

MANUAL BÁSICO DE MENOPAUSIA

Grupo de Jóvenes Expertos
de la Asociación Española
para el Estudio de la Menopausia
(AEEM)

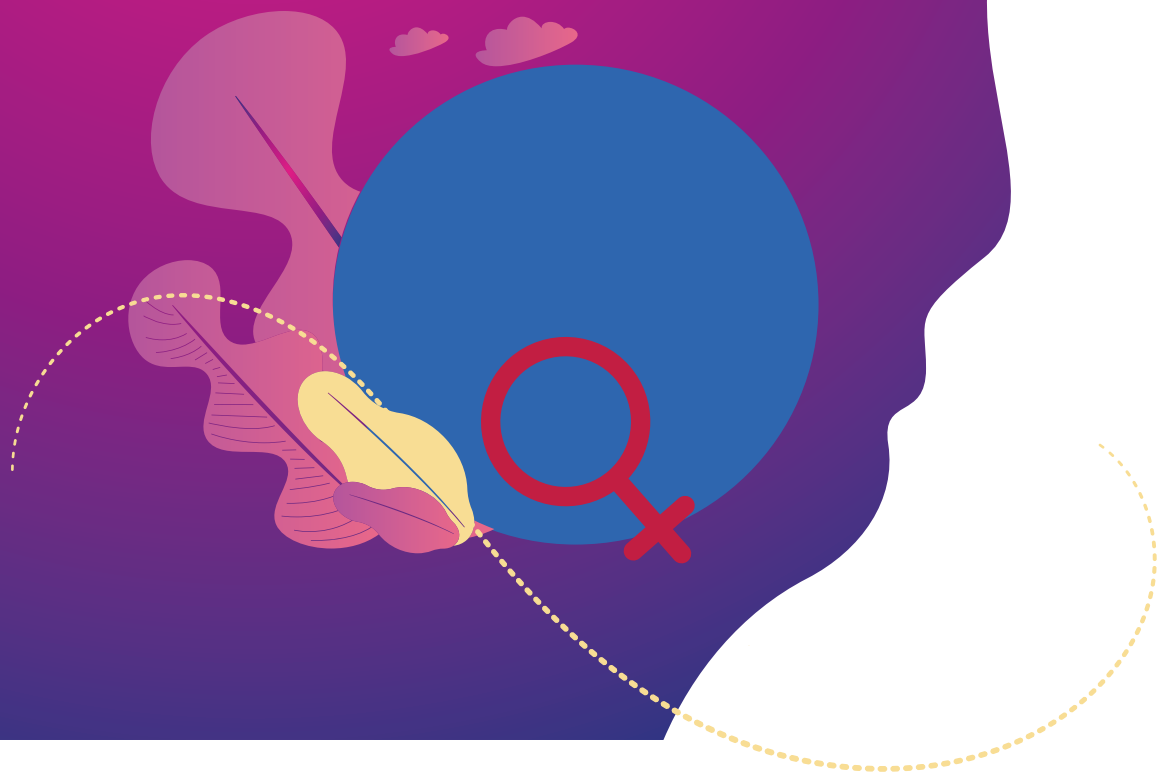
L. Nieto Pascual
E.M. Iglesias Bravo
M.J. Cuerva González



AEEM

Asociación Española
para el Estudio de la Menopausia

MANUAL BÁSICO DE MENOPAUSIA



Grupo de Jóvenes Expertos
de la Asociación Española
para el Estudio de la Menopausia
(AEEM)

L. Nieto Pascual
E.M. Iglesias Bravo
M.J. Cuerva González



© De los autores

Diseño, realización y coordinación editorial:



Alberto Alcocer 13, 1.º D
28036 Madrid
Tel.: 91 353 33 70 • Fax: 91 353 33 73
www.imc-sa.es • imc@imc-sa.es

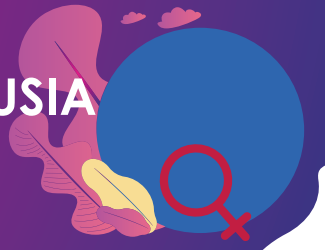
ISBN: 978-84-7867-742-9
Depósito Legal: M-12544-2020

Ni el propietario del copyright, ni el coordinador editorial, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

MANUAL BÁSICO DE MENOPAUSIA



AUTORES

Dra. María José Bravo Zurita
FIV Marbella

Dra. Marta Canals de Ros
Clínica de Ponent. Lleida

Dra. Ana Castro Pérez
Complejo Asistencial de Ávila. Ávila

Dra. Clara Colomé Rakosnik
Hospital Qurionsalud Palmaplanas. Palma de Mallorca

Dr. Marcos Javier Cuerva González
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dra. Ana María Fernández Alonso
Hospital Universtario Torrecárdenas. Almería

Dr. Daniel González García-Cano
*Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias.
Las Palmas de Gran Canaria*

Dra. Eva María Iglesias Bravo
Hospital Universitario Valme. Sevilla

Dra. María de los Ángeles Leal García
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Dra. Laura Nieto Pascual
Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Dra. Isabel Níguez Sevilla
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

Dra. María de los Ángeles de la Orden Sevillano
Hospital Viamed Santa Ángela de la Cruz. Sevilla

Dr. Borja Otero García-Ramos
Hospital de Cruces. Bilbao

Dr. Pablo Romero Duarte
Hospital de Poniente, El Ejido. Almería

Dra. Marcela Serbassi
Hospital Vilafranca del Penedès. Barcelona

MANUAL BÁSICO DE MENOPAUSIA

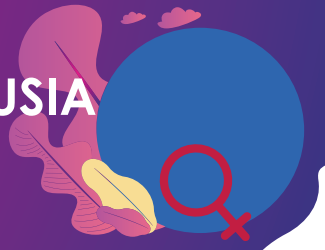
ÍNDICE



1. Introducción y conceptos básicos <i>Borja Otero García-Ramos, Marta Canals de Ros.</i> Revisor: B. Otero	7
2. Epidemiología y fisiología <i>María José Bravo Zurita, Marcela Serbassi.</i> Revisor: N. Mendoza	11
3. Insuficiencia ovárica primaria <i>Marta Canals de Ros.</i> Revisor: N. Mendoza	15
4. Sangrado uterino anormal <i>Ana Castro Pérez, Marcela Serbassi.</i> Revisora: L. Baquedano	21
5. Sintomatología vasomotora <i>Laura Nieto Pascual, Clara Colomé Rakosnik, María José Bravo Zurita.</i> Revisora: I. Ramírez	27
6. Síndrome genitourinario de la menopausia. Concepto y tratamiento <i>Marcos Javier Cuerva González, Marta Canals de Ros.</i> Revisor: M. Durán	37
7. Síndrome genitourinario de la menopausia. Tratamiento oral <i>Pablo Romero Duarte, María de los Ángeles Leal García.</i> Revisor: M.J. Cuerva	43
8. Cambios en el patrón del sueño, humor, corporal y piel <i>María de los Ángeles de la Orden Sevillano, Ana Castro Pérez.</i> Revisora: I. Ramírez	47
9. Anticoncepción durante la perimenopausia <i>Ana María Fernández Alonso, Marcos Javier Cuerva González</i> Revisor: B. Otero	53
10. Riesgo cardiovascular durante la perimenopausia y la posmenopausia <i>Daniel González García-Cano, Clara Colomé Rakosnik, Isabel Níguez Sevilla.</i> Revisor: P. Llana	63
11. Riesgo oncológico durante la perimenopausia y la posmenopausia <i>Eva María Iglesias Bravo, María de los Ángeles de la Orden Sevillano, Laura Nieto Pascual.</i> Revisor: P. Coronado	71
12. Osteoporosis posmenopáusica <i>Laura Nieto Pascual, Ana María Fernández Alonso, Eva María Iglesias Bravo.</i> Revisora: L. Baquedano	83
13. Menopausia en pacientes con cáncer ginecológico <i>Isabel Níguez Sevilla, Daniel González García-Cano, Borja Otero García-Ramos.</i> Revisor: P. Coronado	97

MANUAL BÁSICO DE MENOPAUSIA

CAPÍTULO 1



INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS BÁSICOS

Borja Otero García-Ramos, Marta Canals de Ros

PALABRAS CLAVE

Transición menopáusica, perimenopausia, posmenopausia, insuficiencia ovárica prematura.

