

AUTORES	REVISORES	Fecha elaboración
Pablo Romero Duarte Micaela Fernández Abellán	Daniel María Lubián López y Nicolás Mendoza Ladrón de Guevara	28/05/2021
		Fecha revisión

PROTOCOLO SAGO DE INDICACIONES Y POSOLOGÍA DE LA TERAPIA HORMONAL Y NO HORMONAL EN LA MENOPAUSIA

INDICE

- I. INTRODUCCIÓN.**
- II. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.**
- III. RIESGOS/BENEFICIOS.**
- IV. TERAPIA HORMONAL MENOPAUSIA (THM) TRANSDÉRMICA: ¿A QUIÉN Y POR QUÉ?**
 - IV.A) METABOLISMO Y CONSECUENCIAS.**
 - IV.B) OPCIONES TERAPÉUTICAS Y DOSIS EN CADA CASO.**
 - IV.C) THM LOCAL.**
- V. THM ORAL: ¿A QUIÉN Y POR QUÉ? OPCIONES TERAPÉUTICAS Y DOSIS EN CADA CASO.**
 - V.A) METABOLISMO Y CONSECUENCIAS.**
 - V.B) OPCIONES TERAPÉUTICAS Y DOSIS EN CADA CASO.**
 - V.C) REGÍMENES DE TRATAMIENTO MÁS RECOMENDADOS**
 - V. D) REGÍMENES NO RECOMENDADOS**
- VI. TSEC: ¿A QUIÉN Y POR QUÉ?**
- VII. SEGUIMIENTO Y DURACIÓN. "DESTETE"**
 - VII.A) SEGUIMIENTO DE LA PACIENTE EN TRATAMIENTO CON THM**
 - VII.B) DURACIÓN DE LA THM**
- VIII. TRATAMIENTO NO HORMONAL.**
- IX. BIBLIOGRAFÍA**

1. INTRODUCCIÓN

La terapia hormonal para la menopausia (THM), pretende simular la actividad endocrina del ovario y tiene como primera indicación el tratamiento de los síntomas vasomotores (SVM), ajustando dosis, vía de administración y fármacos según las necesidades y deseos de cada paciente. En el caso de la Insuficiencia ovárica prematura se denomina terapia hormonal sustitutiva. (1-3).

La dosis necesaria suele venir determinada por la sintomatología de la paciente. Si persisten los síntomas habría que aumentar la dosis(3).

Aunque la THM no está indicada para la prevención del riesgo cardiovascular, el periodo de los 5 primeros años después de la menopausia se conoce como “ventana de oportunidad”, que ofrece la hipótesis de que la THM a edades tempranas tras la menopausia, puede ser beneficiosa desde el punto cardiovascular(4).

2. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES.

Indicaciones:

Pacientes con sintomatología vasomotora con edad menor de 60 años y con menos de 10 años desde la menopausia que no tengan ninguna de las contraindicaciones, en cada caso se valorará vía de administración, duración y riesgos/ beneficios consensuándolo con ella. (1, 2, 5).

Contraindicaciones de la THM:

- Pacientes que no tengan sintomatología vasomotora.
- Pacientes con cáncer hormono-dependiente.
- Cáncer de mama conocido, pasado o sospecha del mismo
- Sangrado genital no diagnosticado
- Hiperplasia endometrial no tratada
- Tromboembolismo venoso previo o actual
- Enfermedad trombofílica conocida.
- Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente
- Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática (si la función hepática no ha vuelto a la normalidad)
- Porfiria
- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes

*En las pacientes con esclerosis múltiple, melanoma maligno, porfiria, lupus, endometriosis, hipertensión arterial o enfermedad hepática, es recomendable esperar a la remisión de estos cuadros.

3. RIESGOS/BENEFICIOS

Los Enfermedad coronaria: THM reduce enfermedad coronaria y la mortalidad por cualquier causa en mujeres menores de 60 años y en el término de 10 años tras la menopausia(1, 3, 6)

Cáncer de mama: El riesgo es pequeño y disminuye después de interrumpir el tratamiento. No existe riesgo en tratamiento inferiores a 5 años(1, 6). THS no debe utilizarse en mujeres con antecedentes de cáncer de mama(1).

Cáncer de colon: Reducción de incidencia de cáncer colorrectal (RR 0.63 IC(0.43 -0.92)) con significación estadística (2, 7).

Cáncer de ovario: Posible aumento de riesgo de cáncer de ovario después de los 5 o 10 años del THM(2).

Efectos sobre el hueso: Efecto agonista sobre el hueso, incluso a dosis ultrabajas, efecto dosis dependiente.

Enfermedad tromboembólica: Los estrógenos orales aumentan el riesgo de tromboembolismo venoso y el ACV isquémico, pero el riesgo absoluto es raro en mujeres menores de 60 años (1).

Sintomatología vasomotora: La THM es el tratamiento de elección, estrógenos solos o con gestágenos en mujeres con útero.

Síndrome genitourinario de la menopausia: efecto agonista sobre la vagina, mejora la sintomatología asociada, de elección si hay SVM.

