

Pautas para el tratamiento

Dra. Mariella Bajares de Lilue,¹ Dra. Rita Pizzi La Veglia.²

¹ *Magíster Scientiarum en Ginecología. Profesora Titular de Ginecología, Facultad de Medicina de la UCV. Adjunto del Servicio de Ginecología Centro Médico Docente La Trinidad.* ² *Médico Especialista en Obstetricia y Ginecología. Adjunto docente del Servicio de Endocrinología Hospital Universitario de Caracas (HUC). Coordinadora del Curso Universitario de Endocrinología Ginecológica HUC.*

CONTENIDO:

1. Terminología de la terapéutica
2. Indicaciones
3. Tipos de hormonas: estrógenos y progestágenos
4. Contraindicaciones
5. Tendencias actuales
6. Otras terapias
7. Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM)

Los cambios frecuentes en relación a las pautas de la terapia hormonal en la menopausia representan un reto o desafío para los que se encargan del cuidado de la salud de la mujer menopáusica.

Después de más de una década de temores e incertidumbres en relación a la terapia hormonal en la menopausia, en la actualidad se tiene claridad en relación al balance de riesgos y beneficios de la terapia hormonal sistémica.

1. Terminología de la terapéutica

- THM: el término terapia hormonal de la menopausia (THM) ha sido utilizado por la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) para referirse a tratamientos que incluyan estrógenos, progestágenos y tratamientos combinados (1).
- TH: terapia hormonal (incluye terapia estrogénica sola o estrógenos + progestágeno combinados), recomendada por la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) (2).
- TE: terapia estrogénica.
- TEP: terapia combinada estrógeno + progestágeno.
- TEP-CC: terapia continua, combinada, de estrógeno asociado a un progestágeno (administración diaria de estrógeno y progestágeno)
- TEP-CS: terapia de estrógeno asociado a un

progestágeno (estrógeno diario y progestágeno secuencial).

- Progestágenos: incluye tanto la progesterona natural como las sintéticas (progestinas).

2. Indicaciones

En la actualidad, las mujeres transcurren más de un tercio de su vida en la posmenopausia y con el progresivo envejecimiento de la población, la proporción de mujeres en este grupo, se espera continúe aumentando. Por tanto, mejorar las condiciones de salud y calidad de vida en general, se ha vuelto cada vez más importante (3).

La disminución de los niveles de estrógenos asociados con la menopausia puede resultar en síntomas molestos. Se ha demostrado que el uso de hormonas mejora los síntomas vasomotores, la atrofia vulvovaginal, los trastornos del sueño y del estado anímico. De igual manera, algunas enfermedades crónicas por déficit estrogénico podrían prevenirse con el uso de THM.

La última década ha mostrado importantes fluctuaciones en las opiniones sobre los beneficios y riesgos de la THM. Es así como diferentes sociedades relacionadas con la salud de la mujer en la posmenopausia han publicado y actualizado recomendaciones basadas en evidencia, con la intención de fomentar una mejor atención de todas las mujeres en esta etapa de la vida (3).

Las indicaciones de la TH serán, por tanto, individuales y deberá tomarse en cuenta: la sintomatología y su intensidad, factores de riesgo, historia personal y familiar, efectos beneficiosos de la misma, efectos adversos, así como los deseos de la paciente (3).

Indicaciones de la terapia hormonal: recomendaciones actuales de sociedades científicas:

1.- La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) (1) publica, en 2016, sus recomendaciones sobre la salud de la mujer de mediana edad y la terapia hormonal de la menopausia. Entre algunos de sus principios fundamentales propone que:

- La THM sigue siendo el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores (SVM) y la atrofia urogenital.
- 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, lo cual redundará en una mejor calidad de vida.
- 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, que incluya recomendaciones sobre el estilo de vida: dieta, ejercicio, cese del tabaquismo, consumo limitado de alcohol, a fin de mantener la salud de la mujer durante la peri y posmenopausia.
- 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, las preferencias y expectativas de la mujer.
- Los riesgos y beneficios de la THM difieren para las mujeres durante la transición menopáusica y menopausia temprana en comparación con aquellas de mayor edad.
- La THM incluye una amplia gama de productos hormonales y vías de administración, con diferentes riesgos y beneficios potenciales. Por tanto, el término ‘efecto de clase’ es confuso e inapropiado. Sin embargo, la información es limitada en relación con las diferencias de riesgos y beneficios entre los diferentes productos.
- Las mujeres que presentan la menopausia espontánea o iatrogénica antes de los 45 años de edad y, particularmente, antes de los 40 años, tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis, y pueden tener mayor riesgo de alteraciones afectivas y demencia. La THM puede reducir los síntomas y preservar la densidad mineral

ósea, y se aconseja su uso al menos hasta la edad promedio de la menopausia.

