

CAPÍTULO 6. TERAPIAS CON RECETA

Anticonceptivos

Puntos clave

1. A pesar de una disminución de la fertilidad, las mujeres de edad reproductiva mayor que no desean concebir deberían usar anticonceptivos eficaces hasta un año después del final del periodo menstrual.
2. Los métodos anticonceptivos reversibles de acción prolongada, que incluyen el dispositivo intrauterino de cobre (DIU), el sistema intrauterino de levonorgestrel y el implante subdérmico de etonogestrel proporcionan eficacia anticonceptiva superior (equivalente a la esterilización) y tasas mayores de continuación, en comparación con los métodos de acción más corta.
3. A pesar de que existen métodos anticonceptivos que están contraindicados sobre la base de solo la edad (excepto por el uso de los anticonceptivos orales en los grandes fumadores mayores 35 años), las mujeres en edad reproductiva más viejas pueden tener condiciones médicas que aumentan los riesgos asociados con ciertos métodos, haciéndolos inapropiados.
4. Los beneficios adicionales de anticonceptivos con combinación de estrógeno-progestágeno para las mujeres perimenopáusicas incluyen la gestión de los síntomas vasomotores y el sangrado uterino anormal.

Recomendaciones para la atención clínica

1. Directrices basadas en la evidencia de los Centros de Control y Prevención de Enfermedades representan un valioso recurso para los médicos y las mujeres de edad reproductiva en cuanto a la selección de métodos anticonceptivos adecuados y el manejo de cuestiones de anticonceptivos (nivel II).
2. Los métodos anticonceptivos que contienen estrógenos deben ser utilizados con precaución en las mujeres en edad reproductiva mayores que fuman, son obesas o tienen otros factores de riesgo para

enfermedad cardiovascular. En la mayoría de los casos, los métodos de solo progestágenos y el DIU de cobre proveen alternativas seguras y efectivas (nivel II).

3. El sistema de la dosis más alta de levonorgestrel intrauterino puede ser utilizado como tratamiento de primera línea para la menstruación abundante y es una alternativa reversible y eficaz para la ablación endometrial y la histerectomía (nivel I).

La combinación de anticonceptivos hormonales proporciona importantes beneficios no anticonceptivos, incluidos el tratamiento de sangrado uterino irregular, la reducción de síntomas vasomotores, la disminución del riesgo de cáncer de ovario y el cáncer de endometrio, y el mantenimiento de la densidad mineral ósea (nivel II).

Terapia de estrógeno y terapia de estrógenos y progestágenos

Puntos clave

1. El tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a severos es la principal indicación para la terapia hormonal. Los beneficios son mayores que los riesgos para la mayoría de las mujeres sanas, sintomáticas, de edades menores de 60 años o dentro de los 10 años siguientes al último periodo menstrual.
2. La terapia con progestágenos (progesterona y progestágenos sintéticos) es una opción para el tratamiento de los sofocos, pero no es eficaz como los estrógenos, y los datos de seguridad, a largo plazo, son limitados. Su uso principal en las mujeres posmenopáusicas es para reducir el riesgo de cáncer endometrial asociado con terapia de estrógeno sin oposición (ET).
3. Un mayor riesgo de cáncer de mama fue visto con 3 a 5 años de uso de la terapia de estrógeno-progestágeno en el estudio WHI, mientras que también un mayor riesgo de cáncer de mama fue visto con 7 años de uso de TE. De manera que es

posible una mayor flexibilidad en la duración de uso de TE en mujeres sin útero.

4. Tanto TE transdérmico como bajas dosis de TE orales han sido asociados con un menor riesgo de tromboembolismo venoso y de accidentes cerebrovasculares en comparación con la dosis estándar de TE oral en estudios observacionales; pero la evidencia de ensayos controlados aleatorios es insuficiente.
5. Una combinación de receptor selectivo modulador de estrógeno bazedoxifeno con estrógenos conjugados está aprobada para el tratamiento de los síntomas vasomotores y la prevención de la osteoporosis en mujeres con útero.
6. TH sistémica y dosis bajas de TE vaginal son muy eficaces para tratamientos de síntomas de moderados a graves de atrofia vulvar y vaginal (sequedad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica). El agonista de estrógeno/antagonista ospemifeno es un nuevo agente oral aprobado para esta indicación.

