



Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario
Virgen de las Nieves
Granada

Menopausia: Aspectos prácticos en consulta de Ginecología.

Ana Rosa González Escudero

21/03/2019

INTRODUCCIÓN

La menopausia es el cese definitivo de la menstruación como hecho que se correlaciona con la pérdida de la actividad folicular ovárica. Se considera como tal tras 12 meses de amenorrea cuando no existen otras causas que justifiquen dicha situación, y la edad media de aparición se encuentra alrededor de los 50 años, con cierta variabilidad demográfica. En Europa la edad media se sitúa entre los 50 y los 53 años.

Durante este periodo se producen una serie de cambios fisiológicos y que se añaden a otros cambios que suelen ocurrir en este momento vital en las mujeres, incluyéndose laborales, familiares, sexuales y sociales y que pueden tener repercusiones a otros niveles, sobre todo en el ámbito emocional. Las pacientes refieren una variedad de síntomas, siendo los más frecuentes los sofocos y la sequedad genital, aunque con una gran variabilidad interindividual en una escala que va desde cierto disconfort hasta una reducción significativa de la calidad de vida.

En conjunto, puede considerarse como un fenómeno complejo y difícil de abordar, de manera que en este documento se van a repasar aspectos generales y recomendaciones prácticas para mejorar la calidad asistencial de estas pacientes.

Algunos conceptos que pueden confundirse en este contexto son:

- **Climaterio:** Es el periodo de transición en el que la etapa reproductiva de la vida da paso a la no reproductiva. Puede o no acompañarse de síntomas y no se refiere a un evento concreto, sino a un proceso. A menudo se confunde con menopausia, con la diferencia que en este último caso hablamos del momento concreto en el que se retira la menstruación.
- **Perimenopausia:** Se refiere al tiempo previo a la menopausia y al primer año tras la misma. En este periodo se producen una serie de cambios hormonales y endocrinos que pueden dar lugar a determinados síntomas que es importante conocer.
- **Menopausia precoz:** Se refiere a aquella situación en la que la menopausia ocurre antes de los 40 años de edad, tanto de manera natural como yatrógena.

PERIMENOPAUSIA

Es la etapa difícil de establecer que comprende desde el inicio de las alteraciones menstruales hasta un año después de la menopausia. Su duración es variable en periodos que pueden ir desde los 2 hasta los 5 años. Para concretar algo más este concepto se ha propuesto como el periodo comprendido entre los dos años previos y el año posterior a la menopausia. Suele ocurrir entre los 40 y los 54 años, aunque por supuesto esto dependerá de la edad a la que ocurra el cese de la menstruación según el concepto anterior.

Los síntomas que aparecen en este periodo son el resultado de la disminución paulatina de la actividad ovárica y supone un proceso complejo con gran variabilidad entre individuos. De esta forma, supone un periodo de difícil definición y sin un método diagnóstico validado ya que las determinaciones hormonales analíticas carecen de clara utilidad.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las siguientes:

- **Alteraciones del patrón de sangrado:** Es la más frecuente. Se produce como consecuencia del estado de anovulación crónica que caracteriza a

este periodo. En esta situación de estimulación estrógena sin oposición gestagénica aumenta el riesgo de hiperplasia. Para tratar a estas pacientes, es importante conocer la necesidad de anticoncepción. Si así fuera, puede recomendarse anticoncepción hormonal combinada o DIU de levonorgestrel. En las que no precisen anticoncepción pueden recomendarse antifibrinolíticos (ácido tranexámico), AINEs, gestágenos sintéticos o cirugía (ablación endometrial o histerectomía).

- Síntomas vasomotores: Aunque afecta a la mayoría de las pacientes, solamente en un 20% afectan a la calidad de vida de las mismas. Su manejo se comentará más adelante, pero hay que tener en cuenta que las conclusiones con respecto al perfil de riesgo de la THS publicadas son respecto a otro tipo de paciente (postmenopausia), por lo que no deben extrapolarse a las mujeres premenopáusicas.