- El asesoramiento debe incluir información sobre los beneficios y riesgos de la THM en términos claros y comprensibles; por ejemplo, con números absolutos además de los cambios porcentuales en comparación a la basal, expresados como riesgos relativos (RR). Así, la mujer y el médico pueden tomar decisiones bien informadas sobre la THM. La información escrita sobre los riesgos y beneficios puede ser útil como ayuda en la toma de decisiones.
- La THM no debe recomendarse sin una indicación clara para su uso; por ejemplo, síntomas significativos o efectos físicos de la deficiencia estrogénica
- Las mujeres que reciben THM deben tener al menos una consulta anual que incluya la exploración clínica, actualización de los antecedentes médicos personales y familiares, pruebas pertinentes de laboratorio e imagenológicas, discutir sobre el estilo de vida y sobre las estrategias para la prevención de las enfermedades crónicas.
- No existen motivos para poner limitaciones obligatorias sobre la duración de la THM. Los datos del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) y otros estudios apoyan el uso seguro al menos durante 5 años en mujeres saludables que inician el tratamiento antes de los 60 años.
- La continuación o no del tratamiento debe decidirse a discreción de una paciente bien informada y su profesional de salud, dependiendo de los motivos específicos y de la estimación objetiva de los beneficios y riesgos individuales en curso.
- La dosificación debería basarse en la menor dosis efectiva.
- Las dosis bajas de THM, en comparación con las habituales, pueden reducir los síntomas y mantener la calidad de vida de muchas mujeres. Sin embargo, se necesitan datos a largo plazo referente a estas dosis menores en relación con los riesgos de fracturas o de cáncer y su repercusión cardiovascular.

2.- La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) (2), publica en 2017 su Posición de Consenso en Terapia Hormonal. Las recomendaciones se realizan y clasifican de acuerdo con estas categorías:

Nivel I: basado en evidencia científica buena y consistente.

Nivel II: basado en evidencia científica limitada o inconsistente.

Nivel III: basado principalmente en consensos y opiniones de expertos.

- La terapia hormonal es el tratamiento más efectivo para síntomas vasomotores y el síndrome genitourinario de la menopausia, además se ha demostrado que previene la pérdida ósea y las fracturas. (Nivel I).
- Es más probable que los beneficios superen los riesgos en aquellas mujeres sintomáticas que inician la TH cuando tienen menos de 60 años o que están dentro de los 10 años del inicio de la menopausia. (Nivel I).
- La terapia hormonal debe ser individualizada, teniendo en cuenta la (s) indicación (es) o metas de tratamiento basadas en la evidencia, la edad y/o el tiempo de inicio de la menopausia, riesgos y preferencias personales de la mujer y su estado de salud. La indicación debe basarse en el equilibrio de los posibles beneficios y riesgos de las terapias u opciones con hormonas versus terapias no hormonales. (Nivel III).
- Los riesgos de TH en el estudio *Women's Health Initiative* (WHI) y otros estudios difieren en general para TE y TEP, con un perfil de seguridad más favorable para TE. (Nivel II).
- Los profesionales deben usar un tipo apropiado de TH, dosis, formulación, vía de administración y duración de uso, para cumplir los objetivos del tratamiento, con una reevaluación periódica de los cambios en la salud de la mujer, beneficios esperados, riesgos y objetivos del tratamiento a lo largo del tiempo. (Nivel III).

- La evaluación del riesgo de cánceres sensibles al estrógeno, pérdida ósea, enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso (TEV) es necesaria cuando se asesora a mujeres menopáusicas. (Nivel III).
- La toma de decisiones sobre la TH debe incorporarse en una discusión más amplia que incluya modificaciones en el estilo de vida, a fin de controlar los síntomas y los riesgos de las enfermedades crónicas asociadas al envejecimiento. (Nivel III).
- La terapia hormonal no debe ser indicada para la prevención de enfermedades crónicas. (Nivel I).

La NAMS (2), además menciona las indicaciones aprobadas por la Federación de drogas y alimentos de los Estados Unidos (FDA):

- Síntomas vasomotores: la terapia hormonal ha demostrado ser eficaz en estudios aleatorizados, doble ciego, para aliviar los sofocos y ha sido aprobada como terapia de primera línea para el alivio de los síntomas de la menopausia en candidatas apropiadas. (Nivel I).
- Prevención de la pérdida ósea: la terapia hormonal ha demostrado en estudios aleatorizados, doble ciego prevenir la pérdida ósea, y en el WHI, reducir el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas. (Nivel I).
- Hipostrogenismo prematuro: la terapia hormonal está aprobada para mujeres con hipogonadismo, insuficiencia ovárica primaria o menopausia prematura quirúrgica, sin contraindicaciones, con beneficios a la salud para los síntomas de la menopausia, prevención de la pérdida ósea, cognición y estado anímico; y en estudios observacionales en enfermedad cardíaca. (Nivel II).
- Síntomas genitourinarios: la terapia hormonal ha demostrado de forma efectiva restaurar la anatomía del tracto genitourinario, incrementar las células superficiales vaginales, reducir el pH vaginal y tratar los síntomas de atrofia vulvovaginal. (Nivel I).

3. Estrógenos y progestágenos

Estrógenos.

Formulación:

En relación a los tipos, los estrógenos se dividen en naturales o sintéticos. Los naturales incluyen estradiol (micronizado y valerato de estradiol), estrona, estriol y los estrógenos conjugados. No hay recomendaciones para uso de los estrógenos sintéticos (etinilestradiol) como terapia durante el climaterio (4).

Los estrógenos más comúnmente prescritos son: estrógenos equinos conjugados (EEC) y 17β-estradiol micronizado. El estrógeno equino conjugado, utilizado en el WHI, se aísla de la orina de yeguas preñadas y está compuesto por sulfato de estrona (más débil que el estradiol) y mezclas de más de 10 componentes menores de diferentes formas activas de estrógenos (agonistas de estrógenos débiles). Los estrógenos equinos conjugados y el estradiol se metabolizan rápidamente en estrógenos más débiles como la estrona. Por tanto, puede haber diferencias en los tipos de concentraciones de estrógenos o interacciones con receptores estrogénicos (RE) en diferentes tejidos diana (4).

