden mejorar con la THM. (1)(8)

#### **Perfil de Riesgo / Beneficio de THM.**

- La THM, incluida la tibolona y la combinación de estrógenos equinos conjugados y bazedoxifeno (CE / BZA), es el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores (VMS) asociados a la menopausia a cualquier edad, pero es más probable que los beneficios superen los riesgos si se inician por síntomas. mujeres antes de los 60 años o dentro de los 10 años posteriores a la menopausia.

- Si THM está contraindicado o no se desea para el tratamiento de SVM, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina como paroxetina, escitalopram, venlafaxina y desvenlafaxina, que han demostrado ser efectivos en ensayos controlados aleatorios (ECA), pueden ser considerados. Gabapentin también puede ser considerado. • La calidad de vida, la función sexual y otras dolencias relacionadas con la menopausia, como dolores articulares y musculares, cambios de humor y alteraciones del sueño, pueden mejorar durante la THM.

- THM, que incluye tibolona y CE / BZA, es eficaz en la prevención de la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas.

Se ha demostrado que el THM reduce significativamente el riesgo de fracturas de cadera, vertebrales y otras relacionadas con la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.

- MHT, incluida la tibolona, puede iniciarse en mujeres posmenopáusicas con riesgo de fractura u osteoporosis antes de los 60 años o dentro de los 10 años posteriores a la menopausia.

- La iniciación de MHT después de la edad de 60 años para la indicación de prevención de fracturas se considera una terapia de segunda línea y requiere calcular riesgo / beneficio individualmente, en comparación con otros medicamentos aprobados. Si se elige THM, se debe usar la dosis efectiva más baja.

- THM, incluida la tibolona, es eficaz en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal (VVA), que ahora también se considera un componente del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM). Se prefiere la terapia local de estrógeno en dosis bajas para las mujeres cuyos síntomas se limitan a

la sequedad vaginal o la incomodidad asociada con las relaciones sexuales o para la prevención de recurrencias

infecciones del tracto urinario. El ospemifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógeno oral, también está autorizado en algunos países para el tratamiento de la dispareunia atribuida al VVA.

- MHT, incluida la tibolona, puede iniciarse en mujeres posmenopáusicas con riesgo de fractura u osteoporosis antes de los 60 años o dentro de los 10 años posteriores a la menopausia.
- La iniciación de MHT después de la edad de 60 años para la indicación de prevención de fracturas se considera una terapia de segunda línea y requiere beneficio / riesgo calculado individualmente, en comparación con otros medicamentos aprobados. Si se elige MHT, se debe usar la dosis efectiva más baja.
- El riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) y accidente cerebrovascular isquémico aumenta con MHT oral, aunque el riesgo absoluto de ACV con inicio de THM antes de los 60 años es poco frecuente. Los estudios observacionales y un metanálisis apuntan a un probable menor riesgo de TEV y posiblemente apoplejía con la terapia transdérmica (0,05 mg dos veces por semana o menos) en comparación con la terapia oral.
- Las mujeres que experimentan una menopausia espontánea o iatrogénica antes de los 45 años de edad, y particularmente antes de los 40 años, corren un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y osteoporosis y pueden tener un mayor riesgo de trastornos afectivos y demencia. En esas mujeres, THM reduce los síntomas y preserva la densidad ósea THM se recomienda al menos hasta la edad promedio de la menopausia.
- La THM iniciada en la menopausia temprana no tiene un efecto sustancial en la cognición, pero, según los estudios observacionales, puede prevenir la enfermedad de Alzheimer en etapas posteriores de la vida. En ECA, la THM oral iniciada en mujeres de 65 años o más tampoco tiene un efecto sustancial en la cognición y aumenta el riesgo de demencia.
- THM puede ser beneficioso para mejorar el estado de ánimo en mujeres posmenopáusicas tempranas con síntomas depresivos y / o de ansiedad. MHT también puede ser beneficioso para mujeres perimenopáusicas con depresión mayor, pero la terapia antidepresiva sigue siendo el tratamiento de primera línea en este contexto.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1.- CLIMACTERIC 2016;19:109–50

Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton y el grupo colaborativo IMS.

2.- Grindler NM, Santoro NF. Menopause and exercise. Menopause 2015 Sep 21. Epub ahead of print<sup>11</sup><sub>SEP</sub>

3.- Hormone Replacement Therapy

Harper-Harrison G, Shanahan MM. Hormone Replacement Therapy. [Updated 2018 Feb 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493191/>

4.- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017 Jul;24(7):728-753. [PubMed]

5.- Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy T. J. de Villiersa, J. E. Hallb, J. V. Pinkertonc, S. Cerdas Pérezd, M. Reese, C. Yangf and D. D. Pierrozg (2016): Climacteric,DOI:10.1080/13697137.2016.1196047

6.- Kaunitz y Manson Manejo de Síntomas de la Menopausia © 2015 The American College of Obstetricians and Gynecologists (Obstet Gynecol 2015;126:859-76) [www.greenjournal.org](http://www.greenjournal.org)

7- <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>).

8.- Ayers B, Hunter MS. Health-related quality of life of women with menopausal hot flushes and night sweats. Climacteric 2013; 16:235–9



- 9.- de Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013; 16:203–4
- 10.- de Villiers TJ, Stevenson JC. The WHI: the effect of hormone replacement therapy on fracture prevention. *Climacteric* 2012;15: 263–6
- 11.-Terapia farmacológica en la mujer y prevención cardiovascular Nohora I. Rodríguez-Guerrero *Rev Colomb Cardiol.*2018;25(S1):106-112
- 12.- *Rev Colomb Cardiol.*2018; 25(S1):113---119
- 13.- TH Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45:1545–88
- 14.-CLIMACTERIC 2016;19:329–36. Evaluación del riesgo cardiovascular en las mujeres – Una puesta al día.
- 15.-Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women’s Health Across the Nation Heart Study. Thurston RC *Circulation* 2008
- 16.-American Heart Association (Asociación Cardíaca Americana: AHA) del 2011 para la prevención de ECV en las mujeres, y en las guías de la AHA del 2014 para prevención de ictus.