INTRODUCCIÓN

La aparición de síntomas y signos clásicamente asociados a la menopausia (síndrome climatérico) es muy variable en cuanto a su cronología e intensidad. Aun sucediendo en el mismo momento y con la misma intensidad en dos pacientes, la percepción que éstas tendrán, puede ser muy diferente y está condicionada por aspectos sociales, culturales y psicológicos entre otros. Así, mientras muchas mujeres alcanzarán esta época sin mayor problema, otras muchas sufrirán consecuencias en su salud, bienestar y calidad de vida que les impulsarán a buscar consejo y ayuda en los profesionales de la salud, que deben de estar preparados para conocer el proceso del envejecimiento general y ovárico, y para tratar y prevenir sus consecuencias cuando esto sea posible.

En este sentido, la generalización de los términos menopausia y perimenopausia para referirse al cese de la actividad ovárica deja muchas lagunas en cuanto a la cronología de la misma, existiendo sin embargo consensos claros y concisos sobre la cronología de la actividad ovárica, que nos permitirán comprender mejor la aparición de síntomas y alteraciones hormonales en nuestras pacientes. El objetivo de este capítulo es repasar estos términos e hitos temporales para que sirvan de adecuada referencia.

CRONOLOGÍA DE LA MENOPAUSIA

La Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) define la menopausia como una condición que se alcanza cuando han pasado más de 12 meses desde la última regla. Con ella se expresa la completa o casi completa depleción folicular y la ausencia de la secreción de estrógenos del ovario. Este cese de la actividad ovárica no aparece bruscamente, sino que hay un progresivo envejecimiento ovárico desde la menarquia que condiciona la definición de una serie de etapas.

El grupo de trabajo Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) diferencia la vida adulta de la mujer en tres grandes fases: reproductora, transición menopáusica y posmenopausia (tabla 1).

Centrándonos en las dos últimas y tomando como referencia la fecha de la última regla, se distinguen una transición menopáusica temprana y tardía, y una posmenopausia igualmente temprana y tardía. A su vez, la perimenopausia, o periodo alrededor de esa última regla, se define como el periodo desde el inicio de la transición menopáusica hasta los 12 meses posteriores a la última regla.

Transición menopáusica temprana (etapa -2)

Se considera que se entra en la transición menopáusica temprana cuando empiezan a aparecer variaciones en la duración entre ciclos, con diferencias persistentes de, al menos, 7 días entre ciclos consecutivos. Se define la persistencia como la aparición de alguna nueva variación en los 10 primeros meses tras la aparición de la primera. Desde el punto de vista endocri-

Tabla 1. Etapas del envejecimiento reproductivo de la mujer

	Menarquia ↓				Última regla (0) ↓					
Etapa	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Terminología	REPRODUCTIVA				TRANSICIÓN MENOPÁUSICA		POSMENOPAUSIA			
	Temprana	Pico	Tardía		Temprana	Tardía	Temprana		Tardía	
					Perimenopausia					
Duración	Variable				Variable	1-3 años	2 años (1+1)	3-6 años	Vida restante	
CRITERIO PRINCIPAL										
Ciclo menstrual	Variable o regular	Regular	Regular	Ligeros cambios en cantidad/ periodicidad	Duración variable con diferencias ≥ 7 días en ciclos consecutivos	Baches amenorreicos ≥ 60 días				
CRITERIOS ADICIONALES										
Endocrinológicos										
FSH			Baja	Variable	Elevaciones variables	> 25 mUI/ml	Aumento variable	Elevada estable		
AMH			Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Muy baja		
Inhibina B				Baja	Baja	Baja	Baja	Muy baja		
RFA *			Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Muy bajo	Muy bajo		
CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS										
Síntomas						Probables síntomas vasomotores	Muy probables síntomas vasomotores			Síntomas crecientes de atrofia urogenital

FSH: hormona foliculoestimulante; AMH: hormona antimülleriana; RFA: recuento de folículos antrales.

Fuente: Adaptado de Harlow SD, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2012 Apr;97(4):1159-68.

nológico, aparece una elevación variable de la hormona foliculoestimulante (FSH) en la fase folicular temprana, así como niveles bajos de hormona antimülleriana (AMH) y del recuento de folículos antrales (RFA).

Transición menopáusica tardía (etapa -1)

En esta etapa aparecen baches amenorreicos ≥ 60 días, con ciclos muy variables en cuanto a duración, e importantes fluctuaciones hormonales. Así, los niveles de FSH pueden estar elevados hasta niveles menopáusicos o dentro de niveles reproductivos. Si bien no se puede establecer un punto de corte claramente definitorio de esta época, sí se considera característica de la misma una FSH > 25 UI/l. La duración de esta etapa es variable y es frecuente la aparición de los primeros síntomas vasomotores.

Posmenopausia temprana (etapas +1a, +1b y +1c)

Esta etapa se subdivide en tres periodos en base a los cambios de la FSH y el estradiol que se siguen produciendo hasta 2 años después de la última regla. Las etapas 1a y 1b duran 1 año cada una y terminan cuando los niveles de FSH y estradiol se estabilizan. La etapa 1a comprende, así mismo, los 12 meses desde la última regla que nos permiten definir la posmenopausia como tal. La aparición de síntomas en esta época es muy frecuente, especialmente vasomotores. La etapa 1c corresponde a la estabilización de los niveles elevados de FSH y bajos de estradiol y dura entre 3 y 6 años.

Posmenopausia tardía (etapa +2)

En esta etapa los cambios endocrinológicos son más escasos y predomina el envejecimiento tisular, apareciendo con más intensidad secuelas

más tardías de la menopausia, tales como la sintomatología genitourinaria.

SITUACIONES ESPECIALES

Pacientes histerectomizadas

En estos casos, el patrón menstrual no servirá como referencia para el diagnóstico de menopausia, siendo en este caso necesario el uso de los criterios adicionales recogidos en la tabla 1. La determinación de los valores de FSH debería diferirse, al menos, 3 meses desde la cirugía, ya que la propia cirugía puede elevar transitoriamente los niveles de FSH.

Pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)

Una de las características más constantes de las pacientes con SOP es la oligomenorrea, por lo que los patrones de sangrado tampoco servirán de referencia para el diagnóstico de menopausia en ellas, no siendo por tanto aplicables los criterios previamente descritos. Los datos sobre el funcionamiento y el envejecimiento ovárico de estas pacientes son limitados y, por tanto, hoy en día no disponemos de criterios cerrados para caracterizar la vida reproductiva de estas pacientes.

Insuficiencia ovárica prematura (IOP)

Siendo estas las definiciones generales de la cronología menopáusica, las pacientes en las que la menopausia aparece por debajo de los 40 años merecen una mención aparte. Así, la AEEM dedica una Menoguía a la menopausia precoz o, más bien, insuficiencia ovárica prematura (IOP), que se define como la pérdida de la función hormonal ovárica en una mujer menor de 40 años. El punto de corte de los 40 años se ha definido no por razones biológicas, sino obedeciendo a criterios estrictamente estadísticos, ya que 40 años es la edad que se obtiene al restarle a la edad de la menopausia natural un valor de 2 desviaciones estándar de la media. Este punto de corte es de vital importancia, ya que se sabe que las mujeres que padecen una IOP tienen un aumento de la morbimortalidad que se abordará en capítulos sucesivos.

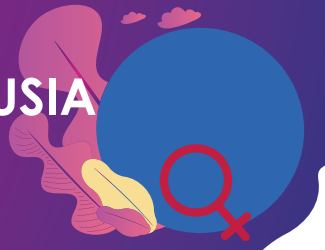
En los casos en los que no podemos diagnosticar la menopausia por amenorrea de más de 12 meses (pacientes histerectomizadas, pacientes portadoras de dispositivo intrauterino –DIU– de levonorgestrel, etc.), podemos utilizar el criterio analítico de FSH > 40 mUI/ml y estradiol < 30 pg/ml.

