

PROTOCOL: TRACTAMENT DE LA MENOPAUSA SIMPTOMÀTICA

Autors: Dra. Carla Domínguez (Resident), Dra. Misericordia Guinot, Dr. Juan José Espinós

Paraules Clau: Menopausa, Tractament hormonal substitutiu

Data d'elaboració: Juny 2018

Data de la pròxima revisió: Juny 2021

ÍNDEX

1. Objectiu
2. Consideracions generals
3. Definicions
4. Fisiopatologia de la Menopausa
5. Simptomatologia de la Menopausa
6. Diagnòstic
7. Maneig de la Pacient Menopàusica
 - 7.1. Objectius
 - 7.2. Consideracions generals
 - 7.3. Control ossi
 - 7.4. Valoració del risc cardiovascular
 - 7.5. Exploracions complementàries
8. Alternatives terapèutiques
 - 8.1. Mesures higiènic-dietètiques
 - 8.2. Teràpia hormonal substitutiu
 - 8.2.1. Generalitats
 - 8.2.2. Indicacions i Contraindicacions
 - 8.2.3. Vies d'administració
 - 8.2.4. Pautes contínues I Pautes cícliques
 - 8.3. Tractament dels símptomes urogenitals
 - 8.4. Algoritme: adaptar el tractament a cada dona
9. Maneig de la simptomatologia climatèrica en casos especials
 - 9.1. Càncer de mama
 - 9.2. Càncer d'ovari
 - 9.3. Càncer d'endometri
 - 9.4. Càncer Colorectal
 - 9.5. Càncer de pulmó
10. Insuficiència ovàrica prematura
11. Conclusions
12. Referències bibliogràfiques
13. Annexos



1. OBJECTIU

Oferir ajuda als diferents professionals sanitaris per identificar la simptomatologia climatèrica i oferir una guia sobre el tractament més adient per aquestes pacients, per tal de millorar la seva qualitat de vida i facilitar la integració social i familiar durant la menopausa.

2. CONSIDERACIONS GENERALS

Durant els últims anys ha esdevingut un major interès pels temes que afecten a la dona durant el període que envolta la menopausa, i això és degut a dos fenòmens: en primer lloc la major esperança de vida, i en segon lloc, l'interès per millorar la qualitat de vida¹.

Cada dona experimenta la transició a la menopausa d'una forma diferent, en funció de l'edat a la que esdevé, el motiu pel que té lloc (de forma natural o secundària a una cirurgia), l'estat de salut, l'ètnia i la cultura, entre d'altres.

En aquest sentit és important disposar d'un protocol, consensuat entre els diferents professionals implicats en l'activitat del Bloc Ginecològic, que ens permeti oferir la millor atenció a la dona durant aquesta etapa de la seva vida.

Es repassaran les diferents definicions abraçades en aquest període així com la fisiopatologia bàsica que té lloc durant la menopausa, s'oferiran unes pautes diagnòstiques i es proporcionaran opcions terapèutiques i de maneig dels símptomes, en funció de la literatura actual.

3. DEFINICIONS

A continuació presentem les definicions consensuades pel comitè científic de la OMS i la Societat Internacional de Menopausa, acceptades pel *Board de la International Menopause Society* en Octubre de 1999.

- **Menopausa**: cessament permanent de menstruacions que resulta de la pèrdua de l'activitat fol·licular ovàrica. Es reconeix després de 12 mesos consecutius d'amenorrea, sense que existeixi cap altre causa patològica o fisiològica, o amb 6 mesos d'amenorrea, nivells d'estradiol baixos i uns nivells de FSH >40 mUI/ml. L'edat mitjana de menopausa natural ha estat descrita en 51,5 anys en països desenvolupats². En general té lloc entre els 45 i els 55 anys i es coneix com la data de la última regla.
- **Perimenopausa**: inclou el període immediatament anterior a la menopausa (quan comencen les alteracions menstruals, i les manifestacions endocrinològiques, biològiques i clíniques) i fins 12 mesos després de la menopausa.
- **Postmenopausa**: període que té lloc després dels 12 mesos de l'última regla i que finalitza al començament de la senectut.
- **Menopausa Natural**: la que té lloc de forma gradual i progressiva pel procés normal d'envelliment ovàric.
- **Menopausa artificial**: la provocada per la castració quirúrgica o per mecanismes destructors de les cèl·lules germinals com radiacions o quimioteràpia.
- **Insuficiència ovàrica prematura (IOP)**: la que té lloc abans dels 40 anys.
- **Menopausa precoç**: la que té lloc entre els 40 i els 45 anys.



- Menopausa tardana: la que té lloc més enllà dels 55 anys.

4. FISIOPATOLOGIA DE LA MENOPAUSA

La unitat reproductiva de l'ovari és el fol·licle ovàric. Cada fol·licle conté un únic oòcit.

El major nombre d'oòcits els tenim a les 20 sg (6-7 milions). Després es produeix una atrècia progressiva fins el moment del naixement (1-2 milions) i continua disminuint essent a la pubertat de 250.000 oòcits i disminuint dràsticament a partir dels 35-37 anys³.

La pèrdua de fol·licles ovàrics s'associa a una disminució de l'estradiol (E2) i de la producció d'inhibina B per part de les cèl·lules de la granulosa, així com d'hormona antimülleriana (AMH) i aquest fet comporta un augment en la producció de FSH, i como que existeix una baixa reserva de fol·licles, aquests són incapaços de produir una concentració suficient d'estrògens com per produir un pic de LH i per tant, ovular, apareixent cicles anovulatoris i alteracions en la duració dels mateixos.

Alteracions en els nivells de FSH, E2, AMH i Inhibina B poden precedir o coincidir amb el desenvolupament d'irregularitats menstruals o de símptomes.

En funció d'això, classificarem les diferents etapes de la menopausa segons l'establert per *Stages of Reproductive aging Workshop (STRAW)*, més recentment actualitzats en *STRAW+10*^{4,9}, tot i que aquest sistema presenta limitacions, per exemple en dones amb SOPQ, IOP, amb annexectomies, etc.

