



TRATAMIENTO DE LA SINTOMATOLOGÍA MENOPÁUSICA

Anna López Andrés
Joan Costa Pagès

Servicio de Farmacología Clínica
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol (Badalona)

Resumen

Durante la menopausia a las mujeres les pueden afectar una multiplicidad de síntomas entre los que destacan los vasomotores y los vaginales, y los trastornos del sueño y la osteoporosis. Los riesgos estimados en estudios recientes sobre el tratamiento hormonal sustitutorio (THS) hacen que se deban analizar las alternativas existentes y que se protocolice el uso de todas estas opciones, desde la perspectiva más razonada de la relación beneficio/riesgo. Hay que valorar la gravedad de los síntomas, utilizar medidas alternativas, si se puede, y, si no, dependiendo de su eficacia, utilizar la terapia hormonal a la dosis más baja eficaz y durante el período más breve necesario, con la supervisión de la paciente.

Palabras clave: Menopausia, tratamiento hormonal sustitutorio, osteoporosis, sofocos, fitoestrógenos, estrógenos, progestágenos

Introducción

Durante la menopausia a las mujeres les afectan una multiplicidad de síntomas que incluyen los vasomotores, los vaginales, la incontinencia urinaria, las dificultades para dormir, las alteraciones sexuales, la

depresión, la ansiedad, los trastornos del humor, la pérdida de memoria, la fatiga, la cefalea, los dolores articulares y el aumento de peso. A pesar de esto, en los estudios longitudinales llevados a cabo, después de ajustar los datos por edad y otros factores de confusión, tan solo los síntomas vasomotores y los vaginales, y las alteraciones del sueño se asocian de forma consistente con el período menopáusico¹.

Durante los últimos años, muchos médicos y pacientes han revisado sus opiniones sobre el THS para la sintomatología menopáusica y un número substancial han suspendido su uso a causa de la preocupación sobre su seguridad. En este boletín abordaremos los aspectos terapéuticos de esta sintomatología y analizaremos las alternativas existentes a la THS.

Síntomas vasomotores

Los sofocos (sensación de calor en la cara, cuello o pecho) son la manifestación más característica de la menopausia. Casi el 80% de las mujeres en este período los tienen y un 20% de estas los consideran intolerables². Difieren, en gravedad y frecuencia, durante el día y la noche, y pueden ir acompañadas de sudoración, taquicardia, palpitaciones, ansiedad, irritabilidad e incluso pánico. La media de duración suele ser de 4 minutos, si bien, el rango de duración puede ir desde breves segundos hasta 10 minutos³. Los episodios de sudoración nocturna pueden acompañar los sofocos o aparecer de forma independiente.

Los sofocos son transitorios y la situación mejora en pocos meses en un 30-50% de las afectadas y se resuelven en un 85-90% de mujeres en un período de 4-5 años⁴. Por razones que se desconocen aproximadamente un 10-15% de mujeres siguen teniendo sofocos años después de la menopausia.

Estrógenos y progestágenos

Los tratamientos basados en estrógenos se han utilizado durante diversas décadas y con su uso se ha descrito una disminución de los sofocos en un 90% de casos⁵. Hay que darlos como agentes únicos en mujeres histerectomizadas, pero se tienen que prescribir con un progestágeno cíclico en mujeres con útero presente. Los estrógenos mejoran la densidad mineral ósea y la sequedad vaginal, y posiblemente el humor y los trastornos del sueño. La progesterona es también muy eficaz en la reducción de los sofocos en un 80% de las usuarias⁶. Si bien los estrógenos son la mejor terapéutica para los sofocos, estudios recientes como el *Women's Health Initiative* (WHI) y el *Million Women Study* han sugerido que los estrógenos a largo plazo se asocian con un riesgo aumentado de enfermedad cardíaca, enfermedad tromboembólica y accidente vascular cerebral, cáncer de mama^{7,8} y cáncer de ovario⁹. La progesterona como único fármaco dado a largo plazo puede aumentar el riesgo de cáncer de mama¹⁰. Ante este panorama se han buscado alternativas no hormonales. Diferentes estudios han comparado la eficacia de estas alternativas con placebo.

