

Revisión narrativa de la evidencia actual acerca de las alternativas hormonales y no hormonales en el manejo de los síntomas vasomotores y urogenitales de la menopausia

Narrative Review of Current Evidence Regarding Hormonal and Non-Hormonal Therapeutic Options for Vasomotor and Genitourinary Menopause Symptoms

Recepción: 13 Abril 2018 | Aceptación: 24 Julio 2018

DANIELA SALAZAR BALCÁZAR^a

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

NORA BADOUI RODRÍGUEZ^b

Pontificia Universidad Javeriana, Colombia

RESUMEN

La menopausia es el periodo de transición en que la mujer culmina su edad reproductiva y trae consigo cambios anatómicos y fisiológicos, manifestados principalmente por síntomas vasomotores y urogenitales, con gran afectación de la calidad de vida de las pacientes. Es de gran importancia conocer las alternativas terapéuticas que existen, la evidencia que las respalda, y así ofrecer la mejor alternativa según indicaciones, eficacia, perfil de efectos adversos y contraindicaciones de cada una. Métodos: Se realizó una búsqueda y selección de la literatura en las bases de datos Cochrane, Pubmed, SciELO, JAMA, en idiomas español e inglés, sin restricción de fecha. Conclusiones: Las terapias actuales no son satisfactorias, bien sea por la baja eficacia en el control de los síntomas o por su asociación con efectos adversos de importancia. Es necesario evaluar acuciosamente el riesgo-beneficio de cada intervención.

Palabras clave

menopausia; terapia de reemplazo de estrógeno; sofocos; dispareunia.

ABSTRACT

Menopause is the transitioning phase of a woman at the end of her reproductive age and which is associated with both anatomical and physiological changes, with great compromise of quality of life. It is of utmost importance to be aware of the currently available therapeutic options, the evidence that supports them, and thus, be able to provide the best alternative according to medical indications, efficacy, adverse effects and counter-indications. Methods: We conducted a search on the databases Cochrane, Pubmed, SciELO, JAMA, both in English and Spanish, without date restrictions. Conclusion: Current therapies are not satisfactory, either because of their low efficacy in symptom control or because of the associated risks. It is necessary to make a thorough evaluation of the benefit/risk relation for every individualized case.

Keywords

menopause; estrogen replacement therapy; hot flash; dyspareunia.

^a Médica interna de Medicina Familiar, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

^b Médica familiar. Docente del Departamento de Medicina Preventiva y Social, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Generalidades

Se define menopausia como la ausencia de ciclos menstruales durante más de 12 meses. Es secundaria a la pérdida de la función ovárica, usualmente a partir de los 50 años de edad, y se caracteriza por un conjunto de signos y síntomas vasomotores y alteraciones psicológicas y de las vías urogenitales, efecto de la ausencia de estrógenos. Esta es precedida por un periodo de transición menopaúsica, que inicia con alteraciones en la duración y frecuencia de los ciclos menstruales. Una vez culmina la menopausia, inicia el periodo de posmenopausia, que marca la finalización de la edad reproductiva de la mujer (1,2).

Fisiopatología

Alrededor de los 40 años, la cantidad de folículos primordiales es cada vez menor, y la cantidad de estrógenos disminuye a medida que el número de folículos decrece (1,2). Cuando las concentraciones de estrógenos son mínimas, producto de la atresia folicular, se inhibe la función de retroalimentación negativa sobre las hormonas hipofisarias (LH/FSH) y las cantidades de estas aumentan; sin embargo, no hay folículos ováricos que respondan ante el incremento de las hormonas gonadotrópicas. Durante la posmenopausia los estrógenos son mínimos, pero aún persisten concentraciones de estos en la sangre, efecto de la aromatización periférica a partir de la androstenediona (de la corteza suprarrenal y el ovario) en el tejido graso. Resultado de la anovulación, no se produce progesterona; por lo tanto, no habrá oposición de esta contra el estrógeno y, en consecuencia, aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio. Los andrógenos son otras hormonas que sufren cambios durante la menopausia; sus cantidades disminuyen, pero son más activos, debido a que no existe la oposición de los estrógenos (1).

Durante la etapa reproductiva de la mujer, los estrógenos se encargan de estimular el crecimiento de las células del epitelio

pluriestratificado escamoso vaginal. Así es como se mantienen las características normales de la vagina (pliegues, humedad y color) en cuanto a elasticidad y flexibilidad. Adicionalmente, la presencia de estrógenos induce la formación de glucógeno en el epitelio, sustrato de lactobacilos para la formación de ácido láctico para el mantenimiento del pH vaginal, y de esta forma se previene la proliferación de microorganismos patógenos.

