

Menopausia : el  
caso de la  
deficiencia  
hormonal brusca



**Clotilde Vázquez**

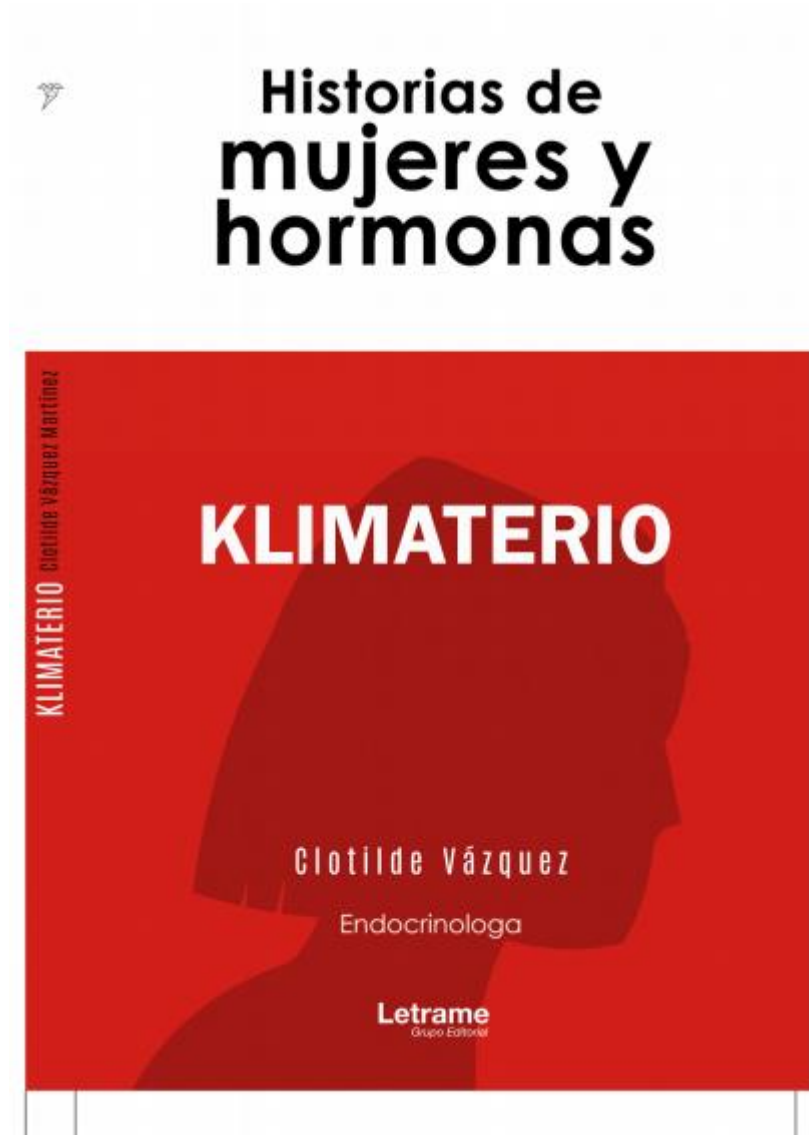
*Jefe Departamento Endocrinología. Fundación Jimenez Díaz*

*Directora del Instituto de Endocrinología y Metabolismo*

**@doctoraclotilde**

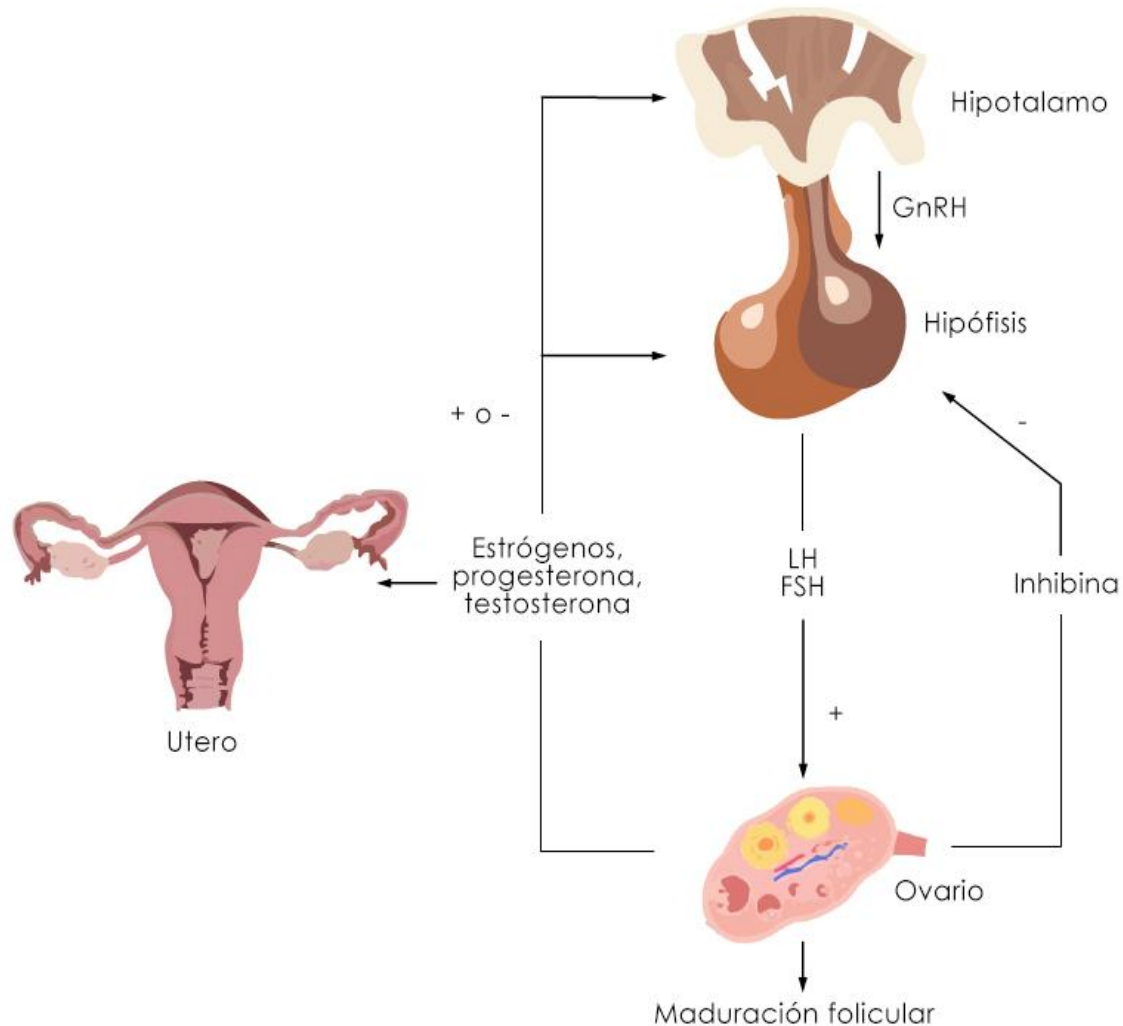
# Menopausia ≠ K(c)limaterio

- Menopausia (RAE) significa: «[Cese natural](#) y permanente de la [menstruación](#)». Viene de la palabra griega antigua μήν (*mēn*, «mes») y παῦσις (*pausis*, «cese»). La mayoría de las sociedades científicas de Ginecología la definen como ausencia de período menstrual durante al menos un año seguido. Se acompaña de la FSH, elevada e hipoestronismo.
- El **climaterio** [*Klimaterio en griego*] es un período de transición que se prolonga durante años, antes y después de la menopausia, como consecuencia del agotamiento del ovario, que pierde con los años la capacidad para producir hormonas, folículos y ovocitos. Es en realidad, la transición, o peri menopausia





# Fisiopatología de la perimenopausia



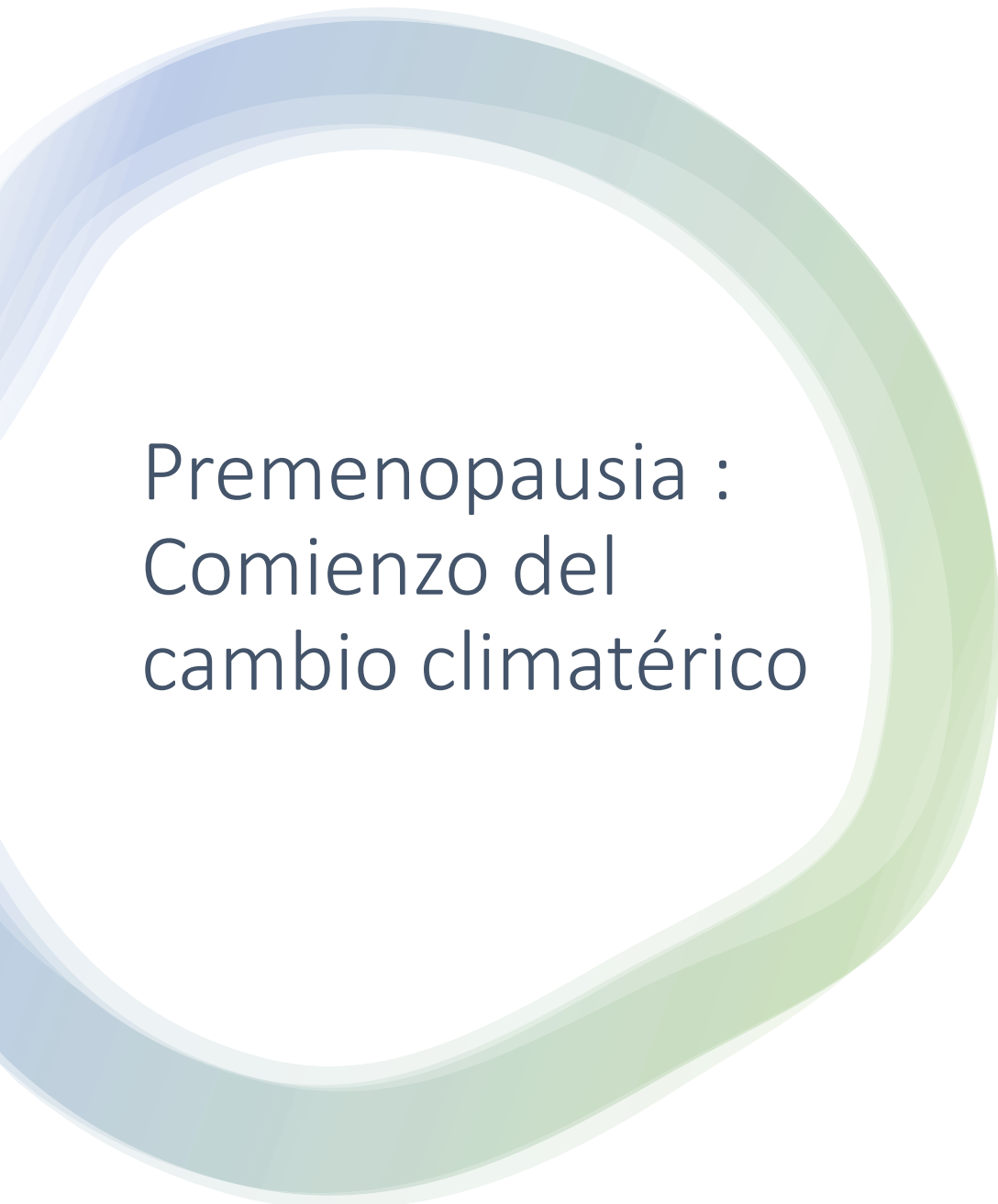
A partir 35 a ovario disminuye de peso.  
Aumentan folículos atrésicos

Aumento FSH ( LH todavía no), y disminuye E2 y Progesterona, lo que probablemente refleje la disminución de producción de Inhibina, al decrecer el núm de folículos primordiales

El aumento de FSH puede producir acortamiento de los ciclos

La disminución de E2 acaba aplanando el pico de LH y no se produce ovulación

Los ciclos anovulatorios incrementan el riesgo de hiperplasia endometrial y metrorragias disfuncionales



## Premenopausia : Comienzo del cambio climatérico

- Muy diferente en cada mujer
- Puede comenzar en cualquier momento a partir de los 40
- Casi siempre se correlaciona con fluctuaciones de las hormonas hipofisarias y ováricas
- Estrés, medicaciones y otras situaciones comprometidas pueden influir en síntomas e intensidad
- No constituye un peligro, ni una enfermedad ni una alerta: solo hay que analizar , observar y tomar medidas si se requiere



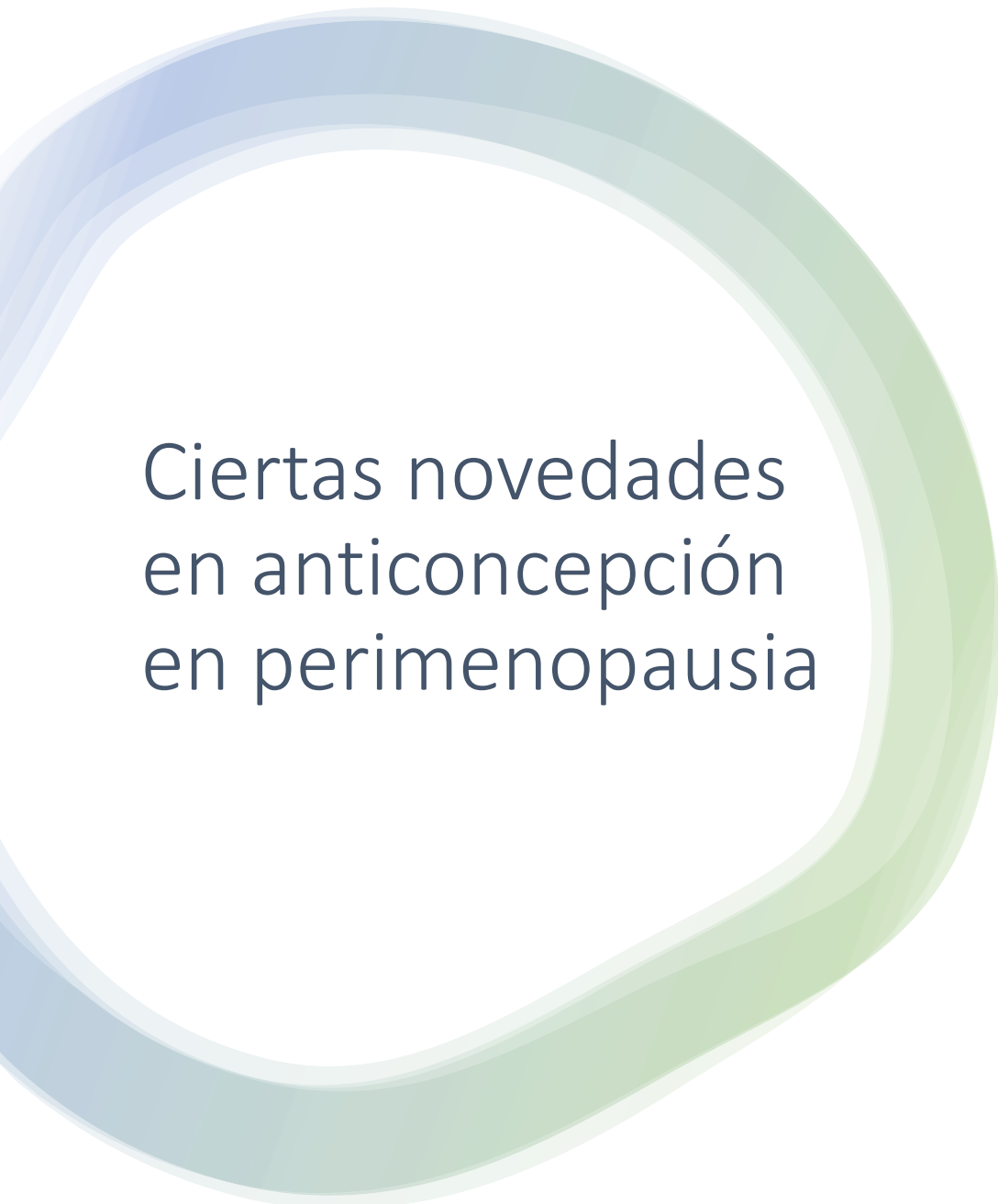
# PERIMENOPAUSIA: el momento de los anticonceptivos

- Prevención de embarazos no deseados
- Reducción de las fluctuaciones hormonales
- Beneficios adicionales no anticonceptivos
  - Prevención frente a cáncer
  - Protección ósea
  - Control del ciclo/sangrado excesivo

DIU cobre ( clásico)

Progesterona oral o  
intrauterina ( si estradiol  
normal)... efectos  
secundarios

Anticonceptivos orales: si  
no hay contraindicación.  
Ajustar dosis



## Ciertas novedades en anticoncepción en perimenopausia

- ACO'S con **drospirenona** (DCI), también conocida como 1,2-dihidrospirorenona, es una progestina esteroidea anti-androgénica sintética análoga a la espironolactona ( ej: Yasmin y Yasminel)
- DIU con Levonorgestrel , asociado a estrógenos orales ( ojo valoración hormonal primero !!!) o transdérmicos: reduce sangrados, es un buen ACO y se puede asociar a:
  - Estradiol oral 2mg
  - Parches transdérmicos 50 microg día
  - Gel transdérmico estradiol 150 microg día
  - Implantes subdérmicos de estradiol



# La Menopausia

FORMACIÓN  
EN CLIMATERIO Y MENOPAUSIA  
OFRECIDA POR:



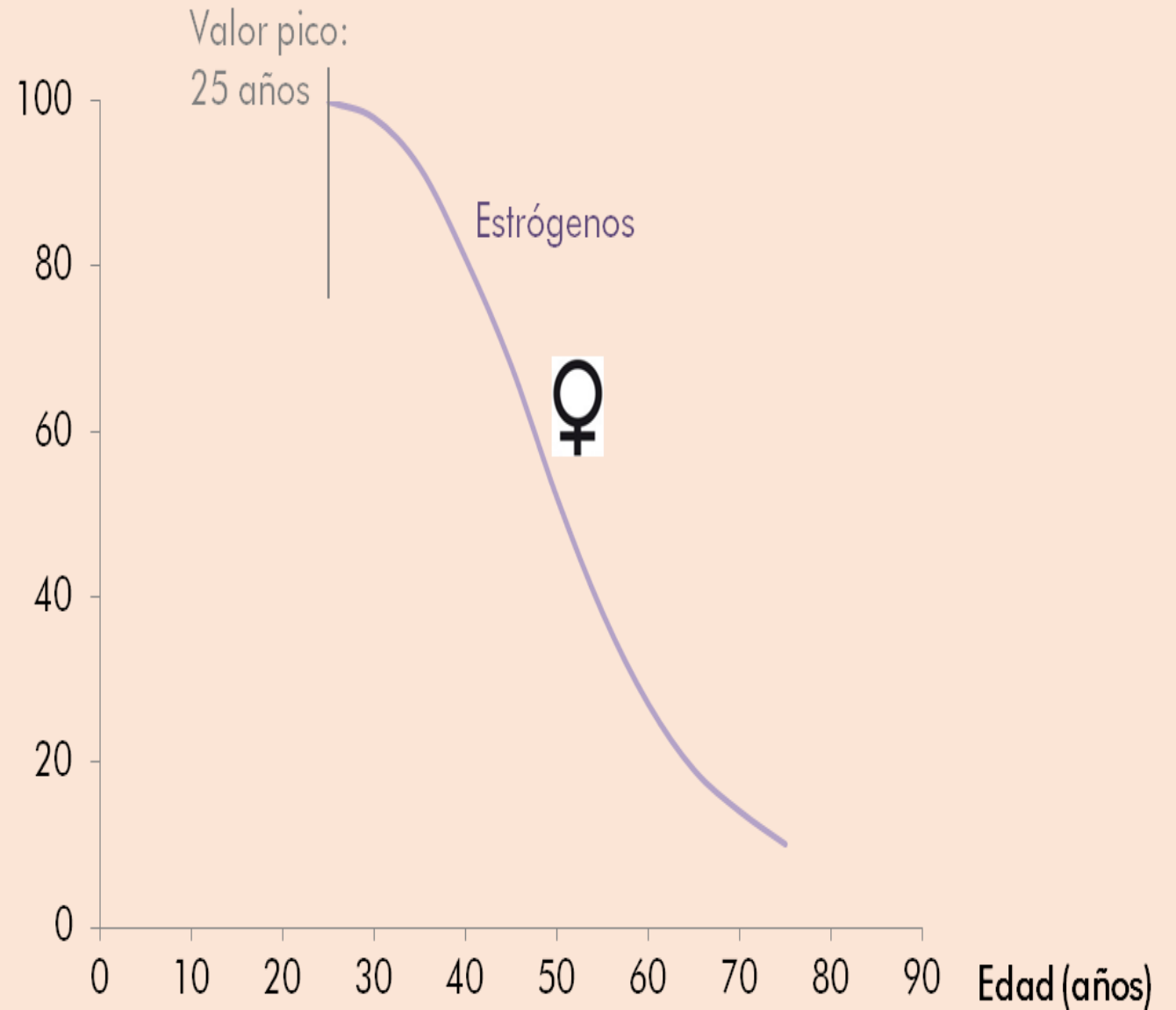
Mónica Manso   Ana Escudera

Dra. Arianna Bonato   Dra. Clotilde Vazquez   María León

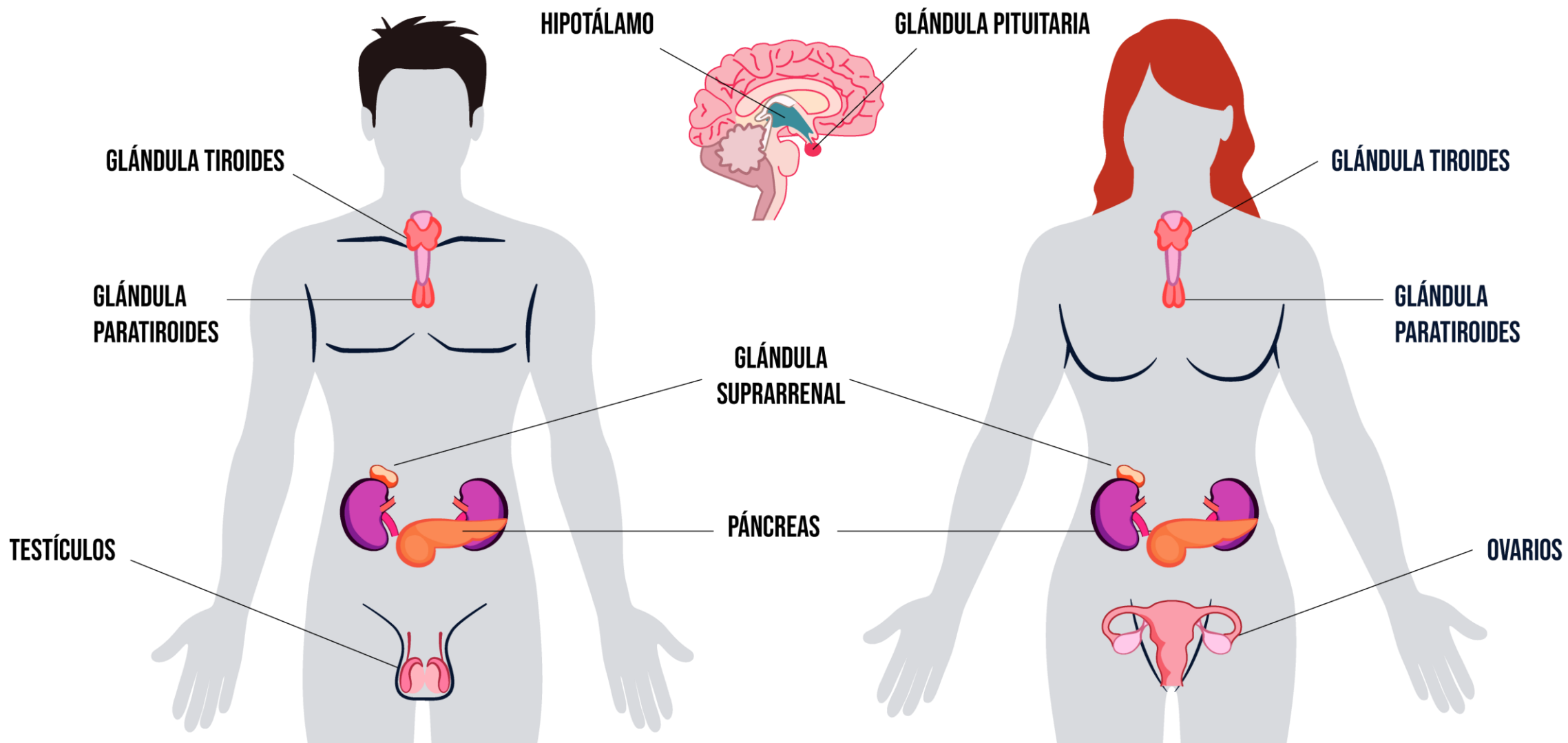
Inés Cadena   Rosa Fernandez   Psi. Lou Céspedes

## ESTRÓGENOS

Estrogenos (%)



- **LA MENOPAUSIA NO SON LOS SOFOCOS ...ni sólo los problemas ginecologicos**
- **La menopausia es un periodo de la vida en el que el ovario cesa la producción hormonal, lo que provoca numerosos cambios agudos y un incremento de los riesgos**



# Cambios precoces tras la menopausia

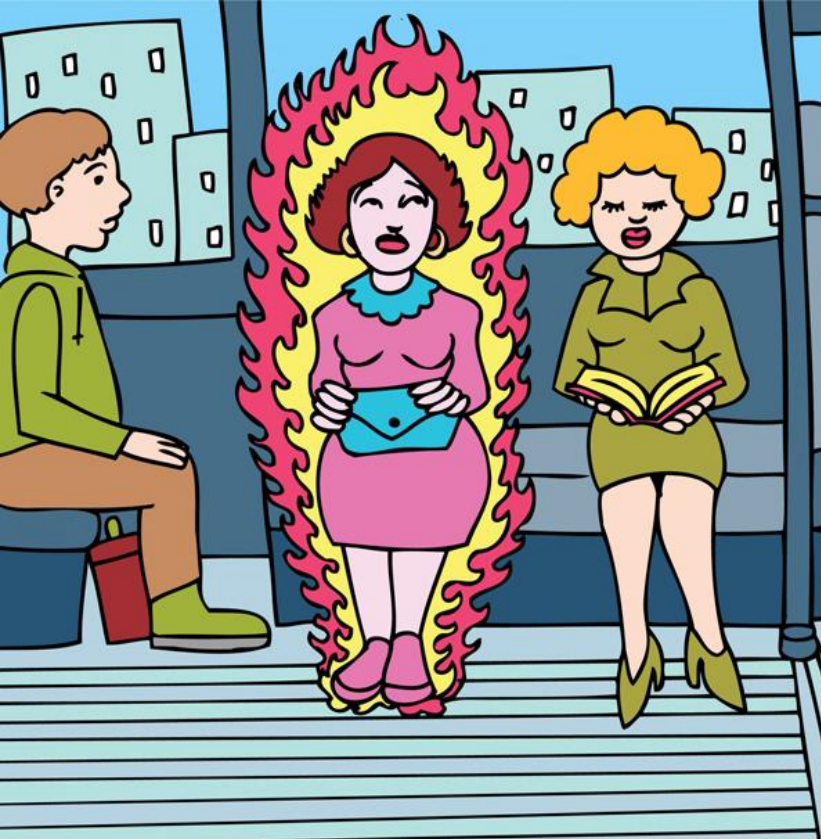
Sofocos

Sueño

Irritabilidad

Inestabilidad emocional

Depresión



- 60-80% de las mujeres experimentan sts vasomotores en la transición. Por un promedio de 4.5 años... Pero duran más de 7 años en el 50% de las pacientes !!!!! (*Thurston . Obstetrics and Gynecology Clinics of North America 2011*)

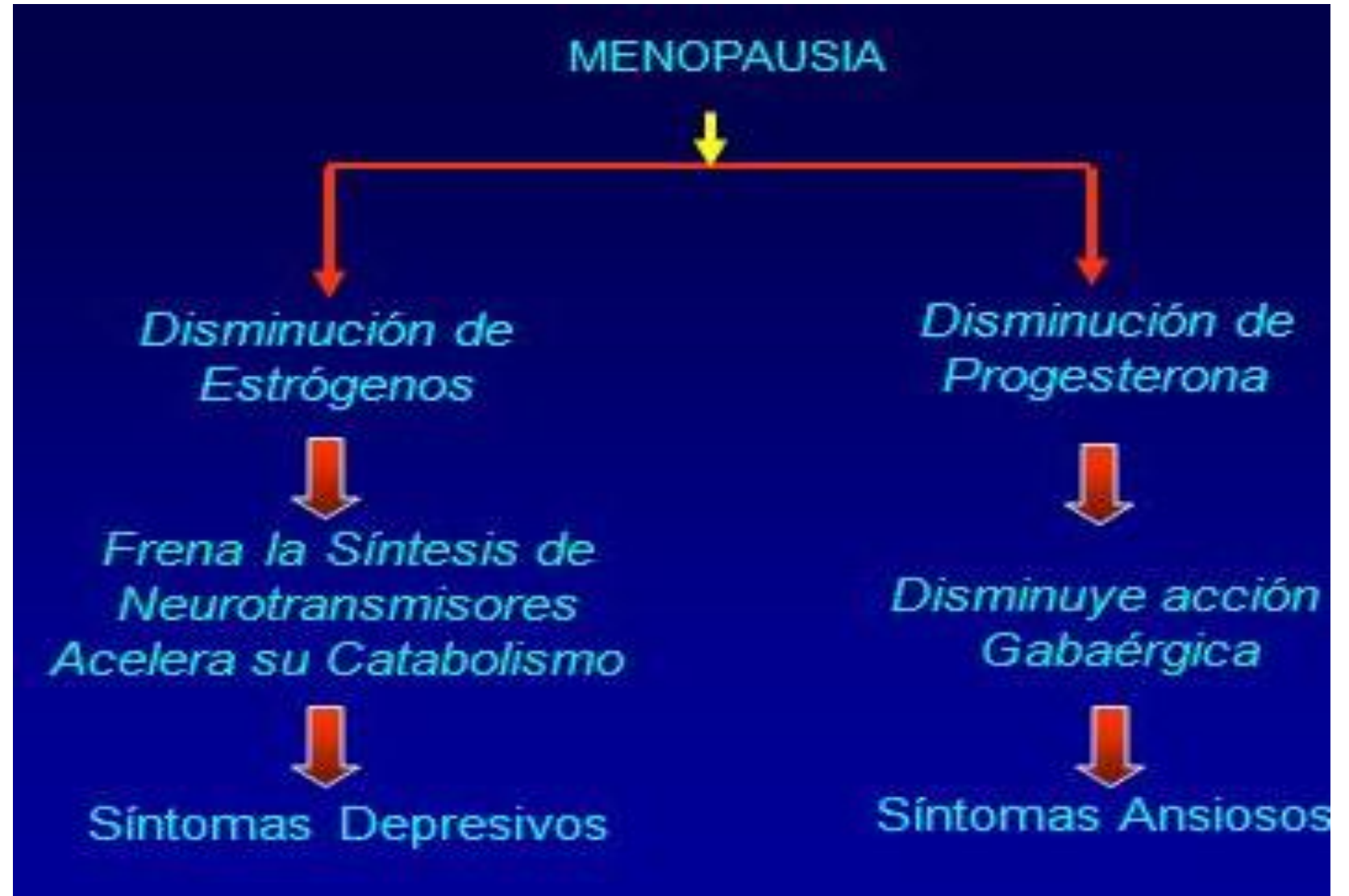
# Cerebro, sofocos y procesos cognitivos

Los estrógenos son neuroprotectores (e.g. [Wise et al., 2011](#)), e influyen en la cognición. Hay insuficientes estudios y de resultados controvertidos sobre la repercusión de la falta de estrógenos y deterioro cognitivo + neuroinflamación

La disminución de E2 lleva a una regulación al alza del receptor de la Serotonina en el hipotálamo, lo que en parte aumenta la termogénesis central (SOFOCO) ([Berendsen, 2002](#))

Estudios demuestran que durante los sofocos disminuye la fluidez verbal y la memoria ([Maki et al., 2008](#), [Archer et al., 2011](#))..

Menopausia:  
estado  
emocional



# Síntomas del area psicológica emocional son muy diversos y provocan sufrimiento

Sdr premenstrual disfórico

Ansiedad

Falta de energía

Irritabilidad /Cambios de humor

Inestabilidad/Fragilidad emocional

Tristeza/Depresión

CAMBIOS HORMONALES  
CENTRALES Y PERIFÉRICOS





# Menopausia: el duelo de los estrógenos

- [https://drive.google.com/file/d/1ltr5C8wllbmZSk1Q5avHyuHKbX0i9Vya/view?usp=sharing\\_eil\\_se\\_dm&ts=64394205](https://drive.google.com/file/d/1ltr5C8wllbmZSk1Q5avHyuHKbX0i9Vya/view?usp=sharing_eil_se_dm&ts=64394205)
- @clotilde.fdz

## Embrión de la escala Cervantes.- 124 ítems

- Sintomatología menopáusica.-30
- Relación de pareja.-4
- Relaciones sexuales.-3
- Percepción salud.- 22
- Depresión.-15
- Ansiedad.-15
- Personalidad.-24
- Estilo de vida.-11

## Escala Cervantes :

- **31 ítems de Calidad de Vida**
- **20 ítems de Personalidad**

# Cambios tardíos y riesgos

RIESGO CARDIOVASCULAR

OBESIDAD

Hiperlipemia

Hipertensión

Osteoporosis/Osteoartritis/Fracturas

Síndromes genitourinarios

Sarcopenia . Incapacidad funcional

Lo que la  
falta de  
estrógenos  
repercute  
sobre el RCV

- 1) COLESTEROL SUBE
- 2) GLUCOSA SUBE
- 2) FRECUENTE INSULINORRESISTENCIA
- 3) TENSION ARTERIAL SUBE
- 4) ACUMULO DE GRASA CENTRAL
- 5) AUMENTA LA COAGULABILIDAD Y PARAMETROS INFLAMATORIOS.



[www.symbiosisonline.org](http://www.symbiosisonline.org)  
[www.symbiosisonlinepublishing.com](http://www.symbiosisonlinepublishing.com)

Review Article

**SOJ Gynecology, Obstetrics and Women's Health** Open Access

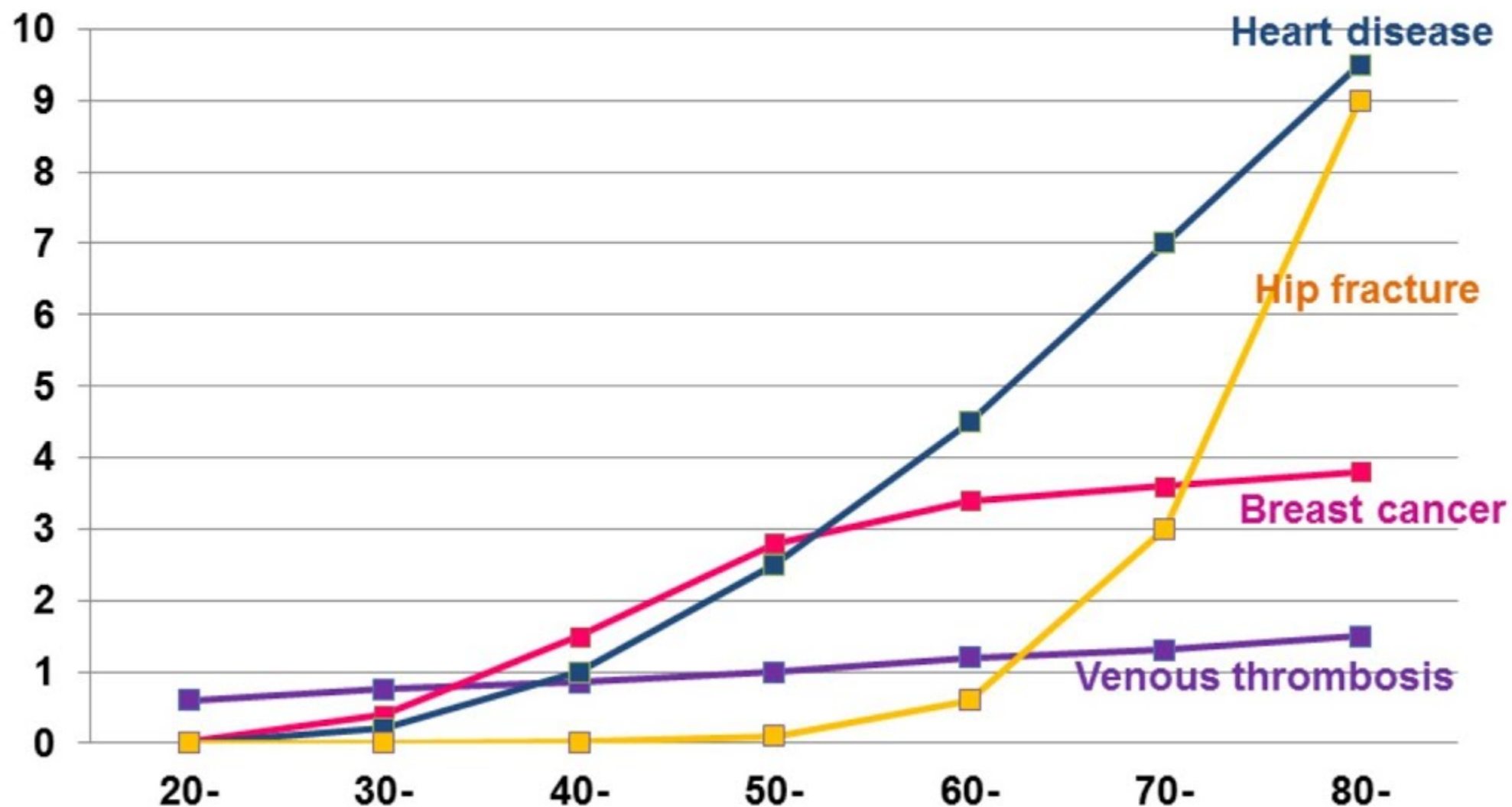
## **“Estrogens and the Heart: Do they Help or Hurt?” How Estrogen impacts the Cardiovascular System**

**Maria Grazia Modena\***

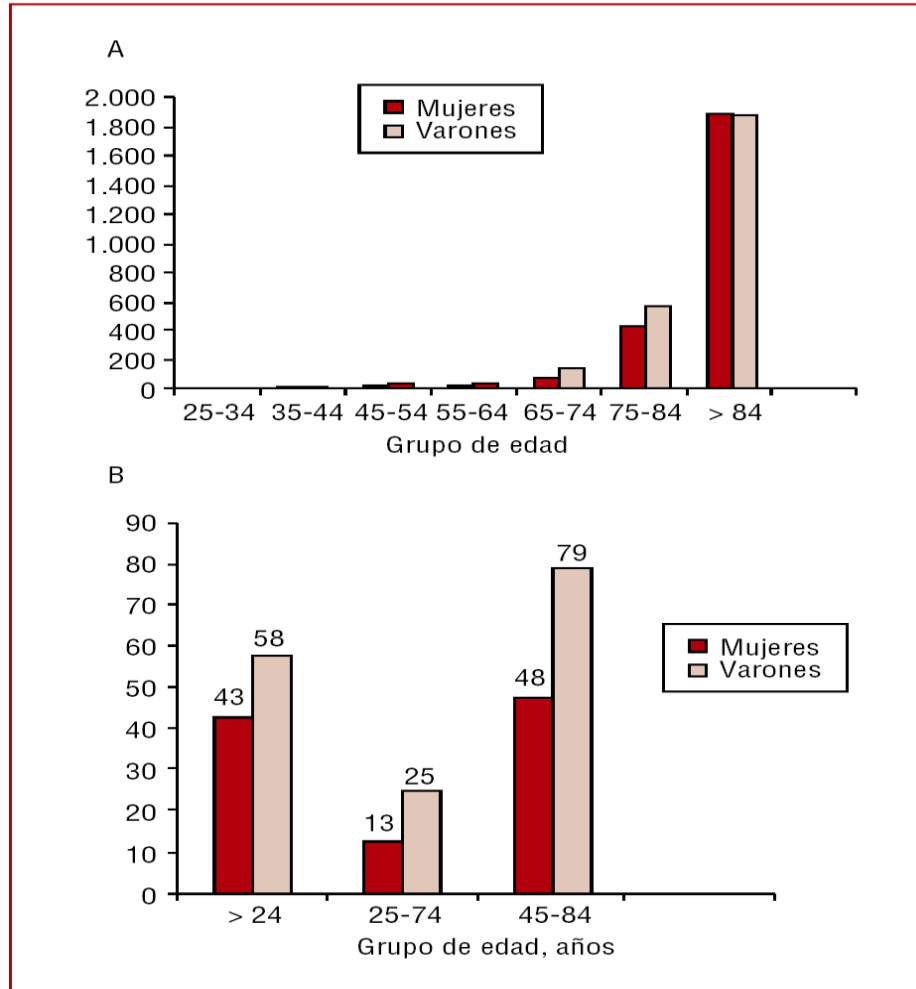
*University of Modena and Reggio Emilia, School of Medicine, Department of Surgery, Medicine, Dentistry and Morphological Sciences, Modena Italy*

