



**CONSEJO GENERAL  
DE COLEGIOS OFICIALES  
DE FARMACÉUTICOS**

# **Punto Farmacológico nº 127**

# **Menopausia**

**Octubre 2018**

# MENOPAUSIA

## SUMARIO

- *Introducción*
- *Definición y epidemiología*
- *Causas*
- *Manifestaciones perimenopáusicas y menopáusicas*
  - *Efectos del déficit estrogénico*
  - *Perimenopausia*
  - *Patología vulvar*
  - *Menopausia precoz (insuficiencia ovárica primaria)*
- *Tratamiento de los trastornos asociados al climaterio y a la menopausia*
  - *Osteoporosis*
  - *Tratamiento hormonal sustitutivo (TSH)*
  - *Ejercicio físico*
  - *Salud vaginal y vida sexual posmenopáusica*
- *El papel del farmacéutico*
- *Bibliografía*



## INTRODUCCIÓN

El término menopausia tiene una connotación negativa para muchas mujeres, en parte por los cambios fisiológicos que se producen y sus correspondientes consecuencias solo en el ámbito de la salud, sino también en la propia trayectoria personal de cada mujer e incluso, en el ámbito social. Sin embargo, la menopausia no es una enfermedad sino una etapa más en la vida de la mujer, que cada una afronta de una forma personal, aunque no siempre de la mejor manera. Por ello y con la finalidad de generalizar el conocimiento de este ciclo vital y afrontarlo de una manera integral y satisfactoria, en 1999 se declaró el 18 de octubre como **Día Mundial de la Menopausia**. El objetivo concreto de esta celebración periódica es crear una conciencia entre toda la población – no solo la femenina – de la importancia de este período normal en la vida de la mujer, en el que se producen cambios importantes durante y después del cese de la menstruación, así como contemplar las diferentes medidas preventivas y paliativas de sus principales complicaciones y afrontar con optimismo y conocimiento esta nueva etapa.

La función reproductora comienza en la mujer, desde un punto de vista biológico, cuando el organismo adquiere un desarrollo suficiente para soportar el embarazo y cuando también se alcanzan reservas energéticas que aseguren poderlo llevar a buen término incluso con una alimentación escasa (*Tresguerres, 2014*). De igual manera, cuando el organismo envejece y comienza potencialmente a tener dificultades para cumplir estas misiones, la **fertilidad** desaparece en la mujer con la llegada de la menopausia; asimismo, también se reduce, aunque de forma más paulatina, en el caso del varón.

La función reproductora exige a la mujer un esfuerzo energético y adaptativo muy importante, por lo que con el progresivo envejecimiento la capacidad de adaptación también lo hace. En la mayor parte de los seres vivos, la pérdida de la capacidad reproductiva se asocia a un rápido acortamiento de la existencia. Sin embargo, éste no es el caso de la especie humana – y de algunas pocas más – y, de hecho, el incremento de la esperanza de vida por encima de los 80 años de las mujeres en los países desarrollados – 87 en el caso de las niñas españolas nacidas hoy – supone que una mujer va a vivir más de 30 años en un estado fisiológico caracterizado sobre todo por la caída de los niveles de sus principales hormonas sexuales, especialmente de los estrógenos, lo que lleva asociado importantes consecuencias de toda índole. Afortunadamente, una parte importante de ellas pueden ser paliadas e incluso prevenidas completamente en algunos casos, lo que redundará sin duda en una satisfactoria calidad de vida de la mujer posmenopáusica.

## DEFINICIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

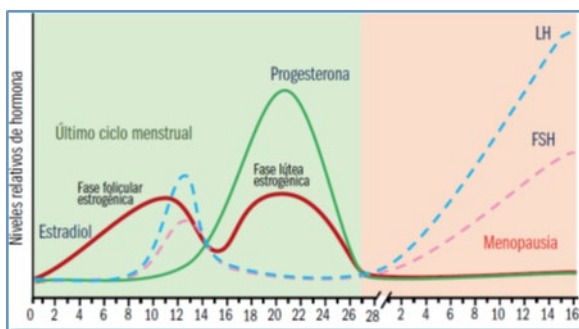
Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la **menopausia** se define como el cese permanente de la menstruación derivado de la pérdida de la actividad folicular del ovario. El proceso no es brusco sino que es precedido de un periodo de transición denominado **perimenopausia**, cuya duración puede oscilar entre 2 y 8 años, durante el cual se produce inicialmente un acortamiento de la longitud de los ciclos menstruales por una disminución de la fase folicular, con incremento de la *hormona foliculoestimulante* (FSH), como compensación de la disminución del número de folículos presentes en el ovario, o una reducción en la secreción de *inhibina*.

Aunque es frecuente encontrar en medios no especializados una equivalencia entre menopausia y climaterio, en realidad son conceptos claramente diferenciados. La menopausia se refiere al cese definitivo de la menstruación; es decir, la fecha de la última vez en que se produce el flujo menstrual de forma fisiológica. Frecuentemente, se utiliza el criterio de fijar la menopausia cuando han transcurrido un año completo desde la última menstruación. En definitiva, la menstruación se refiere al proceso de *cese definitivo de la capacidad reproductiva*. Por su parte, el **climaterio** designa un conjunto de manifestaciones y cambios que se producen durante la **perimenopausia** y que confluyen con el cese de la función menstrual (menopausia).

La edad media a la cual la mujer alcanza la menopausia varía en los diferentes estudios publicados. La OMS asigna la edad de 50 años para la mujer occidental y el estudio *Massachusetts*, uno de los más importantes, da una edad media para la menopausia de 51,3 años. Si se produce antes de los 40 años, se considera una **menopausia precoz**, lo cual afecta al 1-3% de las mujeres, que pueden sufrir un fallo ovárico que les situará en condiciones de hipoestrogenismo de forma prematura. Hay casos de menopausia precoz sin origen determinado aunque podrían estar asociados a un aumento del estrés oxidativo ovárico.

Durante la perimenopausia aparecen baches amenorreicos intercalados con ciclos cortos y también con ciclos normales ovulatorios. En esta fase pueden aparecer ya síntomas en forma de sofocos y menorragias por hiperplasia endometrial, por déficit de progesterona. La última etapa de la perimenopausia se caracteriza por la ausencia de ovulación y por concentraciones de estradiol inferiores a 20 pg/mL (73 pmol/L) (Figura 1).

La menopausia se produce por el agotamiento definitivo de la reserva folicular ovárica, lo que supone la pérdida de la capacidad reproductiva; además, como la producción hormonal de la gónada femenina está ligada a las células del folículo, el agotamiento de éstos conlleva toda una serie de cambios en la secreción de los esteroides ováricos que llega a ser insuficiente para mantener el retrocontrol (*feedback*) sobre las gonadotropinas hipofisarias, lo cual implica un aumento paralelo de la *hormona folículo-estimulante* (FSH) y la *hormona luteinizante* (LH).



**Figura 1.** El agotamiento de los folículos ováricos lleva al cese de los ciclos menstruales y al incremento de las gonadotropinas. FSH: hormona folículo-estimulante; LH: hormona luteinizante.

El déficit de estrógenos y progesterona, principales hormonas femeninas y por lo tanto antiandrogénicas, condiciona un aumento de la actividad de la androstenediona y la testosterona sobre sus receptores. Por este motivo, es frecuente encontrar durante la posmenopausia una relativa *androgenización*.

A diferencia del climaterio femenino, el **progresivo declive de la función sexual y gonadal en el hombre** es mucho más paulatino, iniciándose a una edad que varía para cada individuo. Se manifiesta con disminución de la frecuencia de las relaciones sexuales, aumento del periodo refractario entre contactos

sexuales, dificultad para conseguir una erección completa y reducción del volumen y la fuerza del eyaculado. En conjunto, se observa una tendencia al descenso de la concentración de testosterona total con la edad, significativa a partir de los 55 a 65 años, aunque suele permanecer dentro del intervalo de la normalidad. Este descenso se considera un factor de riesgo también para problemas cardiovasculares.

El advenimiento de la menopausia afecta a la mujer en una edad en la que muchas de ellas se encuentran en pleno desarrollo de su **carrera profesional y laboral**. En concreto, la mayoría de las mujeres experimentan síntomas menopáusicos – los sofocos son particularmente comunes – que pueden afectar la actividad y el rendimiento laboral. Atendiendo a esta conocida circunstancia, se llevó a cabo un estudio (*Hickey, 2017*) para examinar la relación entre la etapa reproductiva y los síntomas de la menopausia y el trabajo. En concreto, se realizó una encuesta en 2015-16 sobre 1.092 mujeres de 40 años que estaban trabajando en tres hospitales metropolitanos de Australia. Las preguntas de la encuesta examinaron variables demográficas, de salud y de estilo de vida, informes de síntomas menopáusicos y variables relacionadas con el trabajo. Los resultados mostraron que la etapa reproductiva en la mujer no se asocia significativamente con la participación en el trabajo, el compromiso organizacional, la satisfacción laboral, las limitaciones de trabajo y el apoyo percibido por el supervisor, aunque las mujeres posmenopáusicas tenían menor intención de abandonar sus organizaciones que las mujeres pre- y perimenopáusicas. Mientras que los problemas del sueño eran el síntoma menopáusico más comúnmente reportado por las mujeres peri-menopáusicas, para las mujeres posmenopáusicas era la incomodidad articular y muscular. Sólo los sofocos y la sequedad vaginal fueron significativamente más frecuentes en peri y posmenopausia, en comparación con las mujeres premenopáusicas. En general, las mujeres calificaron su rendimiento laboral como alto y no sentían que los síntomas de la menopausia afectaran su capacidad de trabajo. Lo que sí expresó la mayoría de las mujeres es que éstas agradecerían un mayor apoyo organizacional, específicamente el control de temperatura ambiental, la flexibilidad del horario e información sobre la menopausia para los empleados y gerentes. En definitiva, la mayoría de las mujeres no creían que los síntomas menopáusicos tuvieran un impacto negativo en su trabajo, aunque los cambios organizacionales pueden reducir la carga de los síntomas de la menopausia en el lugar de trabajo.

Desde hace tiempo se sabe que el riesgo de **apnea obstructiva del sueño** (AOS) de las mujeres aumenta sustancialmente durante y después de la transición a la menopausia, de igual manera que también se eleva el riesgo de depresión, apuntando la posibilidad de que el brusco descenso o *retirada* de los niveles de estrógenos contribuya a la AOS, lo que a su vez podría contribuir a una alteración del estado de ánimo. Con el fin de intentar confirmar esta hipótesis, un grupo de investigadores (*Galvan, 2017*) ha examinado la posible asociación entre los niveles de estradiol y la AOS en un grupo de 30 mujeres con depresión peri/posmenopáusica y con un IMC medio de 30,8 kg/m<sup>2</sup>, analizando en paralelo los registros de polisomnografía y los niveles séricos de estradiol. Los datos recogidos permitieron confirmar que los niveles de estradiol son inferiores en las mujeres con apnea durante el sueño, con independencia del nivel de depresión.

## CAUSAS

Las manifestaciones clínicas fundamentales de la menopausia ocurren por la disminución de las hormonas sexuales femeninas. La biosíntesis del **estradiol** ocurre por la interacción de las células de la

teca interna y las granulosa del folículo. Los niveles del estradiol en el plasma varían a lo largo del ciclo menstrual, con niveles de alrededor de 30 pg/mL (110 pmol/L) en la fase folicular temprana, 300 pg/mL (1.100 pmol/L) en la fase periovulatoria y 200 pg/mL (730 pmol/L) durante la fase lútea.