Cuando la mujer entra en la posmenopausia, se reduce la producción ovárica de estrógenos, lo que induce la proliferación de tejido conjuntivo y la fragmentación de elastina, mecanismos que llevan al adelgazamiento del epitelio vaginal, a pérdida de la fuerza y elasticidad, y a atrofia vaginal. Las mujeres usualmente se quejan de resequeidad, prurito e irritación vaginal. Adicionalmente, se reduce el flujo sanguíneo que lleva a una menor producción de secreciones vaginales, que inducen sequedad y dolor durante las relaciones sexuales (3,4).

El epitelio vaginal no es el único que sufre cambios: las vías urinarias inferiores, del mismo origen embrionario que la vagina distal, contiene altos receptores de estrógenos. Durante la menopausia y la posmenopausia, la uretra sufre cambios dados por el aumento en las células de transición del epitelio uretral y disminución de las células escamosas y atrofia del músculo liso, cambios que producen atrofia uretral. Los síntomas más comúnmente reportados son: frecuencia, nicturia, disuria, urgencia, incontinencia e infección poscoital. En conjunto, los cambios en los tejidos vaginal y uretral son llamados síndrome genitourinario (3,4).

Los síntomas vasomotores son la principal queja de las pacientes que se encuentran en el periodo de transición menopaúsica y la menopausia temprana (representa entre un 75% y un 80% en mujeres estadounidenses) (5). Son producto de oscilaciones en las concentraciones de estrógenos, los cuales consisten en la sensación subjetiva de oleadas de calor que son ascendentes desde el tórax hacia la cara, asociadas a enrojecimiento de la piel, diaforesis profusa y aumento de la

frecuencia cardiaca. Estas varían tanto en frecuencia y severidad como en duración, y pueden ser seguidas por escalofríos y disminución de la temperatura corporal. Estos síntomas se explican por la disminución de los estrógenos, que están asociados a una menor concentración de endorfinas, las cuales aumentan la liberación de neurotransmisores como norepinefrina y serotonina, que reducen el umbral en el centro termorregulador y conducen a “mecanismos inadecuados de pérdida de calor” y vasodilatación generalizada (6,7,8,9,10,11,12,13). Adicionalmente, es importante mencionar que existen factores no modificables asociados con un mayor riesgo de presentar estos síntomas, como son: historia materna de síntomas vasomotores, menopausia a edad menor de 52 años, quimioterapia, menopausia quirúrgica y radioterapia (8).

Por otro lado, los estrógenos tienen un papel muy importante en el mantenimiento de la masa ósea, ya que inhiben la actividad resorptiva y estimulan la actividad osteogénica, a través de la inhibición de la proliferación y diferenciación de las células precursoras de los osteoclastos, y una vez ya maduros, inhibición de su supervivencia. Cuando inicia el periodo de menopausia, se pierde el rol protector de los estrógenos y ello induce, predominantemente, un estado resorptivo (7).

Objetivo

Revisar la evidencia disponible acerca el tratamiento de los síntomas vasomotores y urogenitales asociados a la menopausia y proponer un posible algoritmo de abordaje para la orientación de médicos de atención primaria.

Metodología

Se realizó una búsqueda y selección de la literatura en las bases de datos Cochrane, Pubmed, Embase y SciELO, en idiomas español e inglés, sin restricción de fecha. Se utilizaron los términos MeSH: *estrogen replacement therapy (or oestrogen)*, *hormone replacement therapy (or*

therapeutics), *vasomotor symptoms*, *postmenopausal osteoporosis*, *menopausal symptoms*, y similares en idioma español. La búsqueda inicial arrojó un total de 300 artículos, de los cuales se recolectaron un total de 60 que abordaran el tema de interés, teniendo en cuenta tanto el título como el resumen de cada uno; adicionalmente, se limitó el diseño del estudio a revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metanálisis, guías de práctica clínica y ensayos clínicos aleatorizados. En una segunda selección, se leyeron de manera completa los 60 artículos, descartando 5 por duplicación de información, 10 por información no relevante a la revisión, 20 que contenían otras variables no incluidas en la revisión y 6 artículos por bajo nivel de evidencia en sus resultados.

Tratamiento sistémico

Terapia hormonal para síntomas vasomotores

La terapia de remplazo hormonal se ha descrito como el tratamiento más eficaz para el manejo de los síntomas vasomotores, con consideraciones según el perfil de riesgo-beneficio de cada paciente. Diversos estudios han demostrado que el tratamiento con estrógenos reduce la frecuencia de síntomas en un 77%, comparado con placebo (6,7,8,9,10,11,12,13). La guía de práctica clínica de la American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) para el diagnóstico y tratamiento de la menopausia da las siguientes recomendaciones en caso de ser necesario administrar terapia (8):

En caso de riesgo de enfermedad tromboembólica, recomienda la administración por vía transdérmica, a fin de evitar el efecto de primer paso a través del hígado y disminuir el riesgo de tromboembolismo. También recomienda esta vía en pacientes con hipertensión, hipertrigliceridemia y colelitiasis, debido a que el metabolismo de primer paso induce la síntesis de triglicéridos, transcortina y angiotensinógeno (8).

