

TITULO: *LA MENOPAUSIA Y SUS TRATAMIENTOS*

NOMBRE: *FCO. JAVIER HAYA*

FORO: *V FORO FUNDACIÓN SAN PRUDENCIO DE LA MUJER*

FECHA: *7/04/2003*

## **La menopausia y sus tratamientos**

La menopausia es una etapa fisiológica en la vida de la mujer. Y como tal no debe ser considerada en ningún modo como una enfermedad. Sin embargo, la situación de privación estrogénica en la que se encuentra puede favorecer la aparición de ciertas molestias, síntomas desagradables e incluso la aparición de ciertas patologías crónicas. Es por ello que en ocasiones la mujer que llega a la menopausia puede requerir atención médica e incluso determinados tratamientos.

En la actualidad el número de terapias aplicables a la mujer climatérica es enorme, lo que en ocasiones dificulta al clínico la elección de la más adecuada para cada paciente. Esta ponencia tiene como fin el facilitar una visión global y clarificadora de los posibles tratamientos de los que se puede beneficiar la mujer menopáusica, y de este modo aportar datos prácticos que permitan una correcta actitud terapéutica.

Desde el punto de vista didáctico hemos dividido la ponencia en tres apartados:

- Problemática de la mujer menopáusica
- Descripción del arsenal terapéutico
- Indicaciones y orientación terapéutica

A continuación desarrollaremos cada uno de estos apartados

### **Problemática de la mujer menopáusica**

En este lugar vamos a responder a la pregunta clave, sobre la cual se asentarán las otras dos. Ésta exactamente es: ¿cuáles son los posibles problemas a los que se debe enfrentar una mujer menopáusica?

Básicamente podemos dividir las consecuencias posibles de la menopausia en cuatro apartados:

- Síntomas del déficit estrogénico
- Pérdida de masa ósea
- Alteraciones del aparato cardiovascular
- Y cáncer de mama

## ***Síntomas del déficit estrogénico***

Los síntomas de la mujer menopáusica habitualmente se agrupan dentro del término "síndrome climatérico", aunque también se habla de "síndrome neurovegetativo" o "síndrome neuroendocrino". En él, independientemente de cómo lo denominemos, encontramos una amplia variedad de síntomas, dentro de los cuales sin duda el más llamativo y característico es la presencia de sofocos (llamados también acaloradas, sudores nocturnos, etc.). Pero junto a ellos pueden aparecer otros, tales como el insomnio, la ansiedad, la irritabilidad, los cambios bruscos de humor, la depresión, la dificultad en la concentración, etc.

La presencia o no de síntomas es muy variable, así como su grado o intensidad. Sin embargo, a modo de orientación podemos señalar que aproximadamente un 20% de las mujeres menopáusicas no sufren ningún tipo de molestia, mientras que un 80% tiene uno o más síntomas, con mayor o menor severidad.

Un síntoma que quizás merece que contemplemos aparte es el deterioro importante que se produce en la vida sexual. A ello contribuyen dos factores independientes: la atrofia de los tejidos urogenitales, incluyendo aquí el epitelio de la vagina, y el malestar generalizado que en ocasiones sufre la mujer climatérica.

## ***Pérdida de la masa ósea***

Los estrógenos desempeñan un papel importante en la fisiología de las células óseas. Esta es la causa de que, coincidiendo con la brusca caída de estas hormonas, se produzca una alteración en la homeostasis del hueso. En concreto, lo que sucede es la activación de un número enorme de unidades de remodelación ósea, en las cuales además predomina la actividad de los osteoclastos. La consecuencia práctica de estos es una desmineralización rápida del hueso, que puede llegar incluso hasta la pérdida del 5% anual de masa ósea, y que en último término llevará a la osteopenia e incluso a la osteoporosis. Esta descalcificación se acompaña de un debilitamiento del hueso, que se hace más frágil. En función de las condiciones previas en las que se encontrara el hueso, especialmente el pico de masa ósea que hubiera alcanzado la mujer en su juventud, es posible incluso llegar a la fractura patológica, es decir aquella que es debida, no a un traumatismo importante, sino a la osteoporosis. Se estima que aproximadamente entre el 40 y el 50 % de las mujeres menopáusicas tendrá al menos una fractura debida a la osteoporosis, bien sea vertebral, de Colles o de cadera.