	FSH	E2	AMH	INH B	Menstruacions	Símptomes
Etapa reproductiva tardana	+/-	+/-	↓	↓	Canvis en duració/quantitat	Intermitents
Perimenopausa	↑	+/-	↓	↓	Cicles curts o anovulatoris	Més freqüents
PostMenopausa	↑	↓	↓	↓	No	Molt més freqüents

5. SIMPTOMATOLOGIA DE LA MENOPAUSIA

Existeix gran variabilitat entre dones pel que fa a la presència de símptomes secundaris als canvis hormonals durant la menopausa. Els símptomes descrits a continuació són secundaris a la deficiència sistèmica d'estrogen. Els més freqüents són:

- Síntomes vasomotors: Fogots, sudoració nocturna
- Psicològics: Simptomatologia depressiva, ansietat/irritabilitat, alteracions del son, pèrdua de memòria, dificultat per concentrar-se, entre d'altres.
- Síntomes generals: cefalea, fatiga, dolor muscular/articular.
- Urogenitals: Coïssor, prurit i sequedat vaginal, disparèunia, pol·laciúria, urgència miccional.
- Cutanis: sequedat i aprimament cutani, pèrdua d'elasticitat i sequedat de mucoses.



Així mateix, el dèficit d'estrògens produeix alteracions en diferents sistemes que afecten la salut de la dona⁹:

- Alteracions metabòliques: Distribució central del greix corporal, resistència a la insulina i augment del risc de DM tipus 2, augment del Colesterol (Total i LDL).
- Alteracions Cardiovasculars: Alteracions de la funció endotelial, hipertensió.
- Alteracions òssies: Pèrdua de massa òssia, augment del risc de fractures.

6. DIAGNÒSTIC

Figura 1.

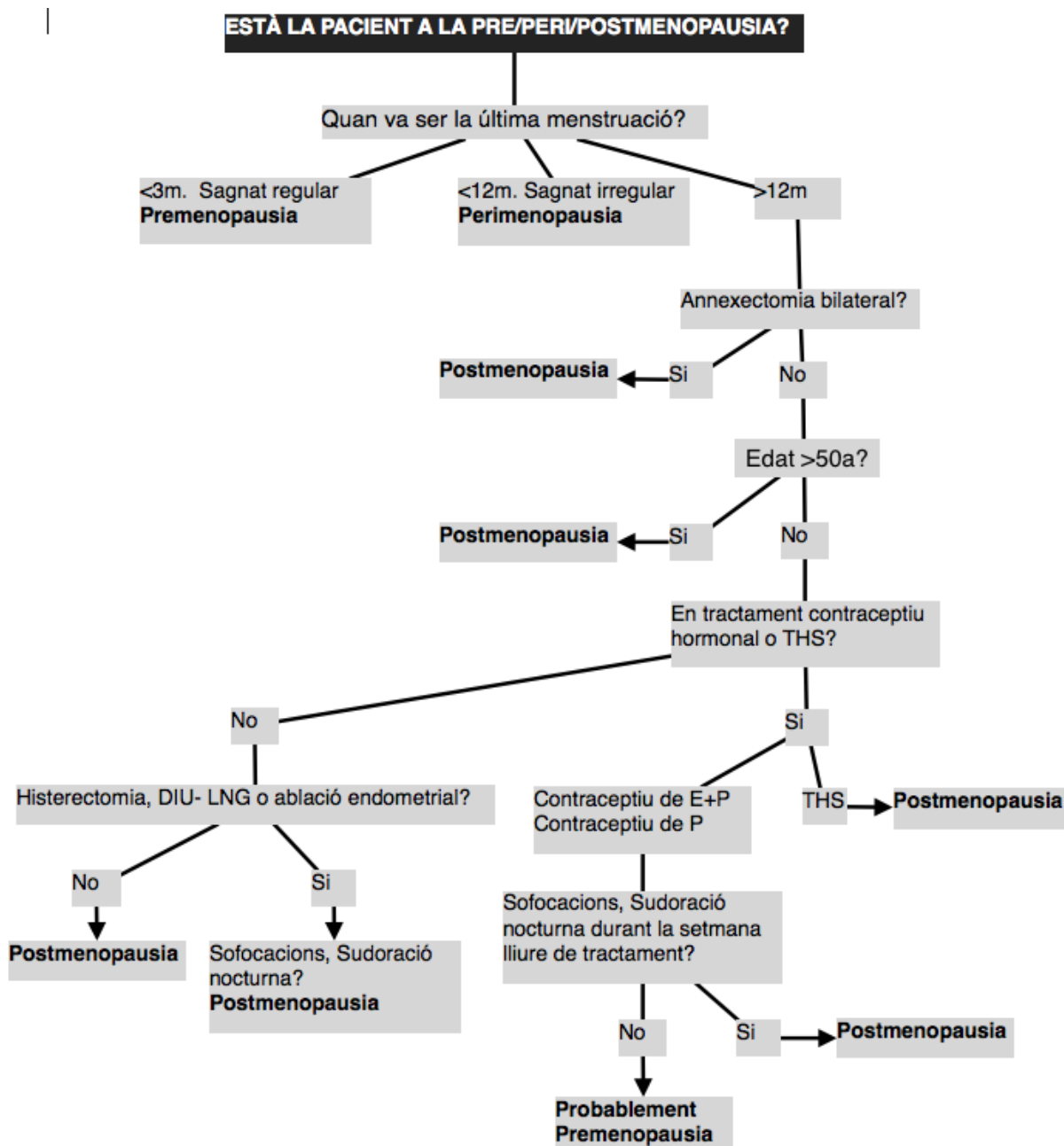


Figura 1. Adaptació al nostre medi de l'article: .Jane FM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. Climacteric. 2014 Oct;17(5):564-79.



- En quins casos la determinació dels nivells hormonals pot ajudar-nos?⁵
 - Dones menors de 50 anys amb 6 mesos d'amenorrea i simptomatologia climatèrica.
 - Dones amb simptomatologia climatèrica dubtosa
 - Antecedent d'histerectomia, ablació endometrial o portadores de DIU- LNG

En cas que la dona segueixi tractament contraceptiu, la determinació hormonal per diagnosticar de menopausa s'ha de realitzar després de suspendre el tractament o durant el període de descans (setmana placebo).

7. MANEIG DE LA DONA MENOPÀUSICA

7.1 Objectius

- Promocionar la salut de les dones en el període perimenopàusic i postmenopàusic.
- Facilitar canvis que comportin una milloria en la qualitat de vida de la dona.
- Millorar la salut de la dona climatèrica, potenciant mesures preventives i de promoció de la salut periòdics.
- Millorar la qualitat de vida, afavorint la integració social i familiar
- Facilitar la informació per poder viure aquesta etapa amb naturalitat.