Received: May 31, 2016; Accepted: June 23, 2016; Published: June 28, 2016

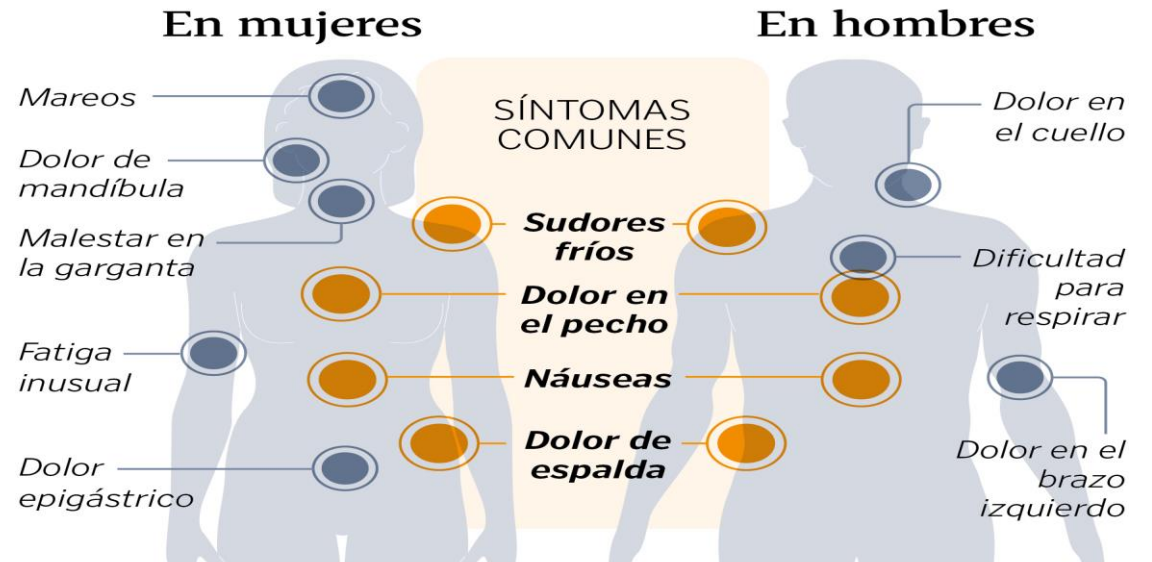
# Age-specific incidence of important conditions in women (rate/1000/year)



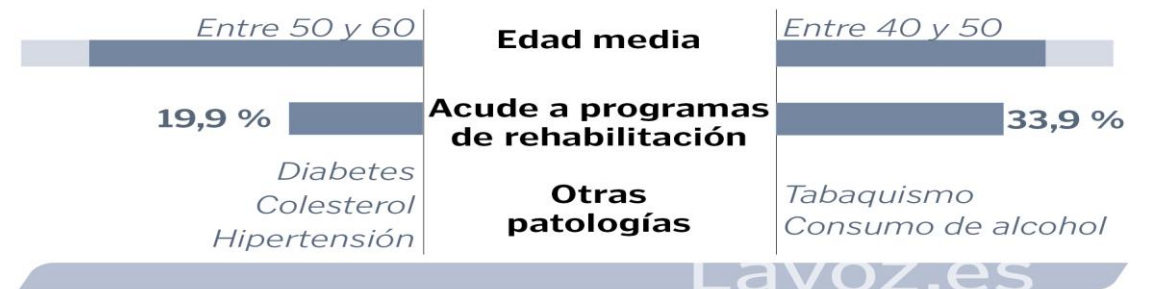
# LA PRIMERA CAUSA DE MUERTE EN LAS MUJERES MAYORES DE 50 AÑOS ES LA CARDIOVASCULAR



## Los síntomas de un infarto



### El perfil del paciente que sufre un infarto



# Cambios tardíos y riesgos

Osteoporosis y fracturas

Sarcopenia . Incapacidad funcional

Hiperlipemia

Hipertensión

Osteoartritis

Síndromes genitourinarios

OBESIDAD Enfermedad cardiovascular



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology

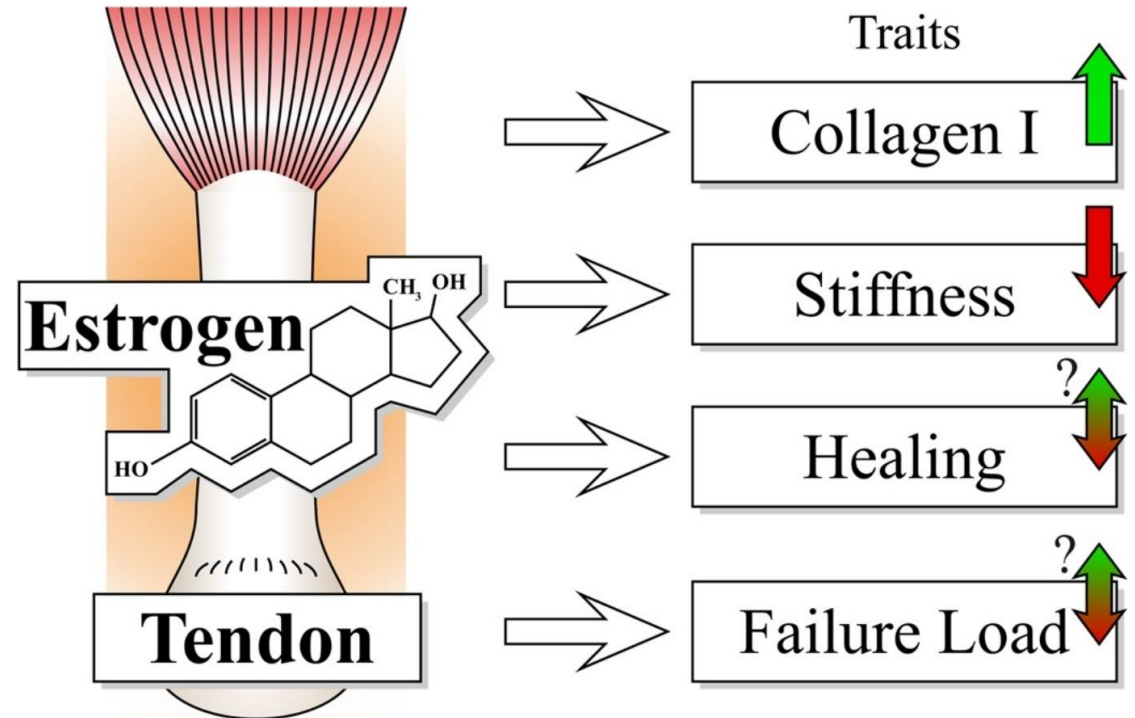
journal homepage: [www.elsevier.com/locate/jsbmb](http://www.elsevier.com/locate/jsbmb)



Review

The effect of estrogen on tendon and ligament metabolism and function

D.R. Leblanc<sup>a</sup>, M. Schneider<sup>b</sup>, P. Angele<sup>b</sup>, G. Vollmer<sup>c</sup>, D. Docheva<sup>b,d,\*</sup>





# FORMACIÓN EN CLIMATERIO Y MENOPAUSIA

OFRECIDA POR:



Mónica Manso



Ana Escudero



Dra. Arianna Bonato



Dra. Clotilde Vazquez



Marta León



Inés Cadena



Rosa Fernández

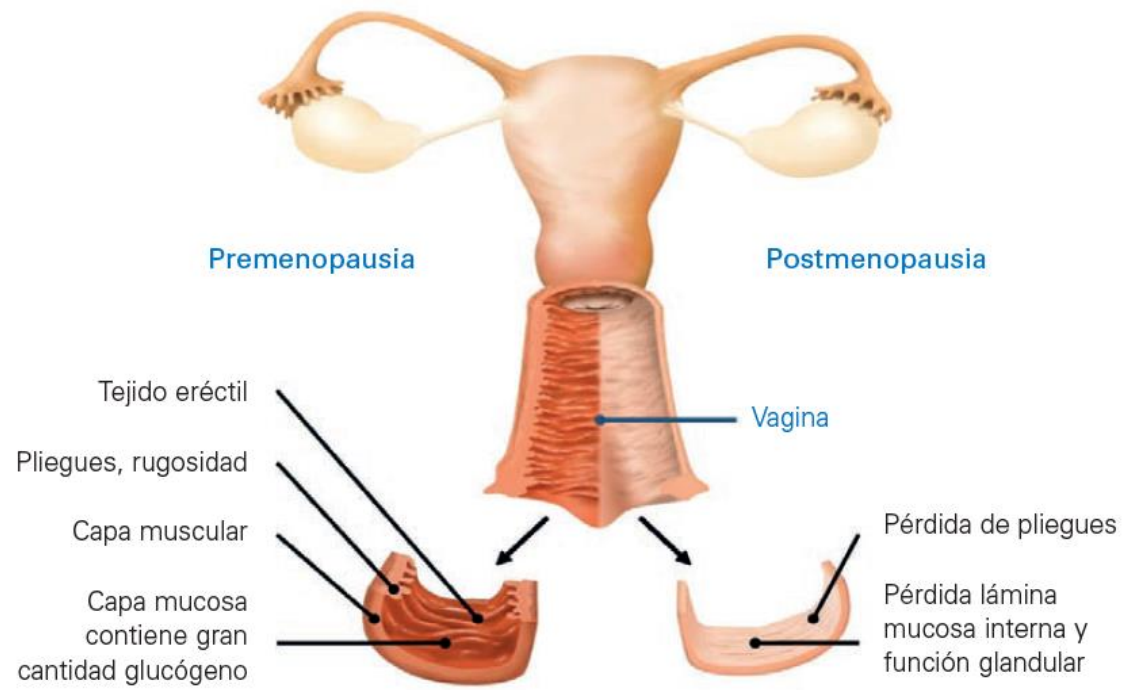


Psi. Lou Céspedes

# Síndrome urogenital menopáusico

# SINDROME GENITAL MENOPAUSICO : Cambios vaginales y vulvares y su repercusion

- Pérdida de espesor y elasticidad del epitelio → Incomodidad, ardor, picor, úlceras
- Aumento del tejido conectivo subepitelial. Pérdida de rugosidades. Acortamiento y falta de distensibilidad → Dispareunia ( dolor)
- Menor producción de secreción , flujo y trasudado → Sequedad. Dispareunia. Disminución del deseo sexual
- Aumento del pH vaginal. Cambios en la microbiota vaginal → Mayor predisposición a infecciones
- Alteraciones en la vulva → Cambios anatómicos. Dispareunia. Pérdida de autoestima. Disminución de la satisfacción sexual



- La atrofia sintomática acontece en aproximadamente un 40% de las mujeres menopáusicas.
- Las manifestaciones clínicas incluyen sequedad vaginal, ardor, prurito, secreción, sangrado, y dispareunia. También pueden aparecer síntomas del tracto urinario (por ejemplo, frecuencia miccional, infecciones recurrentes).
- El diagnóstico de vaginitis atrófica es clínico, basado en los síntomas característicos y hallazgos sobre la historia y la exploración física (epitelio vaginal pálido, seco y fino; suave y brillante, con pérdida de la rugosidad).
- La principal indicación para el tratamiento de la atrofia vaginal es el alivio de los síntomas molestos.
- La actividad sexual regular ayuda a mantener la salud vaginal.
- Es conveniente iniciar el tratamiento con agentes hidratantes vaginales, complementados con lubricantes durante el coito vaginal (Grade 2B).
- Para las mujeres en quienes las cremas hidratantes y lubricantes vaginales sean insuficientes y que son tratadas exclusivamente para la atrofia vaginal, y no para otros síntomas de la menopausia, se recomienda una dosis baja de estrógeno vaginal en lugar de la terapia con estrógenos sistémicos (Grade 1B).
- La aplicación local de promestrieno, un derivado del estradiol, ha demostrado su efectividad sobre la atrofia vaginal sin cambios en los niveles plasmáticos de estrógenos ni de gonadotrofinas. No muestra estimulación endometrial, debido a su nula absorción a través del epitelio vaginal.
- En mujeres con síntomas vasomotores asociados, y sin contraindicación a la TH, recomendamos terapia hormonal sistémica a baja dosis.
- No se recomienda el uso de gestágenos para antagonizar el efecto estrogénico en el endometrio en mujeres tratadas con estrógenos locales (Grade 2C).

Tabla 2. Terapias con estrógenos locales comercialmente disponibles en España.

COMPOSICIÓN	PRODUCTO	DOSIS
Promestrieno 10 mg / aplicación	COLPOTROFIN Crema vaginal 1%	Inicio: 1 aplicación cada día, preferentemente por la noche Mantenimiento 2-3 veces por semana
Estriol 1 mg / g	OVESTINON Crema* vaginal 0,1%	Inicio: 1 aplicación cada día durante 2 semanas Mantenimiento: 0,5 mg/día 2 veces por semana
Estriol 50 µg / g	BLISSEL Gel vaginal 50 mcg/g	Inicio: 1 aplicación cada día durante 2 semanas Mantenimiento 2-3 veces por semana
Estradiol 10 µg / aplicación Comprimido mucoadhesivo	VAGIFEM Comp. vaginal recub. 10 mcg	Inicio: 10 mg / día durante 2 semanas Mantenimiento: 10 mg 3 veces por semana

\* Una aplicación (aplicador lleno hasta la marca) contiene 0,5 g de crema, que corresponde a 0,5 mg de estriol.



- Puede necesitarse algún tiempo en alcanzar el máximo beneficio.
- La dosis y duración del tratamiento necesario para mejorar los síntomas varían según las pacientes, y debe ser individualizada según el grado de los síntomas de atrofia vaginal de la mujer.
- Sugerimos continuar el tratamiento con una pequeña dosis de mantenimiento para evitar la recurrencia de los síntomas.
- No hay límite en la duración del tratamiento.

- No es necesario controlar el endometrio en mujeres que están recibiendo estrógenos locales a bajas dosis.
- No es necesario tratamiento con gestágenos cuando se administran estrógenos locales a bajas dosis para tratar la atrofia vaginal.
- No hay evidencia de eventos trombóticos, ni aumento de recidivas o metástasis en mujeres con cáncer de mama cuando administramos tratamiento estrogénico local.
- La duración del tratamiento y dosis deben de individualizarse en función de persisten-

## Microbiota

La microbiota (antes llamada *flora*) vaginal hace referencia a la comunidad de microorganismos vivos residentes en la vagina. Esta microbiota varía según la etapa de la vida de la mujer. La microbiota puede ser:

- Autóctona, caracterizada por aquellos microorganismos que colonizan la vagina durante un período prolongado, y pueden participar en las funciones fisiológicas del órgano.
- Transitoria, que presenta fluctuaciones continuas en su población relacionadas con la propia fisiología.
- Los lactobacilos de la microbiota autóctona vaginal tienen un papel muy importante en el mantenimiento del equilibrio ecológico de la microflora residente.
- La depleción de los lactobacilos de la flora vaginal puede conducir a la aparición de estados patológicos como la vaginosis bacteriana u otros.
- Los lactobacilos pueden utilizarse como probióticos en la prevención y tratamiento de la vaginosis bacteriana.

Uso como coadyuvantes en el mantenimiento del equilibrio de la flora y en la prevención de infecciones vaginales recidivante so como consecuencia del tratamiento de las infecciones urinarias

*AEM. Menopausias 2022*

# Novedades SGM

Archer et al Menopause 2015

Labrie et al. J Sex Med 2015

- **Prasterona**, es decir, deshidroepiandrosterona (DHEA), que es química y biológicamente idéntica a la DHEA humana endógena, un esteroide precursor inactivo por sí mismo y que se convierte en estrógenos y andrógenos. Se observa un incremento mediado por estrógenos en el número de células superficiales e intermedias y una disminución del número de células parabasales en la mucosa vaginal. Además, el pH vaginal disminuyó hacia el intervalo normal, lo que favorece el crecimiento de la flora bacteriana normal.
- **Indicaciones terapéuticas Prasterona ( IntraRosa® )**
- Tto. de la atrofia vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas de moderados a graves.



# Novedades SGM

*Di Donato. Maturitas 2019*

*Schiavi Gynecol Endocrinol 2018*

*Goldstein. Menopause 2019*

## **Ospemifeno**

- Modulador selectivo del receptor de estrógeno que, junto con su metabolito principal, se une a los receptores de estrógeno, activando vías estrogénicas en algunos tejidos (agonismo) y bloqueándolas en otros tejidos (antagonismo). Ayudar a regenerar las células y restaurar de forma natural la humedad de la vagina.
- Mejora función sexual
- Puede mejorar la clínica urinaria
- Mejora dolor vulvar y dispaurenia

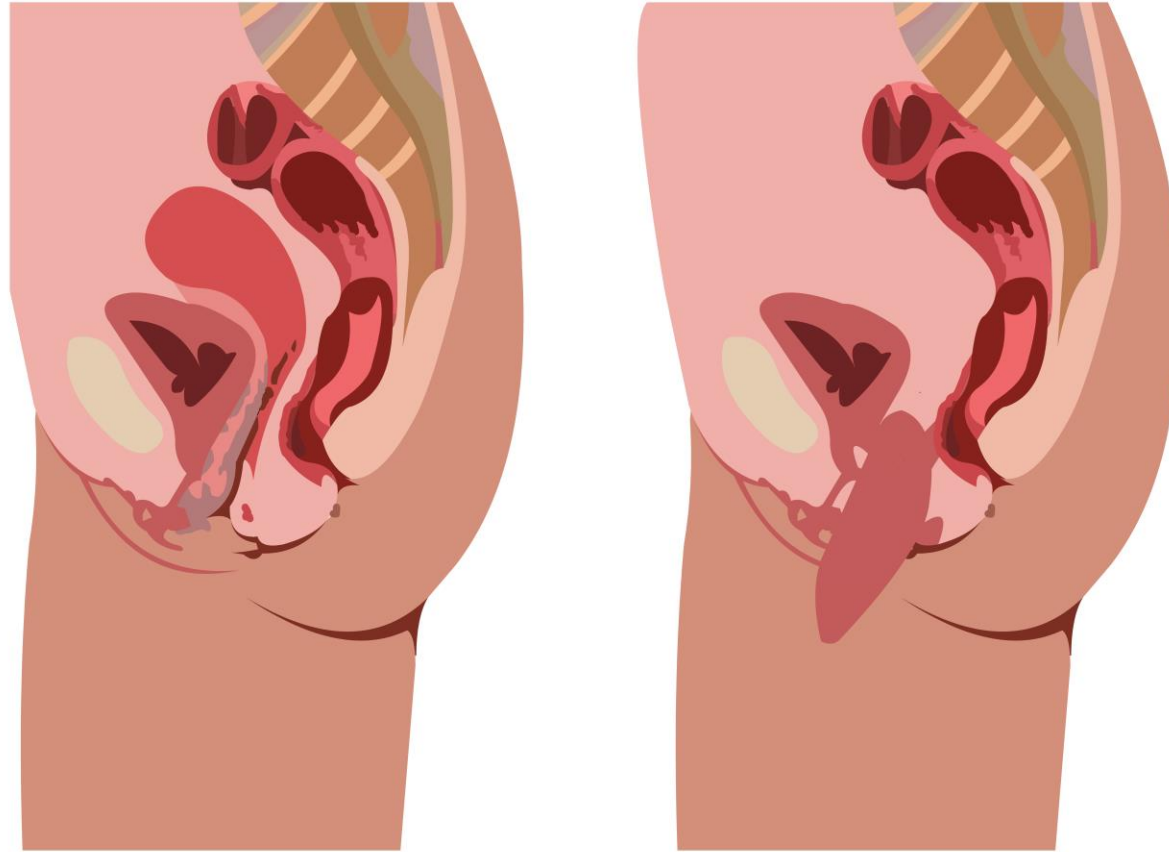
## **Indicaciones terapéuticas Ospemifeno**

