

# RESUMEN NAMS 2017: LA POSTURA DE LA SOCIEDAD NORTEAMERICANA DE MENOPAUSIA FRENTE A LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

Menopause: The Journal of The North American Menopause Society

Vol. 24. No. 7, pp 000-000

DOI: 10.1097/GME.0000000000000921

El concepto “la menor dosis durante el menor tiempo posible” puede ser inadecuado e incluso dañino para determinadas mujeres. Un concepto más apropiado sería: “la dosis, duración y vía de administración necesaria para el esquema adecuado”

## INDICACIONES DE TERAPIA HORMONAL DE LA MENOPAUSIA (THM) APROBADAS POR LA FDA

- **SÍNTOMAS VASOMOTORES:** Aprobado como primera línea de tratamiento.
- **PREVENCIÓN PÉRDIDA DE MASA ÓSEA:** Previene la pérdida de masa ósea y reduce el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas.
- **HIPOESTROGENISMO PREMATURO:** Está aprobado para mujeres con hipogonadismo, insuficiencia ovárica primaria (IOP) y menopausia quirúrgica prematura.
- **SÍNTOMAS GENITOURINARIOS:** Restaura de forma efectiva la anatomía del tracto genitourinario, aumenta el trofismo de la vagina, disminuye el pH vaginal y trata los síntomas de atrofia vulvovaginal.

## HORMONAS BIOIDÉNTICAS COMPUESTAS

Las hormonas bioidénticas preocupan debido a la falta de regulación gubernamental, la falta de monitoreo, el desconocimiento de la formulación exacta (dosis bajas o elevadas de determinadas drogas), la presencia de impurezas, falta de esterilización, falta de evidencia científica y seguridad, y la falta de un prospecto que incluya los efectos adversos de las mismas.

El control mediante dosaje salival es poco confiable.

La prescripción de las mismas sólo debe considerarse en caso de intolerancia a los tratamientos aprobados, como ser alergia a algún compuesto de los mismos, o la falta del producto aprobado.

## **SÍNTOMAS CLIMATÉRICOS: BENEFICIOS Y RIESGOS**

### SÍNTOMAS VASOMOTORES

Los síntomas vasomotores (SVM) se asocian con mala calidad del sueño, irritabilidad, dificultad en la concentración, reducción en la calidad de vida y un estado de salud desmejorado. Según el estudio Study of Women's Health Across the Nation, los SVM persisten en promedio 7,4 años y podrían estar relacionados con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, osteoporosis y demencia.

A pesar que la dosis baja de estradiol semanal en parches parece efectivo para los SVM, está aprobada para la prevención de la osteoporosis, pero no para el alivio vasomotor. Bajas dosis de THM (EEC 0.3mg; 17 $\beta$  estradiol menor o igual a 0.5mg; parches de estradiol de 0.025mg) podrían demorar de 6 a 8 semanas en aliviar la sintomatología.

Los progestágenos demostraron ser efectivos en el alivio de los SVM, entre los estudiados se encuentran la medroxiprogesterona 10 mg/día, acetato de megestrol 20 mg/día, progesterona micronizada 300 mg/día. No existen estudios a largo plazo que demuestren la seguridad del tratamiento con progestágeno solo en el tratamiento del síndrome climatérico.

Una vez discontinuado el tratamiento, existe aproximadamente un 50% de recidiva sintomática.

### SUEÑO

Una revisión de la literatura en 2015 informó que dosis baja de estrógeno o progesterona podrían mejorar el insomnio crónica en mujeres postmenopáusicas. La progesterona administrada por vía oral posee efectos sedativos leves, reduciendo los despertares nocturnos sin afectar las funciones cognitivas diarias, posiblemente a través de un efecto agonista GABA.

La progesterona micronizada en dosis de 300 mg/noche disminuye de manera significativa los SVM (incluidos los sofocos diurnos y nocturnos) y de esta forma, sumando su efecto sedativo, mejora la calidad del sueño.