7.2 Consideracions generals

La importància de millorar l'estil de vida, com realitzar activitat física diària gravitatòria, seguir una dieta mediterrània rica en Calci (1000 mg de Calci al dia i 800 UI de Vitamina D), fomentar l'abandonament de l'hàbit tabàquic, limitar el consum d'alcohol, etc., han de ser recomanats durant la visita.

Totes les dones han de ser valorades en els següents aspectes:

- Risc cardiovascular: Mesura de TA, perfil lipídic, recomanar deixar de fumar, exercici físic, dieta mediterrània.
- Descartar aparició de Diabetis: glucosa en sang, Hemoglobina glicosilada.
- Screening de Càncer: mamografies, PAP segons les guies actuals.

7.3 Control ossi^{6,12}

La prevalença d'osteoporosi en dones majors de 50 anys s'estableix al voltant del 35%, arribant fins a un 52% en dones majors de 70 anys.



Tot i aquesta elevada prevalença, no s'ha demostrat cost-efectiu la realització de densitometries rutinàries. Està indicat realitzar aquesta exploració en dones > 65 anys i en dones < 65 anys amb antecedent o amb risc de fractures òssies com risc de caiguda, ús de glucocorticoides, hipogonadisme, alteracions tiroïdals, IMC < 19. Veure Protocol de "L'abordatge de l'osteoporosi primària postmenopàusica" de l'Àrea Integral de Salut Barcelona Dreta. Referència: <http://www.gencat.cat/salut/botss/html/ca/dir2889/protocol-osteoporosis-dreta2016.pdf>.

A continuació es mostra la classificació densitomètrica en funció de la densitat mineral òssia segons l'OMS:

DEFINICIÓ DENSITOMÈTRICA:

- NORMAL → T-score > -1
- OSTEOPÈNIA → T-score entre -1 i 2,5
- OSTEOPOROSI → T-score ≤ -2,5
- OSTEOPOROSI ESTABLERTA → T-score ≤ -2,5 + fractura per fragilitat
- Altres condicions clíniques no objectes d'aquest protocol

- Densitometria normal: un valor de densitat mineral òssia (DMO) dins d'una desviació estàndard de la referència mitja de dones joves adultes.
- Baixa massa òssia (osteopènia): un valor de DMO menor de -1 DE fins 2,5 DE.
- Osteoporosi: un valor de DMO menor o igual de -2.5 DE.
- Osteoporosi severa: un valor de DMO menor o igual de -2.5 DE amb presència d'una o més fractures per fragilitat.

7.4 Valoració del Risc Cardiovascular ^{18,19}

Durant la menopausa, esdevé un risc augmentat de patir malaltia cardiovascular, per la qual cosa és bàsic establir el risc i oferir mesures preventives i diagnòstiques en cada visita mèdica.

D'acord amb el *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel (NCEP-ATP III)*, s'estableixen uns factors de risc cardiovascular, independents dels valors de LDL Colesterol:

- Factors no modificables

- Edat: dona > 55 anys o menopausa precoç sense tractament hormonal substitutiu.
- Antecedents personals de cardiopatia isquèmica o equivalents (Diabetis Mellitus)
- Antecedents familiars de cardiopatia isquèmica prematura
 - Dones < 65 anys
 - Homes < 55 anys

- Factors modificables

- Consum de tabac
- Hipertensió arterial: TA >140/90 mmHg



- HDL colesterol < 40 mg/dL

Així mateix, NCEP-ATP III proposa la identificació de pacients amb síndrome metabòlica, si es compleixen 3 o més dels següents criteris, i proporcionar el tractament adequat en cada cas o, en cas de dubte, consultar amb un especialista:

- Obesitat abdominal: perímetre abdominal en dones > 88 cm
- Elevació de Triglicèrids \geq 150 mg/dL
- C-HDL en dones < 50 mg/dL
- TA \geq 130/85 mmHg
- Nivells de Glucosa \geq 110 mg/dL

7.5. Exploracions complementàries

Durant el seguiment d'aquestes pacients sol·licitarem una sèrie d'exploracions complementàries:

- Ecografia Ginecològica:
 - Realitzar-la abans d'iniciar tractament
 - Realitzar-la a l'any de l'inici del tractament per avaluar l'efecte de la THS sobre l'endometri
- Mamografia:
 - Sol·licitar-la abans d'iniciar la THS per valorar la densitat mamària i descartar patologia subjacent
 - En dones entre 40-50 a amb THS: anual
 - En dona de > 50 a amb THS:
 - Anual si antecedents familiars de càncer de mama, mames fibroses
 - Bianual si no presenta antecedents ni factors de risc

8. ALTERNATIVES TERAPÈUTIQUES

8.1 Mesures higiènic-dietètiques

- Generar hàbits dietètics saludables: dieta mediterrània, limitar el consum d'alcohol, reduir les calories de la dieta.
- Ingesta diària de 1000 mg Calci/dia i 800 UI de Vitamina D/dia
- Corregir o eliminar hàbits tòxics
- Fomentar l'exercici físic

8.2 Teràpia Hormonal substitutiva (THS)

8.2.1 Generalitats

Després de la publicació de l'estudi WHI al 2002, l'ús de teràpia hormonal ha comportat controvèrsies entre els professionals, fent que s'hagi denegat l'ús de



THS a moltes dones⁷. Posteriorment s'ha revalorat aquest estudi, cosa que ha permès establir unes pautes terapèutiques segures en la dona menopàusica, com el *Global Consensus Statement on Menopausal Hormonal Therapy*, de 2013⁸, *IMS Recommendations*, de 2016¹⁵ i el *NAMS Position Statement*, de 2017²² que estableix les següents recomanacions:

- THS és el tractament més efectiu pels símptomes vasomotors associats a la menopausa a qualsevol edat, i els beneficis superen els riscos en dones menors de 60 anys o amb menys de 10 anys de l'inici de la menopausa.
- THS és apropiada per disminuir el risc de fractures relacionades amb osteoporosi en dones < 60 anys o amb < 10 anys de l'inici de la menopausa (sempre que els altres tractaments per l'osteoporosi estiguin contraindicats), o bé en dones amb símptomes climatèrics i osteoporosi.
- THS amb només estrògens (a dosis estàndards) disminueix el risc de malaltia cardiovascular (MCV) i la mortalitat general en dones menors de 60 anys o amb menys de 10 anys de l'inici de la menopausa, tenint en comte que la indicació és la simptomatologia climatèrica.
- El tractament amb estrògens locals és preferible en cas de sequedat vaginal o dispareunia.
- Les dones que segueixen tractament amb THS haurien de tenir un control anual, on es realitzi exploració física, s'actualitzin els antecedents personals i familiars, es valori la realització de control analític si precisa, es donin recomanacions d'estil de vida i altres estratègies per prevenir malalties cròniques i es valori la necessitat o no de continuar amb THS.
- El risc de malaltia isquèmica cerebrovascular i tromboembolisme venós augmenta amb l'ús de THS oral, tot i que el risc absolut és infreqüent en dones menors de 60 anys i sembla ser menor en teràpia transdèrmica, via que estaria indicada en dones amb risc de trombosi (fumadores, obeses, alteracions hemostàtiques)
- L'augment del risc de càncer de mama en usuàries de THS oral està associat amb l'addició de progestagen sintètic i està relacionat amb la duració de l'ús de THS, tot i que el risc total és baix i decreix en finalitzar el tractament.
- Duració del tractament s'ha d'individualitzar. Els estudis recolzen un ús segur durant 5 anys, en dones sanes que hagin iniciat el THS entre els 50 els 60 anys amb dosis estàndards d'estrògens.
- En dones amb IOP, s'ha d'iniciar el tractament hormonal tan aviat com s'estableixi el diagnòstic i mantenir-lo, almenys, fins l'edat natural de menopausa.

Altres teràpies

- Fitoestrògens (isoflavones, cumestans) tenen una eficàcia molt inferior a la THS.
- IRSS (Fluoxetina, Paroxetina) i IRSSN (venlafaxina, desvenlafaxina). Milloren la inestabilitat vasomotora, ja que mantenen una relació serotonina-norepinefrina òptima en el centre termoregulador de l'hipotàlem. És una alternativa en dones menopàusiques amb antecedent de càncer de mama i presència de sufocacions (les redueix entre un 50-67%), on la THS està contraindicada. La desvenlafaxina no es metabolitza pel CYP450, per la qual cosa produeix menys interaccions medicamentoses que la resta d'antidepressius. 20



- El tractament amb testosterona, en dosi adequada, pot incrementar el desig sexual, però no hi ha evidència dels possibles efectes secundaris. A Espanya no es comercialitza.
- La tibolona en pauta de 1,25 mg/dia ofereix una alternativa a la THS. Millora la clínica vasomotora, l'atròfia genital, disminueix la pèrdua òssia i pot augmentar el desig sexual. La tibolona no s'ha de prescriure de forma concomitant amb altres teràpies hormonals i està contraindicada en dones amb antecedent de càncer de mama. 5
- Recentment, ha aparegut el Tissue-Selective Estrogen Complex (TSEC). Consisteix en una teràpia combinada continua d'estrogen conjugat equí (CEE) 0,45 mg/dia i 20 mg de bazedoxifen. Millora la clínica vasomotora, l'atrofia genital, preserva l'os i no estimula l'endometri.

8.2.2 Indicacions i Contraindicacions de la THS

Indicacions de THS:

- Insuficiència ovàrica prematura
- Dona perimenopàusica i postmenopàusica amb simptomatologia climatèrica
- Dones amb simptomatologia urogenital (si el tractament local no és suficient)
- Dones amb fallada ovàrica temporal en edats primerenques
- Dones joves candidates a reduir el risc de fractura osteoporòtica a curt termini (valorar risc-benefici)
- Dones menopàusiques amb osteoporosi, quan els altres tractaments estiguin contraindicats

Cal establir el risc individual en cada dona, però en termes generals, estar indicat iniciar THS en dones de més de 50 anys i menors de 60 anys, durant els 5 anys següents a l'inici de la menopausa (si s'utilitzen dosis estàndards) o fins a 10 anys si s'utilitzen dosis baixes.

S'utilitzarà estrògens sistèmics en règim aïllat en dones histerectomitzades, mentre que en dones amb úter és obligatòria l'associació a un gestagen per protegir l'endometri, excepte en dones amb endometriosi i adenocarcinoma d'endometri estadi I, on és obligatori associar estrògens i gestàgens, independentment de l'absència d'úter, per prevenir focus de reactivació.

S'ha d'utilitzar la dosi més baixa possible i durant el menor temps necessari per assolir els objectius terapèutics.

No estaria indicat l'ús de la THS

- Dones sense simptomatologia vasomotora
- Dones sense risc d'osteoporosi
- Prevenció primària de malalties cròniques com la MCV o demència
- Prevenció secundària de MCV

Contraindicacions de la THS

- Antecedent personal de carcinoma de mama
- Antecedent personal de carcinoma d'endometri (excepte en estadi I i grau I)
- Antecedent personal o episodi actual de tromboembolisme venós (TVP o TEP)



- Malaltia coronària recent o activa
- Malaltia hepàtica activa
- Falta de consentiment de la pacient.

8.2.3 Vies d'administració de la THS ¹⁰

La Teràpia hormonal en la dona menopàusica té diferents formulacions.

En funció de la clínica predominant de la pacient, i de les característiques i factors de risc de la mateixa, escollirem una via d'administració o una altre.

L'estrogen es pot administrar via oral o via percutània (gel, pegat, esprai).

Via oral té diferents formulacions: estrogen equí conjugat, estradiol micronitzat o valerat d'estradiol. S'ha d'intentar utilitzar la dosi mínima possible.

	Alta	Estàndard	Baja	Ultra Baja
Estrògens equins conjugats (mg)	1,25/0,9	0,625	0,3/0,45	..
17B Estradiol micronitzat (mg)	4	2	1	0,5
Valerat d'Estradiol (mg)	..	2	1	..
17B Estradiol Transdèrmic (ug)	100	50	25	..

Taula 1. Dosis d'estrògens.

Amb la via percutània s'evita el primer pas hepàtic i no s'eleva el risc de trombosi venosa.

Els progestàgens poden ser de progesterona micronitzada o sintètica. És preferible la primera, per un millor perfil de seguretat. La via d'administració pot ser oral, vaginal, DIU-LNG.

S'ha d'ajustar la dosi de Progesterona segons la dosi d'estrògens i la pauta d'administració.