- Tto. de la atrofia vulvovaginal sintomática (AVV) de moderada a grave en mujeres postmenopáusicas que no cumplen los requisitos para recibir un tto. vaginal con estrógenos locales
- Es el único tratamiento seguro en mujeres con ca mama tras el tto coadyuvante
- NOMBRE : SENSHIO

## Tratamiento del SGM: evidencia y recomendaciones

Tratamiento	Evidencia/recomendación
Estilo de vida	Grado de recomendación D
Hidratantes y lubricantes	Evidencia IIA
TEL	Evidencia IA
Prasterona	Evidencia IA
Ospemifeno	Evidencia IA
Ginecología regenerativa	Evidencia III

# Suelo pélvico: incontinencia, prolapso...



# FORMACIÓN EN CLIMATERIO Y MENOPAUSIA

OFRECIDA POR:



Mónica Manso



Ana Escudero



Dra. Arianna Bonato



Dra. Clotilde Vazquez



Marta León



Inés Cadena



Rosa Fernandez

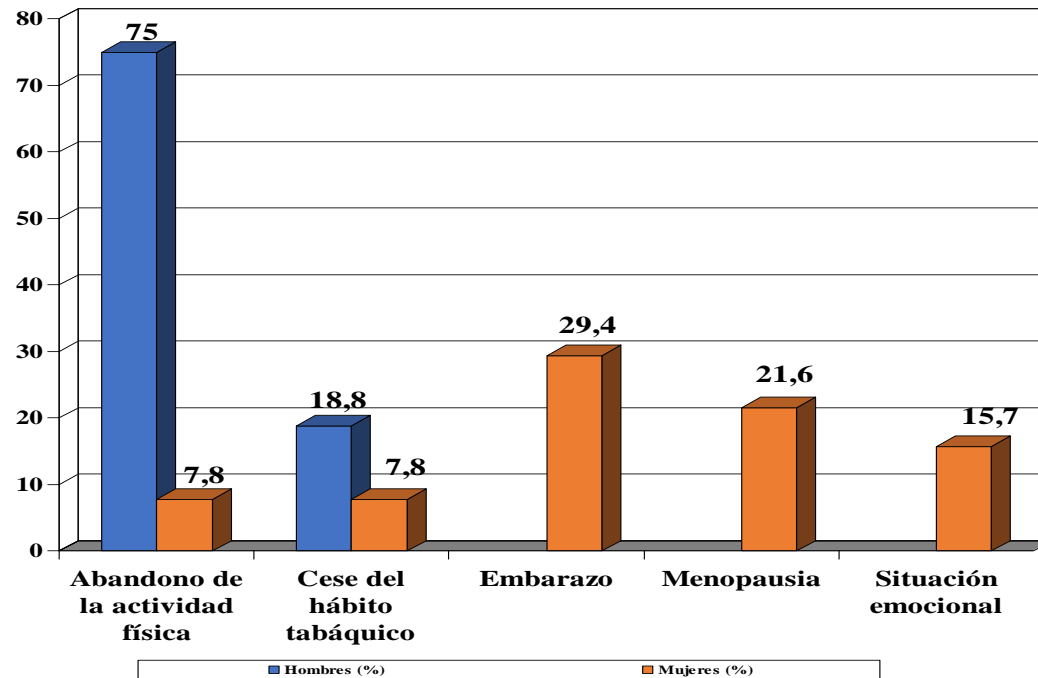


Psi. Lou Céspedes

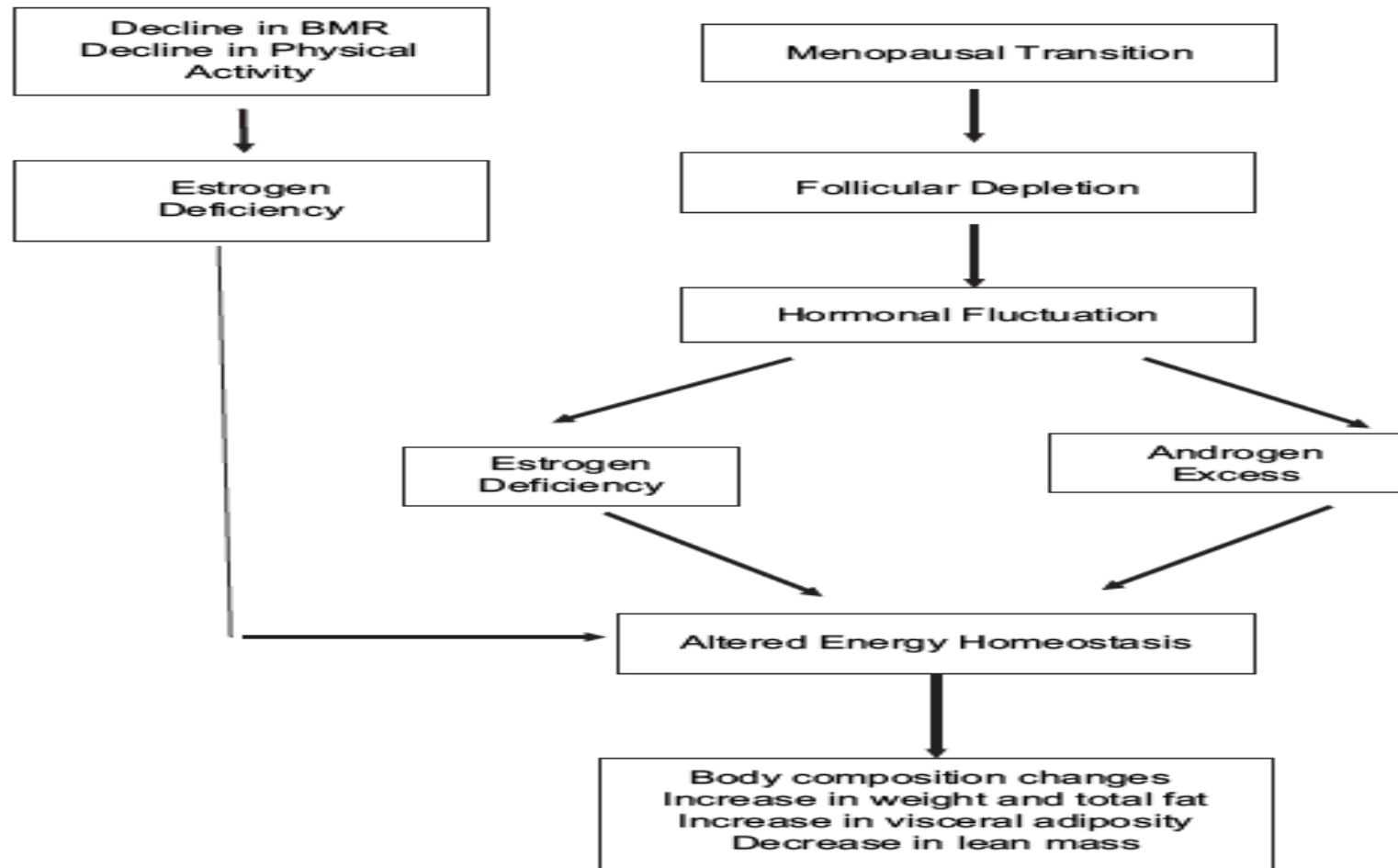
Ganancia de  
peso en  
menopausia

# Diferencia de género en los factores desencadenantes de la obesidad

**Hormonas:  
ESTRÓGENOS y OTRAS  
EMOCIONES**

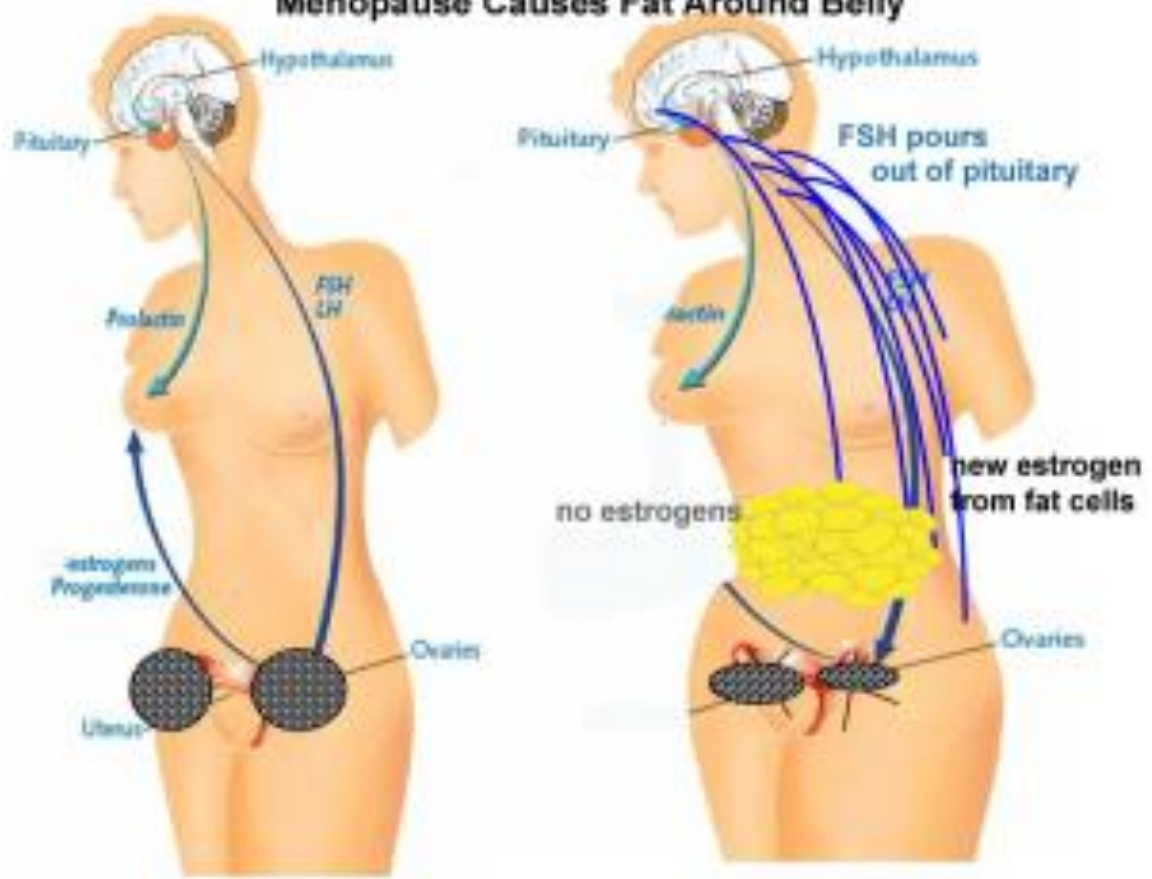


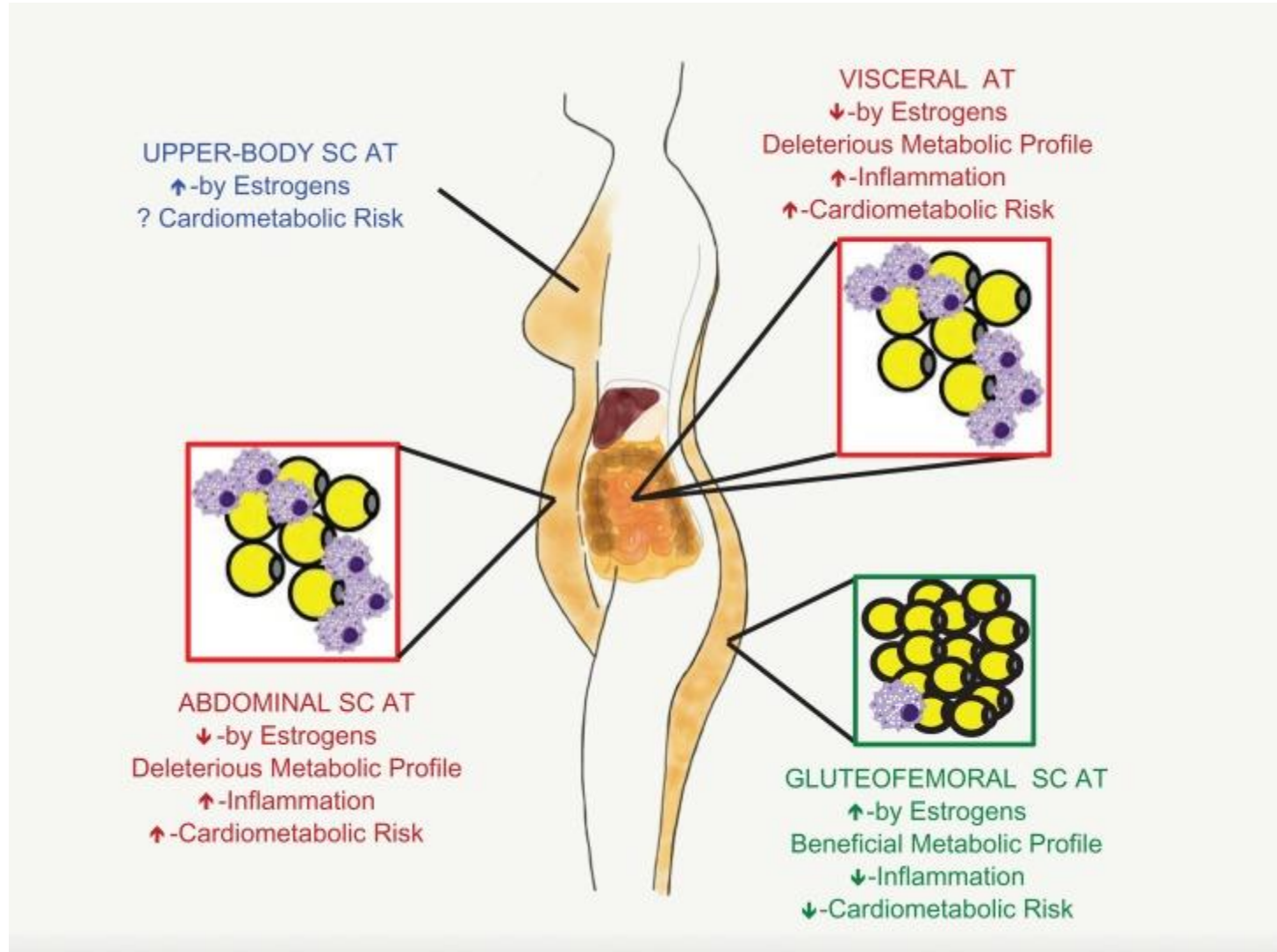
# Existen varios factores de riesgo para desarrollar obesidad en la menopausia



**Figure 1: Mechanism for development of obesity during menopausal transition**

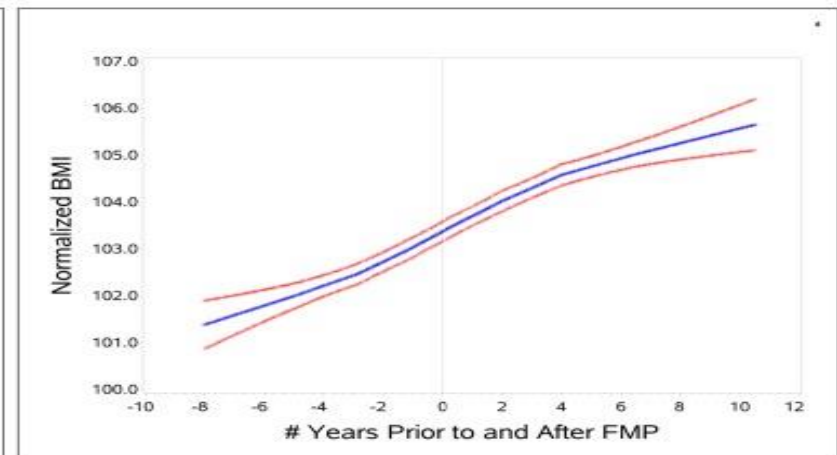
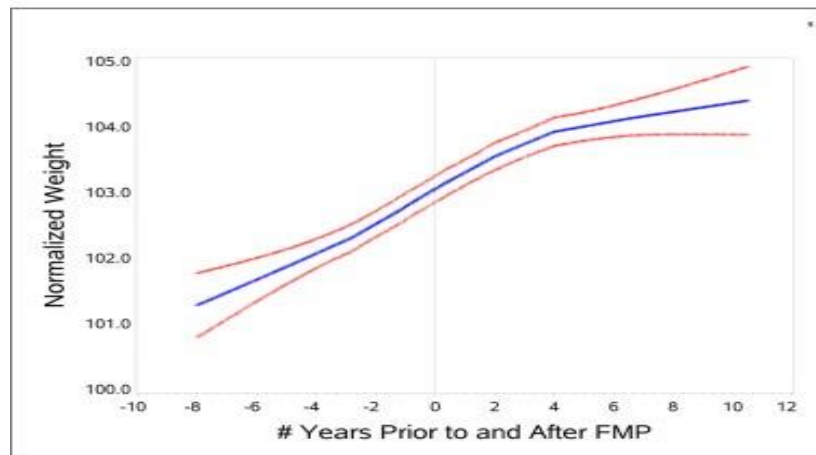
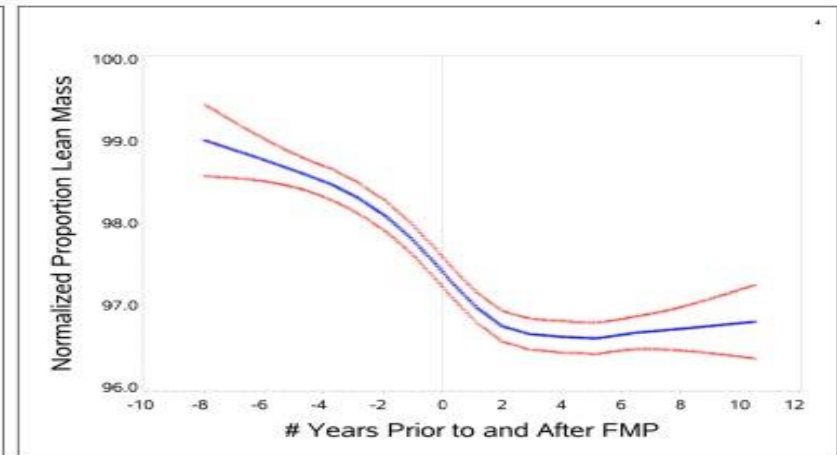
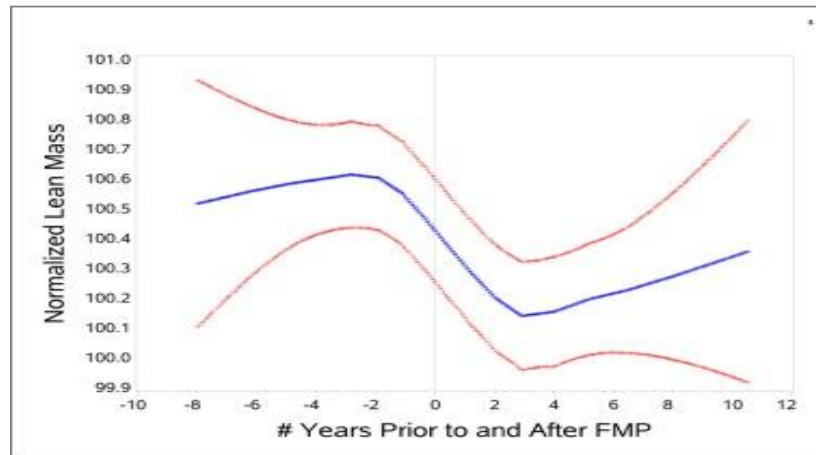
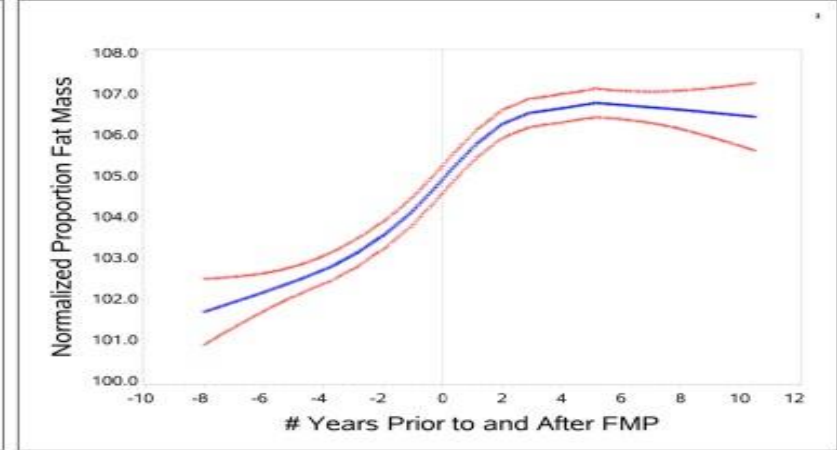
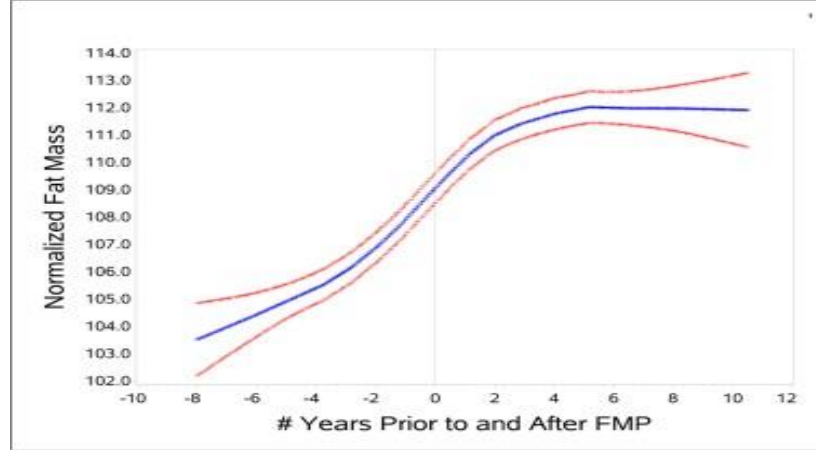
### Menopause Causes Fat Around Belly

