



Universidad de Chile – Sede Oriente

Medicina Interna - Sección Endocrinología

Manejo actual del climaterio

Hotel Crowne Plaza, 20 - 21 de julio 2007

Elección de TH en Situaciones Especiales

Dr. Sergio Brantes Glavic

Miembro de:



Elementos que definen elección de estrógeno

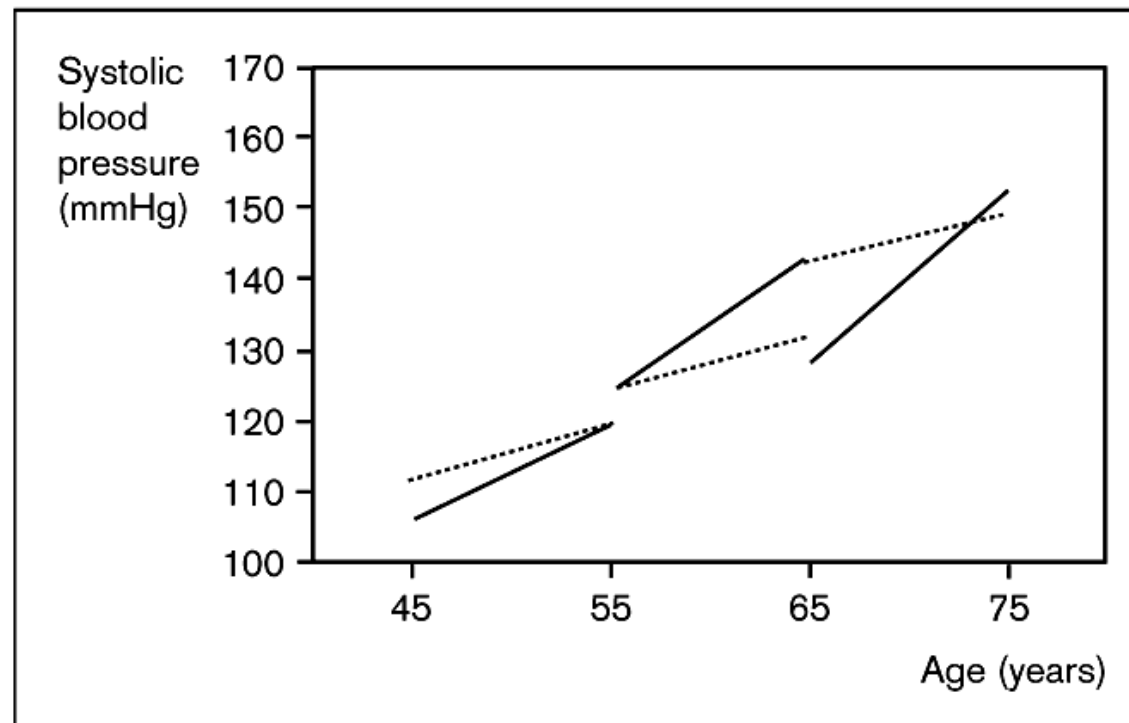
- Peso (dosis)
- Riesgo de trombosis
- Hipertensión
- Autoinmunopatía
- Tabaquismo
- Triglicéridos
- Litiasis biliar



Baltimore Longitudinal Study on Aging

226 postmenopáusicas normotensas seguidas por 5.7 años en promedio
Usuarias de E+P, oral o transdérmico.

Incremento promedio de PAS: usuarias 1.6 mmHg
no usuarias 8.9 mmHg (P = 0.01).



PASistólica en usuarias (línea punteada) y no-usuarias (línea sólida) de TRH



Dr. Sergio Brantes



Hipertensión Arterial en general baja con TRH.

Durante el tratamiento con Estrógenos Conjugados de Equino:

Crane et al. :	Algunas mujeres desarrollan HTA severa
Pfeffer et al. :	Aumento de la incidencia de Hipertensión
Wren :	16% de tratadas sube PAS 15mm.
Hammond:	Ningún efecto
Nachtigal:	Ningún efecto
Hassager et al.	Grupo placebo: PA tiende a subir.
	Estradiol Oral: Baja PA
	Estradiol Percutáneo: Baja PA



TRH reduce la incidencia de hipertensión en postmenopáusicas,

por efectos directos sobre los vasos sanguíneos

Modulando vasoconstrictores y vasodilatadores endógenos, aumentando las acciones biológicas del Oxido Nítrico (NO)

Reduciendo angiotensinógeno y las acciones de la angiotensina II.



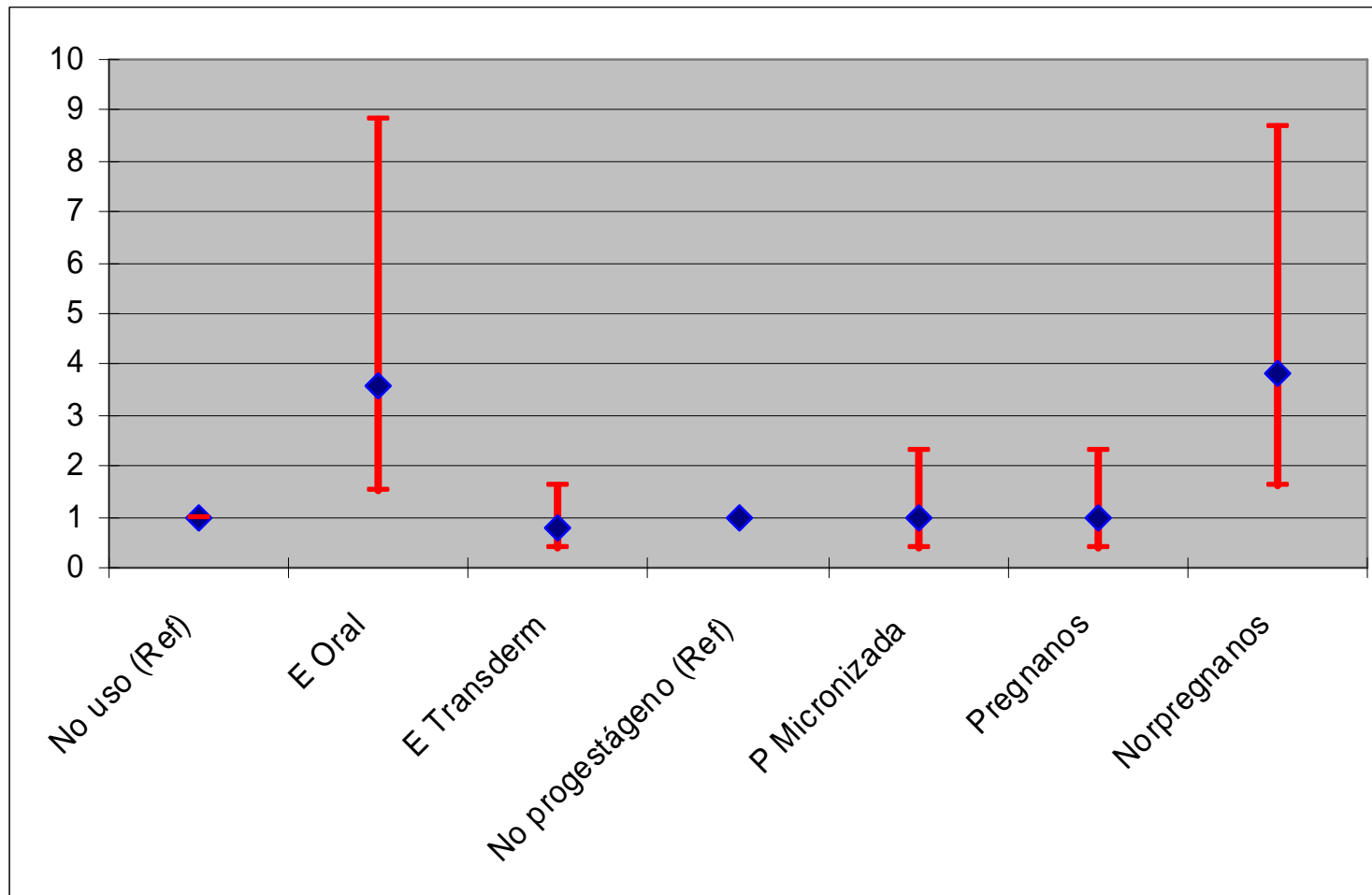
Elementos que definen elección de Progestina

- Riesgo trombótico
- Eje renina angiotensina
- Edema
- Resistencia a la insulina
- Hepatopatía colestásica
- Cloasma



Impacto de TH sobre riesgo de TEV

Vía de estrógeno y tipo de progestágeno



Dr. Sergio Brantes



Canonico M, Scarabin et al. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation*. 2007 Feb 20;115(7):840-5.