Los metanálisis de los estudios de estrógenos aprobados por la FDA no reportaron evidencia de una diferencia significativa en la efectividad entre el estradiol y EEC en el tratamiento de síntomas vasomotores (2). Los hallazgos con respecto a los eventos adversos fueron inconsistentes, a pesar de una mayor producción de proteína hepática con EEC (2). Sin embargo, hubo diferencias en los resultados cognitivos entre los tipos de estrógeno y el sistema serotoninérgico cerebral, el estradiol proporcionó efectos ansiolíticos y antidepresivos más sólidos (5).

Dosis:

El objetivo terapéutico debería ser utilizar la dosis efectiva más apropiada, a menudo la más baja de TE sistémica, compatible con los objetivos del tratamiento (2).

Las dosis más bajas utilizadas en TH son: (6)

- Estrógenos equinos conjugados: 0,3 - 0,45 mg
- Estradiol oral: 0,25 -0,5 - 1,0 mg.
- Estradiol transdérmico: 14 µg -37,5 µg.
- Estradiol en gel: 50 -75 µg.

Vías de administración:

Los estrógenos sistémicos se pueden prescribir como medicamentos orales, transdérmicos (parches, *sprays* y geles) o como anillos vaginales (2).

El estrógeno vaginal está disponible en forma de crema, tableta, óvulos, anillo y en algunos países, como pesario (2).

Las vías de administración no orales (transdérmica y vaginal) pueden ofrecer ventajas potenciales pues las rutas no orales evitan el efecto de primer paso hepático, sin embargo, no existen estudios aleatorizados controlados (EAC) para validar esto (2).

Se recomienda la vía parenteral, en especial transdérmica, en casos de: várices, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, litiasis vesicular, antecedentes de enfermedad

tromboembólica, fumadoras, obesidad, enfermedad de Gilbert y migraña (7).

Cuando la indicación de la terapia hormonal es exclusivamente para el alivio de los síntomas vulvares y atrofia genital, se recomienda la vía vaginal (7).

En la tabla 1 se resumen las diferentes dosis y vías de administración de los estrógenos usados en THM

Progestágenos

Formulación:

Los progestágenos o progestinas son compuestos que exhiben actividad progestacional e incluyen a la progesterona y una serie de compuestos sintéticos (8).

La indicación primaria relacionada con la menopausia para el uso de progestágeno es prevenir el crecimiento endometrial y el mayor riesgo de cáncer de endometrio durante el uso de TE (2, 8).

Las progestinas comúnmente usadas incluyen acetato de medroxiprogesterona, acetato de noretindrona y progesterona natural. Las mujeres con útero que usen TE sistémica deben recibir progestágeno a menos que estén utilizando EEC combinado con bazedoxifeno (2).

Tabla 1
Estrógenos: formulaciones, vías de administración y dosis.

	Dosis baja	Dosis estándar
ORALES		
Estrógenos equinos conjugados	0,30-0,45 mg	0,625 mg
17 β estradiol micronizado	0,25-1 mg	2 mg
Valerato de estradiol	1 mg	2 mg
Estrógenos conjugados sintéticos	0,3-0,45 mg	0,625 mg
TRANSDÉRMICOS		
17 β estradiol transdérmico (parches)	25-37,5 µg	50 µg
17 β estradiol transdérmico (gel)	1 pulsación (75 µg)	2 pulsaciones 150 µg 3 pulsaciones 225 µg

CAPITULO 2. PAUTAS PARA EL TRATAMIENTO

Dosis:

La dosis de progestágeno, la potencia y la duración del uso, son importantes para garantizar la protección endometrial. Cuando el progestágeno adecuado se combina con el estrógeno, el riesgo de neoplasia endometrial no es mayor que en las mujeres no tratadas (2, 8).

Para la protección endometrial todas las progestinas han demostrado ser igualmente efectivas si son utilizadas en las dosis y por el tiempo adecuado, como mínimo por 12 días al mes (2, 8).

Vías de administración:

Los progestágenos están disponibles en forma de medicamentos orales, parches combinados con estrógenos, sistemas intrauterinos, inyectables y vaginales (gel o tabletas) (7).

En las tablas 2 y 3 se resumen las diferentes dosis y vías de administración de los progestágenos y combinaciones de estrógenos y progestágenos usados en THM.

Tabla 2
Progestágenos: formulaciones, vías de administración y dosis.

FÁRMACO	Vía de administración	Dosis cíclica (12-14 días)	Dosis continua
Progesterona natural micronizada	Oral Vaginal	200 mg	100 mg
DidrogesteronOral	10 mg	5 mg	
Acetato de medroxiprogesterona	Oral	5 mg	2,5 mg
Acetato de medroxiprogesterona	Intramuscular (mensual, trimestral)	50 mg	150 mg
SIU-levonorgestrel	Intrauterino (5 años)	-	20 µg/24h 15 µg/24h

Tabla 3
Estrógenos más progestágenos: formulaciones, vías de administración y dosis.

FÁRMACO	Vía de administración	Dosis cíclica (12-14 días)
EEC + AMP	Oral C-C	0,625mg/2,5mg
	Oral C-C	0,625mg/5mg
	Oral C-S	0,625mg/5mg
Valerato E2 + NETA	Oral C-C	2 mg + 1 mg
Valerato E2 + ciproterona	Oral C-S	2 mg + 1 mg
17 β E2 + drospironona	Oral C-S	1 / 2 mg
Valerato E2 + GSD	Oral C-S	1 mg/250 µg

4. Contraindicaciones

Las contraindicaciones para la THM incluyen: sangrado vaginal inexplicado, hepatopatía activa severa, cáncer de mama, cáncer de endometrio sensible a estrógenos, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, demencia, antecedentes personales o alto riesgo hereditario de enfermedad tromboembólica, trombofilias, porfiria cutánea tarda, hipertensión arterial no controlada y migraña con aura (7, 9).