En cuanto a la capacidad reproductiva en esta etapa, lo más característico, como ya se ha comentado, es un estado de anovulación que fluctúa y que se acompaña de mala calidad ovocitaria. Sin embargo, la capacidad fértil de la mujer, aunque reducida, se mantiene. En mujeres que deseen un método anticonceptivo en este periodo se pueden ofrecer los siguientes:

- Métodos no hormonales: Pueden utilizarse, aunque teniendo en cuenta que la mayoría presentan una eficacia menor que otras posibilidades disponibles en el mercado. Los métodos naturales se contraindican por su baja fiabilidad.
- Anticoncepción hormonal combinada: La edad no es contraindicación absoluta para el uso de anticonceptivos hormonales combinados. Sí habría que valorar riesgo-beneficio en mujeres mayores de 39 años que, además, son fumadoras ya que el riesgo de un evento trombótico se multiplica. El uso de este tipo de anticoncepción en mujeres sanas sin otros factores de riesgo, es segura y aporta otros beneficios en la perimenopausia.
- Anticoncepción solo gestágenos: De nuevo es un método aceptable, aunque con un efecto adverso que es la alteración del patrón del sangrado y de lo que es importante advertir a las pacientes.

Centrándonos en esta materia, algo que causa confusión en la consulta es la decisión de cuándo retirar un método anticonceptivo que se inició en la perimenopausia. La menoguía realiza las siguientes recomendaciones al respecto:

- Los métodos no hormonales se podrán suspender tras un año de amenorrea en mayores de 50 años y tras dos años de amenorrea en menores de 50 años
- El DIU de cobre colocado por encima de los 40 años puede mantenerse hasta la menopausia.
- En cuanto al DIU-Levonorgestrel, insertado por encima de los 45 años puede mantenerse hasta 7 años
- Los anticonceptivos combinados deben suspenderse a los 50 años y cambiar a otro método si persisten ciclos menstruales.
- Los métodos de sólo gestágenos alteran el patrón de sangrado de manera que la amenorrea en estos casos no debe ser un indicativo para finalizar la anticoncepción. En estos casos la determinación de FSH puede ser útil. Se indica en mujeres mayores de 50 años y son necesarias dos determinaciones separadas 6 semanas en las que la FSH se encuentre por encima de 30UI/L. En este caso, la anticoncepción podrá interrumpirse un año después.

OSTEOPOROSIS

La osteoporosis es uno de los problemas clínicos que acompañan a la menopausia. En España hasta el 35% de las mujeres mayores de 50 años y un 52% de las mayores de 70 sufren de osteoporosis.

Se define como la disminución de la masa y alteración de la arquitectura ósea, aumentando la fragilidad de los huesos y predisponiendo a la aparición de fracturas espontáneas, que incrementan la morbimortalidad a esas edades. La osteoporosis se diagnosticaría en una mujer con una densidad mineral ósea (DMO) 2.5 desviaciones por debajo de la media para su edad (T-Score evaluado mediante densitometría ósea).

El motivo por el que ocurre esto durante la menopausia reside en la función estrogénica en el remodelado óseo. Los estrógenos reducen la actividad osteoclástica, reduciendo la reabsorción ósea. De esta manera, cuando se reducen los niveles estrogénicos debido a la disfunción folicular ovárica, los osteoclastos ven incrementada su actividad, aumentando la destrucción ósea.

Es importante evaluar el riesgo de fractura ósea durante la menopausia para hacer un correcto seguimiento de las pacientes. En realidad, la densidad mineral ósea reducida es solo uno de los factores de riesgo que, si se asocia a otros, pueden aumentar la probabilidad de fractura espontánea. De hecho, la mayoría de fracturas por fragilidad se producen en pacientes que presentan DMO en rango no osteoporótico. De esta manera, es importante recoger los posibles factores de riesgo de estas mujeres para establecer cuáles se beneficiarían de la realización de pruebas complementarias.

Los factores de riesgo que se han descrito incluyen la edad, fracturas óseas previas, antecedentes maternos de fractura de cadera, tratamientos con fármacos (corticoides, inhibidores de la aromatasa, ISRS, inhibidores de la bomba de protones), caídas, consumo de tabaco y alcohol, artritis reumatoide, bajo peso (IMC < 19), hipogonadismo, enfermedades crónicas (disfunción tiroidea, enfermedad renal o hepatopatía o EPOC), inmovilidad.

La realización de densitometría ósea estaría indicada en los siguientes casos:

- Mujeres posmenopáusicas a partir de los 65 años
- Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años que presentan factores de riesgo adicionales (anteriormente descritos)
- Mujeres premenopáusicas que hayan tenido fractura por fragilidad

Otra herramienta útil para valorar el riesgo de fractura es el índice FRAX que establece la probabilidad de sufrir una fractura por fragilidad en los próximos 10 años utilizando parámetros como la DMO junto a otros factores de riesgo clínicos.