Tratamientos alternativos

Aunque los resultados difieren entre los diferentes estudios, no hay evidencias sobre las ventajas de la acupuntura, el yoga, las hierbas chinas, Dong Quai (*Angelica sinensis*), que también se conoce como angélica china, aceite de enotera (*Oenothera biennis*), ginseng, kava, que se obtiene a partir de las raíces desecadas del arbusto *Piper methysticum*, ni tampoco por el extracto del trébol rojo^{1,11}. Un ensayo clínico con vitamina E mostró efectos estadísticamente significativos, pero el beneficio fue sólo la disminución de un sofoco por día en comparación con el placebo¹².

En nuestro entorno, y con motivo de las preocupaciones de las autoridades reguladoras europeas por la posible asociación del uso del extracto de la planta *Cimicifugae racemosae rhizoma* con lesiones hepáticas agudas, se emitió una nota informativa de la Agencia del Medicamento solicitando prudencia en su uso¹³.

Muchos ensayos han evaluado la soja en la dieta y diversas preparaciones de fitoestrógenos. Los fitoestrógenos tienen efectos similares a los de los estrógenos a causa de su unión preferencial al receptor estrogénico β . Aunque algunos de estos estudios han señalado beneficios, el peso de la evidencia, especialmente de ensayos a doble ciego de buena calidad, sugieren que la soja no es eficaz en el tratamiento de los sofocos (tabla 1)^{14,15}. El efecto de los fitoestrógenos en el endometrio y la mama es incierto.

Las recomendaciones a las mujeres con síntomas menopáusicos de alcanzar un índice de masa corporal normal, el abandono del hábito tabáquico y el mantenimiento de un régimen de ejercicio regular son razonables desde la perspectiva que estos cambios tienen que poder beneficiar su salud a largo plazo. Las mujeres que puedan identificar los desencadenantes de los sofocos, por ejemplo el alcohol, las bebidas calientes o las comidas especiadas tienen que evitar estas situaciones particulares, aunque hay que decir que son pocas las mujeres que reconocen estas circunstancias.

Agentes activos a nivel central

La **clonidina** se asocia con una mejora modesta de los síntomas con dependencia de la duración del tratamiento (tabla 1)¹⁵. Debido a su modesta actividad y los efectos adversos frecuentes se desaconseja el uso de la clonidina.

Una revisión de siete ensayos clínicos que incluyen **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** (ISRS) e **inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina** (ISRSN) como la pa-

Tabla 1. Resultados de los tratamientos hormonales y no hormonales incluidos en metaanálisis recientes^{5,15,23}

Tratamiento	Número de estudios en el metaanálisis	Duración del tratamiento	Diferencia media en el número de sofocos diarios*
17- β estradiol oral y progestágeno	5	12-24 semanas	-16,8 (-23,4; -10,2)\$
17- estradiol transdérmico	6	11-12 semanas	-22,4 (-35,9; 10,4)\$
Isoflavonas de la soja	11	4-6 semanas	-1,15 (-2,33; 0,03)
		6 meses	-0,97 (-1,82; -0,12)
		12 meses	-1,22 (-2,02; -0,42)
Clonidina	10	4 semanas	-0,95 (-1,44; -0,47)
		8 semanas	-1,63 (-2,76; -0,05)
ISRS y ISRSN (paroxetina, citalopram y venlafaxina)	6	12 semanas a 12 meses	-1,13 (-1,70; -0,57)
Gabapentina	2	8-12 semanas	-2,05 (-2,80; -1,30)

*Comparado con el control. \$: Por semana. ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. ISRSN: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Tabla 2. Adaptación de las recomendaciones del American College of Obstetricians and Gynecologists y de la North American Menopause Society²³