En caso de riesgo de cáncer de endometrio, recomienda el uso concomitante

con progestágenos durante 10-14 días al mes, en aquellas pacientes sin antecedente de histerectomía. Sin embargo, algunos autores proponen el uso durante 14 días cada 3 meses para reducir la exposición de progestágenos a los senos, debido a que se ha descrito asociación entre terapia combinada estrógenos + progesterona con mayor riesgo de cáncer de seno, comparado con terapia únicamente con estrógenos (8,9).

El uso prolongado de más de 10 años de terapia con estrógenos y progesterona se asocia con riesgo de tumores epiteliales de ovario; por ende, no recomienda el tratamiento por periodos prolongados (8,9).

Los efectos adversos asociados al uso de progestágenos varían según el tipo de progestágeno que se administre; pero, en general, las pacientes pueden experimentar síntomas similares al síndrome de tensión premenstrual, como retención urinaria, insomnio, edema, distensión abdominal, sensibilidad en los senos y alteraciones en el ánimo (ansiedad o depresión) (8,9,10,11,12,13). Dependiendo del tipo de progestina, variará el efecto en las concentraciones de lípidos en la sangre, la actividad procoagulante, el efecto mineralocorticoide, el efecto androgénico y los niveles de fibrinógeno. Específicamente, los triglicéridos y el colesterol en la sangre se pueden alterar con la administración de progestágenos, y deben monitorizarse en la evaluación del riesgo cardiovascular (8).

El principal factor de riesgo asociado al uso de progestágenos es el riesgo de cáncer de seno. Algunos autores proponen el uso sistémico de estrógenos y el uso tópico de progestágenos sobre el endometrio (dispositivos de liberación intrauterina), de esta forma obteniendo el efecto deseado a nivel local con reducción del riesgo de hiperplasia endometrial y por consiguiente cáncer de endometrio. Otros autores proponen de forma alternativa el uso transdérmico de estradiol y oral de progestágenos, que imitaría de forma más cercana la secreción fisiológica y el metabolismo de estas hormonas (8).

La terapia de remplazo hormonal debe emplearse a la menor dosis posible en la

cual haya remisión de los síntomas y se genere protección ósea. Adicionalmente, debe emplearse durante un corto periodo para reducir el riesgo de efectos adversos y tener en cuenta que la dosis es dependiente de la edad de la paciente, considerando que a mayor edad es una menor dosis (8,9,10,11,12,13). El efecto de los estrógenos es lento y progresivo y se evidencia clínicamente después de una a dos semanas de tratamiento; incluso síntomas locales como la dispareunia pueden tardar meses en mejorar (8).

Terapia hormonal y riesgo cardiovascular

Un aspecto importante es la asociación entre estrógenos y riesgo cardiovascular. Las mujeres a lo largo de su vida están expuestas a concentraciones de estrógenos con múltiples efectos protectores como: disminución de la remodelación vascular, reducción en los niveles de colesterol total y aumento del tono vascular. Por esta razón, en mujeres premenopáusicas el riesgo de enfermedad cardiovascular es menor que en hombres, pero este riesgo aumenta en la posmenopausia, debido a que el efecto protector de los estrógenos desaparece y la relación andrógenos-estrógenos aumenta.

Los andrógenos tienen un efecto proateroesclerótico, ya que inducen la formación y la remodelación de la placa ateromatosa, el crecimiento del músculo liso y la vasoconstricción arterial. Sin embargo, a lo largo del tiempo, la evidencia que inicialmente apuntaba hacia los estrógenos como factor protector ha ido cambiando. Inicialmente, se asumía que la terapia con estrógenos a largo plazo prevenía el desarrollo de aterosclerosis y, por ende, de enfermedad cardiovascular y riesgo de muerte; incluso varios estudios observacionales a inicios de los años ochenta mostraron una reducción entre el 30% y el 50% de eventos cardiovasculares y riesgo de muerte en pacientes que recibían terapia con estrógenos vs. pacientes sin tratamiento (10). Después, finalizando los años noventa y comienzos del siglo XXI se realizaron 2 ensayos controlados aleatorizados que cambiaron el paradigma respecto a los

estrógenos: el estudio HERS (*Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study*) y el estudio WHI (*Women's Health Initiative Estrogen plus Progestin Randomized Control Trial*), que demostraron que los estrógenos estaban asociados a un aumento en el riesgo cardiovascular, contradiciendo el efecto cardioprotector que se creía tenían estas hormonas (10). Sin embargo, al realizar un análisis de la población en ambos estudios, se encontró que la edad media era de 67 años en el estudio HERS, y de 63 años en el estudio WHI, motivo por el cual, a partir de estos datos, se planteó una nueva hipótesis que establecía que si la terapia hormonal se iniciaba en la menopausia temprana tenía un efecto benéfico y disminuía el riesgo de eventos cardiovasculares y un aumento del riesgo de estos eventos si se iniciaba en la menopausia tardía.

