

INFORMACION TERAPEUTICA

del Sistema Nacional de Salud

Vol 27-Nº 4-2003

Dirección Internet: <http://www.msc.es/farmacialinfmedic>

SUMARIO

- Abordaje farmacológico en la menopausia.
- La digoxina, hoy.
- Nuevos principios activos: Anakinra, Frovatriptan.
- Informaciones de interés: Vacunas antigripales: composición campaña 2003/2004.

Abordaje farmacológico en la menopausia

Becerra-Fernández A¹

RESUMEN

■ La menopausia es un estado fisiológico de la mujer, parte del proceso natural de envejecimiento, caracterizado por el cese de la secreción hormonal ovárica, dando lugar a cambios que afectan al aparato urogenital, sistema cardiovascular y óseo. La terapia hormonal sustitutiva con estrógenos (con o sin progestágenos) fue establecida para corregir las consecuencias de la privación hormonal. Produce efectos beneficiosos sobre los síntomas vasomotores, desacelera la pérdida de masa ósea y disminuye el riesgo cardiovascular; por el contrario incrementa el riesgo de padecer cáncer de mama o endometrio, o tromboembolismo. Evidencias recientes demuestran mayor riesgo que beneficio, por lo que su indicación debe ser individualizada y restringida a mujeres con importantes síntomas vasomotores o de atrofia vaginal, a dosis bajas y a corto plazo; para otros casos, a medio-largo plazo y para prevenir o tratar la osteoporosis o la enfermedad cardiovascular existen otras alternativas terapéuticas más seguras y eficaces.

PALABRAS CLAVE: Menopausia. Terapia hormonal sustitutiva. Riesgos.

Inf Ter Sist Nac Salud 2003; 27: 105-114

DEFINICIONES

Los términos utilizados para describir los diversos momentos en torno a la menopausia no han sido definidos ni aplicados sistemáticamente. En los estudios al respecto se siguen utilizando definiciones diversas que dificultan la comparación de resultados. Se caracteriza hormonalmente por un descenso evidente de la actividad ovárica, biológicamente por la detención de la fertilidad, y clínicamente por la alteración del ciclo menstrual y por una variedad de síntomas. La Organización Mundial de la Salud (OMS)¹ sugiere las siguientes definiciones: "El término *menopausia* significa literalmente el cese permanente de la menstruación". Se reconoce retrospectivamente tras un periodo de 12 meses conse-

ABSTRACT

■ The menopause is a physiological state of the woman, a part of the natural process of aging, characterized by the end of hormone ovarian secretion, by producing changes that affect to urogenital, cardiovascular and bone systems. Hormone therapy with estrogens (with or without a progestin) was established for correct the consequences of the hormonal deprivation. It produces beneficial effects on the specific symptoms of the menopause, it decreases the loss of bone mass and it decreases the cardiovascular risk; but it produces negative effects as the increased risk to suffer breast or endometrial cancers, or thromboembolism. Recent evidences show major risk that benefit, so their indication must be restricted to women with moderate to severe vasomotor symptoms and during short time; in other cases, during medium-long time and to prevent or treat the osteoporosis or the cardiovascular disease there are other therapeutic alternatives more safe and effective.

KEY WORDS: Menopause. Hormone replacement therapy. Risks.

cutivos de amenorrea sin otra causa aparente patológica o psicológica. Se reserva el término de *transición menopáusica* para el periodo que precede a la última regla, *perimenopausia* para ese mismo periodo más los 12 meses tras la última regla y *posmenopausia* para todos los años que siguen tras la última regla. El término *climaterio* induce a error y debe ser desterrado. La menopausia se produce por el agotamiento de la función ovárica y la terminación de la capacidad reproductiva que acompaña al envejecimiento en todas las mujeres². El término *premenopausia* suele usarse con ambigüedad para referirse tanto al año o los dos años anteriores a la menopausia como a la totalidad del periodo reproductivo anterior a ésta. La OMS recomienda sea usado en el segundo sentido y que se refiera a todo el periodo fecundo hasta la menopausia. Por *menopausia inducida* debe entenderse al cese de la menstruación tras la ablación quirúrgica de ambos ovarios o yatrogé-

¹ Servicio de Endocrinología, Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Dpto. Nutrición. Universidad de Alcalá.

nica (quimioterapia o irradiación), con o sin histerectomía. Debe reservarse el término de *menopausia prematura* para la producida a una edad por debajo de 40 años.

