TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA



La Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) define la menopausia como una condición que se alcanza cuando han pasado más de 12 meses desde la última regla. En los casos en los que no podemos diagnosticar la menopausia por amenorrea de > 12 meses (pacientes histerectomizadas, pacientes portadoras de DIU de levonorgestrel, etc.), podemos utilizar el criterio analítico de FSH > 40 mUI/ml y estradiol < 30 pg/ml.

Lo más frecuente es que la menopausia ocurra entre los 45 y 55 años (95%), siendo la edad media de aparición 51 años.

La aparición de síntomas y signos clásicamente asociados a la menopausia (síndrome climatérico) es muy variable en cuanto a su cronología e intensidad. El principal motivo de consulta suele ser la sintomatología vasomotora (sofocos, sudoraciones, palpitaciones, insomnio, parestesias, cefaleas y vértigos), afectando en torno al 60-80 % de las mujeres durante su transición perimenopáusica, aunque solo afectará muy intensamente a un 20% de ellas. La duración de los síntomas es variable, con una media de 4 años.

Existen algunos tratamientos dirigidos a mejorar los síntomas relacionados con el síndrome climatérico. De todos ellos, la terapia hormonal sustitutiva se considera la más eficaz.

CONTROVERSIA: La utilización de la Terapia Hormonal para la Menopausia (THM) disminuyó de forma trascendente a partir de la publicación de los resultados de los estudios WHI (Rossouw et al. 2002) y MWS (Beral et al. 2003), reanalizados posteriormente por los mismos autores y con cambios importantes en sus conclusiones finales (Bolland et al. 2015).

Además, todas las guías, así como los comunicados de las sociedades científicas relacionadas con la Menopausia indican que el uso de THM en el caso de mujeres sintomáticas sin riesgos añadidos, los beneficios superan claramente a los riesgos (Villiers et al. 2016; Rees et al. 2020; NAMS 2017;

Sánchez Borrego et al. 2018) cuando la THM se inicia en los 10 años siguientes a la menopausia o cuando son menores de 60 años.

Actualmente en España el uso de la THS sigue siendo extremadamente baja.

La indicación para el inicio de terapia hormonal sustitutiva es la presencia de síntomas que afecten la calidad de vida de las pacientes, (indiferentemente de cuales sean estos síntomas), siempre y cuando no exista contraindicación para dicho uso.

Se debe recordar que la evidencia no respalda el uso de la THM únicamente para la prevención primaria de enfermedades crónicas y/o protección de metabolismo óseo, por lo cual, sólo estaría indicado en aquellas pacientes que ven afectada su calidad de vida debido a los síntomas climatéricos.



Sintomatología vasomotora asociada a la menopausia.

***En la insuficiencia ovárica primaria, (menopausia antes de los 40 años), es muy recomendable el uso de THS por lo menos hasta la edad teórica de la menopausia.**

*** En este tema hablaremos de la terapia hormonal sistémica. El tratamiento con estrógenos locales en el síndrome genitourinario de la menopausia se trata en un tema aparte.**

CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LA THS

TIEMPO: La terapia hormonal no tiene contraindicación para un inicio previo a los 60 años y dentro de los primeros 10 años tras la menopausia.

RIESGO TROMBÓTICO: el riesgo trombótico puede ser una contraindicación de THS:

- Historia de TVP/TEP y SIN anticoagulación: CONTRAINDICADA

- Historia de TVP/TEP, pero CON ACO de acción directa, en casos MUY sintomáticos, se valorará transdérmica
- Trombofilia, sin historia de TVP/TEP se podría valorar THS vía transdérmica

MIGRAÑA CON AURA: podría indicarse vía transdérmica si la migraña debutó previamente, pero si aparece de "novo" con THS se debe suspender.