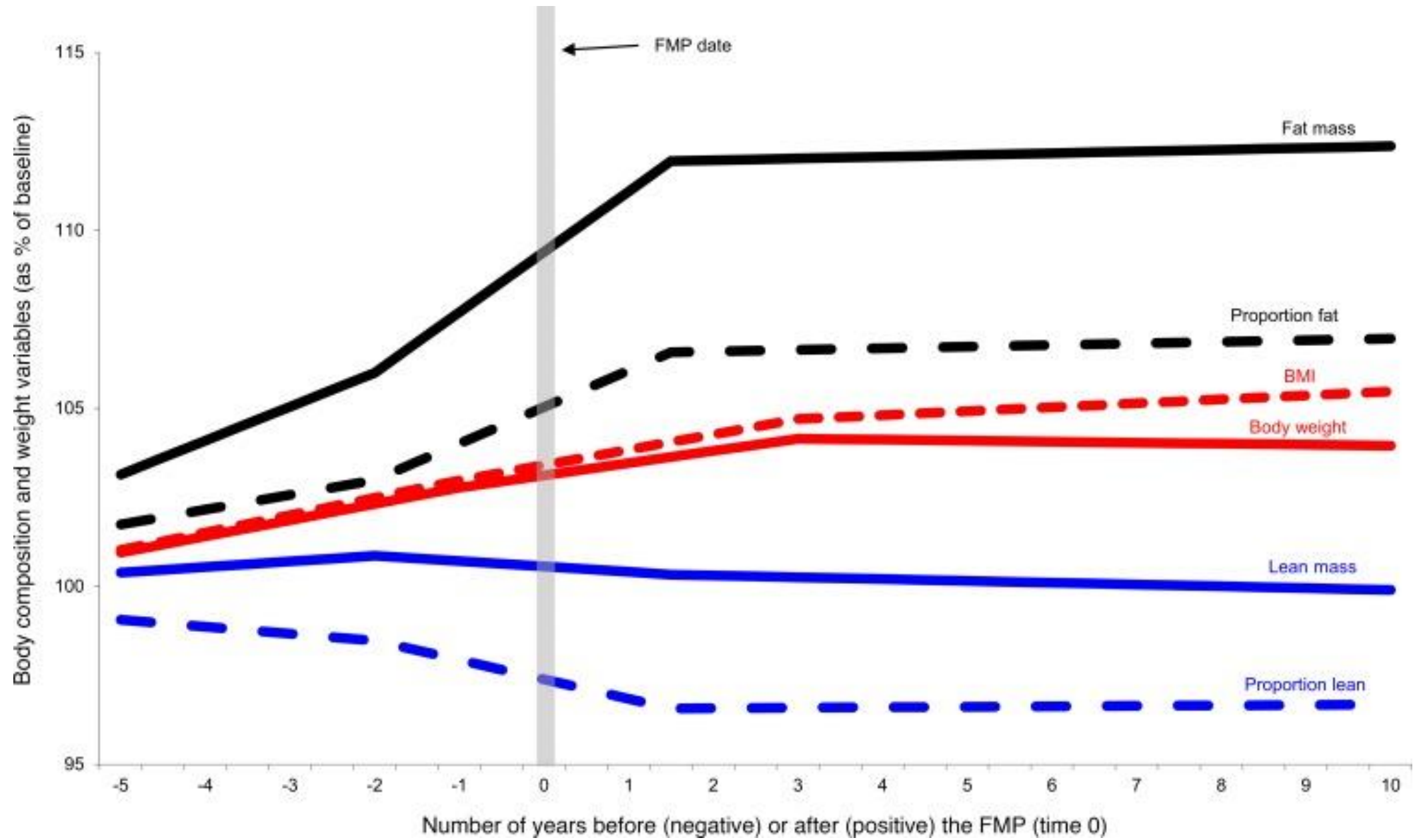


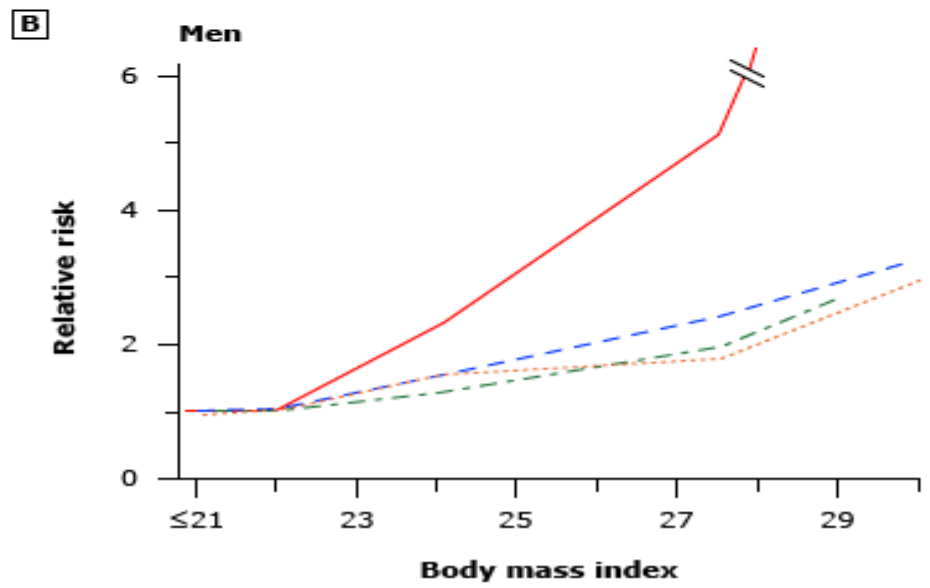
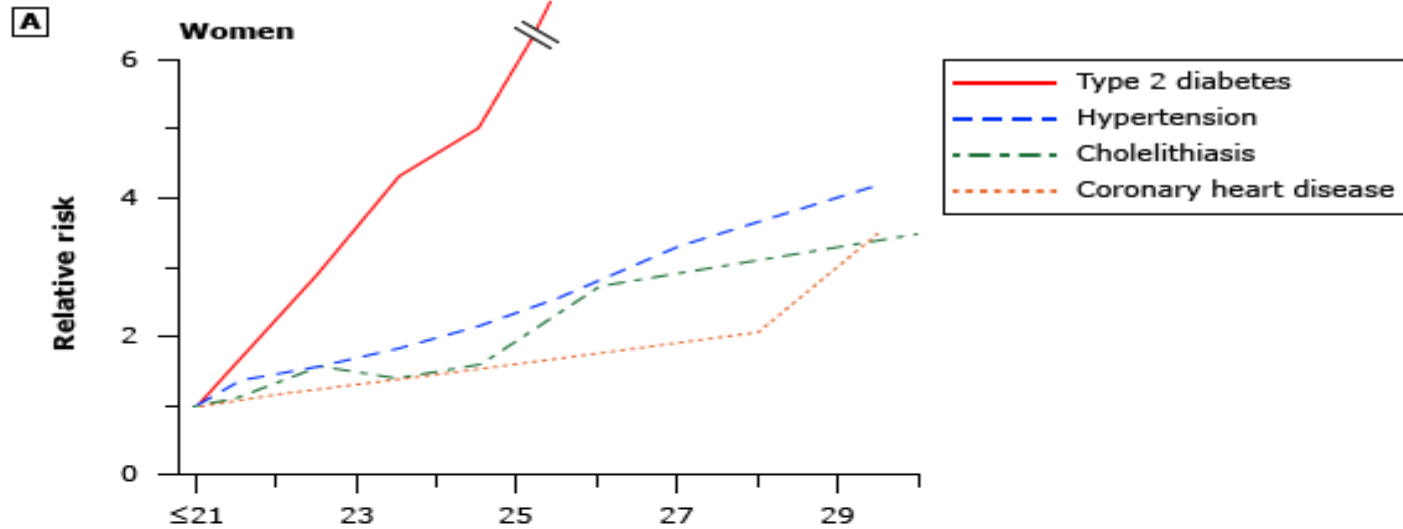




CAMBIOS  
ANTROPOMETRICOS  
TRAS LA  
MENOPAUSIA:  
ESTUDIO SWAN







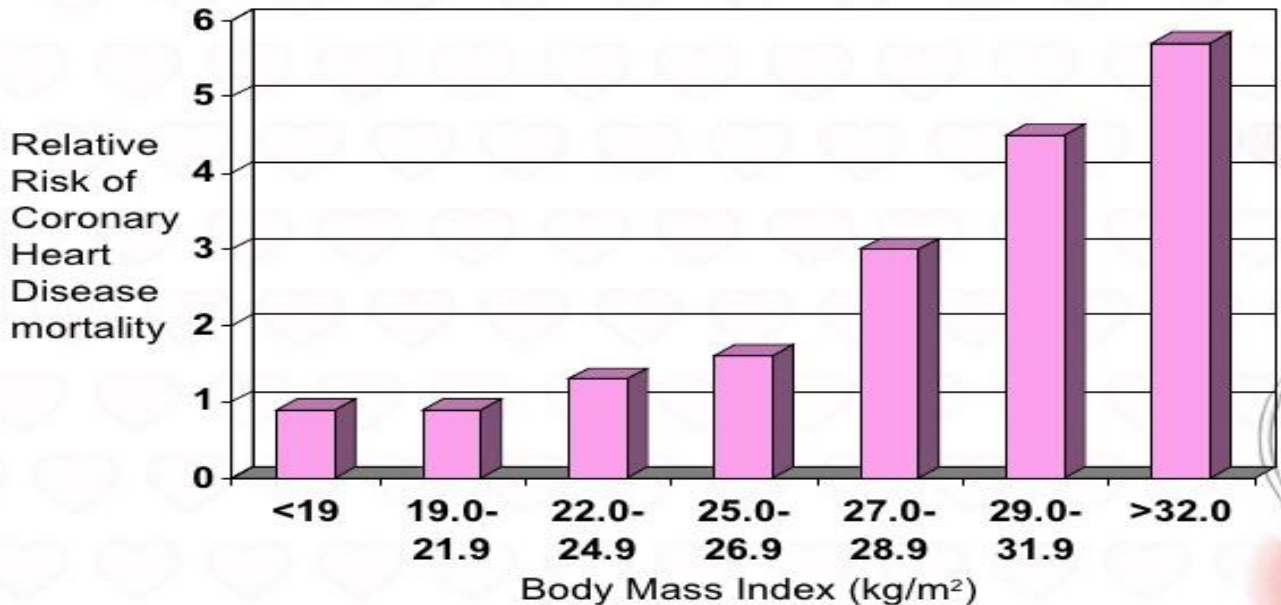
Increasing body mass index (BMI, kg/m<sup>2</sup>), even within the normal range of BMI (21 to 24.9), is associated with an increased risk of type 2 diabetes, hypertension, coronary heart disease, and cholelithiasis. Panel A shows data for women in the Nurses' Health Study, initially 30 to 55 years of age, who were followed for up to 18 years. Panel B shows data for men in the Health Professionals Follow-up Study, initially 40 to 65 years of age, who were followed for up to 10 years.

Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. Guidelines for healthy weight. N Engl J Med 1999; 341:427.

# ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR, MUJER Y OBESIDAD

## Obesity and Coronary Heart Disease Mortality

Nurses' Health Study: Women who never smoked



P<0.001 for trend

Manson JR, et al. N Engl J Med. 1995;333:677-685.



# Cambios tardíos y riesgos

Osteoporosis y fracturas

Sarcopenia . Incapacidad funcional

Hiperlipemia

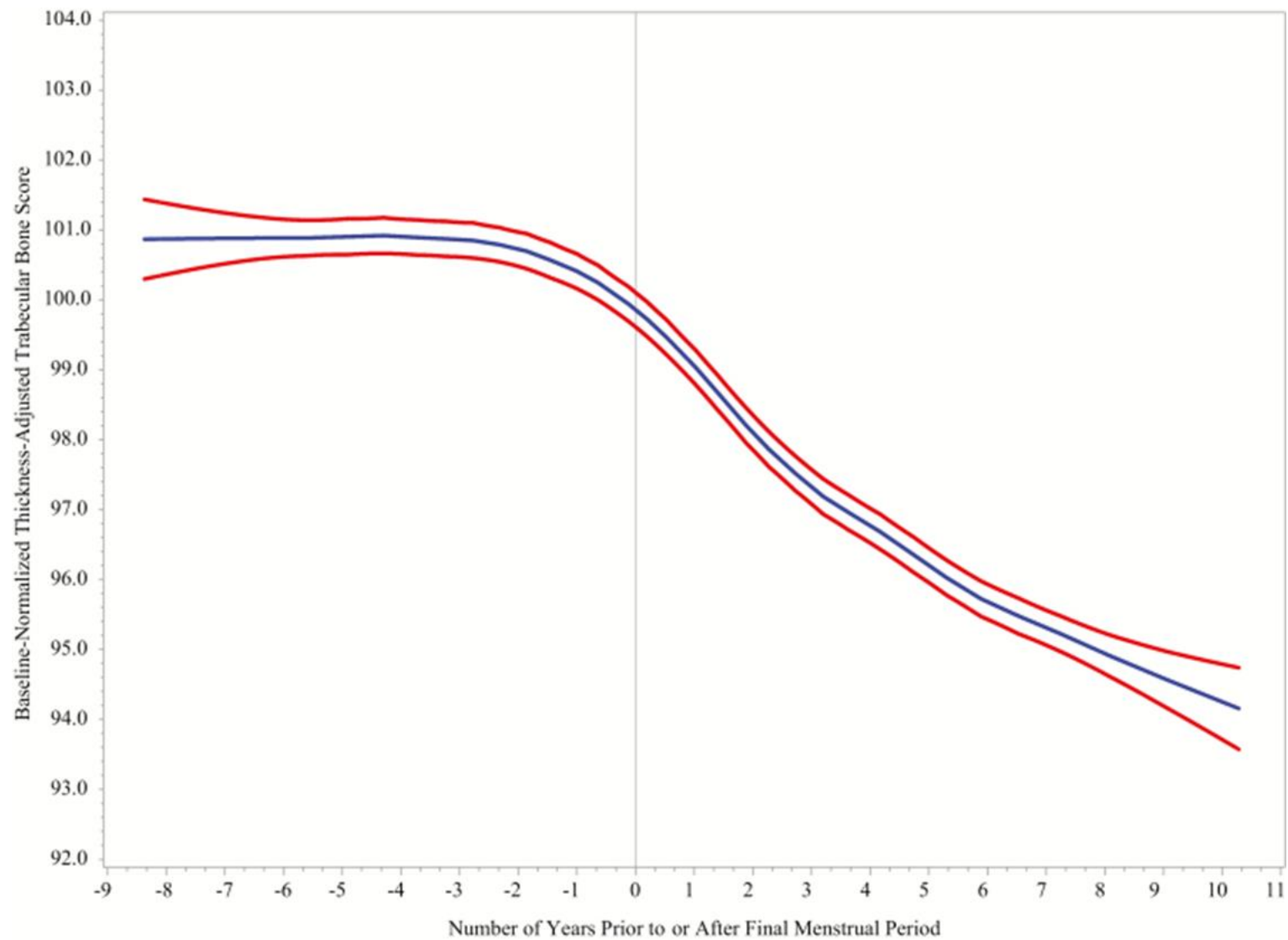
Hipertensión

Osteoartritis

Síndromes genitourinarios

OBESIDAD Enfermedad cardiovascular

HUESO: DENSIDAD  
TRABECULAR Y  
MENOPAUSIA



# Osteoporosis

- Pérdida de masa ósea en la premenopausia
- Se pierde 2.5% por año DMO
- Osteoporosis si  $<2.5$  SD
- 35% mujeres blancas tienen osteoporosis
- Y ese % mujeres presenta un 40% riesgo de fractura



Lancet Diabetes  
Endocrinol 2022; 10:  
457–70

# Estrógenos en prevención osteoporosis

Oestrogen has a role in the prevention of osteoporosis, particularly in women at high risk of fractures. This therapy could be considered in women under 60 years, otherwise healthy women within 10 years of menopause, even in the absence of symptoms.<sup>70,71</sup> It might not be necessary to treat with large doses and oestradiol doses of 1 mg per day, conjugated equine oestrogens of 0.45 mg, or 37.5 µg of transdermal oestradiol (patch) or less could be sufficient.<sup>72-73</sup> Progestogen addition is important for endometrial protection, but is not considered to enhance bone resorption. The route of administration is also not important. For dose considerations, therapy must be individualised and is determined by monitoring bone mineral density and biochemical markers.

Alternatives to oestrogen include selective oestrogen receptor modulators (eg, raloxifene, droloxifene, and bazedoxifene) and tibolone.<sup>74,75</sup> Selective oestrogen receptor modulators are beneficial for vertebral bone mass but have insufficient efficacy for non-vertebral bone protection, such as the hip. A network meta-analysis has compared the relative efficacy of these drugs and other agents mentioned below.<sup>76</sup>



1/3 de la vida de las mujeres en menopausia

- Obesidad
- Diabetes
- Sdr metabólico
- Osteoporosis
- Artritis
- Enf CV
- Demencia
- Cancer

Entonces..... QUÉ HACER ???????

¿Puede la THS prevenir o atenuar la aparición de estas patologías?



