

## CONSENSO

### ESTADO ACTUAL DEL TRATAMIENTO EN CLIMATERIO

Manuel Nölting, Mónica Ñañez, Belén Pérez Lana, María Alejandra Belgrado, Blanca Campostrini, Alejandra Elizalde Cremonte, Mabel Martino, María Susana Moggia, Carina Ugarteche.

#### INTRODUCCION

La terapia hormonal (TH), es un tratamiento aprobado para el tratamiento de los síntomas menopáusicos. Estos síntomas, causados por las bajas concentraciones de estrógenos, incluyen los síntomas vasomotores, la atrofia vulvovaginal. La TH también ha sido aprobada para la prevención de osteoporosis. Pueden mejorar otras molestias relacionadas a la menopausia tales como dolores articulares y musculares, cambios del ánimo, depresión, trastornos del sueño y disfunción sexual (incluyendo disminución de la libido). Varios estudios prospectivos han demostrado que la TH aumenta la esperanza y mejora la calidad de vida, se ha estudiado que el riesgo de la mortalidad por diversas causas en usuarias de TH se reduce en un 20 a 50% en comparación con aquellas que no la reciben. Es la primera intervención humana que modifica favorablemente el proceso fisiológico del envejecimiento. Estadios de menopausia natural:

- Perimenopausia o transición a la menopausia, es el tiempo entre el inicio de los síntomas y 1 año luego del último período menstrual
- Menopausia es confirmada 12 meses luego del último período menstrual
- Postmenopausia son todos los años que continúan a la menopausia

#### TIPOS DE TRATAMIENTO

##### Hay 2 tipos básicos de TH:

- Terapia estrogenica sola
- Terapia con estrógeno-progesterona: El progestágeno es

##### Hay 2 vías de administración principales:

- Sistémica: Los productos circulan en sangre por todos los órganos
- Local

#### Indicaciones:

- El tratamiento de los síntomas vasomotores moderados o severos es la indicación primaria de TH. Los beneficios superan a los riesgos en la mayoría de las mujeres saludables, menores a 60 años y antes de los 10 años de menopausia.
- Hay que usar TH combinada (Estrógeno+Progesterona-E+P), en mujeres con útero.
- Hay que usar TH combinada en mujeres histerectomizadas con endometriosis, carcinoma de

endometrio E1 G1 operado, cistoadenomaendometroide operado, hipertrigliceridemia, OP severa y terapia con anticonvulsivantes.

- Se debería administrar Estrogenoestrógenos transdérmicos en Litiasis biliar, hipertrigliceridemia, HTA no estabilizada, inmovilidad relativa, postoperatorio, cefalea migrañosa, síndrome de mala absorción y disfunción hepática crónica.
- La terapia hormonal no debe ser indicada para la prevención de enfermedades crónicas (Nivel I)
- Niveles de andrógenos declinan con la edad pero no hay cambios a través de la transición a la menopausia.
- Hay evidencia que indica que el uso de testosterona puede ser útil para mujeres con desorden de interés sexual y sin otra causa demostrable. (Nivel I)
- Cuando se usa testosterona hay que controlar efectos adversos como, acné, cambios en el pelo, lípidos y función hepática. (Nivel II)
- Los riesgos a largo plazo, cardiovascular y sobre la mama, de la terapia con andrógenos son desconocidos.
- No hay evidencia que soporte el uso de DHEA sistémica. (Nivel I)

El balance entre los beneficios y riesgos de cada tipo de tratamiento hace que la elección del mismo sea individualizada, utilizando la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible.

#### Beneficios y Riesgos del tratamiento hormonal

##### • Beneficios en Síntomas Vasomotores (SVM)

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

##### • Beneficios en Osteoporosis

Todos los tratamientos hormonales recuperan DMO, aún los de bajas dosis hormonales.

##### • Beneficios y riesgos en oncología

###### a) Mama y TH

El cáncer de mama aumenta su incidencia en la mujer en la etapa de su menopausia, siendo el más frecuente en mujeres

mayores de 60 años. En la progresión entre el tejido mamario normal y neoplásico intervienen factores genéticos, químicos, virus oncogénicos, hormonas con capacidad mitogénica y factores ambientales como radiaciones ionizantes. Estudios de TH y cáncer de mama:

**Metaanálisis:** Los estudios varían según tipo, dosis y duración del tratamiento. El riesgo aumenta sólo en aquellos estudios donde las mujeres usaron Estrogenos más de 10-12 años.

Aumento del riesgo (R) de cáncer de mama con TH (RR 1.14). Así, por cada mil mujeres que inician la TH a los 50 años y la mantienen durante 10 a 15 años, hay 6 casos más de cáncer de mama sin modificaciones notables en la sobrevida global.

**Schainer y col.** en un estudio de cohorte de 46.355 mujeres PM, demostró un R mayor de cáncer de mama en las usuarias de terapia combinada (RR:1.4) con respecto a las usuarias de Estrogenos solos (RR:1.2). El RR se incremento en 8% por cada año de TH combinada versus 1% por cada año de estrógenos.

#### Mortalidad:

- Usuarias: RR: 0.63
- ≥ 10 años: RR: 0.80
- Ex usuarias: RR: 0.78

Con respecto al uso de Progestágenos, la mayoría de los estudios fueron realizados con acetato de medroxiprogesterona. La incidencia del cáncer de mama no aumentó en usuarias de Estrógenos + Progesterona natural micronizada con RR: 1.00 (IC95%: 0.83-1.22); mientras que en las mujeres que usaron estrógenos + otros tipos de progestágenos el R aumentó: RR 1.69 (IC95%: 1.50-1.91).

#### Densidad mamográfica y riesgo de cáncer de mama

Los datos de los estudios son controversiales, pero muestran un aumento de la densidad mamográfica cuando el progestágeno se asocia a estrógenos; según el tipo de progestágeno ó régimen utilizado. Este aumento de densidad revierte a las dos semanas del cese de la TH.

- Las Progesteronas de mejor perfil de R de cáncer de mama, serían la Progesterona Natural Micronizada y la Dihidrogestona, sobre las sintéticas. No hay estudios concluyentes.
- El R disminuye rápidamente luego del cese de la TH; luego de 5 años el R sería el mismo que las mujeres que nunca tomaron hormonas.

#### b) TH y Cáncer de ovario

Es un cáncer frecuente en mujeres entre 50-65 años. En la población general el RR es 1.6.