Cáncer de pulmón: Efecto neutro sobre cáncer de pulmón(2).

4. THM TRANSDÉRMICA: ¿A QUIÉN Y POR QUÉ?

4.a. Metabolismo y consecuencias

La vía transdérmica (VT) presenta una serie de características asociadas a su metabolismo que le ofrecen una ventaja sobre otras vías: evita el primer paso hepático con lo que disminuyen los efectos metabólicos a este nivel, absorción efectiva, no produce irritación digestiva, niveles constantes en sangre, rápida velocidad de difusión en sangre, no provoca efectos metabólicos hepáticos, mantiene tasas sanguíneas fisiológicas, no modifica proteínas hepáticas, (SHBG,..), no modifica los factores de coagulación, no produce bilis litogénica (8-10). Además, la saturación de bilis con colesterol se ve afectada negativamente por los estrógenos orales, pero no transdérmicos.

La VT produce menos picos hormonales, produciendo una liberación más fisiológica(5). Simula mejor la secreción natural de E2 que la administración oral.

La administración transdérmica alcanza concentraciones de estradiol y de estrona más próximas a las concentraciones fisiológicas normales, en comparación con la administración oral(5).

Efectos de la VT sobre:

- Sintomatología vasomotora: Minimiza los efectos colaterales frente a la VO. La VO a dosis bajas y la VT a dosis standard, disminuyen de forma significativa los SVM frente al placebo(11).
- Hemostasia y eventos cardiovasculares: El perfil de seguridad que ofrece la VT ocasiona una menor incidencia de eventos tromboembólicos que la VO: accidente cerebro vascular (ACV), trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) o infarto agudo miocardio (IAM) relacionados con la triada de Virchow: daño endotelial, alteración en el flujo sanguíneo e hipercoagulabilidad(6, 10, 12).
- Las pacientes de alto riesgo se beneficiarían de VT, si tras un año de tratamiento no aparece episodios de trombosis el riesgo disminuye(13), menor riesgo con progesterona micronizada(14).
- Metabolismo lipídico: La VT se ha visto que incrementa el C-HDL (15, 16).
- Metabolismo óseo: la utilización de la VT (incluso en dosis bajas/ultrabajas aumenta la DMO en columna, cadera y todo el cuerpo con $p < 0'001$) y una disminución de los marcadores de resorción comparable a la vía oral (17, 18). No existen estudios que demuestren la prevención de fracturas(6, 19).
- Sueño: La VT demostró una mejoría en mujeres con menopausia reciente, una mayor satisfacción, menor número de: alteraciones, latencia, sueño reparador y disfunción diurna y mayor duración que la vía oral (20).
- Esfera emocional: Con la VT se observa una mejoría en aquellas mujeres con mayor número de procesos vitales estresantes(21).
- Aparato genitourinario: Para el tratamiento del síndrome genitourinario la vía de elección en la vía vaginal(2). Los estrógenos locales se puede usar a cualquier edad tras la menopausia(1).

4.b. Opciones terapéuticas y dosis en cada caso

4.b.1. THM transdérmica: ¿A quién y por qué?

Actualmente Perfil de paciente:(22)

- Histerectomizada: estradiol en monoterapia.
- No histerectomizada: Estradiol combinado con un progestágeno. (Preferible

progesterona micronizada vía vaginal)

En pacientes que conservan el útero y en pacientes con antecedentes de endometriosis (aunque estén hysterectomizadas) se debe añadir un gestágeno para disminuir el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial en las primeras y el riesgo de recidiva de endometriosis en las segundas(23).

Los estrógenos siempre se administran de manera continua, mientras que los gestágenos se pueden administrar de forma continua (lo que dará lugar a una amenorrea) o de forma intermitente, habitualmente unos 10-14 días al mes (de este modo tendrá lugar una hemorragia por privación)(23).

4.b.2. Formas galénicas. Estrógenos:

Tabla 1. Formas galénicas

PARCHES:	µgr/24h	25	37,5	50	75	100
Evopad®		2/S	--	2/S	2/S	2/S
Progynova®		--	--	1/S	--	--
Estradot®		2/S	2/S	2/S	2/S	--
Estraderm matrix®		2/S	--	2/S	--	2/S
Estalis®		--	--	2/S		
E2 50 mcgr + Acetato de noretisterona 250 mcgr						

S: semana

GEL: Oestraclin®	Una aplicación/ día (2'5 gr)
AEROSOL: Lenzetto®	1-3 puff

4.b.3. Formas galénicas. Estrógenos:

- Progesterona micronizada natural.
- DIU de levonorgestrel, Mirena® Levosert®.

*En las mujeres usuarias de DIU LNG activo al inicio de los síntomas de menopausia no es necesaria la adición de otro gestágeno(1).

*El dispositivo subcutáneo de etonogestrel (Implanón®) no tiene utilidad como THM.

*El DIU de levonorgestrel Kyleena® no tiene utilidad como THM.