En el plasma, el 40% circula unido a la *proteína transportadora de hormonas sexuales (sex hormone binding globulin, SHBG)*, que es la misma que utiliza la testosterona, aunque al estradiol se une con mayor afinidad. El 58% se une a la albúmina y el 2-3% circula libre y, por tanto, en forma activa. El otro estrógeno importante es la **estrona**, que es el predominante durante la menopausia. Procede de la conversión periférica fundamentalmente en la grasa subcutánea del propio estradiol y, de forma más importante, de la **androstenediona** producida fundamentalmente en las glándulas suprarrenales.

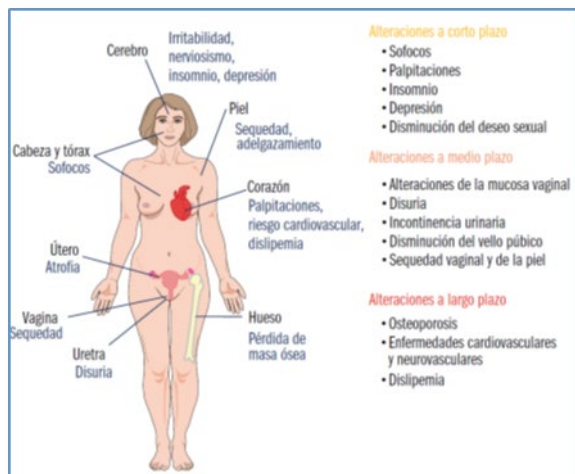
Los estrógenos actúan sobre diversos tejidos del organismo a través de receptores nucleares específicos, de los que se han descrito dos tipos,  $\alpha$  y  $\beta$ , con distribución irregular en los distintos tejidos. A partir de la pubertad, estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios femeninos induciendo el crecimiento mamario, la distribución femenina de la grasa corporal y el desarrollo de los genitales internos y externos. Actúan sobre el endometrio induciendo su proliferación y, además, cornifican la mucosa vaginal. Estimulan también el anabolismo y el crecimiento de los huesos largos, pero cierran los cartílagos de conjunción, por lo que a la larga detienen el crecimiento.

Las hormonas femeninas desarrollan, además de las mencionadas, toda una serie de acciones que se ejercen sobre los vasos sanguíneos y el corazón, donde es perfectamente reconocible su acción antioxidante y facilitadora de la función cardiovascular, sobre los lípidos plasmáticos y sobre el sistema nervioso central (SNC), donde ejercen una acción neuroprotectora.

## MANIFESTACIONES PERIMENOPÁUSICAS Y MENOPÁUSICAS

### EFFECTOS DEL DÉFICIT ESTROGÉNICO

La deficiencia estrogénica tiene una presentación gradual en el tiempo y sus efectos pueden dividirse en función del tiempo de aparición: a corto, medio o largo plazo (Figura 2).



**Figura 2. Efectos del déficit estrogénico.**

Las **crisis vasomotoras** (sofocos) son oleadas de calor y rubor que afectan fundamentalmente a la piel del pecho, cuello y cara, que se acompañan de sudoración profusa y en ocasiones de palpitaciones. Por su parte, la respuesta simpaticomimética implica la posibilidad de aparición de palpitaciones por aceleración del ritmo cardiaco. También hay otras **alteraciones neurovegetativas**, menos frecuentes, como cefaleas y náuseas o vértigo.

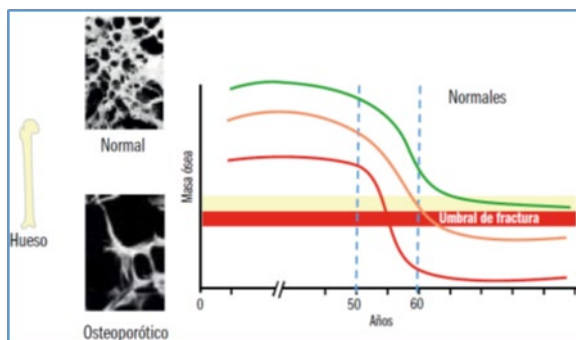
Aparecen además una serie de **síntomas psicológicos** como la irritabilidad y el nerviosismo (en alrededor de un 40% de las mujeres), estado de ánimo depresivo (30-40%), astenia (30-40%), disminución del rendimiento, insomnio y descenso del deseo sexual.

Hay **atrofia de las mucosas vulvar y vaginal**, que afecta tanto a su aspecto como a su funcionalismo. Desde las etapas iniciales hay disminución de las secreciones de la mucosa, lo que provoca sequedad vaginal en el 25% de las mujeres perimenopáusicas. Los genitales externos sufren también modificaciones y hay disminución del vello axilar y púbico. En las vías urinarias inferiores, el adelgazamiento de la mucosa y el déficit circulatorio submucoso provocan atrofia con **incontinencia urinaria, escozor vaginal y/o vulvar y disuria**.

La menopausia favorece la sequedad de la piel y la aparición de arrugas como consecuencia de la **atrofia epitelial** y el consiguiente adelgazamiento de la piel.

Durante los primeros 20 años tras el cese de las menstruaciones, aparece una pérdida importante de masa ósea (Figura 3), que puede llegar a suponer una reducción del 50% del hueso trabecular y de un 30% del hueso cortical. Esta situación se denomina osteoporosis y consiste en la reducción de la estructura mineral ósea, por lo que el hueso tiene una mayor fragilidad y se incrementa el riesgo de fracturas.

La pérdida ósea posmenopáusica no suele presentar sintomatología hasta que empiezan a producirse las primeras fracturas, que van en aumento, desde un 2,7% antes de los 60 años hasta un 20% entre los 70 y 75 años. Se localizan preferentemente al nivel de la columna dorsolumbar y ocasionan deformidades (sobre todo cifosis) con un acortamiento de la talla y gran incapacidad.



**Figura 3.** Esquema de un hueso normal y un hueso osteoporótico y evolución de la masa ósea con la edad. Los valores por debajo de la media suponen osteopenia y los valores por debajo del dintel de fractura, osteoporosis franca.

Los **criterios densitométricos para el diagnóstico de osteoporosis** en mujeres caucásicas establecidos por la *Organización Mundial de la Salud (OMS)* (Figura 4) emplean como referencia los valores obtenidos en la **densitometría ósea** por absorciometría radiográfica de doble energía (*dual energy x-ray absorptiometry, DXA*), expresados como puntuación T (*T-score*).

La puntuación **T-score** compara la **densidad mineral ósea (DMO)** del paciente con la cifra máxima alcanzada en una persona adulta, joven (20-40 años) y sana. Aunque es la más empleada en el diagnóstico de pacientes con una edad superior a los 50 años, los resultados de la densitometría ósea pueden expresarse tomando otras referencias, como la **Z-score**, que compara la DMO del paciente con otras cifras pertenecientes a personas de la misma edad, género y raza. Esta última se utiliza

CLASIFICACIÓN CLÍNICA	DMO
Osteoporosis establecida	< -2,5 DE + fracturas relacionadas
Osteoporosis	< -2,5 DE
Osteopenia	-1,0 a -2,5 DE
Normalidad (ausencia patológica)	> -1,0
DE: desviación estándar	

preferentemente para valorar densitometrías de mujeres premenopáusicas, niños y hombres menores de 50 años.

**Figura 4. Clasificación clínica en función de la densidad mineral ósea (DMO) por la Organización Mundial de la Salud (OMS)**

Según los valores obtenidos, un paciente presenta **osteoporosis** cuando la densidad mineral ósea (DMO) obtenida es inferior a  $-2,5$  desviaciones estándar (DE) según la *T-score* (tomando como referencia la media de DMO encontrada en columna, cadera o muñecas de mujeres adultas, jóvenes y sanas), **osteoporosis establecida** cuando además de presentar una DMO inferior a  $-2,5$  DE existen fracturas relacionadas y **osteopenia** cuando presentan una DMO entre  $-1$  y  $-2,5$  DE. Cifras superiores a  $-1$  DE se consideran dentro de la normalidad.

Los estrógenos reducen los niveles plasmáticos de colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) e incrementan las lipoproteínas de alta densidad (HDL), con lo cual **disminuyen el riesgo cardiovascular en la mujer** (antes de la menopausia) en relación a los varones de igual edad

Según un estudio realizado con 2.834 mujeres posmenopáusicas con una media de edad fue de 65 años ( $\pm 9$ ), que participan en el estudio clásico *MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis; Goff, 2006)* con niveles de testosterona, estradiol, deshidroepiandrosterona y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG; *sex hormone binding globulin*), entre las mujeres posmenopáusicas, una mayor relación testosterona/estradiol se asoció con un riesgo elevado de enfermedad cardiovascular (ECV), enfermedad coronaria (EC) y eventos de insuficiencia cardíaca (IC), en tanto que los mayores niveles de testosterona fueron asociados con mayor riesgo de ECV y EC, y los niveles más altos de estradiol se asociaron con un menor riesgo de CC.

Los mayores niveles de hormonas sexuales después de la menopausia se asocian en general con un mayor riesgo de EC. En un estudio realizado durante algo más de 12 años de seguimiento, se registraron 283 eventos de incidentes de ECV, 171 EC y 103 IC. En los modelos ajustados multivariados, el riesgo relativo asociado con un incremento equivalente a una desviación estándar (1 SD) de hormona para los resultados respectivos de ECV, EC y IC fue la siguiente: testosterona total: 14%, 20% y 9%; estradiol: -6% -23% y -22%; correspondiente a la relación testosterona/estradiol: 19%, 45% y 31%. Por el contrario, no se observaron relaciones estadísticamente significativas entre la patología cardiovascular y los niveles de deshidroepiandrosterona y SHBG (*Zhao, 2018*).

Es preciso mencionar el papel de los estrógenos como agentes antioxidantes, ya que pueden prevenir la oxidación de las LDL, disminuyen la producción de moléculas con una elevada reactividad química como el  $O_2^-$  y los peroxinitritos, y mejoran la biodisponibilidad de óxido nítrico (NO). Si el endotelio vascular funciona correctamente, la acetilcolina determina vasorrelajación, a través del óxido nítrico (NO), pero si éste se encuentra alterado se produce constricción. La acción vasodilatadora de la acetilcolina es, por lo tanto, un índice de la integridad funcional del endotelio vascular y éste se encuentra alterado tanto en la menopausia como también en la arteriosclerosis.



La administración de estrógenos es capaz de revertir la vasoconstricción inducida por la acetilcolina en situación de menopausia, lo cual supone que tiene un efecto muy beneficioso sobre el funcionalismo vascular. Por otra parte, existe una modificación favorable del patrón lipídico y se inhibe la hiperplasia endotelial.

Considerando el efecto protector cardiovascular de los estrógenos, la enfermedad coronaria es rara entre las mujeres premenopáusicas; sin embargo, en las mujeres posmenopáusicas la incidencia de enfermedad cardiovascular es mucho mayor, llegando a igualar a la de los varones. Por tanto, **la disminución de la secreción de estrógenos durante la menopausia determina un aumento de las enfermedades cardiovasculares, una alteración del perfil lipídico y un aumento de las alteraciones cerebrovasculares, especialmente de ictus.**

En la mujer se puede producir una **redistribución de la grasa corporal** al llegar la menopausia que supone un aumento de los depósitos en el tronco. La grasa central aumentada se relaciona con aumentos del colesterol total, de LDL-colesterol y de los triglicéridos, con una disminución de los niveles de HDL-colesterol y probablemente con cierta resistencia a la insulina.