Los estudios observacionales reportaron aumento de R con TH de E solos RR of 1.6 (CI, 1.2–2.0) con 7% de incremento con año de uso y con más de 20 años de uso 3.2 (CI 1.7–5.7) ó asociados a P: RR of 1.1 (CI95%:0.64-1.7).

Meta-análisis: concluyen que las mujeres que realizan menos de 5 años de TH, no incrementaron significativamente el R: RR 1.04 (CI95%:0.91-1.20) comparadas con las de más de 5 años de uso, con RR 1.47 (CI95%:1.12-1.92). El R es mayor para los E solos.

- **La TH está contraindicada en mujeres con mutaciones BRCA 1 o BRCA 2**
- **Mujeres con antecedente de cáncer ovario Estadio I y II sólo pueden recibirlo luego de 2 años de su tratamiento oncológico**

#### c) TH y Cáncer colorrectal

Se observó disminución sustancial en la probabilidad de presentar cáncer de colon. Los datos globales de los estudios observacionales indican una reducción aproximada del 30% en el R de cáncer de colon y de pólipos colorrectales entre las mujeres tratadas con TH. La protección es mayor con el uso de E solos.

Meta-análisis han reportado una disminución en el riesgo de cáncer colorrectal con el uso de TH, con un beneficio que persiste durante 4 años después de la interrupción de la terapia. RR 0.80 (IC95%:0.74-0.86) para usuarias anteriores y RR 0.66 (IC 95% 0.59-0.74) para usuarias actuales.

La TH reduce la incidencia de cáncer de colon pero no de recto y reduce la aparición de pólipos en un 20-50%. No hay datos sobre el efecto de la TH no-oral sobre el riesgo de cáncer colorrectal.

La TH no debe ser utilizada con el único propósito de prevención de cáncer colorrectal.

#### d) TH y Cáncer pulmonar

Estudios observacionales han reportado un efecto protector de la anticoncepción hormonal y de la TH postmenopáusica sobre el riesgo de cáncer pulmonar.

#### e) TH y Endometrio

La terapia con Estrogenos solos se asocia a un aumento de riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial dependiente de la duración y dosis del tratamiento, este aumento de R persiste durante muchos años después del cese de la terapia. Estudios observacionales hallaron un RR 2.3 de cáncer de endometrio en TH con E solos.

El uso de TH combinada E+P se asocia con efecto protector y reduce considerablemente el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial.

Los esquemas cíclicos son igualmente eficaces que aquellos con dosis bajas en forma continua. El R de Ca de endometrio, en 10 años es 10 veces mayor en las que reciben E que en las no usuarias, reduciéndose el mismo en las que se les agrega P al menos por 14 días al mes.

El estudio PEPI no mostró aumento del riesgo de hiperplasia, ni cáncer de endometrio en los esquemas combinados continuos (CC). Un leve aumento del R de hiperplasia con

el esquema secuencial y aumento de hiperplasias con ECE solos.

En el estudio WHI, se observó un RR de 0.83 (IC 95%:1.00-1.59) en la rama de TH combinada.

Los datos de estudios con tibolona sobre el endometrio sugieren similar protección al de los esquemas CC.

Con el uso de bajas dosis, también se observó protección del endometrio.

En los estudios realizados con ultrabajas dosis de estrógenos y progesterona como el CHOICE, se demostró una buena protección endometrial con alta tasa de amenorrea. En el ULTRA con estrógenos solos durante 2 años no hubo aumento de R de hiperplasia.

#### • TH y Riesgo Cardiovascular (RCV)

Los E tienen mejores efectos sobre los vasos de mujeres jóvenes (50-59 años) que sobre los vasos de mujeres alejadas de su menopausia; entendiendo la importancia del inicio temprano de la TH.

Los efectos beneficiosos vasculares de los E, sólo se manifiestan cuando el endotelio vascular está indemne; pero cuando ya existe injuria endotelial, los E no manifiestan sus efectos vasodilatadores, favorecen la inestabilidad de las placas ateroscleróticas y son pro-trombóticos.

La respuesta vascular al E difiere dependiendo de la edad, tiempo desde la menopausia y estado de la arteria. Los efectos de los Progestagenos sobre los FR CV, dependen del tipo y dosis.

#### • Sobre lípidos:

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

– 21 Esteroides (acetato de medroxiprogesterona, Progesterona Natural Micronizada, dehidrogestona, Acetato de Ciproterona); no ejercen efectos antiestrogénicos y no modifican los efectos antioxidantes del E.

#### • Sobre metabolismo hidrocarbonado:

–19 Nor-derivados: tienen efecto negativo.

– P no androgénicos: tienen efecto neutro.

La vía oral tiene efecto negativo y la vía transdérmica tiene poco o ningún efecto.

La tibolona oral tiene un efecto beneficioso sobre los lípidos, ↓CT, ↓LDL, ↓TGR, pero también ↓HDL. Tiene efectos potencialmente favorables: ↓fibrinógeno, ↓ PAI-I, ↓ Factor VII y efectos desfavorables: ↓ Antitrombina y ↑ Productos degradación fibrina.

#### • ↓ R eventos coronarios >

– RR: 0.66; 95% IC:0.54-0.80 (TH iniciada antes de 10 años de menopausia).

– RR: 0.87; 95% IC:0.60-1.10 (TH iniciada luego de 10 años de menopausia) ns.

#### • ↑ R ACV isquémico

– RR: 1.45; 95% IC:1.10-1.92 en ♀ con E y P.

–RR ↑ en ♀ con ECE solos.

#### • ↓RCV en ♀ con inicio de TH temprana en la menopausia.

• **Efecto no significativo con inicio luego de 10 años de menopausia.**

• **El RCV ↑ con > IMC.**

El aumento del R de ECV ocurre principalmente en mujeres que comenzaron el tratamiento hormonal, muchos años luego del cese menstrual. No se registraron incrementos del R, entre mujeres de 50-59 años ó con menos de 10 años de menopausia, sino un efecto cardioprotector (RR:0.56 (IC95%:0.30- 1.03);es la llamada “ventana terapéutica de la TH”. Es la hipótesis del tiempo de iniciación. Los efectos de la TH son influenciados por el tiempo desde la menopausia al inicio de la terapia.

**La HT no debería ser usada para prevención 1º o 2º de ECV**

**La HT no aumenta el R de ECV en mujeres sanas postmenopáusicas recientes**

**Considerar la Hipótesis del Tiempo**

#### • TH y Tromboembolismo

Todos los estudios mostraron un aumento del R de TEV con el uso de TH, que va desde RR:2 hasta RR:6, según el tiempo y dosis de la TH y FR de trombosis. Es incrementado por la obesidad y la edad. El R es mayor en los primeros tiempos de administrada la TH y luego de discontinuada, el R desaparece, aproximadamente a los 2.5 años.