PUNTOS CLAVE

- El cese de la actividad ovárica es algo progresivo con implicaciones clínicas (síndrome climatérico) y analíticas importantes.
- El síndrome climatérico engloba: patrón de sangrado anómalo, sintomatología vasomotora, alteraciones psicológicas, síndrome genitourinario, cambios metabólicos y alteraciones musculoesqueléticas.
- Estas características clínicas y analíticas permiten diferenciar las distintas etapas en la transición desde la época reproductiva hasta la menopausia.
- Los niveles de FSH pueden sufrir amplias variaciones durante un amplio periodo de tiempo y no debe ser el único criterio que nos guíe en el diagnóstico de un estado menopáusico. En líneas generales, existe un aumento progresivo de los valores séricos de FSH, descenso en los niveles de estradiol y niveles estables de hormona luteinizante.
- Se debería abandonar el término menopausia precoz para hacer referencia a la insuficiencia ovárica prematura, definida como el cese de actividad ovárica antes de los 40 años.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Cancelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortés J, Elorriaga MA, Díaz T, Vicente J, et al. Perimenopausia. Menoguía AEEM. Primera edición: junio 2012. Barcelona: Aureagràfic, SL; 2014.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the stages of reproductive aging workshop + 10: Addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012 Apr;97(4):1159-68.
- Juliá MD, Díaz B, Fontes J, Galliano D, Gallo JL, García A, et al. Menopausia Precoz. Menoguía AEEM. Primera edición: mayo 2014. Barcelona: Aureagràfic, SL; 2014. ISBN: 978-84-940319-9-1.



EPIDEMIOLOGÍA Y FISIOLOGÍA

María José Bravo Zurita, Marcela Serbassi

PALABRAS CLAVE

Pérdida folicular, cambios hormonales, alteraciones menstruales.

INTRODUCCIÓN

El acontecimiento biológico central de la transición menopáusica es la supresión paulatina de la actividad ovárica. La mujer, a lo largo de su vida reproductiva, va agotando la reserva de ovocitos de sus ovarios de forma progresiva y exponencial, existiendo una mayor aceleración del proceso durante esta etapa. Esta pérdida no solo se produce en cantidad, sino también en calidad ovocitaria, tanto estructural como funcionalmente, con la disminución del potencial reproductivo. Además, los cambios neuroendocrinos que conlleva este proceso conducen a una disfunción del ciclo menstrual. La aceleración en el crecimiento folicular por el aumento del nivel de la hormona foliculoestimulante (FSH) puede producir al inicio ciclos cortos menos efectivos, y las alteraciones a nivel del pico de la hormona luteinizante (LH) ovulatorio favorecen una anovulación mantenida. Todo esto da lugar a una baja fertilidad o envejecimiento reproductivo característico de la perimenopausia.

En la menopausia este proceso se considera irreversible y se traduce en una amenorrea hipergonadotrófica permanente. A continuación se describen los cambios endocrinológicos que acompañan a la pérdida ovocitaria y la menopausia.

EPIDEMIOLOGÍA

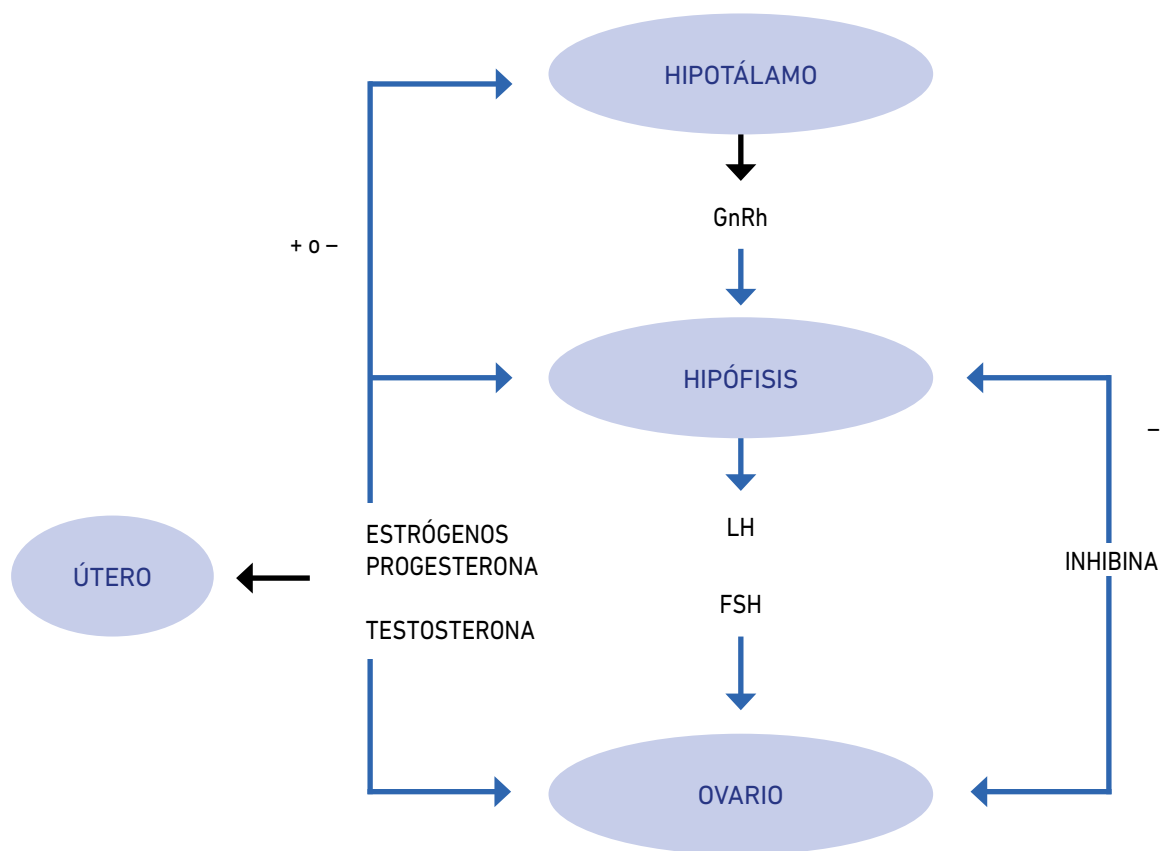
En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), hay más de 22 millones de mujeres. De ellas, más de 8 millones tienen 50 años o más, edad media de la menopausia, con una franja de edad para la perimenopausia entre los 40 y 54 años.

La esperanza de vida de las mujeres en nuestro país en la actualidad es de 85,9 años.

FISIOLOGÍA. CAMBIOS ENDOCRINOS DURANTE LA PERIMENOPAUSIA Y LA POSMENOPAUSIA

El control de la función reproductiva requiere una regulación precisa, cuantitativa y temporal del eje hipotálamo-hipófisis-ovario. Este eje es un sistema de retroalimentación en circuito cerrado (*feedback*). Dentro del hipotálamo, ciertos núcleos liberan hormona liberadora de gonadotropinas (GnRh) con un patrón pulsátil, que actúa sobre la adenohipófisis liberando gonadotropinas (LH y FSH). En el ovario, las gonadotropinas se unen a células de la granulosa y la teca para estimular la foliculogénesis y la producción ovárica de diversos esteroides sexuales (estrógenos, progesterona, andrógenos), hormonas peptídicas (inhibinas) y glicoproteínas (hormona antimülleriana). La concentración ascendente de estas hormonas ejerce un efecto de retroalimentación negativa e inhibe la liberación de GnRh y gonadotropinas (figura 1).

Figura 1. Eje hipotálamo-hipófisis-ovario



Fuente: Adaptado de Fritz MA, Speroff L. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad*. Lippincott Williams & Wilkins. 2011.

En la transición a la menopausia o perimenopausia, además de los cambios en el número de folículos, que es el principal motor del proceso, la dinámica folicular también cambia.

Al comienzo del periodo, debido a la pérdida de tamaño en la cohorte de folículos, lo primero en detectarse es una caída de la inhibina B, y como resultado un aumento de la FSH. Este aumento de FSH va a dar lugar a una foliculogénesis acelerada que se puede traducir en ciclos más cortos. En ocasiones, la cohorte no es suficiente para llegar a desarrollar un folículo maduro y ovular y se detiene el ciclo, pero no hay periodos de amenorrea de más de 60 días. Los niveles de estradiol pueden estar normales o incluso elevados por un aumento de la actividad de la aromataasa, y las concentraciones de progesterona en fase lútea pueden disminuir.