- **Estudio hormonal. ENCUADRE ENDOCRINO:**
  - FSH, 17 beta estradiol
  - Cribado de disfunción tiroidea
  - RCV: historia clínica, fibrinógeno y procoagulantes, Perfil lipídico
  - Cribado de arteriosclerosis: Grosor íntima carotídea
  - Densitometría
  - Cribado de síntomas urogenitales : suelo pélvico
  - Estudio metabólico y composición corporal
  - Síntomas clínicos/calidad de vida



# Beneficios de la THM

CLINICA

FSH>40

17 $\beta$  estradiol <30

Estrona normal

NO CONTRAINDICACIONES

- Riesgo cardiovascular ( período ventana)
- Reducción riesgo de fractura
- Reducción riesgo de cáncer de colon y de mama si terapia estrogénica
- Mejora la secreción insulina por células Beta pancreáticas
- Mejor calidad de vida
  - Vasomotor
  - Urogenital
  - Estabilidad emocional : depresión, ansiedad, irritabilidad
  - Hueso
  - Sueño

# Eficacia de la THM sobre hueso

**Tabla 5. Eficacia antifractura de los principales tratamientos empleados en la osteoporosis posmenopáusica**

	EFECTO EN RIESGO DE FRACTURA VERTEBRAL		EFECTO EN RIESGO DE FRACTURA NO VERTEBRAL	
	<i>Osteoporosis</i>	<i>Osteoporosis establecida(a)</i>	<i>Osteoporosis</i>	<i>Osteoporosis establecida(a)</i>
Alendronato	+	+	NE	+ (incluida cadera)
Risedronato	+	+	NE	+ (incluida cadera)
Ibandronato	NE	+	NE	+ (b)
Ácido Zoledrónico	+	+	NE	+ (c)
THM	+	+	+	+ (incluida cadera)
Raloxifeno	+	+	NE	NE
Teriparatida	NE	+	NE	+
Denosumab	+	+ (c)	+ (incluida cadera)	+ (c)

NE: Evidencia no disponible    +: Tratamiento eficaz

(a): Mujer con fractura vertebral previa

(b): Sólo en subgrupos de pacientes (análisis post hoc)

(c): Grupo mixto de pacientes con o sin fractura vertebral

*Adaptado de Kanis JA y colaboradores. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women (2018)*



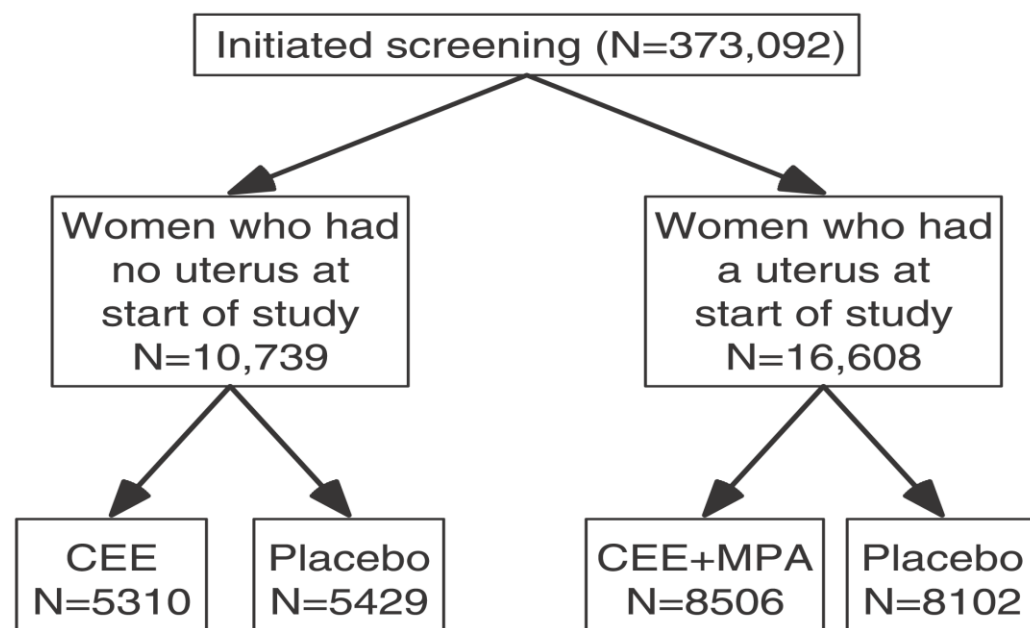
---

## EL TSUNAMI DE LOS ESTUDIOS WHI Y MWS

Controversies about the safety of different postmenopausal hormone therapies started 30 years ago and reached a peak in 2003 after the publication of the results from the Women's Health Initiative (WHI) trial and the Million Women Study (MWS) . These and later studies failed to support a benefit of hormone-replacement therapy either for secondary prevention (HERS, ERA, WEST or primary prevention (WHI and MWS) of CVD. Variations in the route of estrogen administration in these trials may be one of the key reasons for conflicting results.

# El “Tsunami “ del WHI y MWS

## Women’s Health Initiative Hormone Trials



## CEE/MPA Trial: Baseline Characteristics

Characteristic	CEE/MPA (n = 8506)	Placebo (n = 8102)
Mean age at screening, y (SD)	63.2 (7.1)	63.3 (7.1)
Age group at screening, n (%)		
50–59 years	2839 (33.4)	2683 (33.1)
60–69 years	3853 (45.3)	3657 (45.1)
70–79 years	1814 (21.3)	1762 (21.7)
Race/ethnicity, n (%)		
White	7140 (83.9)	6805 (84.0)
Minority*	1366 (16.1)	1297 (16.0)
Hormone use, n (%)		
Never	6280 (73.9)	6204 (74.4)
Past	1674 (19.7)	1588 (19.6)
Current	548 (6.4)	487 (6.0)

\*Black, Hispanic, American Indian, Asian/Pacific Islander, or unknown.  
Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. *JAMA*. 2002;288:321-33.

*Baseline characteristics.*

# WHI CEE/MPA: Preliminary Results

## Primary Outcomes

CHD

Breast Cancer

## Additional Outcomes

Stroke

VTE\*

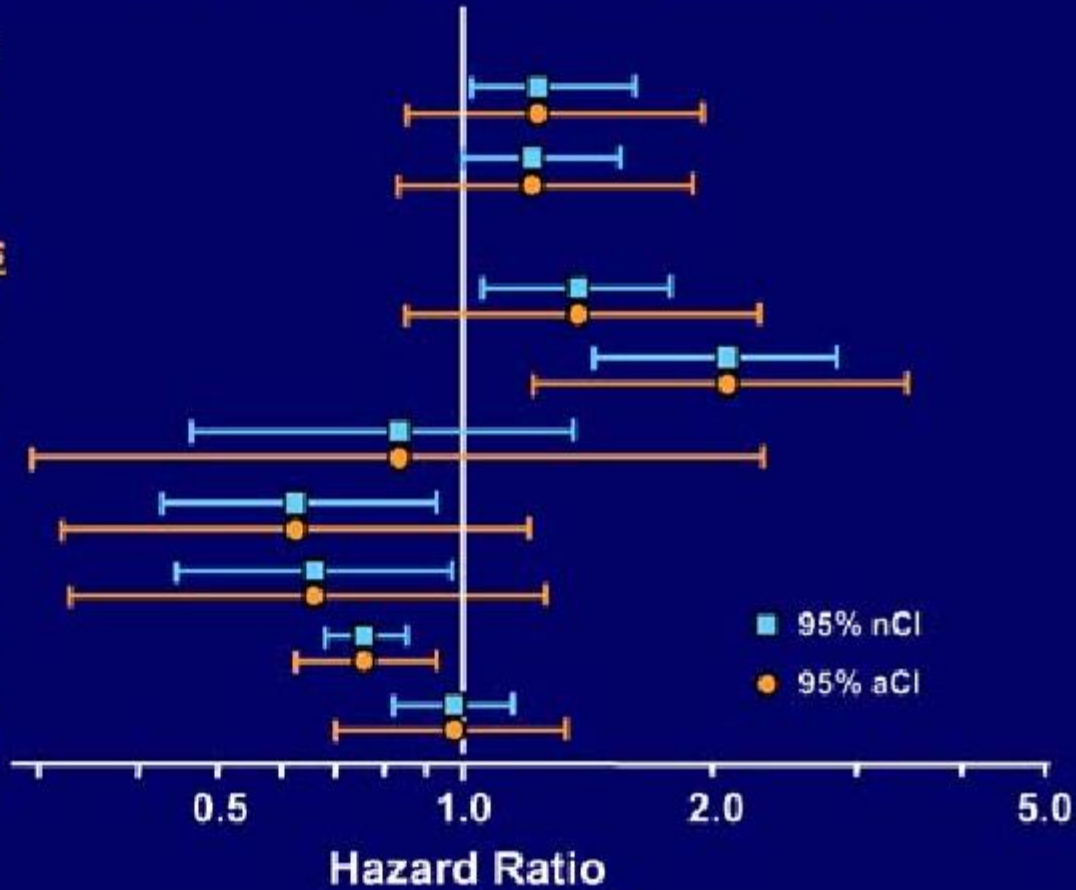
Endometrial Cancer

Colorectal Cancer

Hip Fracture

Total Fracture

Death

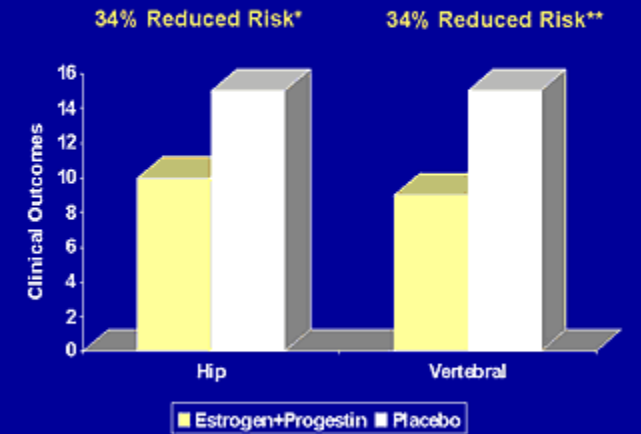


■ 95% nCI  
● 95% aCI

\*VTE includes deep vein thrombosis and PE.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA*. 2002;288:321-33.

## WHI Estrogen+Progestin Trial Study Results - Fractures



\*Hip Fractures: HR 0.66; Nominal 95% CI (0.45-0.98), Adjusted 95% CI (0.33-1.33)

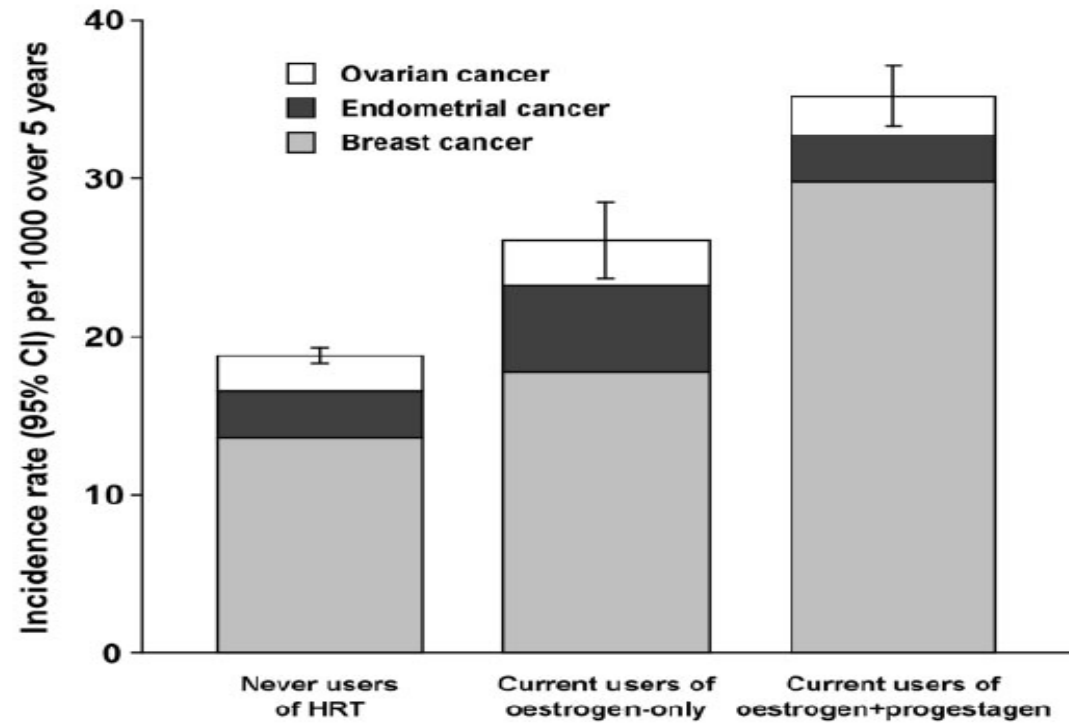
\*\*Vertebral Fractures: HR 0.66; Nominal 95% CI (0.44-0.98), Adjusted 95% CI (0.32-1.34)

Writing Group for the Women's Health Initiative. *JAMA*. 2002;288:321-333.





	ET (n=2131)	E+P (n=4292)	No HRT (n=6127)
Known tumour grade (n) <sup>‡</sup>	978	1893	3096
Percentage unknown (%)	54.1	55.9	49.5
Known ER status (n) <sup>‡</sup>	753	1684	1585
Percentage unknown (%)	64.7	60.8	74.1
Known nodal status (n) <sup>‡</sup>	898	1781	2848
Percentage unknown (%)	57.9	58.5	53.5



**Figure 2.** Million Women Study: incidence of cancers of the breast, ovary and endometrium in relation to use of menopausal hormone therapy (HRT). *Figure reprinted and adapted from Lancet 2007;369:1703–10: Beral et al., Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. Copyright (2007), with permission from Elsevier.*

Cohort Profile: the Million Women Study *International Journal of Epidemiology*, 2018, 1–7.  
*Breast Cancer Res* 1999; 1: 73-80



## Perspectiva

### **AEEM-SEGO position statement on menopausal hormone therapy**

#### *Posicionamiento AEEM-SEGO sobre la terapia hormonal de la menopausia*

Rafael Sánchez Borrego<sup>1</sup>, Plácido Llana Coto<sup>2</sup>, Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara<sup>3</sup>, Rafael Comino Delgado<sup>4</sup>, Javier Ferrer Barriandos<sup>5</sup>, Laura Baquedano Mainar<sup>6</sup>, Ana Rosa Jurado López<sup>7</sup>, Montse Manubens Grau<sup>8</sup>, Borja Otero García-Ramos<sup>9</sup>, Daniel M.ª Lubián López<sup>10</sup>, Pluvio Jesús Coronado Martín<sup>11</sup>, María Jesús Cancelo Hidalgo<sup>12</sup>, Joaquim Calaf Alsina<sup>13</sup> y Santiago Palacios Gil-Antuñano<sup>14</sup>

<sup>1</sup>DIATROS. Clínica de Atención a la Mujer. Barcelona. <sup>2</sup>Universidad de Oviedo. Oviedo. <sup>3</sup>Clínica Margen. Universidad de Granada. Granada. <sup>4</sup>Universidad de Cádiz. Cádiz. <sup>5</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo. <sup>6</sup>Hospital Quirón Salud. Zaragoza. <sup>7</sup>Departamento de Salud de la Mujer. Triay Medical Centre. San Pedro de Alcántara. Marbella, Málaga. <sup>8</sup>Women's Health Institute. Barcelona. <sup>9</sup>Hospital Quirón Salud Bizkaia. Bilbao. <sup>10</sup>Universidad de Cádiz. Cádiz. <sup>11</sup>Instituto de Salud de la Mujer. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>12</sup>Hospital de Guadalajara. Guadalajara. <sup>13</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>14</sup>Instituto Palacios. Madrid

#### **Abstract**

According to the latest data from the medical literature, the Spanish Menopause Society (Asociación Española para el Estudio de la Menopausia [AEEM]) has brought together a group of experts to re-evaluate the use of menopausal hormone therapy so that women can make an informed, evidence-based decision to determine the most appropriate dose, formulation, route of administration, and duration of menopausal hormone therapy.

There is some disagreement between scientific evidence on the efficacy and safety of menopausal hormone therapy and how this evidence is perceived by menopausal women and the clinicians who care for them, leading to an unnecessary loss of quality of life in those who reject it or in the unjustified fear of those who choose to use it.

A critical review of the most recent available literature was conducted. The review mainly covered randomized clinical trials and epidemiological studies published since January 2015.

This paper reviews clinical trials published since then, as well as new information on the potential risks and benefits of HT for the treatment of menopausal symptoms. Decisions about menopausal hormone therapy should be based on a woman's specific health risks, age, and time since onset of the menopause, as well as on the goals of therapy.

The Spanish Menopause Society (Asociación Española para el Estudio de la Menopausia) and the Spanish Society of Gynecology and Obstetrics (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia) updated their position statement on menopausal hormone therapy. This statement updates the clinical practice guidelines on the menopause.

#### **Key words:**

Estrógenos. Hormone therapy. Menopause. Position statement. AEEM-SEGO.

#### **Resumen**

Conocidos los últimos datos de la literatura médica, la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia ha reunido a un grupo de expertos para reevaluar el uso de la terapia hormonal de la menopausia con el fin de adoptar una decisión informada, basada en la evidencia que determina el tipo más apropiado de dosis, formulación, vía de administración y duración del uso de la terapia hormonal de la menopausia.

Existe una discordancia entre las evidencias de carácter científico, sobre la eficacia y la seguridad de la terapia hormonal de la menopausia y la percepción que tienen de ello las mujeres que están en la menopausia y los médicos que las atienden, lo que redundaría en una pérdida innecesaria de la calidad de vida en las que lo rechazan o en el temor injustificado de las que optan por su utilización.

Se ha realizado una revisión crítica de la literatura disponible más reciente, fundamentalmente de ensayos clínicos aleatorizados y estudios epidemiológicos, publicados desde enero de 2015.

El presente documento revisa los nuevos ensayos clínicos publicados desde entonces, así como nueva información sobre los posibles riesgos y beneficios de la terapia hormonal de la menopausia para el tratamiento de los síntomas de la menopausia. Las decisiones sobre la terapia hormonal de la menopausia deben basarse en los riesgos de salud específicos de cada mujer, la edad o el tiempo desde la menopausia y los objetivos de la terapia. La Asociación Española para el Estudio de la Menopausia y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia actualizaron su posicionamiento con respecto a la terapia hormonal de la menopausia. Dicho posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia/Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia actualiza las guías de práctica clínica de menopausia ya publicadas.

#### **Palabras clave:**

Estrógenos. Terapia hormonal. Menopausia. Posicionamiento. AEEM-SEGO.

