



MMXXVI

Análisis crítico del levantamiento del etiquetado de restricciones en THM



Dr. Sergio Brantes Glavic

Profesor Agregado Universidad de Chile – Campus Oriente

Presidente de SOCHEG, Expresidente de SOCHICLIM y FLEG

Experto en Climaterio FLASCYM

Exasesor del Programa de Salud de la Mujer MINSAL



Esta crónica pretende mostrar la relevancia del levantamiento del etiquetado de riesgos asociados a las terapias hormonales de la menopausia, por la FDA.

Difundir que fue un proceso de análisis consensuado.



CAMBIO DE ETIQUETADO FDA: RETIRO DE ADVERTENCIAS DE “RECUADRO NEGRO”

Proceso completo: 94 días desde el inicio de la revisión hasta la emisión oficial

 **DURACIÓN TOTAL: 94 DÍAS**

10 DE NOVIEMBRE DE 2025



1. INICIO DE REVISIÓN

El secretario de Salud y Servicios Humanos, **Robert F. Kennedy Jr.**, y la FDA anuncian la iniciativa para retirar las advertencias de “recuadro negro” sobre los riesgos de **enfermedades cardiovasculares, cáncer de mama y demencia.**



94 DÍAS

10 DE NOVIEMBRE DE 2025
AL 11 DE FEBRERO DE 2026



2. DELIBERACIÓN Y ACCIÓN

Durante los meses siguientes, **la agencia revisó la literatura científica** y solicitó a **29 compañías** y **las farmacéuticas** que presentaran sus propuestas de cambio.



DÍA 94

12 DE FEBRERO DE 2026



3. EMISIÓN OFICIAL

La FDA aprueba oficialmente el primer lote de **6 productos** con las nuevas etiquetas sin estas severas advertencias.



Este cambio refleja la revisión de la evidencia científica más actualizada y el compromiso de la FDA con decisiones regulatorias basadas en datos y en beneficio de la salud pública.

ADVERTENCIAS RETIRADAS



Enfermedades
cardiovasculares



Cáncer
de mama



Demencia

Por 22 años se habían mantenido advertencias sobre el riesgo de cáncer de mama, riesgos cardio vasculares y de demencia, que podrían aparecer por uso de las terapias hormonales para mujeres en climaterio.

En respuesta a la presión de expertos que demandaban la aplicación de la evidencia acumulada, eliminando sesgos de interpretación, el Secretario de Salud de los Estado Unidos convocó a expertos, Sociedades Científicas, agrupaciones de pacientes y a 29 compañías farmacéuticas para que presentaran sus sugerencias de cambios. El resultado conseguido a los 94 días concuerda con nuestro discurso que sostuvo el análisis crítico objetivo de riesgos y beneficios de las terapias, con evidencia sólida desde 2004. En noviembre de 2025, por fin se aprueban nuevas etiquetas ajustadas a la evidencia actual.



CRONOLOGÍA DEL LEVANTAMIENTO DEL ETIQUETADO DE HORMONAS (COMITÉ KENNEDY) - DETALLES Y JUSTIFICACIÓN



**JULIO 2025: REUNIÓN DEL
PANEL DE EXPERTOS**



**AGO-OCT 2025:
REVISIÓN ACELERADA**



**10 NOV 2025:
ANUNCIO OFICIAL
(RFK JR. Y FDA)**



**NOV 2025-FEB 2026:
IMPLEMENTACIÓN
Y ADAPTACIÓN**



ANÁLISIS DE ARGUMENTOS CIENTÍFICOS DE LA FDA

REANÁLISIS DE DATOS DEL WHI (WOMEN'S HEALTH INITIATIVE)



- Distinción entre riesgos iniciales (22 años atrás) y subgrupos de bajo riesgo.
- Evaluación diferenciada por edad (50-59 años vs. >60).
- Riesgo absoluto de cáncer de mama menor que el percibido inicialmente.

BENEFICIOS CLÍNICOS DEMOSTRADOS

- Prevención robusta de fracturas óseas por osteoporosis.
- Efectos cardiovasculares neutros o beneficiosos en la cohorte de intervención temprana.



REVISIÓN DE LITERATURA ACUMULADA

- Meta-análisis recientes de 22 años de estudios confirman perfiles de seguridad revisados.



LOS 6 FÁRMACOS PIONEROS CON NUEVO ETIQUETADO



ESTRADERM GEL
Formulación Transdérmica
de Estradiol. Primer gel con
etiqueta simplificada.



PREMARIN TABLETAS
Estrógenos Conjugados
Equinos. Actualización
para todas las dosis.



EVAMIST SPRAY
Spray de Estradiol.
Revisión de riesgos de
cáncer y demencia.



FEMRING ANILLO
Anillo Vaginal de Acetato
de Estradiol. Eliminación
de la caja negra.



DIVIGEL
Sachet de Gel de
Estradiol. Nuevas
instrucciones de uso.



ANGELIQ TABLETAS
Combinación de
Estradiol/Drospirenona.
Etiqueta racionalizada.

**TIEMPO TOTAL
DEL PROCESO
FORMAL:
~4 MESES**

*(Julio 2025 - Noviembre 2025)



JUSTIFICACIÓN GENERAL Y RESUMEN: La FDA, tras una revisión científica exhaustiva de datos actualizados, concluyó que la advertencia 'Black Box' preexistente no reflejaba adecuadamente el perfil de riesgo-beneficio para la mayoría de las mujeres que inician la terapia de forma temprana. Se evitaron comités burocráticos largos y costosos para una implementación eficiente.

El fundamento de fondo fue el **reanálisis del estudio WHI**, que en realidad demostraba beneficios objetivos en riesgos cardiovasculares en inicios antes de los 60 años.

Hemos sostenido por años que al **agrupar resultados por decenios produce dilución estadística**. Es muy posible que la verdadera ventana de oportunidad no sea realmente hasta los 60 años, sino tal vez hasta los 65. Para evitar el sesgo al incluir mujeres mayores, proponemos que toda estadística se agrupe como máximo en quinquenios.

El beneficio del levantamiento de restricciones aplicó primero a estrógenos transdérmicos, al anillo de estradiol acetato intravaginal, que no se comercializa en Chile, a los estrógenos conjugados de equino, que en realidad demostraron los beneficios en mujeres sin útero con evidencia experimental de clase A. También la combinación de estradiol valerato oral con drospirenona y el estradiol en spray.



REVISIÓN CIENTÍFICA: ERRORES CLAVE EN LA EVIDENCIA (WHI)

1. SESGO DE EDAD Y GENERALIZACIÓN



ERROR: Generalizar riesgos de una población envejecida (promedio 63 años) a mujeres jóvenes sanas al inicio de la menopausia.

Población incorrecta para la indicación

2. CONFUSIÓN DE RIESGO RELATIVO vs. ABSOLUTO



ERROR: Alarmar con "aumento del 26%" (Riesgo Relativo), cuando el incremento real era de <1 caso extra por 1000 mujeres/año (Riesgo Absoluto).

Comunicación engañosa de estadísticas.

3. IGNORAR EL EFECTO PROTECTOR DEL ESTRÓGENO SOLO



ERROR: Agrupar todas las terapias. Los datos mostraron que los estrógenos solos **DISMINUYERON** un 23% el riesgo de cáncer de mama.

Ocultación de beneficios críticos

4. HOMOGENEIZAR VÍAS DE ADMINISTRACIÓN



ERROR: Asumir igual riesgo para píldoras y parches/geles. Transdérmicos evitan el paso hepático, **NO** elevan el riesgo de trombosis.

Falta de distinción clínica

LEVANTAMIENTO DE ADVERTENCIAS BASADO EN ESTE REANÁLISIS

Se acogió la crítica de generalizar riesgos de mujeres mayores, agregándolos impropiamente a mujeres menores.

Se criticó el efecto en el público a utilizar mensajes de riesgos relativos en vez de riesgos absolutos, ocultando el beneficio neto de 7 casos menos de cáncer de mama cada 10.000 mujeres año, comparadas con placebo y sostenido por más de 20 años de seguimiento.

Se demostró inadecuado agrupar terapias, con distintas propiedades que produjo confusión al agregar algunos riesgos propios del paso hepático de los estrógenos orales a las formas transdérmicas de administración.



Inclusión de beneficios en el etiquetado: Al retirar el "recuadro negro", la FDA no solo borró advertencias, sino que comenzó a autorizar que los nuevos insertos de los fármacos mencionen explícitamente que la TRH iniciada en la ventana de oportunidad (menores de 60 años o menos de 10 años desde la menopausia) se asocia con una **reducción de la mortalidad general y de la enfermedad cardiovascular.**

El espíritu de la reforma busca que **una mujer asintomática**, pero con alto riesgo osteoporótico o antecedentes metabólicos leves, pueda elegir la terapia junto a su médico como **estrategia de longevidad saludable**



El principio del "Primum non nocere" (Primero no hacer daño):

Los cardiólogos temen que una apertura total provoque que médicos generales prescriban hormonas orales a mujeres asintomáticas de cualquier edad, ignorando que el beneficio cardiovascular desaparece (y se vuelve riesgo) si la paciente ya tiene placas ateroscleróticas consolidadas.

Nuestra sociedad está en la posición inversa

Habiendo convicción del beneficio de la acción

**Consideramos que no ofrecer lo mejor del estado del arte
tiene una connotación ética de omisión**

La eliminación del recuadro negro por parte de la FDA
quita el escudo legal del miedo por demandas



La frase

“No debe iniciarse THM con el solo propósito de reducir riesgoCV”
tendrá que desaparecer en las Guías de ACC, AHA que contaminan a las
demás al ignorar la evidencia

Si un médico y una paciente **asintomática** evalúan que los
beneficios en salud ósea, cardiovascular y cognitiva superan los
riesgos basales, el profesional ahora puede recetarla **sin la
restricción punitiva de la etiqueta anterior.**

La tendencia apunta irreversiblemente a la
personalización, sustituyendo las prohibiciones
universales por criterios de elegibilidad específicos.



PILARES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA: DECISIÓN HISTÓRICA DE LA FDA SOBRE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL

Reevaluación de la "Ventana de Oportunidad" (50-59 años)



1 REANÁLISIS DEL WHI (GRUPO 50-59 AÑOS)

- Reducción significativa de mortalidad por todas las causas.
- Tendencia protectora contra enfermedad coronaria en inicio temprano.
- Desmitifica riesgo global en mujeres jóvenes.



2 NURSES' HEALTH STUDY (NHS)

- Estudio observacional de largo plazo.
- Reducción persistente (40-50%) en eventos cardiovasculares si se inicia temprano.
- Consistencia de datos durante décadas.



3 ESTUDIO KEEPS

- Ensayo controlado aleatorizado en menopausia reciente.
- Validó seguridad cardiovascular del estradiol transdérmico.
- Sin aumento de placa o grosor de íntima-media.



4 ESTUDIO DOPS

- Ensayo controlado en Dinamarca.
- Menor riesgo de desenlace primario (muerte, insuficiencia cardíaca, infarto).
- Sin aumento de cáncer de mama o ACV.



5 VÍA TRANSDÉRMICA Y RIESGO DE TROMBOSIS (ESTHER, E3N)

- Compara pastillas vs. parches/geles.
- Estrógeno transdérmico NO eleva riesgo de trombosis venosa.
- Evita efecto procoagulante hepático.



6 METAANÁLISIS DE LA COCHRANE COLLABORATION

- Revisiones sistemáticas globales.
- Confirmación de la 'Hipótesis del Momento' (Timing Hypothesis).
- Reducción de mortalidad en inicio <10 años postmenopausia.

Efectos concretos de la corrección en el etiquetado

Corrección de paradigmas erróneos:

La publicación del estudio WHI (2002) generó alarma generalizada al asociar erróneamente la terapia hormonal con incremento de riesgos graves, Millones de mujeres abandonaron o evitaron el tratamiento.

Hoy, la evidencia científica respalda que la THM, es segura y no representa dichos peligros

Alivio de síntomas:

Ayuda a mitigar los síntomas físicos y emocionales propios del climaterio, como los bochornos, sudores nocturnos, insomnio, fatiga y alteraciones en el estado de ánimo, mejorando significativamente la calidad de vida de las pacientes.