A finales de la transición, el número de folículos, la calidad y función de los mismos son tan bajos que la anovulación puede ser mantenida o incluso no iniciarse la foliculogénesis. En la clínica aparecen periodos de amenorrea más prolonga-

dos (de 2 a 11 meses de duración). Los valores de FSH y estradiol son altamente fluctuantes. Valores altos de FSH y bajos de estradiol pueden ser indicativos de menopausia, pero poco después puede verse que vuelven a rangos perimenopáusicos. La determinación de hormona antimülleriana es más exacta en este periodo.

Finalmente, con un *pool* aproximado de 1.000 folículos se alcanza el periodo menstrual final y la amenorrea hipergonadotrófica se convierte en permanente.

Transición menopáusica

- Elevación de la FSH.
- Elevación del estradiol en fase folicular temprana.
- Disminución de la inhibina B.
- Disminución de la hormona antimülleriana.

Menopausia

- Elevación abrupta y constante de FSH.
- Disminución estable del estradiol.

Con respecto a los andrógenos, es sabido que el ovario, el tejido adiposo y la glándula suprarrenal son las fuentes principales de producción en las mujeres. En la transición menopáusica la producción de testosterona ovárica declina, junto con los niveles de estradiol, y en compensación, disminuye también la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que resulta en un aumento global del índice de andrógenos libres en muchas mujeres. Se produce además una mayor conversión periférica de la androstenediona por la 17 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo V. Por lo tanto, mujeres que adquieren sobrepeso u obesidad en la mediana edad son propensas a experimentar hiperandrogenemia relativa. Los andrógenos suprarrenales (el más comúnmente medido, el sulfato de dehidroepiandrostenediona) experimentan un declive durante la transición, pero en el periodo menstrual final pueden aumentar sus valores hasta en un 85 % de las mujeres.

Podría afirmarse que, desde el punto de vista endocrino, la variabilidad inter e intraindividual es la norma, por lo que las determinaciones hormonales carecen de una clara utilidad clínica para el diagnóstico de la perimenopausia. Al inicio de la transición menopáusica, uno de los primeros cambios hormonales que se producen es una disminución de la inhibina B, que conduce a la elevación de los niveles de FSH en la primera fase del ciclo. Esto estimula a los folículos ováricos a liberar estradiol. Clínicamente se traduce en irregularidades menstruales. La transición tardía se caracteriza por cambios del ciclo menstrual, más drásticos y mayor variabilidad de la FSH y del estradiol. Estas variaciones en los niveles de estrógenos serían las responsables de muchos de los síntomas de la perimenopausia.

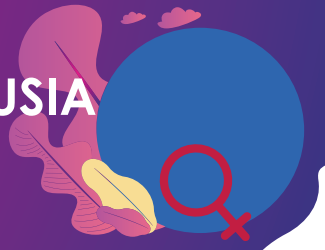
Una vez que los folículos ováricos se agotan, dejan de responder a los niveles altos de FSH y los niveles de estradiol caen. Tras la menopausia, el ovario ya no segrega estrógenos, pero sigue secretando andrógenos.

PUNTOS CLAVE

- Debido a la gran variabilidad inter e intraindividual, las determinaciones hormonales no han demostrado utilidad en la clínica para el diagnóstico de la perimenopausia.
- Uno de los primeros cambios hormonales que se producen al inicio de la transición menopáusica es la disminución de la inhibina B, que conduce a la elevación de los niveles de FSH en la primera fase del ciclo.
- Las irregularidades menstruales propias de esta etapa son fruto de la estimulación ovárica por una FSH aumentada y la liberación de estradiol por parte de los folículos ováricos.
- Las variaciones en los niveles de estrógenos son responsables de muchos de los síntomas de la perimenopausia.
- Tras el agotamiento folicular se produce un descenso en los niveles de estradiol.
- Tras la menopausia, el ovario ya no segrega estrógenos, pero sigue segregando andrógenos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Burger HG, Woods NF, Dennerstein L, Alexander JL, Kotz K, Richardson G. Nomenclature and endocrinology of menopause and perimenopause. *Exper Rev neurother.* 2007;7(11 Suppl):S35-43.
- Cancelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortés J, Elorriaga MA, Díaz T, et al. Menografía AEEM. Perimenopausia.
- Fritz MA, Speroff L. *Endocrinología ginecológica clínica y esterilidad.* Lippincott Williams & Wilkins. 2011.
- Hale GE, Robertson DM, Burger HG. The perimenopausal woman: endocrinology and management. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014 Jul;142:121-31.
- Instituto Nacional de Estadística (<http://www.ine.es>).
- Mendoza N, Sánchez R, Cancelo MJ, Calo A, Checa MA, Cortés J, et al. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of perimenopause. *Maturitas.* 2013;74(3):283-90.
- Santoro N, Randolph JF Jr. Reproductive hormones and the menopause transition. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011 Set;38(3):455-66.



INSUFICIENCIA OVÁRICA PRIMARIA

Marta Canals de Ros

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia ovárica primaria, menopausia prematura, fallo ovárico precoz.

INTRODUCCIÓN

Definición, criterios diagnósticos e incidencia

La insuficiencia ovárica primaria (IOP) se define como la disminución de la actividad folicular en mujeres menores de 40 años que provoca amenorrea, hipoestrogenismo, disminución de la fertilidad y gonadotrofinas elevadas.

El término insuficiencia ovárica primaria ha sustituido a términos tales como “menopausia precoz o prematura”, “fallo ovárico precoz o prematuro”, “insuficiencia ovárica precoz”, “amenorrea hipergonadotropa” o “hipogonadismo hipergonadotrófico”. Es el término más aceptado, por incluir el concepto de proceso no definitivo, potencialmente reversible, y por remarcar su origen, estrictamente ovárico. Es preferible no utilizar el término menopausia por las implicaciones médicas, sociales y, sobre todo, psicológicas que puede comportar para las pacientes.

Para su diagnóstico deben cumplirse tres criterios:

- Mujer menor de 40 años.
- Amenorrea de más de 3 meses.
- Hormona foliculoestimulante (FSH) > 40 UI/L, en dos determinaciones, separadas al menos 4 semanas.

Se presenta en el 1-4 % de la población, pudiendo ser causa de un 10-28 % de casos de amenorrea primaria y un 4-18 % de amenorrea secundaria.

La incidencia aumenta con la edad, estimándose:

- Una de cada 10.000 mujeres menores de 20 años.
- Una de cada 1.000 mujeres menores de 30 años.
- Una de cada 100 mujeres menores de 40 años.

ETIOLOGÍA

La disminución o cese de la actividad folicular puede deberse a dos mecanismos:

- Agotamiento folicular temprano por:
 - Dotación insuficiente de folículos al nacer.
 - Destrucción acelerada de los ovocitos.
- Defecto o ausencia del estímulo para la maduración o reclutamiento folicular.

Estos mecanismos pueden ser el resultado de múltiples y heterogéneas causas, aunque en la mayoría de los casos el origen sigue siendo desconocido. En la tabla 1 se detallan las principales causas de IOP.

CLÍNICA

La IOP puede ser de aparición brusca si es de causa iatrogénica o de inicio insidioso si es de origen natural. La primera manifestación de la IOP es la disminución de la fertilidad, aunque el motivo de consulta más frecuente es la amenorrea. Actualmente se utiliza el concepto de “fallo ovárico oculto” en los casos de mujeres con reserva folicular disminuida, pero que aún tienen gonadotrofinas normales y menstruaciones regulares.

Después de la disminución de la reserva folicular, se eleva la FSH y aparecen, junto a las irregularidades menstruales o amenorrea, los síntomas del hipoestrogenismo: sofocos, insomnio y sequedad vaginal entre otros (tabla 2).