TH oral RR:4.2 (IC95%:1.5-11.6) de TEV

TH transdérmica RR:0.9 (IC95%:0.4-2.1) de TEV

No hubo asociación entre TEV y progesterona natural micronizada RR:0.7(IC95%:0.3-1.9) ni con los derivados pregnanos RR:0.9 (IC95%:0.4-2.3); pero si con los nor-pregnanos RR:3.9 (IC95%:1.5-10).

Las recomendaciones vigentes establecen evitar el uso de TH en mujeres con antecedente de eventos tromboembólicos y uso cauteloso en aquellas con más R de presentar enfermedad tromboembólica.

#### • Diabetes y TH

La TH en las mujeres postmenopáusicas diabéticas, es controversial.

La TH bajas dosis es más indicada que TH convencional para ♀ con alto RCV como DBT II.

De acuerdo a resultados de estudios, la TH ↓ incidencia de DBT II, mejora el control glicémico y mejora el perfil lipídico, el resultado varía de acuerdo al tipo, la dosis y la vía de administración.El tratamiento cardio-protectivo adjunto (estatinas, AAS) podría ser aconsejado en mujeres diabéticas con FR CV que requieran TH por su sintomatología VM severa.

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

#### • TH y Humor, Memoria, Cognición, Enfermedad de Alzheimer

La depresión es un síntoma muy común en las mujeres que entran a la etapa de la menopausia, es atribuida a fluctuaciones hormonales de la menopausia y ligada al período llamado “ventana de vulnerabilidad”. Estudios epimedológicos documentaron la declinación cognitiva en mujeres durante la transición a la menopausia. La TH puede ser un efectivo tratamiento para los desórdenes depresivos en mujeres perimenopáusicas. También pueden usarse para mejorar el humor y estado de ánimo en mujeres depresivas, el efecto parece ser mayor en la peri que en la postmenopausia. Habitualmente no es recomendada para reducir el riesgo de demencia en la postmenopausia, ni para retardar la progresión de enfermedad de Alzheimer diagnosticada. Los datos que sugieren beneficios con el uso de la TH para disminuir el riesgo de demencia tardía, son limitados.

En conclusión, no hay suficiente evidencia de que la TH pueda reducir el R de demencia o preservar la función cognitiva.

#### • TH en Situaciones Especiales

**Miomas:** no se aconseja el uso de TH cuando hay miomas sintomáticos, complicados, en crecimiento, múltiples, submucosos, miomas tratados con Agonistas GnRh o imposibilidad de seguimiento.

**Endometriosis:** no es contraindicación de TH, es deseable que el esquema sea combinado aún en la mujer histerectomizada, con E en baja dosis y P en dosis habitual. También se puede usar tibolona.

**Enfermedades reumáticas y autoinmunes:** artritis reumatoidea (AR), túnel carpiano, fibromialgias y lupus eritematoso sistémico (LES).

**AR:** la TH no está contraindicada en la AR y la asociación con la terapia para AR potencia la mejoría de los síntomas, la TH protege de la osteoporosis inducida por corticoides.

**Túnel carpiano:** es 5 veces más frecuente en la mujer, se asocia con embarazo y menopausia y mejora con la TH.

**Fibromialgias:** Se inicia en la transición menopáusica y se relaciona con hipoestrogenismo, la TH mejora los síntomas.

**LES:** los estrógenos agravan la evolución del LES interactuando con citoquinas y factores de crecimientoEl uso prolongado de E aumenta el riesgo de LES. La TH está contraindicada en mujeres con LES si hay antecedentes de TEV, anticuerpos antifosfolípidos (+), compromiso del estado general. Si los síntomas VM son severos, usar TH bajas dosis y por corto tiempo (no más de 12 meses).

**Glaucoma:** la TH puede usarse en mujeres con glaucoma de ángulo abierto y es esperable un efecto neutro o beneficioso en la presión intraocular. Se recomienda progestágeno en baja dosis.

**Cefaleas:** la TH agrava la cefalea cuando hay historia personal de migraña ó baja adaptación al estrés. Es preferible usar vías dérmicas, esquemas continuos y bajas dosis; P naturales, administración nocturna preferentemente.

Las mujeres epilépticas usuarias de TH tienen aumento de las crisis del 30%. Usar siempre esquemas combinados aún en mujeres histerectomizadas, con bajas dosis de E por ser éstos estimulantes del SNC. En epilepsia utilizar cualquier E asociado siempre a P natural.

**Asma bronquial:** los desniveles bruscos de E y P pueden

desencadenar crisis asmática (asma catamenial). Las usuarias de TH registran un incremento de las crisis del 50% en relación directa a la dosis y tiempo de uso.La mujer con asma bronquial puede hacer TH en esquema continuo, en bajas dosis, por vía dérmica y bajo vigilancia.

#### • Complicaciones durante el tratamiento: Manejo del sangrado en la usuaria de TH

El manejo del sangrado en la mujer con TH depende del esquema de tratamiento.

E solos o con oposición de P cada 2, 3 ó 6 meses: evaluar con ecografía transvaginal (ETV) antes de iniciar la terapia y anualmente. Si la mujer tiene sangrado en cualquier día del tratamiento, hay que realizar EcografíaTV, con endometrio de espesor <4-5 mm y homogéneo, solo controlar ó cambiar el esquema. Si tiene más de 5 mm ó es heterogéneo, hacer biopsia.

Esquemas combinados continuos: si la paciente sangra, esperar 30-60 días y si éste persiste, evaluar con EcografíaTV, con endometrio <5 mm y homogéneo, cambiar de esquema ó ajustar dosis y si continúa el sangrado, tomar la misma actitud que si el endometrio tiene más de 5 mm ó es heterogéneo; hacer biopsia (ambulatoria, legrado o por histeroscopia).

Esquemas cíclicos: si el sangrado se presenta antes del día 11 del P, es poco probable que tenga patología; darle tiempo para que regularice el sangrado esperado. Si no lo hace, proceder a cambiar dosis y/o esquemas y si no remite, hacer biopsia.

No es necesario realizar una evaluación endometrial previa a la TH, a no ser que la paciente tenga factores de riesgo (FR) para cáncer de endometrio, trofismo vaginal aumentado, células endometriales en el PAP, TH sin oposición previa o con Pg cada 3 meses ó prueba de P positiva.