Se recomienda el uso de TH bajo estricta vigilancia médica en: historia familiar de cáncer de mama en primer grado, hipertensión arterial, várices grado III y IV, colecistopatía calculosa; hipertrigliceridemia mayor de 400 mg/dL, epilepsia, hábito tabáquico, pancreatitis crónica, migraña sin aura, meningioma benigno, hemangiomas hepáticos, lupus eritematoso sistémico (7, 9).

5. Tendencias actuales

En mujeres con insuficiencia ovárica primaria o menopausia natural o inducida temprana, o que han tenido menopausia quirúrgica antes de los 45 años y, particularmente, antes de los 40 años, y que son candidatas apropiadas para TH, el inicio temprano de la misma y su uso continuo al menos hasta la edad media de la menopausia (aproximadamente 52 años) es recomendado. Esto se basa en la evidencia observacional de la posible prevención de los riesgos relacionados con la pérdida temprana de la acción estrogénica en enfermedad coronaria, osteoporosis, trastornos afectivos, disfunción sexual, síndrome genitourinario y función cognitiva disminuida (1, 2).

Para mujeres menores de 60 años o que están dentro de los 10 años del inicio de la menopausia y no tienen contraindicaciones, la relación beneficio-riesgo es más favorable para el tratamiento de síntomas vasomotores y para aquellas con riesgo elevado de pérdida ósea o fractura. Para aquellas mujeres que inician la TH más allá de 10 - 20 años del inicio de su menopausia o tienen 60 o más años, la relación beneficio-riesgo parece menos favorable debido a los mayores riesgos absolutos de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso y demencia (1, 2).

Dosis menores que las estándar tanto de estrógenos solos como de estrógenos asociados a progestágenos, han demostrado en múltiples publicaciones, ser tan eficaces en el alivio de síntomas vasomotores, atrofia urogenital y preservación de la masa ósea, como las anteriores (1,2).

En las pacientes con útero, como ya fue mencionado, la indicación del uso del progestágeno es la protección endometrial, por el riesgo de cáncer de endometrio en usuarias de estrógenos solos, tanto en casos de dosis estándar como de baja dosis. La progesterona micronizada se considera la alternativa más segura (11).

El uso de TE transdérmica en comparación con preparaciones orales puede tener menos riesgo trombótico y tal vez de apoplejía y enfermedad coronaria (11).

Duración de la TH (1, 2, 12)

- El uso continuo de TH sistémica por mujeres sanas que iniciaron la terapia dentro de los 10 años de la menopausia y sin nuevos riesgos de salud, probablemente tenga un perfil de seguridad más favorable que el de las mujeres que inician la TH cuando tienen más de 65 años, aunque los datos disponibles a largo plazo son limitados.
- No es necesario suspender rutinariamente la terapia hormonal en mujeres mayores de 60 o 65 años y se puede considerar su continuación más allá de los 65 años para síntomas vasomotores persistentes, problemas de calidad de vida o prevención de osteoporosis después de una evaluación adecuada y asesoramiento de beneficios y riesgos. Se debe considerar la reevaluación anual, que incluya la revisión de las comorbilidades y cambiar a rutas transdérmicas de baja dosis, potencialmente más segura.
- Estrógenos vaginales u otras terapias no estrogénicas se pueden usar a cualquier edad para la prevención o el tratamiento de síndrome genitourinario de la menopausia.

6. Otras terapias

Tibolona (7)

Es una molécula de acciones variadas según el contexto tisular, reguladora de la actividad estrogénica específica de tejido (STEAR). Se trata de una prodroga que, de acuerdo con la presencia de ciertas enzimas que participan en su metabolismo, puede ser transformada en sustancias estrogénicas, progestágenas y androgénicas.

Se emplea en la posmenopausia, como terapia del síndrome vasomotor, y en los estados de disminución de la libido. Sus efectos biológicos hacen que sea considerada como una terapia hormonal continua combinada. Existe controversia con respecto a sus acciones en mama y endometrio.

En la mayoría de las pacientes después de 3 meses de tratamiento, hay atrofia endometrial; en cuanto a la glándula mamaria la mayoría opina que más bien pudiera ser una terapia protectora.

Es un medicamento de uso amplio en Europa, pero aún no ha sido aprobado por la FDA de Estados Unidos.

Terapia con andrógenos para las mujeres peri y posmenopáusicas

Testosterona sistémica:

Los niveles de andrógenos declinan con la edad, sin cambios significativos asociados con la menopausia natural. Existe fuerte evidencia de que los andrógenos influyen sobre la función sexual femenina y que la terapia con testosterona puede ser útil para mujeres que han experimentado pérdida del deseo sexual y/o la excitación. Antes de considerar la terapia con testosterona, la mujer debe ser evaluada exhaustivamente en relación a otras causas de su disfunción sexual las cuáles deben ser abordadas (1). La terapia con testosterona debe ser considerada como una prueba terapéutica, y no debe continuarse si la mujer no experimenta un beneficio significativo a los 6 meses de uso (1).

La terapia con testosterona ha demostrado que tiene

efectos favorables sobre la salud ósea, los estudios observacionales sugieren que niveles más altos de testosterona se asocian con un menor riesgo de fractura. Los datos de EAC sobre fracturas son insuficientes.

La testosterona no está indicada para la prevención o tratamiento de la osteoporosis (1).