CUESTIONES PLANTEADAS

- a) Basándose en la existencia de un déficit hormonal causante de la menopausia, se ha preconizado una terapia hormonal sustitutiva (THS) para combatir los síntomas específicos y el incremento del riesgo de padecer dos afecciones coincidentes con la menopausia —aunque no específicas de ella— como son la cardiopatía isquémica y la osteoporosis. Pero la THS no asegura la desaparición del riesgo de sufrir fracturas o cardiopatía, y sin embargo, conlleva un incremento del riesgo a padecer cáncer de mama o de endometrio.
- b) Esta actitud obliga a la mujer a acudir periódicamente al médico, a continuar con la menstruación, a la toma de medicamentos y a vigilancia periódica para detección precoz de un posible crecimiento tumoral. *¿Justifica esa medicalización de la vida de la mujer menopáusica los relativos beneficios a corto y largo plazo, frente al riesgo que supone el uso de la THS?*
- c) *¿Es la menopausia un factor de riesgo cardiovascular?* Este punto de vista ha propiciado multitud de trabajos sobre los efectos beneficiosos de la THS en la mujer menopáusica, adjudicándosele todo tipo de riesgos a esta etapa de la vida. En cuanto a la enfermedad cardiovascular persiste la controversia. Las curvas de mortalidad cardiovascular aumentan paralelas en hombres y mujeres según transcurren las décadas, sin producirse ningún salto cualitativo en la relación hombre/mujer a partir de la edad menopáusica femenina, salvo a partir de los 80 años, cuando ya las mujeres son más numerosas que los hombres, ya que viven más años que ellos.
- d) Las tasas de mortalidad coronaria y de fractura de fémur son menores en mujeres españolas que en anglosajonas o nórdicas (sujetos de la mayoría de los estudios). En España la menopausia se presenta alrededor de los 48 (± 3) años. Cada año, unas 250.000 mujeres llegan a esa edad, con una esperanza de vida de más de 30 años, incorporándose al grupo de 7 millones de españolas posmenopáusicas. Durante esos años la influencia del paso de los años propiciará la llegada de enfermedades de muy diversa naturaleza (obesidad, diabetes, hipertensión, dislipemia, etc): *¿cuáles son debidos al cambio hormonal y cuáles al avance de la edad biológica?*

Se habla de menopausia “normal” cuando no existen síntomas, o son leves. Si la sintomatología existe, y

es moderada o grave, que obliga a asesoramiento profesional, puede tratarse de una menopausia “patológica”. Aún sin síntomas, también puede considerarse una menopausia “patológica” a la aparecida de manera espontánea o inducida por la cirugía de ovarios a una edad más temprana de los 40 años, llamándosele entonces *menopausia precoz*. Estos síntomas suelen ser vasomotores y urogenitales, y pueden durar meses o años. En estos casos debe plantearse la necesidad del uso de THS. Aunque otros, como depresión, irritabilidad, alteraciones del humor o pérdida de la libido pueden debilitar la autoestima y asociarse a connotaciones peyorativas de la menopausia en determinados contextos socioculturales. Así, la prevalencia de sofocos varía en las distintas culturas, desde el 0% en las mujeres mayas, pasando por el 10-22% en Hong Kong, el 17% en Japón o el 23% en Tailandia, hasta llegar incluso al 45% en EE.UU o al 80% en Holanda, cifras que no pueden explicarse por diferencias endocrinológicas². La frecuencia de estos y otros síntomas en los periodos de transición y posmenopáusicos son recogidos en la Tabla I³. La sequedad vaginal, la vaginitis atrófica y la dispareunia son problemas menopáusicos universales, mientras que la depresión, el insomnio y la fatiga pueden afectar al 25% de las mujeres holandesas y al 5-10% de las japonesas, y la pérdida de libido al 5% de las suecas, independiente de los síntomas genitales.

FISIOLOGÍA DE LA MENOPAUSIA

La función endocrina del ovario disminuye progresivamente a medida que lo hacen los folículos ováricos. El principal estrógeno producido por el ovario es el estradiol. El descenso progresivo en su secreción, así como de progesterona e inhibina, disminuye el *feedback* negativo aumentando la producción de hormona folículoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH) por la adenohipófisis. El incremento de FSH comienza hasta 10 años antes de la menopausia y es más marcado que el de LH. Las células del estroma ovárico continúan produciendo testosterona aunque en menor grado que en la fase premenopáusica. Las glándulas adrenales y los ovarios sintetizan androstendiona. Ambos andrógenos son aromatizados a estrona en los tejidos periféricos, principalmente el tejido adiposo. Este estrógeno, mucho menos potente que el estradiol, es el principal tras la menopausia. Los cambios fisiológicos de la perimenopausia se van produciendo de forma progresiva. Al principio disminuye la duración de los ciclos menstruales a expensas de la fase folicular y aumentan los niveles de FSH para compensar el descenso del número de folículos ováricos. Luego, la maduración folicular ocurre de forma esporádica, alternando ciclos ovulatorios y anovulatorios. Cuando la menopausia se ha establecido los folículos ováricos están atrésicos y no responden a la estimulación por FSH, la cual se encuentra

francamente elevada (>40 UI/l), los niveles de estradiol están muy disminuidos y el principal estrógeno es la estrona, que se produce principalmente por conversión periférica de androstendiona y testosterona. Una pequeña cantidad de progesterona se produce en la glándula adrenal³.