Ante la confirmación de una baja densidad mineral ósea es importante recomendar buenos hábitos de vida (que también habrá que reforzar en

mujeres sin riesgo de fractura) que incluyan la realización de ejercicio y el cese del hábito tabáquico y consumo de alcohol. En cuanto a la ingesta de vitamina D y calcio, es importante recomendar la ingesta de alimentos ricos en los mismos en la dieta diaria, pero los estudios son inconcluyentes con respecto al beneficio de suplementar con estos oligoelementos, ya que no se ha visto beneficio importante sobre el riesgo óseo, y se han descrito efectos secundarios importantes¹⁹.

Adicionalmente, existen tratamientos farmacológicos que estarían indicados en pacientes con una osteoporosis establecida (T-score \leq -2.5) o fractura previa por fragilidad, y en pacientes con riesgos moderados se sugiere su uso (T-score entre -1 y -2.5). Estos tratamientos han demostrado reducir el riesgo de fractura y son:

- **Terapia hormonal:** Estrogénica o combinada. El tratamiento con estrógenos mejora la calidad ósea por su efecto pro-osteoblástico y la inhibición osteoclástica como ya se ha comentado. Las dosis habituales de terapia hormonal han demostrado reducir la tasa de fracturas, pero parece existir evidencia de este hecho a dosis más bajas. Se indicará esta terapia en mujeres con menopausia precoz sobre el resto de tratamientos. Dentro de este grupo encontramos la tibolona cuya actividad estrogénica, androgénica y gestagénica mejora la DMO.
- **SERMs:** Son fármacos que tienen efecto tejido-dependiente, actuando como agonistas o antagonistas de los receptores estrogénicos según la localización. A nivel ósea actúan como agonistas aportando el mismo beneficio que las terapias estrogénicas, pero evitando los efectos adversos de las mismas sobre otros tejidos. En este grupo encontramos el raloxifeno y el bazedoxifeno, ambos han demostrado reducir el riesgo de fractura en mujeres con riesgo elevado sin aumentar la aparición de cambios endometriales o mamarios, sobre todo el bazedoxifeno. Sin embargo, ambos mantienen el aumento de riesgo de evento trombótico.
- **Bisfosfonatos:** Son fármacos que inhiben la resorción ósea mediante la inactivación de los osteoclastos. Son fármacos con múltiples vías de administración y pautas cuyo efecto se mantiene en el tiempo, pero de los que no se conoce consecuencias a largo plazo y, por ello, se debe

tener precaución en su uso en mujeres jóvenes. Se han descrito efectos secundarios como osteonecrosis de mandíbula, fracturas atípicas de fémur y cáncer de esófago, por lo que se recomienda evaluar a las pacientes de forma periódica. Existen diferentes opciones en el mercado: Alendronato (70 mg semanales), risedronato (formulaciones de 5 mg diarios, 35 mg semanales o 150 mg mensuales) e ibandronato. La duración del tratamiento recomendada en la mayoría de estudios es de 3 años, aunque podría mantenerse hasta 5 años. Además, se ha visto que la protección ósea se mantiene entre 1 y 3 años tras el cese del tratamiento.

- **Denosumab:** Es un anticuerpo monoclonal que se une a un receptor (RANK) de la superficie de los osteoclastos disminuyendo su supervivencia y, por tanto, su actividad. Mejora la densidad mineral ósea y reduce la tasa de fracturas. Con respecto al uso de este fármaco no existe consenso, de modo que podría estar indicado en pacientes con riesgo elevado de fractura que no sean candidatas a los tratamientos previamente comentados. A diferencia del tratamiento con bisfosfonatos, se ha visto que tras el cese de denosumab, el remodelado óseo vuelve rápidamente a la base de la que se partía previa al tratamiento, por lo que es necesario insistir en la importancia de la adherencia adecuada a este fármaco.

La elección de tratamiento se hará según el tipo de paciente:

- Mujeres postmenopáusicas con síntomas vasomotores: Terapia hormonal sustitutiva.
- Mujeres menopáusicas sin síntomas vasomotores: SERMs de primera línea.
- Mujeres con riesgo elevado de fractura de cadera y no vertebral: Bisfosfonatos.

Los estudios no apoyan el uso de terapias combinadas, pero aprueban la terapia secuencial como opción, de manera que actualmente los SERMs son considerados una buena primera opción terapéutica pero, teniendo en cuenta

que el riesgo trombótico aumenta con la edad y con el tiempo de menopausia, podríamos cambiar a bisfosfonatos tras 5-10 años de tratamiento.