Retroprogesteronas	DERIVADOS PROGESTERONA				DERIVADOS TESTOSTERONA		DERIVADO ESPIROLACTONA
		Pregnanos	Norpregnanos		Estranos	Gonanos	
	Derivado de Progesterona	Derivados de 17 α -Hidroxi progesterona	Derivados de 17 α -Hidroxi progesterona	Derivados de 19-Nor progesterona	Derivados de 19-Nor testosterona	Derivados de 19-Nor testosterona	
Dihidrogestrona	Medrogestona	Medroxiprogesterona acetato Megestrol acetato, Clormadina acetato Ciproterona acetato	Gestonona caproato Nomegestrol acetato	Demegestona Promegestona Nestorona Trimegestona	Noretisterona Noretisterona acetato Linestrenol, Etinodiol acetato Noretinodrol	Norgestrel, Levonorgestrel Desogestrel Etenogestrel Gestodeno Norgestimato Dienogest.	Drospirenona



Adaptado de A.E. Schindler et al. *Maturitas* 46S1 (2003) S7–S16

Dr. Sergio Brantes



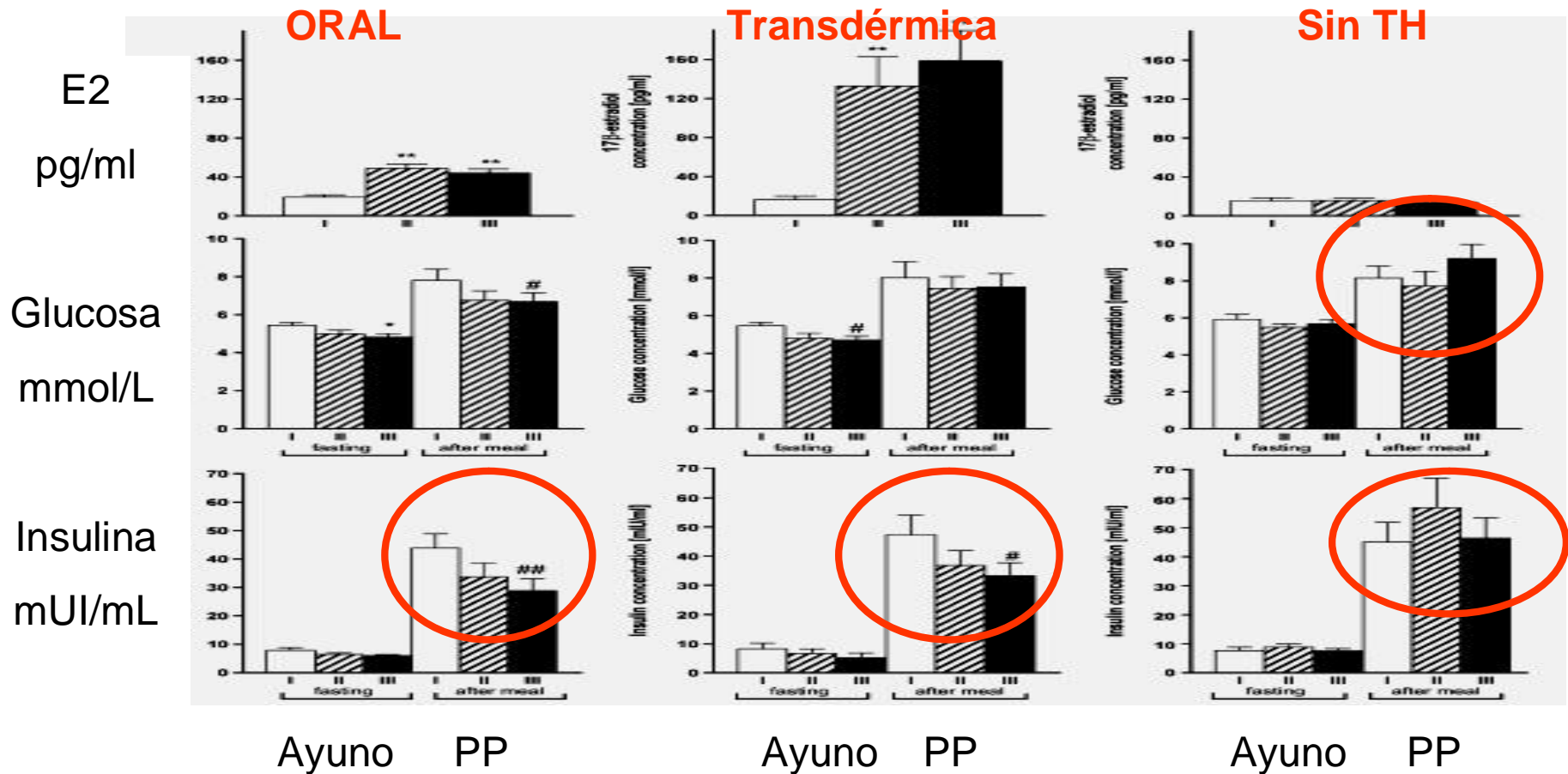
Elementos que definen elección de estrógeno

El caso especial de Prediabetes y Diabetes

- Con ambos tipos y vías (E2 y ECE):
 - Disminución de incidencia de DM
 - Mejoría de control de la diabetes
- Ventaja de transdérmicos en trastornos asociados:
 - Hipertensión
 - Riesgo tromboembólico
 - Macroangiopatía



Efecto de TH sobre eje insulina glucosa



I = Basal, II=6 meses trat, III= 12 meses trat.



Efecto de TH sobre eje insulina glucosa

	↓ Glicemia Ayuno	↓ Glicemia PP	↓ Insulina PP
TDérmico	P<0.002	P<0.05	P<0.02
Oral	P<0.05	ns	P<0.05