Recomendaciones para la atención clínica

1. La dosis más baja de TH se debe utilizar durante la menor duración necesaria para controlar los síntomas de la menopausia. La individualización es importante en la decisión de usar TH y debe incorporar los factores de riesgo personales y sus prioridades de calidad de vida en esta decisión compartida (nivel II).
2. La duración extendida del uso de TH podría ser apropiada en mujeres sintomáticas o para la prevención de la osteoporosis, si las terapias alternativas no son toleradas.

Se aconseja la evaluación cuidadosa de los beneficios y los riesgos individuales en estos casos (nivel III).
3. El uso de TH bioidénticas no es recomendado, dado el limitado control de la calidad de los productos y la falta de evidencia de que sea seguro o efectivo (nivel III).
4. Cuando TE se considera únicamente para el tratamiento de síntomas moderados a severos de atrofia vulvar y vaginal, el uso

de dosis bajas de TE vaginal en lugar de TE sistémica se recomienda debido a su mayor perfil de seguridad (nivel II).

5. Las mujeres con insuficiencia ovárica primaria o menopausia precoz sin contraindicaciones para TH deben considerar el uso de TH o anticonceptivos de estrógeno y progestágeno combinados hasta la edad promedio de la menopausia natural (52 años). Una mayor duración puede ser considerada para mujeres sintomáticas (nivel II).
6. La terapia hormonal no se debe prescribir para prevención de enfermedades crónicas (nivel I).

Terapia hormonal compuesta

Puntos clave

1. El término terapia hormonal compuesta a la medida describe la mezcla de hormonas por una farmacia según la receta personalizada para una mujer individualizada, a menudo basada en niveles de la hormona en la sangre o en la saliva.

Estos productos TH típicamente contienen una o más hormonas en diferentes cantidades, además de otros ingredientes para crear una crema, gel, pastilla, tableta, aerosolo pellet subdérmicos.

2. Aunque el término hormonas bioidénticas es de uso frecuente para describir productos personalizados de TH compuesta, que suelen contener solo las hormonas estructuralmente idénticas a las producidas por los ovarios durante los años reproductivos, el término fue inventado por los vendedores y no tiene ningún significado científico claro.
3. El uso de la TH compuesta ha aumentado significativamente desde la publicación inicial del WHI, ya que las mujeres buscan terapias alternativas.
4. Los compuestos de farmacias están regulados por los *Boards* de la farmacia del Estado, con poca supervisión por parte de la FDA.
5. Las hormonas compuestas no están probadas para la seguridad y la eficacia como

lo son los productos aprobados por la FDA, de alta tecnología y fabricados comercialmente.

6. Las hormonas compuestas no incluyen rutinariamente la ficha técnica del producto requerido por la FDA de los productos de alta tecnología fabricados comercialmente.
7. La publicidad y los reclamos promocionales respecto a la eficacia y la seguridad de las hormonas compuestas no se validan por pruebas médicas.
8. Los consumidores generalmente no son conscientes del control limitado que ejerce la FDA sobre el monitoreo de la promoción y la seguridad de hormonas compuestas.

Recomendaciones para la atención clínica

1. La prescripción de TH compuesta a la medida no se aconseja debido a la falta de control de calidad y supervisión normativa de estos productos, cuya eficacia y seguridad preocupan (nivel I).
2. No se recomienda el uso de niveles de hormonas en suero o en saliva para ayudar en el manejo de TH, pues estos niveles no tienen ningún valor, ya sea en la selección inicial de la dosis de medicación o el monitoreo de la terapia para los síntomas de la menopausia (nivel II).
3. Las mujeres que solicitan TH bioidénticas o compuestas a la medida deben ser alentadas a utilizar productos de TH aprobados por la FDA que son bioquímicamente idénticos a las hormonas producidas naturalmente por los ovarios durante la vida reproductiva (por ejemplo, el estradiol y la progesterona). Productos de TH aprobados están disponibles en una amplia gama de dosis, que pueden ser ajustadas para satisfacer las necesidades individuales de cada mujer (nivel II).

Andrógenos

Puntos clave

1. Los niveles de andrógenos disminuyen en las mujeres con el envejecimiento, pero

no cambian a través de la transición de la menopausia.

Los niveles de andrógenos son significativamente más bajos en las mujeres con insuficiencia ovárica primaria y después de ooforectomía bilateral.