4.c. THM local

* *Ver protocolo de síndrome genitourinario.*

5. THM ORAL: ¿A QUIÉN Y POR QUÉ? OPCIONES TERAPÉUTICAS Y DOSIS EN CADA CASO.

Se prefieren los preparados con 17-beta estradiol sobre otros estrógenos como los conjugados equinos (CEE) porque estructuralmente los primeros son bioidénticos al estrógeno principal secretado por el ovario.

Los estrógenos orales deben ser evitados en mujeres con hipertrigliceridemia, enfermedad biliar activa o portadoras de trombofilias (con o sin historia de tromboembolismo venoso). También se debe optar por la vía transdérmica en casos de mujeres que padezcan migraña con aura (2, 24).

5.a. Metabolismo y consecuencias

Efectos de la vía oral (VO) sobre:

- Metabolismo lipídico: Incrementan HDL y disminuyen el LDL, incremento de los triglicéridos séricos.
- Esfera sexual: incremento de SHBG lo que provoca concentraciones más bajas de testosterona sérica, posible relación con descenso libido.
- Función tiroidea: Se produce un incremento similar en la proteína transportadora de hormona tiroidea (TBG) y menor biodisponibilidad de tiroxina (T4) con los estrógenos orales.

5.b. Opciones terapéuticas y dosis en cada caso.

En el pasado se utilizaban dosis estándar para todas las pacientes (one-size-fits-all), si se controlaban los síntomas se mantenían en el tiempo. La indicación estándar era de 1 mg diario de estradiol oral o 0,05mg diarios de estradiol transdérmico (25, 26). Actualmente la recomendación es comenzar por la dosis más baja e ir ajustando al alza en función del control de síntomas.

La dosis más baja inicial serían 0,5mg/día de 17-beta estradiol o bien 0,025mg de estradiol transdérmico e ir ajustando al alza según el control de síntomas. Este manejo no es el recomendado en mujeres con menopausia quirúrgica, en estos casos se requiere una dosis más alta que compense

el cambio brusco tras la ooforectomía bilateral, se comienza con 2 mg de estradiol oral o 0,1 mg de estradiol transdérmico durante los primeros 2-3 años tras la cirugía, posteriormente se puede ir descendiendo esta dosis a la menor que controle síntomas, la tibolona resulta especialmente interesante en este tipo de pacientes.

Las dosis más bajas se asocian a un menor sangrado vaginal, menor tensión mamaria y menor efecto sobre los niveles séricos de factores de coagulación y sobre marcadores inflamatorios y un posible menor riesgo de isquemia cardiaca y TEV que con la dosis estándar (27, 28).

Tabla 2. Preparados orales comercializados de estradiol solo o combinado con progesterona

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	VÍA	MARCA COMERCIAL
Estradiol hemihidrato	Estradiol 2 mg	Oral	Meriestra®
Estradiol valerato	Estradiol 1 mg	Oral	Progynova®
Estradiol hemihidrato(2-2-1) Ac.Noretisterona (0-1-0)	<u>Comprimido azul</u> : 2 mg de estradiol <u>Comprimido blanco</u> : 2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona. <u>Comprimido rojo</u> : 1 mg de estradiol	Oral	Trisequens®
Estradiol valerato Medroxiprogesterona acetato	<u>Comprimido blanco</u> : 2 mg de Valerato de estradiol <u>Comprimido azul</u> : 2 mg de Valerato de estradiol y 10 mg de medroxiprogesterona acetato.	Oral	Perifem®
Estradiol hemihidrato Noretisterona acetato	<u>Comprimido rojo</u> : Estradiol 1 mg <u>Comprimido blanco</u> : Estradiol 1 mg y acetato de noretisterona 1 mg	Oral	Duofemme®
Estradiol hemihidrato Drospirenona	1 mg de estradiol y 2 mg de drospirenona.	Oral	Angeliq®
Estradiol hemihidrato Noretisterona acetato	Estradiol 1 mg y acetato de noretisterona 0,5 mg.		Activelle
Estradiol hemihidrato Noretisterona acetato	Estradiol 0,5 mg y acetato de noretisterona 0,1 mg.	oral	Eviana

Progestágenos

Todas las mujeres con útero intacto necesitan progesterona añadida al tratamiento estrogénico para prevenir la hiperplasia endometrial, la cual puede ocurrir en tan solo seis meses de estrógenos sin oposición de progestágenos.