### SÍNTOMAS GENITOURINARIOS DE LA MENOPAUSIA

Los síntomas genitourinarios de la menopausia (SGM) incluyen: atrofia vulvovaginal (AVV), sequedad vaginal, ardor, irritación; alteraciones en la esfera sexual debido a falta de lubricación y dispareunia; y síntomas urinarios como ser urgencia miccional, disuria e infecciones urinarias recurrentes. La terapia estrogénica es la más efectiva para el tratamiento de dicha sintomatología.

La baja dosis de estrógenos administrados por vía vaginal es segura y efectiva para el tratamiento de la AVV; las presentaciones incluyen cremas, óvulos y anillos vaginales con estradiol o EEC disponibles en mínimas dosis que aseguran un mínimo pasaje sistémico.

Debido al potencial riesgo de pequeños aumentos de los estrógenos circulantes, la decisión de indicar terapia local en mujeres con antecedente personal de cáncer de mama debe ser consensuada con el oncólogo. Esto es particularmente importante en las pacientes tratadas con inhibidores de la aromatasas, ya que tiene suprimidos los niveles plasmáticos de estradiol.

Generalmente no es necesaria la protección endometrial con progestágenos al utilizar baja dosis de estrógenos vaginales, sin embargo, no existen estudios que apoyen su seguridad luego del año de indicado.

Las terapias no hormonales que mejoran la AVV y están aprobadas para el tratamiento de la dispareunia en mujeres postmenopáusicas incluyen el ospemifene y la DHEA intravaginal.

### SÍNTOMAS DEL TRACTO URINARIO (INCLUYENDO PISO PELVIANO)

La estrogénoterapia vaginal mejoraría la incontinencia urinaria al aumentar la vascularización periuretral y del cuello vesical, así como reduce la frecuencia y amplitud de las contracciones del detrusor, promoviendo la relajación muscular del mismo.

La terapia estrogénica, en conjunto con la ejercitación del suelo pélvico, pesarios o cirugía, mejoraría la síntesis del colágeno y mejoraría el trofismo vaginal; carece información sobre su efecto en pacientes con prolapso.

### FUNCIÓN SEXUAL

La THM sistémica y la baja dosis de estrógenos vaginales mejora la vida sexual al incrementar la lubricación, la vascularización y la sensación de los tejidos vaginales. No se reportaron efectos significativos de la THM sistémica sobre la libido.

Si se requiere tratamiento con THM sistémica, y la paciente refiere disminución de la libido, se prefiere la formulación transdérmica, ya que la vía oral aumenta la SHBG y disminuye la testosterona biodisponible.

### **MENOPAUSIA NATURAL TEMPRANA E INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA**

Las mujeres con menopausia natural temprana e insuficiencia ovárica primaria (IOP) experimentan la falta de estímulo hormonal por un período mayor que las mujeres que tienen su menopausia natural.

Luego de la histerectomía con preservación ovárica las mujeres presentan el doble de riesgo de falla ovárica, y un 20% pueden presentar síntomas de función ovárica disminuida al año de la cirugía, con hormona antimulleriana disminuida (HAM).

Estas pacientes presentan mayor riesgo de síntomas vasomotores persistentes, pérdida de masa ósea, atrofia vulvovaginal, alteraciones en el humor, mayor riesgo cardiovascular, demencia, accidente cerebrovascular (ACV), enfermedad de Parkinson, trastornos oftálmicos y muerte por todas las causas. También poseen mayor riesgo de cáncer del tracto digestivo, pero menor mortalidad por cáncer de mama, útero y endometrio.

El correcto manejo de éstas pacientes incluye indicar una dosis apropiada de THM, además de calcio, vitamina D, ejercicio y screening para las patologías habituales.

A pesar que la THM en altas dosis (como por ejemplo estradiol transdérmico con la adecuada protección endometrial) es el tratamiento de primera línea para prevenir la pérdida de masa ósea o tratar la osteoporosis, en mujeres jóvenes se puede plantear el uso de anticonceptivos orales combinados en altas dosis con un parche de estradiol durante el placebo para lograr un beneficio psicológico.