Protección a largo plazo:

Si la terapia se inicia tempranamente, antes de los 60 años o dentro de los primeros 10 años de la menopausia), actúa como una medida preventiva, ayudando a disminuir la pérdida de masa ósea (osteoporosis), previniendo fracturas y protegiendo la salud metabólica y cardiovascular



El estudio WHI fue diseñado para obtener evidencia clase A: **evaluar con método aleatorizado y controlado contra placebo:**

Intervenciones [ECE+AMP] o [ECE solo] en THM

1ario
Reducción
de
enfermedad
coronaria
incidente

1ario
Efecto
adverso
en cáncer de
mama
incidente

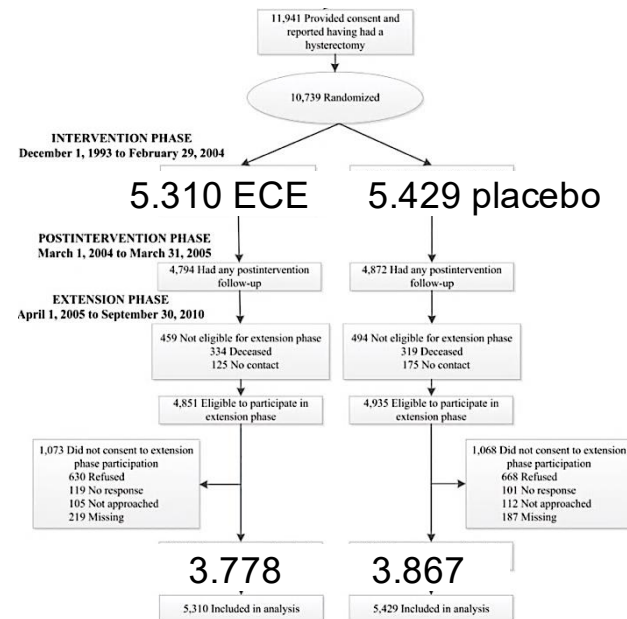
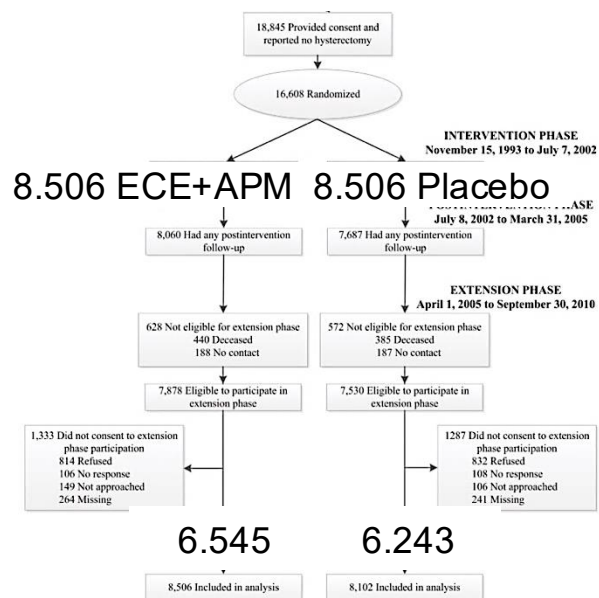
2ario
Reducción
de
fracturas
incidentes

2ario
+ dietas
bajas en
grasas para
reducir el ca
de mama,
colorectal y
eventos CV

2ario
+ calcio y vit
D para
prevenir
fracturas, ca
de mama,
colorectal y
eventos CV

Información previa: la incidencia de cáncer de mama con
ECE+AMP podría ser del orden del OR 1,24 a 1,28





Detenido a los 5,2 años

Informe a los 7,2

77% prosigue “unblinded”

Informe a 10 años de seguimiento

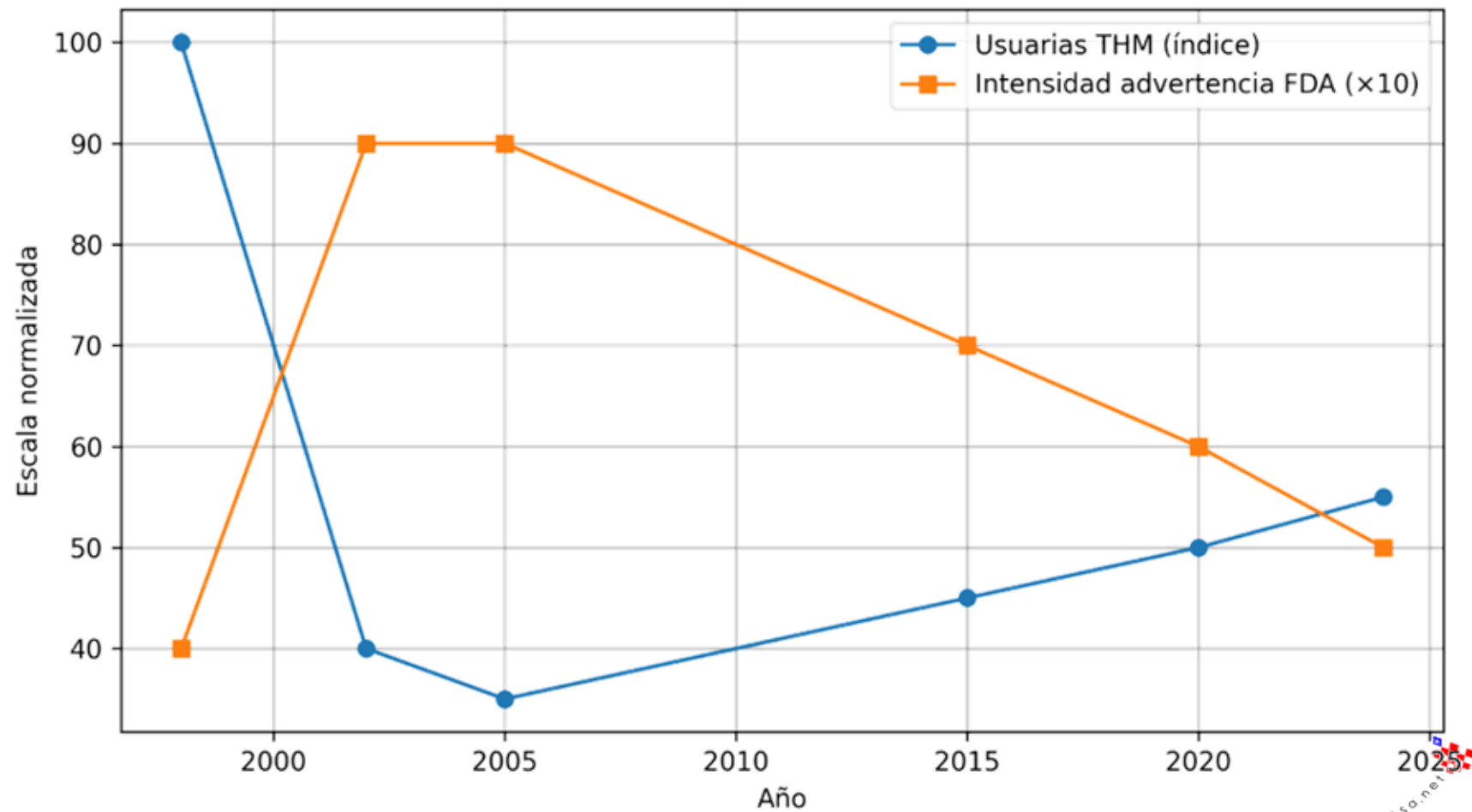
Informe a los 13 años

Informe a los 18 años

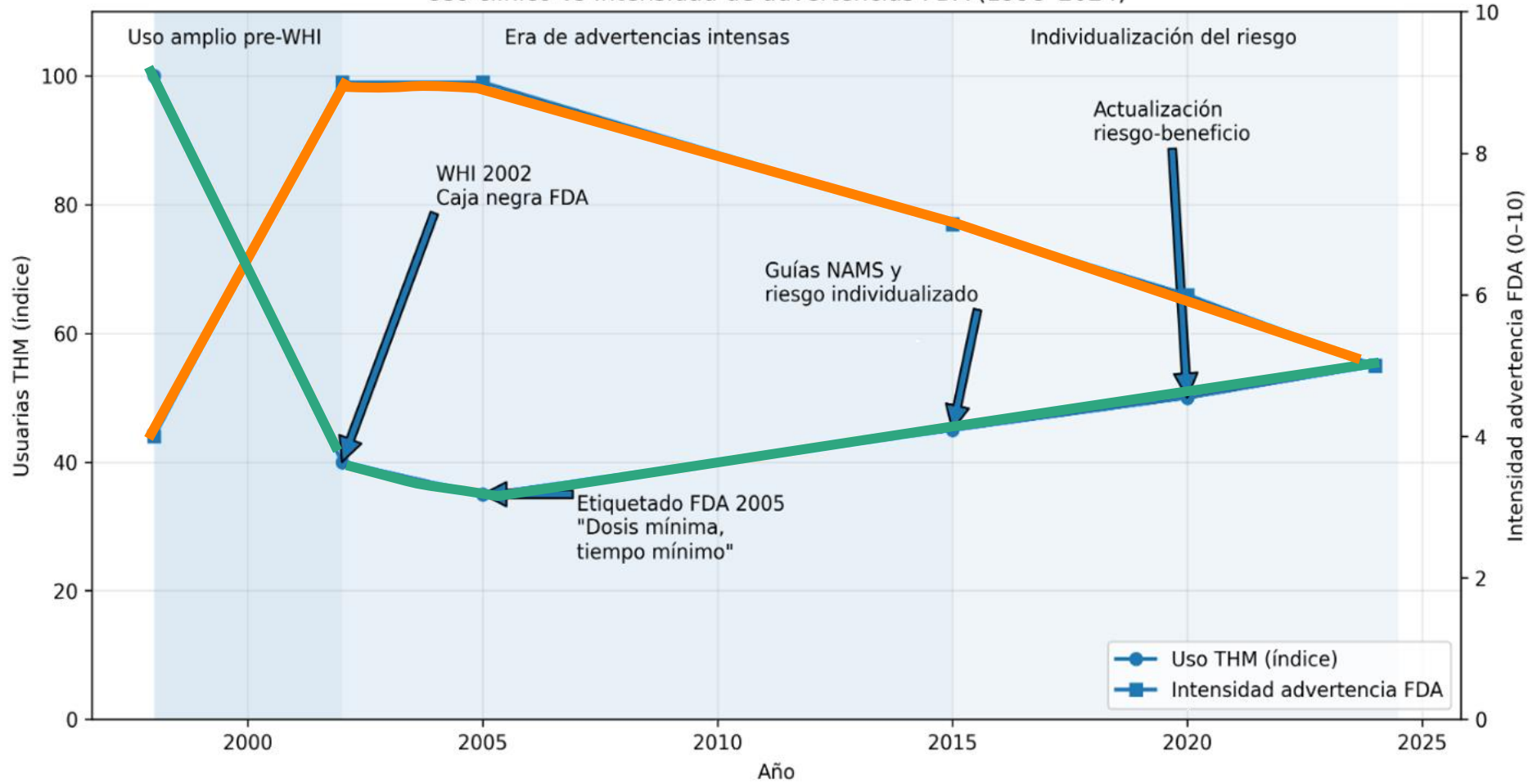


Manson JE et al. Menopausal Hormone Therapy and Health Outcomes During the Intervention and Extended Poststopping Phases of the Women's Health Initiative Randomized Trials. JAMA. 2013;310(13):1353-1368.

THM: Uso versus intensidad de advertencias FDA

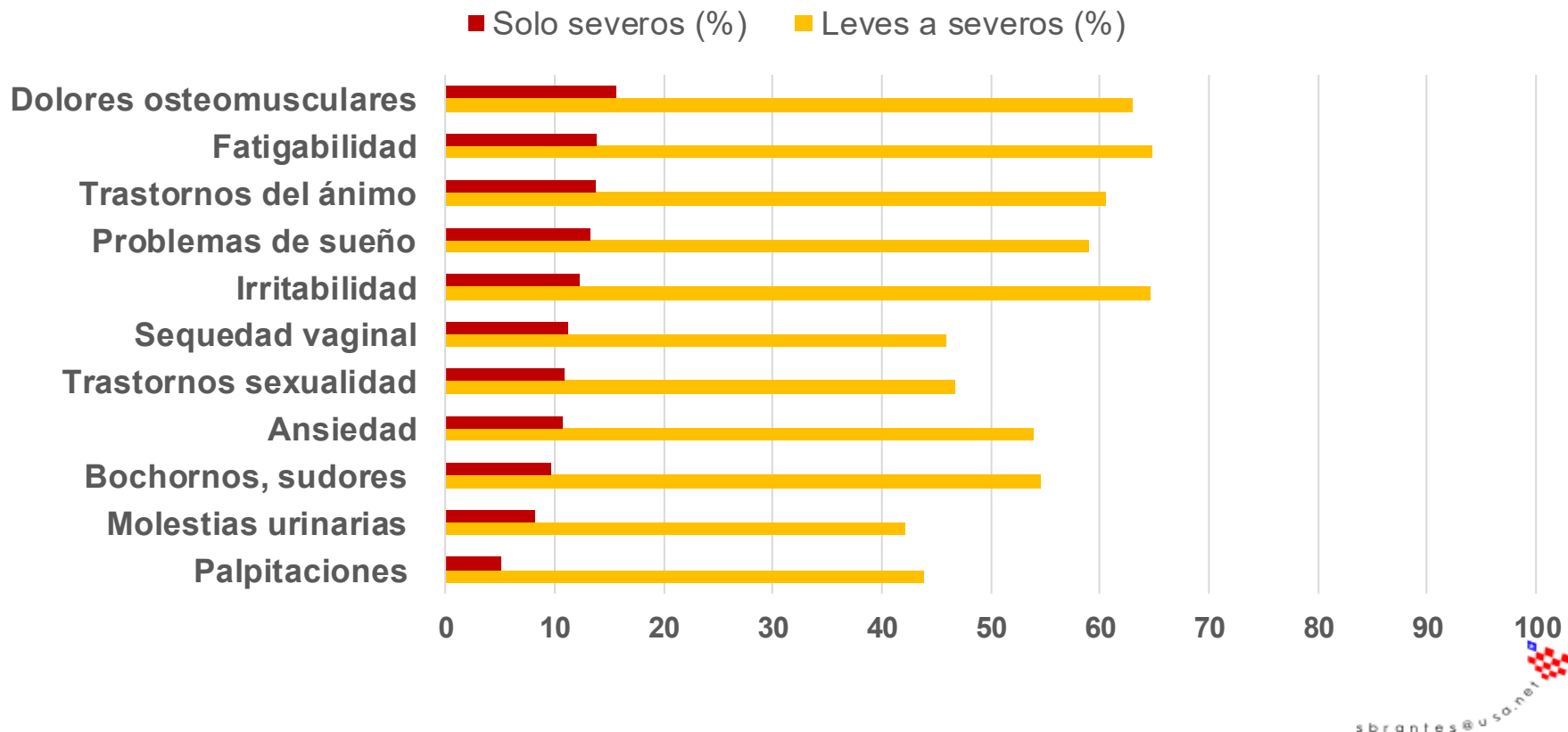


Terapia Hormonal de la Menopausia (THM) Uso clínico vs Intensidad de advertencias FDA (1998-2024)