Sin Cambios en el metabolismo de la glucosa con Progesterona
Micronizada

**Progesterona micronizada no
afecta la sensibilidad a la
insulina en diabéticas**



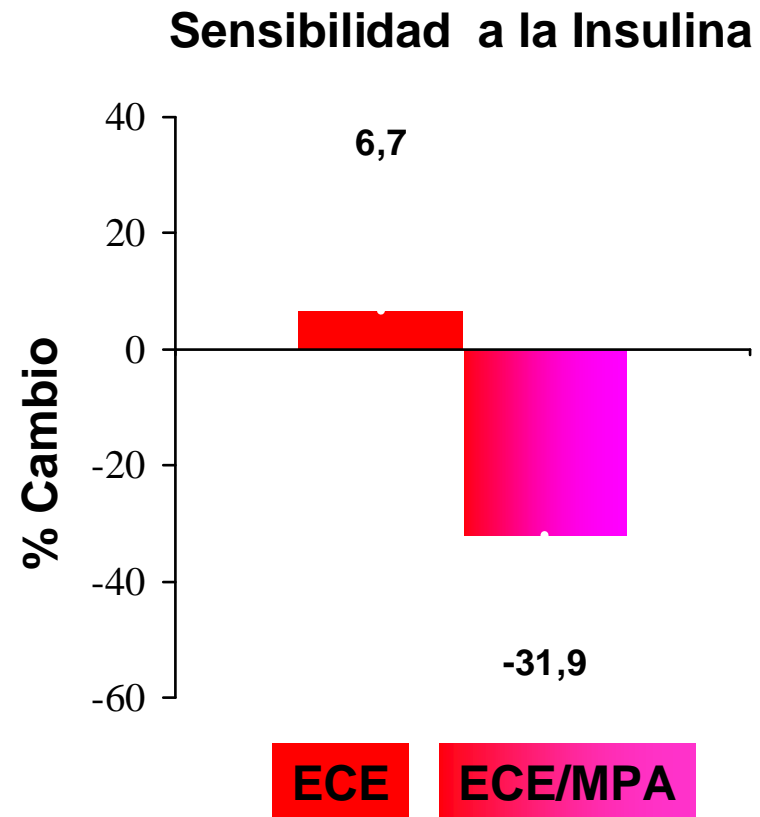
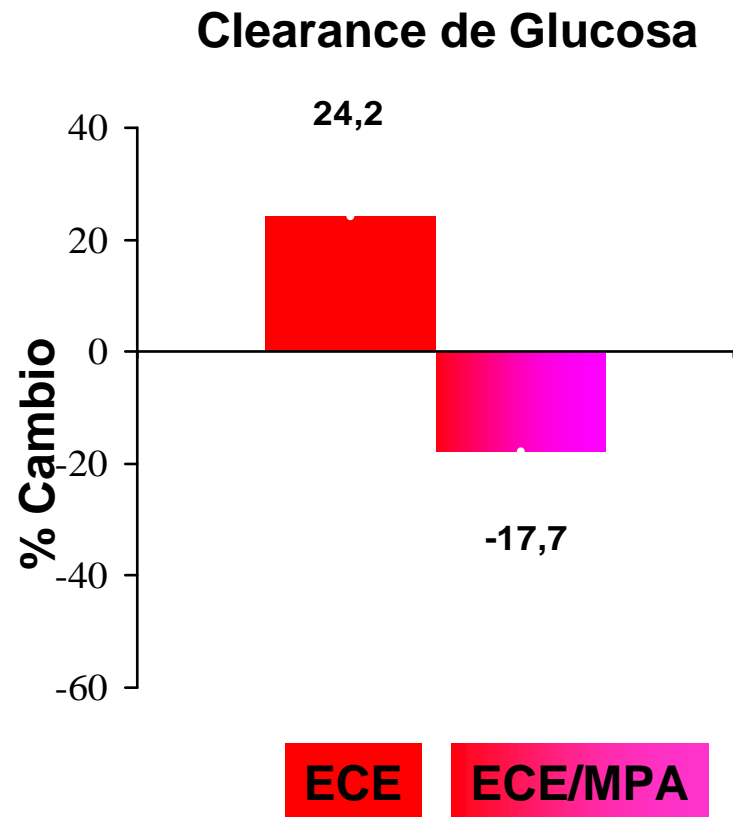
Estudio PEPI

Mosnier-Pudar H et al. Effect of the substitution by 17 beta estradiol percutané and progesterone oral on the arterial pressure and the metabolic parameters in non insulin dependent diabetic postmenopausal women. Arch Mal Coeur 1991;84:1111-5.

Dr. Sergio Brantes



Medroxiprogesterona revierte incremento en sensibilidad a la insulina por ECE



Triglicéridos elevados

Denotan posible resistencia a la insulina o Diabetes

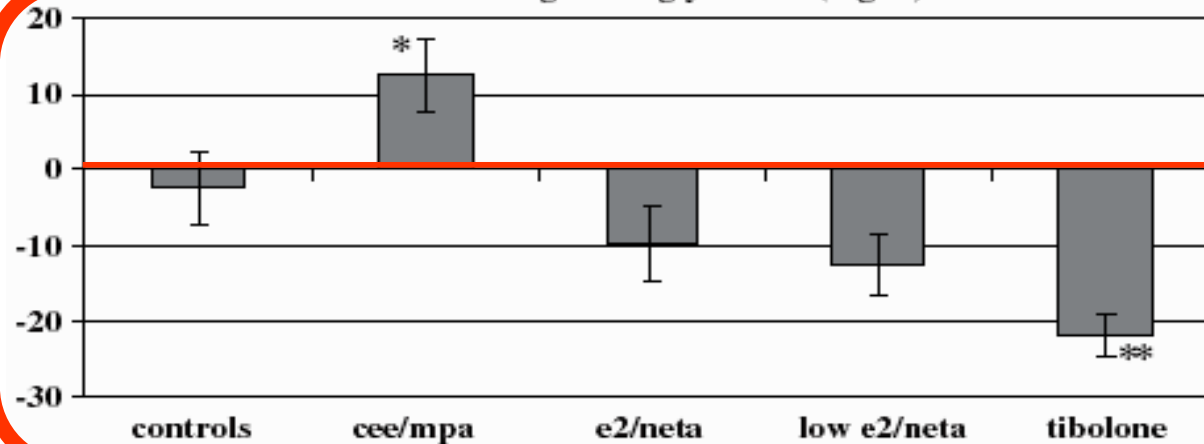
Inciden en la elección de tipo de TRH:
Transdérmica