Tabla 3. Preparados comercializados de progesterona

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	VÍA	MARCA COMERCIAL
Progesterona natural	100 mg/200 mg	Oral o vaginal	Progeffik® Utrogestan®
Medroxiprogesterona	5 mg/10 mg	Oral	Progevera®
Levonorgestrel	20 mcgr/día	Intrauterina	DIU Mirena®/Levosert®

Dosis

- Progesterona natural micronizada: (200 mg/día), debe ser la primera opción, cíclica durante 12 días al mes para imitar la fase lútea normal o continua con 100mg diarios durante todo el mes. La administración vaginal de la progesterona natural no tiene un nivel de evidencia alto en seguridad endometrial. La progesterona natural asocia un menor impacto sobre los lípidos séricos y por tanto se considera más segura desde el punto de vista cardiovascular. Por otra parte, parece ser más segura en cuanto a su efecto en la mama.
- Dihidrogesterona: Está contenida en preparados combinados con estrógenos en una dosis de 2,5 mg en pauta continua o mediante preparados de 5-10 mg para uso diario o cíclico añadido al estradiol oral o transdérmico.
- Medroxiprogesterona: (2,5 mg al día) está asociada a mayor riesgo cardiovascular desde el estudio WHI e incluso también a un posible incremento en el riesgo de cáncer de mama(7).
- Tibolona: es un esteroide sintético cuyos metabolitos tienen propiedades estrogénicas, androgénicas y progestagénicas. La tibolona es efectiva frente a sofocos, presenta efectos beneficiosos sobre densidad mineral ósea y sobre la función sexual. Aumenta el riesgo de recurrencia en mujeres con historia de cáncer de mama, sin embargo no se asocia a un aumento del riesgo en mujeres sin historia personal de cáncer de mama. También aumenta el riesgo de padecer un accidente cerebrovascular en mujeres por encima de los 60 años(29).

Los casos descritos de sangrado vaginal son menos que los descritos en terapia estrogénica, la gran mayoría desarrollan y se mantienen en amenorrea(30, 31). La tibolona tiene mejor perfil de sangrado frente a la terapia estrogénica combinada con progesterona, en el estudio THEBES (Tibolone Histology of de Endometrium and Breast Endpoints Study, la amenorrea fue mayor en el grupo de tibolona (71-78%) frente al de hormonoterapia combinada (45%) y en este mismo estudio la tibolona no se asoció a un aumento del riesgo de hiperplasia endometrial(32).

- Andrógenos: No se contempla el uso de terapia androgénica de rutina en la mujer postmenopáusica. Los niveles de andrógenos séricos no predicen la función sexual de la mujer. Igualmente, el tratamiento androgénico que promueve un incremento en la concentración sérica de testosterona ha demostrado implementar la función sexual femenina en casos seleccionados. en estándar, bajas (0,3 mg de estrógenos conjugados ó 0,5 mg de estradiol micronizado) y ultrabajas (la mitad de las dosis anteriores). En general, los beneficios óseos de la THM desaparecen cuando se interrumpe, lo que obliga a continuar con otro tipo de tratamiento si se pretende mantener su eficacia en el hueso.

Dentro de los diferentes preparados de THM, pueden mencionarse por su mecanismo de acción diferente:

5.c. Regímenes de tratamiento más recomendados

Mujeres en los últimos años de la perimenopausia o primeros años de postmenopausia

-Régimen cíclico combinado: En las pacientes en los años de transición hacia la menopausia comenzamos con la administración continua de 17-beta estradiol (ya sea oral o transdérmico, en función de comorbilidad o de preferencia de la paciente) asociada a la administración de progesterona natural micronizada oral en pauta cíclica de 200mg/día durante los primeros 12 días de cada mes.

En cuanto a las dosis de estradiol varían según la sintomatología de la paciente, si presenta síntomas moderados podemos comenzar con 0,5 mg diarios de estradiol oral o 0,025 transdérmico dos veces en semana. Mientras que para el manejo de síntomas severos debemos comenzar con 1mg de estradiol oral o 0,05mg transdérmico dos veces por semana. Se presentará sangrado escaso al finalizar la progesterona o en los últimos días de la misma.

-Régimen continuo combinado: Muchas mujeres prefieren evitar el sangrado menstrual que puede producirse durante los últimas dosis de progesterona en el régimen

cíclico, en este caso usamos el régimen continuo. Las dosis de estradiol serían idénticas al régimen cíclico pero la progesterona se añadiría como progesterona natural a dosis de 100 mg/día sin pausa.

Mujeres con más de 2-3 años desde su último periodo menstrual

-Régimen continuo combinado: igual al expuesto anteriormente. Existen preparados en una sola píldora.

Menopausia quirúrgica

En estas pacientes la tibolona surge como una primera opción. En caso de haber realizado histerectomía se puede utilizar el tratamiento con estrógenos aislados. La progesterona solo se añadirá a las pacientes que conservan útero para la prevención del desarrollo de hiperplasia o cáncer endometrial.

Para mujeres en pre o perimenopausia que se sometan a una ooforectomía bilateral se debe añadir tratamiento con estrógenos en el postoperatorio. Estas mujeres precisan unas dosis más altas de estrógenos durante los dos o tres primeros años tras la cirugía. Se debe iniciar el tratamiento con 2 mg de estradiol oral diario o 0,1 mg transdérmico.

Anticoncepción en la transición a la menopausia

Los anticonceptivos orales (AHO) son una opción en las mujeres perimenopáusicas que comienzan con síntomas climatéricos, destaca por su perfil de seguridad la combinación de valerato de estradiol y dienogest (Qlaira®), que precisan control de sangrados irregulares o abundantes y que además desean cobertura anticonceptiva. No hay que olvidar que la posibilidad de embarazo en mujeres entre 45 y 49 años que usan medios es del 2 al 3%.