En pacientes con engrosamiento endometrial asintomático y FR para cáncer de endometrio (menarca temprana, nuliparidad, SOP, menopausia tardía, obesidad, uso de estrógenos sin oposición), deben ser evaluadas. La sonohisterografía es de utilidad ante la sospecha de pólipos o miomas submucosos en pacientes con sangrados irregulares. La histeroscopia diagnóstica y operativa es el “goldstandard” para la metrorragia de la postmenopausia, pero el diagnóstico de certeza es el anatomopatológico. Dosis adecuadas de E y P en los primeros años de menopausia, llevan a un R mínimo de hiperplasia y cáncer de endometrio.

#### ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

• El tipo de Terapia Hormonal para la menopausia (THM), que se elegirá en cada paciente, deberá ser coherente con los objetivos del tratamiento.

• Se podránconsiderarlaspreferencias de la paciente, perosiempreevaluandolascuestiones de seguridad y la individualizaciónterapéutica.

• El foco esta en las necesidades de cada paciente.

• THM incluyeunaampliagama de productos y vías de administraciónhormonales.

• Tener en cuentaquela evidenciarespecto a

- lasdiferencias en los Riesgos/Beneficios entre los diferentesproductoslimitada.
- Si THM estuvieracontraindicada(o no se deseara), considerar:
- Inhibidoresselectivos de la recaptación de serotonina e inhibidoresselectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina:paroxetina, fluoxetina,escitalopram, venlafaxina y desvenlafaxina, idem : gabapeptina
- En usuarias de Tamoxifeno no debenindicarseParoxetina y fluoxetina: son potentesinhibidores de la en imahepática Cyp2d6.
- Venlafaxina, desvenlafaxina, gabapentina y pregabalina Puedenindicarse en usuarias de Tamoxifeno.
- THM paraprevención de fracturas “iniciadadespués de los 60” años, se considera “terapia de segundalínea” y requierecalcularindividualmente R / B, en comparación con otrosfármacosaprobados.
- Estrógenos locales en dosisbajas, se prefierenparamujerescuyossíntomas se limitan a sequedad vaginal o molestiasasociadas con lasRelacionesSexuales o paraprevención de infeccionesrecurrentes del tractourinario.
- a V atransd rmicaparecetenermenor R. deTromboembolismovenoso (TEV).Sin embargo, existe la necesidad de evaluarEstrógenostransdérmicos en ensayosclínicosaleatori ados.
- Riesgo de TEV esmenos probable en mujerestratadas con Estrógenos solos que conpreparados de EstrógenosmásProgesterona.
- Estró enos transd rricosno aumentarían la síntesis de SHBG.

En algunas mujeres, la terapia estrogénica (TE) oral ocasiona niveles muy elevados de SHBG, lo que conduciría a disminución de la hormona esteroidea “no libre” con lo que habría una pérdida del ad inistrado o de iciencia iatrogénica de testosterona.

#### ATROFIA UROGENITAL (AUG)

Aunque es probable que los sofocos disminuyan con el tiempo, independientemente del uso o no de tratamiento estrogénico, los síntomas de la ATROFIA UROGENITAL, son progresivos y no tienden a resolverse sin tratamiento.El 50 % aproximadamente tendrá síntomas relacionadas con la AUG, que pueden interferir con sus actividades cotidianas, eventos sociales y repercutir también en la esfera psicosexual.

**Trastornos urinarios:** Urgencia miccional,Alteración en la frecuencia miccional,Disuria,Infecciones urinarias a repetición, Incontinencia urinaria

**Trastornos genitales:** Sequedad vaginal, Dispareunia, Disminución de la libido, Prurito vulvo vaginal

A todas las mujeres se les debe pedir información completa sobre los síntomas vulvovaginales y urinarios en cada visita. (Nivel II)

#### Conducta en atrofia urogenital

- Interrogatorio minucioso
- Examen genital
- Reconocimiento precoz de la atrofia
- Tratamiento preventivo obligatorio!
- Hidratantes: primera línea de tratamiento, evidencia IA
- THLocal (a pesar del TH sistémico) en falta de respuesta

- a primera línea y en síntomas moderados a intensos, evidencia IA
- Recomendar LUBRICANTES

**El tracto urogenital es muy sensible a bajas concentraciones estrogénicas.**

**Es posible TRATAR LA ATROFIA UROGENITAL mientras se minimiza el riesgo de proliferación endometrial.**

#### Tratamiento Hormonal Local Ideal debe:

- Proveer estrógenos
- Revertir Atrofia Urogenital
- Aliviar Síntomas
- Evadir Efectos Sistémicos

#### Estrógenos locales:

- 1) Estrógenos conjugados: crema vaginal
- 2) Estriol: crema vaginal - óvulos
- 3) Promestriene: Crema vaginal – cápsulas vaginales

En la atrofia severa, lo ideal es: aplicar crema y óvulos diariamente 3 semanas y posteriormente 2 veces a la semana por el tiempo que sea necesario, siempre y cuando no existan efectos adversos, los cuales son prácticamente inexistentes con las dosis adecuadas.

- Estriol 50 µg
- Estrógenos conjugados: [0,625 mg de ingrediente activo/g] o 0,3 mg.
- Promestriene: (análogo del E2) capsulas blandas: 10 mg, crema : 1 g/100g.

Anillo vaginal liberador de estrógenos: Es unanillo de silicona flexible que contiene 2 mg de hemihidrato de estradiol. Liberación de 6,5 a 9,5 µg/día durante, al menos 90 días. Es efectivo. Tiene los mismos efectos secundarios que otros tipos de estrógenos locales. Facilidad de su uso. Aprobado para infección urinaria y disuria. No existe en Argentina.

#### Ospemifeno:

Modulador selectivo del receptor estrogénico (vía oral), la dosis es de 60 mg/día. La Indicación aprobada en Europa, es para el tratamiento de la atrofia vulvo vaginal moderada a severa en posmenopáusicas no candidatas para la TE local. **Estrógenos locales y cáncer de mama u otros cánceres hormonodependientes**

Si bien la terapia con estrógenos es altamente eficaz para tratar la AUG, el manejo es sumamente difícil en pacientes con patología oncológica hormonodependiente. La seguridad de la THL se relaciona con el grado de absorción y repercusión sistémica.

Diferentes estudios han demostrado que los estrógenos conjugados en forma de crema vaginal tienen absorción sistémica, pero estriol y promestriene no.