## ***Deterioro del sistema cardiovascular***

Los estrógenos ováricos intervienen en el metabolismo de las células del endotelio vascular, que en la actualidad se considera que constituyen un auténtico órgano. En concreto, los estrógenos participan en la relajación de los vasos sanguíneos, a través de la producción del óxido nítrico. Tras la menopausia y la disminución consecuente de los estrógenos se produce frecuentemente un deterioro del sistema cardiovascular, que se manifiesta en ocasiones en el aumento de las cifras de tensión arterial y una modificación del perfil lipídico, en el sentido de la aterogénesis.

La repercusión de este deterioro es importante, dado que no debemos olvidar que hoy en día la principal causa de muerte de la mujer occidental es la enfermedad cardiovascular.

## ***Cáncer de mama***

El cáncer de mama es el más frecuente en la mujer, ya que afecta en nuestro medio a una de cada 14-15. Ésta no es una patología cuyo origen esté en la deprivación estrogénica de la menopausia. Sin embargo sí es cierto que esta neoplasia afecta predominantemente a mujeres postmenopáusicas y que algunos de los tratamientos utilizados tienen influencia en su incidencia. Por ello es conveniente que analicemos también esta problemática dentro del contexto de las diferentes terapias.

## **Arsenal terapéutico**

Una vez vistas las repercusiones posibles en la salud que puede tener la menopausia, pasaremos a describir cuál es nuestro arsenal terapéutico. Dentro de éste encontramos las siguientes posibilidades: estrógenos, tibolona, fitoestrógenos, difosfonatos, calcitonina, y raloxifeno.

Haremos un breve comentario sobre cada uno de estos tratamientos.

### ***Estrógenos***

Constituyen la auténtica "Terapia Hormonal Sustitutiva" (THS) dado que reemplazan la hormona ausente, que ya no es producida en los ovarios. Existen multitud de preparados con estrógenos, por vía oral, vaginal, percutánea, etc.. En nuestro medio, en general se prefiere la vía transdérmica, aunque en realidad ninguna se ha mostrado claramente superior a las otras.

Cuando se utilizan estrógenos en mujeres con útero, siempre es necesario asociar un gestágeno, al menos durante doce días al mes, con el fin de proteger al endometrio de un crecimiento desordenado.

Como muchos otros tratamientos, generalmente se inicia con la dosis más baja útil, y se aumenta en función de las necesidades de la paciente.

### ***Tibolona***

Es un gestágeno 19-norderivado, perteneciente por tanto a la familia de los estranos.

Su característica fundamental es que tiene una triple acción hormonal: estrogénica, gestagénica, y androgénica. Ello hace que sea útil en el tratamiento del síndrome climatérico en monodosis y monoterapia, sin que sea necesario añadir gestágeno para proteger el endometrio.

### ***Fitoestrógenos***

Los fitoestrógenos son sustancias de origen vegetal con actividad estrogénica selectiva sobre el receptor estrogénico tipo beta. Este hecho es muy importante y justifica su perfil de acción característico: neutro sobre útero y mama, y estrogénico sobre cerebro, aparato cardiovascular y hueso.

Hasta el momento existen descritos más de 4000 fitoestrógenos, pero los más importantes son las isoflavonas de la soja.

Uno de los hechos interesantes de las isoflavonas, aparte de su magnífica tolerancia, es que no es necesario utilizar gestágeno junto con ellas.

## ***Difosfonatos***

Los difosfonatos son sustancias que sustituyen a los pirofosfatos naturales del hueso. Su mecanismo de acción es muy sencillo: recubren la superficie ósea e impiden la acción de las enzimas líticas de los osteoclastos.

Su ingesta es acumulativa sobre el hueso, y al menos en teoría, podrían llegar a sustituir todos los pirofosfatos naturales y producir una situación conocida con el nombre de "hueso congelado". Es por ello que en la actualidad no sabemos cuál es el tiempo de uso recomendable de estos fármacos.

## ***Calcitonina***

La calcitonina es la hormona natural que inhibe la actividad de los osteoclastos. Su papel en la especie humana es poco relevante, dado que la parathormona es la hormona fundamental en la homeostasis del calcio.

Existen presentaciones subcutáneas y pernasales, siendo estas últimas las más utilizadas en la actualidad. Quizá su característica más destacable es su efecto analgésico eficaz, en lo que respecta a los dolores óseos, por una acción central aún no bien esclarecida.

## ***Raloxifeno***

El raloxifeno es un SERM, es decir, un "Modulador Selectivo del Receptor Estrogénico". Es, sin duda, uno de los fármacos más estudiados en todo el mundo, con una acción protectora en el ámbito óseo, cardiovascular y de la mama.