## **OOFORECTOMÍA EN MUJERES PREMENOPÁUSICAS**

La menopausia quirúrgica conlleva un descenso brusco tanto de estrógenos, progesterona como de testosterona, en comparación con la menopausia natural.

Los síntomas climatéricos y las enfermedades asociadas son más frecuentes y severas luego de la ooforectomía y generan mayor impacto en la calidad de vida, a nivel cardiovascular, óseo, humor, salud sexual y sistema nervioso central.

Si no existen contraindicaciones, la THM debe ser indicada de inmediato.

## **THM Y CALIDAD DE VIDA**

Las mujeres con síntomas severos muestran una significativa mejoría en la calidad de vida luego del tratamiento con THM.

## **OSTEOPOROSIS**

La dosis estándar de THM previene la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas al inhibir la resorción ósea mediada por osteoclastos y disminuyendo el remodelado óseo. Estudios randomizados, controlados y observacionales mostraron que la THM en dosis estándar reduce las fracturas osteoporóticas (incluyendo cadera, vertebral y no vertebral) aún en mujeres con osteoporosis.

La densidad mineral ósea responde a los estrógenos de forma dosis dependiente, con menor protección ósea a menor dosis, particularmente en mujeres menores de 40 años. Ni la baja dosis (EEC 0.3 mg; 17B estradiol oral menor o igual a 0.5 mg; parches de estradiol 0.025 mg) ni la ultrabaja dosis (parches de estradiol 0.014 mg) demostraron reducir el riesgo de fractura, aunque no hay estudios que lo hayan puesto como endpoint primario.

Sin contraindicaciones mediante, la THM en primera instancia, y los anticonceptivos orales en segunda instancia, son la primera línea de tratamiento para la prevención ósea en mujeres con menopausia prematura; la segunda línea serían los fármacos específicos de hueso (bifosfonatos, entre otros).

En mujeres menores de 60 años o que hayan pasado menos de 10 años de su fecha de última menstruación, la THM es probablemente la terapia más adecuada para la prevención ósea.

En los casos en que las terapias alternativas no sean apropiadas o generen efectos adversos, se puede plantear como opción prolongar el tratamiento con THM en mujeres con alto riesgo de fractura osteoporótica.

La decisión de suspender la THM debe basarse en los riesgos y beneficios de los efectos extra-esqueléticos.

## **DIABETES MELLITUS Y SÍNDROME METABÓLICO**

En el estudio WHI, en el grupo con EEC solos, se observó un descenso del 14% en nuevos diagnósticos de DBT tipo II. Varios metaanálisis de estudios publicados mostraron una reducción del 40% en la incidencia de DBT tipo II con valores de glucemia en ayunas y HbA1c bajos. Este efecto se revierte al suspender la THM.

La THM disminuye de forma significativa la incidencia de DBT tipo II, pero no está aprobada por la FDA para este propósito.

## **SÍNDROME METABÓLICO Y PESO**

La THM no tiene efecto sobre peso corporal, así como tampoco está asociada con un menor aumento de peso. En el grupo de EEC + medroxiprogesterona del estudio WHI se observó un pequeño, pero significativo descenso en el índice de masa corporal y en el diámetro de cintura durante el primer año de tratamiento.

La THM podría atenuar la acumulación adiposa abdominal en mujeres durante la transición a la menopausia.

## **DEPRESIÓN, HUMOR Y DETERIORO COGNITIVO**

Mujeres con depresión asociada a la perimenopausia, que respondieron favorablemente al tratamiento con THM, probablemente tengan una recurrencia al suspender la medicación.

Pequeños ensayos clínicos apoyan el uso de THM de forma inmediata a la menopausia quirúrgica ya que traería beneficios en la esfera cognitiva. Tres grandes ensayos randomizados y controlados demostraron los efectos neutrales del tratamiento sobre las funciones cognitivas al usarlo al inicio de la menopausia vs iniciarlo en mujeres mayores de 65 años.

## INICIO TARDÍO DE THM

Numerosos ensayos clínicos indican que la THM no mejora la memoria u otras habilidades cognitivas; y que la combinación de EEC + medroxiprogesterona sería dañina para la memoria al iniciarla en mujeres mayores de 65 años.