- Progesterona natural micronitzada (per pauta cíclica):
 - 100 mg/dia vaginal
 - 200 mg/dia oral
- Derivats de la Progesterona
 - A. Medroxiprogesterona: 5 mg/dia
 - Dihidrogesterona: 10 mg/dia
 - A. Ciproterona: 1 mg/dia

Els gestàgens ofereixen protecció endometrial i disminueixen els riscos sistèmics.

Com efectes secundaris més freqüents trobem la retenció de líquids, efectes androgènics i alteracions del estat anímic.



Per aquesta raó han aparegut nous gestàgens (dienogest, drospèriona i acetat de nomegestrol) amb variacions de l'efecte antiandrogènic i de l'efecte glucocorticoide, però que mantenen en comú l'acció progestàgena i antiestrogènica.¹¹

8.2.4 Pautes cícliques vs. Pautes contínues

- Utilitzarem una pauta combinada contínua amb E+P en casos de dones menopàusiques (>12m sense menstruacions) amb úter.
- Utilitzarem una pauta combinada contínua amb només E en casos de dones menopàusiques sense úter, excepte si presenten antecedent d'endometriosis o càncer d'endometri estadi I on s'afegirà un gestagen.
- Utilitzarem una pauta combinada cíclica amb Estrògens i afegirem P els últims 12 dies del cicle en casos de dones perimenopàusiques (< 12 m sense menstruacions) en que vulguem mantenir menstruacions.

DONES SENSE ÚTER
Pauta Estrogènica contínua
(si no contraindicacions)

Estrogens pauta contínua

DONES AMB ÚTER
Volem sagnats regulars
(si no contraindicacions)

Estrogens (30 dies)

Progestagens (dia
15 al 30)

DONES AMB ÚTER
No volem sagnats
(si no contraindicacions)

Estrogens (30 dies)

Progestagens (30 dies)

8.3 Tractament de símptomes urogenitals

Iniciar un tractament local urogenital està indicat quan la pacient presenta disparèunia, sequedat vaginal o ITU de repetició sense altre causa justificable. Es poden utilitzar de forma indefinida, i són molt eficaços en el tractament de l'atròfia vaginal.

Contenen estrògens, i no cal associar un gestagen.

Estan contraindicats en dones amb antecedents de càncers hormonodependents, en especial en dones amb antecedent de càncer de mama que segueixen tractament amb els inhibidors de l'aromatasa.

- Tractament local no hormonal: cremes hidratants vaginals riques en àcid hialurònic.

- Tractament local hormonal:

- Estriol òvuls: 0'5-1mg
 - 1/dia x 1-4 setmanes
 - 1 cada/2-3 dies
- Òvuls de 17 β - Estradiol de 10pg
 - 1/dia x 2 setmanes
 - 1-2/ setmana
- Crema de Promestriè 10 mg/g
 - 1/dia x 2 setmanes
 - 1 cada/2-3 dies
- Crema d'Estriol 0,005%



- 1/dia x 2 setmanes
- 1 cada/2-3 dies
- Anell d'Hemihidrat d'Estradiol 7,5 mg/24 h. Alliberació contínua (dura 90 dies)

8.4 Algorisme: adaptar el tractament a cada dona:

- Dona perimenopàusica: els objectius seran controlar el cicle i la quantitat de sagnat, oferir contracepció, millorar la simptomatologia climatèrica si està present i mantenir la massa òssia. Tenim diferents opcions:
 - Anticonceptius combinats E+P: intentar utilitzar la mínima dosi possible d'estrògens. Poden ser escollides diferents vies d'administració: ACO, Estrogen oral/ transdèrmic + DIU-LNG. En cas dels ACO, es pot plantejar eliminar la setmana de placebo en cas de que durant aquests dies existeixi una reaparició de símptomes vasomotors.
 - Píndola de Progesterona: proporciona milloria de la clínica vasomotora, de la hiperplàsia endometrial i del control del sagnat, però presenta efectes secundaris com mastàlgia, boca seca, augment del pes corporal, entre d'altres.
 - THS en pauta cíclica: pauta d'E continu i P durant els 12 últims dies de cicle.
- Dona postmenopàusica: l'objectiu principal és disminuir la simptomatologia climatèrica, millorar la qualitat de vida. Mantenir la massa òssia i disminuir el risc cardiovascular (Figura.2)
 - En dones amb úter, és necessari utilitzar estrògens associats a gestàgens. En dones histerectomitzades, pot utilitzar-se pauta única amb estrògens (excepte els casos prèviament descrits).
 - Pauta combinada continua de E+P: Resulta en la desaparició de sagnat menstrual a partir del primer any de tractament en el 90% de les dones, degut a l'atrofia endometrial que produeix, és per aquest motiu que és preferible administrar aquesta pauta quan hagi passat un any des de l'última regla normal.

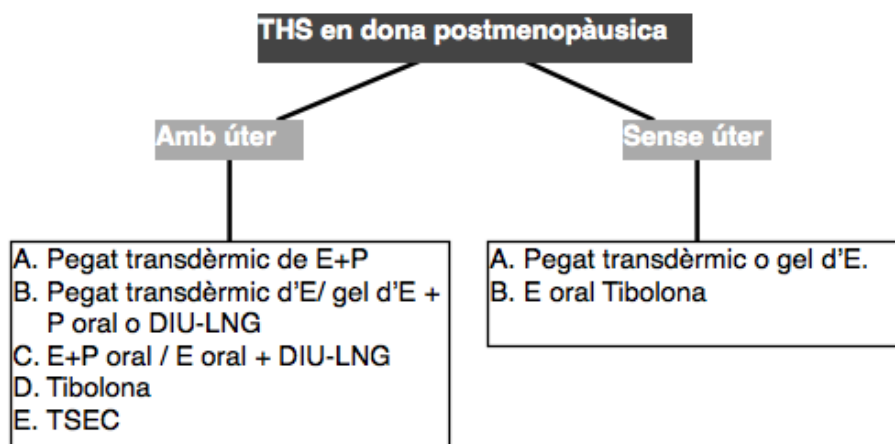


Figura 2. Elecció de tractament segons la presència o no d'úter.