FENÓMENOS CLÍNICO-BIOLÓGICOS ASOCIADOS CON LA MENOPAUSIA

El cese de la función ovárica se produce de forma paulatina, y llamamos perimenopausia al periodo que precede a la menopausia (entre 2 y 8 años de duración), en que comienzan los cambios endocrinológicos, biológicos y clínicos que culminan en la menopausia, y hasta un año después de la misma. La menopausia biológica se produce a una edad media de 51 años. El tabaquismo acelera su instauración 1-2 años, mientras que la menarquia precoz, la multiparidad y el uso de anticonceptivos orales se asocian a su retraso³. El origen de los síntomas asociados a la menopausia es complejo. El déficit estrogénico juega un papel importante, sin embargo otros factores hormonales como el descenso en la producción de andrógenos, y no hormonales, como el envejecimiento, factores culturales, dietéticos y de estilo de vida, participan en la expresión de la morbilidad que aparece en esta etapa de la vida.

• Síntomas vasomotores

Los síntomas vasomotores, generalmente conocidos como “sofocos”, constituyen junto con las alteraciones menstruales el motivo de consulta más fre-

cuente de las mujeres perimenopáusicas. Afectan a un 60-80% de las mujeres posmenopáusicas y a un 40% de las perimenopáusicas que todavía tienen reglas. Sin tratamiento se resuelven espontáneamente en aproximadamente 5 años. Se caracterizan por sensación de calor, sudoración, enrojecimiento facial y taquicardia de aparición paroxística. Su frecuencia, intensidad y duración son variables y pueden interferir notablemente con la actividad diaria. Su mecanismo de producción es desconocido. Se especula que la pérdida de la función ovárica y las oscilaciones en los niveles de estrógenos disminuyen el tono opiáceo hipotalámico y producen inestabilidad termorreguladora. La severidad y frecuencia de los síntomas disminuyen con el tratamiento estrogénico de forma dosis-dependiente.

• Síntomas psicológicos

Incluyen humor depresivo, irritabilidad, disminución de la autoconfianza, ansiedad, etc. Su expresión depende en gran parte de factores socioculturales e individuales, no obstante, los estrógenos afectan la síntesis de neurotransmisores así como el número y sensibilidad de sus receptores, lo cual puede participar en su patogenia. El tratamiento con estrógenos mejora la sensación de bienestar y la calidad del sueño, en gran parte debido a la mejoría de los síntomas vasomotores.

• Atrofia urogenital

Tras la menopausia se produce atrofia vulvar y vaginal, con adelgazamiento de sus paredes, disminu-

TABLA I
INCIDENCIA DE TRASTORNOS PERIMENOPÁUSICOS EN DIVERSAS FASES²

SÍNTOMAS (%)	Premenopausia	Menopausia	Posmenopausia 1-3 años	Postmenopausia >3 años
Sofocos	36	69	74	42
Sudoración	28	58	67	31
Mareos	14	33	41	25
Trastornos irrigación	8	20	28	11
Distimias depresivas	25	72	76	58
Nerviosismo	67	51	48	22
Irritabilidad	65	49	46	17
Sensación de tensión	44	40	33	25
Cefaleas	41	31	24	19
Insomnio	53	56	63	41
Temores infundados	33	44	26	12

ción en el contenido celular de glucógeno, pérdida de la flora normal de lactobacilos y alcalinización vaginal, con sequedad vaginal, prurito, dispareunia y aumento en la susceptibilidad a infecciones. La uretra y el trigono vesical, ricos en receptores estrogénicos, también sufren involución y atrofia tras la menopausia, aumentando la frecuencia de infecciones urinarias e incontinencia. El tratamiento con estrógenos es el único método efectivo en revertir estos síntomas.

• *Disfunción sexual y pérdida de la libido*

Estudios sobre calidad de vida en mujeres posmenopáusicas con THS señalan mayor satisfacción sexual con respecto a las no tratadas, especialmente si son jóvenes. Gran parte de este efecto puede ser debido a la mejora de la atrofia vaginal con el tratamiento estrogénico. También la menopausia disminuye la secreción de andrógenos y puede afectar a la libido.

• *Enfermedad coronaria*

La cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte en mujeres posmenopáusicas. Estudios observacionales mostraron resultados satisfactorios en cuanto a la modificación del perfil lipídico (reducción de LDL-colesterol y aumento de HDL-colesterol) en mujeres que recibían tratamiento estrogénico en prevención primaria, pero el estudio HERS (Heart and Estrogen Progestin Replacement Study)⁴ puso luego de manifiesto que la THS en prevención secundaria no sólo es ineficaz sino que puede producir efectos cardiovasculares desfavorables: tres veces más de episodios tromboembólicos (trombosis venosa profunda en miembros inferiores y embolismo pulmonar) y más complicaciones biliares (cólicos, cirugía).

• *Osteoporosis*

Tras la menopausia hay una pérdida acelerada de masa ósea debido a un aumento de la resorción que afecta tanto al hueso trabecular como al cortical. Clínicamente se traduce en un incremento del riesgo de fractura, más frecuente a nivel de los cuerpos vertebrales y parte distal del radio. La pérdida de masa ósea es mayor en la menopausia quirúrgica en la que el cese en la producción de estrógenos es abrupto. El tratamiento con estrógenos previene esta pérdida y reduce el riesgo de fractura en más de un 50% si se inicia en el plazo de tres años tras la menopausia y se mantiene seis o más años⁵. Sin embargo, los efectos beneficiosos del tratamiento estrogénico se pierden a los 7 años de

su interrupción, con una densidad mineral ósea y riesgo de fractura equiparables a los de las mujeres que nunca los tomaron, por lo que el tratamiento debería mantenerse indefinidamente. En mujeres posmenopáusicas osteoporóticas, la THS estabiliza o aumenta la masa ósea incluso aunque se inicie años después de la menopausia. El tratamiento combinado con progestágenos es al menos tan eficaz como los estrógenos solos.