La **tensión arterial** aumenta con la edad, siendo el incremento más llamativo en la mujer a partir de la última regla. Parte de la protección cardiovascular puede deberse al efecto de los estrógenos sobre el mantenimiento de la tensión arterial, ejercido a través de receptores para hormonas femeninas que hay en el endotelio y en las fibras musculares lisas de las arterias.

#### PERIMENOPAUSIA

El inicio de la transición a la menopausia se caracteriza por un cambio en la duración del ciclo menstrual, un aumento de la FSH sérica, y estradiol normal o alto. La transición tardía se caracteriza por cambios del ciclo menstrual, más drásticos y mayor variabilidad de la FSH y del estradiol. Tras la menopausia, el ovario ya no segrega estrógenos, pero siguen secretando andrógenos. El sangrado abundante o irregular (sangrado uterino anómalo “no estructural”) es un problema común durante la transición menopáusica. Durante ésta, las mujeres parecen tener una frecuencia más alta de síntomas de cambio del estado de ánimo que las mujeres pre- o posmenopáusicas (Calvo, 2012). Los **sofocos** son el síntoma más común en las mujeres perimenopáusicas, aunque son más comunes al final de la transición menopáusica y en la posmenopausia temprana. Los sofocos suelen estar asociados con trastornos del sueño.

#### PATOLOGÍA VULVAR

La coexistencia de patología vulvar y menopausia puede dar lugar a la infravaloración de la primera, al confundirse con los cambios fisiológicos de esta edad, o porque cambios puramente fisiológicos pudieran ser estimados como patológicos (Comino, 2014). Las lesiones traumáticas de la vulva son poco frecuentes y suelen relacionarse con la actividad sexual. Las alteraciones pigmentadas de la vulva son en su mayoría lesiones benignas; no obstante, conviene descartar un melanoma vulvar. Las infecciones vulvares víricas son fundamentalmente de transmisión sexual y a partir de la menopausia no son muy frecuentes; las más importantes son el herpes simple y los condilomas acuminados. Las infecciones vulvares no víricas son, en general, menos frecuentes en la mujer posmenopáusica.

Las lesiones pruriginosas de la vulva de origen no infeccioso son muy comunes en la mujer posmenopáusica. La dermatitis vulvar endógena es un trastorno atópico. La dermatitis vulvar exógena es un tipo de dermatitis de contacto causado por un irritante o alergeno.

Hay un ligero aumento del riesgo de cáncer escamocelular de la vulva en las pacientes con liquen escleroso. Por esta razón, la piel de las pacientes con liquen escleroso vulvar debe examinarse al menos cada año, con biopsia de lesiones sospechosas. El liquen plano es una condición dermatológica inflamatoria relativamente poco común que puede ser generalizada o aislada a la vulva. El liquen plano erosivo es la forma más grave y puede resultar en una notable destrucción arquitectónica, incluida la pérdida de los labios menores y el estrechamiento del introito; frecuentemente, la vagina también está involucrada.

El término *neoplasia intraepitelial vulvar* (VIN, Vulval intraepithelial *neoplasia*) se reserva para la descripción de lesiones de alto grado<sup>1</sup>. La prevalencia del VIN es mayor en las mujeres premenopáusicas que las mujeres posmenopáusicas, aunque éstas son más propensas a tener VIN no asociadas a VPH (virus del papiloma humano) y lesiones unifocales. A pesar del tratamiento, el VIN recidiva en un tercio de las mujeres y el 4-8% desarrollan cáncer localmente invasivo. Por ello, es imprescindible la vigilancia a largo plazo de todo el tracto genital inferior (cada seis meses durante cinco años después del último tratamiento y después anualmente). A pesar de que el cáncer de vulva es un tumor poco frecuente, la incidencia ha aumentado recientemente en mujeres jóvenes.

La *vulvodinia localizada* o vestibulitis vulvar se caracteriza por dolor intenso provocado por el tacto o la presión de la vulva. El vestíbulo vulvar es el sitio más común de dolor. Los factores más frecuentemente asociados incluyen vulvovaginitis candidiásica, uso de anticonceptivos orales y cistitis intersticial/síndrome de vejiga dolorosa.

Con todo, la sintomatología vaginal y vulvar suelen responder a la causa más frecuente de sintomatología vulvovaginal en la posmenopausia: la **vulvovaginitis atrófica** o **atrofia vulvovaginal posmenopáusica**. Se trata de una patología que se asocia típicamente con la disminución de los niveles generales de estrógenos; por consiguiente, se trata de una condición que suele manifestarse entre los tres a cinco años de sobrevenir la menopausia. En términos clínicamente relevantes, afecta al 30-50% de las mujeres posmenopáusicas, porcentaje que prácticamente se duplican en el caso de las posmenopáusicas supervivientes de un cáncer de mama (*Monterosa, 2013*).

El déficit estrogénico típico de la menopausia es responsable de la atrofia vulvovaginal debido a una menor maduración de las células epiteliales de la vagina, un descenso progresivo en la vascularización de los tejidos vaginales y una reducción de la lubricación; asimismo, el contenido de glucógeno de las células epiteliales vaginales se reduce, dando lugar a una menor colonización de los lactobacilos y a un aumento del pH de la vagina. Es importante tener en cuenta que los estrógenos juegan un papel importante en la fisiología vaginal, ya que la pared vaginal contiene un buen número de receptores

---

<sup>1</sup> Anteriormente como VIN 2 y 3; actualmente, el término VIN 1 no es considerada como una lesión premaligna.

estrogénicos, no solo en las capas basales del epitelio sino también en las células estromales y en las fibras musculares lisas. Los estrógenos afectan al epitelio, al tejido conectivo y a la elasticidad de la pared vaginal y, de hecho, las concentraciones estrogénicas se relacionan con el grosor y la madurez de la pared vaginal, con un incremento del flujo sanguíneo, de la lubricación y de la sensibilidad mecánica vaginal. Asimismo, la estimulación estrogénica produce glucógeno en las células epiteliales vaginales, el cual es metabolizado por los lactobacilos (*Lactobacillus spp.*), formando ácido láctico como producto final. Este ácido láctico mantiene el interior de la vagina en un entorno químico ácido (pH 3,5-4,5), lo que constituye una barrera fisiológica frente a la contaminación bacteriana y las infecciones del tracto urogenital.

En definitiva, el déficit estrogénico asociado a la menopausia conduce a la aparición de diversos síntomas y signos clínicos que incluyen sequedad vaginal, enrojecimiento, petequias, leucorrea, prurito vulvar, palidez y friabilidad de la mucosa. El cuadro se corresponde con una inflamación de la vagina debido a un adelgazamiento del tejido de sus paredes y una disminución de la secreción de fluidos lubricantes. Se manifiesta típicamente como sensación de quemazón al orinar, dolor durante las relaciones sexuales (dispareunia), generalmente acompañado de un sangrado leve y flujo vaginal ligero.

El estudio *CLOSER (Clarifying Vaginal Atrophy's Impact on Sex and Relationships; Nappi, 2013)* evaluó 1000 mujeres y sus parejas, con edades entre 55-65 años, para establecer el impacto emocional y psicológico de la vulvovaginitis atrófica posmenopáusica. Las molestias vaginales provocaron una limitación para la intimidad sexual en el 58%, pérdida de la libido en el 64% y dolor coital en el 64%. El 30% de las parejas consideraron que estas molestias vaginales fueron la principal razón que les llevó a la abstinencia sexual.

Las molestias originadas durante el coito son determinantes para que muchas de las mujeres que padecen vulvovaginitis atrófica eviten las relaciones sexuales o, al menos, pierdan su interés por las mismas. Asimismo, la vulvovaginitis atrófica se asocia con síntomas urológicos, entre los que cabe mencionar a un incremento de la frecuencia de las micciones, hematuria, infecciones del tracto urinaria, disuria e incontinencia de estrés.

Además de la caída brusca de los niveles estrogénicos, existen otros factores adicionales que pueden incrementar la prevalencia de este problema. Uno de ellos es el tabaquismo, que podría incrementar la tasa metabólica de los estrógenos; sin embargo, los datos epidemiológicos distan mucho de ser homogéneos. Otro factor es el sobrepeso y la obesidad, considerándose que un índice de masa corporal (IMC) superior a 27 kg/m<sup>2</sup> incrementa significativamente este riesgo; aunque, como en el caso del tabaquismo, tampoco en esto hay unanimidad epidemiológica. La evidencia es más robusta para la asociación entre la vulvovaginitis atrófica posmenopáusica con la inactividad física, hasta el punto de que las mujeres que realizan habitualmente ejercicio físico vigoroso tienen un 50% menos de riesgo de padecer este problema al llegar la menopausia. También puede ser un factor preventivo el mantenimiento de una actividad sexual regular y frecuente, habiéndose sugerido que el motivo de ello pudiera ser que tal comportamiento tiende a incrementar la vascularización hacia los órganos pélvicos debido al estímulo mecánico, lo cual mejora la elasticidad tisular y la flexibilidad vaginal.

## MENOPAUSIA PRECOZ (INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA)

Actualmente, el término de **insuficiencia ovárica primaria** (IOP) se suele preferir a los de menopausia precoz, insuficiencia ovárica prematura o fallo ovárico precoz, utilizado para describir la pérdida de la función hormonal ovárica en una mujer menor de 40 años). La IOP espontánea es relativamente frecuente, estimándose su incidencia es de 1:250 mujeres de 35 años y 1:100 mujeres de 40 años.

Su sintomatología es la propia de la menopausia natural y sus riesgos a largo plazo son mayores cuanto más joven es la paciente que la sufre y más brusca su presentación, como ocurre con la menopausia de origen quirúrgico. Salvo estas últimas, la mayoría de las IOP son de causa desconocida, aunque pueden haber causas genéticas, metabólicas, autoinmunes, ambientales, infecciosas o iatrogénicas.

El *síndrome de Turner* (45 XO; es decir, ausencia del segundo cromosoma X en el par 23), es una de las causas genéticas más comunes de IOP; también aquellas afectadas por el *síndrome del cromosoma X frágil* (*síndrome X frágil*), de origen genético potencialmente poligénico. El origen autoinmune está presente en torno al 4% de todos los casos de IOP no genéticos; presentan una ooforitis autoinmune linfocítica y tienen anticuerpos antiadrenales o antitiroideos positivos. Sin embargo, la mayor parte de los casos de IOP son secundarios a cirugía, radioterapia o quimioterapia (Juliá, 2014).

## TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS ASOCIADOS AL CLIMATERIO Y A LA MENOPAUSIA

### OSTEOPOROSIS

El objetivo del **tratamiento de la osteoporosis** es reducir el riesgo de fracturas por fragilidad ósea, considerando las particularidades del paciente. Los fármacos de que disponemos actualmente como primera elección en el tratamiento de la osteoporosis son aquellos que ejercen su acción predominantemente sobre el proceso de resorción del hueso, ya que son más efectivos que los destinados a promover la remineralización. Se trata por tanto de un **tratamiento preventivo**, destinado a actuar antes de que comience el proceso de destrucción del hueso y la eliminación de su contenido mineral, paso previo a la transferencia de iones calcio desde la matriz ósea a la sangre. Es por ello que resulta de gran importancia actuar sobre los posibles factores de riesgo modificables de cada paciente antes de comenzar con el tratamiento farmacológico (Cuéllar, 2018).