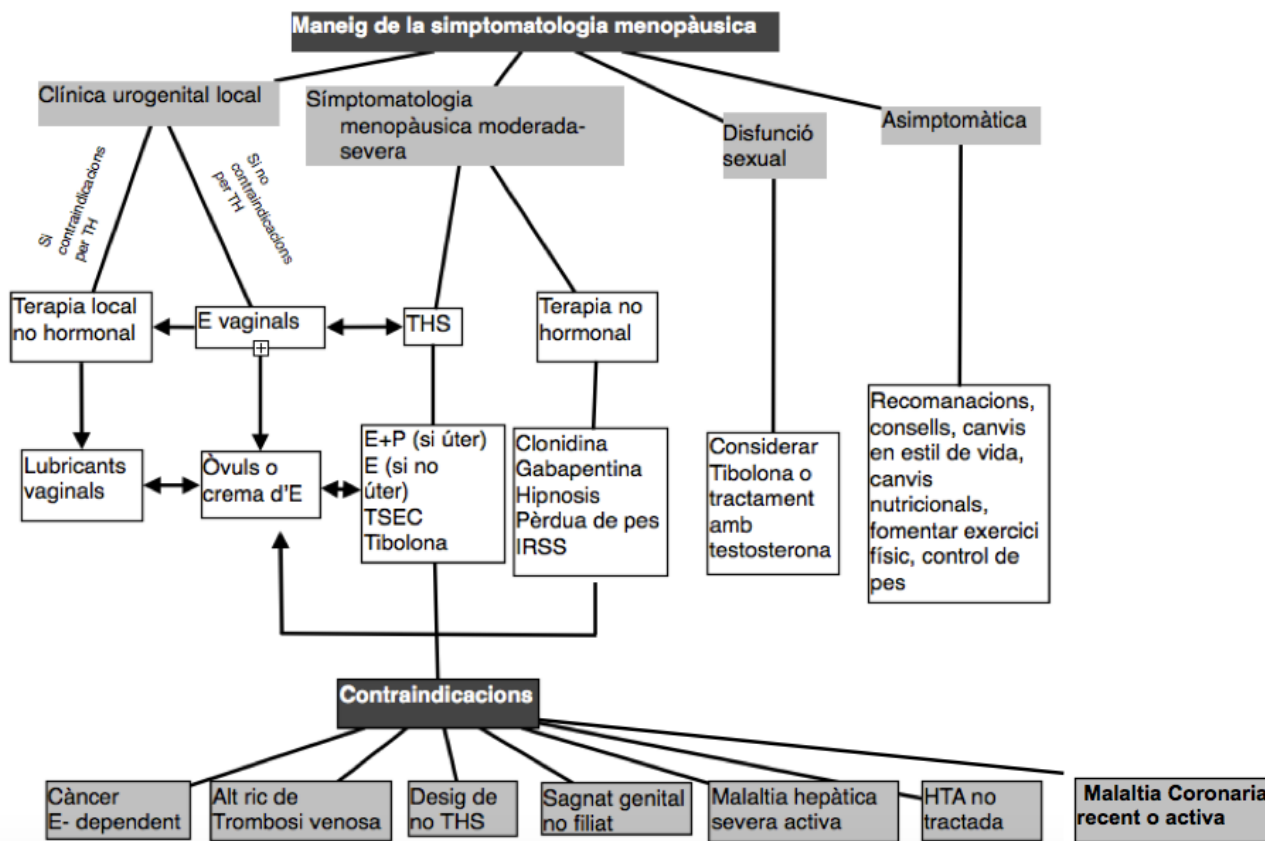


Figura 3. Algorisme terapèutic en la simptomatologia menopàusica. Reproduïda de l'article: Jane FM, Davis SR. A practitioner's toolkit for managing the menopause. Climacteric. 2014 Oct;17(5):564-79.

9. MANEIG DE LA SIMPTOMATOLOGIA CLIMATÈRICA EN CASOS ESPECIALS

9.1 Càncer de Mama:

No estan clars els mecanismes (genòmics o no genòmics) pels quals s'activa el possible risc augmentat observat de càncer de mama. Es necessiten més estudis per revelar si hi ha un risc independent dins dels diferents gestàgens i la seva relació amb les dosis, la durada del tractament i la via d'administració.¹³

Es creu que el risc es relaciona amb el gestagen i amb el seu temps d'ús (després de 3-5 anys d'ús continu augmenta lleument el risc de càncer de mama en dones que inicien el tractament a partir dels 50a). La teràpia amb estrògens sols a dosis estàndards no augmenta el risc de càncer de mama si s'utilitza durant un màxim de 5-7 anys.^{8,16}

Es creu que el risc és major amb gestàgens sintètics que amb progesterona micronitzada.



La THS durant 5 anys o menys (a dosis estàndard d'estrògens) reflexa les accions hormonals sobre lesions mamàries preexistents, tumors ocults no diagnosticats. Només un 6% dels tumors es creu que són de novo¹⁶

Globalment el risc és baix: en dones joves en tractament amb E+ P el risc de càncer de mama és de 1/1000 dones/any de tractament i es creu que el risc és similar a l'observat amb el canvi en l'estil de vida: obesitat, consum d'alcohol o sedentarisme.¹⁵

Després de finalitzar la THS el risc descendeix.

No està indicat l'ús de THS ni de Tibolona en dones amb antecedents personals de càncer de mama.

9.2 Càncer d'ovari

La relació entre THS i càncer d'ovari és controvertit. Hi han estudis que mostren que la THS augmenta el risc de tumors serosos, de la granulosa i endometrioides, i disminueix el risc dels tumors de cèl·lules clares i mucinosos. Com a concepte general, s'estableix que la THS està contraindicada en pacients amb antecedent de càncer d'ovari de tipus serós, de la granulosa o endometrioide, i en casos de dubte, determinar la presència de receptors d'E+P en la peça AP.^{10,15}

5 anys d'ús de THS = 1 cas addicional / 1000 usuàries

1 mort addicional / 1700 usuàries

10 anys d'ús de THS = 1 cas addicional / 600 usuàries

1 mort addicional / 800 usuàries

9.3 Càncer d'endometri

Existeix molta heterogeneïtat en l'etiologia del càncer d'endometri, però el principal factor de risc pel càncer endometri és la obesitat (IMC > 25: ↑ risc x 3-5 vegades)¹⁰.