ENFERMEDAD CV:

- ICTUS/IAM/angina: se valorará el criterio de edad, (siempre que el evento no sea secundario la uso de THS) y descartando otros FR (DM mal control, tabaco, HTA mal control, trombofilia o IC). Siempre es más segura vía transdérmica
- No hay contraindicación en el uso de THS en mujeres con hipertensión arterial, incluso tibolona

CANCER DE MAMA:

- En portadoras BRCA1/2 o historia de cáncer de mama con receptores negativos se puede usar
- Contraindicado en pacientes con historia de cáncer de mama con receptores hormonales
- Puede utilizarse en otros cánceres, con alguna excepción. Evitar en cáncer de ovario de células serosas o de la granulosa por su dependencia hormonal y evitar en estadios avanzados. Evitar en el sarcoma del estroma endometrial o en estadíos avanzados de cáncer de endometrio. Evitar en el adenocarcinoma cervical por su dependencia hormonal

OTROS:

- Tabaco: se prefiere vía transdérmica
- Alteraciones metabólicas: en obesidad se prefiere vía transdérmica. La DM, hipercolesterolemia oo el sobrepeso no son contraindicaciones
- Problemas digestivos: contraindicado en hepatitis aguda o cirrosis. En EII o antecedente de VHC sí se puede usar.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS: en líneas generales la THS está contraindicada en pacientes que estén en tratamiento con: inhibidores de la aromatasa, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERMS) y algunos antiepilépticos, antineoplásicos, inmunosupresores y litolíticos.

***Existen calculadoras, como la de la AEEM que nos pueden facilitar el proceso.**

TIPOS DE FÁRMACOS



Opciones farmacológicas empleadas en el tratamiento.

ESTRÓGENOS + PROGESTÁGENOS: solo usaremos estrógenos en monoterapia en pacientes histerectomizadas y que no hayan sido diagnosticadas de endometriosis, (en pacientes con endometriosis se recomienda asociar gestágenos aun en pacientes histerectomizadas). Se pueden tomar por separado o en preparados combinados.

Suele utilizarse 17-beta-estradiol por ser el más fisiológico. Existen diferentes vías de administración: oral, transdérmica, geles, lociones tópicas, anillos vaginales. La vía oral es de elección en problemas dermatológicos; hipercolesterolemia y riesgo ca colon (CREO QUE ESTO ESTÁ MAL). La vía transdérmica se prefiere en patología GI o hepatopatía, enfermedad biliar, hiperTG, hiperinsulinemia, HTA mal control, cefalea o migraña, obesidad y tabaquismo.

Se recomienda comenzar con dosis bajas (0'5 mg/día oral o 0,025 mg/día transdérmico) y subir la dosis si es necesario.

Como gestágeno, se suele utilizar progesterona natural micronizada, que puede administrarse por vía oral o vaginal. Es mejor tomarla antes de acostarse porque puede dar somnolencia. Se puede utilizar en pauta continua o en terapia cíclica o secuencial:

- Terapia cíclica y secuencial (200 mg/día durante 12 días): de elección en pacientes con < 1 año en amenorrea. La frecuencia de sangrado oscila entre el 70-80%.
- Terapia continua (100 mg/día): de elección en pacientes con > 1 año en amenorrea. Con este tipo de terapia aparece sangrado en el 30-40% de las mujeres durante los primeros meses, quedando en amenorrea en el 75-90% a los 6 meses
- También se puede usar el DIU MIRENA

TIBOLONA: es un esteroide sintético derivado de la noretisterona, que es inerte por sí mismo, pero sus metabolitos tienen acciones estrogénicas, progestagénicas y androgénicas. Se recomienda en pacientes > 1 año amenorrea. A diferencia de los estrógenos, produce escasos o nulos efectos

sobre el endometrio, por lo que no es necesario administrar un gestágeno, lo que evita también los sangrados por deprivación.

Además de servir como tratamiento para la sintomatología vasomotora, parece ser más eficaz que la THM convencional en el alivio de los trastornos del sueño, la sexualidad y el humor.

Tiene similares indicaciones y contraindicaciones que la terapia hormonal con estrógenos y es equiparable a la THM a dosis bajas. Sin embargo, existe menor evidencia disponible sobre su uso cuando se compara con la terapia hormonal combinada de estrógenos y progesterona y así se refleja en los criterios de elegibilidad, (siendo en muchas situaciones no aplicable por falta de evidencia disponible).