## **Climaterio sintomático, rol de THM en el 2018: selección de la hormona, dosis, vías y tiempo de administración.**

### **Introducción**

Aproximadamente 75%, de las mujeres peri y postmenopáusicas experimentan Síntomas Vasomotores (SVM) tales como: sofocos y crisis de sudoración, efectos sobre el estado de ánimo: labilidad /humor depresivo, trastornos del sueño, síntomas urogenitales como sequedad vaginal, etc.

La mayoría serán sintomáticas durante 6 meses a 2 años.

Alrededor de 25% serán sintomáticas por más de 5 años.

Pero, habrá otras que permanecerán sintomáticas por largo plazo. Más de 10 años. (1) (2) (3)

En el largo plazo, las mujeres en la postmenopausia debido a la deprivación estrogénica (4) y al envejecimiento fisiológico padecerán de: osteoporosis (OP), enfermedad cardiovascular (ECV) y cambios en la vagina y vejiga, tales como el Síndrome genitourinario de la menopausia (GSM) y la atrofia vaginal (AV).

La **Terapia Hormonal Menopáusica (THM)** es el término amplio utilizado para describir el uso tanto de estrógenos sin oposición para mujeres que no tienen útero, (ej. aquellas que se han sometido a una histerectomía), o combinada de estrógeno-progestina: terapia (TEP) para mujeres con útero intacto que necesitan un progestágeno para prevenir la hiperplasia endometrial asociada a estrógenos. (5)

- La THM incluyendo también el uso de tibolona y de Estrogenos Conjugados Equinos (ECE) más Basedoxifeno (BZ) es el tratamiento más efectivo para el SVM y la atrofia urogenital (6) (7).
- El objetivo principal de la THM es aliviar todos estos síntomas.
- Sugerimos THM como el tratamiento de elección: a mujeres sanas, peri / posmenopáusicas dentro de los 10 años de ocurrencia de su menopausia (o con edad < 60 años), que presenten SVM moderados a severos, (Grado 2B), mujeres sintomáticas con alto riesgo de OP, y mujeres que han experimentado una Falla ovárica prematura (FOP) (6) (7)

- Las excepciones para indicar THM: incluyen mujeres con historia de cáncer de mama, u otro tumor estrógeno dependiente, enfermedad coronaria, tromboembolia venosa (TEV) activa, evento o accidente cerebro vascular (ACV), enfermedad hepática activa, insuficiencia hepática crónica grave, hemorragia genital anormal de causa desconocida, enfermedad renal grave. (6) (7)
- En la actualidad se habla de Objetivos para indicar THM, basados en evidencias que los avalan.
- Al indicar el tratamiento, el objetivo nunca será lograr niveles hormonales en sangre similares a los “pre menopáusicos”, ya que en general, los Ensayos Clínicos Aleatorizados, han demostrado que, con dosis hormonales más bajas, se podrán lograr en la mayoría de las mujeres.
- Todos los tipos y rutas de estrógenos son igualmente efectivos para los sofocos. (6) (7)
- THM debe ser adaptada a la Historia Clínica de cada mujer en particular, los objetivos del tratamiento, las actitudes personales hacia la menopausia y el uso de medicamentos. (6) (7)
- Para las mujeres con útero intacto que eligen THM, debe ser agregada terapia con progestágenos para prevenir la hiperplasia endometrial. (6) (7)
- Se preferirá la vía de administración oral (no habiendo contraindicación) si es elección de la mujer, en ciertas enfermedades dermatológicas, hiperandrogenismo, mujeres hipercolesterolémicas y/o con HDL disminuido. (6) (7) (8) (9)
- Basados en los datos que actualmente están incluidos en las guías, hay cierta evidencia, (Evidencia: Grado2C), de que el estradiol transdérmico y la PNM, podrían reducir o incluso negativizar el exceso de Riesgo para TEV, Stroke, colecistitis, colelitiasis y quizá para cáncer mamario, que se asocian al uso de TH: oral. También esta vía sería aconsejable para pacientes hipertensas controladas, hipertrigliceridemicas, obesas, diabéticas y fumadoras. (9) (10) (11)
- Se prefieren los siguientes esquemas de tratamientos según los objetivos clínicos y el tiempo de menopausia: Peri menopausia: anticonceptivos hormonales orales, PNM cíclica o esquemas EP combinados secuenciales con intervalo libre. En Postmenopausia de 1-5 años: esquemas EP combinados secuenciales sin intervalo libre. Postmenopausia de 6-10 años: esquemas EP combinados continuos, o Tibolona.
- Considerar Tibolona, o ECE/BZ cuando la paciente presenta sensibilidad mamaria o aumento de la densidad mamaria.
- Actualmente, la regla es indicar la dosis mínima para lograr el objetivo. La estrategia podría ser: comenzar con una dosis baja y luego aumentar paso a paso cuando sea necesario. La THM a ultrabaja dosis es ideal para mujeres sintomáticas de **Edad Avanzada** o de larga duración. También sería útil para mujeres mayores, o con comorbilidades, pero con beneficios potenciales. (Ej: Osteoporosis) (11) (12)
- El componente progestágeno de la THM es más relevante que el estrógeno respecto al R. de cáncer mamario. Los progestágenos modernos, la PNM y los SERMs permiten optimizar los efectos metabólicos y mamaros. (13) (14)

- El uso de Progesterona natural micronizada (PNM) sería más seguro que el de progestágenos sintéticos. Por lo que sería la primera línea de tratamiento. Es metabólicamente neutral, efectiva para la protección de la hiperplasia endometrial, y no pareciera aumentar el riesgo de cáncer de mama o enfermedad coronaria, aunque los datos son limitados (Evidencia Grado 2C). (15)

- La protección endometrial de los progestágenos depende de la dosis total y la duración del progestágeno por ciclo, aunque la potencia de la molécula también tiene un efecto. (Se requieren generalmente 14 días de P). Las dosis más bajas de estrógeno requieren media dosis de progesterona.