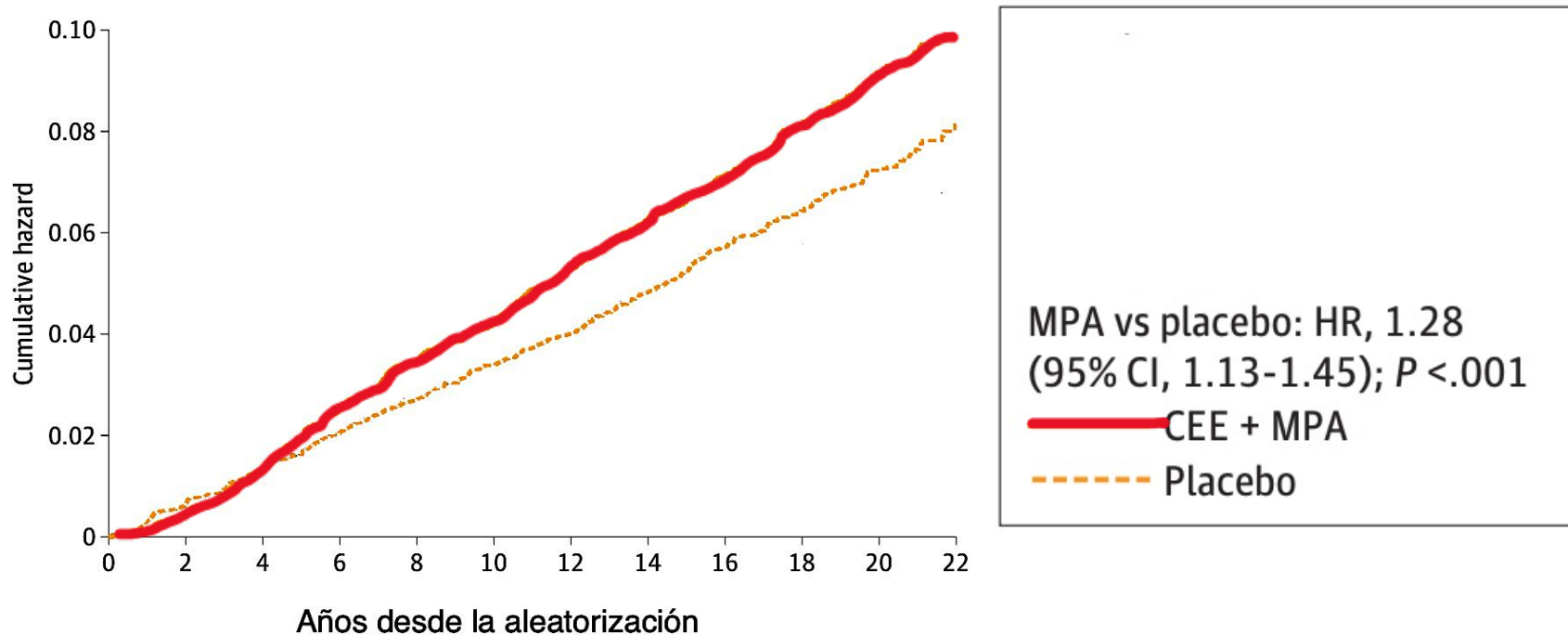


Prevalencia de síntomas en mujeres sin THM (Redlinc, 2017)

8.373 mujeres de 40 a 59 años en 12 países latinoamericanos



Incidencia acumulada de cáncer de mama Estrógenos conjugados + Medroxiprogesterona acetato



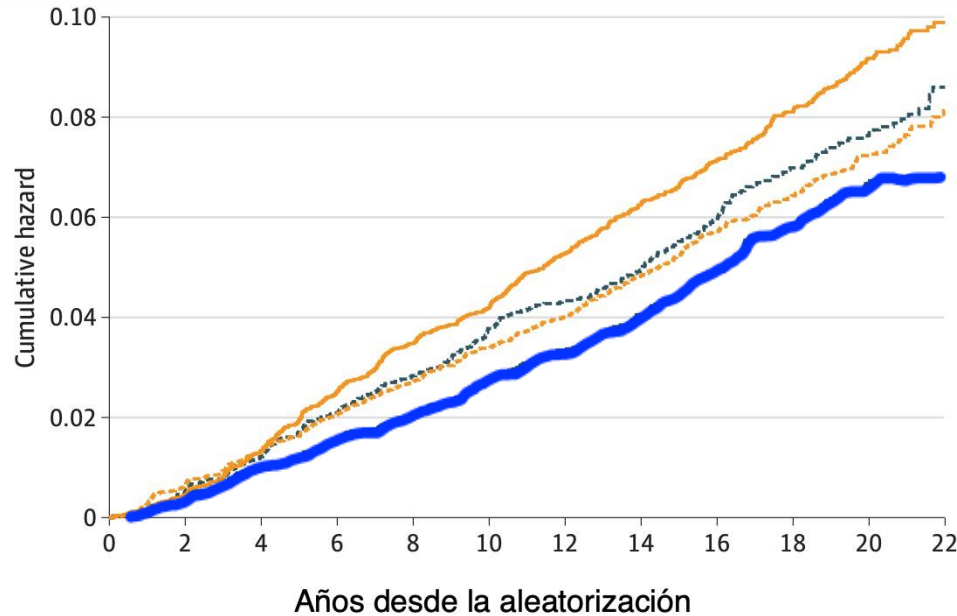
No. at risk

CEE + MPA

CEE + MPA 8506 8329 8114 7802 7016 6248 5743 5006 4517 4143 3239 881

Placebo 8102 7916 7726 7472 6700 5944 5515 4808 4360 3991 3159 769

Incidencia acumulada de cáncer de mama Estrógenos conjugados solos en histerectomizadas



CEE alone vs placebo: HR, 0.78
(95% CI, 0.65-0.93); $P = .005$

— CEE alone
- - - Placebo

MPA vs placebo: HR, 1.28
(95% CI, 1.13-1.45); $P < .001$

— CEE + MPA
- - - Placebo

No. at risk

CEE + MPA

CEE + MPA	8506	8329	8114	7802	7016	6248	5743	5006	4517	4143	3239	881
Placebo	8102	7916	7726	7472	6700	5944	5515	4808	4360	3991	3159	769

CEE alone

CEE alone	5310	5167	5010	4845	4271	3673	3378	2873	2565	2307	1811	496
Placebo	5429	5280	5105	4915	4307	3717	3387	2892	2567	2307	1807	498



HR de cáncer de mama en estudio WHI

Compara ECE solos frente ECE+AMP

HR, 0.76 (0.58-0.98)

Intervención

HR, 1.26 (95% CI, 1.02-1.56)

HR, 0.76 (0.55-1.05)

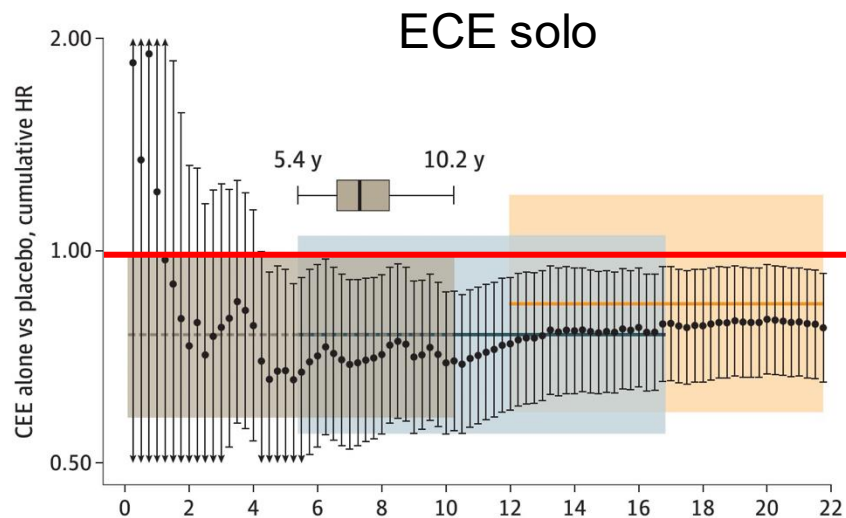
Extensión I

HR, 1.32 (95% CI, 1.08-1.61)

HR, 0.84 (0.59-1.20)

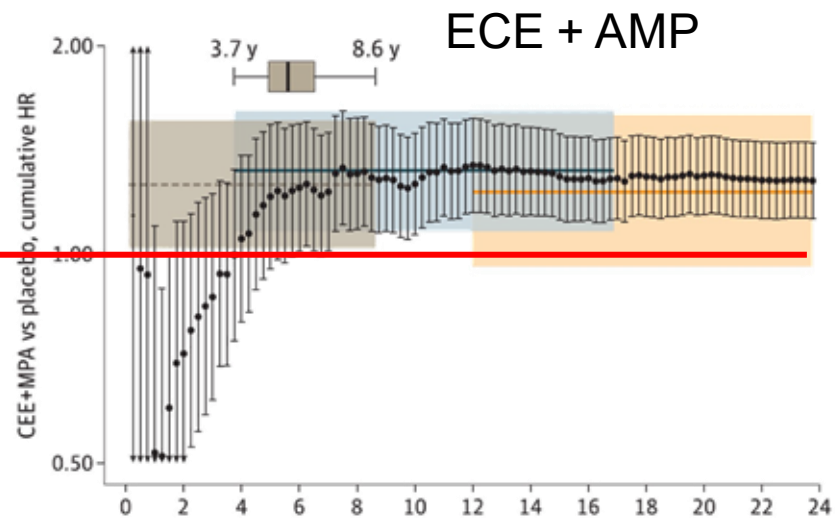
Extensión I

HR, 1.23 (95% CI, 0.96-1.59)



No. of events

CEE alone	0	20	50	78	102	128	150	172	196	218	236	238
Placebo	0	27	64	108	143	180	200	219	247	272	286	296



No. of events

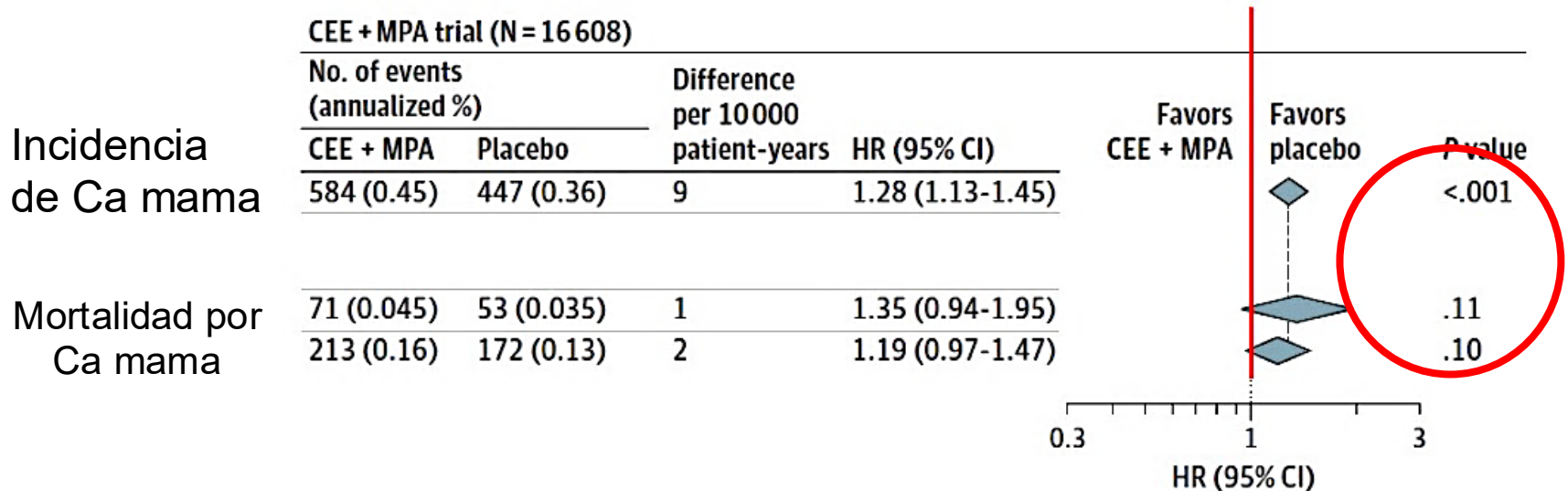
CEE + MPA	0	38	111	205	277	324	390	442	484	526	567	582	584
Placebo	0	52	103	160	207	250	286	329	369	399	429	445	447

sbrantes@usa.net



¿Hay más cáncer en usuarias de ECE + Medroxiprogesterona acetato?
 ¿Mueren más las pacientes en quienes se diagnostica cáncer de mama estando con esta THM?

ECE + MPA



¿Mueren más las pacientes en quienes se diagnostica cáncer de mama estando con THM?