En los últimos años se ha desarrollado un compuesto a base de bazedoxifeno y estrógenos conjugados con el objetivo de mejorar la densidad mineral ósea y reducir la tasa de fracturas, fundamentalmente vertebrales, en el caso del bazedoxifeno⁴, y aliviar los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia y que el bazedoxifeno por sí solo no es capaz de solucionar. De esta manera, con los estrógenos conjugados se consigue una reducción en la frecuencia e intensidad de los sofocos sin necesidad de añadir un gestágeno, ya que el efecto antiestrogénico del bazedoxifeno sobre los receptores endometriales evita el aumento de riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial. La dosis aprobada por la FDA en 2013 de este compuesto es de 20 mg/0.45 mg (bazedoxifeno/estrógenos conjugados) diarios, y es conocido por su nombre comercial Duavive®. Aunque sus ventajas a priori son múltiples, se desconoce el perfil de seguridad en su uso a largo plazo⁵.

TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

La terapia hormonal sustitutiva consiste en una serie de preparados con hormonas sexuales que se administra en casos de niveles estrogénicos bajos. Las formulaciones se resumen en terapias únicas de estrógenos o terapias que combinan estrógenos con progestágenos, y las vías de administración son múltiples. La administración de estrógenos conlleva una desaparición prácticamente total de los síntomas climatéricos, aunque su relación con la prevención de otras enfermedades no es tan obvia.

Ya se ha comentado el beneficio que aporta la terapia hormonal sustitutiva en la densidad mineral ósea y en la prevención de fracturas por fragilidad en mujeres postmenopáusicas. La THS también está indicada en el alivio de los síntomas climatéricos tales como los sofocos o la atrofia genital, mejorando la calidad de vida de estas pacientes. La administración de estrógenos reduce la frecuencia de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia en un 75% y su intensidad en un 87%¹. Además, la THS puede reducir el riesgo de

diabetes tipo 2 y mejora el humor ofreciendo un efecto positivo sobre la depresión asociada a la menopausia.

Sin embargo, este tratamiento ha estado tradicionalmente expuesto a amplia controversia por los efectos secundarios que se han atribuido a su uso prolongado. Desde la publicación de del WHI en el que se recogían efectos secundarios graves relacionados con el uso de terapia hormonal sustitutiva, el uso de la misma se ha visto reducida de forma exponencial.

Es claro el beneficio en su uso en mujeres con menopausia precoz en las que el déficit hormonal a largo plazo implica una serie de consecuencias sistémicas que pueden prevenirse mediante los tratamientos sustitutivos. Se recomienda su uso hasta la edad típica de aparición de la menopausia natural, aunque manteniendo un seguimiento para el control de aparición de efectos adversos.

De esta forma, la FDA recomienda el uso de THS en los siguientes casos:

- Pacientes postmenopáusicas para el tratamiento de los síntomas vasomotores y atrofia genital
- Menopausia precoz hasta la edad natural de la menopausia.

No está indicado para la prevención de enfermedades crónicas en mujeres postmenopáusicas tales como enfermedad coronaria, demencia y algunos cánceres, ya que los datos de los que disponemos continúan siendo no concluyentes^{6,7}.

Han sido muchos los efectos secundarios asociados a estas terapias, pero en general, para estos efectos secundarios la Cochrane concluye que en mujeres en un rango de edad menor y sanas, durante un periodo de tiempo corto, no se incrementa el riesgo absoluto de aparición de un evento fatal. Únicamente se incrementa el riesgo de un evento tromboembólico y alcanzando diferencias estadísticamente significativas para pacientes de estas características que están en tratamiento con THS. Ya los resultados el WHI concluían que el riesgo de desarrollar estos efectos secundarios aumentaba a partir de los 60 años, pero para mujeres entre los 45 y 50 años sanas, el inicio de THS no suponía un aumento del riesgo durante los 5-10 primeros años. De esta manera, el inicio

de THS en mujeres más jóvenes y en el momento más posterior a la menopausia es segura, mientras que el perfil de riesgo se eleva conforme la instauración de tratamiento se aleja en el tiempo del inicio de la menopausia⁸.

Las contraindicaciones absolutas para el uso de THS son:

- Tromboembolismo actual o reciente
- Enfermedad hepática activa
- Tumor hormono-dependiente

Terapia hormonal combinada: Estrógenos + Progestágenos

Ha demostrado reducir el riesgo de osteoporosis y parece tener cierto beneficio en la prevención de diabetes. Este tipo de terapias se ha relacionado con un aumento del riesgo de desarrollar cáncer invasor de mama y eventos trombóticos, así como un aumento moderado del riesgo de enfermedad coronaria.