- Hay algunas evidencias de que indicar dosis infrecuentes de P. disminuiría los Riesgos de trastornos metabólicos y el cáncer de mama. También expondría a menores episodios de sangrado. (14)

- El tratamiento intrauterino con el Sistema intrauterino liberador de levonorgestrel: disminuiría la exposición sistémica. (9)

- La utilización de Testosterona (sola o con TH ) en postmenopáusicas solo está recomendada en un grupo de mujeres "cuidadosamente seleccionadas", con desórdenes del deseo sexual, ooforectomía bilateral o insuficiencia adrenal. Solo en países con aprobación regulatoria. (6) (7)

- El uso de Hormonas bioidénticas : no se recomienda : debido a su falta de regulación , control de seguridad, falta de eficacia de los tests, y medidas de pureza (6) (7)

- Sobrevivientes de cáncer mamario: Los datos actuales de seguridad no brindan soporte para el uso de THM sistémica. (6) (7)

- Actualmente sugerimos no usar THM para la prevención de enfermedades crónicas (osteoporosis, ECV o demencia) (Grado 2B).

Sin embargo, las mujeres que no pueden tolerar otras opciones para la osteoporosis pueden ser candidatos razonables. (6) (7)

Para las mujeres postmenopáusicas sintomáticas sanas que utilizan THM en la llamada "ventana de oportunidad", durante 5 años, el Riesgo absoluto de tener complicaciones es muy bajo. (6) (7)

- Aquellas mujeres que experimentan menopausia espontánea o iatrogénica antes de los 45 años (y sobre todo antes de los 40 años de edad), o sea mujeres con Falla ovárica precoz (FOP) tienen más riesgos para ECV y OP, trastornos afectivos, demencia, Parkinson, etc., deberán recibir THM a dosis más estándar hasta la edad promedio de la menopausia. (6) (7)

- Ciertas evidencias avalarían el uso de TH sistémica hasta la edad media de la menopausia, para disminuir los R. para la salud asociados a la pérdida prematura de estrógenos, en aquellas mujeres portadoras de la mutación del gen BCRA 1 y 2, que fueran sometidas a salpingo-ooforectomía bilateral, o a histerectomía total, no aumentando el R. para cáncer de mama. (16)


- Estudios recientes sobre THM y cognición realizados en mujeres usuarias de THM , durante la ventana de oportunidad, mostrarían algunos resultados positivos. Sin embargo, la información sigue siendo controversial e insuficiente, como para avalar su uso. (17)
- THM debe ser parte de una estrategia global que incluya: recomendaciones de estilo de vida con respecto a: dieta, ejercicio, fomentar hábitos saludables como dejar de fumar y bajar el consumo de alcohol, etc. (6) (7) (18)
- THM incluyendo Tibolona y ECE/ BZ: es también eficaz para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal (AVV), componente del Síndrome de menopausia genitourinario. (GSM) (Evidencia IA) (18)
- Para mujeres cuyos síntomas se limitan a sequedad vaginal o molestias asociadas con las Relaciones Sexuales, o para prevención de infecciones recurrentes del tracto urinario inferior, se prefieren estrógenos tópicos locales en dosis bajas, cuya seguridad y eficacia están bien establecidas. (administrados en forma de cremas, pesarios, tabletas vaginales, y el anillo vaginal que libera E2. Según las preferencias de la paciente, y la disponibilidad en el país, siendo iguales de efectivos). (IA) (6) (7) (19) (20)

## **2 - Manejo de la mujer climatérica sintomática, fuera de la ventana de oportunidad.**

- Para mujeres que experimentan sofocos recurrentes y molestos después de haber suspendido la THM, inicialmente sugerimos opciones no hormonales. Pero, si este enfoque es sin éxito y los síntomas persisten, reanudamos THM a la dosis más baja posible, en mujeres cuidadosamente seleccionadas. (6) (7)
- Tanto la International Menopause Society (IMS) como la North American Menopause Society (NAMS) y el American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG) acuerdan en que el uso de la THM debe ser individualizado y no interrumpido basado “únicamente en la edad de la paciente”. Sugieren que el uso de THM, más allá de los 60 años o incluso de los 65, puede ser razonable cuando médico y paciente están de acuerdo en que los beneficios del alivio de los síntomas superan los riesgos. (6) (7) (20) (21) (22)
- La duración de la THM debe ser coherente con los objetivos de la relación Riesgo/Beneficio. No existen límites arbitrarios en cuanto a la duración de la terapia. Puede utilizarse durante tanto tiempo como la mujer sienta que los beneficios superan a los riesgos, pero en caso de extenderse más allá de la ventana de oportunidad, el tratamiento debe ser reevaluado con frecuencia. (6) (7) (10)
- Se sugiere reevaluar en forma individual al menos cada año. El foco esta nuevamente en las necesidades de la mujer, lejos de generalizaciones como: dosis más baja durante el menor período de tiempo. La clave es la individualización terapéutica. (6) (7)
- Para prevención de fracturas "iniciada después de los 60 años", se considera “terapia de segunda línea, y para administrarla se requerirá del cálculo Riesgo/Beneficio individual, en comparación con otras drogas aprobadas. Si se elige THM, deberá usarse a la dosis efectiva más baja. (6) (21)

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Association of physical activity with reproductive hormones: The Penn ovarian Aging Study. Schmitz KH, Lin H, Sammel MD, Gracia CR, Nelson DB, Kapoor S, DeBlasis TL, Freeman EW. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007 Oct;16(10):2042-7. Epub 2007 Sep 28.