Tabla 1. Causas de insuficiencia ovárica primaria (IOP)

IOP origen espontáneo	Idiopática (50 %)	
	Genética	Alteraciones del cromosoma X (5 %): monosomía X, trisomía X, deleciones, traslocaciones, síndrome X frágil
		Alteraciones autosómicas: mutación del receptor FSH, síndrome de Bloom, ataxia telangiectasia, anemia de Fanconi, mutación del gen FOXL2
	Autoinmune	Patología tiroidea autoinmune, síndrome de Addison, diabetes mellitus, síndrome poliglandular autoinmune tipos 1 y 2
	Infecciosa	Ooforitis por parotiditis, tuberculosis, malaria, varicela, <i>Shigella</i> , citomegalovirus, herpes simple
Metabólica	Déficit de 17- α -hidroxilasa, galactosemia, déficit de aromatasa	
IOP de origen iatrogénico (25 %)	Quimioterapia Radioterapia Embolización de vasos pelvianos Ooforectomía Histerectomía	

Fuente: Nelson LM. Primary Ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360:606-14.

Tabla 2. Estados clínicos de la IOP

Estado clínico	Nivel de FSH	Fertilidad	Menstruaciones
Normal	Normal	Normal	Regulares
Oculto	Normal	Reducida	Regulares
Bioquímico	Elevado	Reducida	Regulares
Evidente	Elevado	Reducida	Irregulares o ausentes

Fuente: Nelson LM. Primary Ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360:606-14.

Además de estos síntomas, la IOP conlleva una serie de consecuencias a largo plazo:

- **Osteoporosis:** el riesgo de pérdida de masa ósea o de fracturas se eleva cuando la menopausia ocurre en una edad temprana, especialmente si no se ha alcanzado el pico máximo de masa ósea.
- **Enfermedades cardiovasculares:** la IOP altera el perfil lipídico, la sensibilidad a la insulina y la función endotelial, por lo que es un factor de riesgo independiente para padecer enfermedades cardiovasculares y muerte por dicha causa, sobre todo si ha acontecido de forma brusca, como, por ejemplo, por ooforectomía.
- **Efectos psicológicos y cognitivos:** las pacientes con IOP presentan alteraciones emocionales, como ansiedad, síndrome depresivo, insomnio y baja autoestima. También pueden padecer un aumento del deterioro cognitivo, Parkinson y demencia.
- **Disfunciones sexuales:** además de la dispareunia por la sequedad vaginal, las pacientes con IOP padecen otros trastornos de la esfera

sexual, como disminución de la libido y de la respuesta a la excitación, que pueden ocurrir de forma secundaria a la dispareunia.

- **Enfermedades endocrinas y autoinmunes:** las causas autoinmunes que han podido provocar la IOP y el propio hipoestrogenismo reducen algunas funciones endocrinas de otras glándulas, especialmente el tiroides y las glándulas suprarrenales.
- **Fertilidad:** el cese de la actividad folicular no es definitivo, ya que hasta el 50 % de las mujeres pueden ovular espontáneamente, incluso después de años de amenorrea, y se producen embarazos espontáneos hasta en un 5-10 % de las pacientes, por lo que se les debe recomendar la anticoncepción.

DIAGNÓSTICO

Para el enfoque diagnóstico realizaremos (figura 1):

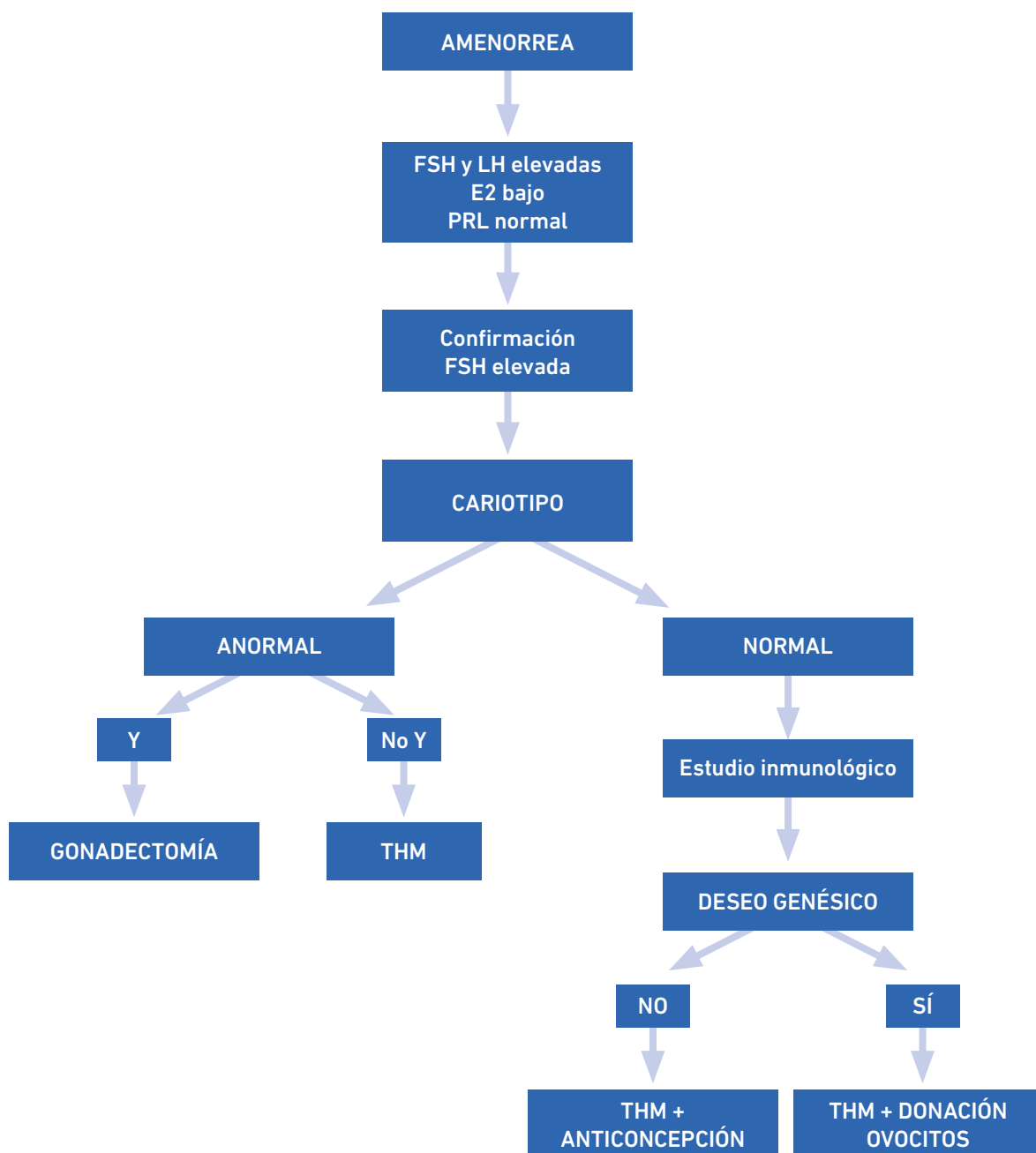
- **Anamnesis personal y familiar:** antecedentes personales de IOP y de enfermedades genéticas. Antecedentes quirúrgicos y tratamientos oncológicos.

- **Exploración:** signos asociados a otras patologías, como hiperpigmentación o vitiligo en la insuficiencia suprarrenal autoinmune, bocio, signos asociados al síndrome de Turner, etc.
- **Ecografía transvaginal:** recuento folicular bajo.
- **Analítica:** hemograma y bioquímica general, FSH, hormona luteinizante (LH), estradiol, tiro-

tropina (TSH) y prolactina (PRL). En casos de esterilidad, solicitaremos hormona antimülleriana e inhibina B, y en caso de estudios más avanzados, los anticuerpos antitiroideos y suprarrenales, y la 21-hidroxilasa.

- **Cariotipo:** podremos encontrar, por ejemplo, una permutación en el gen FMR1.

Figura 1. Esquema diagnóstico-terapéutico de IOP



FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; E2: estradiol; PRL: prolactina;

THM: terapia hormonal de la menopausia.

Cedida por la Dra. Beatriz Roca Comella.

TRATAMIENTO

El tratamiento lo realizaremos de distinta forma en función de si la paciente tiene o no deseos genésicos.