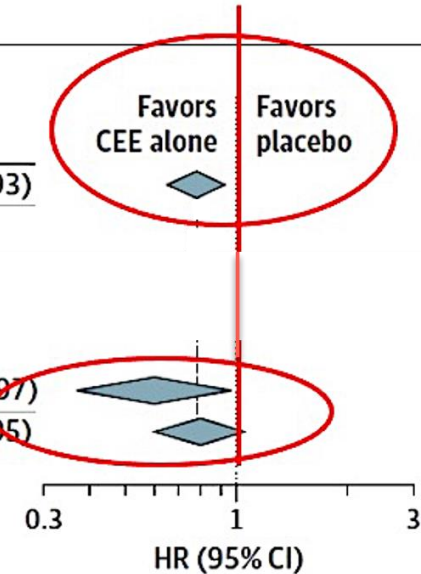
ECE solo (n = 10 739)

Incidencia de Cáncer de mama

	No. of events (annualized %)		Difference per 10 000 patient-years	HR (95% CI)		P value
	CEE alone	Placebo				
Invasive breast cancer	238 (0.30)	296 (0.37)	-7	0.78 (0.65-0.93)		.005

Mortalidad por Cáncer de mama

	30 (0.031)	46 (0.046)	-2	0.60 (0.37- 0.97)		.04
Death (all-causes) after breast cancer	100 (0.12)	121 (0.15)	-2	0.80 (0.60-1.05)		.11



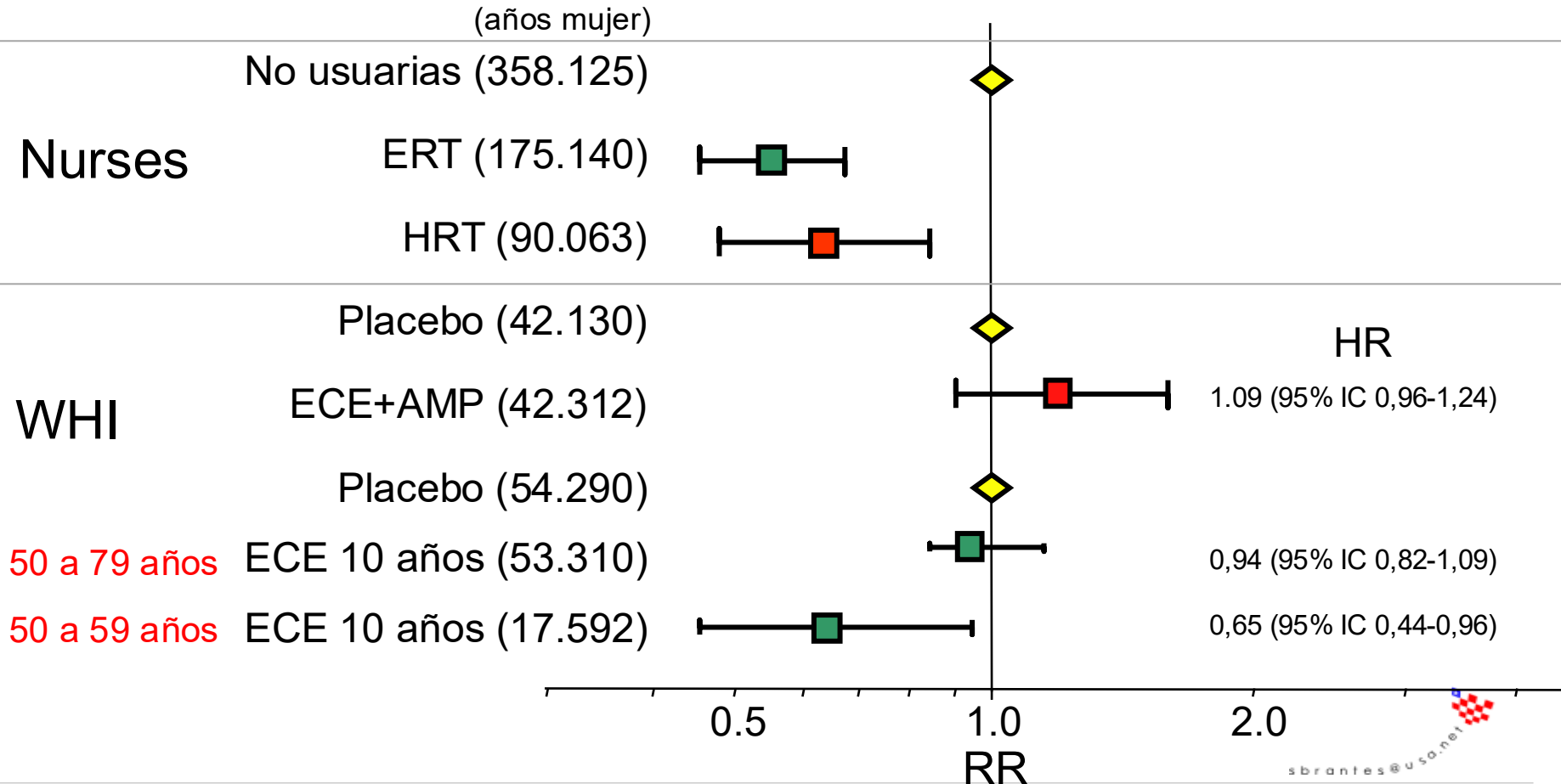
Resultados en objetivos primarios por grupo de edad

CEE + MPA Trial					CEE Alone Trial					■ CEE + MPA vs placebo □ CEE alone vs placebo	
No. (%) of Events ^a					No. (%) of Events ^a					Favors Hormone Therapy ^d Favors Placebo	
CEE + MPA (n=8506)	Placebo (n=8102)	Difference/ 10000 PY ^b	HR (95% CI)	P for Trend ^c	CEE (n=5310)	Placebo (n=5429)	Difference/ 10000 PY ^b	HR (95% CI)	P for Trend ^c		
Primary end points											
Coronary heart disease											
50-59 y	93 (0.26)	69 (0.21)	5	1.27 (0.93-1.74)	42 (0.21)	64 (0.32)	-11	0.65 (0.44-0.96)	.12		
60-69 y	201 (0.44)	199 (0.46)	-2	0.97 (0.79-1.18)	183 (0.67)	188 (0.67)	0	1.00 (0.82-1.23)			
70-79 y	193 (0.98)	162 (0.84)	14	1.17 (0.95-1.44)	138 (1.03)	141 (1.03)	0	1.01 (0.80-1.28)			
Invasive breast cancer											
50-59 y	132 (0.37)	93 (0.28)	9	1.34 (1.03-1.75)	46 (0.23)	61 (0.30)	-7	0.76 (0.52-1.11)	.70		
60-69 y	198 (0.43)	149 (0.34)	9	1.27 (1.02-1.57)	80 (0.29)	105 (0.37)	-8	0.78 (0.58-1.05)			
70-79 y	104 (0.53)	81 (0.42)	11	1.25 (0.94-1.67)	42 (0.31)	50 (0.36)	-5	0.85 (0.56-1.28)			

Cáncer de mama no aumentó en ningún grupo con ECE solo



Riesgo de E. coronaria en estudio de las enfermeras vs WHI



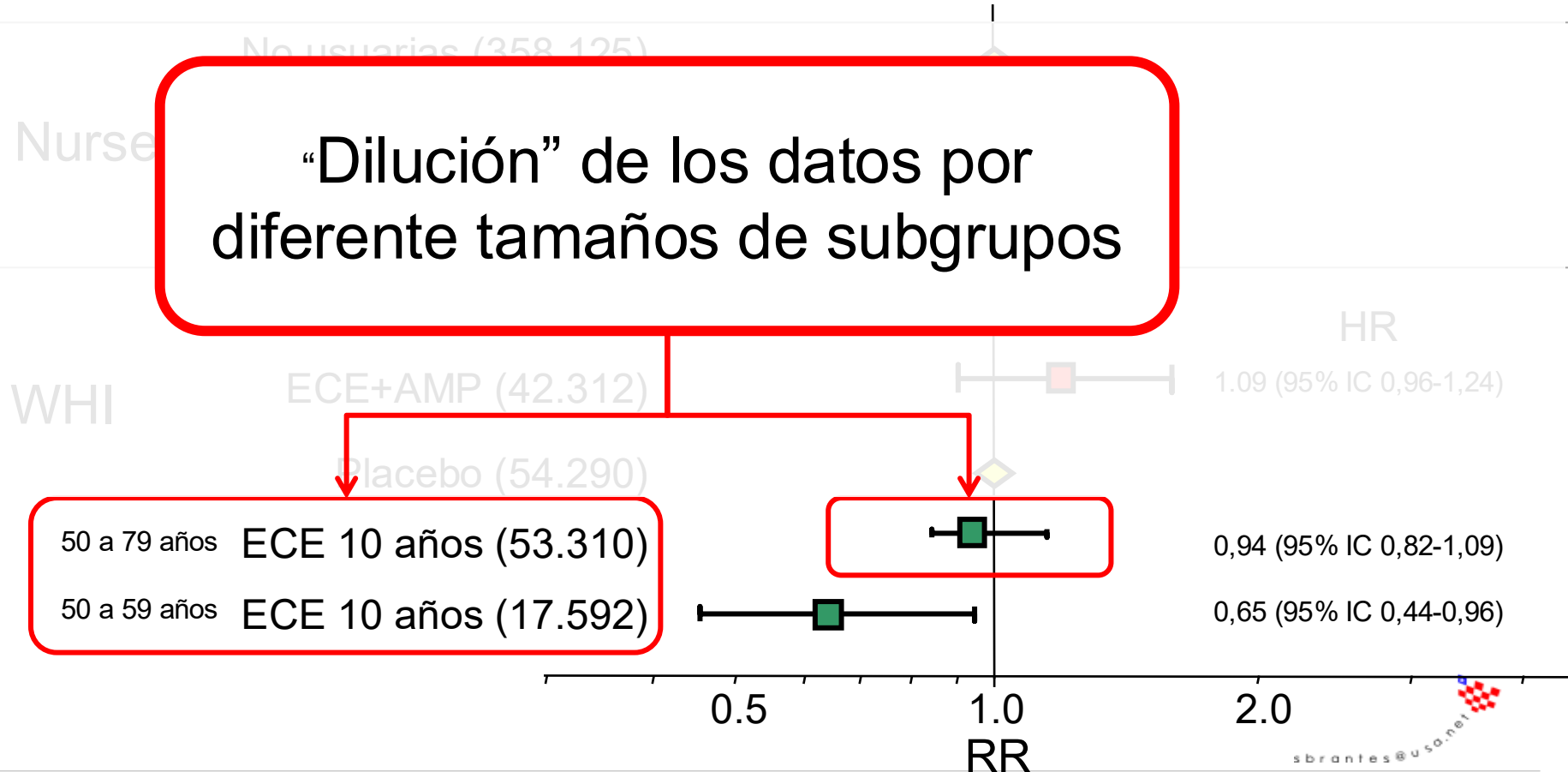
1.- Grodstein F, et al. Ann Intern Med. 2000;133:933-41.

2.- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA. 2002;288:321-33.

3.- Manson JE et al. Intervention and Extended Poststopping Phases of WHIRandomized Trials. JAMA. 2013;310(13):1353-1368.

Riesgo de enfermedad coronaria en estudio WHI

“Dilución” de los datos por
diferente tamaños de subgrupos



1.- Grodstein F, et al. Ann Intern Med. 2000;133:933-41.

2.- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. JAMA. 2002;288:321-33.

3.- Manson JE et al. Intervention and Extended Poststopping Phases of WHIRandomized Trials. JAMA. 2013;310(13):1353-1368.

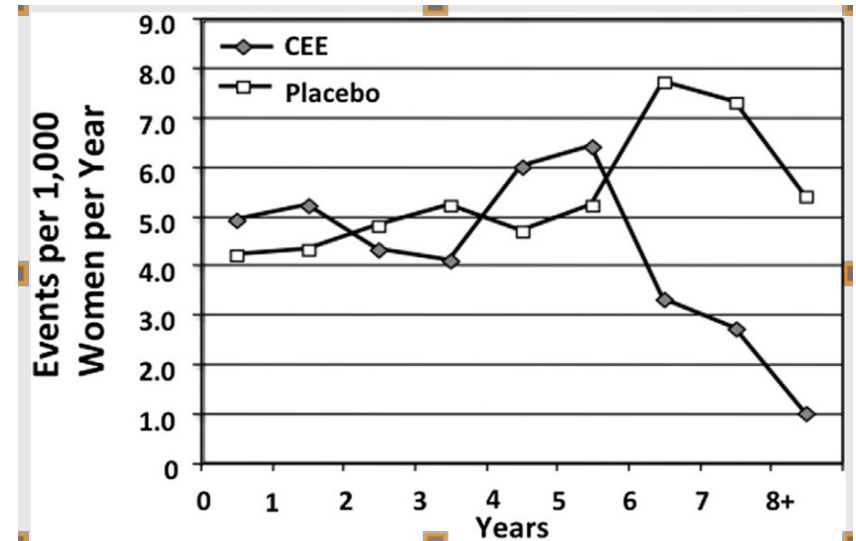
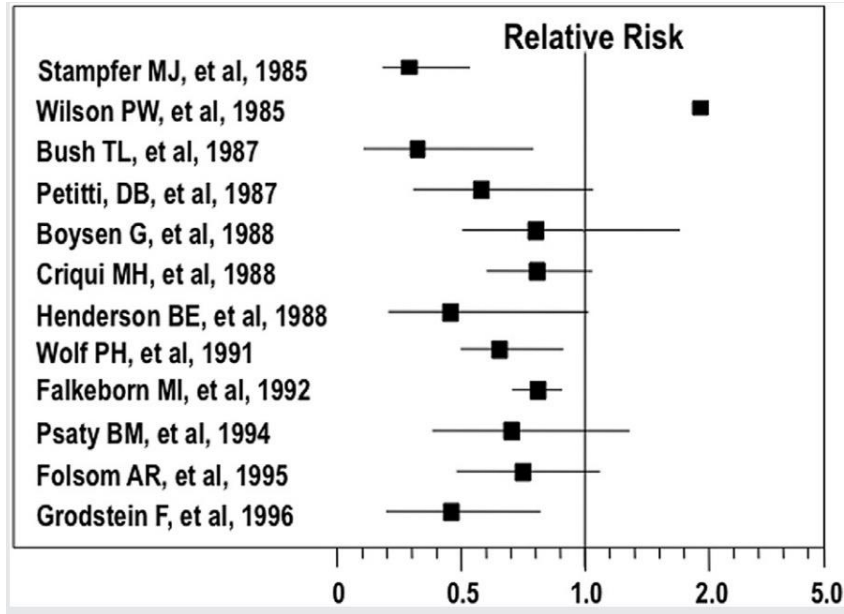


*(Dr. Graham Colditz)...debe haber algo en las hormonas que explican que en edad fértil las mujeres tengan pocos eventos cardiovasculares y aumenten a más años posmenopausia...
Sigamos con el estudio de las enfermeras iniciado por el Dr. Frank E. Speizer*

*(Dra Francine Grodstein)... Vamos a publicar los 175.140 años mujer con estrógenos conjugados y 90.063 con estrógenos + medroxiprogesterona si tienen útero...del
Estudio de las Enfermeras*