2. Freeman EW, Sammel MD, et al. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors . *Obstet Gynecol* 2011; May: 117:1095-1104. Archer DF, Sturdee DW, Barber R. et al. Menopausal hot flashes and nights sweats: Where are now? *Climacteric* 2011; 14:515-528
3. Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn ovarian aging study cohort. *Menopause*. 2014; 21:924–32.
4. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. *Menopause Clinical Guideline*. 215; V1.5.
5. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy, T. J. de Villiers, J. E. Hall, J. V. Pinkerton, S. Cerdas Pérez, M. Rees, C. Yang & D. D. Pierroz (2016): *Climacteric*, DOI: 10.1080/13697137.2016.1196047
6. Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2017; 24:728–53. Epub ahead of print June 20, 2017 [CrossRef], [PubMed]
7. The North American Menopause Society recommendations for clinical care of midlife women. Shifren JL, Gass ML; NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women Working Group. *Menopause*. 2014 Oct;21(10):1038-62. doi: 10.1097/GME.0000000000000319.
8. What's new in hormone replacement therapy: focus on transdermal estradiol and micronized progesterone. Simon JA. *Climacteric*. 2012 Apr;15 Suppl 1:3-10. doi: 10.3109/13697137.2012.669332.
9. Menopause: an update in depth. Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M *Menopause. Disease Primers Volume 1 | 2015 | 1 Nature - Menopause*
10. Traczec C, Oger E, De Jonage-Canónico MBY, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al, for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. *Circulation*. 2005; 112:3495-500
11. Johansen OE, Qvigstad E. Rationale for low-dose systemic hormone replacement therapy and review of estradiol 0.5 mg/NETA 0.1 mg. *Adv Ther*. 2008;25(6):525–51
12. Recommendation on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–50
13. Progestágenos y cáncer de mama: Acetato de Nomegestrol, un candidato para la protección mamaria. Sócrates Aedo M., Gabriel Aedo. Constanza Rivas, Italo Campodónico. *Rev. Obstet. Ginecol.- Hosp. Santiago Oriente Dr. Luis Tisné Brousse*. 2014; 9: 11-21
14. Burch D, Bieshuel E, Smith S, Fox H. Can endometrial protection be inferred from the bleeding pattern on combined cyclical hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2000;34(2):155–60.
15. Issue Highlights for October. A Pines  *Climacteric*: Volume 19, Number 5. 2016
16. Use of total abdominal hysterectomy and hormone replacement therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers undergoing risk-reducing salpingo-oophorectomy. *Fam Cancer*. Gabriel CA, Tigges Cardwell J, Stopfer J, Erlichman J, Nathanson K, Domchek SM. 2009; 8:23–8 [CrossRef], [PubMed], [Web of Science ©], [Google Scholar]
17. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. Gleason C, Dowling N, Wharton W, Manson J, Miller V, Atwood C, et al. *PLoS Med*. 2015;12.
18. Spanish Menopause Society position statement: use of tibolone in postmenopausal women. Mendoza N, Abad P, Baró F, Cancelo MJ, Llana P, Manubens M, Quereda F, Sánchez-Borrego R. *Menopause*. 2013;20(7):754–60. doi:10.1097/GME.0b013e31827b18c5.
19. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD001500.
20. Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. Baber RJ, Panay N, Fenton A, IMS Writing Group. 2016 *IMS Climacteric*. 2016;19(2):109–50.
21. Ultra-low dose—new approaches in menopausal hormone therapy. Stute P, Becker HG, Bitzer J, Chatsipirois D, Luzuy F, von Wolff M, Wunder D, Birkhäuser M. *Climacteric*. 2015;18(2):182–6

## **Osteoporosis Postmenopáusica: Estrategias de Prevención. Rol de la THM en la Prevención y Tratamiento de Oseoporosis.**

La menopausia se asocia con la disminución de la densidad mineral ósea (DMO), la masa y fortaleza muscular y el aumento de la grasa visceral. Esto produce un impacto negativo en las funciones físicas, aumento de la prevalencia de osteoporosis y del riesgo de fractura.

La prevención de la osteoporosis postmenopáusica requiere de la evaluación de los factores de riesgo seguido de la aplicación de medidas focalizadas en la reducción de dichos factores a lo largo de la vida, y si estuviera indicado, la terapia farmacológica.

La masa y la fortaleza muscular declinan con la edad produciendo un deterioro de su funcionalidad. Todas las mujeres postmenopáusicas deberían ser incentivadas a practicar cambios en el estilo de vida que reduzcan el riesgo de pérdida ósea y de fractura osteoporótica: mantenimiento de un peso saludable, dieta balanceada, adecuada ingesta de calcio y vitamina D, ejercicio apropiado, evitar el cigarrillo y el excesivo consumo de alcohol y utilizar medidas para prevenir las caídas.

Es de utilidad la revisión periódica del consumo de calcio y vitamina D y del estilo de vida. Luego de la menopausia el riesgo de caída debería ser evaluado anualmente como los cambios de su status físico y mental.

Un adecuado consumo de calcio y vitamina D es fundamental en el mantenimiento de la salud ósea y es reconocido como un componente importante en el tratamiento farmacológico. El consumo recomendado de calcio en adultos  $\geq 50$  años, es de 1200mg/ día y 800 a 1000 UI/ día de vitamina D (NAMS, NOF).