Tratamiento sin deseo gestacional

En el caso de la IOP, lo recomendable es administrar terapia hormonal desde el diagnóstico hasta la edad de la menopausia natural (50 años, aproximadamente). Se debe suplir el defecto estrogénico a la vez que se ofrece una anticoncep-

ción segura (tabla 3). La decisión sobre la vía de administración y la pauta debe ser tomada de forma conjunta con la paciente. Aunque la terapia hormonal estaría contraindicada en pacientes con antecedentes de cáncer de mama o riesgo tromboembólico elevado, no se ha demostrado que la terapia hormonal de la menopausia (THM) aumente la incidencia de cáncer de mama en pacientes jóvenes, ya que serían pacientes que de forma natural tendrían dosis más altas de estrógenos que las terapéuticas, por lo que esta contraindicación podría ser discutible.

Tabla 3. Opciones de THM sin deseo genésico

Condición	Tipo	Tratamiento
Sin útero	Terapia estrogénica continua	Estrógenos
Con útero y quiere sangrado periódico	Terapia combinada secuencial	Anticoncepción combinada
		Estradiol diario + progesterona 12 días/mes
Con útero y no quiere sangrado	Terapia combinada continua	Estradiol + progesterona diarios
		Estradiol + DIU de levonorgestrel

DIU: dispositivo intrauterino.

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

Los anticonceptivos combinados constituyen el tratamiento de elección para la IOP sin deseo gestacional, sobre todo en los primeros años de amenorrea. Aportan los estrógenos necesarios y la protección anticonceptiva suficiente. Los preparados con estrógenos naturales tienen un efecto positivo sobre los marcadores cardiovasculares, por lo que son más adecuados. Si se elige la THM clásica, el estradiol debe ser a dosis fisiológicas para su edad, no a las dosis que se administran a las mujeres menopáusicas de más de 50 años, pudiendo ser vía oral o transdérmica. La pauta de administración de progesterona será en función del deseo o no de la paciente de sangrado periódico.

En el caso de que esté contraindicada la THM, hay que proporcionar anticoncepción con métodos alternativos y tratar los diferentes síntomas por separado, como la sintomatología vasomotora, el síndrome genitourinario de la menopausia, la osteoporosis, etc.

Tratamiento con deseo gestacional

En pacientes con enfermedades oncológicas estamos obligados a ofertar técnicas para preservar la fertilidad, como la criopreservación de ovocitos, la vitrificación de embriones, la criopreservación de corteza ovárica, la transpo-

sición quirúrgica de los ovarios y/o la administración de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) en pacientes sometidas a quimioterapia por cáncer de mama.

Para el tratamiento de la fertilidad emplearemos técnicas habituales, como la fecundación *in vitro* con óvulos o embriones propios o la fecundación *in vitro* con óvulos o embriones de donantes, como sería el caso de la IOP espontánea.

SEGUIMIENTO

- Control de los síntomas del hipoestrogenismo.
- Control de signos de alarma de la insuficiencia suprarrenal: debilidad, anorexia, vómitos, dolor abdominal...
- Control anual de peso, presión arterial y hábito tabáquico.
- Cumplimiento del tratamiento y efectos secundarios del mismo.
- Densitometría ósea periódica.
- Analítica con parámetros metabólicos y TSH anual.
- En caso de síndrome de Turner, añadir perfil lipídico y hemoglobina glicosilada.

PUNTOS CLAVE

- Los criterios diagnósticos de insuficiencia ovárica primaria son: mujer menor de 40 años, amenorrea de más de 3 meses y FSH > 40 UI/l, repetida en dos ocasiones, separadas un mínimo de 4 semanas.
- Las causas de la IOP son múltiples, siendo habitualmente de origen desconocido, o genético en segundo lugar.
- El tratamiento de elección es la THM, sin olvidar la necesidad de anticoncepción por las ovulaciones espontáneas. En mujeres con deseos genésicos recurriremos a técnicas de reproducción asistida.
- En toda paciente joven que vaya a someterse a un tratamiento que potencialmente pueda mermar su fertilidad, debemos ofertar la preservación de la misma.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Coulam C, Adamson S, Annegers J. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986;67:604-6.
- Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause.* 2007;14:567-71.
- Juliá MD. Menopausia Precoz. Menopausias de la AEEM. 2014.
- Nelson LM. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360:606-14.
- Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009 Feb;23(1):129-40.
- Persani L, Rosseti R, Cacciatore C. Genes involved in human premature ovarian failure. *J Mol Endocrinol.* 2010;45:257-79.
- Rahman I. Relationship between age at natural menopause and risk of heart failure. *Menopause.* 2014;22(1):12-6.
- Rebar RW. Premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 2009;113(6):1355-63.
- Torrealday S, Pal L. Premature Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):543-57.
- Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, et al. ESHRE Guideline: management of woman with premature ovarian insufficiency. *Human Reproduction.* 2016;0(0):1-12.
- Welt CK. Primary ovarian insufficiency: a more accurate term for premature ovarian failure. *Clinical Endocrinology.* 2008;68:449-509.

SANGRADO UTERINO ANORMAL

Ana Castro Pérez, Marcela Serbassi

PALABRAS CLAVE

Sangrado uterino anormal, PALM-COEIN, hemorragia uterina disfuncional.

DEFINICIONES

- **Menstruación normal:** sangrado menstrual de ≤ 8 días de duración, 24 a 38 días de frecuencia, ≤ 80 ml de volumen y variación de 7 a 9 días entre ciclos.
- **Sangrado uterino anormal (SUA):** cualquier variación sintomática de la menstruación normal (en duración, frecuencia, volumen o regularidad), incluyendo el sangrado intermenstrual.
 - Sangrado uterino frecuente: ciclos menstruales menores de 24 días.
 - Sangrado uterino infrecuente: ciclos menstruales mayores de 38 días.
 - Sangrado agudo: episodio de sangrado que requiere intervención inmediata para prevenir mayor pérdida hemática.

- Sangrado crónico: sangrado uterino anormal que se presenta, al menos, durante los 6 meses previos.
- Sangrado intermenstrual: pequeña cantidad de sangrado que se produce entre ciclos menstruales bien definidos.

ETIOLOGÍA

Existe una clasificación etiológica del SUA desarrollada por la International Federation of Gynecology and Obstetrics Menstrual Disorders Committee (FIGO MDC). La divide en nueve categorías que se agrupan bajo el acrónimo PALM-COEIN (figura 1). La categoría leiomioma se divide en dos subtipos: L_{SM} para pacientes con, al menos, un mioma submucoso, y L_0 , para pacientes cuyos miomas no afectan a la cavidad endometrial. Los componentes del grupo PALM son estructurales y se pueden visualizar mediante técnicas de imagen o estudio histopatológico. Los componentes de COEIN no son estructurales y no se diagnostican por dichas técnicas.

Figura 1. Clasificación PALM-COEIN de la FIGO MDC



Fuente: Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS for the FIGO Menstrual Disorders Working Group, 2011.

DIAGNÓSTICO

En toda mujer con SUA hay que realizar:

- **Anamnesis:** dirigida a descartar trastornos generales, alteraciones en la coagulación, consumo de fármacos con efecto anticoagulante o hepatotóxico, hábitos que favorezcan el sangrado, etc.
- **Analítica:** hemograma y ferritina para valorar la gravedad del sangrado. Realizaremos otras determinaciones para descartar otras causas en caso de sospecha.
- **Exploración ginecológica (especuloscopia y tacto bimanual):** valorar existencia de patología orgánica visible o palpable. En caso indicado, realizar citología cervical para descartar patología a este nivel.
- **Ecografía transvaginal (ETV):** detecta en la mayor parte de los casos la existencia de patología estructural.

En la tabla 1 se describen las posibles pruebas diagnósticas adicionales que se pueden realizar en el caso de detección o sospecha

de cada una de las entidades causantes del SUA, además de las anteriores.