2. No hay evidencia que apoye el uso de la terapia de testosterona en mujeres posmenopáusicas cuidadosamente seleccionadas con el trastorno de interés sexual/excitación femenina (anteriormente conocido como trastorno de deseo sexual hipoactivo) y no hay otra etiología identificada para su problema sexual.
3. Los riesgos a largo plazo de la terapia con andrógenos en las mujeres, incluidos los posibles efectos sobre el riesgo de enfermedades cardiovasculares o cáncer de mama, son desconocidos.
4. No hay evidencia que apoye el uso de dehidroepiandrosterona para el manejo del trastorno de interés/trastorno de la excitación sexual femenina. Continúan las investigaciones en relación con el uso de DHEA vaginal en mujeres posmenopáusicas con atrofia vulvovaginal sintomática y la asociada disminución de la libido.
5. Actualmente no hay en los Estados Unidos ni en Canadá una receta que contenga los productos de andrógeno aprobados por el gobierno para el tratamiento de interés sexual femenino/trastorno de la excitación.

Recomendaciones para la atención clínica

1. Un ensayo de la terapia con testosterona puede ser considerado en mujeres posmenopáusicas cuidadosamente seleccionadas con trastorno de interés/trastorno de la excitación sexual y ninguna otra etiología por sus problemas sexuales. Las mujeres deben ser informadas de efectos adversos potenciales y riesgos desconocidos a largo plazo (nivel I).
2. Las mujeres que usan testosterona deben ser monitorizadas para efectos adversos, incluyendo el vello facial, acné, cambios en la voz, clitoromegalia y cambios adver-

sos en los lípidos o pruebas de función hepática. Los niveles de testosterona en la sangre deben comprobarse de forma intermitente para asegurar que siguen estando en el rango normal para las mujeres en edad reproductiva (nivel II).

3. Las formulaciones de testosterona aprobadas para el tratamiento de los hombres aumentan el riesgo de una dosificación excesiva al prescribirlas a las mujeres (nivel II).
4. Actualmente no hay ningún papel para el uso de DHEA en el tratamiento de trastornos sexuales femeninos (nivel I).

MODULADORES

Selectivos del receptor estrogénico

Puntos clave

1. Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM) son compuestos que actúan como agonistas de estrógeno en algunos tejidos y como antagonistas de estrógeno en otros. Diferentes SERM proporcionan diferentes acciones específicas de tejido, lo que permite individualización dependiendo de las necesidades médicas de las mujeres posmenopáusicas.
2. Los SERM disponibles en los Estados Unidos y Canadá incluyen tamoxifeno, aprobado para la prevención y tratamiento de cáncer de mama; toremifeno, aprobado para el tratamiento de cáncer de mama; raloxifeno, aprobado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis y la prevención de cáncer de mama, y ospemifeno, aprobado para el tratamiento de la dispareunia debido a la atrofia vaginal posmenopáusica.
3. El primer complejo estrógeno selectivo de tejido (TSEC) es una combinación de estrógenos conjugados con el SERM bazedoxifeno, aprobado para el tratamiento de síntomas vasomotores y la prevención de la osteoporosis en las mujeres con útero. El bazedoxifeno ofrece protección endometrial, por lo que no se necesita un progestágeno.
4. Además de su beneficio conocido para la prevención y tratamiento de cáncer de mama, el tamoxifeno es un agonista de estrógeno en el hueso y reduce la pérdida de hueso en mujeres posmenopáusicas en la columna vertebral y la cadera. Los efectos adversos incluyen un aumento del riesgo de cáncer uterino, eventos tromboembólicos venosos (TEV) y cataratas.
5. El raloxifeno aumenta la densidad mineral ósea y disminuye el riesgo de fracturas vertebrales osteoporóticas, pero no de la cadera o fracturas no vertebrales; también reduce el riesgo de cáncer de mama invasivo en las mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de cáncer de mama, y aumenta el riesgo de TEV pero no aumenta el riesgo de cáncer uterino.
6. El ospemifeno mejora el pH vaginal, el índice de maduración vaginal y la dispareunia debido a la atrofia vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas. No hay ensayos que hayan evaluado los efectos del ospemifeno en la prevención o tratamiento del cáncer de mama o la osteoporosis.

Recomendaciones para la atención clínica

1. La decisión de iniciar o continuar la terapia con un SERM o TSEC debe ser individualizada, basada en las necesidades clínicas de la mujer posmenopáusica, su historia médica, y los riesgos y beneficios conocidos de cada agente (nivel II).
2. Los SERM pueden usarse para prevenir el cáncer de mama (tamoxifeno, raloxifeno), el tratamiento del cáncer de mama (tamoxifeno, toremifeno), prevenir y tratar la osteoporosis (raloxifeno) y tratar la dispareunia moderada o severa debido a la atrofia vaginal (ospemifeno) (nivel I).
3. El bazedoxifeno TSEC combinado con estrógenos conjugados puede ser utilizado en mujeres con útero para tratar síntomas vasomotores moderados a severos y prevenir la osteoporosis (nivel I).
4. Los SERMS no deben usarse en mujeres con alto riesgo de trombosis, ya que aumentan el riesgo de TEV, de manera similar a la terapia de estrógeno oral (nivel I).