Mujeres con sofocos molestos: valorar la gravedad de los síntomas	
Leves	Moderados/graves
• Cambios en el estilo de vida +/- prescripción de soja en la dieta o de vitamina E. - La evidencia de ensayos clínicos para dar soporte a la eficacia de estas opciones es débil pero puede ser una alternativa a la terapia hormonal en aquellas mujeres que expresen su preferencia una vez explicada la falta de evidencia y el desconocimiento de su efecto a largo plazo sobre el endometrio y la mama.	• Los estrógenos sistémicos o estrógeno + progestágeno son los medicamentos de referencia para mujeres sin contraindicaciones - Hay que explicitar el riesgo asociado a los estrógenos cuando se efectúe el consejo a mujeres sobre el tratamiento disponible para los síntomas vasomotores y los trastornos del sueño asociados a la menopausia - Hay que prescribir la dosis eficaz más baja de estrógeno durante el tiempo más breve posible • Los contraceptivos orales son la opción para las mujeres en la perimenopausia, especialmente para aquellas que también deseen contracepción • Les opciones para las mujeres preocupadas por los tratamientos con estrógenos son: modificaciones del estilo de vida con la adición o no de ISRS o ISRSN, si la sintomatología es muy importante y repercute en la enfermedad depresiva de la paciente. • Los progestágenos pueden ser tenidos en cuenta solos, pero en mujeres con historia de cáncer de mama, su seguridad a largo plazo es desconocida.
Valoración continuada	Valoración continuada
Evaluación periódica de la necesidad del tratamiento, ya que en la mayoría de mujeres los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia se resolverán espontáneamente a lo largo del tiempo.	El uso de estrógenos solos o estrógenos + progestágenos para el alivio de los sofocos y de la sudoración nocturna se requiere que sea evaluado anualmente.

* Leves: sensación de calor que casi es imperceptible.

* Moderados: sofocos muy aparentes y un poco de sudoración.

* Graves: sensación intensa de calor con sudoración.

roxetina, el citalopram y la venlafaxina mostró una reducción también modesta en la diferencia media de sofocos comparado con placebo (tabla 1)⁵. Además de incluir diferentes preparados, el estudio diferiría en la duración de los diferentes tratamientos e incluía mujeres con y sin cáncer de mama que podían estar o no tomando antiestrógenos. Los ISRS y los ISRSN pueden asociarse con náuseas, disminución del hambre, boca seca, somnolencia y hay que pararlos con precaución para prevenir el síndrome de retirada.

La **gabapentina**, que se mostró más eficaz que los anteriores tratamientos se asocia con sensación de inestabilidad, sensación vertiginosa, disminución de la albúmina sérica y edemas periféricos¹⁵.

Los agentes con acción central como los ISRS, los ISRSN y la gabapentina se asocian con una reducción modesta del número de sofocos diarios, con una relación beneficio riesgo más bien desfavorable. Hay que decir, además, que estos fármacos no tienen esta indicación explícitamente aceptada en nuestro ámbito.

Recomendaciones

A pesar de las evidencias aportadas hasta ahora y las contradicciones de los hallazgos de los diferen-

tes estudios, la *American College of Obstetricians and Gynecologists* y la *North American Menopause Society* han establecido las recomendaciones que se pueden ver adaptadas en la tabla 2. Hay que recalcar que se tienen que evitar los estrógenos en mujeres que presenten historia o tienen un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, cáncer de mama, cáncer de útero o acontecimientos tromboembólicos venosos y en aquellas con enfermedad hepática activa. Según los estudios de casos y controles se ha podido constatar que los estrógenos transdérmicos (con un metabolismo de primer paso disminuido) tienen pocos efectos sobre los factores hemostáticos y, por tanto, estos se han asociado con un menor riesgo de acontecimientos tromboembólicos venosos en comparación con el de los estrógenos orales¹⁶. A pesar de esto, no se han llevado a cabo estudios a largo plazo para verificar la seguridad de la administración transdérmica de estrógenos¹.

Síntomas vaginales

Los síntomas vaginales incluyen sequedad, incomodidad, prurito y dispareunia. Son notificados por un 30% de mujeres durante el período inicial de la postmenopausia y en un 47% de las pacientes durante

el período tardío de ésta¹. Los síntomas urológicos que incluyen la urgencia y el aumento de la frecuencia urinaria, la disuria y la incontinencia no se correlacionan de una forma clara con la menopausia¹. A diferencia de los sofocos los síntomas vaginales persisten o empeoran con la edad.

Para esta sintomatología, los estrógenos vaginales de administración tópica son muy efectivos y dan una respuesta efectiva en un 80-100% de las mujeres tratadas¹. Las preparaciones vaginales se prefieren a la administración sistémica ya que son igual o más efectivas y también porque el aumento de los niveles plasmáticos de estrógenos es mínimo. Utilizados en las dosis y frecuencia recomendadas no es necesaria la adición de progestágenos para la protección uterina. Los fitoestrógenos no son efectivos para el tratamiento de los síntomas vaginales¹.