- **SUA en perimenopausia:** en la mujer perimenopáusica es frecuente que la causa del sangrado radique en la ovulación disfuncional que se produce de forma fisiológica en esta etapa. La anovulación crónica en estas pacientes se caracteriza por una exposición a estrógenos durante largos periodos de tiempo sin oposición de gestágenos y, como consecuencia, SUA y aumento del riesgo de hiperplasia endometrial. Por ello, si no se encuentra causa del sangrado y/o existen factores de riesgo de cáncer de endometrio, es obligatoria la toma de una biopsia endometrial.
- **SUA en posmenopausia:** todo SUA en una mujer posmenopáusica precisa, además del estudio básico descrito, realizar una biopsia endometrial para descartar su patología. Dicha biopsia se puede obtener mediante una cánula de aspiración, legrado o histeroscopia. La histeroscopia es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad, ya que permite realizar una biopsia dirigida.

Tabla 1. Evaluación diagnóstica de las causas de sangrado uterino anormal

Clasificación PALM-COEIN	Pruebas diagnósticas posibles
Pólipos	ETV, HTC, HSG, RM, AP
Adenomiosis	ETV, HTC, RM, AP
Leiomioma	ETV, HTC, HSG, LPS, RM, AP
Malignidad o hiperplasia	Biopsia endometrial
Coagulopatía	Analíticas
Ovulatoria	Historia, analítica hormonal
Endometrial	Historia
Iatrogénico	Historia
No clasificados	ETV, HTC, HSG, LPS, RM, biopsias

ETV: ecografía transvaginal; HTC: histeroscopia; HSG: histerosalpingografía; RM: resonancia magnética; AP: anatomía patológica; LPS: laparoscopia.

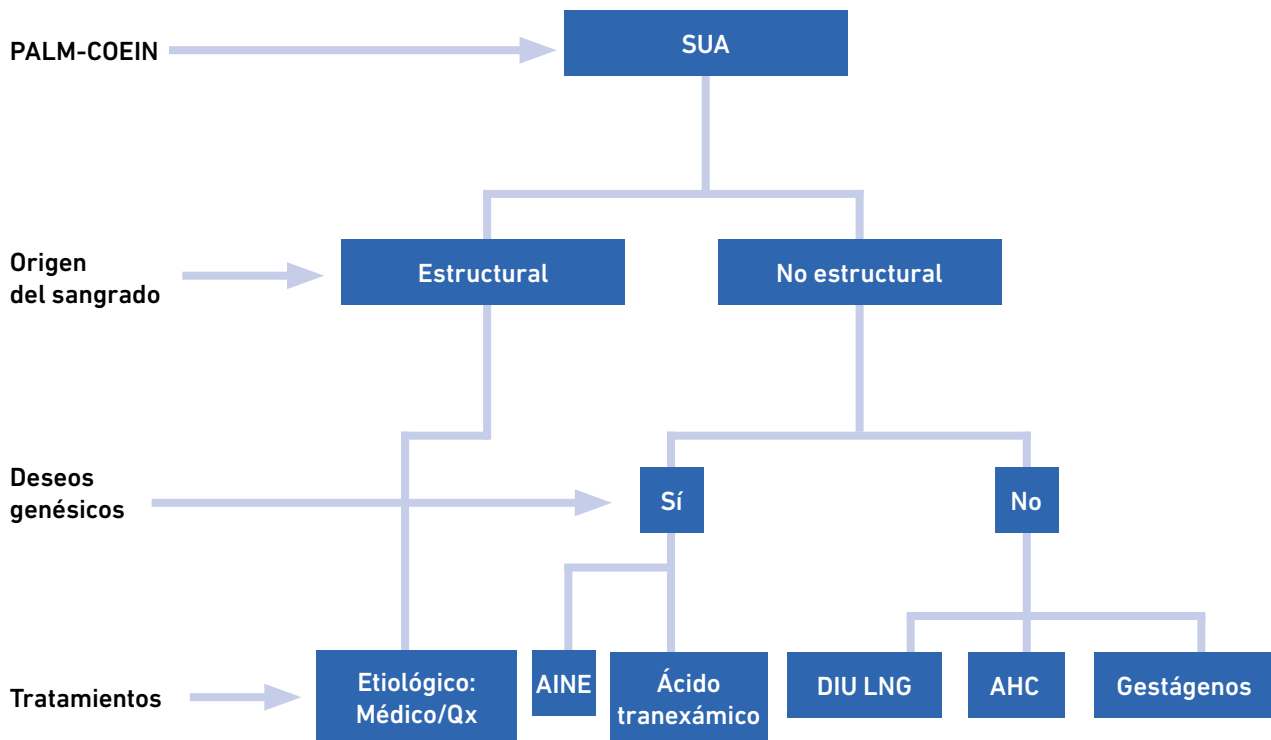
Fuente: Adaptado de Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:54-65.

TRATAMIENTO

El tratamiento se indica en función de la etiología del sangrado. El tratamiento médico es de primera elección, siempre que sea posible y la paciente esté clínicamente estable (figura 2). Si no se consigue un

buen control del sangrado mediante el mismo, o se objetiva una causa orgánica candidata a tratamiento quirúrgico de entrada, la cirugía es la opción a seguir. Una vez controlado el SUA, se recomienda continuar con el tratamiento pautado durante largo tiempo.

Figura 2. Algoritmo terapéutico para el SUA



Qx: quirúrgico; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DIU LNG: dispositivo intrauterino de levonorgestrel; AHC: anticonceptivos hormonales combinados.

Fuente: Adaptado de Protocolo Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Sangrado menstrual abundante. 2013.

Tratamiento médico

Respecto a los diferentes tratamientos médicos que existen, es importante valorar el deseo de gestación de la paciente, sus preferencias respecto a las pautas y vías de administración y las posibles contraindicaciones de cada fármaco (tabla 2):

- **Pacientes con deseos genésicos:** son de elección los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y el ácido tranexámico. Los AINE más utilizados son el ácido mefenámico y el naproxeno, especialmente en portadoras de dispositivo intrauterino (DIU) de cobre, dismenorrea y SUA. Reducen el sangrado en un 30 %. El tratamiento con ácido tranexámico disminuye el sangrado menstrual entre un 34 y un 54 %.
- **Pacientes sin deseos genésicos:** el DIU de levonorgestrel (DIU LNG) es el trata-

miento más efectivo, disminuyendo el sangrado entre un 71 y un 95 %, por ello se considera de primera elección. Los anticonceptivos hormonales combinados lo disminuyen entre un 87 y un 89 % y se sitúan como segunda opción en términos de efectividad. Las pautas de tratamiento con gestágenos vía oral durante al menos 21 días o inyectados reducen entre un 49 y un 52 % el sangrado, siendo por ello la tercera opción a considerar. En España, el DIU LNG y un anticonceptivo hormonal oral combinado con valerato de estradiol y dienogest (VE2/DNG) contienen indicación para el tratamiento del SUA en ficha técnica. Cabe mencionar el tratamiento médico con acetato de ulipristal en el caso de los miomas uterinos, ya que aporta gran efectividad y disminución del sangrado en estas pacientes.

Tabla 2. Tratamiento médico del sangrado uterino anormal

Fármaco	Pauta recomendada	Disminución del sangrado	Grado de recomendación	NE
AINE: Ácido mefenámico Naproxeno	500 mg/8 h oral durante menstruación 500 mg/12 h oral durante menstruación	30 %	A	Ib
Ácido tranexámico	1 g (2 c)/6-8 h oral durante 3-5 días	34-54 %	A	Ib
DIU levonorgestrel	0,02 mg/24 h intrauterino. 5 años de duración	71-95 %	A	Ib
Anticonceptivos hormonales combinados VE2/DNG	3 c/día oral hasta cese de sangrado Continuar 1 c/día hasta completar 21 días y descansar 7 1 c/día oral. Dosis variada por fases	87-89 %	B	IIb
Gestágenos	Noretisterona o acetato de medroxiprogesterona 5-10 mg (1-2 c)/día oral durante 21 días y descansar 7 días	49-52 %	C	IIb

NE: nivel de evidencia; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; DIU: dispositivo intrauterino; VE2/DNG: valerato de estradiol/dienogest; c: comprimidos; h: horas.

Fuente: Adaptado de Protocolo Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Sangrado menstrual abundante. 2013.