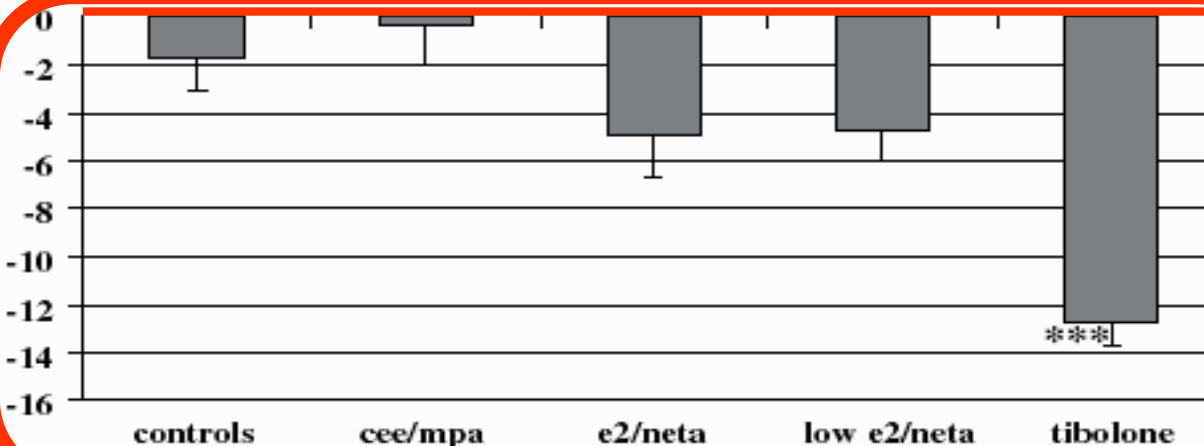
TH sobre lípidos e índice aterogénico

Cambio promedio

Triglicéridos mg/dL



Col HDL mg/dL

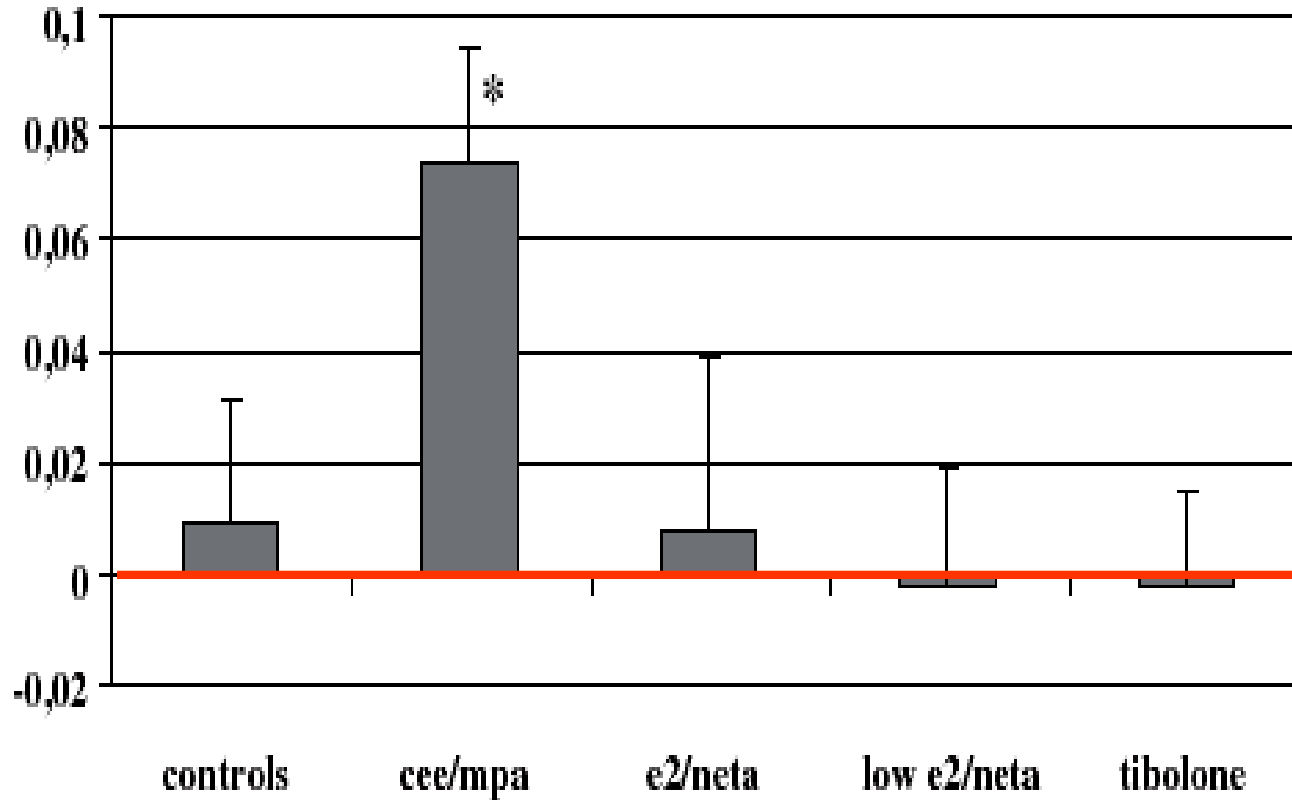


Dr. Sergio Brantes



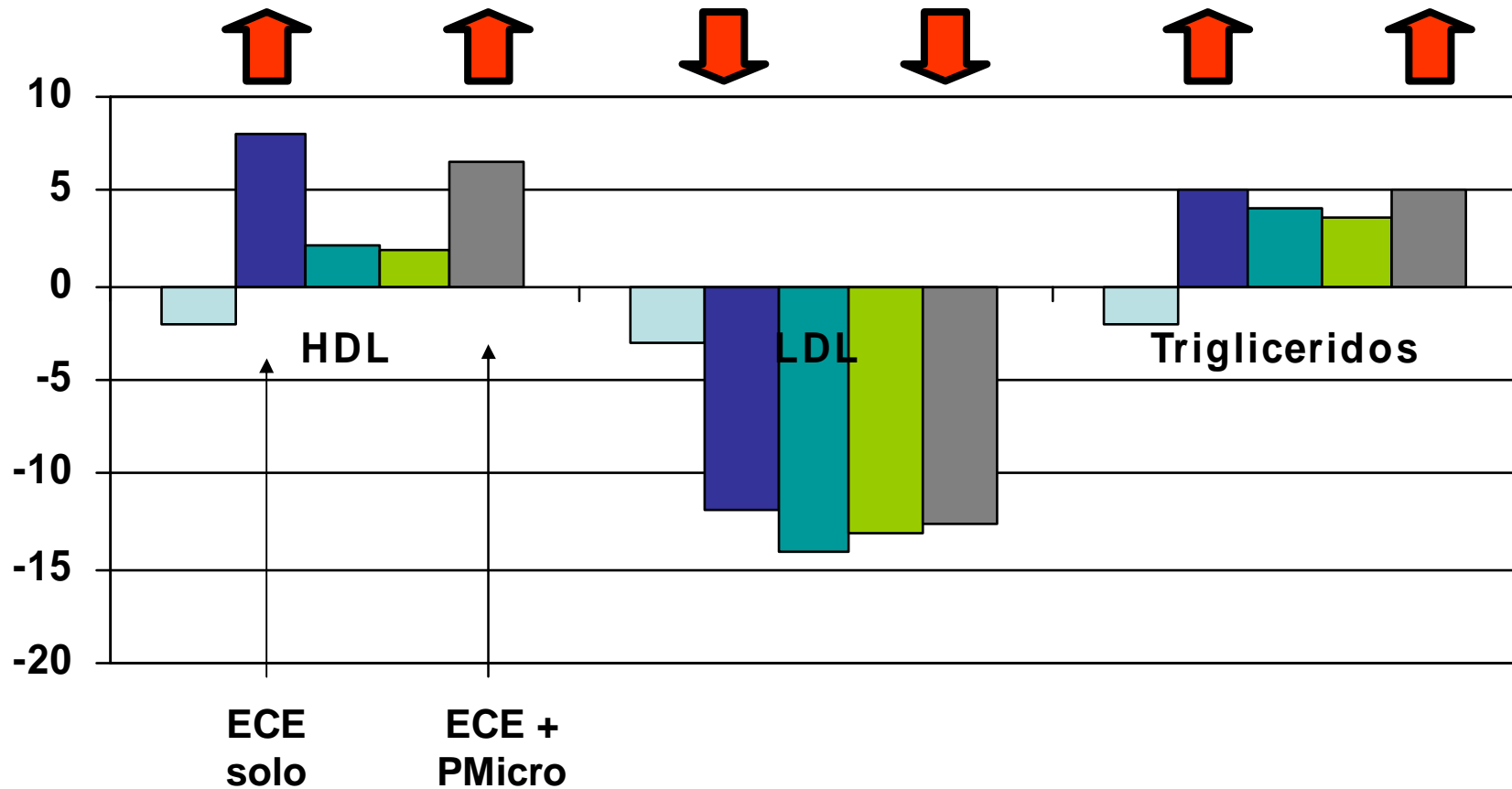
Indice Aterogénico

$\log (\text{triglicéridos [mmol/L]}/\text{HDL-C [mmol/L]})$

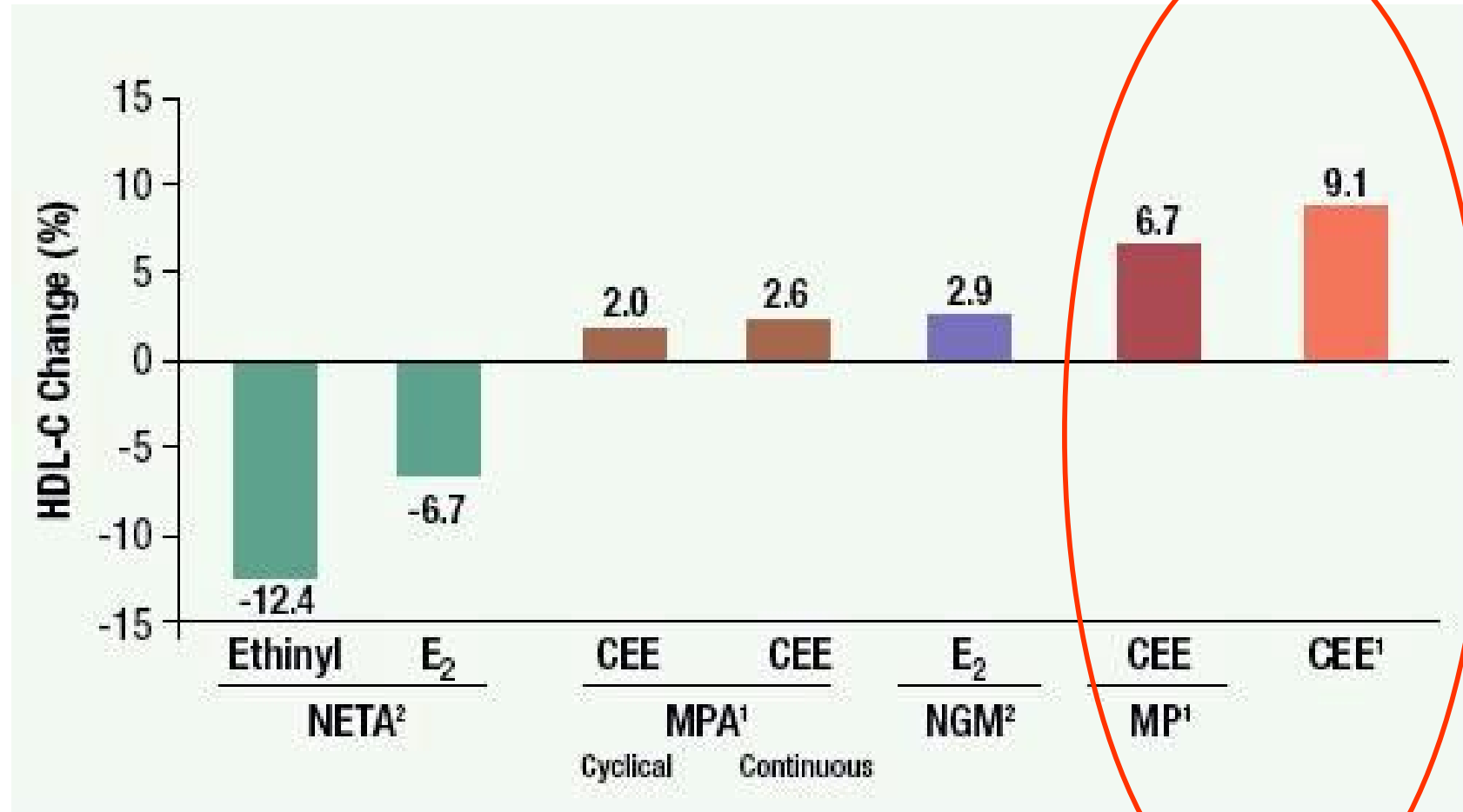


Efectos de la TH sobre el Perfil Lipídico

█ P lacebo
 █ ECE
 █ ECE+M P A cic
 █ ECE+M P A con
 █ ECE+P micro



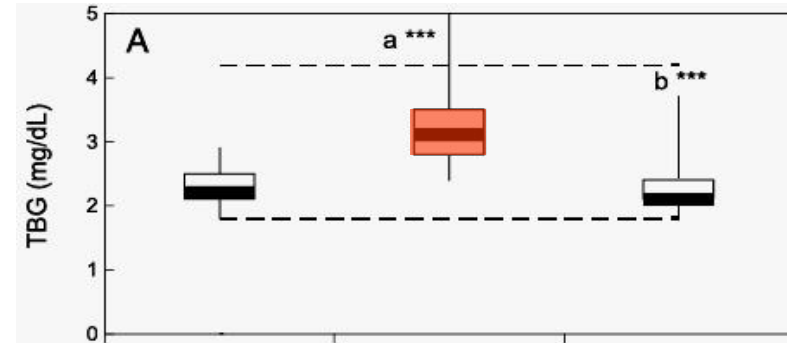
Efectos de progestinas sobre Col HDL