Todas las guías clínicas persiguen determinar la población que se beneficiaría de la aplicación de un tratamiento; en este caso, identificar a aquellas personas potencialmente susceptibles de padecer fracturas por fragilidad ósea. Así pues, lo primero es **conocer los factores de riesgo que presenta cada paciente**; el principal, si ha habido alguna fractura ósea previa y, en su caso, si ésta ha tenido un posible origen osteoporótico. Si es así o presenta al menos otros 2 factores de riesgo mayores (tengan o no otros factores de riesgo menores), está indicado realizar una densitometría para valorar la densidad mineral ósea (DMO).

Si el *T-score* de la DMO no es menor de 1,5 desviaciones estándar ( $\leq -1,5$  DE), no se requiere más que la adopción de las medidas generales, repitiéndose la densitometría a los 2 años. Si esta entre  $-1,5$  y  $-2,5$  DE se deberá valorar la instauración de tratamiento farmacológico, siempre junto con la adopción de las

medidas generales. Por último, el tratamiento farmacológico siempre está indicado cuando el *T-score* de la DMO es  $\leq -2,5$  DE o se halla en valores próximos y se acompaña de otros factores de riesgo, como el tratamiento con corticosteroides, o cuando ha habido previamente una fractura previa de origen osteoporótico; en estos casos, es aconsejable una monitorización inicial de la DMO y 1-2 años después de iniciado el tratamiento, para hacer un seguimiento de la eficacia del mismo.

Todos los fármacos prescritos para tratar la osteoporosis se recomienda que se acompañen de **suplementos de calcio y vitamina D**, para compensar probables deficiencias y reproducir además las condiciones de estudio de eficacia con estos fármacos en que se emplearon en asociación.

Atendiendo a los resultados de estudios clínicos observacionales, la *Guía de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM)* sugiere que, para conseguir una eficacia óptima, los niveles de 25-hidroxicalciferol deben situarse por encima de los 20-30 ng/ml y por debajo de los 50 ng/ml, para evitar efectos adversos. Dependiendo de las circunstancias de cada paciente, para alcanzar estos niveles deben aportarse entre 800 y 1.000 UI/día, aunque algunas sociedades sugieren dosis más altas, especialmente en pacientes obesos. El aporte recomendado es de 1.000-1.200 mg/día de calcio, que deben alcanzarse con suplementos si no se consiguen con la dieta.

Actualmente los fármacos de primera elección en la osteoporosis posmenopáusica, por experiencia y coste, son los **bisfosfonatos**. Todos ellos manifiestan únicamente eficacia significativa (mayor en los aminofosfonatos) en prevención secundaria, es decir, en pacientes con fracturas previas por fragilidad.

Los de primera elección son **alendronato** y **risedronato**, que permiten la administración oral y han mostrado su eficacia tanto en fracturas vertebrales como de cadera. Alendronato se administra diaria (*Fosamax*<sup>®</sup>) – 10 mg/día – o semanalmente (*EFG, Binosto*<sup>®</sup>, *Fosamax semanal*<sup>®</sup>, *Soludronate semanal*<sup>®</sup>) – 70 mg/semana y también asociado a vitamina D – y risedronato diaria (*Acrel*<sup>®</sup>, *Actonel*<sup>®</sup>) – 5 mg/día –, semanal (*EFG, Actonel semanal*<sup>®</sup>) – 35 mg/ semana – o mensualmente (*EFG, Acrel*<sup>®</sup>, *Actonel*<sup>®</sup>) – 75 mg 2 días consecutivos al mes–. Su eficacia ha sido contrastada tanto en términos de mejora de la DMO como de reducción del riesgo de fracturas; pero, aunque su uso por vía oral es claramente preferible a otras vías de administración, no está exento de problemas para los pacientes, lo cual limita la adherencia al tratamiento.

El **ibandronato** está autorizado también en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fractura (*EFG, Bonviva*<sup>®</sup>). Administrado mensualmente (150 mg/mes) solo ha demostrado eficacia en la reducción de fracturas vertebrales, por lo que no se considera de primera elección. El **etidronato** (*Osteum*<sup>®</sup>) fue el primero en comercializarse y, según los resultados de los metaanálisis en que se ha valorado su eficacia, tiene un efecto positivo sobre la densidad mineral ósea (DMO) y reduce las fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas. Se administra en ciclos quincenales cada 3 meses. Se aconseja administrarlo 2 horas después del desayuno y 2 horas antes de la comida. Aunque persiste cierto efecto residual sobre la DMO, al suspender el tratamiento se reanuda la pérdida ósea. Es considerado como alternativa en caso de intolerancia a otros bisfosfonatos.

**Denosumab** (*Prolia*®) se administra por vía subcutánea (60 mg/6 meses) y resulta eficaz tanto en fracturas vertebrales como no vertebrales. Este indicado en la osteoporosis posmenopáusica y en la del varón con pérdida de masa ósea secundaria al tratamiento de supresión hormonal del cáncer de próstata. Tiene el inconveniente frente a los bisfosfonatos de un mayor coste, pero junto a zoledronato supone una alternativa en caso de intolerancia oral y, frente a este último, que no precisa para su administración de hospital de día, su administración semestral lo convierte en una buena opción en pacientes polimedicados y no está contraindicado en caso de insuficiencia renal.

La eficacia clínica de la administración semestral de 60 mg de denosumab por vía subcutánea ha quedado claramente demostrada en osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fracturas, al reducir en un 68% el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y en un 40% el de fracturas no vertebrales a lo largo de 3 años, en relación con el placebo; en dicho periodo incremento la DMO en 9,4 vs. 0,6% con placebo en columna lumbar, y en 5,0 vs -1,4% en la cadera. Este claro efecto diferencial también fue observado en grupos de mujeres con alto riesgo de fracturas. Varios estudios clínicos de fase 3 controlados con un comparador activo (alendronato), de un año de duración, han mostrado la superioridad del denosumab sobre alendronato oral, en términos de mejora de la DMO, con diferencias significativas del 0,6-1,2%, según la localización.

**Teriparatida** (*Forsteo*®) (20 µg/día) está autorizada en osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, en las que ha demostrado reducir fracturas vertebrales y no vertebrales pero no las de cadera, en varones con aumento del riesgo de fractura y en la osteoporosis asociada a tratamiento mantenido con corticosteroides. Constituye una segunda opción en casos de osteoporosis intensa. Sin embargo, debido al riesgo de hipercalcemia asociado a su uso deben realizarse controles periódicos y no se recomienda superar los 24 meses de tratamiento, a partir de los cuales debe sustituirse por un antirresortivo.

En las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que cambian de teriparatida a denosumab, la densidad mineral ósea parece seguir aumentando, mientras que el cambio de denosumab a teriparatida se traduce en una pérdida ósea. De ahí la importancia de elegir el tratamiento inicial y posterior de las pacientes osteoporóticas posmenopáusicas. A diferencia de la mayoría de las enfermedades crónicas, las opciones terapéuticas de la osteoporosis se limitan generalmente a un solo fármaco con dosis y frecuencia fija. Sin embargo, ningún tratamiento aprobado es capaz de restaurar la integridad del esqueleto en la mayoría de las pacientes osteoporóticas y, por otra parte, el uso a largo plazo de medicamentos para la osteoporosis es controvertido. Por ello, muchos pacientes son tratados secuencialmente con dos o más terapias. Hay datos que demuestran que denosumab y teriparatida son capaces de incrementar significativamente la densidad mineral ósea, e incluso la combinación de ambos lo hace más de cualquiera de ellos por separado. Sin embargo, la interrupción del tratamiento resulta en una rápida disminución de la densidad mineral ósea.

Con los **moduladores selectivos del receptor estrogénico** (SERM) se persigue obtener los efectos beneficiosos de los estrógenos evitando sus efectos adversos. Tanto **raloxifeno** (*EFG, Evista*®, *Optruma*®) como **bazedoxifeno** (*Conbriza*®) están indicados en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Ambos tienen un efecto positivo sobre la masa ósea, disminuyen los marcadores de remodelado óseo y disminuyen las fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis, pero no las de cadera. Tanto raloxifeno como bazedoxifeno se consideran de elección en

mujeres premenopáusicas con un riesgo moderado de fracturas vertebrales y bajo de fracturas de cadera; sin embargo, su eficacia es menor que la de los bisfosfonatos, denosumab o teriparatida, por lo que se consideran fármacos de segunda elección en otras situaciones.

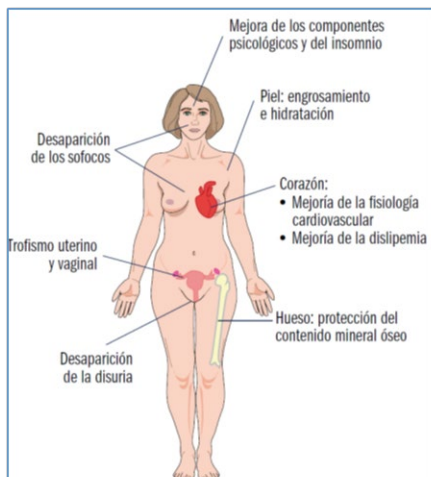
Pese al demostrado efecto antiosteoporótico de la **terapia estrogénica**, no se recomienda su utilización con esta indicación debido a la incidencia de efectos adversos graves (tromboembolismo pulmonar, accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria, cáncer de mama), salvo en mujeres con alto riesgo de fracturas en las que no esté indicado otro tratamiento.

#### TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO (TSH)

El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) tiene que ir encaminado a resolver la sintomatología clínica, en primer lugar (sofocos, depresión, algias articulares, calidad de vida, incontinencia urinaria, sequedad vaginal), y, en segundo lugar, tiene que ser capaz de limitar la aparición de problemas óseos (osteoporosis) y cardiovasculares (infarto de miocardio u otros) (Figura 5).

El tratamiento que ha venido utilizándose desde hace muchas décadas es el denominado **tratamiento hormonal sustitutivo (THS)**, con estrógenos solos en caso de ausencia uterina o bien estrógenos combinados con progestágenos si hay útero.

Actualmente, encontramos medicamentos que incluyen al estradiol, pero también derivados del mismo, la tibolona y el promestrieno, como estrógenos. En cuanto a los progestágenos, puede emplearse la propia progesterona de forma micronizada o derivados de la progesterona como la medroxiprogesterona, la noretisterona, el dienogest, o el acetato de ciproterona. La medroxiprogesterona es un derivado C21 de la progesterona, el cual posee menor efecto androgénico que otros progestágenos 19-nor derivados, que se utilizan como anticonceptivos y presentan más efectos adversos sobre el metabolismo lipídico y de los hidratos de carbono. La noretisterona es un derivado de la testosterona que presenta actividad progestagénica. La tibolona es un análogo sintético de la noretisterona que se puede administrar como fármaco único, ya que reúne actividades estrogénica, androgénica y progestagénica, predominando esta última, y se emplea a dosis única en la THS. Debido a su escasa capacidad para inducir la proliferación endometrial, no produce sangrado y está especialmente indicado en pacientes con miomas o antecedentes de endometriosis. La tibolona mejora los síntomas climatéricos y aumenta moderadamente la densidad de masa ósea al inhibir la resorción; sin embargo, no existe evidencia de un menor riesgo de fracturas ni de su eficacia en la prevención cardiovascular primaria y secundaria.



**Figura 5.** Efecto del tratamiento con estrógenos (terapia hormonal sustitutiva) en la mujer menopáusica.

En la THS, los estrógenos pueden administrarse por vía oral o dérmica. En cuanto a la vía dérmica, pueden administrarse por vía percutánea o transdérmica.