- La THS amb estrògens sols augmenta el risc (dosi/duració-depenent).^{15,17}
- THS amb Estrògens + gestàgens: l'addició de progestàgens, disminueix el risc, quan s'administra en forma de pauta continua (RR = 0,78), així com quan s'utilitzen DIU de LNG (RR 0,39). Quan s'administren en forma de pauta cíclica, existeix una disminució del risc, menor que si la pauta és continua.¹⁷
- No hi ha diferències entre les diferents PG
- La nova pauta de CEE amb SERM (Bazedoxifè) és una alternativa a l'ús de Progesterona i no ha demostrat tenir efectes sobre l'endometri.¹⁵
- Els estudis mostren resultats controvertits en la teràpia amb Tibolona.¹⁷

9.4 Càncer de cèrvix¹⁵

- El rol dels estrògens en la patogènesi del càncer de cèrvix és molt inferior comparat amb el que ofereix la infecció pel VPH.
- Hi ha múltiples estudis que busquen relació entre THS i càncer de cèrvix. No hi ha evidència clara d'increment de risc.
- En casos d'adenocarcinoma de cèrvix, la THS sí que està contraindicada.



9.5 Càncer Colorectal (CCR) ¹⁵

- No existeix augment de risc en usuàries de THS.
- Es creu que els estrògens confereixen protecció a alguns càncers colorectals: una elevada expressió de receptors d'estrògens en un CCR s'associa a un estadi tumoral més baix i a un millor pronòstic
- La THS no està indicada com a prevenció del CCR.

9.6 Càncer de pulmó

- El principal Factor de risc és el tabaquisme i l'edat.
- No s'han demostrat diferències entre THS amb E sols o amb E+P i Risc Càncer de pulmó.
- Alguns càncers de pulmó presenten receptors d'estrògens: Si dubtem abans d'iniciar THS, podem determinar la presència de receptors d'E+P en la peça AP.

10. INSUFICIÈNCIA OVÀRICA PREMATURA (IOP) 21

La IOP es defineix com una disfunció ovàrica. Es caracteritza per amenorrea, hipoestrogenisme i nivells elevats de gonadotropines abans dels 40 anys. El grau d'insuficiència ovàrica pot ser variable i en alguns casos pot ser reversible (20%) obtenint un 5-10% de gestacions espontànies.

És una entitat d'etiologia variada, la seva etiopatogènia no és ben coneguda i afecta aproximadament un 1% de les dones, tot i que la incidència està augmentant degut a les causes iatrogèniques (tractament oncològic en pacients amb càncer). La simptomatologia és igual que la de la menopausa, incloent amenorrea, símptomes vasomotors, i sequedat vaginal.

La clínica és més severa en les pacients més joves i quan la presentació és aguda (p.e. després d'una ooforectomia bilateral). És un factor de risc independent per MCV.

Diagnòstic

Sempre que sospitem d'una IOP, hem de sol·licitar una analítica hormonal on evidenciarem:

- Hipoestrogenisme.
- Gonadotropines elevades: FSH >40 IU/L en dues determinacions separades per un mes de diferència.
- És recomanable realitzar un estudi de la reserva ovàrica mitjançant ecografia transvaginal i determinació de la Hormona Antimülleriana (AMH).

Per tal de poder diagnosticar una possible etiologia sol·licitarem:

- Cariotip.
- Determinació d'anticossos: ANA, Ac. Anti múscul llis, Ac. Anti cel·lules parietals, Ac. antimitocondrials, Ac. anticardiolipina, Ac. anticoagulant lúpic, Ac. antibeta 2-microglobulina.
- Descartar una síndrome X Fràgil.



Tractament

Cal oferir suport psicològic a la pacient. L'objectiu del tractament variarà en funció de si la pacient té o no desig genèsic:

- Amb desig genèsic: adopció / TRA amb donació d'òocits + THS
- Sense desig genèsic: THS + mètode contraceptiu

Es recomana utilitzar THS almenys fins l'edat natural de menopausa (51 anys).

Totes les pacients han de seguir una dieta rica en calci (1000 mg/dia) i 800 UI/dia de Vitamina D i s'ha de recomanar la realització d'activitat física.

És important també tractar i prevenir altres símptomes i patologies derivades de l'hipoestrogenisme (sequedat vaginal, pèrdua del desig sexual i osteoporosi, entre d'altres).

11. CONCLUSIONS

- La THS (a dosis estàndards), TSEC i Tibolona és el tractament més efectiu pels símptomes vasomotors i urogenitals i mantenir la massa òssia a qualsevol edat, però els beneficis superen als riscos si s'inicia en dones <60 anys o durant els 10 primers anys de menopausa.
- Iniciar la THS en dones sanes a partir dels 50 anys i abans dels 60 anys i mantenir-lo amb la menor dosi eficaç durant un període ≤ 5 anys **ÉS UNA PRÀCTICA SEGURA**
- La THS (a dosis estàndards) en dones menopàusiques sanes de 50 a 59 anys no augmenta el risc de malaltia coronària encara que no es recomana com a mesura de prevenció.
- La THS (a dosis estàndards) evita las fractures osteoporòtiques de les dones amb i sense osteoporosi.
- La via transdèrmica a dosis baixes s'associa a menor risc d'efectes adversos.
- En dones amb úter sempre cal associar un gestagen, excepte si la pacient és portadora de DIU-LNG o si s'utilitza teràpia combinada d'Estrogen equí conjugat i Bazedoxifè, on no és necessari associar un gestagen.
- La THS no està indicada en les dones amb antecedents personals de càncer hormonodependent.
- El risc de càncer de mama en dones majors de 50a associat a l'ús de THS és controvertit. La incidència és baixa i el risc desapareix progressivament després de finalitzar el tractament.
- El risc augmentat de càncer de mama està associat a l'addició de Progesterona a la teràpia amb estrògens i la duració de la mateixa. El risc sembla ser menor amb progesterona micronitzada que amb la sintètica.
- Les dones amb IOP o menopausa precoç són les candidates ideals per la THS, i s'ha de continuar el tractament fins l'edat natural de la menopausa (els 51 anys).
- És important recomanar a totes les pacients una dieta mediterrània, rica en Calci (1000 mg/dia), aportar Vitamina D (800 UI/dia) i fomentar la realització d'activitat física diària.