• *Cáncer de colon*

Estudios observacionales han encontrado una reducción del 50% en el riesgo de cáncer de colon en pacientes con THS. Sin embargo otros estudios no han encontrado este efecto beneficioso⁶.

• *Enfermedad de Alzheimer*

Evidencias preliminares indican un posible efecto beneficioso del THS a largo plazo sobre el riesgo de demencia producida por enfermedad de Alzheimer, así como una mejoría cognitiva en pacientes diagnosticadas de esta patología. No obstante, estos datos deberían ser confirmados mediante estudios epidemiológicos adicionales, y preferiblemente estudios randomizados, antes de recomendar THS para su prevención.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

El comienzo de la perimenopausia y su evolución hasta completarse el fallo ovárico varía de una mujer a otra. La frecuencia de los síntomas también es muy variable, habiendo mujeres que nunca experimentaron ninguno hasta otras que les altera completamente su calidad de vida. Los más comunes son la *inestabilidad vasomotora*, junto a cambios de humor, insomnio, disminución de la libido y cese de la menstruación o menstruaciones irregulares, hasta atrofia vaginal. El abordaje diagnóstico y terapéutico debe ser multidisciplinar. En este proceso participa el médico de Atención Primaria, quien realizará una detallada historia clínica y exploración física. La valoración hormonal y del riesgo cardiovascular correspondería al especialista de endocrinología o cardiología, y los exámenes complementarios (citología vaginal, ecografía ginecológica, etc) serían efectuados por el ginecólogo. Las alteraciones mentales o cognitivas coincidentes con la menopausia deben ser valoradas por el psiquiatra o el neurólogo (Tabla II).

TABLA II
EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA MENOPAUSIA

a) Historia clínica: Debe *incluir* los siguientes datos:

- Menarquia, gravidez y paridad, lactancia, cirugía ginecológica y menstruación.
- Historia de tratamientos hormonales, incluyendo contraceptivos.
- Historia sexual (frecuencia de relaciones, libido, orgasmos y dispareunia).
- Dolores óseos y articulares.
- Cambios del peso corporal y actividad física.
- Cambios de humor, función cognitiva, historia psiquiátrica, síndrome menstrual.
- Historia familiar en relación con menopausia precoz, enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión, osteoporosis, cáncer y demencia.
- Historia dietética, en relación con ingesta de sodio, calcio y vitaminas (vitamina D).
- Medicaciones (como corticoides).

b) Exploración física: *Especial atención* a lo siguiente:

- Postura (signos relacionados con cambios osteoporóticos), flexibilidad, tono muscular, coordinación, talla y proporciones corporales.
- Índice de masa corporal, composición corporal y perímetro de la cintura, así como medida de la presión arterial y electrocardiograma.
- Examen de mamas.
- Examen pélvico: tamaño y forma del útero y anejos, mucosa y pared vaginal, integridad del suelo pélvico.

c) Laboratorio: Además de determinar los *metabolismos hidrocarbonado y lipídico*, y *pruebas de función renal y hepática*, podrían determinarse algunos *valores hormonales*:

- FSH y LH: La FSH es clave para el diagnóstico de menopausia. La disminución de la función ovárica lleva consigo el incremento gradual de los valores de FSH, que llega a cifras por encima de 40 mU/ml. En la perimenopausia esta elevación es intermitente. En cuanto a la LH las modificaciones son menos significativas y estables.
- Estrógenos: Los valores de estradiol son bajos, alcanzan niveles por debajo de 30 pg/ml; mientras los valores de estrona van tomando cada vez mayor presencia.
- Otras hormonas: En mujeres en edad perimenopáusicas con signos de deficiencia de estrógenos y valores normales o bajos de FSH, debería medirse prolactina, porque la hiperprolactinemia podría suprimir la producción de gonadotropinas. La determinación de progesterona no es de utilidad en esta etapa. En presencia de síntomas de hiperandrogenismo podría ser de utilidad la determinación de andrógenos en suero (testosterona, testosterona libre y dehidroepiandrosterona sulfato), y quizás también en disminución de la libido. La medida de TSH es de interés dada la relativa frecuencia de hipotiroidismo llegados a estas edades.

d) Otros estudios: Podrían ser necesarios también los siguientes estudios:

- Citología vaginal y de cérvix
- Mamografía
- Densitometría ósea
- Ecografía pélvica

INTERVENCIONES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS

a) MEDIDAS GENERALES

La prevención de las manifestaciones clínicas asociadas a la menopausia debe empezar años antes, las medidas preventivas iniciadas a esta edad podrían ser insuficientes aunque necesarias. Estas medidas deben incluir el estímulo de hábitos de vida saludables, como son abandonar el hábito tabáquico, moderar el consumo de alcohol, una alimentación equilibrada, pobre en grasas y dulces para controlar el peso, y rica en calcio y vitamina D, evitar el sedentarismo mediante la práctica de ejercicio físico diario, pasear por lugares soleados y procurar llevar una vida sexual, familiar y socialmente satisfactoria. Además, es necesario seguir las revisiones ginecológicas periódicas, establecidas en los programas de detección precoz del cáncer de mama, cérvix y endometrio.

b) TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

• **Terapia hormonal sustitutiva a corto plazo:**

La THS a corto plazo (entre 3 meses y 5 años), con sus diferentes formas de administración incluidos geles por vía vaginal, ha demostrado ser eficaz para el control y mejoría de los síntomas vasomotores⁷ y atrofia urogenital⁸. Siempre se utilizará la mínima dosis de estrógeno eficaz la cual varía en función de los objetivos del tratamiento. Si se emplea para tratar los síntomas vasomotores, cuanto más jóvenes sean las pacientes y más rápida la aparición de los síntomas, mayor

dosis será necesaria para su control. Se empieza por dosis bajas para ir aumentando progresivamente; a veces se alcanzan hasta 2,5 mg de estrógenos equinos conjugados.

• **Terapia hormonal sustitutiva a largo plazo:**

Recientes evidencias ponen de relieve la relación entre la THS y un riesgo incrementado de cáncer de ovario⁹. El WHI (Women’s Health Initiative)¹⁰, un ensayo randomizado y controlado de prevención primaria demuestra que la THS ofrece más problemas que beneficios. Previsto para una duración de 8,5 años, en Mayo de 2002, después de 5,2 años de seguimiento, tuvo que detenerse el ensayo clínico. En concreto entre las mujeres a quienes se les administró estrógenos (conjugados equinos, 0,625 mg diarios) y progestágenos (acetato de medroxiprogesterona, 2,5 mg diarios), un cierto porcentaje desarrollaron cáncer de mama o experimentaron problemas cardiovasculares tales como infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares, embolia pulmonar y trombosis endovenosa. Por el contrario este tratamiento ha demostrado importantes beneficios en la prevención de la osteoporosis, pero dado los riesgos señalados deben recomendarse terapias alternativas más seguras y eficaces. Otros estudios han observado cómo el riesgo de ataque cardíaco aumenta durante el primer año, y mientras parece descender en los siguientes años al final del estudio no se encuentra reducción alguna en el riesgo de ataques cardíacos o de muerte en mujeres con afecciones cardíacas durante siete años con THS. También se señaló un aumento del riesgo de afecciones de la vesícula biliar en casi un 50%¹¹ (Tablas III y IV).

TABLA III
“RIESGOS” DEL TRATAMIENTO ESTRÓGENO MÁS PROGESTÁGENO FRENTE AL PLACEBO EN MUJERES MENOPÁUSICAS¹⁰

	ECE/AMP	Placebo	HR	Nominal 95% IC	Ajustado 95% IC
Nº mujeres	8506	8102			
Cáncer mama invasivo	166	124	1,26	1,00-1,59	0,83-1,92
Cáncer mama no invasivo	40	33	1,13 (NS)		
Enf. coronaria	164	122	1,29	1,02-1,63	0,85-1,97
- Muerte coronaria	33	26	1,18	0,70-1,90	0,47-2,98
- IAM no fatal	133	96	1,32	1,02-1,72	0,82-2,13
ACVA	127	85	1,41	1,07-1,85	0,86-2,31
- Fatal	16	13	1,20	0,58-2,50	0,32-4,49
- No fatal	94	59	1,50	1,08-2,08	0,83-2,70
Embolismo pulmonar	70	31	2,13	1,39-3,25	0,99-4,56
Trombosis venosa profunda	115	52	2,07	1,49-2,87	1,14-3,74

ECE: estrógenos conjugados equinos; AMP: acetato de medroxiprogesterona; HR: Hazard ratios; IAM: infarto agudo de miocardio; ACVA: accidente cerebrovascular agudo.

TABLA IV
“BENEFICIOS” DEL TRATAMIENTO ESTRÓGENO MÁS PROGESTÁGENO
FRENTE A PLACEBO EN MUJERES MENOPÁUSICAS¹⁰

	Estrógenos + Progesterona	Placebo	Hazard Ratio (IC)
<i>Nº mujeres</i>	8506	8102	
<i>Fractura de cadera</i>	44	62	0,66 (0,45-0,98)
<i>Fractura vertebral</i>	41	60	0,66 (0,44-0,98)
<i>Otras fracturas</i>	579	701	0,77 (0,69-0,86)
<i>Cáncer de endometrio</i>	22	25	0,83 (0,47-1,47)
<i>Cáncer colorrectal</i>	45	67	0,63 (0,43-0,92)

A continuación se describen los fármacos, dosis y vías de administración más utilizados.