Estas mujeres en edades comprendidas entre 40 y 50 años son candidatas para el uso de AHO, además con los AHO, al contener una dosis mayor de estrógeno y progesterona, se consigue un mejor control del sangrado que con la THM convencional. Únicamente tendremos que evitarlos en los casos de mujeres perimenopáusicas obesas, por presentar mayor riesgo de trombosis. Sin olvidar las contraindicaciones en el uso de AHO como es el hábito tabaco, la hipertensión arterial o la migraña con aura.

Cuando nuestra paciente es usuaria de AHO y alcanza la edad de 50-51 años se ha de valorar la opción de abandonar el tratamiento o, en caso de persistir síntomas, cambiarlo a un régimen de THM o retirar el AHO de forma progresiva tomando una píldora menos cada dos o tres semanas hasta su abandono total.

Situaciones especiales: (33) (34) (35)

-Insuficiencia Ovárica Primaria (IOP): definida como el cese de la actividad ovárica antes de

los 40 años. No pueden extrapolarse las indicaciones o los resultados de los estudios sobre seguridad y tiempo tratamiento realizados en población de mujeres en menopausia a una edad de 50-60 años. En pacientes con IOP se debe mantener la THS hasta la edad natural de la menopausia (50-51 años) para la preservación de masa ósea, prevención de enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares o demencia. Y llegada a esta edad si al cesar la THS la paciente presenta síntomas vasomotores se le puede ofrecer la THM como opción con los mismos riesgos y beneficios que al resto de pacientes.

-Pacientes con historia de cáncer de mama: No se recomienda el uso de THM.

-Pacientes con historia de cáncer ovárico o endometrial: En caso de tumores de bajo riesgo y síntomas severos puede ofrecerse la THM, en mujeres jóvenes es especialmente importante para disminuir las consecuencias sobre su salud a largo plazo de la deficiencia estrogénica. En caso de tumores de riesgo intermedio o alto riesgo se debe evitar la THM y ofrecer opciones no hormonales para el control de síntomas.

-Mujeres con migraña (con o sin aura): No se considera una contraindicación para el uso de THS. Las pacientes que padecen migraña y que típicamente empeoran durante la perimenopausia, que presenten sofocos pueden beneficiarse de la THM pues suele mejorar ambos síntomas. Se recomienda en estos casos el uso de régimen continuo transdérmico pues evita las fluctuaciones del régimen cíclico que puede provocar la crisis migrañosa. Baja dosis de estradiol (menor a 50 mcg) no se ha asociado a un exceso de riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres sanas.

5.d. Regímenes no recomendados

Terapia hormonal bioidéntica (BTH): No existen estudios que hayan determinado la eficacia, seguridad o efectos adversos de estos preparados(36). Son preparados hormonales derivados de la soja o extractos de plantas que son modificados para obtener hormonas bioidénticas a las endógenas(37).

6. TSEC: ¿A QUIÉN Y POR QUÉ? (38)

La terapia de estrógenos conjugados y bazedoxifeno (CE/BZA) representa un tratamiento libre de gestágenos en la salud postmenopáusica. Actúa principalmente como represor selectivo del receptor de estrógeno en el tejido uterino y mamario, con esto sería suficiente para inhibir los efectos proliferativos del estrógeno en el endometrio. También es previsible que el uso de estrógenos combinados con un SERM tenga mejor perfil de seguridad mamaria en comparación con la THM manteniendo los beneficios de la terapia con estrógenos. Este concepto se ha denominado

tissue-selective estrogen complex (complejo estrogénico tejido-selectivo, TSEC). El CE/BZA es una buena alternativa de tratamiento en mujeres que padecen sofocos severos y que no sean candidatas o sean intolerantes al tratamiento con gestágenos.

La eficacia y seguridad de BZA 20/CE 0,45 en mujeres posmenopáusicas con útero se evaluaron en los Selective estrogens, Menopause, And Response to Therapy (SMART) trials, 5 ensayos fase 3, aleatorizados, doble ciego, con placebo y control activo. BZA 20/CE 0,45 se toma una vez al día sin tener en cuenta las comidas.

Efectos de los TSEC sobre:

- Sintomatología VSM: el alivio de los sofocos es similar a la publicada para la THM con gestágenos (GRADE 2A).
- Trastornos del ánimo, sexualidad: CE/BZA está asociado con mejoras clínicamente significativas en la calidad de vida relacionada con la salud y el sueño (GRADE 2B). Las mejoras son similares a las observadas con THM.
- Síndrome genitourinario: mejoría de la sequedad vaginal y el dolor en las relaciones sexuales frente a placebo, comportando mejoras significativas en la función sexual, no aprobado por la FDA para el SGU.
- Acciones sobre el tejido mamario: perfil mamario seguro, con la misma incidencia de mastalgia y efecto sobre la densidad mamaria similar a placebo (GRADE 2A).
- Acciones sobre endometrio: CE/BZA demostró altas tasas de amenorrea que eran comparables con el placebo y significativamente mayores que la THM con gestágenos (GRADE 2A). Ha demostrado un perfil de seguridad endometrial favorable con una incidencia de hiperplasia similar a placebo (GRADE 2A)
- Efectos óseos: se recomienda no usar terapia farmacológica solo para la prevención de la osteoporosis (GRADE 2B). CE/BZA aumenta la DMO en columna y cadera. Aumentos mayores que los logrados por BZA 20 mg en cadera y similares a los obtenidos por el mismo en columna. Similares a los conseguidos por CE 0,45/AMP 1,5 mg en cadera. Inferiores a los logrados por CE 0,45/MAP 1,5 mg en columna lumbar (GRADE 2A). La mejora de la DMO con la formulación aprobada de CE/BZA es comparable, como mínimo, al raloxifeno (GRADE 2A). No existen datos que puedan evaluar su efecto sobre la tasa de fractura vertebral, de cadera o global.
- Efectos Cardiovasculares: No hay suficiente investigación para evaluar directamente el efecto

de CE/BZA en eventos trombóticos o cardiovasculares. No se conoce la seguridad cardiovascular más allá de dos años. Durante estos dos años en los ensayos clínicos las tasas de ictus, cardiopatía isquémica y tromboembolismo venoso (TEV) fueron bajas y similares a placebo.

Ante la sospecha o aparición de enfermedad tromboembólica se debe suspender el tratamiento.

Es necesario descartar factores de riesgo familiares y personales de trombofilia o de trombosis antes de iniciar el tratamiento.

Consideraciones finales

La combinación de CE/BZA es la más eficaz en relación a la seguridad de otras combinaciones.

Debido a los riesgos “de clase” establecidos, CE/BZA no debe usarse con otros preparados de estrógenos ni en pacientes con sangrado uterino anormal, cáncer de mama, neoplasia dependiente de estrógenos, tromboembolismo venoso o arterial, enfermedad hepática o trastorno trombofílico. No se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal, obesidad (IMC superior a 34) o en mujeres mayores de 75 años. No debe ser utilizado en embarazo o en mujeres lactantes.

Los estudios SMART se realizaron en mujeres sanas, no obesas, caucásicas, sin tener en cuenta otros factores de riesgo de cáncer de endometrio, ni de mama. Por tanto, se necesitan estudios adicionales de seguridad endometrial en mujeres con riesgo de cáncer de endometrio (por ejemplo, las mujeres obesas). Uno de los criterios de inclusión para los estudios SMART establecía que el IMC fuese inferior a 32,2 (SMART-1) o a 34 (SMART-2, 3, 4 y 5). Igualmente se necesitan estudios de seguridad a más largo plazo.

7. SEGUIMIENTO Y DURACIÓN

7.a. Seguimiento de la paciente en tratamiento con THM

Ajustes de dosis

Se debe empezar por las dosis más bajas posibles de estrógenos e ir aumentando en caso de necesidad para el control de síntomas (0,5 mg estradiol oral o 0,025 mg de estradiol transdérmico). Aunque en pacientes con síntomas más severos se puede empezar con una dosis superior para el control clínico más rápido (1-2 mg de estradiol oral o 0,05-0,1 mg estradiol transdérmico).

Factores a tener en cuenta que pueden afectar al metabolismo oral de los estrógenos que

pueden hacer preciso un cambio de dosis: Ingesta de Anticonvulsivantes (Fenitoína y carbamacepina), levotiroxina, consumo de alcohol, enfermedad renal.

Monitorización endometrial

Todo sangrado vaginal en una paciente que recibe THM debe ser evaluado para descartar hiperplasia endometrial o carcinoma endometrial. La indicación de evaluar el endometrio mediante ecografía transvaginal o biopsia es independiente al tipo de estrógeno o la vía de administración del mismo. No se requiere biopsia endometrial antes de iniciar una THM, puede ser normal un sangrado los 6 primeros meses al inicio de la THM.

En pacientes perimenopáusicas que presentan intervalos más o menos extensos de amenorrea el sangrado irregular es algo frecuente. No requiere biopsia inicialmente. La evaluación endometrial en pacientes con THM en régimen cíclico se debe realizar en la primera fase del ciclo.

Mamografías

El control propio asociado a la edad, se recomienda una mamografía de al menos un año de antigüedad. moléculas sintéticas no esteroideas, con capacidad de unirse al receptor estrogénico. Dependiendo del tejido diana pueden ejercer acciones agonistas sobre los receptores estrogénicos (tejido óseo, sistema cardiovascular, hígado) o acciones antagonistas (mama, endometrio), en contraposición a los efectos puramente agonistas de los estrógenos.

7.b. Duración de la THM

La recomendación estándar es de 5 años y no superar los 60 años de edad de la paciente(33). En muchos casos los sofocos persisten durante 10-20 años después de la última regla (hasta un 40%) y precisan de mayor tiempo de tratamiento o incluso de reanudar el mismo tras el abandono. Esta norma no es aplicable en mujeres con menopausia quirúrgica o insuficiencia ovárica primaria.