COMPLEJO ESTROGÉNICO TEJIDO-SELECTIVO (TSEC): el preparado BZA20/EEC (*Duavive) combina estrógeno equino conjugado con bazedoxifeno, un modulador selectivo de los receptores de estrógeno. El bazedoxifeno estimula los receptores de estrógeno en el hueso y tiene efectos antagonistas en la mama y el endometrio. Por ello no es necesario añadir un gestágeno. Es una opción para las mujeres que tienen sofocos severos y que no sean candidatas o sean intolerantes a los gestágenos (es un tto libre de gestágenos).

***En mujeres perimenopáusicas que comienzan con síntomas climatéricos destaca por su perfil de seguridad *Qlayra, que combina valerato de estradiol y dienogest, (hasta los 50 años). No se considera THS, por lo que nos tenemos que guiar por los criterios elegibilidad de los anticonceptivos.**

INICIO, CONTINUACIÓN, CONTROLES

La THS se debe iniciar tan pronto como aparezcan los signos o síntomas de la menopausia, (en la mayoría de las mujeres entre los 45 y 55 años). (En mujeres con fallo ovárico prematuro debe iniciarse el tratamiento coincidiendo con el diagnóstico, incluso cuando no se presenten síntomas, hasta la edad teórica de la menopausia).

Se comienza con una dosis baja. El primer control sele realizarse a los 3-6 meses, siempre con control ecográfico (¿SEGURO? AUN ASÍ YO QUITARÍA “SIEMPRE”). El alivio de los sofocos suele ocurrir en las primeras 3-4 semanas. Si tras ese tiempo persisten los síntomas se sube a la dosis estándar.

Cuando se logra la dosis que alivia los sofocos por completo con buena tolerancia, se mantiene durante varios años, (generalmente se recomienda no superar los 10 años, aunque en casos seleccionados se puede llegar a los 65-69 años). Puede intentarse reducir la dosis a los 5 años de forma gradual.

En las consultas de control también deberíamos reforzar buenos hábitos de vida, y valorar factores de riesgo de osteoporosis. En < 65 años no será necesario solicitar densitometría ósea de rutina, únicamente si presentan factores de riesgo.

NO es necesario incrementar los controles de mamografía o citología.

EFECTOS SECUNDARIOS

Tabla 5. Resolución de efectos secundarios más frecuentes

Efecto secundario	Solución
Mastodinia	Reducir la dosis del estrógeno, reducir la dosis del gestágeno, cambiar a tratamiento secuencial o a TSEC o tibolona, según la edad de la mujer
Distensión abdominal	Reducir dosis del estrógeno
Calambres musculares	Dar vitamina B_6
Náuseas	Cambiar a via transdérmica
Síndrome premenstrual	Cambiar a pauta continua
Cefalea	Reducir dosis del estrógeno, cambio de gestágeno, o cambio a TSEC o tibolona, según la edad de la mujer
Edemas. Ansiedad. Depresión	Reducir dosis del gestágeno, cambio a tratamiento secuencial, a TSEC o a tibolona, según la edad de la mujer

TSEC: complejo estrogénico selectivo tisular.
***Fuente:** Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.*

Resolución de los efectos secundarios más frecuentes.

OPCIONES NO HORMONALES

En caso de contraindicación para la THS, existen algunas alternativas no hormonales

FEZOLINETANT (Veoza*); NOVEDAD terapéutica no hormonal en el manejo de síntomas vasomotores de moderados a graves (evidencia con ensayos SkyLight 1 y 2). Reduce la activación termorreguladora anómala, disminuyendo la frecuencia e intensidad de los sofocos. Actúa desde primera semana. (No sustituye la actividad estrogénica: sólo actúa sobre síntomas vasomotores. No mejora la calidad ósea, el síndrome genitourinario, ni previene eventos CV).

Requiere monitorización hepática porque puede elevar transaminasas: debemos realizar un control hepático basal antes de comenzar y suspender el tratamiento si se elevan x5, (o x3 + síntomas).

Está CONTRAINDICADO en caso de hepatopatía (incluye elevación basal transaminasas x2 o bilirrubina elevada). Tampoco debe usarse de forma concomitante con inhibidores CYP1A2 (vía por donde se metaboliza el fármaco: ciprofloxacino, fluvoxamina, enoxacina, metilexina…).

VENLAFAXINA: es un antidepresivo tipo IRSN que ha demostrado reducir frecuencia a intensidad de sofocos menopáusicos.