• **Fármacos**

1. **ESTRÓGENOS**

En España existen especialidades farmacéuticas disponibles para su administración oral, transdérmica e intravaginal (Tabla V). Los más utilizados por vía oral son los estrógenos equinos conjugados, el valerianato de estradiol y el estradiol micronizado. Sufren un *efecto de primer paso hepático*, en que el 35-95% se metaboliza a estrona-3-glucurónido, un metabolito inerte y el resto a estrona. En el hígado, afectan el metabolismo de muchas sustancias: disminuyen la síntesis de LDL-colesterol y apoproteína (a) e incrementa los niveles séricos de HDL-colesterol. La administración transdérmica de estrógenos es tan eficaz como la vía oral tanto para el tratamiento sintomático de la menopausia como para la prevención de la osteoporosis. Pero además, la eliminación del efecto de primer paso hepático conlleva ciertas ventajas sobre la vía oral: a) se precisa menor dosis, b) menores efectos gastrointestinales, c) niveles séricos más estables, d) sin efecto sobre la síntesis hepática de proteínas ni sobre las concentraciones de triglicéridos, y e) menores riesgos globales y efectos adversos. Los *parches* liberan estradiol de

forma gradual y continua a través de una membrana aplicada a la piel y alcanzan concentraciones estables a las dos horas. Su liberación completa dura cuatro días y puede provocar irritación cutánea en el lugar de aplicación, recomendándose la rotación del lugar de aplicación y preferiblemente en nalgas. La administración percutánea de estradiol en forma de *gel* comparte con los parches las mismas ventajas con respecto a la administración oral de estrógenos y tiene menos efectos secundarios a nivel local. La vía vaginal está indicada para el tratamiento de la atrofia urogenital, aunque los estrógenos sistémicos también sean efectivos para ello. La administración intravaginal minimiza la exposición a estrógenos, y si es intermitente, permite su uso a largo plazo sin incrementar el riesgo de cáncer de endometrio¹².

2. **PROGESTÁGENOS**

La única indicación para su uso es la prevención del cáncer de endometrio. En mujeres con útero la administración prolongada de estrógenos sin progestágenos asociados aumenta el riesgo de cáncer de endometrio de dos a diez veces. La adición de progestágenos durante un mínimo de 10 días al mes reduce este riesgo y lo iguala al de la población general. El principal inconveniente es la inducción de sangrado vaginal, cuya frecuencia depende de la pauta utilizada. La administración cíclica, induce sangrado en el 95% de los casos, mientras que el tratamiento combinado continuo conduce a atrofia endometrial y amenorrea en el 80-90% de los casos a los 4-6 meses de tratamiento. Existen diversos preparados comercializados en España. Sus efectos adversos son numerosos, y entre ellos podemos señalar los siguientes: fatiga, depresión, edema, molestias mamarias, insomnio, ictericia, cloasma y cambios de peso¹².

• *Pautas de tratamiento*

Los estrógenos suelen darse de forma continua, ya que su administración intermitente puede provocar síntomas vasomotores durante los días de descanso. Los

TABLA V
ESTRÓGENOS Y PROGESTÁGENOS
MÁS USADOS Y DOSIS

NOMBRE GENÉRICO	Dosis media
Estrógenos equinos conjugados	0,625 mg
Valerianato de estradiol	2 mg
Estradiol micronizado	1mg
Estradiol transdérmico	0,05 mg
Acetato de medroxiprogesterona	5-10 mg (cíclico) 2,5 mg (continuo)

progestágenos pueden administrarse de forma cíclica, con sangrado periódico, o de forma continua, utilizando la mitad de la dosis y a veces con sangrado no predecible. En cada paciente es necesario individualizar la dosis de estrógeno aumentándola si persisten síntomas relativos a la menopausia o disminuyéndola si aparecen síntomas de sobredosificación. En general, se tiende a utilizar la dosis mínima eficaz, ya que la dosis de progestágeno depende de la dosis de estrógeno, los progestágenos pueden revertir algunos de los efectos beneficiosos del tratamiento estrogénico y algunos autores han encontrado una relación directa entre la dosis de estrógeno y el riesgo de cáncer de mama.

• Indicaciones de la THS

La decisión de recomendar THS es difícil porque la búsqueda de determinados beneficios puede conllevar importantes riesgos señalados cada vez más por diversos estudios. Por tanto, la indicación ha de establecerse de forma individualizada valorando diversos aspectos, pero podemos generalizar señalando las siguientes indicaciones:

1. La mayoría de las mujeres solicitan asistencia médica durante la perimenopausia por la aparición de alteraciones menstruales y síntomas vasomotores, cuya frecuencia e intensidad aumenta a medida que se acerca la fecha de la menopausia. Sin tratamiento, los síntomas vasomotores se resuelven espontáneamente, sin embargo su intensidad puede alterar la calidad de vida de la mujer de forma suficiente como para justificar el tratamiento médico.
2. Los casos en que la menopausia ocurre prematuramente merecen mención aparte, ya que el riesgo de osteoporosis y enfermedad cardiovascular es mayor, y es probable que la mujer desee continuar con menstruaciones y beneficiarse de los efectos de los estrógenos sobre los caracteres sexuales secundarios. Si además, ha sido sometida a aneختomía, los síntomas vasomotores suelen ser abruptos y más intensos que en la menopausia biológica. Las mujeres con menopausia precoz son candidatas a THS independientemente de la existencia de síntomas de privación estrogénica. El tratamiento debe ser mantenido hasta la edad normal de la menopausia (45-50 años), momento en que se puede considerar la posibilidad de THS preventiva a largo plazo.