Inhibidores de la recaptación de serotonina e inhibidores de serotonina y norepinefrina

Puntos clave

1. Varios inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) disminuyen la frecuencia y severidad de los síntomas vasomotores en mujeres posmenopáusicas.
2. El ISRS, paroxetina, es el primer medicamento no hormonal para ser aprobado por el gobierno para el tratamiento de síntomas vasomotores. La dosis aprobada (paroxetina 7,5 mg) es inferior a las dosis de paroxetina aprobadas para el tratamiento de la depresión.
3. Los ensayos controlados aleatorios, demuestran mayor eficacia para otros ISRS y IRSN que para el placebo, incluyendo venlafaxina y escitalopram, y otras dosis de paroxetina; pero estas formulaciones no son aprobadas actualmente para el tratamiento de los síntomas vasomotores.
4. Algunos ISRS y IRSN inhiben el sistema enzimático del citocromo P450 y pueden hacer menos eficaz al tamoxifeno.

Recomendaciones para la atención clínica

1. Mujeres de mediana edad con síntomas vasomotores molestos pueden considerar el uso de un ISRS o IRSN para el tratamiento de los síntomas vasomotores; 7,5 mg de paroxetina, el único agente no hormonal aprobado por gobierno para esta indicación (nivel I).
2. Las mujeres que usan tamoxifeno para la prevención o el tratamiento de cáncer de mama deben evitar el uso de paroxetina para tratamiento de los síntomas vasomotores (nivel II).
3. El uso de un ISRS o IRSN para el tratamiento de síntomas vasomotores debe ser individualizado, sobre la base del historial médico de la mujer, sus preferencias personales, y la evaluación general de riesgos y beneficios.

AVISO LEGAL: NAMS se ha comprometido a garantizar el equilibrio, la independencia, y la objetividad en todas sus actividades educativas. Todos aquellos involucrados en el desarrollo de recomendaciones para la atención clínica de las mujeres de mediana edad estaban obligados a revelar las relaciones financieras que ellos o su cónyuge/pareja han tenido durante los últimos 12 meses. Se discute un interés comercial de sus productos o servicios.

Las declaraciones se indican entre paréntesis después de cada contribuyente.

Editorial panel

Jan L Shifren, MD, NCMP, Editor-in-Chief, Harvard Medical School, Boston, MA (none); Margery LS Gass, MD, NCMP, Editor, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH (none); Risa Kagan, MD, FACOG, CCD, NCMP, University of California San Francisco, Berkeley, CA (Consultant/Advisory Board: Depomed, Merck, Noven, Novo Nordisk, Pfizer, Shionogi; Grant/Research Support: Therapeutics MD; Speakers Bureau: Noven, Novo Nordisk, Pfizer, Shionogi; Legal Consulting: Actavis, Merck); AndrewMKaunitz, MD, FACOG, NCMP, University of Florida College of Medicine-Jacksonville, Jacksonville, FL (Consultant/Advisory Board: Actavis, Bayer, Merck, Teva; Grant/Research Support: Bayer, Endoceutics, Medical Diagnostic Laboratories, Noven, Teva, Trimel; Royalties/Patents: UpToDate); James H Liu, MD, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH (Consultant/Advisory Board or Honoraria: Nora, Noven, Ferring, University of California San Francisco, Decile Ten, Huntworth Health North America, National Institutes of Health); JoAnn E Manson, MD, DrPH, NCMP, Harvard Medical School, Boston, MA (none); JoAnn V Pinkerton, MD, NCMP, University of Virginia Health Sciences Center, Charlottesville, VA (Consultant/Advisory Board: Pfizer, Shionogi, Noven, Novo Nordisk; Grant/Research Support: Therapeutics, Endoceutics); Peter F Schnatz, DO, FACOG, FACP, NCMP, Reading Hospital, Reading, PA (Board of Directors/Trustees: FaithCare); Cynthia A Stuenkel, MD, NCMP, University of California San Diego, La Jolla, CA (none).