Es la terapia de elección en mujeres que conservan el útero ya que reduce el riesgo de cambios endometriales, pero los efectos secundarios del uso prolongado de progestágenos no son bien conocidos. Parecen tener cierto efecto negativo sobre el metabolismo lipídico. Estas terapias pueden administrarse de manera continua (para evitar el sangrado menstrual), de manera cíclica a lo largo del mes (21 días estrógeno + 10 días progestágeno + 7 días de descanso; 28 días de estrógeno añadiendo gestágeno los últimos 12-14 días) o de forma cicofásica (estrógenos continuados y gestágenos 3 días en semana). Existen preparados sintéticos derivados de la progesterona natural y de la testosterona y preparados naturales derivados de plantas. Cada uno de ellos presenta una actividad metabólica y potencial de riesgo diferentes y no existe consenso sobre los preparados que aportan un mayor perfil de riesgo-beneficio, pero parece que la progesterona micronizada y la didrogesterona aportan el perfil de seguridad más favorable de todas ellas¹.

La elección del preparado se hará de manera individualizada de manera que se consiga la mayor adherencia al tratamiento. De esta manera, los preparados que incluyen el gestágeno y el estrógeno en la misma tableta son más sencillos de utilizar. En cuanto a la pauta, dependerá de si la paciente desea o no

mantener el sangrado menstrual. Así, en mujeres pre y perimenopáusicas se pueden administrar pautas cíclicas que regulen los patrones de sangrado y en mujeres postmenopáusicas podemos optar por las pautas continuas que mantienen la amenorrea.

Principio activo	Vía de administración	Dosis	Preparado
Valerato de Estradiol / Acetato de medroxiprogesterona	Oral	2 mg/ 10 mg/día <u>Cíclico</u>	Perifem
Valerato de estradiol/ Dienogest	Oral	1-3 mg/ 2-3 mg /día <u>Cíclico</u>	Qlaira
Valerato de estradiol / Norgestrel	Oral	2 mg/ 0.5 mg/día <u>Cíclico</u>	Progyluton
Estradiol / acetato de Ciproterona	Oral	2 mg/ 1 mg/día <u>Cíclico</u>	Climen
Estradiol / Noretisterona	Oral	1 mg/ 0.5 mg/día <u>Continua</u>	Activelle
		1 mg/1 mg/día <u>Cíclico</u>	Duofemme

		0.5 mg/ 0.1 mg/día <u>Continuo</u>	Eviana
	Parches	50 mcg/ 250 mcg/día <u>Continua</u>	Estalis

Preparados sólo gestágenos

Principio activo	Vía de administración	Dosis	Preparado
Progesterona natural micronizada	Vaginal/Oral	100 mg/día <u>Continua</u> 200 mg/día <u>Cíclica</u>	Progeffik / Utrogestán
Acetato de medroxiprogesterona	Oral	10 mg/día	Progevera

Estrógenos aislados

Está indicado en mujeres histerectomizadas ya que aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio como consecuencia del estímulo estrogénico sin la inhibición gestagénica. Existe evidencia moderada en la reducción del riesgo de fracturas por fragilidad. No tiene, sin embargo, beneficios en la enfermedad coronaria.

Existen diferentes preparados o formas de administración:

- Oral: La vía oral se ha relacionado, entre otros efectos, con un aumento de la globulina fijadora de hormona sexual (SHGB), lo que se ha relacionado con niveles más bajos de testosterona y, consecuentemente, en una reducción de la libido, aunque esto no se ha

demostrado. Además, los preparados orales parecen tener una relación mayor con eventos tromboembólicos y accidentes cerebrovasculares.

- Transdérmica: En general se considera como la vía de primera línea en mujeres postmenopáusicas ya que parece tener un menor riesgo tromboembólico asociado con respecto a la vía oral, sobre todo en aquellas pacientes con otros factores de riesgo trombóticos asociados. Existen preparados en forma de gel, crema o parches.
- Transvaginal: Es la vía de elección, a dosis bajas, en mujeres que presentan únicamente síntomas relacionados con atrofia genital, pero también pueden utilizarse altas dosis con el objetivo de mejorar otros síntomas a nivel sistémico, de forma similar a la vía transdérmica. Puede aplicarse en forma de geles, píldora o incluso anillos.

En cuanto a la dosificación, se recomienda iniciar dosis lo más bajas posibles de e ir aumentado si es necesario ante la no mejoría clínica de la paciente. De esta manera, ya que se ha demostrado que a dosis mínimas se consiguen los mismos resultados en cuanto a mejoría clínica de las pacientes y reducción del riesgo de fractura ósea que a dosis habituales. En la tabla se recogen las opciones terapéuticas y dosificación disponibles en el mercado.