Los pacientes con un consumo de calcio dietario insuficiente deberían modificar su dieta o recibir suplementos de calcio. Para alcanzar la óptima absorción, la cantidad de calcio administrado no debería exceder 500-600mg/ dosis. En aquellos pacientes que requieran suplementar dosis mayores de 600 mg, esta debería ser dividida.

La suplementación con calcio ha demostrado un leve aumento en la densidad mineral ósea, pero no existe evidencia científica que avale su efecto en la disminución del riesgo de fractura cuando se usa independientemente de la suplementación con vitamina D. Esta falta de evidencia se debe en parte al diseño de los estudios y a la falta de complacencia de los pacientes.

En pacientes con antecedentes de nefrolitiasis, las causas de la formación renal de cálculos o hipercalciuria, deberían ser evaluadas previa a la decisión de la suplementación de calcio.

La vitamina D no está ampliamente disponible en los alimentos naturales. Se la encuentra en los aceites de pescados (incluyendo el aceite de hígado de bacalao), leches fortificadas, cereales y panes. La vitamina D es producida en la piel por la exposición solar cuando no es bloqueada por agentes bloqueantes o pantallas solares

Las personas confinadas a sus hogares con movilidad limitada, pacientes con síndrome de malabsorción, o aquellos que reciben anticonvulsivantes o glucocorticoides por largo plazo, están particularmente en riesgo de deficiencia de vitamina D. En la actualidad, el nivel mínimo aceptado de 25 (OH) D es 30-32ng /ml, sobre la base de la creciente evidencia que señala el aumento del hiperparatiroidismo secundario cuando los niveles disminuyen por debajo de 30ng/ml y que la absorción fraccionada de calcio mejora con la suplementación de vitamina D en pacientes con niveles menores de 30 ng/ ml, pero no en los pacientes con niveles mayores de 30 ng/ml.

EL nivel plasmático de 25(OH)D es el mejor marcador de la reserva de vitamina D. El rango deseable es 30-60 ng/ml, aunque valores mayores de 100 ng/ml raramente son tóxicos. Muchas personas necesitan una dosis de 2000UI / día, de Vitamina D para alcanzar los valores deseables.

Un razonable límite superior de 25 (OH) vitamina D, basado en los niveles del adulto joven saludable expuesto al sol es 60 ng/ml.

Un meta-análisis de estudios en mujeres post menopáusicas encontró una reducción significativa en fracturas de cadera y no vertebrales con la suplementación de vitamina D con dosis de 700-800UI / día o mayores.

El **estudio Women's Health Initiative (WHI)** mostró un pequeño aumento pero significativo del 1% en la DMO en cadera del grupo tratado con 1000mg de calcio y 400 UI de vitamina D por día. Además de los efectos esqueléticos de la vitamina D, varios estudios han mostrado su acción en el mejoramiento de la fuerza muscular, equilibrio y riesgo de caída.

También se ha señalado el aumento de la sobrevida en las pacientes suplementadas con vitamina D.

Un adecuado consumo de proteínas ( 0.8gr/ Kg/ día) ayuda a minimizar la pérdida ósea en pacientes que experimentaron fracturas de cadera. Los pacientes con fractura de cadera que reciben suplementos proteicos presentan una menor hospitalización y una mejor recuperación funcional.

ESCO recomienda para mantener la salud músculoesquelética de la mujer postmenopáusica de 50-70 años un consumo promedio diario de proteína de 1-1.2gr /Kg/día con un mínimo de 20-25gr de proteínas de alta calidad. La actividad física deberá ser regular, 3 a 5 veces por semana, recomendando que el consumo proteico sea previo a la actividad, para alcanzar un óptimo reacondicionamiento muscular.

El excesivo consumo de alcohol debe ser evitado ya que presenta un efecto deletéreo en el riesgo de fractura.

El mecanismo es multifactorial e incluye: predisposición a las caídas, deficiencia de calcio y enfermedad hepática crónica. Esta última, además, predispone a la deficiencia de vitamina D.

A las mujeres post menopáusicas en riesgo de osteoporosis se les debería recomendar no consumir más de 7 bebidas alcohólicas por semana (1 bebida = 120ml de vino= 30ml de licor= 260 ml de cerveza)

Se debería recomendar limitar el consumo de cafeína a menos de 1 a 2 bebidas con cafeína por día. Varios estudios observacionales han mostrado una asociación entre el consumo de bebidas con cafeína y fracturas.

El consumo de cafeína produciría una leve disminución de la absorción intestinal de calcio y un aumento de la excreción urinaria, sugiriendo que un consumo moderado no sería nocivo para la salud ósea. El más importante efecto de las bebidas con cafeína, es que reemplazan a la leche en las dietas, contribuyendo al inadecuado consumo de calcio.

El tabaquismo es un factor de riesgo que ha sido validado por múltiples estudios, demostrando que aumenta el riesgo de fracturas y por lo tanto debería ser evitado.

El mecanismo exacto no es claro, pero podría estar relacionado al aumento del metabolismo de los estrógenos endógenos o a efectos directos del cadmio en el metabolismo óseo. No se han realizado estudios prospectivos para determinar si cesar de fumar reduce el riesgo de fracturas, pero un meta-análisis mostró un mayor riesgo de fractura en fumadoras actuales que en fumadoras previas.

El ejercicio regular con carga (por ejemplo, caminar 30-40 minutos por sesión) y los ejercicios de postura y de espalda por algunos minutos durante la mayoría de los días de la semana deberían ser promovidos a lo largo de la vida.