Todos estos fármacos que hemos mencionado tienen una potencial utilidad en el tratamiento de la mujer menopáusica. Sin embargo, como parece lógico, no todos tienen los mismos efectos y las mismas indicaciones. Es por ello que es necesario que comentemos cuál es la potencialidad de cada uno de ellos en lo que respecta a los posibles problemas de la mujer climatérica.

## ***Eliminación del cuadro neurovegetativo***

En lo que respecta a la eliminación de los síntomas del síndrome climatérico, como los sofocos o la irritabilidad, lo más eficaz son los estrógenos. También tienen un importante efecto en esta área la tibolona y los fitoestrógenos.

Los difosfonatos y la calcitonina no tienen ningún efecto en esta área, a diferencia del raloxifeno, que puede inducir sofocos en mujeres menopáusicas previamente asintomáticas.

## ***Mejoría de la vida sexual***

En esta área de la mujer, los estrógenos manifiestan cierto grado de eficacia, al igual que los fitoestrógenos, pero sin duda es la tibolona quien mejores resultados obtiene.

## ***Protección ósea***

Es quizás en este ámbito en donde más recursos terapéuticos contamos. Tanto los estrógenos, como los difosfonatos, la calcitonina y el raloxifeno tienen capacidad de frenar la pérdida de masa ósea en la mujer menopáusica. Incluso han evidenciado disminución del riesgo de sufrir fracturas patológicas. La única matización es que mientras que estrógenos y difosfonatos previenen fracturas tanto vertebrales como no vertebrales, la calcitonina y el raloxifeno sólo han mostrado hasta ahora eficacia en la prevención de fracturas vertebrales.

La tibolona y los fitoestrógenos tienen un efecto mantenedor de la masa ósea, pero no tenemos datos aún sobre su posible prevención de fracturas.

## ***Protección cardiovascular***

El efecto protector de las diversas terapias comentadas es hasta cierto punto discutido, ya que no existen datos absolutamente definitivos. Sin embargo, en base a lo que conocemos hasta el momento, tenemos que señalar que las mejores expectativas de protección corresponden al raloxifeno, aunque también los fitoestrógenos y los estrógenos probablemente tengan también este efecto.

## ***Protección frente al cáncer de mama***

En este campo probablemente lo más polémico sea el posible riesgo de sufrir cáncer de mama como consecuencia de un tratamiento estrogénico. Las evidencias actuales parecen apuntar en este sentido: tras unos años de tratamiento con estrógenos se incrementa muy ligeramente el riesgo de esta neoplasia. Con respecto a la tibolona no existen datos fiables por el momento.

Los fitoestrógenos es posible que disminuyan el riesgo de sufrir cáncer de mama, si bien los datos que manejamos proceden exclusivamente de estudios epidemiológicos y no de ensayos clínicos prospectivos.

Al igual que ocurría en el campo cardiovascular, en lo que respecta a la protección del cáncer de mama, nuevamente es el raloxifeno el que obtiene mejores resultados, dado que ha evidenciado capacidad de disminución del riesgo en aproximadamente un 90%, si bien únicamente en lo que se refiere a los tumores con receptores estrogénicos positivos.

## ***Aceptabilidad por parte de la paciente***

Es evidente que ningún tratamiento es eficaz si el paciente no lo realiza adecuadamente. Esto justifica que cada vez se tenga más en cuenta la aceptabilidad del tratamiento por parte de la paciente.

No todos los tratamientos son igualmente aceptados por la mujer menopáusica. Sin duda, los que en general menos entusiasmo despiertan en las pacientes climatéricas son los estrógenos, que se suelen relacionar con aumento de peso, sangrados vaginales no deseados y cáncer de mama. Por el contrario, son muy bien acogidos los fitoestrógenos y el raloxifeno. Los demás tratamientos se sitúan en una banda intermedia.

## ***Producción de mastodinia***

Uno de los aspectos más importantes de los tratamientos, y sobre el que se basa la aceptación de éste, es la producción de efectos no deseados. En el caso concreto de las mujeres menopáusicas hay dos eventos trascendentales: la mastodinia y los sangrados. La primera se relaciona en la mente de la paciente, de manera inevitable, con el desarrollo de un cáncer de mama, mientras que los segundos, aparte de molestos, se consideran como anormales en el criterio de las mujeres. Esta es la justificación de que, con frecuencia, estos efectos no deseados produzcan el abandono del tratamiento, y la razón por la cual los consideramos de manera independiente.