La testosterona ha demostrado ser un vasodilatador en mujeres posmenopáusicas y un EAC pequeño sobre terapia con testosterona en mujeres con insuficiencia cardíaca congestiva demostró efectos cardiovasculares favorables. La terapia con testosterona no debe utilizarse para prevenir o tratar la enfermedad cardiovascular en la mujer (13, 14).

Los EAC indican un discreto efecto favorable de la testosterona transdérmica sobre el rendimiento cognitivo en mujeres posmenopáusicas. Estos datos justifican la necesidad de mayor investigación en este campo y no apoyan el uso de testosterona para la prevención del deterioro cognitivo (15, 16).

Testosterona intravaginal para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal:

La testosterona intravaginal, administrada sola o con estrógeno vaginal, ha demostrado que mejora la dispareunia, el deseo sexual, la lubricación y la satisfacción en comparación con el placebo. Se han comunicado efectos beneficiosos con la administración tres veces por semana. Estos estudios son prometedores; no obstante, se requieren estudios más grandes antes de poder recomendar la testosterona por vía intravaginal en la práctica clínica (17, 18).

Terapia sistémica con dehidroepiandrosterona (DHEA):

Los EAC no han demostrado beneficios con el tratamiento sistémico con DHEA sobre el placebo en términos de mejoría de la función sexual, el bienestar o la salud metabólica en mujeres postmenopáusicas (19). La DHEA oral ha demostrado tener un beneficio marginal sobre la salud en cuanto a la calidad de vida y depresión en mujeres con insuficiencia suprarrenal, pero no sobre la función sexual (20).

DHEA intravaginal:

La aplicación diaria de DHEA ha demostrado efectos favorables sobre la dispareunia y la atrofia vulvovaginal sintomática (21).

Agonista-antagonistas del receptor de estrógeno (ERAA), previamente llamado moduladores selectivos del receptor de estrógenos (SERM) (22):

Un tratamiento ideal para la menopausia debe aliviar los síntomas vasomotores, el síndrome genitourinario de la menopausia y aumentar la densidad mineral ósea sin causar sensibilidad mamaria, sangrado vaginal o proliferación endometrial.

Los “estrógenos del diseñador” o ERAA (22) tienen efectos positivos específicos en el hueso, corazón y cerebro con efectos neutros o antagonistas sobre receptores del estrógeno en otros tejidos, como glándula mamaria y endometrio. Aunque no completamente libre de efectos adversos, estos agentes se han desarrollado con el objetivo de minimizar los más comunes relacionados con el estrógeno y la progestina.

Varios ERAA están actualmente aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para varias indicaciones, cada una teniendo un perfil único.

- Tamoxifeno: aprobado para tratar cáncer de mama, así como para prevenir el cáncer de mama en mujeres pre y posmenopáusicas en riesgo, también puede tener efectos beneficiosos sobre los huesos y sobre los factores de riesgo cardiovascular, pero estos usos no están aprobados. La candidata ideal para el tamoxifeno es una mujer con cáncer de mama, que es receptor de estrógeno positivo y que tiene un historial de osteopenia u osteoporosis y sin factores de riesgo para tromboembolismo venoso.
- Raloxifeno: un ERAA de segunda generación, fue aprobado por primera vez para prevenir y tratar la osteoporosis y más tarde para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo, receptor de

estrógeno positivo, en mujeres posmenopáusicas. Candidatas ideales para raloxifeno son mujeres posmenopáusicas con osteopenia u osteoporosis y un mayor riesgo de cáncer de mama que tienen mínimos o ningún síntoma vasomotor o síndrome genitourinario de la menopausia.

- Ospemifene: aunque este fármaco no tiene la estructura del estrógeno, actúa como un estrógeno agonista específicamente en la mucosa vaginal y un antagonista en otros tejidos. El ospemifeno 60 mg por vía oral, con alimentos, está aprobado por la FDA para tratar el síndrome genitourinario de la menopausia.

Estrógenos conjugados combinados con bazedoxifeno:

Un medicamento que consiste en la combinación de estrógenos equinos conjugado 0,45 mg más bazedoxifeno 20 mg, ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de síntomas vasomotores moderados a severos asociados a la menopausia y para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica en mujeres que tienen útero. Candidatas ideales para estrógenos equinos conjugados más bazedoxifeno son mujeres posmenopáusicas que tienen útero, que presentan síntomas vasomotores moderados a severos y síndrome genitourinario de la menopausia, que no puede tolerar los efectos secundarios de la TH como sangrado, sensibilidad en las mamas, o bien aquellas que prefieran usar un estrógeno, pero sin una progestina. También es ideal para mujeres con mayor riesgo de osteoporosis.

Terapia con hormonas bio idénticas (1, 2).

El término ‘bio idéntico’ significa que tiene la misma estructura molecular que una sustancia producida en el cuerpo. Por tanto, el estradiol y la progesterona, utilizados en los productos fabricados por las compañías farmacéuticas y que han sido sometidos a un riguroso escrutinio por las autoridades reguladoras, son formas bio idénticas de la THM.

Los tratamientos con hormonas bio idénticas (THB) se refirieren a un concepto mal definido, frecuentemente usado como una herramienta de *marketing* para

describir preparaciones de compuestos hormonales que contienen mezclas de varias hormonas, incluyendo estradiol, estrona, estriol, progesterona, testosterona y DHEA; generalmente preparados en farmacias, pero que no están sometidos a las rigurosas normas de fabricación, control de calidad y supervisión regulatoria como los productos farmacéuticos registrados.