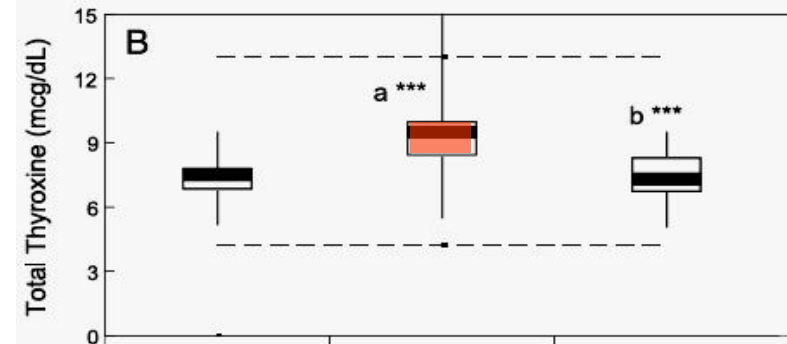
TH oral aumenta TBG y otras Proteínas Transportadoras

- No pedir T4 total
- Puede determinar cambios en dosis de tratamientos con hormona tiroidea

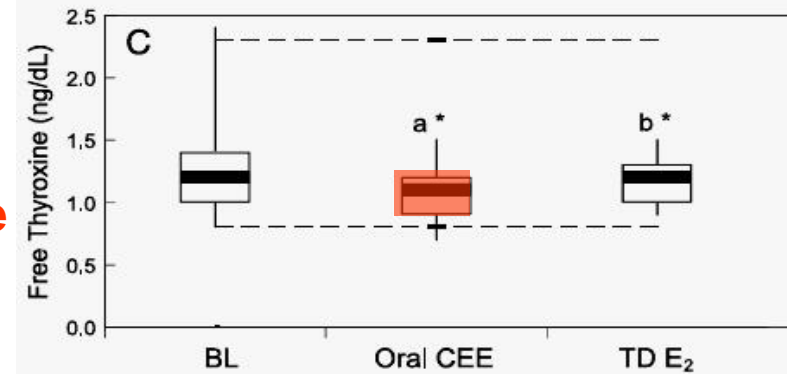
TBG



T4
Total



T4
Libre



Dr. Sergio Brantes



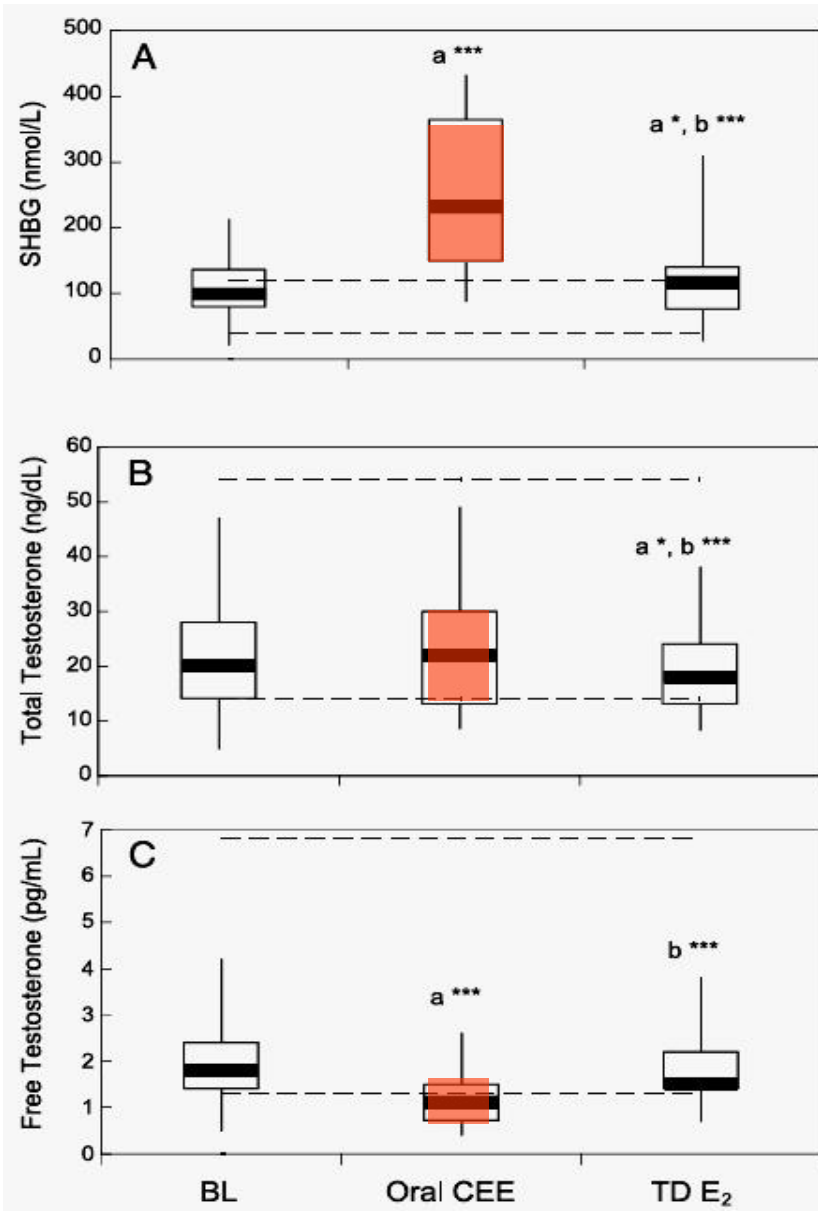
Eutiroides se adaptan rápidamente a incrementos de TBG inducidos por estrógenos, no así las hipotiroideas: tienen una disminución de T4 libre cuando son tratadas con estrógenos, suficiente como para elevar la TSH, aumentando el requerimiento de tiroxina.