Centrándonos primeramente en la mastodinia, señalaremos que el tratamiento que más frecuentemente se relaciona con ésta, son los estrógenos, aunque también la tibolona la produce en ocasiones. Hay que destacar que ni los fitoestrógenos ni los restantes tratamientos producen mastodinia.

## ***Producción de sangrados***

Los sangrados generalmente se producen en los tratamientos con estrógenos, siendo menos frecuentes con la tibolona, e inexistentes con los demás.

## **Indicaciones. Orientación terapéutica**

Una vez comentados todos los posibles tratamientos, únicamente nos queda comentar las indicaciones que pudiera tener cada uno de ellos.

### ***Estrógenos***

Las principales indicaciones de los estrógenos estarían en los siguientes casos:

- Perimenopausia: en esta etapa se pueden utilizar para regular los ciclos, así como para eliminar la sintomatología precoz del déficit estrogénico.
- Sintomatología muy intensa: dado que los estrógenos son el tratamiento más eficaz para eliminar los síntomas del síndrome climatérico, serían el tratamiento de elección cuando éste tiene una importante intensidad. Generalmente esto suele coincidir con el inicio de la menopausia.

Es interesante recordar que los estrógenos no deberían utilizarse más allá de siete o diez años, dado que existe un ligero incremento del riesgo de padecer cáncer de mama en los tratamientos prolongados.

### ***Tibolona***

La tibolona estaría indicada especialmente en aquellos casos en los cuales los síntomas del síndrome climatérico no son muy intensos, y siempre en una menopausia claramente establecida, dado que no se debe utilizar durante la perimenopausia.

Sería de elección especialmente en aquellos casos en los cuales pretendemos mejorar fundamentalmente el área sexual. También se podría utilizar cuando se desea evitar sangrados o se busca la sencillez del tratamiento. Sin embargo, hay que recordar que en la actualidad, las nuevas presentaciones de los estrógenos, en pautas combinadas continuas, con nuevos gestágenos (dienogest) son igual de sencillas y no producen sangrados.

Una indicación interesante sería la de fármaco de continuación, en aquellas mujeres con varios años de tratamiento estrogénico y que aún tienen síntomas significativos.

## ***Fitoestrógenos***

Los fitoestrógenos están adquiriendo en la actualidad una gran relevancia dentro de los tratamientos de la menopausia. Su aceptación es tal que incluso son las propias pacientes las que nos proponen a los clínicos esta alternativa.

Desde el punto de vista médico, sus indicaciones serían:

- Síndrome neurovegetativo leve o moderado,
- Contraindicación o rechazo de tratamientos hormonales.

Un aspecto interesante es que es posible su asociación con otros tratamientos, como por ejemplo, el raloxifeno.

## ***Difosfonatos***

Estos son fármacos con efecto exclusivamente sobre el hueso, por lo que únicamente se pueden utilizar en mujeres sin síndrome neurovegetativo, que tengan osteopenia u osteoporosis y que tengan bajo riesgo de padecer cáncer de mama o enfermedades cardiovasculares.

Hay que recordar que no sabemos cuánto tiempo se pueden utilizar con seguridad sin que lleguen a producir el "hueso congelado". No se deben utilizar asociados a los estrógenos, dado que probablemente se incrementa el riesgo, de paralizar metabólicamente el hueso, lo cual tiene efectos negativos a medio plazo.

## ***Calcitonina***

La calcitonina se debe emplear en aquellas mujeres sin síntomas relacionados con el déficit estrogénico, en las cuales lo predominante sea el dolor de origen óseo, y que tengan contraindicación o mala tolerancia a otros tratamientos.

## ***Raloxifeno***

El raloxifeno no se debe emplear en aquellas mujeres con síntomas neurovegetativos. Sí que estaría indicado en aquellas pacientes con riesgo (o quizás con intensa preocupación) de padecer cáncer de mama o enfermedad cardiovascular, con osteopenia u osteoporosis o riesgo importante de padecerlas.

Puede ser un magnífico fármaco de continuación en las pacientes que previamente han recibido tratamiento con estrógenos o tibolona, siempre y cuando ya se encuentren asintomáticas.

Todo esto constituye un breve resumen de todos los tratamientos posibles en menopausia, sus peculiaridades y sus indicaciones. Por supuesto no pretende ser exhaustivo, ni mucho menos, y únicamente es orientativo. Siempre hemos de tener en cuenta que cada paciente es diferente de todas las demás, por lo que la valoración personalizada de cada caso tiene un valor fundamental.