Las hormonas bio idénticas no son 'naturales'. Se sintetizan en laboratorios a partir de precursores de plantas, de la misma manera que se preparan los productos hormonales. La propaganda y los anuncios publicitarios realizados sobre la seguridad y eficacia de los compuestos de THB no están validados por evidencias médicas.

El cáncer de endometrio ha sido asociado con THB que contiene estrógenos. La progesterona usada en estas preparaciones puede ser insuficiente para inhibir el estímulo endometrial inducido por el estrógeno.

Los compuestos hormonales de la THB no ofrecen ventajas sobre productos similares regulados y carecen de la protección a la paciente otorgada por una estricta regulación y supervisión. Todas las corrientes científicas, organismos clínicos y reguladores de la salud de la mujer han desaconsejado el uso de estos productos.

La prescripción de estos productos está en riesgo a futuras demandas médico legal.

7. Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia

Tratamiento de los síntomas urinarios

Incontinencia urinaria.

La incontinencia urinaria es uno de los trastornos genitourinarios más limitante para la mujer posmenopáusica. El papel de la estrogenoterapia en esta entidad ha sido controversial.

En este sentido, algunos estudios no aleatorios han

señalado que el tratamiento con estrógenos mejora la incontinencia urinaria de esfuerzo en alrededor de 50 % de las pacientes, debido a un efecto directo sobre la mucosa uretral (23).

En relación a la incontinencia de urgencia, ha sido señalado que esta mejora con el uso de estrógenos. Sin embargo, en el estudio *The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS) se demostró un empeoramiento de la incontinencia tanto de esfuerzo como de urgencia (24). También el estudio de las enfermeras reportó un pequeño incremento de la incontinencia en usuarias de hormonas en relación a las no usuarias (25).

El estudio *Women's Health Initiative* (WHI) (26), en relación a la incontinencia urinaria, mostró que el uso de estrógenos solos (EEC) o combinados con acetato de medroxiprogesterona (AMP) por vía oral incrementan el riesgo de incontinencia urinaria de esfuerzo, y concluyen que los estrógenos con o sin progestágenos por vía oral no deben ser prescritos para la prevención o tratamiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo, debiendo resaltarse que el grupo etario fue mayor de 60 años en 66 % de las pacientes.

De allí que el impacto del tratamiento estrogénico oral en la incontinencia urinaria en la mujer posmenopáusica permanece confuso y sin resolver.

Un reciente metaanálisis realizado por el grupo Cochrane (27), evaluó los efectos de la terapia con estrógenos sobre el tracto urinario inferior, basado en 33 estudios, que incluyeron 19 313 mujeres con incontinencia de las cuales 9417 recibieron terapia con estrógeno (1262 de ellas en estudios con TE de administración local). La administración sistémica de estrógeno sintético solo o con EEC resultó en empeoramiento de la incontinencia, en comparación con el grupo placebo (RR 1,32; IC de 95 % 1,17–1,48); aunque los resultados están fuertemente influidos por el tamaño del estudio WHI. Cuando se consideró la terapia combinada, hubo un efecto similar de empeoramiento de la incontinencia en comparación con el grupo placebo (RR 1,11; IC de 95 % 1,04–1,18). Algunos indicios sugieren que el uso de terapia con estrógenos locales puede mejorar la incontinencia (RR

0,74; IC de 95 % 0,64–0,86) y en general hubo una menor frecuencia y urgencia miccional.

Vejiga hiperactiva.

Los cambios de estilo de vida y el reentrenamiento vesical han demostrado ser efectivos para los síntomas de hiperactividad vesical (1).

En una revisión de diez estudios aleatorizados placebo - control, se reportó que el estrógeno sistémico no fue superior al placebo cuando se consideran los síntomas de urgencia, frecuencia o nicturia, a pesar de que la administración de estrógeno vaginal fue superior al placebo para los síntomas de urgencia (28). También hay resultados que sugieren que la terapia combinada con una droga antimuscarínica puede ser beneficiosa (29) y las guías actuales de Consultor Internacional de la Incontinencia también señalan que la terapia local con estrógenos puede ser beneficiosa (30).

Una disminución de riesgo de infecciones recurrentes del tracto urinario ha sido reportada en EAC con el uso de estrógeno vaginal pero no con TH sistémica (31).

Tratamiento de la atrofia vulvovaginal

La terapia con estrógenos es la más efectiva para mejorar los síntomas vulvovaginales del SGM (2).

Las preparaciones de estrógenos vaginales en dosis bajas son efectivas y seguras para el manejo de la atrofia vulvovaginal (AVV) e incluyen cremas, tabletas, óvulos y anillos que contienen estradiol, estriol, EEC, disponible en dosis con absorción sistémica mínima (2).

Debido al riesgo potencial de pequeños aumentos en la circulación de estrógenos, la decisión de usar bajas dosis de TE vaginal en mujeres con cáncer de mama debe hacerse junto con su oncólogo (2).

El progestágeno generalmente no está indicado cuando la TE es administrada por vía vaginal, aunque datos de ensayos clínicos sobre seguridad endometrial no superan el año de seguimiento (2).

Las terapias estrogénicas locales disponibles y las dosis recomendadas son (7):

I.- Estrógenos equinos conjugados (EEC) en la formulación de crema vaginal (0,625mg/g) Premarin®

Dosis inicial: 1 - 2 g/día/3 semanas.

Dosis de mantenimiento: 2 a 3 aplicaciones por semana.

Su uso prolongado requiere vigilancia endometrial.