Los estudios que incluyeron mujeres post menopáusicas tempranas mostraron que los ejercicios de fortalecimiento conducen a pequeños pero significativos cambios en la DMO . Un meta-análisis de

16 estudios y 699 sujetos mostró una mejoría del 2% en la DMO lumbar en el grupo que realizaba ejercicio, en comparación con el que no.

En pacientes ancianos, estos ejercicios ayudan a disminuir la pérdida ósea atribuida al desuso, mejoran el equilibrio, aumentan la fortaleza muscular y finalmente reducen el riesgo de caída. Estos resultados serían tan importantes, o más importantes aún, que el efecto del ejercicio en la DMO.

Los pacientes con osteoporosis severa deberían evitar realizar ejercicios de flexión, utilizando cargas pesadas, u cualquier ejercicio que ejerza fuerzas compresivas en la columna que podrían producir una fractura. Una visita inicial a un especialista podría ayudar a clarificar cuales ejercicios son seguros.

Un efectivo régimen de tratamiento de la osteoporosis debe incluir un programa de prevención de caídas. Las caídas aumentan el riesgo de fractura y son la causa precipitante de la mayoría de las fracturas en adultos añosos.

Todos los pacientes deberían ser asesorados en la prevención de las caídas. Están particularmente predisuestas las personas que son ancianas, debilitadas, con antecedente de ACV o que consumen medicamentos que disminuyen la atención.

Loa pacientes ancianos con cifosis severa, dolor de espalda, e inestabilidad en la marcha podrían beneficiarse si se los deriva al terapeuta físico y ocupacional. Un plan de tratamiento focalizado en los ejercicios de carga, de equilibrio y fortalecimiento de la espalda, junto al uso selectivo de órtesis podrían ayudar a reducir el dolor, prevenir caídas y fractura y mejorar la calidad de vida.

### **THM:**

La THM, incluyendo la Tibolona y EEC/ BZA, es efectiva en la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas. También se la relaciona con una mejoría de la fuerza de contracción y de la composición muscular en mujeres postmenopáusicas de 50-65 años.

La THM ha demostrado que disminuye de manera significativa el riesgo de fractura de cadera (34%), vertebral clínica (34%) y no vertebral (23%) en mujeres postmenopáusicas luego de 5 años de tratamiento.

La THM es el único tratamiento disponible con estudios randomizados controlados que prueban la eficacia en la reducción del riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas no seleccionadas por presentar riesgo de fractura y con T-scores en el rango normal a osteopénico.

La THM, incluyendo la Tibolona, puede ser indicada en mujeres postmenopáusicas con riesgo de fractura u osteoporosis menores de 60 años o dentro de los 10 años de la menopausia. En ausencia de contraindicaciones y particularmente ante la presencia de síntomas vasomotores, se podría considerar a la THM como la droga osteoactiva de primera elección.

La prevención de la pérdida de masa ósea con la THM es dosis dependiente, siendo menor la respuesta densitométrica cuando se utilizan las menores dosis, particularmente en mujeres menores de 40 años. La THM en baja dosis ni la ultrabaja dosis han demostrado que reducen el riesgo de fractura ya que no existen estudios correctamente diseñados con este objetivo primario

La iniciación de THM después de los 60 años con la indicación de prevención de fractura es considerada una segunda línea terapéutica y requiere el cálculo individual de la relación riesgo/ beneficio, en comparación con las otras drogas aprobadas. Si la THM es elegida, se debería utilizar la menor dosis efectiva.

Cuando el THM es discontinuada, la pérdida ósea puede ser rápida y el uso de otro agente terapéutico debería ser considerado para mantener la DMO. Sin embargo, un beneficio residual ha sido observado luego de 5 años de la discontinuación del WHI en la rama EEC para fracturas totales, no siendo observado con EEC/ MDP.

Cuando los otros tratamientos están contraindicados o presentan eventos adversos, el uso extendido de la THM es una opción en mujeres con alto riesgo de fractura osteoporótica.

La decisión de suprimir la THM debería ser tomada en base a la relación riesgo/ beneficio extraesquelético.



No existen estudios prospectivos randomizados que comparen la THM con otras drogas aprobadas para el tratamiento de la osteoporosis en la prevención de fracturas.

## 2) Raloxifeno

Es un SERM aprobado tanto para la prevención como para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas (60 mg/ día vía oral)

Reduce el riesgo de fractura vertebral,  $\approx$  30% en mujeres con fractura vertebral previa y  $\approx$  55% en aquellas sin fractura vertebral previa luego de 3 años de tratamiento.

Su eficacia en la reducción de fractura de cadera y no vertebrales no ha sido documentada.

Reduce el riesgo de cáncer de mama invasor en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis

No reduce el riesgo de enfermedad coronaria.

Aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda de manera similar a lo observado con el uso de THM. Puede aumentar los sofocos y producir calambres.

La consideración de los riesgos/ beneficios extra esqueléticos es importante cuando se indica esta droga.

## Estado de Ánimo y Cognición.

Las **funciones cognitivas** están representadas por la conciencia, la orientación, la percepción, la atención y la memoria anterógrada y retrógrada. Las funciones más complejas incluyen: juicio, pensamiento abstracto, concentración y funciones ejecutivas que permiten la planificación, la inhibición de respuesta y la resolución de problemas.

Se sabe, por la investigación básica, que los **estrógenos** actúan en el SNC mediante la activación de receptores hormonales, por sus acciones sobre la neurotransmisión, acciones neurotrófica, antioxidante y efectos directos sobre la plasticidad neuronal y el flujo cerebral. Por lo tanto, los estrógenos tienen un **rol neuroprotector** y se postula que las mujeres postmenopáusicas presentan mayor riesgo de enfermedades neurodegenerativas.