En la **vía percutánea** se utiliza un gel hidroalcohólico, generalmente en casos de atrofia vaginal. No debe olvidarse que sufren una absorción elevada por esta vía y deben tomarse las mismas precauciones que en el resto de los tratamientos en caso de que éstos se prolonguen durante más de 3 semanas. Debe advertirse que inicialmente puede provocar cierta irritación.

En la **vía transdérmica** se emplean **parches** que liberan una cantidad fija de estrógenos durante las 24 horas y resultan muy cómodos de utilizar. Las principales ventajas de esta vía son que se asemeja a la liberación fisiológica de los estrógenos, se evita el extenso metabolismo hepático de los preparados orales y, por tanto, la mayoría de los efectos adversos hepatobiliares de los mismos. Las desventajas radican en que pueden despegarse e irritar la piel y deben administrarse junto con gestágenos por vía oral o intravaginal. Como ya se ha indicado, la asociación de los estrógenos con los progestágenos es obligada en mujeres que conservan el útero, para reducir el riesgo de cáncer endometrial asociado a la administración de estrógenos aislados. Existen asociaciones tanto de administración oral como transdérmica.

La vía oral es quizás la más cómoda, pero requiere un ajuste de dosis debido al efecto de primer paso hepático y se asocia a un mayor riesgo de litiasis biliar (incrementa los niveles de colesterol en bilis) y también puede aumentar la trigliceridemia y la proteína C reactiva.

En el caso de los estrógenos, también se utilizan los conjugados equinos (*Equin 0,6\**) por vía oral o diversos parches transdérmicos de estradiol. En Europa se emplean fundamentalmente ésteres sintéticos del estradiol, con mayor biodisponibilidad que los equinos. El progestágeno con menos problemas en la actualidad es la progesterona micronizada, que se puede administrar por vía oral y vaginal.

Los tratamientos se realizan de forma continua en el caso de ausencia uterina y de forma secuencial en mujeres con útero intacto, remedando los ciclos naturales con progestágenos en las 2 últimas semanas de tratamiento para evitar la hiperplasia del endometrio y su posible ulterior malignización. Se ha observado un efecto positivo sobre la estructura y la función carotídea utilizando parches transdérmicos de estradiol. Probablemente, los efectos no favorables encontrados en los estudios *HERS* y *WHI* podrían deberse al hecho de que el tratamiento comienza tarde, con lo que ya ha podido instaurarse la arteriosclerosis, con aparición de placas de ateroma. Cuando los estrógenos empiezan a hacer efecto, éstas podrían liberarse, como consecuencia paradójica de la mejoría vascular, y dar lugar a problemas cardio- o cerebrovasculares.

Resulta particularmente interesante el estudio epidemiológico realizado en Finlandia (*Mikkola, 2016*), donde se analizaron datos globales de toda la población, atendiendo a la utilización de terapia hormonal (con estradiol solo o con combinaciones de estrógeno y progestágeno) y la mortalidad por cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas usuarias de dicha terapia. En total, 489.105 mujeres que utilizaron terapia hormonal entre 1994 y 2009, fueron seguidos desde el inicio de la misma (3,3 millones de años de exposición acumulativa) hasta una eventual muerte por cáncer de mama ( $n = 1.578$  mujeres), comparándose estas muertes con la mortalidad global según la edad.



Según el análisis estadístico, el riesgo de mortalidad por cáncer de mama se redujo en todas las usuarias de terapia hormonal de al menos cinco años de duración (tasa de mortalidad estandarizada: 0,56; IC<sub>95%</sub> 0,52 a 0,60), variando entre 5 a 10 años (0,46; IC<sub>95%</sub> 0,41 a 0,51), o más de 10 años (0,62; IC<sub>95%</sub> 0,56 a 0,68). La reducción del riesgo fue significativamente mayor en el grupo de 50 a 59 años de edad (0,33; IC<sub>95%</sub> 0,29 a 0,37), en comparación con el 60 a 69 años (0,64; IC<sub>95%</sub> 0,59 a 0,70) y de 70 a 79 años (0,78; IC<sub>95%</sub> 0,69 a 0,87). En general, las reducciones en el riesgo de muerte en las usuarias de terapia hormonal basada en estradiol solo tendieron a ser mayores en todas las edades que las usuarias de combinaciones estrógeno + progestágeno, aunque las diferencias solo llegaron a ser significativas en el grupo de edad de 70 a 79 años (0,66; IC<sub>95%</sub> 0,57 a 0,76 vs. 0,88; IC<sub>95%</sub> 0,77 a 1,00). Por el contrario, la edad de inicio de la terapia hormonal sustitutiva no mostró ninguna asociación con la mortalidad por cáncer de mama.

La THS contribuye a la desaparición de los sofocos, lo que repercute de forma positiva en los trastornos del sueño y en la calidad de vida de la mujer. La THS repercute de forma positiva sobre las enfermedades mentales durante la posmenopausia. La demencia y la enfermedad de Alzheimer ocurren menos frecuentemente en usuarias de terapia estrogénica y la piel mejora de forma evidente.

La administración de estrógenos determina el incremento de sus receptores al nivel de la vagina, la uretra y la vejiga. En menos de un mes, se observa una disminución de la sequedad vaginal y un aumento de la lubricación que contribuyen a la desaparición del prurito o escozor y de molestias en las relaciones sexuales. La mejor irrigación de las mucosas favorece el aumento del grosor de la mucosa vaginal. El tratamiento estrogénico determina un aumento del espesor de la mucosa uretral, con lo que disminuye la incontinencia urinaria (Figura 5).

Uno de los aspectos más relevantes a considerar son los **efectos de la terapia hormonal a largo plazo** sobre la mortalidad, los resultados cardiovasculares, el cáncer, la colecistopatía, las fracturas y la cognición en pacientes perimenopáusicas y posmenopáusicas durante y después de la interrupción del tratamiento. En una amplia revisión (*Marjoribanks, 2017*) se encontró que en las mujeres posmenopáusicas con buen estado físico y sin enfermedad evidente, la **TH combinada continua** aumentó el riesgo de un evento coronario (de 0,2% a 0,3-0,7%; tras un año de tratamiento, tromboembolia venosa (de 0,2% a 0,4-1,1%; un año), ictus (de 0,6% a 0,6-1,2%; tres años, cáncer de mama (de 1,9% a 2,0-3,0%; 5,6 años), colecistopatía (de 2,7% a 3,8-6,0%; 5,6 años) y muerte por cáncer de pulmón (de 0,5% a 0,6-1,3%; 5,6 años de tratamiento más 2,4 años adicionales de seguimiento).

La TH con estrógeno solo aumentó el riesgo de tromboembolia venosa ( de 0,2% a 0,2-1,0%; 1 a 2 años y de 1,6% a 1,6-2,8%; 7 años de tratamiento), ictus (de 2,4% a 2,5-4,0%; 7 años) y colecistopatía (de 2,7% a 3,8-6,0%; 7 años), pero redujo el riesgo de cáncer de mama (de 2,5% a 1,5-2,5%; 7 años) y fractura ósea (de 14,1% a 0,9-11,3%; 7 años de tratamiento) y no aumentó el riesgo de eventos coronarios en ningún momento del seguimiento.

Las mujeres mayores de 65 años de edad que eran relativamente sanas y recibían la TH combinada continua presentaron un aumento de la incidencia de demencia (de 0,9% a 1,1-3,0%; 4 años). En las pacientes con enfermedades cardiovasculares, la administración de TH combinada continua aumentó significativamente el riesgo de tromboembolia venosa (de 0,3% a 0,3-2,9%; 1 año de tratamiento). Las

pacientes que recibieron TH tuvieron una incidencia significativamente menor de fractura con el tratamiento a largo plazo.

El riesgo de fractura fue el resultado que mostró un beneficio clínico más robusto derivado de la TH (de 11,1% a 7,9-9.6%; 5,6 años de TH combinada y de 14,1% a 9,2-11,3%; 7,1 años de TH con estrógeno solo). No hay pruebas de que la TH tenga repercusión alguna clínicamente significativa en la incidencia de cáncer colorrectal.

En definitiva, la TH puede no ser apropiada en algunas mujeres, incluidas las que presentan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de enfermedad tromboembólica (como las pacientes con obesidad o antecedentes de trombosis venosa) o un mayor riesgo de algunos tipos de cáncer (como el cáncer de mama, en mujeres con útero); está bien documentado el riesgo de cáncer endometrial en mujeres con útero que reciben TH con estrógeno solo.

La TH no está indicada para la prevención primaria ni secundaria de las enfermedades cardiovasculares o la demencia, ni para prevenir el deterioro de la función cognitiva en mujeres posmenopáusicas. Si bien la TH se considera efectiva para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica, se suele recomendar como una opción sólo en las pacientes con un riesgo significativo, en quienes los tratamientos sin estrógenos no son apropiados. No hay suficientes datos para evaluar el riesgo de la TH a largo plazo en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas menores de 50 años de edad.

En la actualidad no hay suficiente evidencia contrastada para apoyar el empleo de terapia hormonal **después del tratamiento para el cáncer endometrial**. La evidencia disponible (*Edey, 2018*) no indica efectos perjudiciales significativos, si la terapia se utiliza después del tratamiento quirúrgico para el cáncer endometrial en estadio inicial, pero no hay información disponible que considere la su administración en el cáncer endometrial en estadio más avanzado. La terapia hormonal después del tratamiento del cáncer endometrial se debe individualizar, por tanto, considerando los síntomas y las preferencias de las pacientes.

La importancia de la vía de administración, el tipo, el ingrediente activo y la duración de la terapia para el riesgo de ictus tampoco estaba clara. Estos fueron, precisamente, los motivos que llevaron a realizar un estudio a partir de los datos sobre el uso de terapia hormonal informados por los participantes en 5 estudios de cohortes basados en la población sueca, con las investigaciones iniciales realizadas durante el período 1987-2002 (*Carrasquilla 2017*). En total, se incluyeron 88.914 mujeres posmenopáusicas que informaron datos sobre el uso de terapia hormonal y que no tenían un diagnóstico previo de enfermedad cardiovascular. Los eventos de incidencia de **ictus** isquémico, hemorrágico o no especificado se identificaron a partir de los registros nacionales de población.

Durante una mediana de seguimiento de 14,3 años, se registraron 6.371 nuevos ictus, de los que 1.080 fueron hemorrágicos. Tras el ajuste multivariable, la iniciación temprana (<5 años desde el inicio de la menopausia) de la terapia hormonal se asoció con un período sin ictus mayor que entre aquellas que no utilizaron la terapia. Si se utilizó terapia hormonal únicamente con estrógenos equinos conjugados, el inicio tardío de la terapia hormonal se asoció con una menor duración libre de ictus y hemorragia sin ictus. La terapia hormonal combinada de inicio tardío (>5 años) se asoció significativamente con un

período más corto sin ictus hemorrágico, pero no con un período libre de ictus más corto en relación a las mujeres que no utilizaron la terapia hormonal.

El THS frena la pérdida de masa ósea, por lo cual previene la osteoporosis. Con la terapia estrogénica se reduce el riesgo de fractura de cadera en un 50-60%. Se recomienda el tratamiento estrogénico lo más temprano posible tras la deprivación hormonal. Su efecto sobre el hueso se mantiene mientras haya niveles estrogénicos adecuados en sangre. Estos niveles se ha visto que pueden disminuirse de forma importante sin que se comprometa su acción positiva.