II.- Estriol (Ovestin®, Orthogynest®)

1-. Estriol (crema vaginal 1 mg/g)

Dosis inicial: 1 aplicación/día/2 a 3 semanas

Dosis mantenimiento: 1 aplicación 2 veces por semana

2-. Estriol (óvulos vaginales 0,5 mg)

Dosis inicial: 1 óvulo/día/2 a 3 semanas

Dosis mantenimiento: 1 óvulo 2 veces por semana

3-. Estriol micronizado (óvulos vaginales 3,5 mg)

Dosis inicial: 1 óvulo/2 veces por semana/2 semanas

Dosis mantenimiento: 1 óvulo por semana

III.- Estradiol tableta vaginal 10 µg (Vagifem®):

Dosis inicial 1 tableta diaria /2 semanas

Dosis mantenimiento: 1 tableta 2 veces/semana

Uso de otras terapias: testosterona intravaginal, administrada sola o con estrógeno vaginal ha demostrado que mejora la dispareunia, el deseo sexual, la lubricación y la satisfacción, en comparación con el placebo (17, 18); la DHEA intravaginal ha demostrado efectos favorables sobre la dispareunia y la atrofia vulvovaginal sintomática (20). El ospemifeno está aprobado por

la FDA para tratar el síndrome genitourinario de la menopausia (22).

Los humectantes vaginales rehidratan la mucosa vaginal y tienen efectos que duran de 2 a 3 días, mientras que los lubricantes tienen efectos rápidos a corto plazo y, como tales, pueden usarse para aliviar los síntomas que son principalmente preocupantes en relación con la actividad sexual. Sin embargo, pueden surgir efectos potencialmente negativos por el uso de dichos productos, asociados con pH no fisiológico u osmolalidad inapropiada. Las características específicas del producto deben considerarse cuidadosamente al elegir o prescribir estas alternativas (32).

Las terapias con láser y radiofrecuencia, se han considerado para pacientes con atrofia vaginal, pero se requieren investigaciones adicionales (33). Se ha reportado que mujeres posmenopáusicas con síntomas de atrofia vulvovaginal muestran mejoría estadísticamente significativa en la función y satisfacción sexual después del tratamiento fraccional con láser de CO₂ (34). Otra investigación de la terapia con láser ha demostrado que el láser de CO₂ fraccional microablativo y el tratamiento con láser Er-YAG inducen cambios morfológicos vaginales con beneficio sintomático posterior (35); el estudio de Cruz y col. (36) mostró los beneficios del tratamiento láser en combinación con la terapia estrogénica local.

8. Conclusiones

- 1.- La terapia hormonal es el tratamiento más efectivo para síntomas vasomotores y síndrome genitourinario de la menopausia. Además, ha demostrado que previene la pérdida de hueso y fracturas por osteoporosis. (Nivel I).
- 2.- Protección endometrial:
 - Para mujeres con útero que usan estrógenos sistémicos, la protección endometrial requiere de dosis y duración adecuada de un progestágeno o bien del uso de la combinación EEC con bazedoxifeno. (Nivel I).

- La terapia con progestágeno no se recomienda con baja dosis de TE vaginal, pero una evaluación apropiada del endometrio se debe realizar si ocurre sangrado vaginal. (Nivel I).

- 3.- El objetivo terapéutico deber ser utilizar la dosis efectiva más baja de TE sistémica. Se recomienda la vía parenteral, en especial transdérmica, en casos de: várices, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, litiasis vesicular, antecedentes de enfermedad tromboembólica, fumadoras, obesidad, enfermedad de Gilbert y migraña. (Nivel III).
- 4.- Cuando la indicación de la terapia hormonal es exclusivamente para el alivio de los síntomas vulvares y atrofia genital, se recomienda la vía vaginal. (Nivel I).
- 5.- Los riesgos de la TH difieren dependiendo del tipo, dosis, duración de uso, vía de administración, tiempo de inicio, y si amerita un progestágeno. El tratamiento debe ser individualizado usando la mejor evidencia para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos, con una reevaluación periódica de los beneficios y riesgos si se continúa la TH.
- 6.- El uso continuo de TH sistémica por mujeres sanas que iniciaron la terapia dentro de los 10 años del comienzo de la menopausia y/ o menores de 60 años de edad y sin nuevos riesgos de salud, probablemente tenga un perfil de seguridad más favorable que el de aquellas mujeres que inician la TH cuando tienen más de 65 años, aunque los datos disponibles a largo plazo son limitados.
- 7.- En mujeres con insuficiencia ovárica primaria o menopausia natural o inducida temprana o bien aquellas que han tenido menopausia quirúrgica antes de los 45 años y, particularmente, antes de los 40 años, y que son candidatas apropiados para TH, se recomienda su inicio temprano y uso continuo al menos hasta la edad media de la menopausia (aproximadamente 52 años).
- 8.- Las contraindicaciones para la THM incluyen:

sangrado vaginal inexplicado, hepatopatía activa grave, cáncer de mama, cáncer de endometrio sensible a estrógenos, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, demencia, antecedentes personales o alto riesgo hereditario de enfermedad tromboembólica, trombofilias, porfiria cutánea tardía, hipertensión arterial no controlada y migraña con aura.

9.- Existen nuevos agentes terapéuticos para el tratamiento de la menopausia.

10.- Terapia con hormonas bioidénticas debe evitarse por preocupaciones sobre su seguridad, incluida la posibilidad de sobredosis o infradosificación, falta de eficacia y estudios de seguridad, y la falta de un prospecto adjunto informando sus riesgos. (Nivel I).