Alteraciones sexuales

No hay datos sobre la seguridad a largo plazo del tratamiento concomitante con testosterona transdérmica y estrógenos en mujeres tratadas por trastornos de deseo sexual hipoactivo después de haber estado ooforectomizadas bilateralmente y histerectomizadas (menopausia quirúrgica). El uso fuera de indicación (*off-label uses*) de los preparados recientemente comercializados puede conllevar que a muchas mujeres con menopausia natural se les prescriba un suplemento de testosterona antes de disponer de datos de seguridad y eficacia que justifiquen este uso. La falta de correlación entre la función sexual y el nivel sérico de andrógenos en la mujer no deja entrever la necesidad de esta suplementación¹⁷.

Osteoporosis

El papel de la THS en la prevención y tratamiento de la osteoporosis es controvertido después de la publicación del estudio *Women's Health Initiative* de terapia combinada con estrógenos y progestágenos¹⁸ y de su estudio gemelo con estrógeno solo¹⁹. La población del estudio estaba compuesta por mujeres entre 50 y 79 años, muchas de las cuales presentaban factores de riesgo cardiovascular. Las mujeres no se seleccionaron por tener una densidad mineral ósea baja, a diferencia de muchos otros ensayos de osteoporosis. Sin embargo, los dos ensayos clínicos demostraron reducciones substanciales en las fracturas osteoporóticas subsiguientes. Globalmente, entre las edades de 50 y 79 años, el aumento de accidentes vasculares cerebrales fue de 8 por 10.000 persona-años, aunque el riesgo absoluto de accidentes fue bajo en la edad que comprende la década de los 50 y aumentó con la edad. Se vio un riesgo aumentado de acontecimientos cardiovasculares con la terapia hormonal

combinada, especialmente en aquellas mujeres que empezaron el tratamiento con más de 70 años. Recientemente, un trabajo referido a una cohorte del WHI Coronary-Artery Calcium Study (WHI-CACS) da soporte a la hipótesis que los estrógenos pueden reducir el riesgo cardiovascular en mujeres de 50 a 59 años²⁰.

En el estudio con tratamiento hormonal combinado hubo un aumento en el cáncer de mama en 5 años de 8 por 10.000 personas-año. Este aumento se igualó por una reducción similar en otros cánceres y no hubo cambios en las tasas globales de cáncer o mortalidad¹⁸. El estudio con estrógeno solo se paró después de 6,8 años a causa de acontecimientos de accidentes vasculares cerebrales, pero entonces mostraba una reducción en la incidencia de cáncer de mama de 7 por 10.000 personas-año ($p = 0,06$)¹⁹. Estos datos sugerían un perfil de riesgo diferente para el tratamiento combinado frente al tratamiento no combinado y para las mujeres mayores frente las más jóvenes. A partir de estos resultados se puede concluir que, en mujeres con osteoporosis y factores de riesgo cardiovascular, hay que evitar el tratamiento hormonal a favor de un tratamiento con agentes antiresortivos (por ejemplo bisfosfonatos). El tratamiento hormonal queda como una opción inicial sólo para uso a corto plazo alrededor de la menopausia en mujeres sintomáticas con un riesgo elevado de fracturas.

Aunque muchos estudios han investigado el efecto de la suplementación con calcio, o calcio con vitamina D, sobre el riesgo de fractura en la osteoporosis postmenopáusica, hay resultados contradictorios. Un metaanálisis reciente²¹ con 63.987 participantes (58.785 mujeres [92%]) da respuestas claras a diversas preguntas que pueden ser de importancia práctica para el manejo diario de la osteoporosis, aunque sigue habiendo ciertas incertidumbres²². Su conclusión es que la suplementación con calcio, o calcio con vitamina D, es efectiva en la prevención de fracturas osteoporóticas. Las dosis mínimas diarias recomendadas en esta publicación para la suplementación en personas de 50 años o mayores son de 1.200 mg de calcio y 800 UI de vitamina D. Se requiere que las dosis únicas no excedan los 600 mg de calcio elemental.

Conclusión

Los sofocos son transitorios y la condición puede mejorar incluso espontáneamente en pocos meses, pero en una pequeña proporción de mujeres las molestias se pueden prolongar incluso años. La evidencia de ensayos clínicos para dar soporte a la eficacia de los fitoestrógenos contenidos en la soja es débil y, se desconoce su efecto a largo plazo.