La vía transdérmica en parches es la de elección hoy en día, ya que evita el efecto de primer paso por el hígado con lo que afecta menos la función hepática con la correspondiente síntesis de proteínas relacionadas con la coagulación. Concretamente, hay datos de incremento de la proteína C reactiva con el uso de estrógenos por vía oral que no aparecen cuando se usa la vía transdérmica. El progestágeno que se prefiere hoy es la progesterona micronizada a una dosis de 200-400 mg/día por vía vaginal u oral, durante los 10-12 días finales de cada ciclo estrogénico. También pueden administrarse conjuntamente con los estrógenos y de forma continuada, caso en el que la dosis de progestágeno que se utiliza es menor (200 mg/día). La administración cíclica conduce a hemorragia mensual, mientras que con la administración continua no suele producirse. La administración de progestágenos puede obviarse en ausencia de útero.

Tal como se ha indicado anteriormente, la acción de los estrógenos está mediada por dos tipos de receptores diferentes, ER $\alpha$  y ER $\beta$ , que determinan acciones distintas dependiendo del tejido donde actúan. Existen también diferentes compuestos no esteroideos que pueden producir efectos estrogénicos selectivos dependiendo del tipo celular en el que ejercen su acción. Son los denominados moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (*selective estrogen receptor modulators, SERM*), que presentan efectos antiestrogénicos de gran interés farmacológico y clínico, unidos a acciones estrogénicas beneficiosas en otros tejidos como los vasos sanguíneos o el hueso. Así, el tamoxifeno actúa como un antagonista puro del receptor de estrógenos en la mama, inhibiendo el crecimiento de la mayoría de los tumores mamarios; sin embargo, a nivel endometrial estimula su hiperplasia. El toremifeno es otro SERM más reciente; no comercializado en España, sí está autorizado en la Unión Europea (*Fareston*<sup>®</sup>) para el cáncer de mama metastásico en mujeres posmenopáusicas y se considera equivalente al tamoxifeno.

Existe la posibilidad de obtener SERM ideales que se puedan utilizar en THS para prevenir la osteoporosis y las alteraciones vasculares de la menopausia y reducir la incidencia de cáncer de mama y endometrio sin otros efectos secundarios significativos. La identificación de las dos isoformas  $\alpha$  y  $\beta$  de los ER ha creado además la oportunidad de obtener ligandos específicos para cada una de ellas. Sería posible, por ejemplo, el desarrollo de un antagonista específico del ER $\alpha$  para prevenir el cáncer de mama o de un agonista específico del ER $\beta$  con efectos beneficiosos en el sistema nervioso.

En este sentido, se ha desarrollado el **raloxifeno** (Evista<sup>®</sup>, Optruma<sup>®</sup>, EFG) que no sólo disminuye el cáncer de endometrio y el de mama, sino que también tiene efectos beneficiosos sobre la osteoporosis. El **bazedoxifeno** (Conbriza<sup>®</sup>) es el último SERM comercializado en España. Está indicado, como en el caso anterior, en el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica con riesgo incrementado de fracturas. Está estrechamente relacionado con el raloxifeno y, como éste, actúa como agonista en

hueso, pero no en el hipotálamo o sobre los tejidos uterino o mamario. Retrasa la desmineralización ósea, produciendo efectos típicamente estrogénicos sobre el hueso, reduciendo la resorción y el ciclo metabólico total del hueso. En los tejidos mamario y uterino, sin embargo, produce efectos antiestrogénicos aunque clínicamente irrelevantes en las dosis utilizadas. El bazedoxifeno se une a los dos subtipos de receptores estrogénicos (alfa y beta), aunque tiene una afinidad cuatro veces mayor por los receptores alfa que por lo beta.

En los ensayos clínicos realizados, el bazedoxifeno (en dosis de 20-40 mg/día) ha mostrado incrementar significativamente frente al placebo la densidad mineral ósea, tanto vertebral (1,1-1,4%) como en otras localizaciones (1,3-1,8%) tras dos años de tratamiento, en términos no inferiores al raloxifeno (1,5% y 1,7%, respectivamente). Aún más importante, el bazedoxifeno ha demostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales en un 37-42% frente a placebo, en la misma línea que raloxifeno (42%). No obstante, esta reducción solo alcanzó representatividad estadística en mujeres con historial previo de fracturas. Por otro lado, la dosis de 20 mg/día de bazedoxifeno demostró superioridad estadística en la prevención de fracturas no vertebrales en pacientes con alto riesgo (T-score < -3,0 en DMO en cuello femoral), con reducción del riesgo relativo del 50% frente a placebo y del 44% frente a raloxifeno 60 mg/día. En general, es un medicamento aceptablemente tolerado por los pacientes, siendo los efectos adversos más comunes los sofocos y los calambres musculares, en línea con lo observado con raloxifeno. En este sentido, hay algunos datos clínicos que apuntan a los beneficios de un uso combinado con suplementos estrogénicos, para reducir la incidencia de los sofocos y los calambres, sin producir estimulación mamaria o endometrial (Cuéllar, 2010).

En definitiva, los SERM son una interesante alternativa a los estrógenos (no producen estimulación mamaria ni endometrial, no asociándose a riesgo de cánceres ginecológicos), con efectos sobre la densidad mineral ósea menos marcados que otros agentes antiosteoporóticos, como los bisfosfonatos, el denosumab o la teriparatida, pero con un perfil beneficioso sobre los lípidos sanguíneos.

Se han desarrollado otras líneas, como los denominados **complejos de estrógenos selectivos del tejido (TSEC)**, que consisten en la combinación de estrógenos con SERM, evitando con ello la complementación de progestágenos (Jurado, 2017). El medicamento Duavive® combina **estrógenos conjugados** (0,45 mg) con **bazedoxifeno** (20 mg), una opción para las mujeres que tienen sofocos severos y que no sean candidatas o sean intolerantes a los progestágenos. Oficialmente, está indicado para el tratamiento de los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres posmenopáusicas con útero (con ausencia de menstruación durante al menos 12 meses) para las que no resulte apropiado una terapia con progestágenos. La experiencia con el tratamiento en mujeres de más de 65 años es limitada.

Por su parte, las medidas para prevenir y tratar de la **vulvovaginitis atrófica posmenopáusica** son muy diversas. Van desde el uso de preparados hidratantes y lubricantes, particularmente cuando se mantienen relaciones sexuales, al empleo de fármacos cuyo objetivo esencial es paliar los efectos locales debidos al déficit estrogénico.

Existe una amplia base científica para considerar que los hidratantes y lubricantes vaginales son la primera línea terapéutica para aliviar los síntomas de la vulvovaginitis atrófica posmenopáusica; ambos son efectivos para el alivio de síntomas y no requieren prescripción médica. También se han utilizado

complementos dietéticos, incluyendo diversas vitaminas e **isoflavonas** (fitoestrógenos). En este sentido, un estudio (*Tranche, 2016*) ha mostrado en un conjunto de 90 mujeres voluntarias que el consumo regular de una bebida a base de semillas de soja conteniendo 50 mg de isoflavonas (entre otros componentes) redujo los síntomas climatéricos en un 20%, los de dominio urogenital en un 21% y los relacionados con la merma de la calidad de vida en un 18%. Sin embargo, no hay pruebas robustas que confirmen que los suplementos de fitoestrógenos reduzcan de forma efectiva la frecuencia o la gravedad de los **sofocos y los sudores nocturnos** en las pacientes perimenopáusicas o posmenopáusicas (*Lethaby, 2013*).

En los casos más intensos se suele recurrir a la terapia estrogénica, por vía tópica (cremas, parches transdérmicos, anillos vaginales) o incluso por vía oral. La incorporación de los *SERM* puede apuntar algunas ventajas en esta indicación, al actuar sobre los receptores estrogénicos situados en determinadas localizaciones orgánicas pero no en otras, limitando con ello la incidencia de efectos adversos e, incluso, el riesgo de neoplasias estrógeno-dependientes. En esta línea se mueve el **ospemifeno** (Senshio®), autorizado para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal sintomática de moderada a grave en mujeres postmenopáusicas que no cumplen los requisitos para recibir un tratamiento vaginal con estrógenos locales.

El ospemifeno y su metabolito principal ejercen un efecto estrogénico en la vagina, aumentando la maduración celular y la mucificación del epitelio vaginal; asimismo, en los huesos tiene una actividad de tipo agonista, favoreciendo la actividad osteoblástica. Por el contrario, en la glándula mamaria produce un efecto antagonista, mientras que en el útero los efectos son parciales débiles, con una mezcla de efectos agonistas y antagonistas. El ospemifeno ha mostrado mejorar la sequedad vaginal y el dolor asociado con la actividad sexual, facilitando la regeneración del entorno vaginal, incluyendo su acidez (pH) y el grosor de los tejidos de la pared.

Los datos clínicos disponibles son metodológicamente robustos, aunque los resultados solo pueden ser considerados como modestos en términos clínicos (*Cuéllar, 2016*). En cualquier caso, se ha demostrado una superioridad estadísticamente significativa sobre el placebo en diversos parámetros, tales como el pH vaginal y los porcentajes de células parabasales y superficiales de la vagina. Asimismo, los porcentajes de mujeres respondedoras al tratamiento con ospemifeno mostraron una superioridad estadísticamente significativa en la sequedad vaginal y en la dispareunia, aunque los porcentajes de respuesta al placebo fueron ciertamente elevados y las diferencias favorables al ospemifeno fueron modestas. Los datos clínicos a un año sugieren que el efecto se mantiene durante al menos este periodo.

Un metanálisis (*Cui, 2014*) ha confirmado la superioridad estadística del ospemifeno sobre el placebo, particularmente en lo relativo a la dispareunia. Presenta un perfil de seguridad aceptable, en principio, con eventos adversos generalmente leves y transitorios, aunque algunos de ellos (sofocos, cefalea, etc.) pueden agravar o prolongar los eventos característicos de la menopausia. Un 5% de las mujeres suspenden el tratamiento por eventos adversos (vs. 2% con placebo).

Más de dos terceras partes de las mujeres experimentan **sofocos** durante la menopausia, lo que sin duda representa un importante deterioro de su calidad de vida. Es frecuente, en estos casos, recurrir a

un tratamiento de sustitución hormonal (TSH) para combatir estos molestos – a veces intensamente discapacitantes – síntomas. Sin embargo, es bien conocido que la TSH no está exenta de riesgos cardiovasculares, tromboembólicos e incluso neoplásicos. Por este motivo, es importante el desarrollo de nuevas alternativas farmacológicas que utilicen esta vía hormonal.

En este sentido, algunos estudios experimentales han permitido observar que en los estados de déficit estrogénico, la neurocinina B (NKB) es capaz de activar el receptor de neurocinina-3 (NK3R) en el hipotálamo, lo cual parece ser muy relevante para la generación de las crisis de sofocos, fundamentalmente alterando las vías autonómicas termorreguladoras. Un fármaco experimental, el **pavinetant**, ha demostrado reducir significativamente el número total semanal de sofocos en un ensayo clínico cruzado con este mismo medicamento, aleatorizado, doblemente ciego y controlado con placebo, para síntomas vasomotores en 37 mujeres de 40 a 62 años, con  $\geq 7$  sofocos/24 horas, algunas de las cuales fueron reportadas como molestas o intensos (*Prague, 2018*).