PRODUCTOS NATURALES: cimicífuga racemosa, extracto citoplasmático purificado de polen, isoflavonas de soja, lúpulo, salvia... no existe gran evidencia con ninguno de ellos, pero pueden utilizarse en pacientes en los que la THS esté contraindicada o en las que rechacen el tratamiento farmacológico.

SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA

Tabla 3. Opciones de terapia estrogénica local

Compuesto	Presentación	Dosis de mantenimiento
Estriol	Óvulos	0,5 mg (2 x semana)*
	Crema vaginal	0,5 g/día (1 mg/g) (2 x semana)*
	Gel vaginal	1 g (50 mcg/g) (2 x semana)*
Promestrieno	Crema vaginal	1 g/día (10 mg/g)
17β-Estradiol	Comprimidos vaginales	10 mcg (2 x semana)*
	Anillo vaginal	7,5 mcg/día (durante 90 días)

** Comienzan con aplicación diaria las 2-3 primeras semanas para pasar después a dosis de mantenimiento.*

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

Opciones de terapia estrogénica local.

El síndrome genitourinario de la menopausia se aborda en un tema aparte. Se define como el conjunto de signos y síntomas asociados al déficit estrogénico que aparecen en los genitales externos, tejidos del suelo pélvico, vagina, uretra y vejiga, así como también las disfunciones sexuales relacionadas.

Afecta un gran porcentaje de MUJERES POSTMENOPÁUSICAS y su prevalencia aumenta con la edad. A diferencia de los síntomas vasomotores, los síntoma del SGUM no disminuyen con el tiempo, sino que son progresivos: sequedad, irritación, ardor, falta lubricación, disuria, urgencia miccional, itus de repetición...

El tratamiento del SGU se limitan al órgano diana (estrógenos locales). En mujeres sin antecedentes de cáncer de mama, los estrógenos vaginales con un tratamiento de primera línea para el SGUM, mientras que en las pacientes con antecedente de cáncer de mama el tratamiento no hormonal (lubricantes e hidratantes) debe instaurarse primero, (aunque si los síntomas persisten y afectan la calidad de vida de la paciente también se puede valorar usar estrógeno vaginal a dosis baja).

Se suele instaurar una primera fase de tratamiento de choque (2 semanas todas las noches) y luego dejar un tto de mantenimiento 2 veces a la semana.

OSPEMIFENO: es un SERM con actividad agonista en hueso y vagina, actividad neutra en el útero y antagonista en mama. Tiene indicación en

SGUM moderado a grave. Al no ser un fármaco estrogénico se puede usar en pacientes que tengan contraindicados los estrógenos.

Contraindicaciones: TEP/TVP, sangrado vaginal no filiado, cáncer de mama estrógeno-dependiente en TRATAMIENTO ACTIVO. (Se puede utilizar una vez finalizado el tratamiento, aunque los estudios en pacientes supervivientes de cáncer de mama aún son limitados).

BIBLIOGRAFÍA

- The North American Menopause Society. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2022;29(7):767-94.
- National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: identification and management. NICE guideline NG23. London: NICE; 2015. Updated 2026.
- Hamoda H, Panay N, Pedder H, Arya R, Savvas M. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2020 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. Post Reprod Health. 2020;26(4):181-209.
- Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, et al. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency. Hum Reprod Open. 2024;2024(4):hoae065.
- The North American Menopause Society. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2023;30(6):573-90.
- Lederman S, Ottery FD, Cano A, Santoro N, Shapiro M, Stute P, et al. Fezolinetant for treatment of moderate-to-severe vasomotor symptoms associated with menopause: a phase 3 randomised controlled study. Lancet. 2023;401(10382):1091-102.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Treatment of urogenital symptoms in individuals with a history of estrogen-dependent breast cancer: Clinical Consensus. Obstet Gynecol. 2021;138(6):950-60.
- European Medicines Agency. Veoza: EPAR — product information. Amsterdam: European Medicines Agency; 2023.
- Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, Allison MA. Hormone replacement therapy — where are we now? Climacteric. 2021;24(1):3-10.
- Pinkerton JV, Pickar JH, Racketa J, Mirkin S. Bazedoxifene/conjugated estrogens for menopausal symptom treatment and osteoporosis prevention. Climacteric. 2012;15(5):411-8.