## ENFERMEDAD DE ALZHEIMER

Cuatro estudios observacionales sostienen que el momento del inicio de la THM es determinante para el riesgo de Alzheimer, disminuyendo el riesgo con el inicio precoz del mismo.

## DEMENCIA

En el estudio WHI, el uso de EEC + medroxiprogesterona duplicó el riesgo de todas las causas de demencia si el inicio ocurría luego de los 65 años., mientras que el uso de EEC solos no aumentaba de manera significativa el riesgo de demencia.

El efecto de la THM podría estar influenciado por la función cognitiva basal de la mujer, con mejores efectos en las mujeres con función cognitiva normal previo al inicio del tratamiento.

En conclusión, en ausencia de nuevos estudios definitivos, la THM no puede ser recomendada a ninguna edad para la prevención o el tratamiento del deterioro cognitivo o la demencia.

## **ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y TODAS LAS CAUSAS DE MUERTE**

### INICIO DE THM ANTES DE LOS 10 AÑOS DEL COMIENZO DE LA MENOPAUSIA

En el estudio ELITE (Early versus Late Intervention Trial With Estradiol) el uso de 17β estradiol 1 mg/día + progesterona vaginal en gel 45 mg administrado de forma secuencial en mujeres con útero redujo la progresión del grosor de la íntima-media de la carótida luego de una media de 5 años si el inicio de la THM era dentro de los 6 años del inicio de la menopausia, pero no cuando el tratamiento se iniciaba luego de los 10 años de la misma.

El estudio KEEPS (Kronos Early Estrogen Prevention Study) en mujeres postmenopáusicas sanas, de entre 42 y 58 años de edad, tratadas con EEC orales 0.45 mg/día o parches transdérmicos de estradiol 50 microgramos/semanales, ambos con progesterona micronizada 200 mg orales de forma cíclica (12 días al mes), tampoco encontró progresión del grosor de la íntima-media de la carótida.

Una review de Cochrane del 2015 concluyó que la THM iniciada antes de los 10 años del inicio de la menopausia reduce la enfermedad cardiovascular y todas las causas de mortalidad, no modifica el riesgo de ACV, aunque sí aumenta el riesgo de enfermedad tromboembólica (TVP/TEP).

## INICIO LUEGO DE LOS 10 AÑOS DE MENOPAUSIA O EN MAYORES DE 60 AÑOS

Varios meta análisis encontraron que no hay evidencia respecto a que la THM reduzca o tenga efecto alguno sobre la enfermedad cardiovascular o en todas las causas de mortalidad, pero sí encontraron un aumento en el riesgo de ACV y TVP/TEP. La THM no está recomendada por la FDA para la prevención primaria o secundaria de la enfermedad cardiovascular.

## INICIO EN TODAS LAS EDADES

Al analizar el inicio de THM en todas las edades, no hay evidencia en la prevención primaria o secundaria sobre todas las causas de mortalidad, muerte de causa cardiovascular, infarto de miocardio no fatal, angina de pecho o revascularización.

## RIESGO DE ACV EN MUJERES MENORES DE 60 AÑOS O CON MENOS DE 10 AÑOS DE MENOPAUSIA

Un meta análisis encontró que no aumenta el riesgo de ACV. El estudio WHI no fue concluyente. Utilizando estos estudios como base, bajas dosis de estradiol oral o transdérmico tendrían menor riesgo de ACV. No se encontró relación con la edad.

## TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Un meta análisis sobre mujeres que iniciaron THM durante sus primeros 10 años de menopausia y menores de 60 años, encontró fuerte evidencia que las mujeres del grupo THM tenían mayor riesgo de TVP/TEP comparado con el grupo placebo. A menor dosis estrogénica menor riesgo de TVP/TEP. La progesterona micronizada sería menos trombogénica que el resto de los progestágenos.

## **CÁNCER DE MAMA**

### TERAPIA ESTROGÉNICA

En el estudio WHI, comparando con placebo, las mujeres que recibieron EEC solos presentaron una reducción no significativa en el riesgo de cáncer de mama. Este patrón de reducción no significativa duró los 7.2 años del estudio y hasta una media de 13 años de seguimiento.