REFERENCIAS

1. Baber NJ, Panay N, Fenton A, the IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19 (2):109–150.
2. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017; 24 (7): 728-753.
3. Pizzi R. Terapia sistémica de remplazo hormonal: indicaciones. En *Menopausia: una visión clínica*. David Vásquez Awad y Santiago Palacios editores. 1 edición. Bogotá: Editorial Kimpres SAS; 2016. p. 435-446.
4. Osorio MC, Pereira P, Schavartzmán L. Tipos de estrógenos, dosis y vías de administración. En *Menopausia: una visión clínica*. David Vásquez Awad y Santiago Palacios editores. 1 edición. Bogotá: Editorial Kimpres SAS; 2016. p. 447-454.
5. Hiroi R, Weyrich G, Koebele SV, Mennenga S, Talboom J, Hewitt L, et al. Benefits of hormone therapy estrogens depend on estrogen type: 17 β -estradiol and conjugated equine estrogens have differential effects on cognitive, anxiety-like, and depressive-like behaviors and increase tryptophan hydroxylase-2 mRNA levels in dorsal raphe nucleus subregions. *Front Neurosci*. 2016; 10: 517.
6. North American Menopause Society. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012; 19 (3): 257-271.
7. Fernández M, Molina R, Muñoz L, Lilue M. Atención de la mujer. En *Consenso Venezolano de Menopausia: actualización 2008*. Angelino de Blanco MC, Bajares de Lilue M, Pizzi R, editoras. Caracas: Editorial Ateproca; 2008. p.11-22.
8. Barón G. Tipos de progestinas, dosis y vías de administración en Menopausia: una visión clínica. David Vásquez Awad y Santiago Palacios editores. 1 edición. Bogotá: Editorial Kimpres SAS; 2016. p. 507-516.
9. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, Lumsden MA, Murad MH, Pinkerton JV, Santen RJ. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (11): 3975–4011.
10. Langer R. Efficacy, safety, and tolerability of low-dose hormone therapy in managing menopausal symptoms. *J Am Board Fam Med*. 2009; 22 (5): 563-573.
11. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause–2017 update. *Endocr Practice*. 2017; 23 (7): 869-880.
12. Lipold LD, Batur P, Kagan R. Is there a time limit for systemic menopausal hormone therapy? *Cleve Clin J Med*. 2016; 83 (8): 605-612.
13. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrath BP, Davis SR. Evidence that parenteral testosterone therapy may improve endothelium-dependent and independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:158–61.
14. Lellamo F, Volterrani M, Caminiti G, Karam R, Massaro R, Fini M, et al. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56 (16): 1310–1316.
15. Davis SR, Davison SL, Gavrilescu M, Searle K, Gogos A, Rossell SL, et al. Effects of testosterone on visuospatial function and verbal fluency in postmenopausal women: results from a functional magnetic resonance imaging pilot study. *Menopause* 2014; 21 (4): 410–414.
16. Davison SL, Bell RJ, Gavrilescu M, Searle K, Maruff P, Gogos A, et al. Testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women: Results from a pilot study. *Maturitas* 2011; 70 (3): 307–311.
17. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010; 7 (3): 1284–1290.

18. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med* 2014; 11 (5): 1262–1270.
19. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96 (6): 1642–1653.
20. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, Erickson, Swiglo BA, Erwin PJ, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (10): 3676–3681.
21. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause*. 2009; 16 (5): 923–931.
22. Hirsh H, Shih E, Thacker H. ERAAs for menopause treatment: Welcome the ‘designer estrogens’. *Cleve Clin J Med*. 2017; 84 (6): 463-470.
23. Hänggi W, Dörflinger A, Schweiz R. [Urogenital complaints: value of systemic estrogen therapy]. *Praxis (Bern 1994)*. 1997; 86 (3): 1260-1263.
24. Grady D1, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: The Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol*. 2001; 97 (1): 116-120.
25. Matthews CA, Whitehead WE, Townsend MK, Grodstein F. Risk factors for urinary, fecal, or dual incontinence in the Nurses’ Health Study. *Obstet Gynecol*. 2013; 122 (3): 539-545.
26. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*. 2005; 293 (8): 935-948.
27. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 4: CD001405.
28. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of oestrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynaecol Scand* 2004; 83 (10): 892–897.
29. Robinson D, Cardozo L, Milsom I, Pons ME, Kirby M, Koelbl H, et al. Oestrogens and overactive bladder. *Neurourol Urodyn*. 2014; 33 (7): 1086–1091.
30. Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, Cruz F, Gratzke C, Lee KS, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. En: Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. 5ta edición. Paris: Health Publications Ltd, 2013: 623–728
31. Duenas-Garcia OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O’Dell K. Pharmacological agents to decrease new episodes of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women. A systematic review. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*. 2016; 22 (2): 63-69.
32. Edwards D, Panay N. Treating vulvovaginal atrophy/genitourinary syndrome of menopause: how important is vaginal lubricant and moisturizer composition? *Climacteric*. 2016; 19 (2): 151-161
33. Tadir Y, Gaspar A, Lev-Sagie A, Alexiades M, Alinsod R, Bader A, et al. Light and energy based therapeutics for genitourinary syndrome of menopause: Consensus and controversies. *Lasers Surg Med* 2017; 49 (2): 137–159.
34. Salvatore S, Nappi RE, Parma M, Chionna R, Lagona F, Zerbinati N, et al. Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric*. 2015; 18 (2): 219-225.
35. Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017; 99: 10-15.
36. Cruz VL, Steiner ML, Pompei LM, Strufaldi R, Fonseca F, Santiago L, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial for evaluating the efficacy of fractional CO2 laser compared with topical estriol in the treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Menopause*. 2018; 25 (1): 21-28.