La explicación que se dio a este fenómeno consistía en que en las mujeres que se encontraban en menopausia tardía ya existía formación de placas ateroscleróticas avanzadas las cuales tenían menores receptores de estrógenos en la pared de sus arterias y, por ende, un menor efecto vasodilatador. Por el contrario, en aquellas en menopausia temprana, las arterias están mínimamente comprometidas y los estrógenos inducen vasodilatación, menor activación plaquetaria e inflamatoria y, por ende, menor disfunción endotelial (9,10).

A partir de esta teoría, se realizó un "reanálisis" del Nurses' Health Study y se concluyó que un inicio del tratamiento hormonal en los primeros 4 años de posmenopausia estaba asociado con un menor riesgo cardiovascular (10). Por otro lado, en este mismo estudio en aquellas mujeres con altas dosis de estrógenos se reportó un mayor riesgo de eventos cerebrovasculares (isquémicos y hemorrágicos) y en aquellas con bajas dosis de estrógenos una reducción en el riesgo de accidente cerebrovascular, para concluir que el efecto de los estrógenos en el riesgo cerebrovascular era dosis-dependiente (7). Esto explicaría el desenlace que se obtuvo en el estudio WHI sobre el riesgo de accidente cerebrovascular, debido a que las participantes recibieron altas dosis de estrógeno (8).

Una revisión de Cochrane realizada en 2013 con un total de 13 ensayos clínicos aleatorizados controlados y 38.171 mujeres posmenopáusicas concluyó que la terapia hormonal no tenía un efecto cardioprotector y se informó un aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular, trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar (10). Sin embargo, los resultados obtenidos en el *Danish Osteoporosis Prevention Study*, en 2012, indicaron que en aquellas pacientes que recibieron tratamiento hormonal y se encontraban en menopausia temprana se evidenció reducción del riesgo de mortalidad y de eventos como falla cardíaca e infarto del miocardio sin asociarse con ningún otro evento (10).

Debido a esta controversia, el grupo Cochrane llevó a cabo una nueva revisión sistemática en 2015, con el objetivo de evaluar "el efecto de la administración de terapia hormonal en la prevención de enfermedad cardiovascular en pacientes postmenopáusicas y la diferencia en prevención primaria vs prevención secundaria" (9). Se incluyeron 19 ensayos clínicos aleatorizados controlados entre 1979 y 2012, con un total de 40.410 pacientes posmenopáusicas que comparaban la administración de terapia hormonal contra placebo o no tratamiento. Del total de estudios incluidos, se identificó que "la terapia hormonal no confería efectos protectores tanto para mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular, infarto del miocardio, angina y revascularización" y se encontró un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y eventos tromboembólicos con la terapia hormonal frente a placebo (10).

De esto concluimos que los hallazgos actuales muestran que la terapia hormonal no confiere un efecto cardioprotector; por el contrario, aumenta el riesgo de eventos que afectan la vida de las pacientes.

El efecto de los estrógenos depende del tiempo transcurrido desde la menopausia, la edad de la paciente y si existen antecedentes de enfermedad cardiovascular; por lo tanto, el riesgo asociado es individual y son necesarios más estudios para generar nuevas recomendaciones (8,9). Por su

parte, la AACE recomienda la administración de terapia hormonal para aliviar los síntomas vasomotores en mujeres que se encuentren cursando la perimenopausia y la menopausia temprana (8).

Tratamiento farmacológico no hormonal

Se han descrito terapias alternativas a la TRH que incluyen gabapentina, clonidina y antidepresivos (principalmente inhibidores de la recaptación de serotonina) (6,7,8). Múltiples estudios han evaluado la eficacia de estos antidepresivos en relación con los síntomas vasomotores y se ha encontrado que 10-20 mg/día de escitalopram se asocian con reducción en la frecuencia de los síntomas sistémicos en un 55% en el grupo control vs. 36% del grupo placebo después de 8 semanas de seguimiento. Adicionalmente, también se asocia con una reducción en la severidad de los síntomas en el grupo control respecto al grupo placebo ($p < 0,001$) (11).

Se realizó un estudio similar con la administración de 12,5 mg/día o 25 mg/día de paroxetina, con la cual se redujo la frecuencia de síntomas sistémicos en un 62,2%, con la menor dosis, y en un 64,6%, con la mayor dosis, vs. un 37,8%, en el grupo placebo (12). Otros antidepresivos del mismo grupo, como la venlafaxina, también han mostrado reducción en la frecuencia y severidad de los síntomas vasomotores. Por el contrario, la evidencia indica que la administración de fluoxetina a dosis de 20 mg/día no ha mostrado mejoría de los síntomas ni en frecuencia ni severidad (6). Entre los efectos adversos esperados en este grupo de medicamentos se encuentran: boca seca, hiporexia, náuseas, estreñimiento y somnolencia, los cuales son dosis-dependientes (6).