Estudios de **incidencia de eventos CV** en relación con THM, previos al WHI

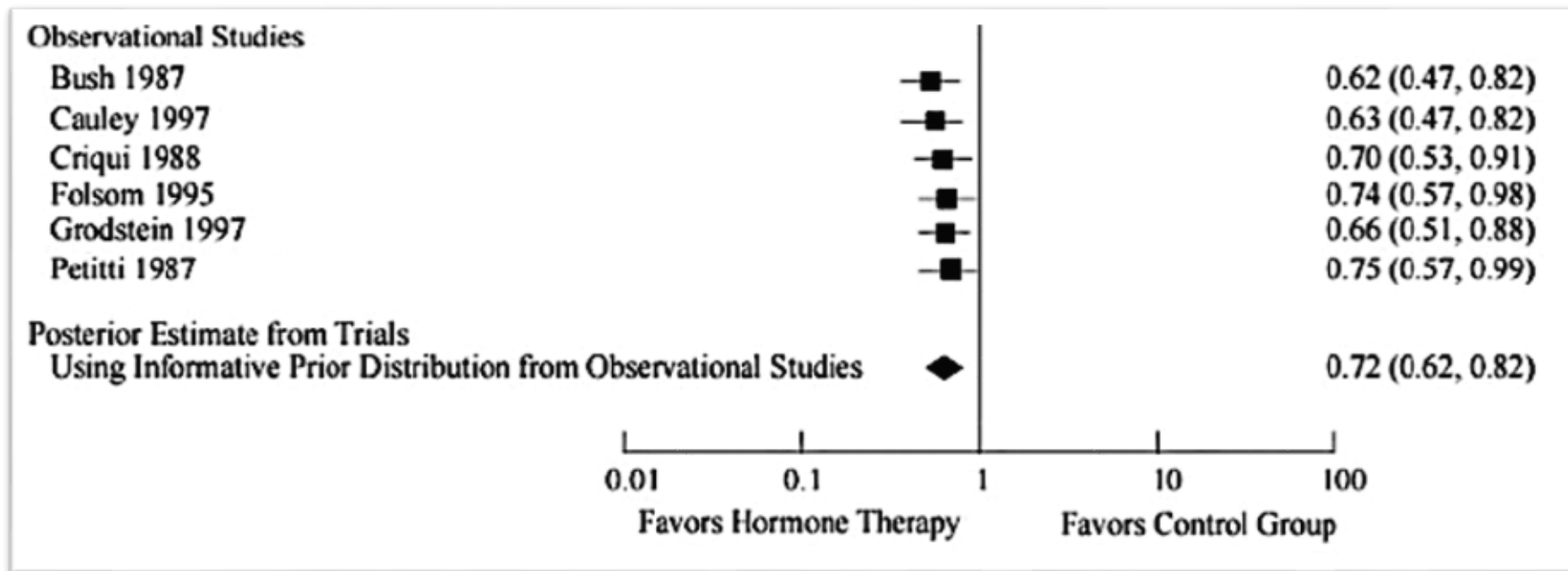


Harman SM. Menopausal hormone treatment cardiovascular disease: another look at an unresolved conundrum. Fertil Steril. 2014 Apr;101(4):887-97.



sbrantes@usa.net

Mortalidad cardiovascular



Estudios observacionales
RR 0.72 (95% CI 0.62-0.82).





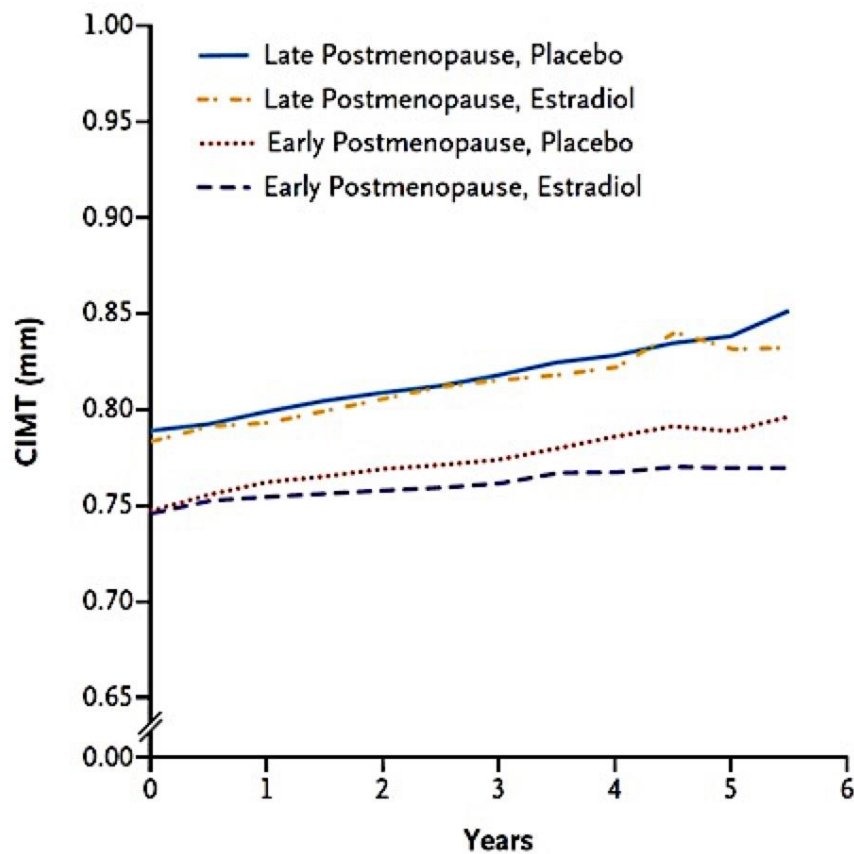
El estudio ELITE

Tasa de cambio promedio en el espesor de la íntima media carotídea, significativamente menor al iniciar THM en los primeros 6 años desde la menopausia

Table 2. Carotid-Artery Intima–Media Thickness (CIMT) Progression and Baseline CIMT.*

Measure and Postmenopause Stratum	Placebo (N = 299)	Estradiol (N = 297)	P Value†	P Value for Postmenopause Stratum Interaction
Mean rate of change in CIMT (95% CI) — mm/yr‡				0.007
Early postmenopause	0.0078 (0.0060–0.0096)	0.0044 (0.0026–0.0061)	0.008	
Late postmenopause	0.0088 (0.0073–0.0103)	0.0100 (0.0085–0.0115)	0.29	
Mean baseline CIMT (95% CI) — mm				
Early postmenopause	0.75 (0.73–0.76)	0.75 (0.73–0.76)		
Late postmenopause	0.79 (0.77–0.81)	0.78 (0.77–0.80)		





El estudio ELITE

Tasa de cambio promedio en el espesor de la íntima media carotídea, significativamente menor al iniciar THM en los primeros 6 años desde la menopausia

No. of Participants

With CIMT data	643	533	522	515	424	295	56
Who completed or discontinued study	0	106	119	128	215	345	582
Without CIMT data	0	4	2	0	4	3	5



Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, Li Y, Feng M, Dustin L, Kono N, Stanczyk FZ, Selzer RH, Azen SP; ELITE Research Group. Vascular Effects of Early versus Late Postmenopausal Treatment with Estradiol. N Engl J Med. 2016 Mar 31;374(13):1221-31

Ventana de oportunidad

menopausia



AGE

YEARS

45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70
----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----	----

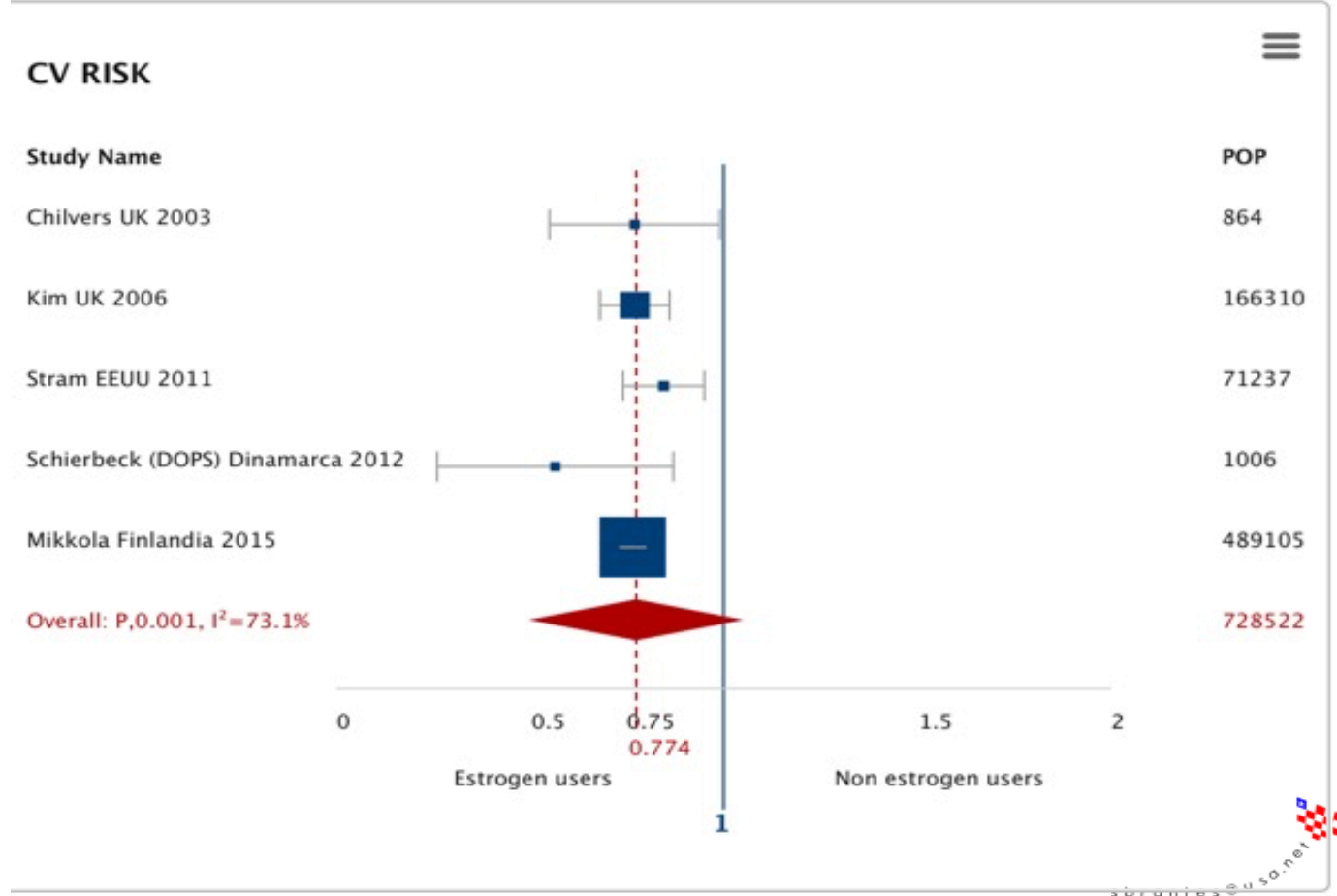
PREVIENE						NO AUMENTA			
THM previene eventos coronarios						THM no se asocia con más eventos coronarios			
INICIO DE THM DENTRO DE 6 AÑOS POSMENOPAUSIA						INICIO DE THM EN 4 AÑOS SIGUIENTES			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

AÑOS DE SEGUIMIENTO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

THM CONTINÚA SI NO HAN SURGIDO CONTRAINDICACIONES



Estudios post WHI



Adaptado de datos de Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Venetkoski M, Ylikorkala O. (2017) New evidence for cardiac benefit of postmenopausal hormone therapy, Climacteric, 20:1, 5-10

Danish Osteoporosis Prevention Study (DOPS): Aleatorizado prospectivo. 1006 mujeres sanas de 45 a 58 años menopáusicas recientes. Duración 11 años +5 años de seguimiento pos-ensayo

Después de 10 años de intervención

Resultados	THM (n=502)	Controles (n=502)	P
IAM o insuficiencia cardíaca	16 0,48 (0,26 a 0,87)	33	P = 0,015
Muertes	15 0,57 (0,30 a 1,08)	26	P=0,084
Cáncer	36 0,92 (0,58 a 1,45)	39	P=0,71
Cáncer de mama	10 0,58 (0,27 a 1,27)	17	P=0,17
VTE	2 2,01 (0,18 a 22,16)	1	ns
AVE	11 0,77 (0,35 a 1,70)	14	ns

therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. BMJ. 2012 Oct 9;345:e6409.

Síndrome metabólico y diabetes

WHI

CEE+MPA combinado
continuo
redujo la incidencia de
DM-2 en 19 %
(**HR, 0,81; (0,70-0,94)**)
(P = 0,005)

**16 casos menos por
10 000 años-persona
de terapia**

Manejo
ATP-III

Un metanálisis de
estudios publicados
encontró que la EPT
redujo múltiples
componentes del
síndrome
metabólico.