En aquellas mujeres que reinician síntomas tras el abandono del tratamiento estrogénico, se debe intentar el control de los mismos con terapia no hormonal como alternativa, en el caso de no controlar los síntomas podemos plantear la posibilidad de extender en el tiempo el uso de THM. Debe considerarse la THM extendida (hasta la desde de 60 o en algún caso 65 años) en caso de existir claros beneficios de la misma y valorando los riesgos, en acuerdo con la paciente (39).

El cese del tratamiento

Una gran parte de las pacientes no presentan problema para el abandono de la THM, el 40-50% lo abandonan en un año y el 65-75% ha abandonado en dos años. Lo que sí conocemos desde el estudio WHI (con su cese inmediato) que el abandono total y brusco de la administración de estrógenos exógenos puede provocar síntomas vasomotores moderados o severos en un 56% de los

casos(40). Si se decide interrumpir la THM se recomienda el cese progresivo con dosis descendientes.

Como opciones alternativas, para evitar la reaparición de síntomas al abandonar la THM, se puede ofrecer un tratamiento no hormonal que pueda disminuir el número o la intensidad de los sofocos en esta fase.

8. TRATAMIENTO NO HORMONAL

Dentro de este apartado englobaríamos la Fitoterapia o “terapéutica con plantas” (regulada por la ley del medicamento de 1990) y aquellos medicamentos no hormonales destinados al tratamiento de SVM(41).

- **Fitoestrógenos:** son derivados de las plantas y poseen un efecto estrogénico débil, con mayor afinidad por los receptores beta que los alfa, por lo que pueden administrarse para paliar o prevenir la SVM, (nivel de evidencia A) (42). Los fitoestrógenos como: las isoflavonas de soja, los cumestanos o los lignanos, se encuentran en las bayas de la soja (isoflavonas), lúpulo (humulus lúpulos), linaza (lignanos), frutas, verduras, cereales y legumbres.

Aunque se encuentran en estos alimentos, la cantidad que se ingiere a través de la dieta es insuficiente, por lo que se recomienda su toma en forma de concentrados, la dosis de 40-80 mg, con un mínimo de genisteína de 15 mg/día. Se deben administrar con comidas, preferiblemente ricas en carbohidratos y pobres en grasas, y tener en cuenta que tanto el alcohol como el tabaco modifican su metabolismo, que su efecto no se percibe hasta pasadas 4-8 semanas y que se debe ajustar la dosis según el índice de masa corporal(23).

- Cimicífuga racemosa: no es un fitoestrógeno, acción sobre el sistema dopaminérgico D2 y sobre receptores de serotonina y opiáceos. Se utiliza a dosis de 40 mg/día y ejerce actividad central sobre neurotransmisores. No incrementa la densidad mamaria ni la actividad estrogénica (nivel de evidencia B). Puede ser utilizada en pacientes con cáncer de mama(43).
- Extracto citoplasmático de polen: disminuye las sofocaciones, ayuda al control del sueño y a la irritabilidad. No modifica los niveles de FSH, estradiol, SHBG y testosterona (nivel de evidencia B).
- Aceite de onagra: omega-6, actuación sobre SVM, sequedad de piel y lubricación vaginal (nivel de evidencia B).
- Trébol rojo: acción sobre SVM (nivel de evidencia B).
- Estrobilo de lúpulo: mejoría de las sofocaciones, sudoración nocturna y en los estados de nerviosismo y trastornos del sueño (nivel de evidencia B).

- Fármacos no hormonales: en caso de que esté contraindicado el tratamiento hormonal o la paciente no desee tomarlo, el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o noradrenalina (paroxetina, venlafaxina, desvenlafaxina, citalopram, escitalopram) así como algunos anticonvulsivantes (pregabalina, gabapentina) y la clonidina y oxibutinina pueden aliviar la SVM, aunque su efectividad es menor que la de los estrógenos(44, 45).

9. BIBLIOGRAFIA

1. Borrego RS, LlanaCoto, P., Ladrón, M., Guevara, N., Delgado, R. C., Barriendos, J. F., & BaquedanoMainar, L. (2018). AEEM-SEGO position statement on menopausal hormone therapy. *Progr Obstet Ginecol*, 61(3), 230-234.
2. 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. (2017). *Menopause*. *Menopause*, 728-753.
3. Marjoribanks J, Farquhar, C., Roberts, H., & Lethaby, A. (2012). Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (7).
4. Davey DAMhtabasc, 21(5), 454-461.
5. Baber R, Panay, N. y Fenton, AIMS (2016). Recomendaciones de la IMS de 2016 sobre la salud de la mujer en la mediana edad y la terapia hormonal de la menopausia. *Climaterio* , 19 (2), 109-150.
6. Hamoda H, Davis, S. R., Cano, A., Morris, E., Davison, S., Panay, N., ... & Simoncini, T. (2021). BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee recommendations in May 2020. *Post Reproductive Health*.
7. Rossouw JE, Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., ... & Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*, 288(3), 321-333.
8. Simon JAWsnihrtfoteampC, 15(sup1), 3-10.
9. Merz M et al. *Women's Health*.
10. Shufelt CL, & Manson, J. E. (2021). Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease: The Role of Formulation, Dose, and Route of Delivery. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.