**El síndrome genitourinario de la menopausia (GSM) se ha convertido en un problema principal en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama.**

-Las cremas hidratantes o lubricantes vaginales no hormonales son la primera opción pero sólo tienen eficacia limitada a corto plazo. No se han realizado grandes estudios controlados aleatorios prospectivos que midan la seguridad de la TE vaginal.

#### Conclusiones y Recomendaciones de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS)

El tratamiento debiera comenzarse tempranamente y previo a los cambios atroficos irrevocables.

- El tratamiento debe ser continuado para mantener los beneficios.
- Todos los preparados estrogénicos locales son eficaces y la preferencia de la paciente generalmente determina el tipo de tratamiento a usar.
- No se requiere indicar una progestina adicional al uso de estrógenos locales en dosis baja, aunque no existen datos sobre tratamientos de largo plazo (más de 1 año).
- Si los estrógenos son inefectivos o no se desea usarlos, los lubricantes e hidratantes vaginales pueden aliviar los síntomas causados por sequedad.

#### ANTICONCEPCION

- A pesar de la declinación de la función ovárica con la edad, estas mujeres requieren de contracepción efectiva hasta 1 año después del último período menstrual.
- Métodos de larga duración proveen mayor efectividad y altas tasas de continuación.
- Este grupo de mujeres puede tener condiciones médicas que incrementan el riesgo de ciertos métodos.
- Hay beneficios adicionales de anticonceptivos con estrógenos + progestágenos para mujeres perimenopausicas, incluyendo el manejo de los síntomas vasomotores y el sangrado uterino anormal.
- Según NIH, los estrógenos deben utilizarse cuidadosamente en este grupo si la paciente presenta concomitantemente el habito de fumar, obesidad o si tienen otros factores de riesgo cardiovascular. En estos casos, los métodos con progestágenos solos son efectivos y son alternativas seguras (Nivel II).
- SIU puede ser usado como primera línea de tratamiento para el sangrado uterino anormal abundante, y es una alternativa reversible versus a la ablación endometrial y a la histerectomía (Nivel I).
- Anticonceptivos hormonales combinados proveen importantes beneficios no anticonceptivos que incluyen, tratamiento del sangrado uterino irregular, reducción de síntomas vasomotores, disminución del riesgo de cáncer de ovario y de endometrio, y mantenimiento de la densidad mineral ósea (Nivel II).

#### FALLA OVARICA PREMATURA

Se diagnostica en mujeres menores a 40 años. Presencia de síntomas menopáusicos, incluido la amenorrea secundaria y el dosaje de 2 determinaciones de FSH mayores a 40 UI/l. Todas estas pacientes deben recibir Terapia Hormonal Sustitutiva o un anticonceptivo y continuar el tratamiento hasta la edad de menopausia natural. La dosis de terapia hormonal debe ser la fisiológica a edad. Los riesgos de la TH en mujeres postmenopausicas no se han observado en mujeres con Falla ovárica prematura.

#### MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS POSTMENOPAUSICA

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

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

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

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

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

La suplementación con calcio ha demostrado un leve aumento en la densidad mineral ósea, pero no existe evidencia científica que avale su efecto en la disminución del riesgo de fractura cuando se usa independientemente de la suplementación con vitamina D. En pacientes con antecedentes de nefrolitiasis, las causas de la formación renal de cálculos o de hipercalcemia deberían ser evaluadas previas a la decisión de la suplementación de calcio.

Las personas confinadas a sus hogares con movilidad limitada, pacientes con síndrome de malabsorción, o aquellos que reciben anticonvulsivantes o glucocorticoides por largo plazo, están particularmente en riesgo de deficiencia de vitamina D. En la actualidad, el nivel mínimo aceptado de 25 (OH) D es 30-32ng /ml. El nivel plasmático de 25(OH)D es el mejor marcador de la reserva de vitamina D. El rango deseable es 30-60 ng/ml, aunque valores mayores de 100 ng/ml raramente son tóxicos. Muchas personas necesitan una dosis de 2000UI / día de Vitamina D para alcanzar los valores deseables.

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

Un meta-análisis de estudios en mujeres post menopáusicas encontró una reducción significativa en fracturas de cadera y

no vertebrales con la suplementación de vitamina D con dosis de 700-800UI / día o mayores.

Además de los efectos esqueléticos de la vitamina D, varios estudios han mostrado su acción en el mejoramiento de la fuerza muscular, equilibrio y riesgo de caída.

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

Los estudios que incluyeron mujeres post menopáusicas tempranas mostraron que los ejercicios de fortalecimiento conducen a pequeños pero significativos cambios en la DMO. Un meta-análisis de 16 estudios y 699 sujetos mostró una mejoría del 2% en la DMO lumbar en el grupo que realizaba ejercicio en comparación con el que no.

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

El tratamiento farmacológico es recomendado en:

- Mujeres postmenopáusicas con fractura vertebral osteoporótica o fractura de cadera.
- Mujeres postmenopáusicas con valores de DMO consistentes con osteoporosis (T-score  $\leq$  -2.5) en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.
- Mujeres postmenopáusicas con puntaje de T-score de -1 a -2.5 y un riesgo de fractura a 10 años, basado en el calculador FRAX de al menos 20 % para fractura osteoporótica mayor o del 3% para cadera.

Durante el tratamiento, es apropiado reevaluar los objetivos terapéuticos y la elección de la droga, basado en el examen médico periódico y el seguimiento con densitometría.

La medición densitométrica tiene una utilidad limitada en la predicción de la efectividad de las drogas antirresortivas en la reducción del riesgo de fractura. La reducción del riesgo de fractura con el tratamiento ocurre más rápidamente que los cambios densitométricos.

Un intervalo apropiado para repetir la densitometría en mujeres osteoporóticas en tratamiento es 1 a 2 años.

En mujeres postmenopáusicas que no requieren tratamiento, es de poca utilidad, repetir la densitometría antes de 2 a 5 años.

La medición rutinaria de los marcadores bioquímicos de recambio óseo en la práctica clínica, generalmente no está recomendada.

Las fracturas vertebrales deben ser confirmadas mediante radiografías de columna de perfil o con VFA (Vertebral Fracture assessment) cuando se realiza la densitometría.

La fractura vertebral es confirmada cuando se observa una disminución de la altura vertebral anterior, media o posterior mayor del > 20%.

#### Drogas antirresortivas

##### 1) THM

La THM, incluyendo la tibolona y EEC/ BZA, es efectiva en la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres postmenopáusicas.