Al tercer día de tratamiento, el pavinetant redujo frecuencia de sofocos en un 72% en comparación con la línea de base (reducción de 51 puntos porcentuales en comparación con placebo;  $P < 0,0001$ ); este tamaño del efecto persistió durante el período de dosificación de 4 semanas. La gravedad de los sofocos se redujo en un 38% en comparación con el valor inicial el día 3, un 39% las molestias y en un 61% las interferencias con la vida cotidiana; todos continuaron mejorando durante el período de dosificación de 4 semanas, hasta -44%, -50% y -70%, respectivamente, al día 28 (todos  $p < 0,0001$ ).

#### EJERCICIO FÍSICO

El ejercicio físico regular produce efectos beneficiosos en la modificación del riesgo cardiovascular y metabólico en las mujeres peri y posmenopáusicas. Sus beneficios son manifiestos desde los primeros meses de práctica, aunque para que se mantengan se requiere la programación progresiva de los ejercicios, adecuándose a las condiciones físicas a lo largo del programa de entrenamiento, junto con el control de fármacos y otros factores del estilo de vida, y la supervisión de las sesiones (*Mendoza, 2016*).

Hay un impacto evidente en el metabolismo óseo, que se traduce en cambios sobre variables de resistencia ósea que frenan su progresivo deterioro. Este efecto parece más evidente cuando se practica el ejercicio físico combinado, sobre todo si hay ejercicios de resistencia, junto a ejercicios de impacto o con peso. También ha demostrado ser beneficioso en la prevención y tratamiento de la sarcopenia y en las alteraciones del equilibrio, disminuyendo el riesgo de caídas y sus complicaciones.

La recomendación sobre la práctica de ejercicio físico debe extenderse a todas las mujeres posmenopáusicas de cualquier condición, aunque hay que considerar los factores de riesgo cardiovascular, metabólico y óseo, en el caso de que se realice con intensidad moderada o alta. En cualquier caso, no debe olvidarse que los beneficios del ejercicio físico se consiguen con la adherencia y la duración de su práctica.

## SALUD VAGINAL Y VIDA SEXUAL POSMENOPAUSICA

Se denomina salud vaginal al estado de la vagina que mantiene las condiciones fisiológicas adecuadas a la evolución de la edad de la mujer, que no produce sintomatología local y permite una vida sexual satisfactoria (*Baquedano, 2014*).

La **atrofia vaginal** es característica de las mujeres menopáusicas. De hecho, la atrofia sintomática sucede en aproximadamente un 40% de ellas, generalmente en forma de sequedad vaginal, ardor, prurito, secreción, sangrado, y dispareunia (dolor al practicar el coito). También pueden aparecer síntomas urológicos, como el incremento de la frecuencia miccional o infecciones recurrentes.

En estas mujeres, es conveniente iniciar el tratamiento con agentes hidratantes vaginales, complementados con lubricantes durante el coito vaginal. Para aquellas en las que las cremas hidratantes y lubricantes vaginales sean insuficientes y que son tratadas exclusivamente para la atrofia vaginal, y no para otros síntomas de la menopausia, se recomienda una dosis baja de estrógeno vaginal en lugar de la terapia con estrógenos sistémicos.

La aplicación local de **promestrieno** (Colpotrofin®, crema vaginal), un derivado del estradiol, ha demostrado su efectividad sobre la atrofia vaginal sin cambios en los niveles plasmáticos de estrógenos ni de gonadotropinas. No muestra estimulación endometrial, debido a su nula absorción a través del epitelio vaginal.

En mujeres con síntomas vasomotores asociados, y sin contraindicación a la terapia hormonal, se suele recurrir a ésta en baja dosis, aunque no se recomienda el uso de progestágenos para antagonizar el efecto estrogénico en el endometrio en mujeres tratadas con estrógenos locales. La terapia local estrogénica mejora la atrofia y los síntomas, por lo que se considera como el tratamiento de primera línea en mujeres sintomáticas. Se puede administrar durante el tiempo necesario para controlar los síntomas, pero la sequedad vaginal reaparecerá cuando se interrumpa el tratamiento.

Además del tratamiento, la atrofia vaginal puede verse perjudicada por el tabaquismo y el sobrepeso, por lo que es recomendable abandonar el hábito tabáquico y reducir el peso hasta niveles normales. Aunque el ejercicio físico moderado y regular es bueno para la salud vaginal, debe tenerse presente que el ejercicio físico extenuante produce un efecto contrario.

La actividad sexual regular y la masturbación mejoran la salud vaginal posmenopáusica. La edad no es el factor determinante en el cese de la actividad sexual; de hecho, la mayoría de las personas con pareja siguen manteniendo relaciones sexuales. Las mujeres suelen cesar la actividad sexual no por falta de interés, sino porque dejan de tener pareja o ésta no puede continuar con la actividad sexual. La menopausia como etapa vital no está asociada directamente con disfunciones sexuales, aunque la **dispareunia secundaria a la atrofia urogenital** sí que es un factor asociado directamente a las disfunciones sexuales femeninas (*Molero, 2014*).

El tratamiento farmacológico debe ser restringido a las mujeres diagnosticadas de disfunciones sexuales femeninas y para quienes las intervenciones no farmacológicas hayan resultado ineficaces. Se

recomienda una dosis baja de estrógeno vaginal para las mujeres posmenopáusicas con sequedad vaginal y dispareunia, en línea con lo comentado más arriba. Igualmente, en las mujeres en quienes están contraindicados los estrógenos o no acepten el tratamiento se sugiere lubricantes de base acuosa durante el coito. Para las mujeres posmenopáusicas con disfunciones sexuales y asociación de síntomas vasomotores se recomienda el uso de estrógenos sistémicos (asociado o no a progestágeno según el caso)

El tratamiento con **terapia hormonal sustitutiva** que incluye estrógenos solos o en combinación con progestágenos produce una mejoría pequeña a moderada en la función sexual, en particular en el dolor, cuando se utiliza en pacientes con síntomas menopáusicos o en la posmenopausia temprana (en el plazo de los cinco años de amenorrea), pero no en el resto de mujeres posmenopáusicas. La **tibolona** (Boltin<sup>®</sup>, EFG) parece algo más eficaz que la terapia hormonal combinada de estrógeno y progesterona en mujeres con **menopausia quirúrgica** y puede ser un alternativa en el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas con alteración de la sexualidad. No obstante, los datos clínicos disponibles (Nastri, 2013) no indican un efecto importante de la tibolona o de la terapia hormonal estrogénica o combinada en la función sexual. La tibolona se metaboliza rápidamente en tres componentes que contribuyen al perfil farmacodinámico complejo de este fármaco. Dos de los metabolitos (3 $\alpha$ -OH-tibolona y 3 $\beta$ -OH-tibolona) tienen actividad estrogénica, mientras que el tercer metabolito (isómero  $\Delta$ 4 de tibolona) tiene actividades progestagénicas y androgénicas.

Para las mujeres posmenopáusicas con deseo sexual hipoactivo, en el que el tratamiento no farmacológico no ha tenido éxito se sugiere testosterona, si no hay contraindicaciones y las pacientes están dispuestas a asumir los efectos secundarios (masculinizantes). Por su parte, la primera línea de tratamiento de los síntomas de atrofia vaginal en mujeres con cáncer de mama incluye opciones no-hormonales (lubricantes, cremas hidratantes), evitando el empleo de estrógeno vaginal por las mujeres que usen inhibidores de la aromatasa para cáncer de mama, aunque su uso moderado en otras mujeres con cáncer de mama que tienen un bajo riesgo de recurrencia es razonable.

## EL PAPEL DEL FARMACÉUTICO

El Farmacéutico Comunitario, por su formación y cercanía a esta población, puede ejercer un papel central en las actividades preventivas y de promoción de la salud orientadas a la mejora de la calidad de vida y que contribuyan a la optimización de los resultados de salud en el contexto de continuidad del proceso de seguimiento de la mujer a lo largo de su ciclo vital y la eficiencia global del Sistema Sanitario.

En este sentido, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos ha venido realizando en 2017 y 2018 una propuesta de trabajo para la aplicación de la práctica asistencial en salud de la mujer, concretamente en las alteraciones hormonales que padecen las mujeres en edad adulta, con el objetivo de actualizar los conocimientos del farmacéutico comunitario en el abordaje asistencial de este perfil. La acción, dentro del ámbito de *HazFarma*, se denominó **Salud en la Mujer Adulta, Abordaje desde la Farmacia Comunitaria** y finalizó el 31 de julio de 2018.

Como objetivos de esta acción se señalaron los siguientes:



- Mejorar la calidad de la atención en un paciente muchas veces “invisible”, como es la mujer adulta
- Implicar al farmacéutico en Campañas de Educación Sociosanitaria
- Promover la realización de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales
- Demostrar el valor añadido del farmacéutico en los Servicios de Dispensación de medicamentos e Indicación Farmacéutica ante los problemas de salud relacionados con las mujeres en la edad adulta
- Potenciar la imagen del Farmacéutico Comunitario como uno de los pilares básicos del equipo asistencial, tanto para la sociedad como para el resto de profesionales sanitarios y la Administración.

Para ello, el farmacéutico asistencial pretende reforzar entre la población la idea de que la menopausia no es una enfermedad, sino una etapa en la vida de la mujer (y cada vez más larga, por el incremento de la esperanza de vida). Por ello, como cualquier otra, debe abordarse de forma positiva, conociendo los cambios que implica y buscando lo que más conviene a cada la mujer para mantener su salud lo mejor posible.

Es muy importante recomendar **la visita al ginecólogo** para que éste estudie las características específicas de cada mujer y proporcione las instrucciones apropiadas, considerando en su caso la instauración de un tratamiento. El **tratamiento hormonal sustitutivo** (estrógenos  $\pm$  progestágenos) u otros tipos de tratamiento requieren la prescripción y el seguimiento médico adecuado, particularmente en mujeres que sufren menopausia prematura, quirúrgica o espontánea, así como en aquellas de cualquier edad que presenten sofocos intensos o atrofia sintomática del epitelio urogenital (THS combinada) y mujeres histerectomizadas (administración de estrógenos de forma continua o cíclica sin gestágenos).

Igualmente, es importante que desde la farmacia se informe acerca de supuestas terapias alternativas. Por ejemplo, no está confirmada la eficacia de la **acupuntura** para controlar los **síntomas vasomotores menopáusicos**. En este sentido, una revisión que comparó la acupuntura con la acupuntura simulada, encontró pruebas de una diferencia significativa; cuando se comparó la acupuntura con ningún tratamiento, pareció haber un beneficio de la acupuntura, pero la acupuntura es claramente menos efectiva que la terapia hormonal (*Dodin, 2013*).

Con todo, uno de los aspectos donde es el papel del farmacéutico puede ser particularmente efectivo es **actuando en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis** (*Cuellar, 2018*). En este sentido, las principales recomendaciones sobre la participación asistencial del farmacéutico son:

- **Educación sanitaria de la mujer perimenopáusica (climaterio)**, informando sobre aspectos de su sintomatología que le preocupen y orientándola acerca de los cambios que puede experimentar durante esta etapa.
- **Facilitar la detección precoz** de los síntomas sugerentes de osteoporosis y controlar parámetros para evitar o minimizar los efectos de las complicaciones a largo plazo, y remitir al paciente al médico cuando los síntomas o signos observados lo requieran.
- **Potenciar hábitos de vida saludables en la población general:** dieta equilibrada, abandonar el tabaquismo y moderación en el consumo de alcohol, realización de ejercicio físico moderado y mantenimiento de un peso adecuado, exposición al sol; además de recomendar una vida sexual, familiar y socialmente satisfactoria. El ejercicio físico debe hacerse de forma regular, con una

intensidad y duración acordes a sus capacidades. Además de los ejercicios específicos para personas con osteoporosis, es recomendable caminar, nadar, etc.