**La incidencia de
DM tipo 2 se
redujo en un 30%.**

WHI

En **CEE solo**
la incidencia de DM-2
redujo en 14 %
(**HR, 0,86 (0,76-0,98).**)

**21 casos menos por
10 000 años-
persona.**

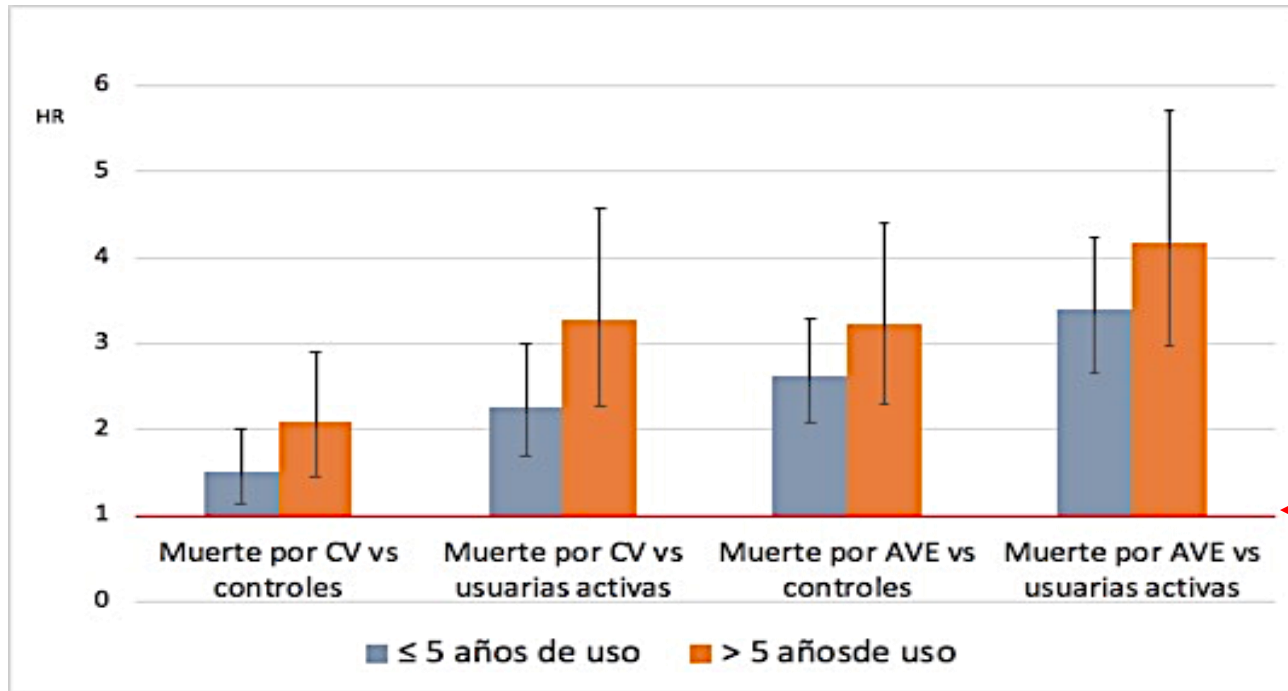


Uso prolongado después de los 65 años

- Aunque la evidencia para uso continuado de la THM en mujeres sanas mayores de 65 años con bajo CV es limitado, **no existe una regla general para suspender la terapia hormonal sistémica por haber alcanzado esa edad.**
- La recomendación de interrumpir de forma rutinaria la terapia hormonal sistémica en mujeres de 65 años o más **no se cita ni respalda con evidencia** ni es recomendada por ACOG o The North American Menopause Society.



Aumento de mortalidad cardiovascular en mujeres que suspenden THM comparadas con persistentes



Referencia
“persistentes”

Adaptado por SB de dtos de Venetkoski M, Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O, Mikkola TS. [Increased cardiac and stroke death risk in the first year after discontinuation of postmenopausal hormone therapy](#). *Menopause*. 2018 Apr;25(4):375-379

The specialist
authority for
menopause & post
reproductive health



No hay indicación británica
de suspender THM después
de un infarto

HRT after myocardial infarction

Un estudio retrospectivo de mujeres mayores de 55 años hospitalizadas por infarto agudo de miocardio mostró que las usuarias actuales de THS en el momento del evento tuvieron una tasa de mortalidad significativamente menor en comparación con las no usuarias.

Schlipak MG, Angeja BG, Go AS, et al. Hormone therapy and in-hospital survival after myocardial infarction in postmenopausal women. *Circulation* 2001; 104: 2300-09

Por lo tanto, no hay evidencia que respalde la interrupción de la THS en mujeres que sufren un infarto de miocardio. Sin embargo, las pacientes que sufren un infarto de miocardio pueden estar en un estado de hipercoagulabilidad. Por lo tanto, puede ser prudente cambiar los tipos de hormonas y/o las vías de administración de la THS en algunos casos. Además, la terapia con estatinas utilizada en combinación con la THS redujo significativamente la tromboembolia venosa (TEV) en un 55%.

Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2002; 105: 2962-67

Authors: Professor John C Stevenson, Professor Peter Collins, National Heart & Lung Institute, Imperial College London, Royal Brompton Hospital, London UK; Professor Howard N Hodis, Atherosclerosis Research Unit, Keck School of Medicine, University of Southern California, USA in collaboration with the medical advisory council of the British Menopause Society.

PUBLICATION DATE: MARCH 2024 REVIEW DATE: MARCH 2027



- LECCIONES



La principal falla consistió en estudiar una población que no se parece a la de los estudios observacionales que inspiraron el WHI

WHI:

Otra edad cronológica de los subconjuntos

- El 33% de las mujeres tenía menos de 60 años.
- Mediana de la edad 57 años.

Sesgo deliberado (declarado en diseño):

Mujeres con síntomas, excluidas **con el fin de evitar las deserciones** y tener poder suficiente para evaluar eventos clínicos en lugar de progreso de la enfermedad
(prevalencia de síntomas al enrolamiento 15%).



Fallas de diseño del WHI

Mujeres **mayores** y más **propensas a eventos CV** que las que se tratan por síntomas en el climaterio.

**Recluta mujeres
asintomáticas**

No hubo suficientes **probandos comparables a los ensayos observacionales** que mostraron cardioprotección.

Resulta incapaz de probar el nivel de cardioprotección conferida por la TRH oportuna a mujeres que buscan ayuda por quejas propias del climaterio.



WHI ECE solo, resultados acumulados a los 13 años, mujeres que tenían 50 a 59 años al inicio del estudio. (Fase de intervención + fase de seguimiento).

Resultado	Hazard ratio (95% CI) 50–59 años ECE vs placebo	P para interacción para todas (50–79 años)*
Enfermedad coronaria (objetivo primario) ^a	0.65 (95% CI, 0.44–0.96) [†]	0.12
Infarto miocárdico	0.60 (95% CI, 0.39–0.91) [†]	0.007 [‡]
Cáncer invasor de mama	0.76 (95% CI, 0.52–1.11)	0.70
Todos los tipos de cáncer	0.80 (95% CI, 0.64–0.99) [†]	0.18
Índice global ^b	0.82 (95% CI, 0.68–0.98) [†]	0.01 [‡]

^aEnfermedad coronaria: infarto miocárdico no fatal o muertes por causa coronaria.

^bÍndice Global representa el primer evento para cada participante entre los siguientes: enfermedad coronaria, AVE, embolismo pulmonar, cáncer invasor de mama, cáncer colorectal, fractura de cadera o muerte por otra causa.

[†]95% intervalo de confianza no incluye 1,0.

[‡]Estadísticamente significativo (95% CI) para interacción (tendencia por edad).

ECE: estrógenos conjugados equinos; CI: intervalo de confianza; WHI: Women's Health Initiative.

Source for outcomes: J. E. Manson et al., "Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the women's health initiative randomized trials," JAMA, vol. 310, no. 13, pp. 1353–1368, 2013.

*Tendencia por edad



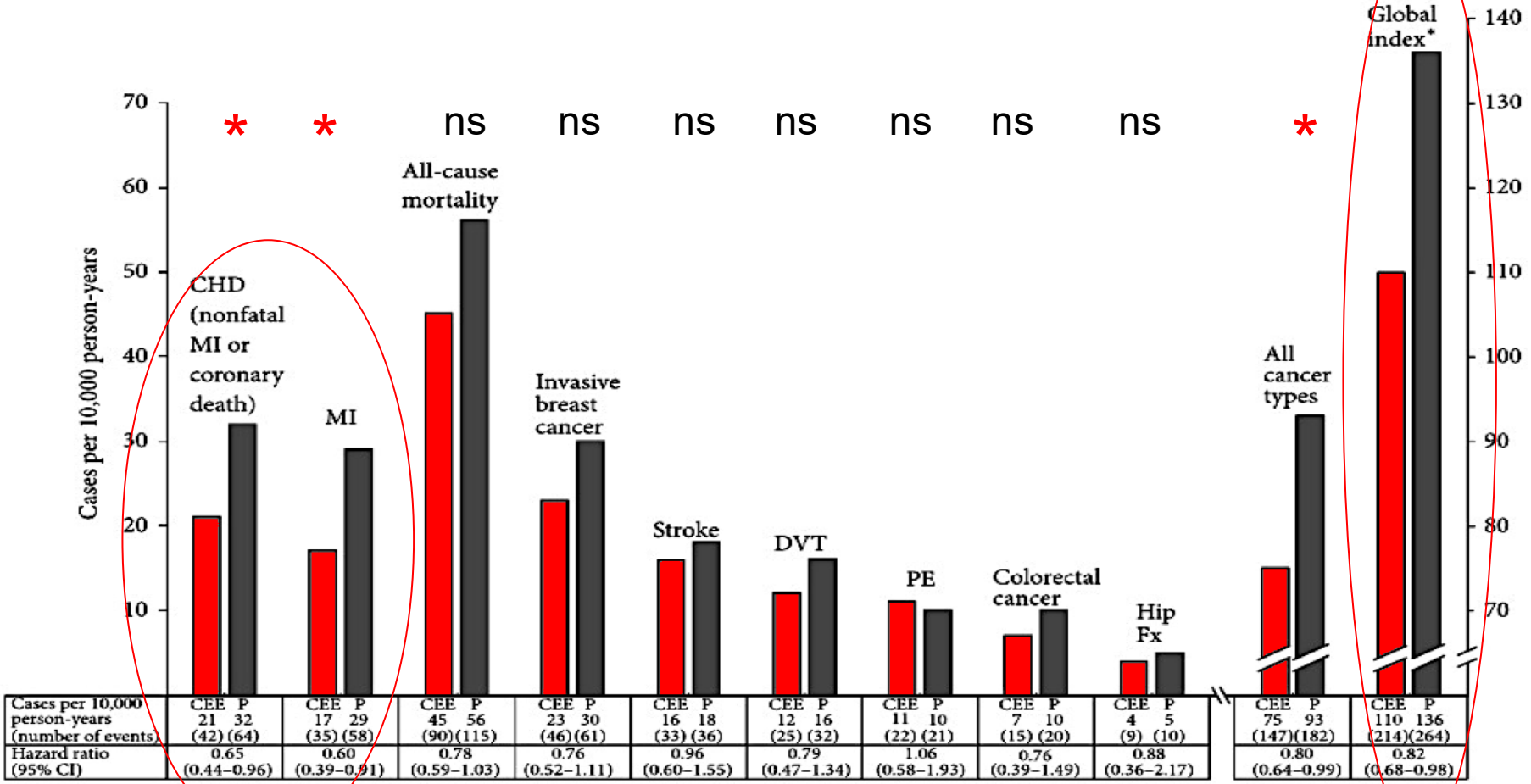
RCT WHI: ECE disminuyó **revascularización coronaria** en mujeres entre 50 y 59 años

HR 0.55 (95% IC 0,35 – 0,86)

ns en mujeres mayores



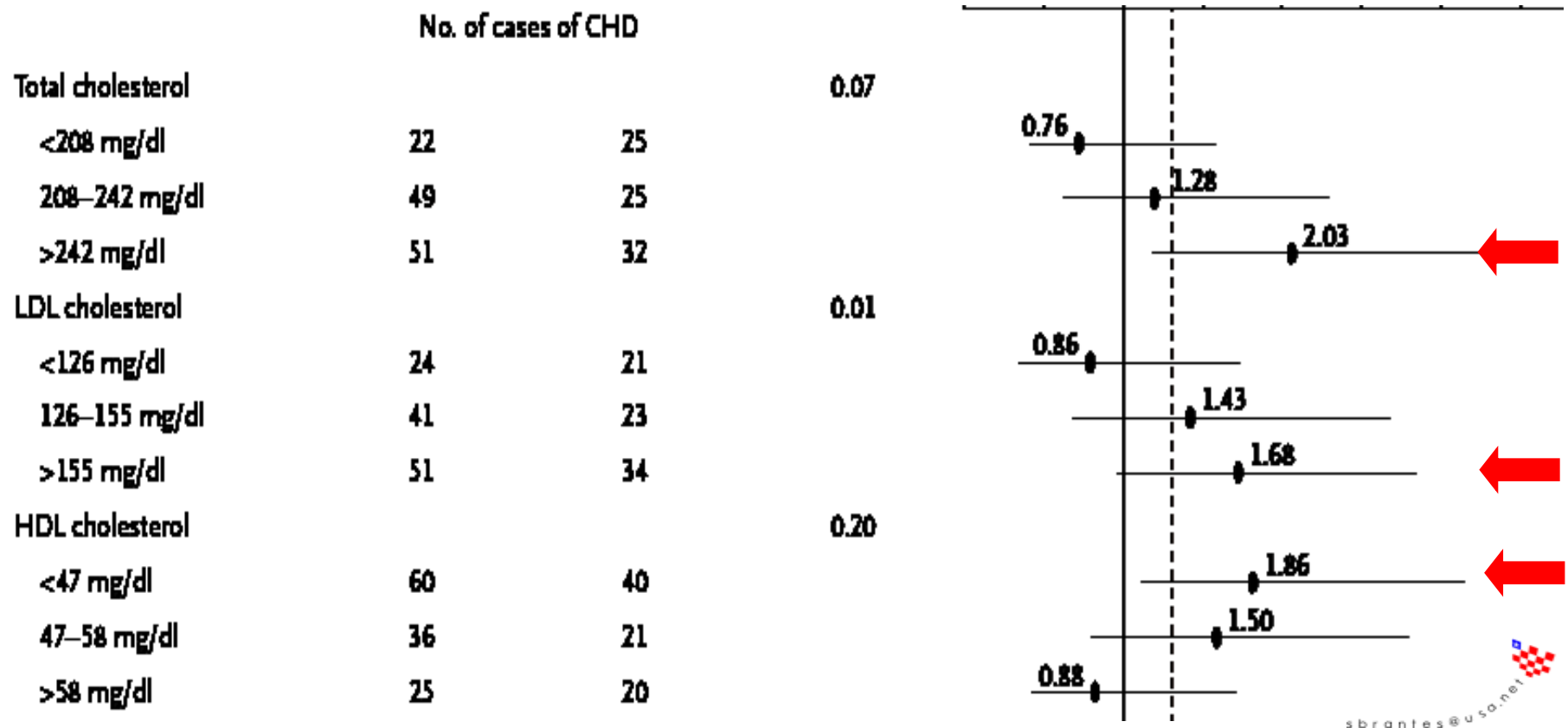
Acumulativo a largo plazo (intervención + alargue) WHI – ECE vs placebo. Mujeres de 50-59 años



Tres problemas a tener presente en THM actualmente disponibles

Riego de cáncer de mama	Trombosis venosas	Accidentes de placa
Menor que placebo Pero sigue existiendo	Tendencia a VTE y tromboembolismo pulmonar ns con estrógenos orales	Es función de edad Años sin estrógenos Años "aterogénicos" (ATP-III) Tabaquismo
Mamografía	Preferir vías transdérmicas o tibolona en pacientes de riesgo Proximamente estetrol (E4) sin efecto anabólico hepático. Evitar inmovilidad	Evitar inicio de estrógenos si hay indicios de inestabilidad

WHI: Pacientes que sufrieron eventos CV tenían peores niveles de lípidos al inicio del estudio.