• Contraindicaciones de la THS

El sangrado vaginal no explicado y el embarazo son las únicas *contraindicaciones absolutas* de la THS. Otras contraindicaciones clásicas como la existencia de antecedentes de cáncer de mama o endometrio, antecedentes de enfermedad tromboembólica o enfermedad hepática activa representan *contraindicaciones relativas*.

Cáncer de mama

Las mujeres que reciben THS durante menos de 5 años no tienen mayor riesgo de cáncer de mama que las mujeres no tratadas. A partir de los 10 años de tratamiento el riesgo aumenta entre un 10% y un 30%. Este riesgo desaparece al suspenderse. Los progestágenos no reducen el riesgo de cáncer de mama –e incluso pueden aumentarlo–, pero sí el de endometrio, por eso se recomiendan en mujeres con útero. Tradicionalmente, la existencia de antecedentes de cáncer de mama se consideraba una contraindicación absoluta de la THS.

Cáncer de endometrio

El tratamiento estrogénico sin progestágenos aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio en relación con la dosis empleada y su duración. Sin embargo, la adición de progestágenos reduce el riesgo de cáncer al original de la población general.

Trombosis venosa

Diferentes estudios epidemiológicos señalan que las mujeres que utilizan THS tienen un riesgo 2-4 veces mayor de trombosis venosa profunda. Por ello, no se recomienda su uso en mujeres con estados conocidos de hipercoagulabilidad o antecedentes de enfermedad tromboembólica durante el embarazo, puerperio o bajo tratamiento con estrógenos.

Enfermedad hepática activa

Los estrógenos orales sufren un efecto de primer paso hepático que puede agravar la enfermedad hepática activa. En estos casos, es preferible el uso de estrógenos por vía transdérmica. Aunque en teoría son seguros, se recomienda monitorizar la función hepática antes y a los tres meses de tratamiento.

Hipertrigliceridemia

Los estrógenos orales aumentan la síntesis hepática de VLDL. En pacientes con hipertrigliceridemia de origen familiar o secundaria, la THS oral puede empeorar esta patología, por lo que se recomienda monitorizar los niveles de triglicéridos a los 2-3 meses de tratamiento o preferiblemente, emplear estrógenos por vía transdérmica para evitar el primer paso hepático.

Hipertensión arterial

Los estrógenos orales aumentan la producción hepática de angiotensinógeno. Sin embargo, menos de 1% de las mujeres desarrollan hipertensión arterial en relación con la THS. No obstante debe utilizarse la mínima dosis posible y preferiblemente por vía transdérmica.

c) OTROS TRATAMIENTOS

• De los síntomas vasomotores:

Cuando la THS está contraindicada o no es tolerada, aunque de menor eficacia, puede utilizarse clonidina (puede producir hipotensión ortostática), metildopa, o veraliprida (puede provocar hiperprolactinemia). Los progestágenos son tan eficaces como los estrógenos contra los sofocos. Los fitoestrógenos pueden actuar como moduladores estrogénicos selectivos, pero aún faltan estudios que avalen su uso. Recientemente ha sido propuesto que síntomas como pérdida del deseo sexual, pérdida de energía o vitalidad, humor bajo, incluso la pérdida de masa ósea y muscular podrían estar relacionados en la mujer menopáusica con deficiencia de andrógenos¹⁴, aunque su utilidad terapéutica es controvertida.

• De la osteoporosis:

Existen multitud de fármacos que han demostrado su utilidad para prevenir y tratar la osteoporosis, y con apenas leves efectos adversos. Entre ellos se encuentran los bifosfonatos (alendronato y risedronato), calcitoninas, calcio y vitamina D. El estudio FIT (Fracture Intervention Trial)¹⁴ demuestra una reducción del 40-50% de nuevas fracturas de cadera y columna en mujeres con fracturas previas a los 3 años de la toma de alendronato. El raloxifeno, un modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM), merece consideración aparte al haber sido aprobado su uso para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, aunque también ha demostrado efectos beneficiosos sobre el perfil lipídico. En el estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation)¹⁵ se señala un 50% de reducción de fracturas vertebrales a los 24 meses y un 40% a los 36 meses en mujeres con osteoporosis. Evidencias científicas demuestran que el raloxifeno provoca un descenso de las concentraciones de LDL-colesterol, colesterol total y lipoproteína (a), aunque sin modificar las de HDL-colesterol y triglicéridos¹⁶. Otros estudios también señalan su efecto sobre la mama reduciendo el riesgo de cáncer¹⁷.