- Subrayar la **importancia de una correcta alimentación**. Es recomendable ingerir alimentos con alto contenido de calcio, como la leche y sus derivados, fruta, vegetales de hojas verdes, frutos secos y pescados azules (por su contenido en vitamina D). Tan importante como lo anterior es evitar aquellos que impidan o dificulten la absorción de calcio, como sucede en las dietas con un elevado contenido de proteínas y fibras, así como un consumo excesivo de cafeína, alcohol y bebidas de cola que aumentan la eliminación urinaria, al igual que el exceso de sal. Si estas medidas no fuesen suficientes, puede ser recomendable el consumo de un suplemento de calcio y de vitamina, pero solo por indicación del médico. **Un exceso de calcio y de vitamina D no solo no reduce el riesgo de osteoporosis, sino que puede ser causa de calcificaciones renales y otros trastornos metabólicos.**
- **Realizar educación sanitaria para evitar la automedicación**, fomentando el cumplimiento terapéutico, verificando que el paciente sabe cómo y cuándo debe tomar su medicación y detectando la posible interacción de la medicación dispensada con otros problemas de salud o medicamentos que tenga el paciente.
- **Proponer el servicio de seguimiento farmacoterapéutico**, verificando que la medicación es utilizada correctamente, siendo efectiva y segura, discriminando así la posible presencia de problemas relacionados con la medicación (PRM). Se previene así su aparición y además se impide la aparición de resultados no adecuados al objetivo del tratamiento para la osteoporosis.
- Es recomendable una **exposición al sol de al menos 15 minutos al día de la cara y el cuello**, ya que ayudará al organismo a sintetizar la vitamina D. Si es posible, es preferible tomar el sol en las primeras horas de la mañana, aplicando sobre la piel un filtro solar de factor de protección medio.
- Es importante practicar una **higiene postural**, adoptando posturas que no retuerzan el esqueleto, especialmente cuando esté sentado o tumbado en la cama, así como al levantarse y acostarse. Los movimientos deben ser lentos, por lo que deben evitarse los cambios bruscos de postura estática o de dirección al caminar. Debe evitarse cargar peso y, en caso necesario, es conveniente hacerlo de forma equilibrada. Debe emplearse un carro para hacer la compra, pero siempre **empujándolo con ambas manos**, no tirando de él (especialmente si solo se tira con una mano).

En el tratamiento oral con **bisfosfonatos** existe cierto riesgo de **esofagitis**, por lo que se debe tener especial precaución en pacientes con reflujo gastroesofágico, gastritis crónica u otras patologías digestivas. En general, se aconseja su administración de pie y con un vaso de agua, para favorecer el tránsito digestivo. No se debe disolver ni masticar el comprimido en la boca debido al peligro potencial de ulceración orofaríngea. Deben tomarse de pie y con un vaso de agua, para asegurar el tránsito digestivo adecuado. Estos medicamentos se absorben muy mal por vía oral, lo que obliga a administrarlos en ayunas; además, después de tomar el comprimido, se deben esperar 30-45 minutos (60 minutos para ibandronato) antes de acostarse, de ingerir comida o bebida (salvo agua), de tomar otros medicamentos (especialmente, si se trata de antiácidos, calcio y otros suplementos o vitaminas) y mantener una buena higiene bucodental, especialmente cuando se hayan administrado los bisfosfonatos por vía intravenosa.

Es bien conocido que la adherencia al tratamiento farmacológico frente a la osteoporosis es uno de las más insatisfactorias de todas las terapias crónicas con medicamentos. La estimación de la persistencia del tratamiento a los 2 años varía entre un 10% y 45%, lo que supone una **falta de adherencia que oscila entre el 55% y el 90%**. Utilizando un programa de intervención protocolizado, los farmacéuticos pueden

disminuir la falta de adherencia a la medicación para la osteoporosis, mediante un seguimiento continuo y sesiones de asesoramiento personalizadas, comenzando desde el inicio del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- **Asociación Española para el Estudio de la Menopausia.** <http://www.aeem.es/index.html>
- **Baquedano Mainar L, Beltrán Montalbán E, Duran Jordà M, Cancelo Hidalgo MJ, Navarro Moll MC, Orte Sanz T.** Salud vaginal. *MenoGuía AEEM.* Marzo 2014. Barcelona. ISBN: 978-84-940319-5-3; <http://www.aeem.es/documentos/menoguias/MENOGUIASALUDVAGINAL.pdf>
- **Calvo Pérez A, Checa Vizcaíno MA, Cancelo Hidalgo MJ, Cortés Bordoy J, Elorriaga García MA, Díaz Martín T.** Perimenopausia. *MenoGuía AEEM.* Junio 2012. Barcelona. ISBN: 978-84-940319-2-2; <http://www.aeem.es/documentos/menoguias/MENOGUIAPERIMENOPAUSIAdef.pdf>
- **Carrasquilla GD, Frumento P, Berglund A, Borgfeldt C, Bottai M, Chiavenna C.** Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: A pooled analysis of data from population-based cohort studies. *PLoS Med.* 2017; 14(11): e1002445. doi: 10.1371/journal.pmed.1002445.
- **Comino R, Cararach M, Coronado P, Nieto A, Martínez Escoriza JC, Salamanca A, et al.** Patología Vulvar. *MenoGuía AEEM.* Mayo 2014. Barcelona. ISBN: 978-84-940319-0-8; <http://www.aeem.es/documentos/menoguias/MENOGUIAPATOLOGIAVULVAR.pdf>
- **Comité de Expertos de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM).** Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. (3ª versión actualizada 2014). [http://seiomm.org/wp-content/uploads/2017/01/guia-seiomm\\_v4\\_2014\\_c.pdf](http://seiomm.org/wp-content/uploads/2017/01/guia-seiomm_v4_2014_c.pdf)
- **Cuéllar Rodríguez S.** Osteoporosis. *Panorama Actual Med.* 2018; 42(416): 750-72
- **Cuéllar Rodríguez S.** Ospemifeno (Senshio®) en volvovaginitis atrófica posmenopáusica. *Panorama Actual Med.* 2016; 40(390): 63-7.
- **Cuéllar Rodríguez S.** Bazedoxifeno (Conbriza®) en osteoporosis. *Panorama Actual Med.* 2010; 34(336): 606-15.
- **Cui Y, Zong H, Yan H, Li N, Zhang Y.** The efficacy and safety of ospemifene in treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a systematic review and meta-analysis. *J Sex Med.* 2014; 11(2): 487-97. doi: 10.1111/jsm.12377.
- **Dodin S, Blanchet C, Marc I, Ernst E, Wu T, Vaillancourt C, Paquette J, Maunsell E.** Acupuncture for menopausal hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 7. Art. No.: CD007410. DOI: 10.1002/14651858.CD007410.pub2.
- **Edey KA, Rundle S, Hickey M.** Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD008830. DOI: 10.1002/14651858.CD008830.pub3.
- **Galvan T, Camuso J, Sullivan K, Kim S, White D, Redline S, Joffe H.** Association of estradiol with sleep apnea in depressed perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary study. *Menopause.* 2017; 24(1): 112-7. doi: 10.1097/GME.0000000000000737.
- **Goff DC Jr, Bertoni AG, Kramer H, Bonds D, Blumenthal RS, Tsai MY, Psaty BM.** Dyslipidemia prevalence, treatment, and control in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA): gender, ethnicity, and coronary artery calcium. *Circulation.* 2006; 113(5): 647-56.
- **Hickey M, Riach K, Kachouie R, Jack G.** No sweat: managing menopausal symptoms at work. *J Psychosom Obstet Gynaecol.* 2017; 38(3):202-9. doi: 10.1080/0167482X.2017.1327520.
- **Juliá MD, Díaz B, Fontes J, Galliano D, Gallo JL, García A, et al.** Menopausia Precoz. *MenoGuía AEEM.* Mayo 2014. Barcelona. ISBN: 978-84-940319-9-1; <http://www.aeem.es/documentos/menoguias/5652%20MENOGUIA%20MENOPAUSIA%20PRECOZ%20ok17.pdf>
- **Jurado López AR, Llana Coto P, Mendoza Ladrón de Guevara N, Otero García-Ramos B, Quereda Seguí F.** TSEC. *MenoGuía AEEM.* Junio 2017. Barcelona. ISBN: 978-84-943222-4-2; [http://www.aeem.es/documentos/menoguias/6926%20MENOGUIA%20TSEC%20ok27%20\(2\).pdf](http://www.aeem.es/documentos/menoguias/6926%20MENOGUIA%20TSEC%20ok27%20(2).pdf)
- **Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J.** Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 12. Art. No.: CD001395. DOI: 10.1002/14651858.CD001395.pub4.
- **Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J.** Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 1. Art. No.: CD004143. DOI: 10.1002/14651858.CD004143.pub5.



- **Mendoza N, de Teresa C, Cano A, Hita F, Lapotka M, Manonelles P, et al.** El ejercicio físico en la mujer durante la perimenopausia y la posmenopausia. *MenoGuía AEEM*. Junio 2016. Barcelona. ISBN: 978-84-943222-3-5; <http://www.aeem.es/documentos/menoguias/MENOGUIA%20EJERCICIO%20FISICO.pdf>
- **Mikkola TS, Savolainen-Peltonen H, Tuomikoski P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O.** Reduced risk of breast cancer mortality in women using postmenopausal hormone therapy: a Finnish nationwide comparative study. *Menopause*. 2016; 23(11): 1199-203.
- **Molero F, Castaño R, Castelo-Branco C, Honrado M, Jurado AR, Laforet E, et al.** Vida y Sexo más allá de los 50. *MenoGuía AEEM*. Abril 2014. Barcelona. ISBN: 978-84-940319-6; <http://www.aeem.es/documentos/menoguias/MENOGUIAVIDAYSEXO.pdf>
- **Monterosa-Castro A, Portela-Buelvas K.** Manejo de la atrofia vulvovaginal posmenopáusica. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2014; 79(6): 489-501. doi: 10.4067/S0717-75262014000600006
- **Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J.** The CLOSER (Clarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships) survey: implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med*. 2013; 10(9): 2232-41. doi: 10.1111/jsm.12235.
- **Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, Rosa-e-Silva ACJS, Figueiredo JBP, Martins WP.** Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 6. Art. No.: CD009672. DOI: 10.1002/14651858.CD009672.pub2.
- **Prague JK, Roberts RE, Comninou AN, Clarke S, Jayasena CN, Mohideen P, et al.** Neurokinin 3 receptor antagonism rapidly improves vasomotor symptoms with sustained duration of action. *Menopause*. 2018 Mar 12. doi: 10.1097/GME.0000000000001090.
- **Tranche S, Brotons C, Pascual de la Pisa B, Macías R, Hevia E, Marzo-Castillejo M.** Impact of a soy drink on climacteric symptoms: an open-label, crossover, randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol*. 2016; 32(6): 477-82. doi: 10.3109/09513590.2015.1132305.
- **Tresguerres Hernández JAF.** Menopausia. Climaterio en el varón. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos de los aparatos respiratorio, osteomuscular y genitourinario*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014. pp. 231-46.
- **Zhao D, Guallar E, Ouyang P, Subramanya V, Vaidya D, Ndumele CE, et al.** Endogenous Sex Hormones and Incident Cardiovascular Disease in Post-Menopausal Women. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71(22): 2555-66. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.083.