Reducción de incidencia de **cáncer de mama** en WHI ECE.

**ECE redujo la incidencia de cáncer de mama invasor
en las mujeres 50-79 años de edad**

HR 0,79 (IC 95% 0,65-0,97)

Las mujeres asignadas al azar a ECE en comparación con el placebo tuvieron
menos probabilidades de morir de cáncer de mama

HR 0,37 (IC 95% 0,13-0,91)



Incidencia de **cáncer de mama** en WHI ECE + AMP

L

**ECE + AMP aumentó incidencia de cáncer de mama invasivo
en el seguimiento a largo plazo**

HR 1,28 (IC 95% 1,11-1,48)

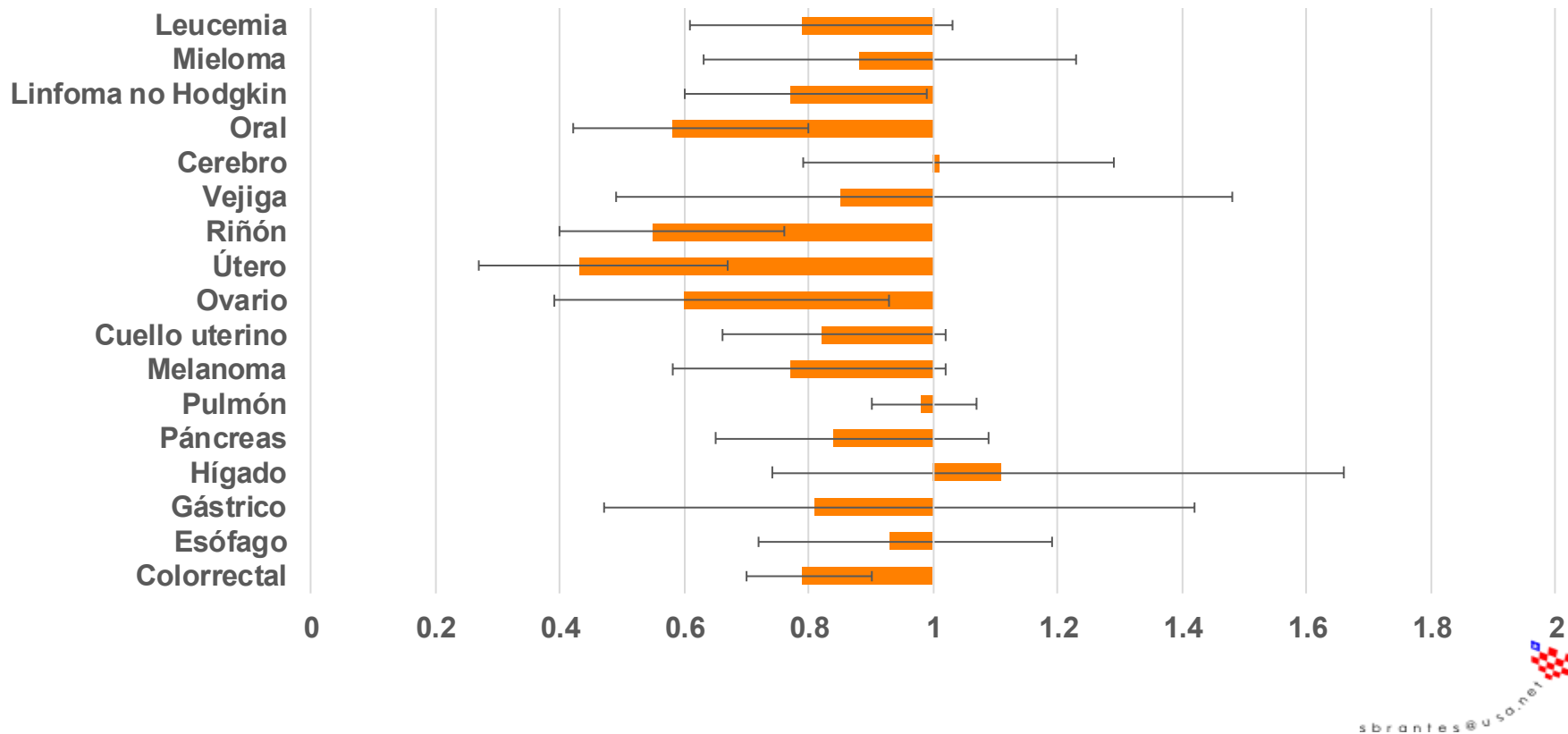
Al agregar 2,5 mg diarios de acetato de medroxiprogesterona, a la misma dosis de ECE siendo similares las tasas de incidencia en grupos placebo en ambos brazos del WHI sugiere que el resultado adverso:

**puede ser atribuido a la adición de
MEDROXIPROGESTERONA por más de 5 años**

sbrantes@usa.net



Mortalidad en mujeres sobrevivientes de 17 tipos de cáncer, que reciben THM con estrógenos



sbrantes@usa.net



Cardwell CR, Ranger TA, Labeit AM, Coupland CAC, Hicks B, Hughes C, McMenamin Ú, Mei XW, Murchie P, Hippisley-Cox J. Hormone replacement therapy and cancer mortality in women with 17 site-specific cancers: a cohort study using linked medical records. Br J Cancer. **2024** Sep;131(4):737-746.

WHI, las mujeres con ET o EPT preservan masa magra a 3 años

Mejor cicatrización de heridas,

Grosor epidérmico/dérmico, más contenido colágeno y de elastina

Efectos en glándulas exocrinas (con receptores E2 o Te, o ambos)

El músculo esquelético tiene receptores E2, faltan estudios.



ET y TEP aumentan riesgo de cálculos biliares, colecistitis y colecistectomía.
(Nivel I)

El riesgo de cálculos biliares es menor con THM transdérmica que con oral, y con estradiol oral comparado con CEE (Nivel II)

En mujeres con hepatitis C e hígado graso y en cirrosis biliar primaria, se ha observado progresión más lenta de la fibrosis con la THM (Nivel II)



La terapia hormonal reduce significativamente el Dg de DM tipo 2 de inicio reciente, pero no está aprobada por el gobierno para esta indicación. (Nivel I)

La TH no está contraindicada en mujeres sanas con DM tipo 2 preexistente y puede ser beneficiosa en control glucémico cuando se usa para el control de los síntomas de la menopausia. (Nivel II)

La TH puede ayudar a atenuar la acumulación de grasa abdominal y el aumento de peso asociados con la transición a la menopausia, el efecto es pequeño. (Nivel II)



La postura NAMS 2022 es un buen punto de partida para próximas investigaciones con los lineamientos actuales.

Evaluaron todo tipo de posibles efectos. Todo lo que se puede hacer en ventana y lo que se podría hacer después de la ventana, ej terapias locales



NAMS acepta evidencia que define un periodo en la posmenopausia en que los beneficios de la THM superan a los riesgos

Analiza la evidencia acumulada en diversos tipo de problemas en peri y pos menopausia, alteraciones funcionales y cambios estructurales.

Trastornos del sueño

Resultados favorables en 14 de 23 estudios revisados .

Evidencia de que los estrógenos TD puede beneficiar el sueño en mujeres perimenopáusicas, **independientemente del VMS.**

La PM oral administrada de noche tiene efectos sedantes, reduciendo la vigilia sin afectar las funciones cognitivas diurnas.



Postura NAMS en salud ósea

La terapia hormonal previene la pérdida ósea en mujeres posmenopáusicas sanas, dosis dependiente(Nivel I).

WHI, 16 608 mujeres de 50 a 79 años, ECE 0,625 mg + MPA 2,5 mg sin segregar por estatus óseo, aumentó significativamente la DMO en columna lumbar 4,5 % y cadera total en 3,7 %, vs placebo.

La THM reduce el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas sanas. (Nivel I)

Interrumpir la THM lleva a rápida pérdida ósea; sin embargo, después de la interrupción no hubo exceso de fracturas. (Nivel I)

FDA aprueba la THM para prevenir la pérdida de masa ósea, pero no para tratar osteoporosis.

La THM sistémica iniciada en ventana de oportunidad es adecuada para reducir la pérdida ósea. (Nivel I)



Basándose en la evidencia más fuerte de metanálisis y revisiones sistemáticas las guías relacionan la pérdida temprana de la función ovárica con

Menor calidad de vida

Mayor prevalencia de depresión
Cambios cognitivos y de humor
Afecciones oftálmicas
Mayor riesgo de fractura
Mayor mortalidad general
Disminución del riesgo de cáncer de mama

Mayor riesgo de

Enfermedad cardiovascular incidente
Arteriopatía coronaria
Fibrilación auricular
Estenosis aórtica
Tromboembolismo venoso
AVE isquémico
Diabetes mellitus tipo 2
Hipertensión arterial



Ninguna mujer
que presente menopausia temprana
o menopausia precoz
debería quedar sin THM,
a menos que tenga una clara contraindicación,
con o sin síntomas.

Omisión = Daño



10 de noviembre de 2025

- **“Hoy defendemos a todas las mujeres que presentan síntomas de la menopausia y buscan conocer sus opciones y recibir un tratamiento que podría cambiarles la vida”,** declaró el secretario Kennedy. **“Durante más de dos décadas, la mala ciencia y la inercia burocrática** han provocado que tanto las mujeres como los médicos tengan una visión incompleta de la terapia de reemplazo hormonal. **Estamos retomando la medicina basada en la evidencia y devolviendo a las mujeres el control sobre su salud”.**
- **«Trágicamente, a decenas de millones de mujeres se les han negado los beneficios para la salud a largo plazo y que les cambiarían la vida que ofrece la terapia de reemplazo hormonal debido a un dogma médico basado en una distorsión del riesgo»,** declaró la comisionada de la FDA, Makary. **«Durante demasiado tiempo, los problemas de salud de la mujer han sido subestimados.** Las mujeres y sus médicos deben tomar decisiones basadas en datos, no en el miedo».



TERAPIA HORMONAL DE LA MENOPAUSIA: DE LA ALARMA AL REEQUILIBRIO DE LA EVIDENCIA (2002-2026)

Evolución científica y regulatoria que conduce al retiro de las advertencias de "recuadro negro" por parte de la FDA

1 2002: EL PUNTO DE QUIEBRE

Impacto del estudio WHI



Publicación del estudio WHI (Women's Health Initiative)



Aumento del riesgo de:

- Enfermedad cardiovascular
- Cáncer de mama
- Trombosis venosa
- Demencia



La FDA emite advertencias de "recuadro negro" (black box warnings)



Caída mundial del uso de terapia hormonal de la menopausia (>50%)



La interpretación inicial del WHI modificó radicalmente la percepción de seguridad.

2 2002-2025: DOS DÉCADAS DE NUEVA EVIDENCIA

Acumulación y reevaluación científica



Hallazgos clave emergentes:

- ✓ Importancia de la edad de inicio y del tiempo desde la menopausia (Hipótesis de la ventana de oportunidad)
- ✓ Menor riesgo en mujeres <60 años o dentro de los 10 años del inicio de la menopausia
- ✓ Diferencias importantes entre vía oral y transdérmica
- ✓ Importancia de la individualización del riesgo
- ✓ Mortalidad global neutra o incluso favorable en usuarias adecuadamente seleccionadas
- ✓ Mejora significativa de síntomas y calidad de vida

Calidad de la evidencia



La evidencia posterior mostró que los riesgos no eran uniformes y dependían del contexto clínico.

3 2025-2026: REVISIÓN Y CAMBIO REGULATORIO POR LA FDA

Proceso formal que tomó exactamente 94 días



Deliberación y acción

Durante los meses siguientes, la FDA revisó la literatura científica disponible.



Participación de la industria

La FDA solicitó a 29 compañías farmacéuticas que presentaran sus propuestas de cambio.



Propuestas de modificación

Las compañías presentaron la evidencia para sustentar los cambios en el etiquetado.



Emisión oficial

La FDA aprobó oficialmente el primer lote de 6 productos con nuevas etiquetas sin las advertencias de "recuadro negro".

Advertencias retiradas:

Riesgos cardiovasculares

Cáncer de mama

Demencia

4 2026 EN ADELANTE: IMPLICANCIAS CLÍNICAS ACTUALES

Hacia una medicina personalizada



ANTES (2002)	AHORA (2026)
Riesgo uniforme	Riesgo individualizado
Evitar THM	Seleccionar candidatas
Enfoque centrado en daño	Enfoque beneficio-riesgo
Advertencias generalizadas	Medicina personalizada



La terapia hormonal vuelve a su lugar: una opción terapéutica valiosa para mujeres seleccionadas.