Otros medicamentos incluyen los antipsicóticos, como veraliprida, que en ensayos clínicos, a dosis de 100 mg/día, se ha descrito una reducción en la severidad de los síntomas vasomotores comparado con placebo, y en uno de ellos mostró una disminución del 85% vs. 50% con placebo; sin embargo, está asociada

a múltiples efectos adversos como mastodinia, galactorrea y síntomas digestivos (6).

La gabapentina, uno de los medicamentos con mayor evidencia a favor, ha mostrado reducción en la frecuencia y severidad de los síntomas, comparado con placebo a una dosis de 900 mg/día (45% vs. 29% y 44% vs. 25%, respectivamente). Sin embargo, se ha asociado con síntomas como somnolencia, fatiga, eccema, palpitations y edema periférico, por lo cual se ha limitado su uso. La clonidina es otro medicamento con evidencia no conclusiva a favor o en contra. Con relación a la alfametildopa, la evidencia está en contra de su uso debido a que no ha mostrado mejoría de los síntomas y está asociado a múltiples efectos adversos (6).

Terapia no farmacológica

Existen alternativas no farmacológicas para aquellas mujeres en quienes esté contraindicado la administración de terapia hormonal y no hormonal. Algunos estudios han mostrado asociación entre actividad física y mejoría de los síntomas vasomotores, y otros desenlaces asociados a la menopausia como: funcionamiento cognitivo, densidad ósea, depresión, patrón del sueño y enfermedad cardiovascular. Respecto a los síntomas vasomotores, con la actividad física aumentan las concentraciones de betaendorfinas, que ayudan a estabilizar el centro termorregulatorio en el hipotálamo y, por consiguiente, generan una mejoría sintomática (14).

En 2014, el grupo Cochrane realizó una revisión sistemática, con el objetivo de “evaluar la efectividad de cualquier tipo de actividad física en el tratamiento de los síntomas vasomotores en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas sintomáticas”. Se seleccionaron aquellos ensayos clínicos que “compararan cualquier tipo de actividad física vs no tratamiento u otro tratamiento en el manejo de los síntomas vasomotores en pacientes perimenopáusicas/postmenopáusicas sintomáticas” (15). Se recolectó un total de 5 estudios que cumplieron los criterios de selección. De estos; 3

estudios compararon actividad física vs ningún tratamiento sin encontrar diferencia entre ambos grupos en cuanto a frecuencia e intensidad de los síntomas; otro estudio comparó actividad física vs terapia hormonal y reportó una reducción significativa de los síntomas vasomotores en el grupo que recibió tratamiento. Ninguno de los estudios reportó efectos adversos asociados a la terapia física. Finalmente, se concluyó que la evidencia es insuficiente para recomendar la actividad física como terapia alternativa efectiva para el tratamiento de los síntomas vasomotores; sin embargo, por los beneficios adicionales del ejercicio, se sigue recomendando como terapia coadyuvante a la terapia farmacológica (15).

Tratamiento tópico

Existen muchas formas disponibles de terapia hormonal: oral, transdérmica, aerosoles nasales, inyectables y por vía vaginal (3). La terapia estrogénica local es la ruta de administración de elección para los síntomas vaginales producto de la atrofia vaginal en ausencia de otros síntomas (6). Se encuentran disponibles anillos vaginales con liberación de estradiol, cremas vaginales, pesarios y tabletas con 17β -estradiol de liberación lenta. Esta forma de administración reduce los efectos adversos sistémicos, no altera el metabolismo hepático y permite la utilización de bajas dosis de estrógeno comparado con la terapia sistémica oral. Para aquellas pacientes que olvidan con facilidad la aplicación del medicamento, existen los anillos vaginales, que permiten una liberación constante de estrógeno (3).

En 2016, el grupo Cochrane realizó una nueva actualización. Como objetivo plantearon “comparar la eficacia y seguridad de las preparaciones estrogénicas por vía intravaginal en la mejoría de los síntomas por atrofia vaginal en mujeres posmenopáusicas” (3). Revisaron 30 ensayos clínicos aleatorizados controlados con un total de 6235 mujeres que se encontraban en posmenopausia o que se hubieran sometido a ooforectomía bilateral y que estuvieran presentando síntomas por atrofia

vaginal o urológica. De los datos obtenidos se concluyó nuevamente que no existe diferencia en cuanto a eficacia entre los diferentes métodos de administración de estrógenos locales; adicionalmente, se informó una mejoría en los síntomas urovaginales en las pacientes que recibieron tratamiento vs. placebo. En cuanto a la evaluación de seguridad, tuvieron en cuenta los siguientes efectos adversos: adelgazamiento endometrial, trastornos de las mamas y efectos adversos en general. En los resultados, respecto al perfil de seguridad de estas preparaciones, no se pudo concluir si estos medicamentos estaban o no asociados con un aumento en los efectos adversos principales al comparar con placebo. Aunque 2 ensayos clínicos indicaron un aumento en la incidencia de adelgazamiento endometrial en pacientes que recibían estrógenos en crema vs. anillos vaginales, se trató de un hallazgo con bajo grado de evidencia; en tanto que estudios de alta calidad no describieron diferencia alguna entre las distintas preparaciones estrogénicas o el placebo (3).