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

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

La THM, incluyendo la tibolona, puede ser indicada en mujeres postmenopáusicas con riesgo de fractura u osteoporosis menores de 60 años o dentro de los 10 años de la menopausia.

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

Cuando la THM es discontinuada, la pérdida ósea puede ser rápida y el uso de otro agente terapéutico debería ser considerado para mantener la DMO.

##### 2) Raloxifeno

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

Reduce el riesgo de fractura vertebral,  $\approx$  30% en mujeres con fractura vertebral previa y  $\approx$  55% en aquellas sin fractura vertebral previa luego de 3 años de tratamiento. Su eficacia en la reducción de fractura de cadera y no vertebrales no ha sido documentada.

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

No reduce el riesgo de enfermedad coronaria.

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

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

##### 3) Bisfosfonatos

###### Alendronato

Aprobado para la prevención (5mg/ día vía oral) y el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (10mg/ día o 70mg/ semana vía oral).

Disminuye la incidencia de fracturas vertebrales y de cadera  $\approx$  50% en pacientes con fractura vertebral previa o con osteoporosis de cadera luego de 3 años de tratamiento y  $\approx$ 48% las fracturas vertebrales en pacientes sin fractura vertebral previa.

###### Ibandronato

La presentación oral está aprobada para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (150mg/ mes). La presentación intravenosa (3mg/ 3meses) está aprobada para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Reduce la incidencia de fractura vertebral  $\approx$  50% luego de 3 años, pero la reducción en el riesgo de fractura no vertebral no ha sido documentada.

###### Risedronato

Aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica (5mg/ día, 35mg/ semana, 150mg/ mes vía oral).

Disminuye la incidencia de fractura vertebral  $\approx$  41 a 49% y no vertebral  $\approx$  36% a los 3 años de tratamiento con una significativa disminución del riesgo dentro del año en pacientes con fractura vertebral previa.

###### Zoledronato

Aprobado para la prevención (5mg/ 2años intravenoso) y el tratamiento (5mg/ año intravenoso) de la osteoporosis postmenopáusica.

También indicado en la prevención de nuevas fracturas clínicas en pacientes que recientemente han tenido una fractura de cadera de bajo impacto.

Disminuye la incidencia de fracturas vertebrales  $\approx$  70% con una significativa reducción al año, fractura de cadera  $\approx$  41% y no vertebrales  $\approx$  25% a los 3 años de tratamiento en pacientes con osteoporosis (fractura vertebral prevalente u osteoporosis en cadera por DMO)

Los efectos adversos son similares para todos los bisfosfonatos orales e incluye alteraciones gastrointestinales como dificultad en la deglución, esofagitis y gastritis.

Todos los bisfosfonatos pueden afectar la función renal y están contraindicados en pacientes con clearance de creatinina < 30-35 ml/ minuto (Zoledronato < 35 ml/ minuto o falla renal aguda).

La inflamación ocular también ha sido reportada.

Se han reportado raros casos de osteonecrosis de mandíbula y fractura atípica de fémur con el uso prolongado de bisfosfonatos. El riesgo parecería aumentar con la duración del tratamiento por más de 5 años.

##### 4) Denosumab

Es un anticuerpo totalmente humanizado contra el RANKL.

Aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura (60mg / 6 meses vía subcutánea).

Disminuye la incidencia de fractura vertebral  $\approx$  68%, fractura de cadera  $\approx$ 40% y no vertebrales  $\approx$ 20% luego de 3 años de tratamiento.

Cuando el denosumab es discontinuado, la pérdida ósea puede ser rápida y el uso de otro agente terapéutico debería ser considerado para mantener la DMO.

#### Drogas anabólicas

##### 1=Hormona Paratiroidea

La PTH (1-32), teriparatide, ha sido aprobada para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fractura (20  $\mu$ g/ día vía subcutánea).

Disminuye el riesgo de fractura vertebral  $\approx$ 65% y no vertebrales  $\approx$  53% en pacientes con osteoporosis luego de un uso promedio de 18 meses.

Se recomienda no exceder la administración más de 18-24 meses.

Cuando el tratamiento es discontinuado, la pérdida ósea puede ser rápida y el uso de otro agente terapéutico debería ser considerado para mantener la DMO. Es una práctica frecuente indicar una droga antirresortiva luego de la suspensión de la teriparatide.

Debido a que se ha observado un aumento de la incidencia de osteosarcoma en las ratas, su uso está contraindicado en pacientes con aumento de riesgo de osteosarcoma (Enfermedad de Paget, antecedente de radioterapia), metástasis óseas, hipercalcemia, o antecedente de neoplasia esquelética.

#### Drogas de acción mixta

##### Ranelato de estroncio

Aprobado para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis postmenopáusica, (2gr/ día vía oral). Debido a los efectos adversos cardiovasculares, su uso está limitado a aquellos pacientes que no pueden utilizar otras drogas aprobadas para el tratamiento de la osteoporosis

Disminuye el riesgo de fractura vertebral  $\approx$ 41%, no vertebrales  $\approx$ 16% y cadera  $\approx$  36% luego de 3 años de tratamiento.

## CONCLUSIONES

Los datos son insuficientes para realizar recomendaciones definitivas acerca del uso combinado o secuencial de terapias anabólicas y antirresortivas.

- El tratamiento de la osteoporosis necesita ser a largo plazo en la mayoría de las mujeres.
- Si un evento adverso relacionado con la droga ocurre, se deberá instituir el tratamiento adecuado, pero si persiste, podría requerir el cambio de agente terapéutico.
- La decisión de discontinuar o suspender el tratamiento se basará en el riesgo de fractura y en la respuesta al mismo. Se requiere un monitoreo cuidadoso, teniendo en cuenta la incertidumbre acerca de la seguridad del tratamiento farmacológico a largo plazo. El riesgo de fractura luego de la discontinuación del tratamiento no ha sido adecuadamente evaluado.

### TRATAMIENTO NO HORMONAL

El recurso terapéutico más eficaz para el tratamiento de los sofocos es el uso de estrógenos. Sin embargo, aquellas mujeres que no pueden utilizarlo tienen la posibilidad de otros productos no hormonales.

A continuación se detallan las situaciones en las que se indica o sugiere el tratamiento no hormonal.