Principio activo	Vía de administración	Dosis
Estrógeno conjugado	Oral	0.3-0.625 mg/día
Valerato de estradiol	Oral	1-2 mg/día
Estradiol	Oral	1 mg/día
	Parche	0.025-0.05 mg/día
	Gel	1.5 mg/día
	Anillo vaginal	0.075 mg/día

THS y cáncer ginecológico

ENDOMETRIO	<ul style="list-style-type: none"> - Bajo grado - Estadios I-II <p>No iniciar 12 meses antes de finalizar tratamiento en paciente libre de enfermedad</p>
OVARIO Valorar solicitar receptores hormonales previo a tto	Sí: <ul style="list-style-type: none"> - Serosos de alto grado - Endometrioide y células claras (THS combinada) - Tumores de células germinales
	No: <ul style="list-style-type: none"> - Seroso de bajo grado - Border line seroso - Tumor de células de la granulosa
CÉRVIX	Sí
SARCOMA	No
VULVA Y VAGINA	Sí

TIBOLONA

Es un fármaco esteroide sintético utilizado tradicionalmente para el tratamiento de los síntomas asociados a la menopausia. Es una molécula cuya

acción es dependiente de tejido de manera que ejerce actividades estrogénicas, gestagénicas y androgénicas. La dosis habitual es de 2.5 mg/día.

Actualmente se han publicado numerosos estudios en los que se compara la eficacia de este fármaco en el alivio de los síntomas climatéricos. En una revisión Cochrane de 2016⁹ se concluye que la tibolona es más efectiva que placebo para el tratamiento de los síntomas vasomotores, pero menos efectivo que la terapia hormonal sustitutiva. Además, aumenta el riesgo de recurrencia de cáncer de mama en pacientes con historia previa y de accidente cerebrovascular en mayores de 60 años.

Sin embargo, parece que la tibolona tiene superioridad a la THS para la mejoría de otros síntomas como el insomnio, la sexualidad y el humor. Además, mejora la DMO con una efectividad igual a los estrógenos, pero en España no está aceptado su uso para la prevención de la osteoporosis en mujeres asintomáticas. A nivel endometrial tiene efecto gestagénico por lo que no aumenta el riesgo de hiperplasia ni cáncer de endometrio, y a nivel mamario no parece modificar la densidad radiológica pero no se recomienda en pacientes con antecedentes de cáncer de mama¹⁰. En cuanto a su efecto sobre la coagulación, no hay datos concluyentes al respecto, aunque existe algún estudio en el que los datos sugieren un menor riesgo tromboembólico con respecto a la THS oral.

MENOPAUSIA Y SEXUALIDAD

Uno de los problemas al que se pueden enfrentar las pacientes durante la menopausia es al cambio de los hábitos sexuales. La sexualidad en esta época puede verse modificada por múltiples aspectos: disminución de la libido, el desarrollo de enfermedades que pueden afectar a la sexualidad, el cambio de la imagen corporal con disminución de la autoestima, envejecimiento de las estructuras neurovasculares implicadas en el mecanismo de la excitación, la toma de fármacos que pueden afectar a este ámbito, la atrofia y sequedad genital que producen discomfort durante las relaciones sexuales, etc. Todos estos problemas pueden estar presentes en la mujer o su pareja y en cualquier

caso afectará a ambos. Por ello, ante un problema sexual, el abordaje será en conjunto.

De esta manera, el manejo de este problema en consulta debe de ser multifactorial:

- Aspectos médicos: Sería interesante recoger patologías y fármacos de ambos para evaluar su posible implicación en un problema de salud sexual.
- Aspectos psicológicos: Es recomendable indagar sobre la actitud previa de la pareja ante la sexualidad, ya que es el factor que más va a influir en el desarrollo de la salud sexual durante la madurez y vejez. En ocasiones, la falta de autoestima que aparece en relación a los cambios físicos y el envejecimiento, o la depresión que en ocasiones se asocia a la menopausia pueden influir de manera negativa en la pareja. En estos casos, puede ser útil el apoyo y la terapia psicológica.
- Aspectos físicos: En ocasiones el problema reside en la incapacidad de alcanzar la excitación sexual como consecuencia de una alteración de la funcionalidad de los sistemas fisiológicos implicados en este proceso. Múltiples factores pueden estar implicados, entre ellos el envejecimiento y, por tanto, la disfuncionalidad de los mismos, como ya se ha comentado, pero desde el punto de vista ginecológico durante la menopausia, la atrofia genital y sequedad asociada al déficit hormonal pueden y, de hecho, influyen de manera muy negativa en las relaciones sexuales. En pacientes en las que el principal problema en su sexualidad sea este, podemos ofrecer la administración de geles hidratantes o estrógenos locales, que han demostrado mejorar toda esta sintomatología. Los estrógenos locales han demostrado ser más efectivos en el alivio de estos síntomas con respecto a los de administración sistémica¹¹ y con menos efectos secundarios por la baja absorción que asocian, por lo que es la vía de elección si la paciente no requiere THS sistémica por no presentar otra sintomatología. Disponemos de distintos preparados:

- Estriol: 0.5 mg (Ovestinon) y 50 µg (Blissel). Administración de 1 aplicación diaria durante 2-3 semanas y dos veces en semana de mantenimiento.
- Estradiol: 10 µg (Vagifem-10). 1 vez al día durante 2 semanas seguido de 3 veces en semana.
- Promestrieno: 1% (Colpotrofin). Administración: 1-2 veces al día (10-20 mg/día) durante 3 semanas seguido de 2 veces en semana.

Hoy en día se están desarrollando nuevas terapias para el tratamiento de esta sintomatología, como es el caso de los SERMs. Ya se ha comentado que gracias a su efecto agonista-antagonista sobre los receptores estrogénicos según en el tejido sobre el que actúen, conseguimos muchos beneficios evitando algunos riesgos. En 2013, la FDA aprobó un fármaco llamado Ospemifeno, de esta familia, que demostró mejorar la vulvovaginitis atrófica y la dispareunia asociada con respecto a placebo, con un perfil de seguridad endometrial favorable. Estudios recientes aportan más datos de seguridad a nivel mamario y tromboembólico^{12,14}, pero son necesarios más estudios para evaluar su seguridad a largo plazo¹³. Aporta otro beneficio y es que la administración es oral, por lo que es una buena alternativa en aquellas pacientes que no acepten la vía vaginal.

TERAPIAS ALTERNATIVAS

Aunque la THS ha demostrado ser el tratamiento más efectivo para los síntomas de la menopausia, todos los efectos secundarios que se han relacionado con su uso y que han llevado a la estigmatización de los mismos ha llevado al estudio de otros preparados fármacos y complejos naturales que han sido estudiados para la mejoría de la sintomatología climatérica.

Algunos antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRIs) y de la serotonina-norepinefrina (SNRIs) han demostrado reducir los sofocos menopáusicos de forma significativa (entre un 10 y un 64%

según diferentes estudios¹⁵). Entre ellos, el citalopram, escitalopram y la paroxetina como SSRIs, y la venlafaxina como el SNRI más efectivo. Aunque pueden ser útiles en mujeres en las que no está indicada la THS son necesarios más estudios de seguridad y dosificación para llegar a recomendarlos.

Los fitoestrógenos son componentes de origen natural con efecto estrogénico. Las dos clases más conocidas con los lignanos y las isoflavonas que se encuentran en semillas y vegetales. Su efecto puede ser estrogénico o antiestrogénico dependiendo de los niveles de estrógenos circulantes (efecto estrogénico si los niveles de estrógenos son bajos). Existen numerosos preparados comercializados que contienen estas sustancias con el objetivo de mejorar los síntomas de la menopausia, pero estos compuestos han sido estudiados con resultados no concluyentes. Un metaanálisis reciente (2017) encuentra una reducción en la frecuencia de los sofocos con respecto a placebo con una tasa de efectos secundarios igual en ambos grupos¹⁶. Sin embargo, en la literatura los datos publicados ofrecen resultados conflictivos en cuanto a eficacia, de hecho, la revisión Cochrane de 2013 no alcanza ninguna conclusión. De esta manera, algunos pacientes podrían beneficiarse del uso de los mismos, aunque son necesarios más estudios para garantizar un perfil de seguridad de los mismos en su uso a largo plazo.

Otros compuestos naturales como la Cimifuga racimosa, el Ginkgo biloba o el aceite de onagra parecen tener cierto efecto beneficioso en estas pacientes¹⁸, aunque, nuevamente, los estudios publicados no son de calidad ni aportan datos comparativos, por lo que hacen falta más datos para asegurar su efectividad y seguridad.

CRIBADOS

- Cáncer de cérvix: Según la guía de práctica clínica se recomienda mantener el cribado hasta los 65 años siempre que se haya cumplido un cribado adecuado y negativo los 10 años previos, o hasta 20 años tras

una neoplasia cervical intraepitelial o cáncer de cérvix. El cribado se hará mediante citología cada 3 años o mediante prueba de VPH (o co-test) cada 5 años.