Recomendación:

controlar TSH después de 12 semanas desde el inicio de estrógenos especialmente en terapias de supresión de TSH por Cáncer Tiroideo.



SHBG



TeT

TeL

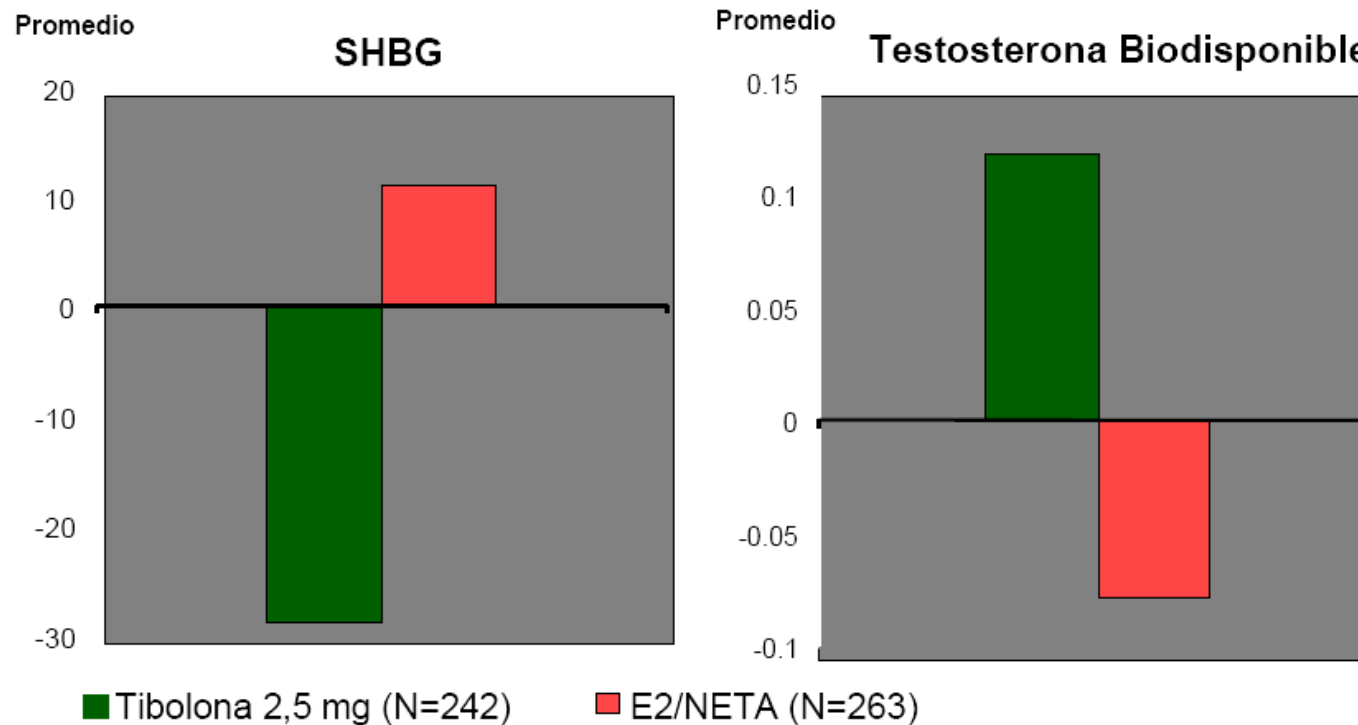
TH oral aumenta SHBG

- Cuando se busca mejor efecto de andrógenos: TH transdérmica
- Cuando se desea disminuir efecto de andrógenos: TH Oral



Efectos de tibolona vs E₂/NETA sobre SHBG y Testosterona libre

Cambio respecto al basal

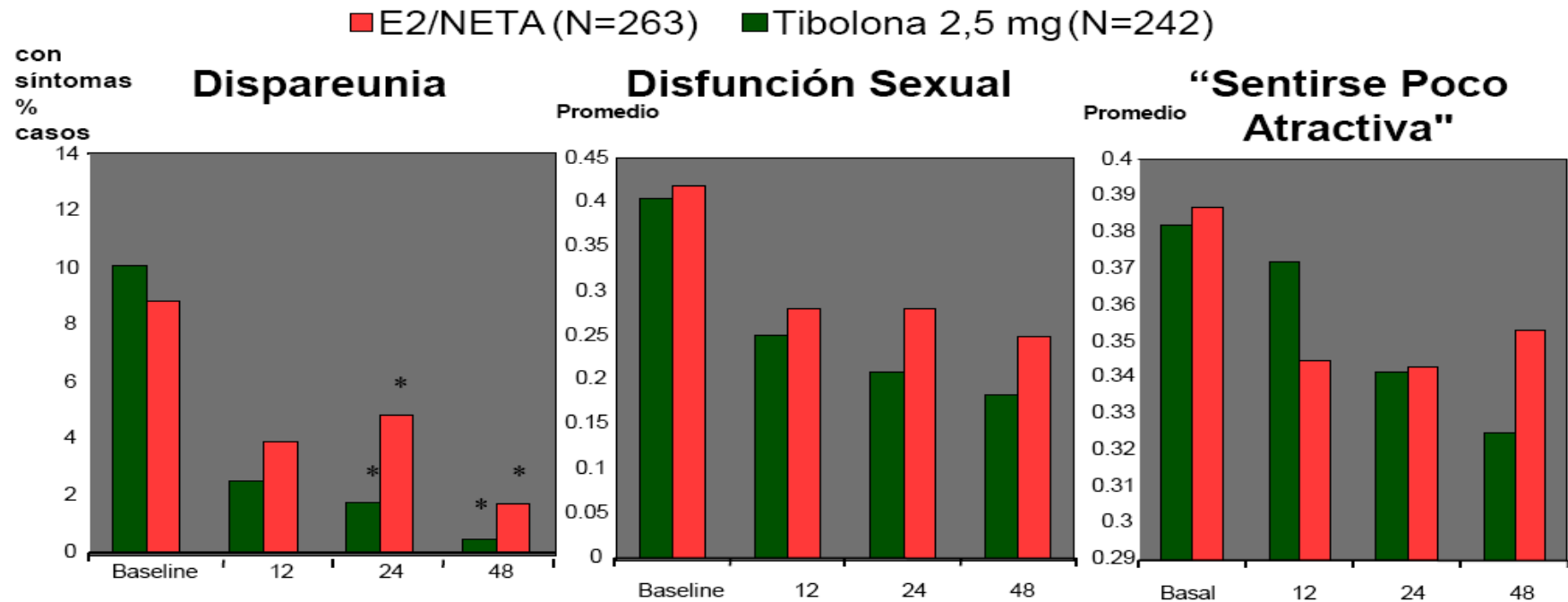


E.Nijland, M.Hammar, Abstracts of the 12th World Congress of Gynecological Endocrinology



TH en manejo de disfunción sexual

Tolerability Trial Comparing Activelle with Livial Tibolona vs E₂/NETAcc Resultados Dominios Específicos del WHQ



M.Hammar, E. Nijland Abstracts of the 12th World Congress of Gynecological Endocrinology



Dr. Sergio Brantes



Correlación entre Niveles Altos de estradiol en Menopáusicas sin TH y prevalencia de Várices

N = 104 Edad 48 a 65 años sin TRH.

		OR	IC 95%
tercil de mayor E ₂	Várices	3.6	1.1-11.6
	distensibilidad venosa de las piernas	4.4	1.2-15.5



Ciardullo, A.V High endogenous estradiol is associated with aumentó venous distensibility and clinical evidence of varicose veins in menopausal women.- Journal of Vascular Surgery. 32(3):544-549, September 2000

Dr. Sergio Brantes



La TRH disminuye la ocurrencia de úlceras varicosas

N= 124; 44 casos y 80 controles pareados. Edad promedio 64 años.

Grupo Tratado con TH		OR	IC 95%
Incidencia de úlceras venosas	Ajustado para Trombosis Venosa previa	0.29	0.09-0.93
	Ajustado para BMI, historia de várices, ejercicio, educación, y tabaquismo	0.03	0.01, 0.13



La TH

Empeora las condiciones
fisiopatológicas asociadas
a várices

Aumenta los riesgos de
trombosis intravascular

Pero reduce la
complicaciones tróficas de
la insuficiencia venosa
crónica.