Recibido: 17/02/2018

Aceptado: 20/03/2018

Sánchez Borrego R, Llana Coto P, Mendoza Ladrón de Guevara N, Comino Delgado R, Ferrer Barriandos J, Baquedano Mainar L, Jurado López AR, Manubens Grau M, Otero García-Ramos B, Lubián López DM, Coronado Martín PJ, Cancelo Hidalgo MJ, Calaf Alsina J, Palacios Gil-Antuñano S. AEEM-SEGO position statement on menopausal hormone therapy. Prog Obstet Ginecol 2018;61(3):232-236

#### **Correspondencia:**

Rafael Sánchez Borrego.  
Servicio de Ginecología.  
DIATROS, Clínica de Atención a la Mujer.  
C/ Aragón, 403-405.  
08013 Barcelona  
e-mail: rschcz.borrego@diatros.com



## Perspectiva

### **AEEM-SEGO position statement on menopausal hormone therapy**

#### *Posicionamiento AEEM-SEGO sobre la terapia hormonal de la menopausia*

Rafael Sánchez Borrego<sup>1</sup>, Plácido Llana Coto<sup>2</sup>, Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara<sup>3</sup>, Rafael Comino Delgado<sup>4</sup>, Javier Ferrer Barriendos<sup>5</sup>, Laura Baquedano Mainar<sup>6</sup>, Ana Rosa Jurado López<sup>7</sup>, Montse Manubens Grau<sup>8</sup>, Borja Otero García-Ramos<sup>9</sup>, Daniel M<sup>a</sup> Lubián López<sup>10</sup>, Pluvio Jesús Coronado Martín<sup>11</sup>, María Jesús Cancelo Hidalgo<sup>12</sup>, Joaquim Calaf Alsina<sup>13</sup> and Santiago Palacios Gil-Antuñano<sup>14</sup>

<sup>1</sup>DIATROS. Clínica de Atención a la Mujer. Barcelona. <sup>2</sup>Universidad de Oviedo. Oviedo. <sup>3</sup>Clínica Margen. Universidad de Granada. Granada. <sup>4</sup>Universidad de Cádiz. Cádiz. <sup>5</sup>Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. Oviedo. <sup>6</sup>Hospital Miguel Servet. Zaragoza. <sup>7</sup>Departamento de Salud de la Mujer. Triay Medical Centre. San Pedro de Alcántara. Marbella, Málaga. <sup>8</sup>Women's Health Institute. Barcelona. <sup>9</sup>Hospital Quirón Salud Bizkaia. Bilbao. <sup>10</sup>Universidad de Cádiz. Cádiz. <sup>11</sup>Instituto de Salud de la Mujer. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. <sup>12</sup>Hospital de Guadalajara. Guadalajara. <sup>13</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. <sup>14</sup>Instituto Palacios. Madrid

#### **Abstract**

According to the latest data from the medical literature, the Spanish Menopause Society (Asociación Española para el Estudio de la

LA THS en la TRANSICION HORMONAL, CUANDO ESTÁ INDICADA ES SEGURA

Clínica/Riesgos

Ventana de oportunidad

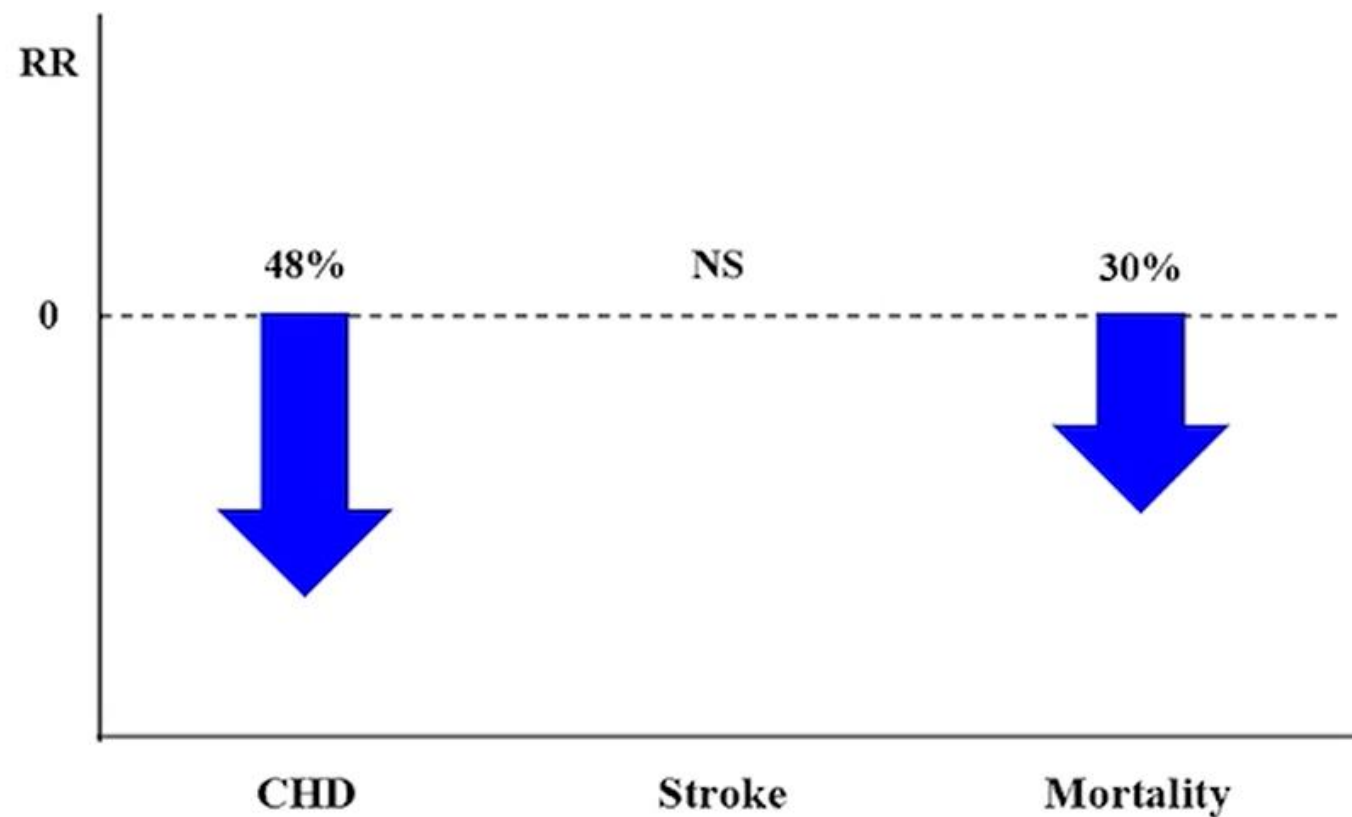
Dosis

Vías de administración

Controles clínicos y calidad de vida

Duración ???

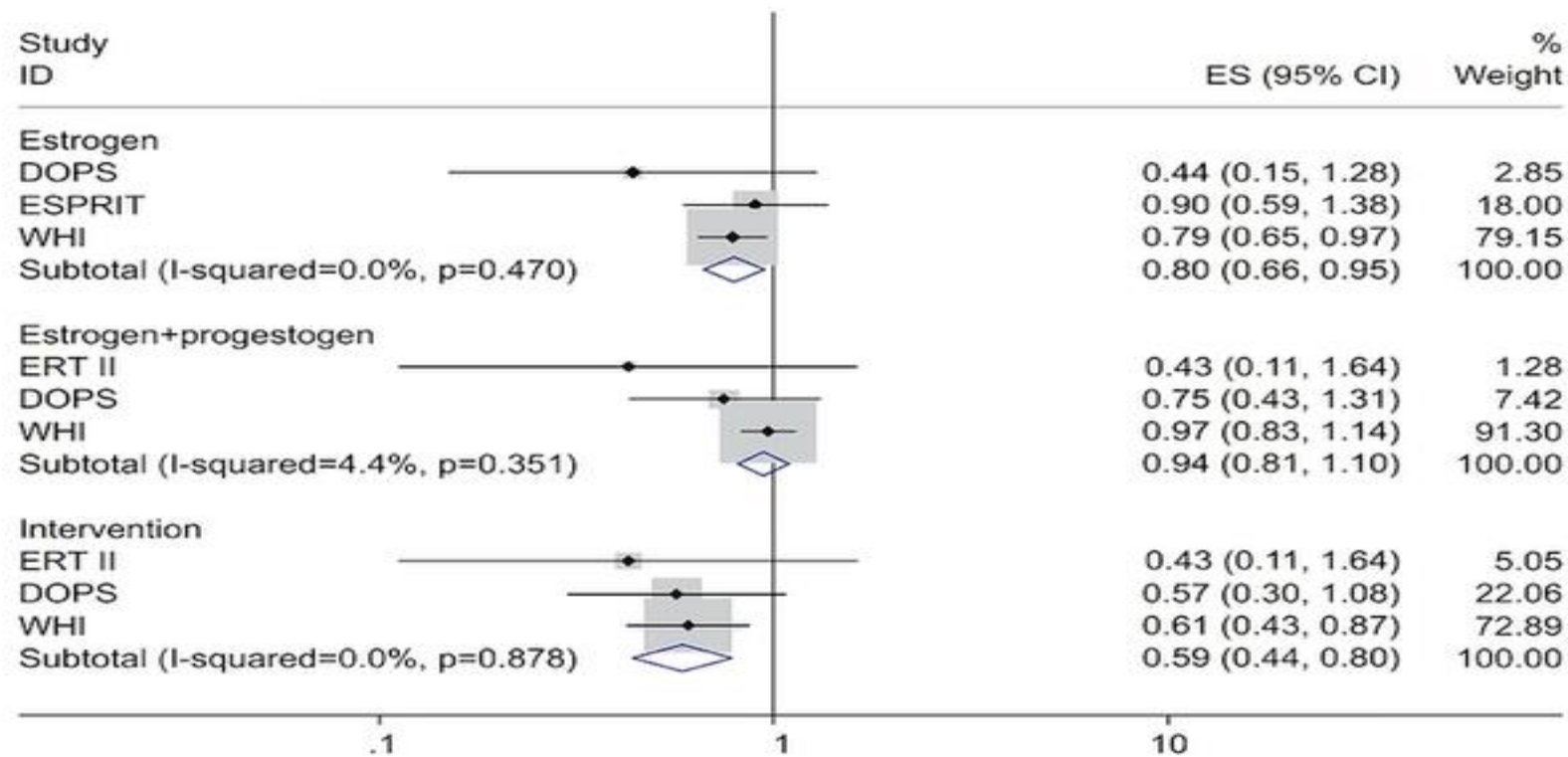
# Menopausal Hormone Therapy for Preventing CVD in Women < 10 Years after Menopause - *Cochrane Review, 2015* -



19 trials, n=40,410

*Boardman et al., March 10, 2015*





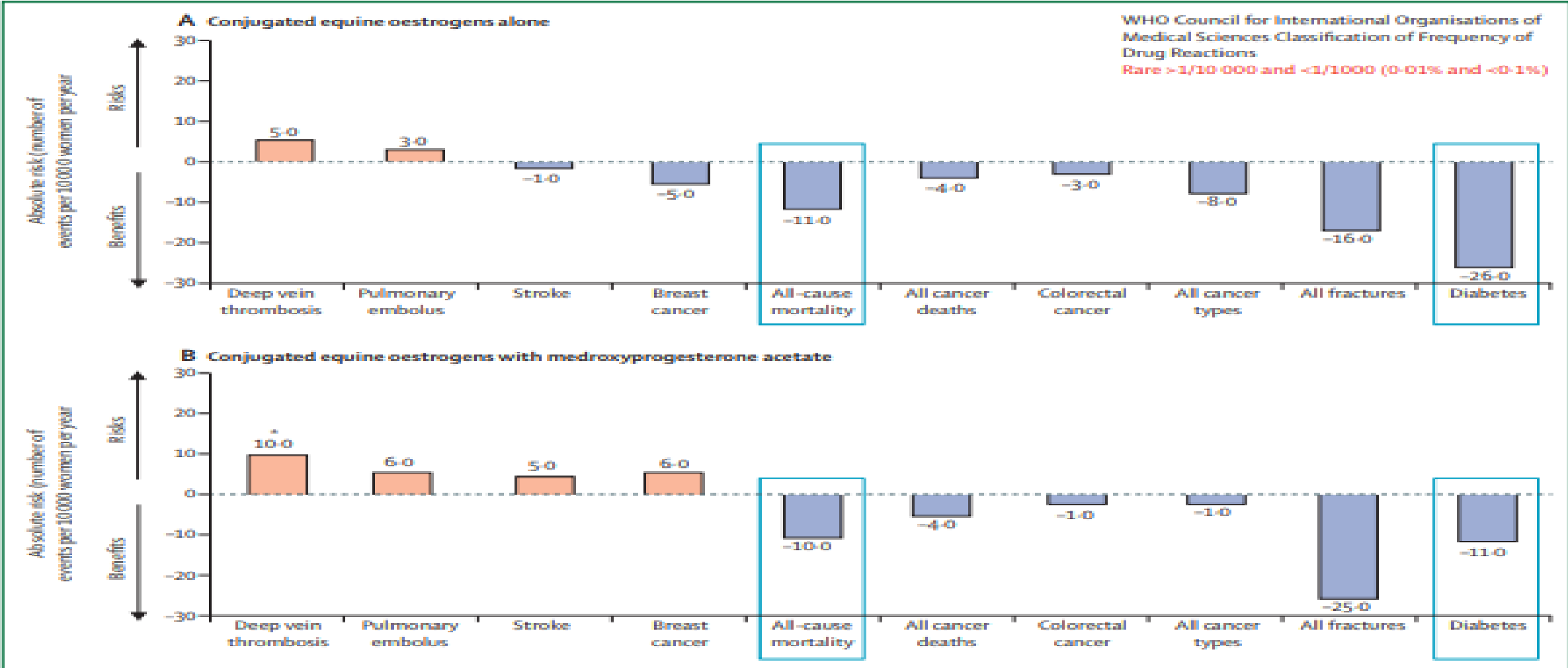
**Fig. 2.** A forest plot generated from subgroup analyses by menopausal hormone therapy regimen and also during the intervention period. ID: identification, ES: effect size, CI: confidence interval, DOPS: Danish Osteoporosis Prevention Study, ESPRIT: EStrogen in the Prevention of ReInfarction Trial, WHI: Women's Health Initiative, ERT: estrogen replacement therapy.

## Reducción de la mortalidad por todas las causas con THS monoterapia ( estrógenos) o combinada en mujeres de 50-59 años

### Panel 2: Consistency of results in all-cause mortality reduction with oestrogen or oestrogen and progestogen in 50–59-year-old postmenopausal women

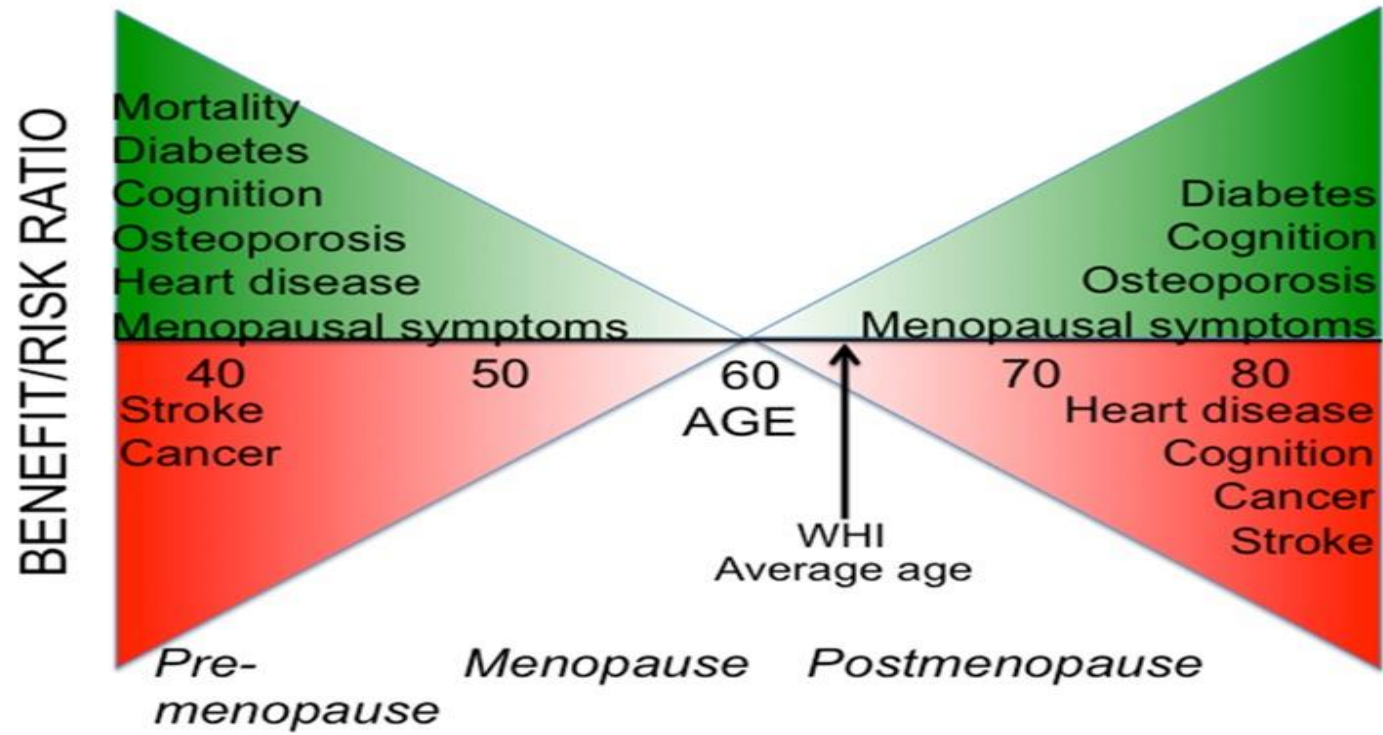
- Observational meta-analysis: 0.78 (0.69–0.90)<sup>107</sup>
- Randomised trials meta-analysis: 0.73 (0.52–0.96)<sup>107</sup>
- Bayesian analysis: 0.72 (0.62–0.82)<sup>107</sup>
- Women's Health Initiative (combined groups): 0.70 (0.62–0.82)<sup>108</sup>
- Women's Health Initiative (cumulative 18-year follow up): 0.79 (0.64–0.96)<sup>105</sup>
- Cochrane meta-analysis: 0.70 (0.52–0.95)<sup>106</sup>
- Finnish registry data (before Women's Health Initiative): 0.57 (0.48–0.66)<sup>109</sup>
- Finnish registry data (after Women's Health Initiative): 0.46 (0.32–0.64)<sup>109</sup>

# Lo que no se dijo del estudio WHI !!!!!



**Figure 3: Absolute risks of conjugated equine oestrogens (A) alone or (B) in combination with medroxyprogesterone acetate from the Women’s Health Initiative clinical trials in women under 60 years**  
 The data show absolute risks or benefits for several endpoints per 10000 women per year in women aged 50–59 years or within 10 years of menopause, and have been adapted from the follow up of the Women’s Health Initiative studies.<sup>20</sup> The asterisk above deep vein thrombosis for conjugated equine oestrogens with medroxyprogesterone acetate was the only statistically significant adverse outcome. The inset shows WHO’s definition of rare events, depicted in red for some adverse events in the conjugated equine oestrogen alone and in combination with medroxyprogesterone acetate panels. Highlighted in bracketed blue bars are the beneficial changes noted for reductions in all-cause mortality and diabetes for both conjugated equine oestrogen alone and in combination with medroxyprogesterone acetate.

# HORMONE THERAPY TIMING HYPOTHESIS



•Bolton, Chem Res toxicol  
2016 ;29(10):1583-1590



# Criterios de Elegibilidad de la terapia hormonal de la menopausia (THM)

M A T E R I A L D E C O N S U L T A



**Theramex**  
For Women, For Health  
ha patrocinado la impresión  
de este material



## OBJETIVO GENERAL

El objetivo general de este proyecto ha sido la creación de unos criterios de elegibilidad para el uso de la THM similares a los establecidos por la OMS para los métodos anticonceptivos. Un consorcio de Sociedades Científicas coordinado por la AEEM se reunió para definir estos criterios de elegibilidad basándose en la mejor evidencia disponible.

## METODOLOGÍA GENERAL

El protocolo del proyecto está publicado en la revista Maturitas, desarrollándose en dos fases:

**1ª FASE:** Como primer paso, se realizaron revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre la seguridad de la THM en diferentes condiciones médicas.

**2ª FASE:** Posteriormente, sus resultados ayudaron a un panel de personas expertas en todas estas materias a la definición de los criterios de elegibilidad, que se definieron mediante declaraciones a favor o en contra del uso de la THM siguiendo lo establecido por la nomenclatura internacional de la OMS en cuatro categorías:

- 1** Ninguna restricción en el uso de THM
- 2** Las ventajas superan a los riesgos
- 3** Los riesgos, generalmente, superan a los beneficios
- 4** No se debe usar la THM

La calidad se clasificó como alta (A), moderada (B), baja (C) o muy baja (D), dependiendo de factores como el riesgo de sesgo, la inexactitud, la inconsistencia, la falta de direccionalidad o el sesgo de publicación.

## SIGNIFICADO DEL "SEMÁFORO"

Para una presentación más visible hemos convertido estas categorías en las luces de un semáforo:

**Luz VERDE a la THM:** Se puede usar porque no existen restricciones o los beneficios superan los riesgos.

**Luz AMARILLA:** Se puede usar la THM en situaciones específicas (serán señaladas) pero globalmente la THM presenta más riesgos que beneficios.