Las preparaciones estrogénicas locales siguen siendo el tratamiento de primera línea en aquellas pacientes con síntomas urogenitales (3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14). La dosis y la frecuencia varía de acuerdo con si el principal componente es 17β -estradiol o estrógenos conjugados y de la forma de administración (3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14). En cuanto a las preparaciones con crema, la dosis inicial es alta durante una a dos semanas, y luego se va reduciendo hasta terapia de mantenimiento, cuando se utilizan dosis muy bajas de estrógeno (14).

Aunque es un tema aún controversial el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomienda para aquellas pacientes con cáncer de seno estrógeno-dependiente, que estén en tratamiento o pretratamiento de cáncer, las alternativas no hormonales: anestésicos locales, lubricantes y humectantes vaginales. Sin embargo, en aquellas sin mejoría sintomática, recomiendan las preparaciones estrogénicas a bajas dosis para el manejo de los síntomas urogenitales, debido a que no se ha demostrado que estas preparaciones estén asociadas con

un mayor riesgo de cáncer de seno. El uso a bajas concentraciones de estrógenos no aumenta significativamente las concentraciones séricas de estrógenos en la sangre que excedan el rango esperado en menopausia (8,9,10,11,12,13,14).

Rol de los fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos que se encuentran en algunos vegetales, frutas y granos, con estructura similar al estradiol, con una leve actividad estrogénica (13). Son llamadas *terapia hormonal bio idéntica*, porque han mostrado tener una actividad tanto estrogénica como antiestrogénica, que depende de las concentraciones tanto de la hormona como de sus receptores.

Existen 4 clases principales: *isoflavonas*, *lignanos*, *flavonas* y *cumestanos*. Las primeras son los fitoestrógenos más potentes con mayor actividad estrogénica, los cuales se encuentran en la soya, los frijoles y las lentejas. Esto explica por qué las pacientes asiáticas que ingieren grandes cantidades de soya, fuente abundante de isoflavonas, tienen una menor frecuencia de síntomas vasomotores.

Se sugiere un efecto estrogénico dual. En el periodo premenopáusicos, cuando existen altas concentraciones de estrógeno, los fitoestrógenos tienen un efecto antiestrogénico que se une a los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM, por su sigla en inglés), y en la posmenopausia, cuando existen bajas concentraciones de estrógenos, tienen, por el contrario, un efecto estrogénico al actuar como agonistas leves sobre receptores de estrógeno, principalmente sobre los betarreceptores. Por ende, su efecto predomina en el sistema nervioso central, vasos sanguíneos, hueso y piel, sin efecto sobre el útero y los senos (13).

En 2013, Cochrane publicó una revisión sistemática de un total de 43 estudios controlados aleatorizados que evaluaron la eficacia, la seguridad y la aceptabilidad del tratamiento con fitoestrógenos (suplementos dietarios con mínimo 30 mg/día de isoflavonas) vs. placebo, no tratamiento, terapia hormonal u otros

alimentos o productos con baja concentraciones de fitoestrógenos. Se analizó el efecto en los síntomas vasomotores en mujeres menopáusicas. Se encontraron pocos hallazgos a favor del uso de sustancias ricas en soya. La mayoría de los estudios seleccionados no hallaron una diferencia significativa en la reducción de los síntomas con estas sustancias contra el grupo control. Dentro de la escasa evidencia a favor, el estudio Carmigiani describió que tanto el grupo que recibió terapia hormonal como el grupo que recibió suplementos de soya tuvieron una significativa recuperación de los síntomas somáticos (46% y 50%, respectivamente) vs. placebo (29%). Por otra parte, también se ha señalado una reducción media en la frecuencia de oleadas de calor en el grupo intervención (proteína de soya) frente al grupo placebo (45% y 30%, respectivamente). Sin embargo, hacen falta más estudios que muestren una reducción significativa de los síntomas somáticos con el uso de alimentos ricos en isoflavonas.

De los estudios que evaluaron la seguridad de los suplementos, 5 de 6 no documentaron efectos adversos con la administración de fitoestrógenos a dosis mayores de 30 mg/día; sin embargo, un estudio informó efectos adversos como: distensión abdominal, náuseas, ganancia de peso y preocupación por la función intestinal, en el 75% de los participantes que recibieron suplementos con soya vs. 17% en el grupo placebo (13).