- Cáncer de mama: En nuestra comunidad el cribado de cáncer de mama se realiza mediante mamografía cada 2 años en mujeres entre los 50 y los 69 años.
- Cáncer colorrectal: Se recomienda la realización de prueba de sangre oculta en heces cada 2 años a la población con edades comprendidas entre los 50 y los 69 años.

CONCLUSIONES

- La menopausia es una etapa de la vida de la mujer caracterizadas por numerosos cambios a muchos niveles y sintomatología que puede llegar a afectar a la calidad de vida de las pacientes, por lo que requiere un abordaje multidisciplinar.
- La osteoporosis debe cribarse en mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años, o menores, pero con más factores de riesgo asociados. Se tratará únicamente la osteoporosis establecida.
- La THS es la más efectiva para reducir los síntomas climatéricos y es segura en pacientes menores de 60 años si se inicia poco después de la instauración de la menopausia y durante un máximo de 5-10 años.
- La sexualidad en la menopausia debe abordarse de manera multidisciplinar. Para el alivio de la atrofia vulvovaginal es seguro y efectivo el uso de estrógenos locales. El Ospemifeno es un fármaco oral que ofrece grandes ventajas potenciales en este aspecto.
- Aunque existen otros fármacos sobre los que hay datos que parecen apoyar su beneficio en el alivio de los síntomas durante la menopausia, hacen falta más estudios de calidad que aporten garantía a su uso.
- Durante la menopausia no hay que olvidar mantener el cribado de ciertas enfermedades establecido según protocolo.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Fait, T. Menopause hormone therapy: latest developments and clinical practice. *Drugs in Context*. 2019; 8.
- 2- Calvo Pérez A, et al. Menopausia perimenopausia. *AEEM*. 2012
- 3- Baró Mariné F, et al. Menopausia osteoporosis. *AEEM*. 2012
- 4- Peng L, Luo Q, Lu H. Efficacy and safety of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(49).
- 5- Umland EM, Karel L, Santoro N. Bazedoxifene and conjugated equine estrogen: A combination product for the management of vasomotor symptoms and osteoporosis prevention associated with menopause. *Pharmacotherapy*. 2016; 36(5): 548-61
- 6- Gartlehner G, Patel SV, Feltner C, Weber RP, Long R, Mullican K, Boland E, Lux L, Wiswanathan M. Hormone Therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: Evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2017; 318 (22): 2234-49.
- 7- Manson JE, et al. The Women's Health Initiative hormone therapy trials: Update and overview of health outcomes during the intervention and post-stopping phases. *JAMA*. 2014; 310(13): 1353-68.
- 8- Nuevo documento de consenso SEGO-AEEM sobre terapia hormonal. *Boletín científico de la asociación española para el estudio de la menopausia*. 2007.
- 9- Formoso G, et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016.
- 10- Abad Prados P, Baró Mariné F, Cancelo Hidalgo MJ, Llana Coto P, Manubens Grau M, Mendoza Ladrón de Guevara N, Quereda Seguí F, Sánchez Borrego R. Menopausia: Tibolona en mujeres postmenopáusicas. *AEEM*. 2012
- 11- Lev-Sagie A. Vulvar and vaginal atrophy: Physiology, clinical presentation and treatment considerations. *Clin Obstet Gynecol*. 2015; 58: 476-91
- 12- Del Pup L. Ospemifene: A safe treatment of vaginal atrophy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016; 20: 3934-44.

- 13- Shin JJ, Kim SK, Lee JR, Suh CS. Ospemifene: a novel option for the treatment of vulvovaginal atrophy. *J Menopausal Med.* 2017; 23:79-84.
- 14- Simon JA, Altomare C, Cort S, Jiang W, Pinkerton JV. Overall safety of ospemifene in postmenopausal women from placebo-controlled phase 2 and 3 trials. *J Womens Health (Larchmt).* 2018; 27:1423.
- 15- Stubbs C, Mattingly L, Crawford SA, Wickersham EA, Brockhaus JL, McCarthy LH. Do SSRIs and SNRIs reduce the frequency and/or severity of hot flashes in menopausal women. *J Okla State Med Assoc.* 2017; 110:272-74.
- 16- Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric.* 2015; 18: 260-69.
- 17- Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Bron J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013
- 18- Kargozar R, Azizi H, Salari R. A review of effective herbal medicines in controlling menopausal symptoms. *Electron Physician.* 2017; 9: 5826-33.
- 19- Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet.* 2019; 393: 364-76.