No es un cambio de opinión, sino una mejora progresiva de la comprensión científica del balance beneficio-riesgo.

Más evidencia • Mejor estratificación • Decisiones individualizadas • Mejores resultados para las mujeres

Prevención de osteoporosis - motivo para indicar THM Independiente de síntomas

TH disminuye la resorción ósea aumentada por la menopausia. La prevención de la pérdida ósea persisten mientras se continúa la TH pero disminuyen rápidamente al interrumpir el tratamiento.

La THM no tiene una indicación de la FDA para el **tratamiento de la osteoporosis pero sí para la prevención de esta.**

En el WHI, 16 608 mujeres de 50 a 79 años inscritas sin tener en cuenta la densidad ósea o el riesgo de fractura, la EPT (0,625 mg ECE + 2,5 mg MPA) aumentó significativamente la DMO de la columna lumbar en 4,5 % y la cadera total en 3,7 %, comparado con el placebo y redujo el riesgo de fracturas.



Posición NAMS en síntomas cognitivos

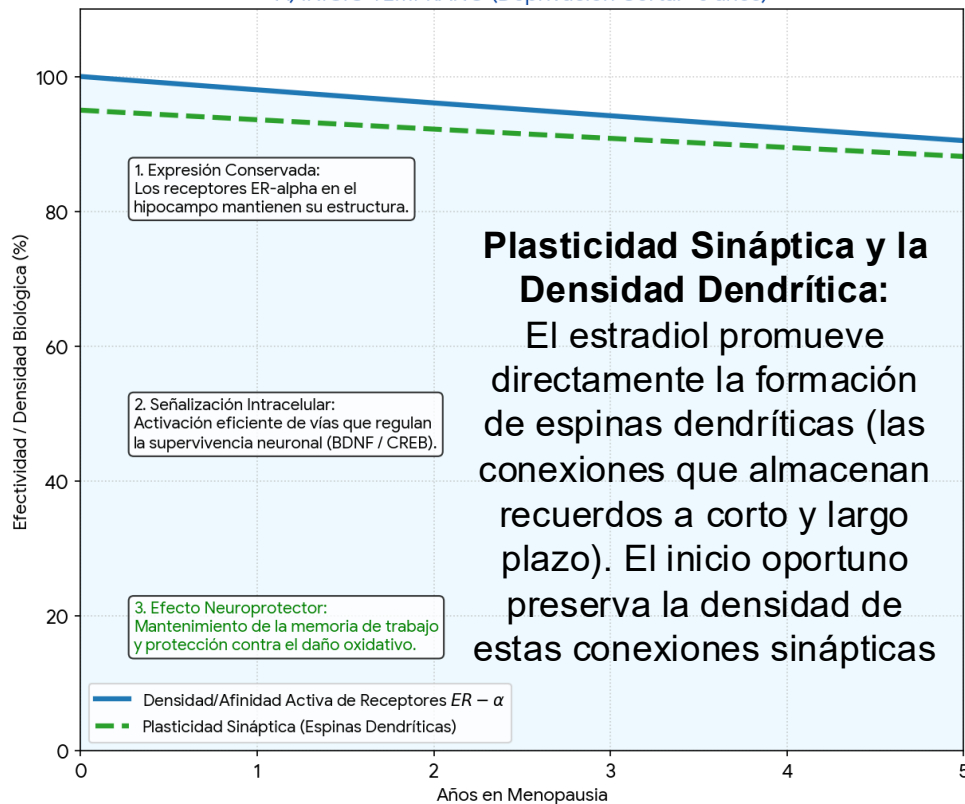
- A falta de hallazgos más definitivos, **no se recomienda la terapia hormonal a ninguna edad para prevenir o tratar la disminución de la función cognitiva o la demencia.** (Nivel I)
- Iniciar la terapia hormonal **en mujeres mayores de 65 años aumentó el riesgo de demencia, con 23 casos adicionales por cada 10 000 años-persona** vistos en mujeres asignadas al azar a CEE más MPA en el Estudio de Memoria WHI. (Nivel I)
- La terapia con estrógenos puede tener beneficios cognitivos cuando se inicia inmediatamente después de la histerectomía con ovariectomía bilateral, pero la terapia hormonal en el período temprano de la posmenopausia natural tiene efectos neutrales sobre la función cognitiva. (Nivel II)



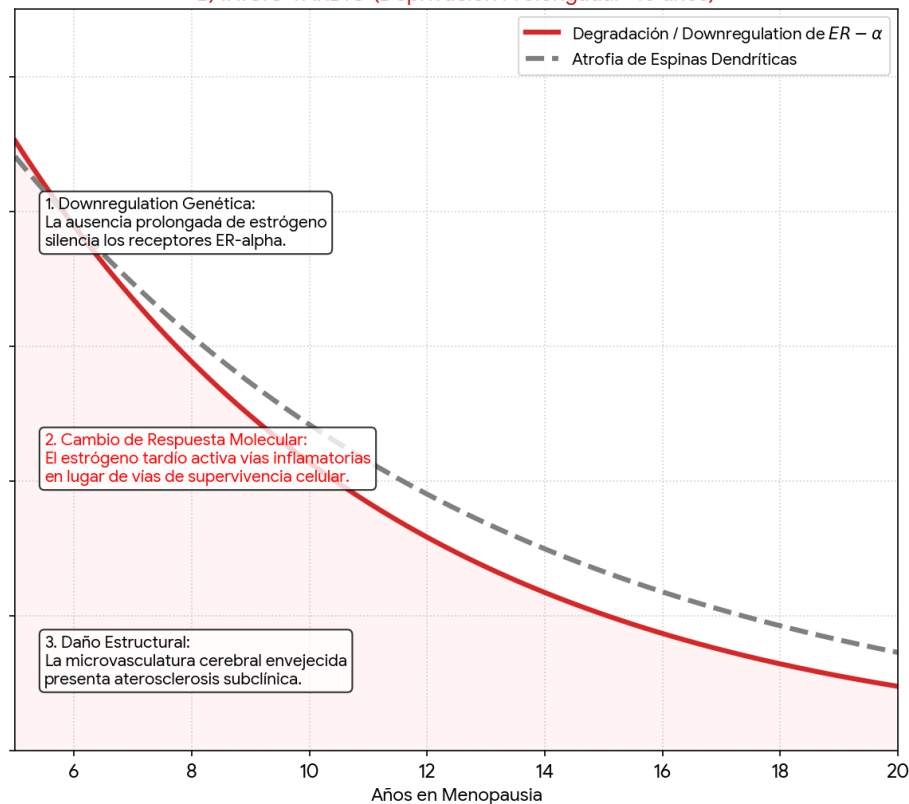
MECANISMO DE LA VENTANA DE OPORTUNIDAD COGNITIVA EN EL HIPOCAMPO

Respuesta de los Receptores de Estrógeno (ER) según la Edad de Inicio

A) INICIO TEMPRANO (Deprivación Corta: <5 años)



B) INICIO TARDÍO (Deprivación Prolongada: >10 años)



RESTRICCIONES RECTIFICADAS POR LA FDA: EXCLUSIONES COGNITIVAS

- Enfoque exclusivo en seguridad y reducción de demencia o EA.
- El perfil favorable desaparece por completo en postmenopausia tardía.
- No aprobado como "Fármaco para prevención de demencia".
- Sin beneficios cerebrales si el inicio es >65 años.
- Contraindicado si ya hay síntomas establecidos.
- Terapia de rescate rotundamente excluida.
- NO revierte daño neuronal
- NO es una vacuna neurológica ni frena la patología amiloide iniciada.
- Células diana ausentes para interactuar con el estradiol sistémico.



RESTRICCIONES RECTIFICADAS POR LA FDA: EXCLUSIONES COGNITIVAS

1. Prohibido promocionar como tratamiento para el Alzheimer

- **La Directiva:** La terapia de reemplazo hormonal (TRH) quedó rotundamente excluida como terapia de rescate para mujeres que ya muestran signos clínicos de demencia, enfermedad de Alzheimer (EA) establecida o deterioro cognitivo leve (DCL).
- **El Fundamento:** Los datos acumulados evidencian que la intervención hormonal carece de la propiedad de revertir el daño neuronal estructural preexistente, así como de frenar o mitigar la progresión de la cascada de patología amiloide una vez que esta se ha instaurado en el tejido cerebral.



RESTRICCIONES RECTIFICADAS POR LA FDA: EXCLUSIONES COGNITIVAS

2. Exclusión de indicación preventiva primaria

- **La Directiva:** La [FDA](#) rechazó explícitamente autorizar que las compañías farmacéuticas añadan a sus etiquetas o insertos la indicación médica directa de *"Fármaco para la prevención de la demencia"*.
- **El Fundamento:** La reformulación del etiquetado se limita a un marco de **seguridad y reducción de riesgos indirectos** (tales como la preservación de la microvasculatura cerebral en mujeres jóvenes sanas). El organismo regulador determinó que no debe promoverse ni tratarse bajo ningún concepto clínico como si fuese una vacuna neurológica de aplicación universal.



RESTRICCIONES RECTIFICADAS POR LA FDA: EXCLUSIONES COGNITIVAS

3. Límite estricto de la ventana biológica

- **La Directiva:** Se vetó formalmente cualquier declaración, mención o noción de beneficio cerebral o cognitivo si el esquema terapéutico se instaure después de los **65 años**.
- **El Fundamento:** Los insertos de los fármacos deben aclarar obligatoriamente que el perfil de seguridad neurocognitiva favorable desaparece por completo en las etapas de la vejez postmenopáusica tardía. Esto se debe a la degradación de los receptores en el hipocampo y al envejecimiento vascular general que ocurre tras una privación estrogénica prolongada.



Postura FDA en efectos de THM en salud cognitiva y para E de Alzheimer

- Terapia de rescate no tiene beneficios cerebrales
- Rotundamente excluida para prevención de demencia”, si el inicio es >65 años.
- Contraindicado si ya hay demencia o demostración de amiloide.
- Enfoque exclusivo en el perfil favorable en ventana.
- En postmenopausia tardía considerar que las células diana están ausentes para interactuar con el estradiol sistémico. ni frena la patología.



En la consulta

Me da miedo
doctora

Las que usan hormonas
tienen 7 casos menos
de cáncer de mama
cada 10.000 mujeres
por año



En la consulta

Las que usan bien sus hormonas tienen 23 casos nuevos de cáncer de mama cada 10.000 mujeres por año, las que no usan tienen 30.

¿no sirve no tomar hormonas para no tener cáncer de mama?



En la consulta

Doctor, llevo 20 años con mis hormonas
¿y si me aparece cáncer de mama?

Si tuvieras ahora un cáncer,
la mortalidad es 60% menor que las que no usaron hormonas.
Solo hay que hacer las mamografía y tratarlo si llegara a aparecer



1. Percepción del público general

Mujeres sintomáticas (40–60 años)

La narrativa dominante es:

- "Finalmente se reconoce que el miedo generado por el WHI fue exagerado."
- "Durante años se privó a muchas mujeres de un tratamiento efectivo."
- "La menopausia vuelve a considerarse una condición tratable y no algo que hay que soportar."



1. Percepción del público general

Mujeres sintomáticas (40–60 años)

En encuestas recientes de organizaciones como The Menopause Society y grupos de pacientes, la principal barrera percibida ya no es el temor al cáncer sino la **dificultad para encontrar profesionales capacitados.**

Existe además una percepción creciente:

- "Las hormonas no solo alivian síntomas, sino que ayudan a mantenerse saludable, activa y funcional."
- Esa idea tiene **algo de respaldo científico para algunos desenlaces**, pero en redes sociales suele extrapolarse mucho más allá de la evidencia disponible



2. Percepción de los servicios de salud

Atención primaria: Se observa una transición lenta.

Muchos médicos formados durante la era post-WHI mantienen cierto grado desinformación y cautela.

Persisten preocupaciones sobre:

- **cáncer de mama,**
- **trombosis,**
- **litigios médico-legales.**

Docencia actualizada

Promoción

Conciencia de omisiones

Las generaciones más jóvenes suelen estar más alineadas con el concepto de "ventana de oportunidad".



3. El fenómeno de las hormonas bioidénticas

Las estadísticas oficiales probablemente subestiman el uso real de hormonas.

Actualmente existe un mercado paralelo compuesto por:

- hormonas bioidénticas magistrales,
- clínicas privadas de longevidad,
- telemedicina,
- prescripción por médicos funcionales,
- venta internacional por internet.

Uso visible

productos registrados,
reembolsos,
ventas farmacéuticas oficiales.

Uso oculto

progesterona micronizada magistral,
testosterona femenina,
DHEA,
estriol magistral,
formulaciones combinadas
personalizadas.



Competencia con bioidénticos magistrales

Las compañías farmacéuticas registradas consideran que muchas formulaciones magistrales:

- carecen de estudios robustos,
- tienen menor control de calidad,
- compiten directamente con productos aprobados. Y trazables.

Por ello existe un fuerte interés en posicionar:

**estradiol
transdérmico,
progesterona
micronizada
combinaciones
registradas.**



Tres discursos que avanzan a velocidades distintas

Discurso	Actor predominante	Mensaje central
Regulatorio	Agencias sanitarias	Equilibrio riesgo-beneficio
Clínico	Sociedades científicas	Individualización terapéutica
Redes sociales	Influencers y pacientes	Optimización hormonal y envejecimiento saludable

Persiste tensión actual porque las agencias reguladoras siguen siendo conservadoras.

Las sociedades científicas se han vuelto progresivamente más favorables a la THM en mujeres adecuadamente seleccionadas conforme mejora la evidencia.

Las redes sociales, en cambio, ya están discutiendo objetivos que van mucho más allá del alivio sintomático y sin suficiente evidencia.



Gracias por su atención...

Encontrémonos en sus páginas amigas:

EO Endogin.Org

osteo.cl

socheg.org

sbrantes@usa.net