**Luz ROJA:** No se debe usar la THM.



## Seguridad CV de THM en mujeres sanas

CONDICIÓN			THM combinada		THM solo estrógenos		Tibolona	THM local <sup>1</sup>
			Oral	Trsd	Oral	Trsd		
Edad y duración <sup>II</sup>	<40*	<5 años	1C	1	1C	1C	NA <sup>III</sup>	1
		>5 años	1C	1C	1C	1C	NA	1
	40-44	<5 años	2C	1C	2C	1C	2C	1
		>5 años	2C	2C	2C	2C	2C	1
	45-49	<5 años	2C	2C	2C	1C	2C	1
		>5 años	2C	2C	2C	2C	2C	1
	50-59	<5 años	2B	2B	2B	2B	2C (<55) 1C (>55)	1
		>5 años	2B	2B	2B	2B	2C (<55) 1C (>55)	1
	60-69	<5 años <sup>IV</sup>	2   3B	2   3B	2   3B	2   3	2C	1
		>5 años <sup>IV</sup>	2   3	2   3	2   3	2   3	2C	1
	>70	<5 años	3D	3D	3D	3D	2C	1
		>5 años	3D	3D	3D	3D	3C	1



## Condiciones médicas y criterios de elegibilidad de THM

CONDICIÓN		THM combinada		THM solo estrógenos		Tibolona	THM local <sup>1</sup>				
		Oral	Trsd	Oral	Trsd						
Riesgo trombótico	TEV/EP sin anticoagulación	4B	3C	4B	3C	NA	1				
	TEV/EP con anticoagulación de acción directa		3D		3D						
	Trombofilia asintomática	4B	2B	3B	2B	NA	1				
Trastornos neurológicos	Migraña	Sin aura	2C	2C	2C	2C	NA	1			
		Con aura	3D	2C(0)	3C(0)	3D	2C(0)	3C(0)	NA	1	
	Cefalea tensional	1B	1B	NA	NA	1B	1				
Enfermedad cardiovascular	Ictus	3A	3A	2D	3A	3A	2D	NA	1		
	IAM no mortal	3A	2D	3A	2D	3A	2C	3A	2C	NA	1
	Angina	2A	3D	2A	3D	2A	3D	2A	3D	NA	1
	Hipertensión	2B/1A	2B	2B/1B	2B	2B	2B	2B	1		
Tabaco		3C	2C	3C	2C	NA	1				
Alteraciones metabólicas relacionadas con el síndrome metabólico	Diabetes mellitus	1B	1D	2C	1D	NA	1				
	Hipercolesterolemia	1D	1D	1D	1D	NA	1				
	Hipercolesterolemia y diabetes	1C	1C	1C	1C	NA	1				
	IMC entre 25-30 kg/m <sup>2</sup>	2B	1B	2B	1B	NA	1				
	IMC >30 kg/m <sup>2</sup>	3B	2B	3B	2B	NA	1				
Enfermedades Digestivas	Enfermedad inflamatoria intestinal	2D	1D	2D	1D	NA	1				
	Antecedentes de hepatitis C	2C	2C	2C	2C	NA	1				
	Hepatitis aguda	4D	3D	4D	3D	4D	2D	4D	2D	NA	1
	Cirrosis	NA	NA	NA	NA	NA	1				

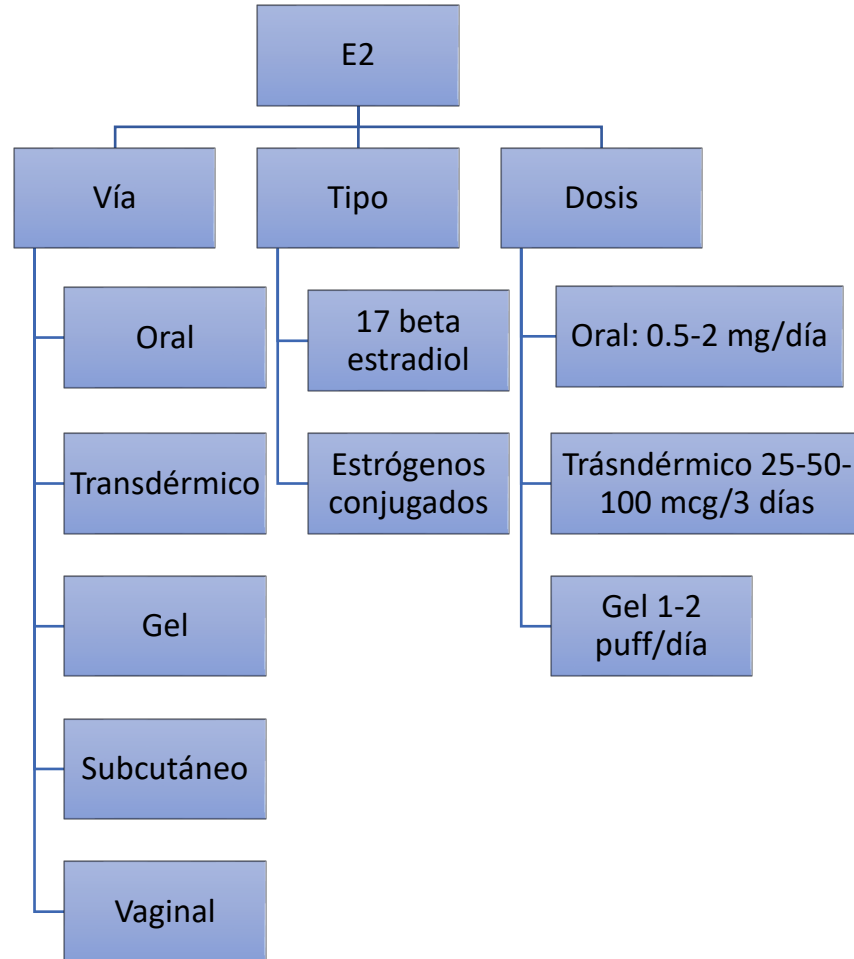


CONDICIÓN		THM combinada		THM solo estrógenos		Tibolona	THM local <sup>1</sup>
		Oral	Trsd	Oral	Trsd		
Cáncer de mama	BCS (HR-)	2B	2B	2B	2B	2B	2D
	BCS (HR+)	3C	3C	3C	3C	4A	2D
	Portadora BRCA1	2C	2C	2C	2C	NA	1D
	Portadora BRCA2	2D	2D	2D	2D	NA	1D
Otros cánceres	Cáncer de ovario	1B	1B	1B	1B	1B	1D
	Cáncer de endometrio	2C	2C	2C	2C	2C	1D
	Cáncer de cérvix	2C	2C	2C	2C	2C	1D
	Cáncer de colon	1C	1C	1C	1C	NA	1D
	Cáncer de pulmón	2C	2C	2C	2C	NA	1D
	Melanoma	2C	2C	2C	2C	NA	1D



CONDICIÓN		THM combinada		THM solo estrógenos		Tibolona	THM local <sup>1</sup>
		Oral	Trsd	Oral	Trsd		
Interacciones farmacológicas	Antihipertensivos	1/2	1	2	1	2	1
	Estatinas	1/2	1	1/2	1	1/2	1
	Ansiolíticos/hipnóticos	1	1	1	1	1/2	1
	Analgésicos/antiinflamatorios	1	1	1	1	1	1
	Antidepresivos	1	1	1	1	1	1
	Inhibidores de la aromataasa	4	4	4	4	4	1
	Antidiabéticos orales	1	1	1	1	1	1
	Insulina	1	1	1	1	1	1
	Hormonas tiroideas	1	1	1	1	1	1
	Broncodilatadores	1	1	1	1	1	1
	Anticoagulantes	1/2	1	1/2	1	2	1
	SERMS	4	4	4	4	4	1
	Corticoides	2	2	2	2	2	1
	Antiepilépticos	4	3	4	3	4	1
	Antibióticos inhibidores enzimáticos (rifampicina/rifbutina)	2	2	2	2	2	1
	Antineoplásicos	4	4	4	4	4	1
	Inmunosupresores	3	3	3	3	3	1
	Antifúngicos orales	1/2	1	1/2	1	1/2	1
	Antirretrovirales	1/2	1/2	1/2	1/2	1/2	1
	Dopaminérgicos	2	2	2	2	2	1
	Litolíticos	3	2	3	2	3	1
	Neuroestimulantes	2	2	2	2	2	1
	Antitiroideos	2	2	2	2	2	1
	Antipsicóticos	2	3	2	3	1	1

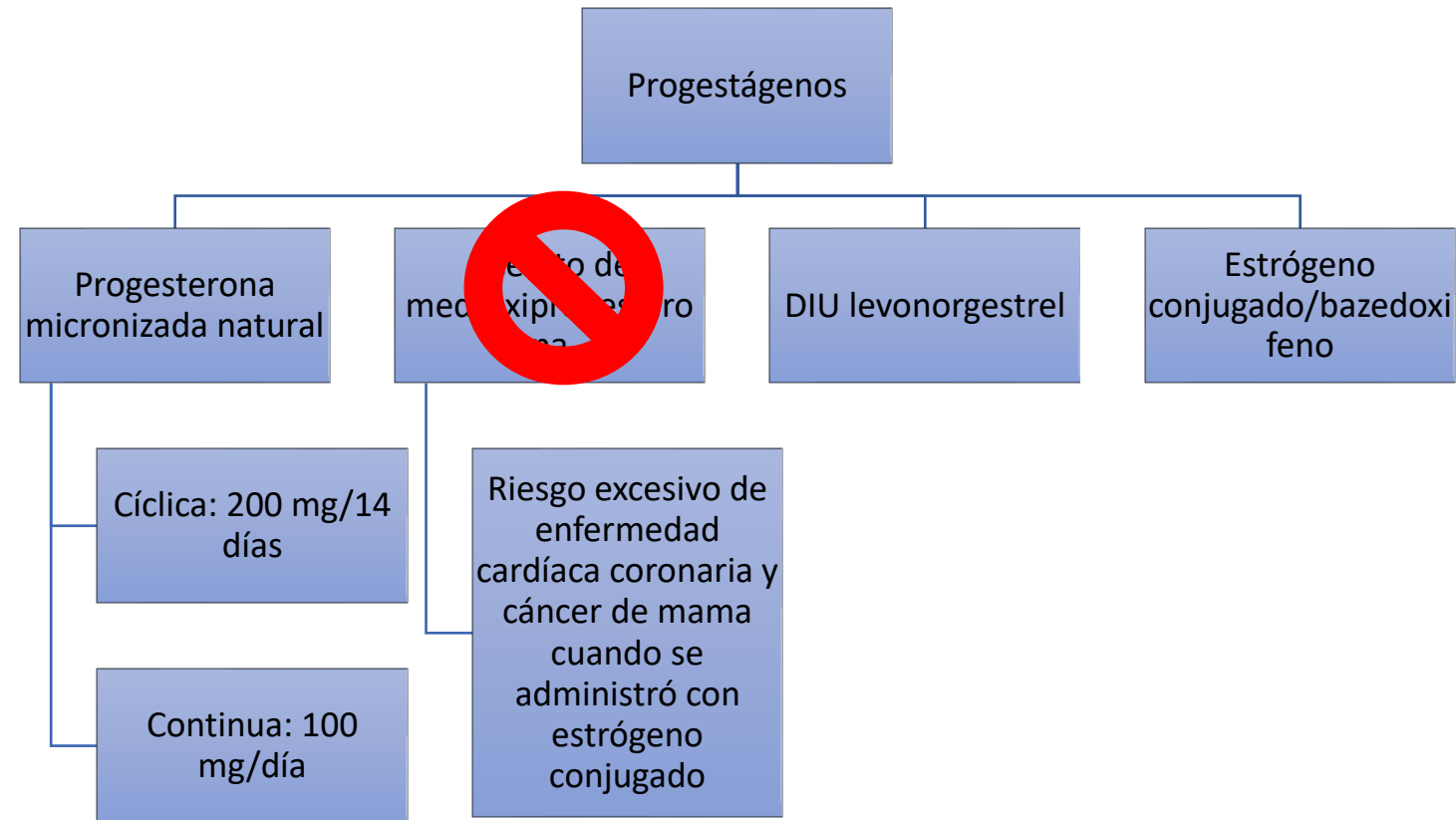
# Estrógenos



## CONSIDERACIONES:

- El estrógeno oral:
  - Aumento de HDL, disminución de las LDL, aumento de TG
  - Aumento de SHBG
- El estrógeno transdérmico:
  - Ausencia de 1º paso hepático
- Los efectos secundarios comunes del estrógeno incluyen mastalgia, que a menudo se puede minimizar usando dosis más bajas/transdérmico.

# Progestágenos



## CONSIDERACIONES:

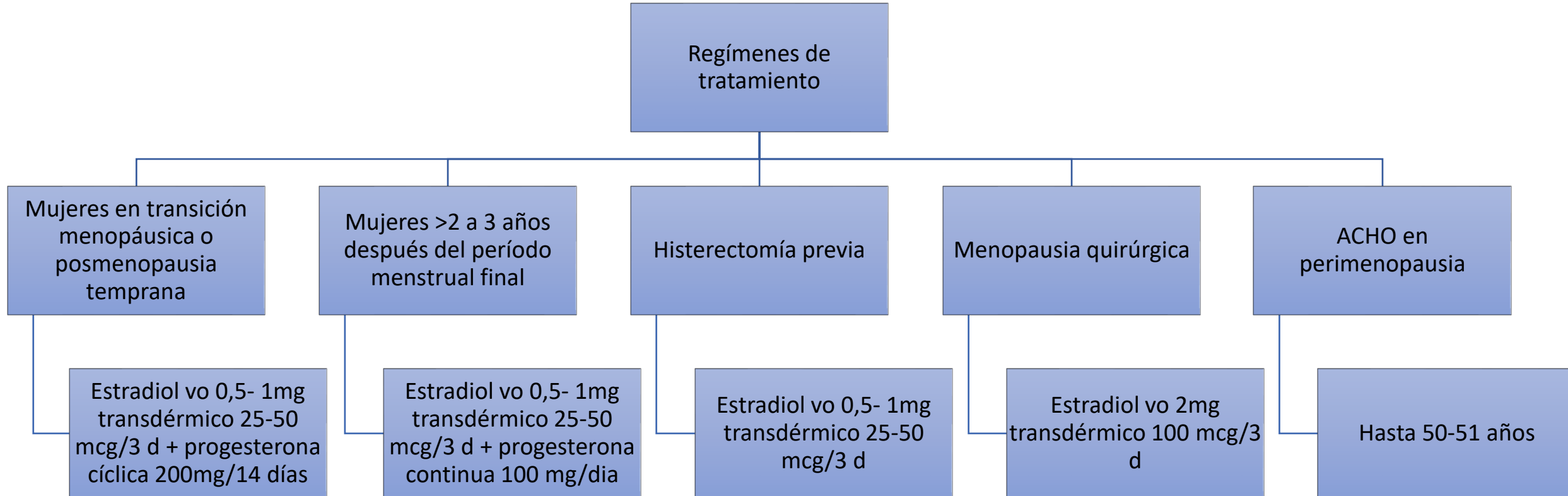
- Se aconseja tomar progesterona antes de acostarse ya que algunos de sus metabolitos están asociados con la somnolencia.
- Efectos adversos: algunas mujeres experimentan síntomas del estado de ánimo e hinchazón con los progestágenos.

# Tibolona

- Esteroide sintético cuyos metabolitos tienen propiedades estrogénicas, androgénicas y progestágenas. La tibolona reduce los síntomas vasomotores, pero es menos eficaz que la terapia con estrógenos . También tiene un efecto beneficioso sobre la densidad mineral ósea y puede tener un efecto modesto para los síntomas de disfunción sexual.
- Efectos adversos:
  - Accidente cerebrovascular: exceso de riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres que reciben tibolona en comparación con placebo.
  - Riesgo de recurrencia del cáncer de mama: en mujeres con antecedentes personales de cáncer de mama, el uso de tibolona parece estar asociado con un mayor riesgo. Según estos datos, la tibolona no debe usarse en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.
  - Sangrado vaginal/hiperplasia endometrial: aunque algunas mujeres tienen sangrado vaginal con tibolona, la tasa de sangrado no programado es más baja que con la THS y muchas desarrollan amenorrea. La tibolona no se asoció con un mayor riesgo de hiperplasia endometrial.

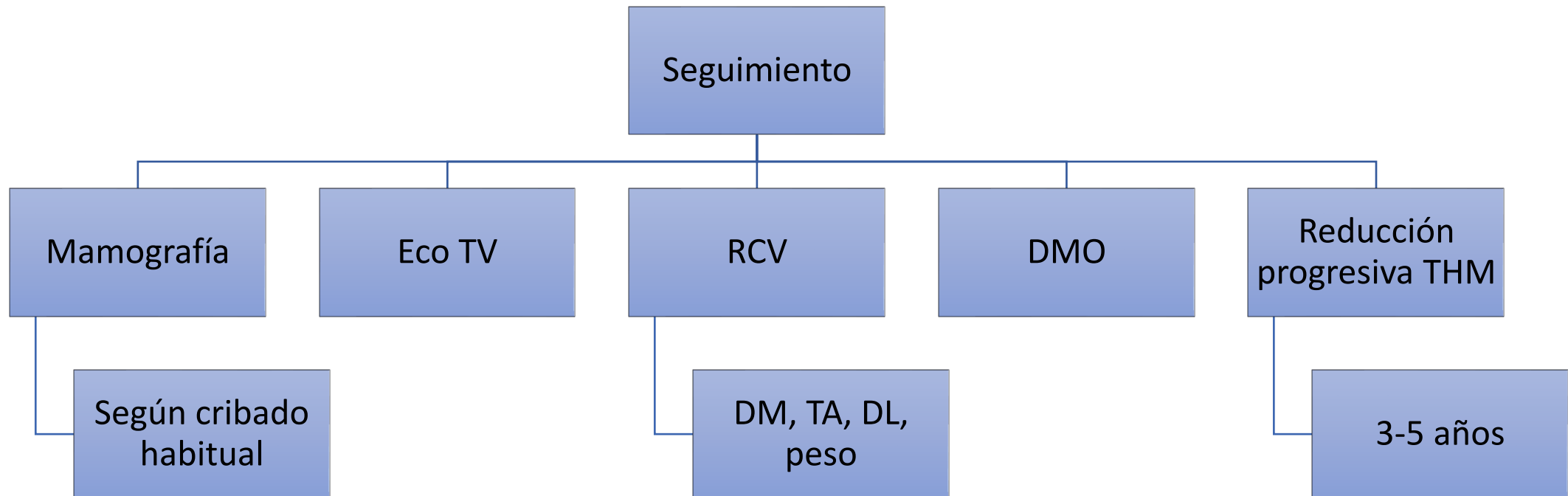


# Regímenes de tratamiento



**TSEC: complejo estrogénico selectivo tisular: EC+ bazedoxifeno si mamas densas, intolerancia a gestágenos, sangrados.. y osteopenia/orosis**

# Seguimiento



# Deseo sexual hipoactivo

- Deseo sexual hipoactivo: se define como “la ausencia de fantasías sexuales y pensamientos y/o deseo sexual que causa angustia y/o dificultades relacionales con una duración mínima de 6 meses.



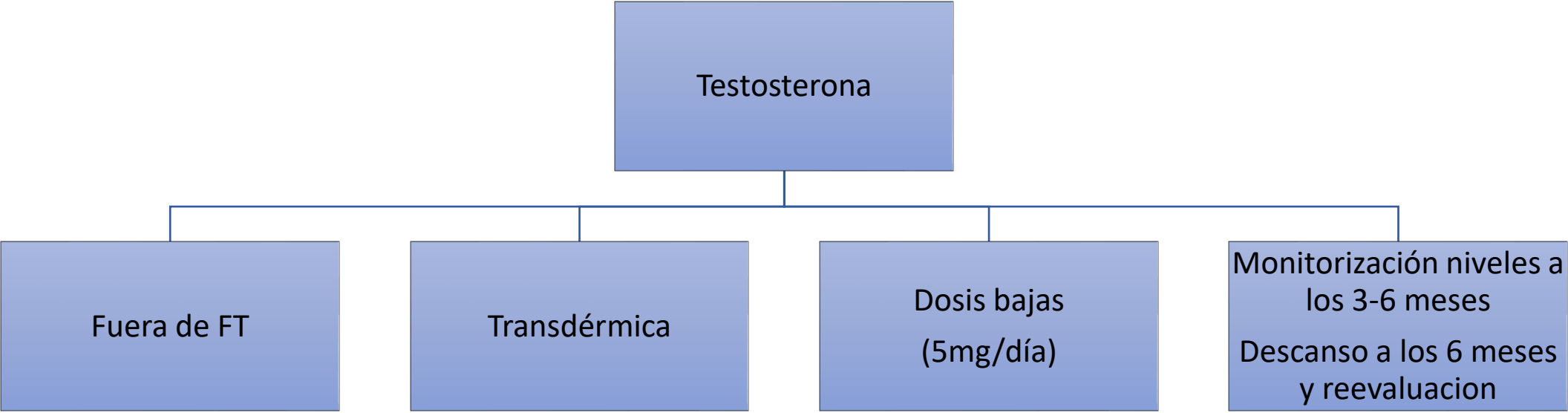
## Consecuencias:

- **Causas:**

- - Desequilibrio neuroendocrino
- - Medicación
- - Hipogonadismo
- - Factores psicológicos
- - Factores culturales

- Efectos negativos en: el estado de ánimo, la autoestima y relaciones de pareja
- Disminución significativa en la calidad de vida

# Testosterona en mujeres postmenopaúsicas



Cada mujer es diferente:

## LA INDIVIDUALIZACION ES CLAVE

Cada menopausia tendrá síntomas distintos, con sofocos o sin ellos, algunas con problemas médicos asociados, como diabetes, hipotiroidismo sobrepeso, cáncer de mama...

Cada mujer cuando llega a esta etapa llega con su contexto, su personalidad... y sus síntomas: unas con pena, otras con rabia y algunas con humor... pero todas sufriendo un cambio profundo.



G r A C I A S