Recomendaciones:

Consentimiento
informado

Prevención de
trombosis:

¿Flavonoides?

Medias elásticas

Marcha

¿AAS?

Elección de TRH:

Percutáneos o
Tibolona



Elección de TH en Flebostasias

	Várices no complicadas	Flebitis activa	Postflebítico sin TAC	Postflebítico con TAC
Percutáneos	✓	Solo con TAC	✓*	✓
Tibolona	✓	Solo con TAC	¿?	✓
Estrógenos orales	✗	✗	✗	✗

* Con medidas tromboprolifáticas

Si no hay condiciones de seguridad, no usar TH



En pacientes con enfermedad Hepática crónica se puede administrar TH con seguridad

Excluyendo insuficiencia hepática

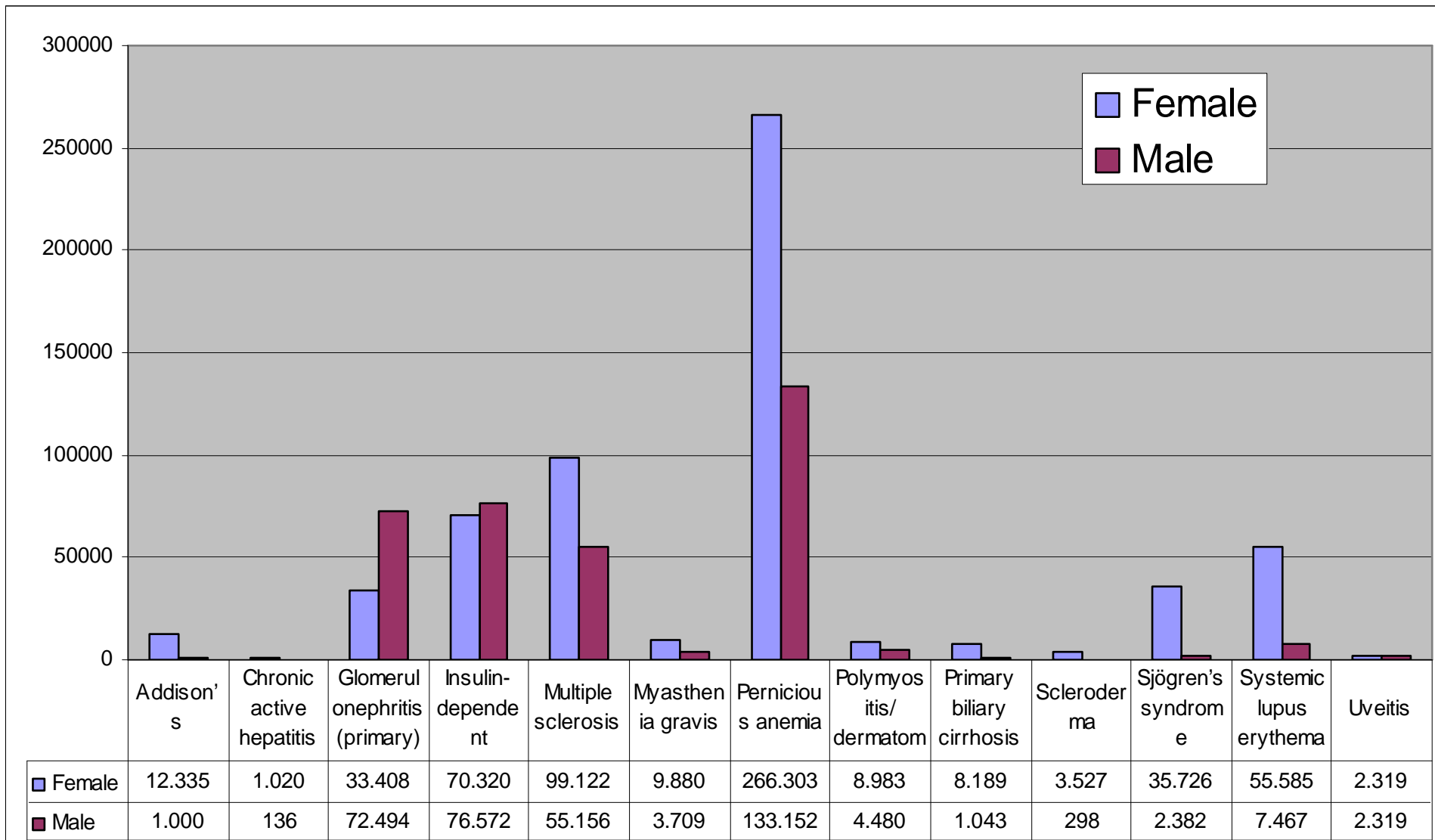
- La menopausia acelera el progreso de la cirrosis hepática en portadoras de Hepatitis crónica por virus C.
- La TH transdérmica parece prevenir este efecto.
- También en Cirrosis Biliar Primaria



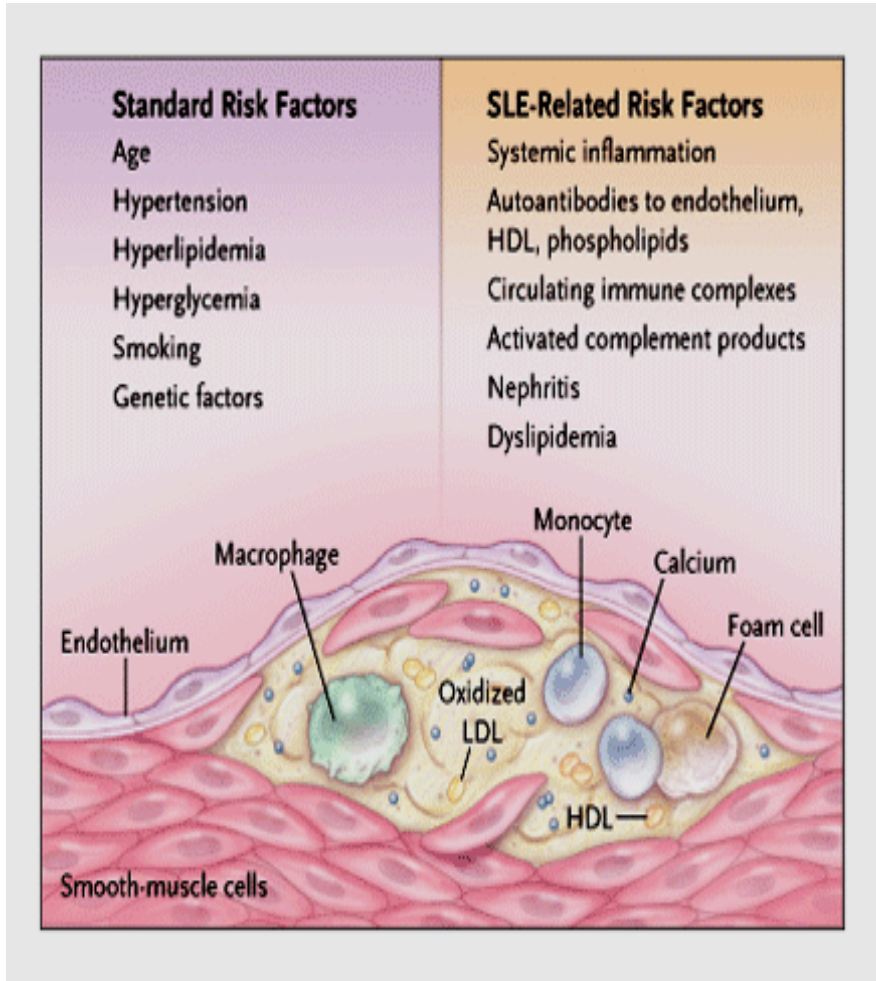
Di Martino V. Impact of pregnancies, oral contraception and menopause on liver fibrosis progression in women with chronic hepatitis C
GH Pitie-Salpetriere and Reseau VHC Paris-Sud, Paris France - AASLD Single Conference en Junio 2001
O'Donohue J et al. Hormone replacement therapy in women with liver disease. B J Obstet Gynaecol 1997;104:1-3.
Selby PL et al. The effect of transdermal estrógeno on bone, calcium-regulating hormones and liver in postmenopáusicas. Clin Endocrinol Oxf 1986;25:543-7.
Hartmann BW et al. The mythology of hormone replacement therapy. Br J Obstet Gynaecol 1997;104:163-8.
Collier. Gut 2002;50(Suppl I)

Dr. Sergio Brantes





TH solo en pacientes inactivas



- Sin TEV
- Sin AC-antifosfolípidos
- E: Via No oral
- P: Progesterona o Pregnanos



En LES puede haber:

anticardiolipina positivas + anticoagulante lúpico positivo 28%

anticardiolipina positivo + anticoagulante lúpico negativo 22%

anticardiolipina negativo + anticoagulante lúpico positivo 40%

y todos tienen riesgo tromboembólico arterial y venoso.