Existen en el grupo de isoflavonas unos fitoestrógenos llamados genistein (derivado de la *Genista tinctoria*) y promensil (derivado del *Trofolium pratense*) con iguales características. Los resultados obtenidos de los estudios para dietas ricas en soya fueron similares tanto para extractos de soya como para promensil. En cuanto a extractos de genistein, la evidencia estuvo a favor, cuando se emplearon 30-60 mg al día con una duración entre 12 semanas y 2 años. Los estudios que evaluaron la eficacia en cuanto a frecuencia y severidad de los síntomas concluyeron que la administración de genistein redujo significativamente la frecuencia y la duración de los síntomas frente a placebo y

frente a terapia hormonal, al parecer con escasos eventos adversos (13).

Se concluye que no existen hallazgos que sugieran que una dieta con grandes concentraciones de soya con un buen contenido de fitoestrógeno, extractos de soya o promensil tenga un efecto significativo en el control de síntomas menopáusicos; por el contrario, los extractos de genistein reducen la frecuencia de síntomas, pero en menor porcentaje comparado con terapia de remplazo hormonal (13).

La Food and Drug Administration avala el uso de preparaciones con fitoestrógenos; pero la información al respecto no es concluyente en cuanto a su efectividad y su perfil de riesgo-beneficio, teniendo en cuenta además que su uso está proscrito en aquellas mujeres con enfermedades cardiovasculares, historia de eventos trombóticos o historia familiar de cánceres estrógeno-dependientes, como cáncer de seno, útero u ovario (8).

Tratamiento de osteoporosis asociado a la menopausia

La osteoporosis posmenopáusica es una de las principales preocupaciones en esta población, debido a la alta morbimortalidad producto de una mayor incidencia de fracturas de cadera y de columna (8). La terapia hormonal es el tratamiento más efectivo para la prevención y tratamiento de la osteoporosis; múltiples estudios han demostrado que la terapia hormonal es eficaz en la preservación de la masa ósea; sin embargo, la evidencia es menos consistente en cuanto a prevención de fracturas (8,9,10,11,12,13,14,15,16).

El primer estudio que demostró la asociación entre terapia hormonal y reducción del riesgo de fracturas, principalmente de cadera y columna, fue el estudio WHI (8,9). En este se demostró que los efectos benéficos de la terapia hormonal persistían por debajo de la dosis usual para el tratamiento de los síntomas vasomotores. Sin embargo, dada la evidencia del riesgo cardiovascular incrementado en el rango etáreo al cual se suele diagnosticar la osteoporosis y las

dudas respecto al balance riesgos-beneficios, los bifosfonatos y los inhibidores de RANKL son la opción de primera línea para el tratamiento de la osteoporosis (8,9,10,11,12,13,14,15,16).

Por último, cabe resaltar que es importante reforzar en los pacientes cambios en los estilos de vida para reducir el riesgo de osteoporosis y fractura. Estos incluyen: reducción de peso, cesación de tabaco, prevención de caídas, ingesta de calcio y vitamina D (8,9,10,11,12,13,14,15,16).

¿Cómo elegir entre las opciones disponibles?

Teniendo en cuenta los beneficios y los riesgos asociados a las diferentes terapias descritas, se considera un abordaje individualizado, teniendo en cuenta la severidad de los síntomas y la queja predominante de las pacientes.

En una paciente cuyos síntomas son severos con una afectación significativa de la calidad de vida se debe evaluar la posibilidad de usar terapia hormonal. En caso de contraindicación (tabla 1), se sugiere considerar alguna de las opciones no hormonales, eligiendo según los síntomas concomitantes. Por ejemplo, en caso de tener síntomas afectivos marcados, una opción interesante puede ser el uso de antidepresivos (17,18,19).

Tabla 1

Contraindicaciones a la terapia de remplazo hormonal

Sangrado vaginal de etiología desconocida
Diagnóstico o sospecha de cáncer de mama
Enfermedad hepática aguda
Enfermedad tromboembólica activa
Enfermedad cardiocerebrovascular
Embarazo

Fuente: adaptado de (17,18,19).

En caso de no haber contraindicación al uso de terapia hormonal, se deben responder dos interrogantes: ¿es candidata a terapia estrogénica sin oposición? ¿La terapia puede ser sistémica o se prefiere la vía transdérmica o tópica? (tabla 2). La figura 1 sugiere una ruta para el

abordaje terapéutico de los síntomas vasomotores (17,18,19).

Tabla 2

Condiciones para preferir la terapia transdérmica

Diabetes mellitus Hipertensión arterial Tabaquismo Obesidad Hiperlipidemia Riesgo cardiovascular Litiasis biliar
--

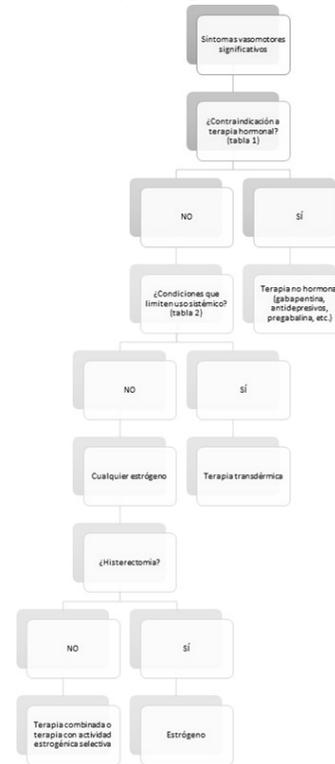
Fuente: (17,18,19).