Estudios epidemiológicos documentaron que en **la etapa de transición a la menopausia** existe una declinación cognitiva, siendo esta etapa, una época de mayor vulnerabilidad a las disminuciones cognitivas y mayor riesgo de síntomas y de trastornos depresivos. (1)

Fundamentado por las **ciencias básicas, evidencias epidemiológicas y estudios observacionales** (Le Blanc 2001, Maki 2001, Hogervorst 2000), se pensaba que la TH disminuía el riesgo de demencia y mejoraba la performance en los tests cognitivos. (2)(3)(4)

¿Qué sucedió con los **estudios randomizados**? Tanto el **WHIMS** (5) como el **WHISCA** (6) (ramas auxiliares del WHI), concluyeron que, en mujeres mayores de 65 años, la TH tiene un efecto adverso en la cognición, siendo mayor en las mujeres que tenían disminuida la función cognitiva al inicio del tratamiento (WHIMS). En el WHISCA, el uso de EEC+MAP empeoró la memoria verbal y el EEC sólo no influyó en la cognición.

Fischer y col (7) realizaron una **revisión sistemática** de la literatura, concluyendo que los estudios observacionales y clínicos muestran resultados contradictorios. La formulación y la dosis de la THM, la vía de administración, el momento de la iniciación, la duración del tratamiento, y la salud de los participantes, contribuyen a las inconsistencias en los resultados.

¿Existe una **ventana de oportunidad** para el inicio de THM?

El **Cache County Study** (8), estudio observacional, contó con 1768 mujeres posmenopáusicas que recibieron THM en los primeros 5 años y se asoció con reducción en riesgo de Enfermedad de Alzheimer (HR 0.3) especialmente si recibieron THM más de 10 años, no así las que iniciaron tardíamente, donde se observó aumento del riesgo (THM combinada).

En la revisión de Fisher y col (7), el estradiol transdérmico y la progesterona micronizada, administrados en el momento de la menopausia, se asociaron generalmente con beneficio cognitivo y afectivo.

En cuanto a los estudios randomizados que evaluaron la función cognitiva y el estado de ánimo en la ventana de oportunidad, contamos con el **KEEPS Cog** (9) y el **WHIMS Younger** (10).

Las conclusiones **del KEEPS Cog** fueron que la THM iniciada en la menopausia reciente, no produce ni riesgos ni beneficios en la cognición. Bajas dosis de EEC oral durante 4 años, mejoraron la ansiedad y la depresión, no así el E2 transdérmico.

En cuanto al **WHIMS Y**, no hubo diferencia entre THM y placebo en la función cognitiva global ni en funciones individuales (memoria verbal, atención, funciones ejecutivas), concluyendo que la THM no produce ni riesgos ni beneficios en la función cognitiva cuando se administra en mujeres de 50-55 años.

La **Revisión del Consenso Global en THM** (11), realizado por las sociedades más importantes de menopausia, publica en 2016:

- La THM iniciada en la menopausia temprana, no tiene efecto sustancial en la cognición, pero, basado en estudios observacionales, podría prevenir la enfermedad de Alzheimer en edades más avanzadas.
- En los estudios randomizados, la THM por vía oral en mujeres mayores de 65 años, no tiene efecto sobre la cognición e incrementa el riesgo de enfermedad de Alzheimer
- La THM podría ser beneficiosa en mejorar el ánimo en mujeres con menopausia temprana con síntomas depresivos y/o de ansiedad
- La THM podría también ser beneficiosa en mujeres perimenopáusicas con depresión mayor, pero en estos casos, la terapia con antidepresivos sigue siendo el tratamiento de
- 1era línea.

#### **En conclusión,**

- La THM iniciada después de los 65 años incrementa el riesgo de demencia
- Estudios observacionales asocian el uso temprano de TH en mujeres jóvenes, con disminución del riesgo de EA
- Estudios randomizados (KEEPS Cog, WHIMS Y) sugieren que la TH en posmenopausia temprana no tiene riesgos ni efectos beneficiosos en la cognición
- KEEPS Cog demostró que bajas dosis de EEC vía oral mejoraron estado de ánimo (ansiedad y depresión)

- Se esperan nuevos estudios, realizando un seguimiento de esta cohorte durante 20-25 años para determinar si la THM dada en forma temprana retrasaría o prevendría el desarrollo futuro de enfermedades neurodegenerativas
- Se requieren más estudios randomizados en mujeres jóvenes para evaluar hipótesis de ventana de oportunidad, formulaciones, dosis y vías de administración.

## BIBLIOGRAFÍA

- (1) M.T. Weber, et al. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. (2013) Cognition and mood in perimenopause: A systematic review and meta-analysis
- (2) Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. Neuroscience. 2000; 101:485–512. [PubMed]
- (3) LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BKS, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2001; 285:1489–99.
- (4) Anna C. McCarrey, Susan M. Resnick. Postmenopausal hormone therapy and cognition. Hormones and Behavior 2015
- (5) Rapp SR., Shumaker S., Henderson V WHIMS Women’s Health Initiative Memory Study JAMA 2003 May 289 (20) : 2717-9
- (6) Pauline M.Maki WHISCA Women’s Health Initiative Study of Cognitive Aging Resnick S Clin Trial 2004;1 (5):440-50 Climacteric. 2012 June 15(3):256-262
- (7) Fischer B, Gleason C, Asthana S. Effects of hormone therapy on cognition and mood. Fertil Steril. 2014; 101:898-904.
- (8) Huibo Shao Neurology. Cache County Study 2012 Oct 30; 79(18): 1846–1852
- (9) Carey E. Gleason et al. Effects of Hormone Therapy on Cognition and Mood in Recently Postmenopausal Women: Findings from the Randomized, Controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. PLoS Med. 2015 Jun; 12(6): e1001833 Published online 2015 Jun 2.
- (10) Mark A. Espeland WHIMS-Y Women’s Health Initiative Memory Study Younger. JAMA Intern Med. 2013 August 12; 173(15)
- (11) de Villiers T J, Hall J E, Pinkerton J V, Cerdas Pérez S, Rees M, Yang C, Pierroz D D.Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. Climacteric 2016; 19 (4): 313-315.