Una reducción estadísticamente significativa en el riesgo de cáncer de mama se observó en las mujeres que tenían por lo menos un 80% de adherencia al tratamiento que no hubiesen utilizado THM previamente.

No hay ensayos clínicos randomizados y controlados de larga duración que estudien el riesgo de cáncer de mama en relación a la terapia estrogénica.

## TERAPIA CON ESTRÓGENO Y PROGESTERONA

En el estudio WHI, el tratamiento continuo con EEC + medroxiprogesterona aumentó el riesgo de cáncer de mama. Este incremento se observó luego de los 5.6 años en las estadísticas nominales, pero no en las estadísticas ajustadas ni al realizar ajustes según los factores de riesgo. El riesgo comenzó a aumentar a los 3 años y se continuó observando luego de 13 años de seguimiento.

## RIESGO ATRIBUIBLE DE CÁNCER DE MAMA

El riesgo atribuible de cáncer de mama (edad promedio 63 años) al randomizar EEC + medroxiprogesterona en el estudio WHI fue menor a 1 caso adicional de cáncer de mama diagnosticado por cada 1000 usuarias por año; un riesgo ligeramente superior al observado con una copa de vino diaria, un riesgo menor al observado con dos copas de vino diarias y similar riesgo reportado en obesidad, escasa actividad física y el uso de medicamentos.

## THM TEMPRANA EN MUJERES CON RIESGO GENÉTICO DE CÁNCER DE MAMA

Un estudio proporciona seguridad sobre el uso de estrógenos en mujeres jóvenes con alto riesgo de cáncer de mama. El Two Sister Study mostró que las mujeres tratadas con THM combinada no presentaron mayor incidencia de diagnóstico de cáncer de mama en edades tempranas.

Limitada evidencia observacional sugiere que el uso de THM en mujeres con la mutación BRCA1-2 no aumentaría el riesgo de cáncer de mama luego de la salpingooforectomía de reducción de riesgo, o con antecedentes familiares de cáncer de mama.

## ROL DE LOS PROGESTÁGENOS

Algunos, pero no todos los estudios observacionales, sugieren que la progesterona micronizada podría tener menos impacto sobre el riesgo de cáncer de mama, mientras que los progestágenos más potentes, como ser la medroxiprogesterona, tendrían mayor impacto negativo. Estudios randomizados son necesarios.

## MAMOGRAFÍA: DENSIDAD MAMARIA Y ESTRÓGENOS

Existen diferentes regímenes de THM que estarían asociados a un aumento de la densidad mamaria que podría dificultar la interpretación de la mamografía. En el estudio WHI se necesitaron más mamografías y biopsias mamarias en las pacientes que recibieron EEC + medroxiprogesterona.

## THM LUEGO DEL CÁNCER DE MAMA

El uso sistemático de THM en mujeres con antecedente personal de cáncer de mama no está recomendado. Sin embargo, el uso de baja dosis de estrógenos vaginales continúan siendo una alternativa terapéutica para los SGM, con mínima absorción sistémica. Esta

indicación debe ser en conjunto con el oncólogo, si no hay respuesta a los tratamientos no hormonales.

## **CÁNCER DE ENDOMETRIO**

El tratamiento con estrógenos sin oposición en mujeres postmenopáusicas con útero aumenta el riesgo de cáncer de endometrio, el cual está relacionado a la dosis y al tiempo de duración.

### THM LUEGO DEL CÁNCER DE ENDOMETRIO

La evidencia actual, incluyendo un gran metaanálisis basado en estudios retrospectivos, sugiere que las tasas de recurrencia y la muerte son similares para las mujeres que fueron tratadas para cáncer de endometrio en estadios iniciales (G1 y G2 de tipo endometrioides con receptores hormonales negativos) si utilizaban THM. Sin embargo, la estrogenoterapia no está recomendada para aquellas con estadios más avanzados o con alto riesgo de cáncer de endometrio.