Hiperhomocistinemia es común en pacientes con síndrome antifosfolípidos y puede contribuir a los eventos tromboembólicos mas graves.



Artritis Reumatoide

TRH no ha probado prevenir la AR ni modificar los marcadores de actividad de AR, pero no la empeora y parece tener un efecto favorable en el control de las secuelas que incluyen a efectos de la corticoterapia.

Van Vollenhoven RF, McGuire JL. Estrogen, progesterone, and testosterone: can they be used to treat autoimmune disease? *Cleve Clin J Med* 1994;61:276-84.

Hernandez-Avila M, Liang MH, Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner B, et al. Exogenous sex hormones and the risk of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1990;33:947-53.

Bijlsma JW, Van den Brink HR. Estrogens and rheumatoid arthritis. *Am J Reprod Med* 1992;28:231-4.

MacDonald AG, et al. Effects of hormone replacement therapy in rheumatoid arthritis: a double blind placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis* 1994;53:54-7.



Dr. Sergio Brantes

Porfiria

Práctica clínica recomendada:

Evitar la terapia con estrógenos en mujeres que han sido tratadas por porfiria aguda intermitente y cutánea tarda, y se encuentran normales bioquímica y clínicamente.



Anticonceptivos y TRH son factores de riesgo para desarrollar Porfiria Cutánea Tarda en mujeres.

En un pequeño estudio controlado se administró TRH transdérmico a pacientes portadoras de PCT. Al monitorear por un año no encontraron diferencias en la excreción de porfirinas urinarias, actividad enzimática de citocromo P4501A2 (CYP1A2), depósitos de hierro, pruebas de función hepática ni recaída en la PCT. Los niveles de gonadotropinas disminuyeron y los de estrógenos aumentaron en sangre.

Bulaj, Zaneta J.; Franklin, Michael R.; Phillips, John D.; Miller, Karen L.; Bergonia, Hector A.; Ajioka, Richard S.; Griffen, Linda M.; Guinee, Donald J.; Edwards, Corwin Q.; Kushner, James P. Transdermal estrógenos replacement therapy in postmenopáusicas previously treated for porphyria cutanea tarda.

Bulaj, Z. Lab Clin Med 2000;136:482-8



Epilepsia

Efectos de anticonvulsivantes sobre la farmacocinética de los estrógenos



Antiepilépticos inductores enzimáticos aumentan el clearance de hormonas sexuales:

Antiepilépticos	
Inductores enzimáticos	No inductores
Fenobarbital Primidona Fenitoina Carbamazepina Topiramato Oxcarbazepina (Trileptal)	Valproato de sodio Vigabatrin Clobazam Gabapentina Etosuximida Tiagabina Lamotrigina (lamictal) Piracetam



Migraña

Se conoce la relación entre migraña y TH pero la recomendación es empírica:

Anticipar un posible efecto basado en antecedente

De aparecer, ajustar al caso individual

Distinguir cefalea con aura (Mayor riesgo AVE)

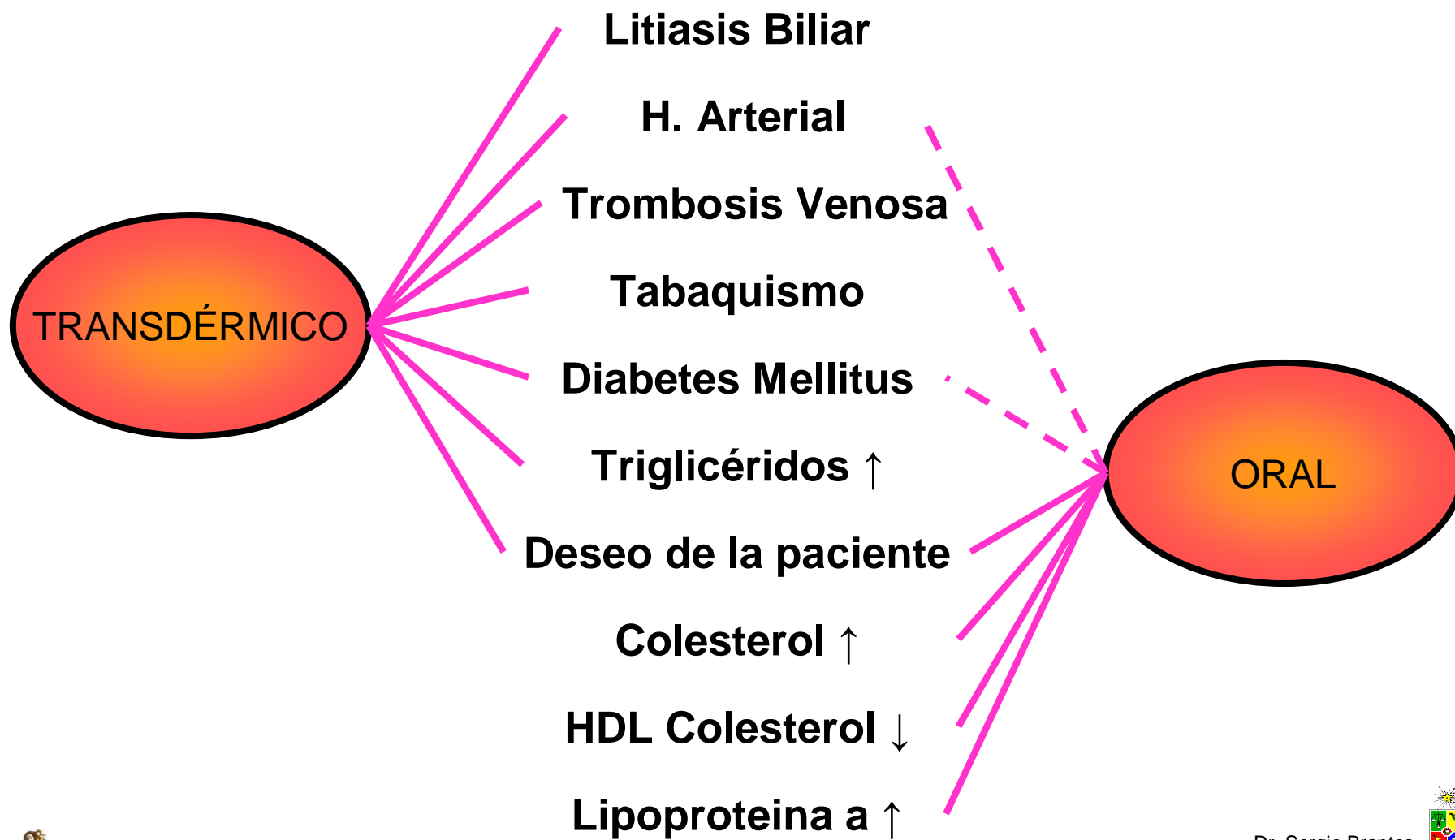


Canadian consensus on menopause and osteoporosis No. 108, November 2001
British Menopause Society 1999
Clinical Challenges of Perimenopause: Consensus Opinion of The North American Menopause Society
Menopause Vol. 7, No. 1, pp. 5–13
AACE medical guidelines for clinical practice for management of menopause
ENDOCRINE PRACTICE Vol. 5 No. 6 November/December 1999

Dr. Sergio Brantes



Elección de vía



Gracias por su atención