- Sofocos leves
  - Contraindicaciones al tratamiento hormonal
  - Falta de respuesta al tratamiento hormonal
  - Intolerancia y/o no deseo de tratamiento hormonal
- Dentro de las estrategias terapéuticas podemos decir que contamos con agentes no hormonales farmacológicos y no farmacológicos

AGENTES NO HORMONALES	
FARMACOLOGICOS	NO FARMACOLOGICOS
B alanina - Oxacepam	Fitoestrogenos
Clonidina	Cimicifugarasemosa
<b>PSICOFÁRMACOS:</b>	
Paroxetina	
Sertralina	
Fluoxetina	
Venlafaxina	
Desvenlafaxina	
Citalopram	
Gabapentin	
Escitalopram	
Pregabalina	

### Agentes no hormonales farmacológicos

#### β-alanina/oxacepam

Esta asociación de un aminoácido (β-alanina) que actúa sobre la vasodilatación periférica y una benzodiazepina (oxacepam) que tiene acción depresora a nivel del sistema nervioso central, en forma de administración oral, preferentemente por la noche y es de elección en mujeres con sofocos y trastornos del sueño. Se recomienda no administrarla por períodos prolongados sin supervisión médica por los potenciales peligros de dependencia física y psíquica de las benzodiazepinas a largo plazo.

### Clonidina

Es un agonista α2-adrenérgico que actúa a nivel de sistema nervioso central, por lo que su mecanismo de acción disminuye la secreción de noradrenalina en el espacio sináptico. La dosis es de 150µg. Tiene mejores resultados en premenopáusicas (88%) y perimenopáusicas (60%) que en la posmenopausia (49%). Actualmente no es muy usado. En nuestro país no disponemos de esta droga en las dosis necesarias en terapia no hormonal para los sofocos.

### Paroxetina

Pertenece al grupo de los inhibidores de la recaptación de la serotonina. Se indica en dosis de 10 y 20mg pero su eficacia para los síntomas vasomotores no supera el 50 %.

### Sertralina

La sertralina es un inhibidor de la recaptación de la serotonina, se ha utilizado en mujeres con antecedente de cáncer de mama en dosis de 25, 50 y 100 mg pero sus resultados han sido controvertidos.

### Venlafaxina/ Desvenlafaxina

Es un fármaco antidepressivo que actúa por inhibición de la recaptación de serotonina (en dosis bajas) y de la norepinefrina (en dosis altas). Las dosis bajas de 37,5-75 mg/día son las que demostraron reducción de los sofocos hasta en un 66% acompañado muchas veces de una mejoría del estado depresivo. Está aprobado por FDA en Estados Unidos para el tratamiento de sofocos en pacientes con antecedentes de cáncer de mama. En nuestra experiencia hemos obtenido hasta un 60% de mejoría en la sintomatología dentro de la primera semana de su uso. Está contraindicado en mujeres con hipertensión lábil.

La desvenlafaxina también se ha utilizado con buena respuesta en mujeres postmenopáusicas en dosis entre 100 y 150 mg

### Escitalopram

Es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, con efecto débil en la recaptación de noradrenalina y dopamina. Es un isómero de citalopram. Hay varios trabajos que muestran una eficacia de más del 65% en dosis entre 10 y 20 mg/día, tiene como ventaja una muy buena tolerancia. En nuestro medio hemos utilizado escitalopram en dosis menores, de 5 mg/día con muy buena respuesta, por lo que en este momento la dosis inicial podría ser de 5 mg y luego aumentar a demanda siendo la dosis máxima de 20 mg.

**Importante a tener en cuenta**, es el uso de antidepressivos en mujeres con antecedente de cáncer de mama.

Aproximadamente el 5 al 10 % de las mujeres son pobres metabolizadoras de la CYP2D6 que es la enzima que convierte al tamoxifeno en su metabolito activo.

Algunos estudios prospectivos y retrospectivos han encontrado que mujeres usuarias de antidepressivos tienen un 2 a 4 % de aumento de riesgo de recurrencia de cáncer de mama. Hasta disponer de más datos, las pacientes que estén tomando tamoxifeno para reducir su riesgo de recidiva por cáncer de mama, deberían evitar el empleo simultáneo de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (IRSSs), como fluoxetina, paroxetina y sertralina. Los

antidepressivos más “seguros” desde este punto de vista son el citalopram, el escitalopram y la fluvoxamina.

### Gabapentin

Es un anticonvulsivante de estructura similar al GABA cuyo mecanismo de acción no es claro aún, según los estudios logra una reducción de hasta el 70% en frecuencia e intensidad de sofocos. Se recomienda usar en dosis de 300 mg a 900 mg/día. Es una droga segura y efectiva usada en período corto.

### Pregabalina

Es un antidepressivo de nueva generación similar al gabapentin, se recomiendan dosis de 150 a 300mg.

**Cuadro 2** Resumen de los resultados de los estudios con los psicofármacos que se utilizan para síntomas vasomotores

FARMACO	RESULTADO DE ESTUDIOS
CLONIDINA	REDUCCION DEL NRO Y SEVERIDAD DE SOFOCOS EN UN 20% (VIA TRANSDERMICA) Y 10% (VO)
GABAPENTIN	POB GRAL: REDUCCION DE NRO Y SEVERIDAD EN UN 54% VS 31% PLACEBO (p=0.01) CA MAMA: REDUCCION DE SEVERIDAD EN UN 46% VS 15% PLACEBO (p=0.007)
PREGABALINA	REDUCCION NRO EN UN 65% VS 50.1% PLACEBO (p=0.009)
FLUOXETINA	NO DIFERENCIAS CON PLACEBO
CITALOPRAM	NO DIFERENCIAS CON PLACEBO
ESCITALOPRAM	REDUCCION NRO 47% VS 33% PLACEBO REDUCCION SEVERIDAD 24% VS 14% PLACEBO
SERTRALINA	POB GRAL: NO DIFERENCIAS CON PLACEBO CA MAMA: REDUCCION 50% VS 27% PLACEBO
PAROXETINA	POB GENERAL: REDUCCION 40% VS 13% PLACEBO CA MAMA: REDUCCION 62% VS 37% PLACEBO
VENLAFAXINA	REDUCCION DE SINTOMAS DEL 33 AL 66%

### Agentes no hormonales no farmacológicos

#### Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son compuestos no esteroides derivados de las plantas que poseen una acción estrogénica débil. El grupo más estudiado son las isoflavonas, principalmente derivadas de la soja: genisteína y dadzeína.

Se consideran suplementos dietarios y son de venta libre. Si bien han demostrado respuestas favorables en un grupo de mujeres, su eficacia no supera el 30% al 40%. Estructuralmente son similares al estradiol (E2). Circulan mayormente como forma conjugada (inactiva), lo que hace que su acción sea 100 a 500 veces menor que la de los E naturales.