11. Abdi F, Mobedi, H., Mosaffa, N., Dolatian, M., & Tehrani, F. R. (2016). Hormone therapy for relieving postmenopausal vasomotor symptoms: a systematic review. *Archives of Iranian medicine*, 19(2), 0-0.
12. Vinogradova Y, Coupland, C., & Hippisley-Cox, J. (2019). Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *bmj*, 364.
13. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. Olié V, Canonico, M., & Scarabin, P. Y. *Current opinion in hematology*, 17(5), 457-463. (2010).
14. Scarabin PYPavtimwauovtem-aC, 21(4), 341-345.
15. de Guevara NML, & Jurado, A. R. (2017). Sexual health. In *Menopause* (pp. 109-122). Springer, Cham.
16. Mendoza N, Suárez, A. M., Alamo, F., Bartual, E., Vergara, F., & Herruzo, A. (2000). Lipid effects, effectiveness and acceptability of tibolone versus transdermic 17 β -estradiol for hormonal replacement therapy in women with surgical menopause. *Maturitas*, 37(1), 37-43.
17. Shulman LPTtabhCiia, 3(1), 51.
18. Ettinger B, Ensrud, K. E., Wallace, R., Johnson, K. C., Cummings, S. R., Yankov, V., ... & Grady, D. (2004). Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstetrics & Gynecology*, 104(3), 443-451.
19. Stepan JJ, Hruskova, H., & Kverka, M. (2019). Update on menopausal hormone therapy for fracture prevention. *Current osteoporosis reports*, 17(6), 465-473.
20. Cintron D, Lahr, B. D., Bailey, K. R., Santoro, N., Lloyd, R., Manson, J. E., ... & Miller, V. M. (2018). Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause (New York, Ny)*, 25(2), 145.
21. Gordon JL, Rubinow, D. R., Eisenlohr-Moul, T. A., Xia, K., Schmidt, P. J., & Girdler, S. S. (2018). Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA psychiatry*, 75(2), 149-157.
22. Kaunitz AM, & Manson, J. E. (2015). Management of menopausal symptoms. *Obstetrics and gynecology*, 126(4), 859.
23. Manual básico de menopausia. AEEM M, 2020.

24. Stuenkel CA DS, Gompel A, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100:3975.
25. Maclennan AH BJ, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; :CD002978.
26. 291:1610. NHCutopeftohfsrJ.
27. Bergendal A KH, Sundström A, et al. Risk of venous thromboembolism associated with local and systemic use of hormone therapy in peri- and postmenopausal women and in relation to type and route of administration. *Menopause* 2016; 23:593.
28. Grodstein F MJ, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:861.
29. Cummings SR EB, Delmas PD, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008; 359:697.
30. Formoso G PE, Maltoni S, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 10:CD008536.
31. Archer DF HS, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:911.
32. Barnabei VM CB, Aragaki AK, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063.
33. Santoro N Bcahrtcrodfeso, 705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047.
34. Manson JE CR, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013; 310:1353.
35. Sarrel PM NV, Vinante V, Katz DL. The mortality toll of estrogen avoidance: an analysis of excess deaths among hysterectomized women aged 50 to 59 years. *Am J Public Health* 2013;103:1583.
36. Braunstein GD BC, et al. Compounded Bioidentical Hormones in Endocrinology Practice: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:1318.
37. <https://aeem.es/posicionamiento-sobre-la-terapia-bioidentica/>.
38. Calaf Alsina J JLAR, Llaneza Coto P, Mendoza Ladrón de Guevara N, Otero García-Ramos B, Quereda Seguí F, Sánchez Borrego R. TSEC (Bazedoxifeno/Estrógeno Conjugado). *MenoGuía AEEM*. Primera edición: Mayo 2018. Aureagràfic, s.l. Barcelona 2018. ISBN: 978-84-943222-4-2.
39. 22:693. NAMSTNAMSSoCUoSHTAAM.

40. Ockene JK BD, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. JAMA 2005; 294:183.
41. <https://www.boe.es/eli/es/l/1990/12/20/25>.
42. Howes LG, Howes, J. B., & Knight, D. C. (2006). Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. Maturitas, 55(3), 203-211.
43. Henneicke-von Zepelin HH, Meden, H., Kostev, K., Schröder-Bernhardi, D., Stammwitz, U., & Becher, H. (2007). Isopropanolic black cohosh extract and recurrence-free survival after breast cancer. Int J Clin Pharmacol Ther, 45(3), 143-154.
44. Sassarini J. LMHfateate, 81–88 MI.
45. McGarry K, Geary, M., & Gopinath, V. (2018). Beyond estrogen: treatment options for hot flashes. Clinical therapeutics, 40(10), 1778-1786.