## **Enfermedad Cardiovascular: Estrategias de Prevención. Rol de la THM en la Prevención.**

**INTRODUCCION.** La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de las mujeres en el mundo occidental. La prevención debe abordarse desde edades tempranas, aconsejando el abandono del tabaquismo y promocionando un estilo de vida saludable para el corazón que incluya una dieta sana y actividad física regular.(1)

En las mujeres se posterga cerca de diez años el inicio de la enfermedad cardiovascular comparada con los hombres Momentos como la menopausia, marcan un punto de incremento del riesgo cardiovascular. (12)

Aunque es un proceso del envejecimiento, la enfermedad vascular se inicia mucho antes. Por lo tanto, la necesidad de ser conscientes de la posibilidad de prevenir el desarrollo de la enfermedad a edad temprana. El periodo de la menopausia y la menopausia precoz presentan una oportunidad ideal para evaluar el riesgo cardiovascular y planificar en consecuencia. (1)(12)(15)

Dentro de los factores de riesgo asociados a la enfermedad cardiovascular y con mayor frecuencia en las mujeres se reportaron la inactividad física, la obesidad, las dislipidemias, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y el tabaquismo.

## **ROL DE LA THM EN LA PREVENCIÓN DE ECV.**

Las guías de la AHA del 2014 para la prevención del ictus en las mujeres, no recomiendan la TH para la prevención del ictus en base a la suma de las evidencias actuales, aunque reconocen que la TH no se le debe negar a las mujeres que lo requieran por otras razones y su prescripción depende de la evaluación de los riesgos y beneficios. (17)

- La iniciación de terapia de estrógeno reduce el riesgo de enfermedad coronaria y mortalidad por todas las causas solo en mujeres de menos de 60 años de edad y o dentro de los 10 años de menopausia y sin evidencia de enfermedad cardiovascular. [A]

- Los datos sobre estrógeno más progestágeno THM iniciado en mujeres menores de 60 años o dentro de los 10 años de la menopausia muestran una tendencia menos convincente para el beneficio de la mortalidad, y la evidencia sobre cardioprotección es menos robusta con resultados inconsistentes en comparación con el grupo de estrógeno solo

- Los resultados del tratamiento oral combinado continuo con estrógeno– progestágeno diario son menos contundentes, pero otros regímenes de terapia combinada parecen ser cardioprotectores [A](15).

La menopausia prematura (edad < 40 años), ya sea natural o quirúrgica, se ha asociado con riesgo elevado de ECV. Mayor beneficio al iniciar tratamiento dentro del año después de la cirugía. Estas mujeres tienen deterioro de la función endotelial.

FOP y en mujeres con ooforectomía bilateral profiláctica: se asocia con un discreto mayor riesgo de ECV, no así para ictus (ACV) (13)

Los síntomas vasomotores de la menopausia se asocian a un aumento de la función simpática y disminución de la parasimpática, funciones que pueden aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares, un hecho que puede ser especialmente importante durante un episodio de sofoco en mujeres propensas a arritmias severas.(15)(16)

- No se recomienda iniciar la THM después de los 60 años únicamente como prevención primaria de la enfermedad coronaria.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1.- CLIMACTERIC 2016;19:109–50

Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia. R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton y el grupo colaborativo IMS

- 2.- Grindler NM, Santoro NF. Menopause and exercise. *Menopause* 2015 Sep 21. Epub ahead of print. <sup>[1]</sup><sub>SEP</sub>
- 3.- Hormone Replacement Therapy
- Harper-Harrison G, Shanahan MM. Hormone Replacement Therapy. [Updated 2018 Feb 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493191/>
- 4.- The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017 Jul;24(7):728-753. [PubMed]
- 5.- Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy T. J. de Villiersa, J. E. Hallb, J. V. Pinkertonc, S. Cerdas Pérezd, M. Reese, C. Yangf and D. D. Pierrozg (2016):*Climacteric*,DOI:10.1080/13697137.2016.1196047
- 6.- Kaunitz y Manson Manejo de Síntomas de la Menopausia © 2015 The American College of Obstetricians and Gynecologists (*Obstet Gynecol* 2015;126:859-76) [www.greenjournal.org](http://www.greenjournal.org)
- 7- <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>).
- 8.- Ayers B, Hunter MS. Health-related quality of life of women with menopausal hot flushes and night sweats. *Climacteric* 2013;16:235–9
- 9.- de Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, et al. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013;16:203–4. <sup>[1]</sup><sub>SEP</sub>
- 10.- de Villiers TJ, Stevenson JC. The WHI: the effect of hormone replacement therapy on fracture prevention. *Climacteric* 2012;15:263–6
- 11.-Terapia farmacológica en la mujer y prevención cardiovascular Nohora I. Rodríguez-Guerrero *Rev Colomb Cardiol*.2018;25(S1):106-112
- 12.- *Rev Colomb Cardiol*.2018;25(S1):113---119
- 13.- TH Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Bushnell C, McCullough LD, Awad IA, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014;45:1545–88
- 14.-CLIMACTERIC 2016;19:329–36 Evaluación del riesgo cardiovascular en las mujeres – Una puesta al día.
- 15.-Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women’s Health Across the Nation Heart Study. Thurston RC *Circulation* 2008
- 16.-American Heart Association (Asociación Cardíaca Americana: AHA) del 2011 para la prevención de ECV en las mujeres, y en las guías de la AHA del 2014 para prevención de ictus.