## **CÁNCER DE OVARIO**

No hay evidencia concluyente que el estrógeno promueve el desarrollo de cáncer de ovario de tipo epitelial. El estudio WHI, luego de 5.6 años de tratamiento con EEC + medroxiprogesterona no encontró asociación entre el tratamiento y un mayor riesgo de cáncer de ovario.

Estudios observacionales sugieren un posible riesgo aumentado de cáncer de ovario con el uso de THM por períodos prolongados, con inconsistencias a través de los estudios.

En el estudio de UK Million Women Study, el riesgo atribuible a cáncer de ovario fue de 0.8 adicional por cada 10000 mujeres por año de THM y un 0.6 adicional de muerte por cáncer de ovario por 10000 mujeres por año de tratamiento.

El Nurses' Health Study, un estudio con 26 años de seguimiento, reportó un aumento significativo del riesgo de cáncer de ovario luego de 5 años de uso de estrógenos.

La limitada evidencia existente sobre el uso de THM en mujeres con antecedentes familiares de cáncer de ovario o portadoras de la mutación de BRCA1-2 no encontró un mayor riesgo de cáncer de ovario.

### THM LUEGO DEL CÁNCER DE OVARIO

Un metaanálisis encontró que no hay mayor riesgo de recurrencia o muerte en mujeres que reciben THM luego del tratamiento por cáncer de ovario. La preocupación se ha planteado con respecto a los tumores hormonosensibles, como los carcinomas seroso papilar de bajo grado y los tumores malignos de las células germinales, pero existe poca evidencia sobre estos casos.

## **CÁNCER COLORRECTAL**

Estudios observacionales sugieren un riesgo reducido para cáncer colorrectal en usuarias de THM, particularmente si se inicia temprano en la menopausia. En el estudio WHI las mujeres tratadas con terapia combinada presentaron 38% menos de incidencia de cáncer comparadas con placebo. Sin embargo, la significancia estadística se perdió en el seguimiento a largo plazo.

## **CÁNCER DE PULMÓN**

En el estudio WHI, luego de 13 años de seguimiento, la incidencia de cáncer de pulmón fue igual al comparar el grupo placebo, EEC solos y EEC + medroxiprogesterona.

## **CUESTIONES TERAPÉUTICAS: USO EXTENDIDO Y RIESGOS AL DISCONTINUAR**

El uso extendido de THM podría beneficiar a las mujeres con SVM persistentes, para la prevención de la pérdida de masa ósea y fracturas osteoporótica o para la prevención y/o tratamiento de los SGM. Los síntomas vasomotores tienen un riesgo de 50% de recurrencia luego de suspender el tratamiento, independientemente de la edad y del tiempo de duración. La pérdida de masa ósea y el riesgo de fractura progresa con la edad, así como los SGM no tratados.

En el estudio WHI muchos de los beneficios y riesgos no persistieron luego de 5-7 años de suspensión del tratamiento. El riesgo de cáncer de mama persistió, pero el riesgo de enfermedad cardiovascular se mantuvo neutral. Por otro lado, se mantuvo el riesgo disminuido de fractura de cadera y de cáncer de endometrio; así como todas las causas de mortalidad.

## **NO HAY UNA REGLA GENERAL PARA SUSPENDER EL TRATAMIENTO A LOS 65 AÑOS**

En mujeres postmenopáusicas, el inicio de THM debe ser dentro de los primeros 10 años de la menopausia, y en mujeres menores de 60 años. El inicio fuera de este rango debe ser bien sopesado, de acuerdo a los riesgos y beneficios que esto conlleva, reconociendo que podrían haber mujeres mayores de 60 años bien asesoradas que elijan comenzar con THM.

### **RESUMEN Y TRADUCCIÓN REALIZADO POR:**

**Malena Maria Cavanna**

Becaria de Perfeccionamiento de Sección de Endocrinología Ginecológica del Hospital Italiano de Buenos Aires.

**María Alejandra Belardo**

Jefa de Sección de Endocrinología Ginecológica del Hospital Italiano de Buenos Aires.