Si bien estudios recientes han sugerido que los estrógenos a largo plazo se asocian con un riesgo aumentado de enfermedad cardíaca, enfermedad tromboembólica y accidente vascular cerebral, cáncer de mama y cáncer de ovario estos fármacos son la mejor opción terapéutica para los sofocos. En mujeres con sofocos moderados o graves, si no están histerectomizadas ni presentan contraindicaciones, la administración de estrógenos más progestágenos, sería la conducta más adecuada. En este caso hay que administrar la dosis eficaz más baja durante el tiempo más breve necesario para contrarrestar la sintomatología. Los contraceptivos orales representarían una opción para las mujeres en la perimenopausia, especialmente para aquellas que también deseen beneficiarse de su efecto contraceptivo. En caso de instaurar terapia hormonal hay que reevaluar el tratamiento con periodicidad. Las recomendaciones a las mujeres con síntomas menopáusicos de alcanzar un índice de masa corporal normal, una adecuada ingesta de calcio y vitamina D, o mantener su suplementación, el abandono del hábito tabáquico y la observación de un régimen de ejercicio regular son razonables desde la perspectiva de que la adquisición de hábitos de vida saludables tienen que poder beneficiar su salud a largo plazo.

Bibliografía

- 1 Grady D. Management of menopausal symptoms. *N Engl J Med* 2006; 355: 2338-47.
- 2 WHO. Technical report series: menopause. 1966; 7: 236-42.
- 3 Sturdee DW, Wilson KA, Pipili E, Crocker AD. Physiological aspects of menopausal hot flush. *BMJ* 1978; 2: 79-80.
- 4 Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592: 52-86, 123-33.
- 5 Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004; 291: 1610-20.
- 6 Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, O'Fallon JR, Hatfield AK, Nelmark RA, et al. Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 1994; 331: 347-52.
- 7 Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- 8 Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
- 9 Million Women Study Collaborators. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369: 1703-10.
- 10 Fabre A, Fournier A, Mesrine S, Desreux J, Gompel A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Oral progestagens before menopause and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2007; 96: 841-44.
- 11 Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1453-65.
- 12 Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 495-500.
- 13 Anónimo. Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios Ref: 2006/06 20 de julio de 2006. Nota informativa: extracto de la raíz de e " Cimicifuga racemosa" y lesiones hepáticas.
(<http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/cimicifuga.htm>
(Consultado: 01.12.2007).
- 14 Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now? *Lancet* 2005; 366: 409-21.
- 15 Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Non hormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006; 295: 2057-71.

- 16 Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1965-76.
- 17 Basson R. Sexuality in chronic illness: no longer ignored. *Lancet* 2007; 369: 350-2.
- 18 Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, 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: 321-33.
- 19 Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-12.
- 20 Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, et al. WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007; 356: 2591-602.
- 21 Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370: 657-66.
- 22 Reginster J-Y. Calcium and vitamin D for osteoporotic fracture risk. *Lancet* 2007; 370: 632-3.
- 23 Stearns V. Clinical update: new treatment for hot flushes. *Lancet* 2007; 369: 2062-4.

Fecha de redacció: **Noviembre 2007**

En el próximo número: **Novedades terapéuticas 2007 (1)**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

Director: M^a Assumpció Benito Vives. **Coordinadora general:** Neus Rams i Pla.

Coordinador editorial: Xavier Bonafont i Pujol

Comitè científic: Rafael Albertí, Joan Altimiras, Xavier Bonafont, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Pilar López, Julio González, Carles Llor, Rosa Madridejos, M^a Antònia Manges, Eduard Mariño, Rosa Monteserin, Neus Rams, Cristina Roure, Emília Sánchez, Joan Serra, Francesc Vila.

Avaluació fàrmaco-econòmica: Lourdes Girona i Brumós

Secretària tècnica: Adela Perisé i Piquer

CedimCat. Coordinador: Josep Monterde i Junyent

Composició i impressió: Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

El Butlletí d'Informació Terapèutica és membre de la INTERNATIONAL SOCIETY OF DRUG BULLETINS

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://www.gencat.net/salut/depsan/units/sanitat/html/ca/publicacions/spbit.htm>



www.gencat.net/salut