12. **BIBLIOGRAFIA**

1. Calaf J, Guinot M y Roca B. En Climaterio y Menopausia. *Endocrinología de la mujer perimenopausica y del periodo postmenopausico*. Dr. Santiago Palacios Gil-Antuñano, 1992. Grefol, S.A. Madrid. Pág.: 16-29.
2. Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. *Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN*. Am J Epidemiol. 2013;178:70-83.
3. Johnson J, Tough S. *Delayed Child-Bearing*. J Obstet Gynaecol Can. 2012;34(1):80-93.
4. Harlow S, Gass M, Hall JE, et al. *Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging*. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:1159-68.
5. Jane FM, Davis SR. *A Practitioner's Toolkit for Managing the Menopause, Climacteric*. 2014;17(5):564-79.
6. Menoguía para la Osteoporosis (AEEM, juny 2012).
7. James V. Lacey Jr. Review *The WHI ten year's later: an epidemiologist's view*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;142:12-5.
8. De Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, et al. *Global Consensus Statement on menopausal hormone therapy*. Climacteric. 2013; 16: 203-4.
9. Hale GE, Robertson DM, Burger HG. Review: *The perimenopausal woman: Endocrinology and management*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;142:121-31.
10. Panay N, et al. *The 2013 British Menopause Society & Women's Health Concern recommendations on hormone replacement therapy*. Menopause International online. 2013. DOI: 10.1177/1754045313489645.
11. Hapgood JP, et al. *Potency of progestogens used in hormonal therapy: Toward understanding differential actions*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;142:39-47.
12. Protocol *Abordatge de l'osteoporosi primària postmenopàusica* (2016). Àrea Integral de Salut Barcelona Dreta.
13. James V. Lacey Jr, et al. *The WHI ten year's later: an epidemiologist's view*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;142:12-15.
14. Hasson RM, Briggs A, Carothers AM, Davids JS, Wang J, Javid SH, et al. *Estrogen receptor α or β loss in the colon of Min/+ mice promotes crypt expansion and impairs TGF β and HNF3 β signaling*. Carcinogenesis vol.35 no.1 pp.96-102, 2014.
15. Baber RJ. *IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy*. Climacteric. 2016;19(2):109-50.
16. Santen RJ. *Menopausal hormone therapy and breast cancer*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;142:52-61.
17. Louise A. Brinton, Ashley S. Felix. *Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer*. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;142:83-9.
18. ATP III Guidelines At-A-Glance Quick Desk Reference. National institutes of Health. 2001.
19. Stefanska A, Bergmann K, Sypniewska G. *Metabolic Syndrome and Menopause: Pathology Clinical and Diagnostic Significance*. Adv in Clin Chem. 2015;72:1-75.



20. Lilue M, Palacios S. *Tratamiento no-hormonal de los síntomas vasomotores durante la menopausia: papel de la desvenlafaxina*. Ginecol Obstet Mex. 2009;77(10):475-81.
21. Mendoza N, Juliá MD, Galliano D, Coronado P, Díaz B, Fontes J, et al. *Spanish consensus on premature menopause*. Maturitas. 2015;80:220-5.
22. *The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society*. Menopause. 2017 Jul; 24(7):728-53.
23. Guinot M, Alcovero L, Perello J, Espinós JJ, Calaf J. *Review of premature ovarian failure*. En el libro Menopause State of the art. Edizioni Internazionali. 2011. pag: 333-5. ISBN:978-88-7141-924-4.



13. ANNEXOS

13.1 Noms comercials Pauta Combinada Continua

Dosis Estàndard	Dosis Baixa
BOLTIN (Tibolona 1 compr/d)	ACTIVELLE (Estradiol 1 mg + Acetato de Noretisterona 0,5 mg)
CLIMODIEN (2 mg Valerat Estradiol + 2 mg Dienogest)	ANGELIQ (1 mg Estradiol Hemihidrato + 2 mg Drospirenona)
	Dosis Ultrabaja
	EVIANA (0,5 mg de BEstradiol + 0,1 mg Acetato Noretisterona)

13.2 Noms comercials Pauta Combinada Cíclica

Dosis Estàndard	Dosis Baixa
PROGYLUTON 21d (Valerat Estradiol 2 mg/d + Norgestrel 0,5 mg)	DUOFEMME 28d (16 compr de 1 mg Estradiol + 12 compr con 1mg Estradiol + 1mg A. Norestisterona)
PERIFEM 21d (Valerat Estradiol 11 compr + 10 compr Valerat Estradiol amb Acetat de MDP)	
CLIMEM 21d (2 mg Valerat Estradiol 11 compr + 10 compr de Valerat Estradiol amb 1 mg d'acetat de Ciproterona)	
NUVELLE 28d (2 mg/d Valerat Estradiol + 75 mg Levonorgestrel del dia 17 a 28)	
TRYSEQUENS 28d (12 compr de 2 mg de 17B Estradiol micronitzat, 10 compr de 2 mg de 17B Estradiol amb 1 mg d'acetat de Nortisterona i 6compr de 1 mg de 17B Estradiol) 28d	

13.3 Noms comercials Estrògens locals vaginals

- Estriol òvuls: 0,5-1 mg **OVESTIN**
- Òvuls de 17 β - Estradiol de 10 pg **VAGIFEM**
- Crema de Promestriè 10 mg/g **COLPOTROFIN**
- Crema d'Estriol 0,005% **BLISSEL/ GELISTROL**
- Anell d'Hemihidrat d'Estradiol 7,5 mg /24 h **ESTRING**

Data d'entrada del protocol al PQA:


ID: 6007

Títol: TRACTAMENT DE LA MENOPAUSA SIMPTOMÀTICA

Paraules clau: Menopausa, Ginecologia

Versió núm.: 1 Elaboració Adaptació Actualització **Data:** 07/06/18

COMISSIÓ / COMITÈ / GRUP DE TREBALL (si s'escau):

Autors (marcar el coordinador)	Serveis / Àrea	Signatures del Director del Servei / Unitat
Dra. Misericordia Guinot (coordinador) Dra. Carla Domínguez	Ginecologia i Obstetria	 DRA. ELISA LLURBA

Àmbit d'aplicació del Protocol/GPC:

Ambulatori Hospitalització Laboratori Rehabilitació
 Urgències Quirúrgic Diagnòstic per la Imatge

El protocol/guia conté fàrmacs que afecten a pacients ingressats o de dispensació ambulatoria hospitalària? Sí No

Si la resposta és afirmativa, data de revisió pel Servei de Farmàcia: ____ / ____ / ____

Institucionalitzat amb data: 05 / 07 / 2018