También se incluye en este grupo a la cimicifugaracemosa, hierba perenne proveniente de la familia Ranunculaceae, utilizada por nativos americanos para el alivio del dolor menstrual y durante el parto por sus propiedades sedantes. Los extractos de cimicifuga contienen glicósidos de triterpenos y ácidos fenólicos. El extracto seco de rizoma de cimicifuga, comenzó a ser fabricado en Alemania a mediados de los años 50 y utilizado para el alivio de los síntomas climatericos como alternativa a la terapia de reemplazo. Su mecanismo de acción no está claramente definido, y si bien no se le conoce interacciones medicamentosas, no está recomendado su uso concomitante con TRH.

*Un dato importante a tener en cuenta es que tanto los fitoestrógenos (cualquiera de ellos) como la cimicifugaracemosa están contraindicados en mujeres con antecedentes de cáncer de mama*

### CONCLUSIÓN

- El abordaje del tratamiento del climaterio comprende un amplio espectro de posibilidades terapéuticas desde la elección del TH hasta medidas generales de prevención y cambio de estilo de vida. Siempre se puede hacer algo al respecto y el ginecólogo tiene la oportunidad única de poder contribuir para mantener y/o

mejorar la calidad de vida de la mujer que transita esta etapa crucial de la vida.

- La elección del tratamiento, si fuese necesario, deberá adecuarse al perfil individual de la mujer y su problemática, y su continuidad o interrupción dependerá del mantenimiento de los beneficios, de la aparición de efectos adversos y/o de la preferencia de la mujer.

### BIBLIOGRAFÍA

1. EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. 2. Mintzioti G, Lambrinoukaki I, Goulis DG, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Pérez-López FR, Schenck-Gustafsson K, Simoncini T, Tremolieres F, Rees M. Maturitas. 2015 Jul;81(3):410-3.
3. Position Statement. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. 2015 Nov;22(11):1155-72
4. IMS RECOMMENDATIONS ON WOMENS MIDLIFE HEALTH AND MENOPAUSE HORMONE THERAPY. Climacteric 2016;19:109-150
5. Francine Grodstein, ScD; JoAnn E. Manson, MD; and Meir J. Stampfer, MD. Postmenopausal Hormone Use and Secondary Prevention of Coronary Events in the Nurses' Health Study. Ann Intern Med 2001;135:1-8.
6. The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin intervention (PEPI) trial. JAMA:1995;273:199-208.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605-13.
8. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS II). JAMA 2002;288:49-57.
9. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. JAMA, July, 2002; 288:321-33.
10. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA 2007;297:1465-77.
11. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM): a randomized controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. BMJ 2007;335:239.
12. Schierbeck LL, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomized trial. BMJ 2012;345:e6409
13. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, et al. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER Study. Circulation 2007;115:840-5.
14. McKenzie et al. Metabolic, Inflammatory and Haemostatic Effects of a Low-Dose Continuous Combined HRT in Women Diabetes: Potentially Safer with respect to Vascular Risk? Clin Endocrinol. 2003;59(6)
15. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women Diabetes Obes Metab 2006; 8(5): 538-54
16. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al (WHIMS Investigators). Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study; a randomized controlled trial. JAMA. 2003;289:2651-2662.
17. MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ, et al. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. Menopause 2006;13:28-36.

18. Kenemans P et al. Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptoms in breast cancer patients design and baseline data 'LIBERATE' trial. *Breast* 2007 Dec;16Suppl 2:S182-9.
19. Kenemans P et al. LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009 Feb;10(2):135-46.
20. Hulley, S; Furberg, C; Baret Connor, E et al. Noncardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002 July 3; 288:58-66
21. Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, Wells M, Campbell MJ, Vessey MP, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen/progestogen replacement therapy. *Br J ObstetGynecol* 2000;107:1392-1400.
22. Wells, M; Ulrich, LG; Sturdee, DW et al. Effect on the endometrium of long term treatment with continuous estrogen-progestogen replacement therapy. *Br J Med* 2002, 325:239
23. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:475-82.
24. Traczek C, Oger E, De Jonage-Canonico M, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, et al, for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. *Circulation*. 2005;112:3495-500.
25. North American Menopause Society (NAMS). Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2010;17:242-255
26. Endocrine Society. Santen RJ et al. Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(S1):S1-S66
27. International Menopause Society (IMS). Sturdee W et al. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011;14:302-320
28. European Menopause and Andropause Society (EMAS). Tremolieres et al. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 69 (2011) 190-193
29. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. T. J. de Villiers, M. L. S. Gass, C. J. Haines, J. E. Hall, R. A. Lobo, D. D. Pierroz and M. Rees. *CLIMACTERIC* 2013;16:203-204
30. Shifren JL, Gass ML, et al. NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. *Menopause* 2014;21, No. 10 e pub
31. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, Kellogg-Spadt S, Simon JA, Goldstein JA, Kingsberg SA. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of survey symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health*. 2013 Jul 29;5:437-47.
32. Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004;49:292-303.
33. D. W. Sturdee y N. Panay\*, en nombre del Grupo de Redacción de la Sociedad Internacional de Menopausia. Recomendaciones para el manejo de la atrofia vaginal postmenopáusica. 1 de octubre, 2010.
34. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2013 Sep; 20(9):888-902.
35. Bruyniks N, Nappi RE, Castelo-Branco C, de Villiers TJ, Simon J. Effect of ospemifene on moderate or severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric*. 2016;19(1):60-5.
36. Watts N, Bilezikian J y cols American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for The Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Practice*. 2010; 16(3) : 1-37
37. Cosman F, de Beur S J, LeBoff M S, Lewiecki E M, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359-2381
38. Papaioannou A, Morin S, Cheung A M, Atkinson S, Brown J P, Feldman S, Hanley D A, Hodsman A, Jamal S A, Josse R G, Kaiser S M, Kvern B, Siminoski K, Leslie W D; for the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada: Background and Technical Report. 2010
39. Kanis J A, McCloskey E V, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Osteoporos Int* 2012
40. de Villiers T J, Hall J E, Pinkerton J V, Cerdas Pérez S, Rees M, Yang C, Pierroz D D. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2016; 19 (4): 313-315
41. Schurman L, Bagur A, Claus-Hermberg H, Messina O, Negri A L, Sánchez A, González C, Diehl M, Rey P, Gamba J, Chiarpenello J, Moggia M S, Mastaglia S. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73: 55-74.
42. Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17 (1) :25-54