Si el síntoma predominante de la paciente es urogenital, se sugiere la terapia tópica con estradiol que, como fue mencionado, tiene menor efecto sistémico y puede ser considerada más segura.

Para médicos generales, sugerimos hacer un abordaje inicial de la paciente, identificar las quejas principales e iniciar tratamientos cuya efectividad y seguridad corresponden a su escenario de actuación. Sugerimos la remisión a medicina especializada para definir el inicio o suspensión de terapias hormonales y las vías de administración. Sin embargo, el seguimiento de posibles efectos adversos, interacciones y complicaciones de la terapéutica hace parte del ejercicio del médico general (figura 1).

Figura 1

Algoritmo de abordaje terapéutico



Conclusiones

La menopausia es la transición de la etapa reproductiva de la mujer y se ha considerado y asumido como una enfermedad. Los cambios endocrinos secundarios a la falla ovárica terminan reproduciendo cambios fisiológicos y anatómicos. Estos cambios, sumados a las alteraciones psicoafectivas de la mujer, representan para muchas mujeres una transición difícil que obliga a los médicos de atención primaria a conocer las posibles opciones de tratamiento, reconociendo beneficios y eventos adversos.

A pesar de los estudios realizados respecto a las alternativas farmacológicas y no farmacológicas para el manejo de los síntomas durante la menopausia, sigue siendo la terapia hormonal la mejor opción; sin embargo, dadas las potenciales complicaciones se debe individualizar a cada paciente teniendo en cuenta síntoma

predominante, comorbilidades e interacciones farmacológicas.

Existen múltiples opciones, más allá de la terapia hormonal, que el médico general puede emplear como primera línea. Preferiblemente, la terapia hormonal debe reservarse para la atención especializada; pero el médico general debe tener la capacidad de identificar a las pacientes que requieren dichas intervenciones y debe entender las potenciales complicaciones para hacer un seguimiento adecuado.

Referencias

1. Salvador J. Climaterio y menopausia: Epidemiología y fisiopatología. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2008; 54:61-78.
2. Guyton A, Hall J. *Tratado de fisiología médica.* 12a ed. Barcelona: Elsevier; 2011.
3. Lethaby A, Ayeleke R, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(8). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001500.pub3>.
4. Sturdee DW, Panay N. Recomendaciones para el manejo de la atrofia vaginal postmenopáusica. *Int Menopause Soc.* 2010; 13(6):509-22.
5. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the study of women's health across the nation. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2011; 38:489-501.
6. Nelson HD, Vesco KK, Haney EE, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes, systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006; 295(17):2057-71.
7. Rincón O, Díaz I, Ernesto LE. Patogénesis de la osteoporosis: papel de los estrógenos. *Rev Colomb Obst Ginecol.* 2007; 58(2):141-9.
8. Goodman NF, Ginzburg SB. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Menopause. *Endocr Pract.* 2011; 17 Suppl 6:1-25.
9. Manson JE, Chiebowski RT, Stefanick ML, Aragaki AK, Rossouw JE, Prentice RL, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the women's health initiative randomized trials. *JAMA.* 2013; 310(13):1353-68.
10. Boardman HMP, Hartley L, Elsinga A, Main C, Roqué I Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (3): doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4>
11. Freedman EW, Guthrie KA, Caan B, Sternfeld B, Cohen LS, Joffe H, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women. *JAMA.* 2011; 305(3):267-74.
12. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes, a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003; 289(21):2827-34.
13. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; (12). doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001395.pub4>
14. The American College of Obstetricians and Gynecologists. The use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer [internet]. Mar 2016. Disponible en: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Gyne>

cologic-Practice/co659.pdf?dmc=1&ts=20181024T1335414704

15. Daley A, Stoker-Lampard H, Thomas A, MacArthur C. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (11):CD006108. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.pub4>

16. Khan A, Fortier M. Osteoporosis in menopause. *J Obstet Gynaecol Can* [internet]. 2014; 36(9 eSuppl C):839-40. Disponible en: https://sogc.org/wp-content/uploads/2014/09/JOGC-Sept2014-CPG-312_Eng_Online-Complete.pdf

17. Goldstein S. An efficient tool for the primary care management of menopause. *Can Fam Physician.* 2017 Apr; 63: 295-8.

18. Reddish S. Menopause: A treatment algorithm. *Aus Fam Physician.* 2002 May; 31(5):423-4.

19. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management. NICE guideline NG23; 2015.