• De la enfermedad cardiovascular:

Las medidas preventivas de la enfermedad cardiovascular son idénticas para ambos sexos. El abordaje del riesgo cardiovascular global es un requisito imprescindible para la prevención primaria, este riesgo puede cuantificarse mediante tablas¹⁸. Al mismo tiempo debe evaluarse el síndrome metabólico o de resistencia a la insulina, estado precursor de la enfermedad cardiovascular. Para ello existen tablas que definen los diferentes criterios a evaluar¹⁹. De cualquier forma deben ser abordados los siguientes problemas: el sedentarismo, el hábito de fumar, las dislipemias, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o los estados prediabéticos, y no sólo la obesidad, sino también el tipo de obesidad (central o periférica).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. La menopausia es un estado fisiológico de la mujer causado por el cese de la secreción ovárica de estrógenos y progestágenos, dando lugar a la desaparición del sangrado menstrual y a una serie de modificaciones que interesan al sistema vasomotor, urogenital, cardiovascular y óseo. Afecta a todas las mujeres como parte del proceso natural de envejecimiento que aparece a los 50 años.
2. Como intervención terapéutica y preventiva de las consecuencias de la deprivación hormonal se ha postulado el uso de la THS con estrógenos (con o sin progestágenos). Esta actitud supone un efecto positivo a corto plazo (menos de 5 años) en cuanto a la corrección de la sintomatología específica de la menopausia.
3. En cuanto a los resultados a medio-largo plazo los resultados de la THS son negativos atendiendo al balance riesgo-beneficio. Aunque se ha mostrado eficaz para detener la pérdida de masa ósea, su suspensión recupera el ritmo previo; y es capaz de modificar positivamente el perfil lipídico sin disminuir los eventos coronarios, incluso puede incrementarlos. Pero estos beneficios se contraponen a un incremento en el riesgo de padecer un cáncer de mama o de endometrio.
4. La THS a largo plazo supone una importante medicalización de un proceso considerado natural y fisiológico, que puede incidir negativamente en la calidad de vida de la mujer.
5. Así, las *indicaciones* generalmente aceptadas para el uso de la THS son:
 - a) Tratamiento a corto plazo (menos de 5 años) de pacientes con síntomas específicos importantes, sin graves factores de riesgo de cáncer de mama y/o endometrio.
 - b) Tratamiento a medio-largo plazo de la menopausia prematura (antes de los 40 años, espontánea o quirúrgica), y sobre todo si existen factores de riesgo cardiovascular u óseos asociados.
6. El manejo diagnóstico y terapéutico de la situación menopáusica es un proceso multidisciplinario, que debe incluir al médico de familia, ginecólogo, endocrinólogo, cardiólogo, psiquiatra, etc. Su seguimiento debe implicar a la Atención Primaria.
7. Independientemente de la THS deben recomendarse hábitos de vida saludables para eliminar los factores de riesgo cardiovascular y detener el avance del síndrome metabólico, mediante el ejercicio físico regular, la supresión del tabaco, la restricción del alcohol y una dieta equilibrada pobre en grasas y dulces, y rica en calcio y vitamina D.

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA RECOMENDADA EN ESPAÑOL

- Becerra-Fernández, A. *La edad de la menopausia*. Ediciones Díaz de Santos, 2003.

BIBLIOGRAFÍA

1. Investigaciones sobre la menopausia en los años noventa. OMS, Serie de informes técnicos 866. OMS, Ginebra, 1996.
2. Becerra-Fernández A. Endocrinología de la menopausia. En: *La edad de la menopausia*. Becerra-Fernández A, ed. Ediciones Díaz de Santos, S.A., 2003; 31-44.
3. Lauritsen C. *El climaterio de la mujer*. Ed. RAYCAR, S.A., Madrid, 1981.
4. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605-613.
5. Burger HG. The endocrinology of the menopause. *Maturitas* 1996;23:129-136.
6. Hill K. The demography of menopause. *Maturitas* 1996;23;113-127.
7. Fernandez A, La Vecchia C. Hormone replacement therapy and risk of colon and rectal cancer. *Cancer Epidemiol Bio Markers Prev* 1998;7:329-333.
8. Greendale GA, Reboussin BA, Hogan P et al. Symptom relief and side effects of postmenopausal hormones: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial. *Obstet Gynecol* 1998;92:982-988.
9. Cardozo L, Bachman G, McClish D et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the hormones and urogenital therapy committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92:722-727.
10. Riman T, Dickman PW, Nilsson S et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:497-504.
11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002;288:321-333.
12. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, and for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.
13. Blanco Carrera C. Terapia hormonal sustitutiva posmenopáusica. En: *La edad de la menopausia*. Becerra-Fernández A, ed. Ediciones Díaz de Santos, S.A., 2003, pp 187-203.
14. Davis SR. Androgen replacement in women: a commentary. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 1886-1891.
15. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, et al (Fracture Intervention Trial Research Group). Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-1541.
16. Ensrud K, Black D, Recker R. The effect of two and three years of raloxifene on vertebral and non-vertebral fractures. *Bone* 1998; 23 (Suppl 1):S174.
17. Walsh BW, Kuller LH, Wild RA, et al. The effect of raloxifene on markers of cardiovascular risk in healthy, postmenopausal women. *JAMA* 1998;297:1445-1451.
18. Delmas PD, Bjamason NH, Mitlak B, et al. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997;337:1641-1647.
19. Baos Vicente V. *Menopausia y riesgo cardiovascular*. En: *La edad de la menopausia*. Becerra-Fernández A, ed. Ediciones Díaz de Santos, S.A., 2003, 45-61.
20. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.