Tratamiento quirúrgico

Como ya se ha explicado, existe patología orgánica en la que la cirugía es de primera elección, como los pólipos endometriales o el diagnóstico de malignidad. En el resto de los casos, si el tratamiento médico no es efectivo, se planteará el tratamiento quirúrgico. La ablación endometrial vía histeroscópica o la histerectomía son las dos técnicas con grado de recomendación A. El legrado endometrial ha quedado solo para casos de emergencia por sangrado agudo de pacientes hemodinámicamente inestables. Existen otras técnicas consideradas de segunda generación que aún no son muy utilizadas en España y se enumeran a continuación: energía bipolar con malla tridimensional, balones térmicos, microondas, hidrotermoablación y crioblación. Para poder aplicar estas técnicas es necesario que el útero sea de tamaño normal (< 10 semanas), deseo genésico cumplido, deseo de conservar el útero y un estudio previo de la cavidad endometrial, miometrio y endometrio.

PUNTOS CLAVE

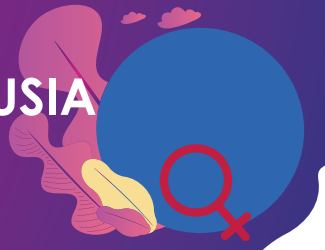
- El sangrado uterino anormal es cualquier variación sintomática de los parámetros considerados como menstruación normal.

- La clasificación etiológica de la FIGO se divide en nueve categorías que se agrupan bajo el acrónimo PALM-COEIN: pólipo, adenomiosis, leiomioma, malignidad e hiperplasia-coagulopatía, ovulatoria, endometrial, iatrogenia y no clasificado.
- Todo sangrado uterino anormal debe ser estudiado mediante una exploración ginecológica, analítica básica y ecografía transvaginal. Pueden ser necesarias otras pruebas complementarias, como la biopsia, sobre todo en pacientes posmenopáusicas.
- El tratamiento se realiza en función de la etiología. El tratamiento médico es de primera elección; el tratamiento quirúrgico se realizará ante fallo del tratamiento médico o determinados diagnósticos, como la patología maligna o los pólipos endometriales.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- American College of Obstetricians and Gynecologist. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. *Obstet Gynecol.* 2013;121(4):891-6.
- Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol.* 2016 Jan;214(1):31-44.

- Fraser IS, Critchley HO, Broder M, Munro MG. The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med.* 2011;29(5):383-90.
- Fraser IS, Munro MG, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding in reproductive-age women: Terminology and PALM-COEIN etiology classification. 2017. UpToDate.
- Juliá MD, Díaz B, Fontes J, Galliano D, Gallo JL, García A, et al. Menopausia Precoz. Menoguía AEEM. Primera edición: Mayo 2014. Barcelona: Aureagràfic, SL; 2014. ISBN: 978-84-940319-9-1.
- Kaunitz AM. Management of abnormal uterine bleeding. 2017. UpToDate.
- Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Cancelo MJ, Calvo A, et al. Position of the Spanish Menopause Society regarding. *Maturitas.* 2013;74(3):283-90.
- Munro MG, Critchley HO, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2204-8, 2208.e1-3.
- Protocolo Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Sangrado menstrual abundante 2013. Available from: <http://www.gapsego.com/categoria-guia-asistencia/ginecologia-general/> accessed [6/10/2017].
- Whitaker L, Critchley HO. Abnormal uterine bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016;34:54-65.



SINTOMATOLOGÍA VASOMOTORA

Laura Nieto Pascual, Clara Colomé Rakosnik, María José Bravo Zurita

PALABRAS CLAVE

Sofocos, sudoración, síntomas vasomotores, terapia hormonal.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La sintomatología vasomotora (SVM) afecta en torno al 60-80 % de las mujeres durante su transición perimenopáusica, aunque solo afectará muy intensamente, repercutiendo en su calidad de vida, a aproximadamente el 20 % de ellas. Aunque su duración es ampliamente variable, la media se sitúa en torno a los 4 años, siendo probable que una de cada cuatro pacientes continúe con síntomas pasados 5 años de la menopausia, mientras que otro porcentaje mucho menor continúe sintomático bastante más tiempo.

La sintomatología vasomotora incluye: sofocos, sudoraciones, palpitaciones, insomnio, parestesias, cefaleas y vértigos. La forma clínica más típica y, por tanto, el motivo de consulta más frecuente, son los sofocos y las sudoraciones nocturnas.

Los factores de riesgo para presentar SVM son:

- **Raza:** los afroamericanos tienen más riesgo de sufrir SVM y que esta sea más molesta.
- **Obesidad:** es un factor de riesgo durante la perimenopausia, pero no durante la posmenopausia. Parece que el tipo de dieta tiene una asociación débil con la SVM.
- **Tabaco:** las mujeres fumadoras refieren más SVM.

- **Síndrome premenstrual:** las mujeres que refieren importantes síntomas premenstruales tienen más riesgo en padecer SVM durante la menopausia.
- **Ejercicio físico:** existen resultados contradictorios sobre el efecto del ejercicio físico.

FISIOPATOLOGÍA

El sofoco es un mecanismo de respuesta corporal que tiene lugar cuando la temperatura central corporal alcanza su umbral superior. Esta respuesta de disipación del calor, de forma rápida y exagerada, está desencadenada por una sensación de calor intenso que provoca una vasodilatación periférica con aumento de temperatura, de flujo sanguíneo y transpiración en la piel de la cara, brazos, pecho, abdomen, espalda y piernas. La duración de los sofocos es variable, desde escasos segundos hasta 2 o 3 minutos, y puede acompañarse de palpitaciones. Aunque puede ocurrir en cualquier momento del día, son más típicos por la noche (llegando a despertar a la mujer) y se hacen más intensos en verano. Los desencadenantes más frecuentes son: estrés, consumo elevado de alcohol y cambios de temperatura.

Aunque la fisiopatología que provoca la sintomatología vasomotora es todavía desconocida, se sabe que los estrógenos están claramente involucrados en su etiología. Sin embargo, la disminución estrogénica no explica por sí sola su aparición, ya que no se han evidenciado diferencias entre los niveles plasmáticos estrogénicos de las mujeres sintomáticas y las asintomáticas.

Por otro lado, se ha evidenciado que en mujeres menopáusicas sintomáticas existe una actividad noradrenérgica central elevada que favorece una disminución de la zona termoneutral del núcleo de temperatura corporal. Ello conlleva que pequeñas elevaciones de temperatura central, que en una zona termoneutral más amplia no provocarían grandes modificaciones corporales, en pacientes con una actividad noradrenérgica elevada desencadenen la aparición de sofocos (el estrógeno parece ampliar la zona termoneutral, reduciendo así la SVM).

Durante los sofocos se produce un aumento de la frecuencia cardiaca sin modificación de la tensión arterial.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA SINTOMATOLOGÍA VASOMOTORA

El diagnóstico diferencial de la SVM se muestra en la tabla 1.

TRATAMIENTO

Las modificaciones del estilo de vida deben ser siempre nuestra primera línea de tratamiento con todas las mujeres sintomáticas. Recomendar medidas higiénico-dietéticas, como llevar ropa suelta, beber bebidas frías, evitar la comida picante y mantener una temperatura ambiente más baja, así como aconsejar realizar cambios

en el estilo de vida: mantener un peso corporal adecuado, realizar ejercicio físico regular y adaptado, y evitar los hábitos tóxicos.

A pesar de estas recomendaciones, una de cada cuatro mujeres presentará una SVM tan intensa que repercutirá en su calidad de vida, siendo este 25 % el que precise tratamiento farmacológico. La elección del tratamiento más adecuado va a variar dependiendo de las características individuales de cada mujer. Deberemos adaptarnos a sus necesidades y preferencias, y consensuar con ella cuál va a ser el tratamiento más adecuado en su caso.

Los tratamientos disponibles para el alivio de la SVM son:

Terapia hormonal de la menopausia

Es el tratamiento más eficaz para el alivio de la SVM asociada a la menopausia a cualquier edad. Antes de prescribirla debemos realizar una valoración individualizada de cada mujer, valorando el riesgo personal y familiar, así como el tiempo pasado desde la menopausia, ya que no debemos olvidar que la relación beneficio-riesgo de la terapia hormonal de la menopausia (THM) se hace menos favorable con el inicio a más de 10 años de la menopausia o después de los 60 años.

Tipos

En la actualidad disponemos de un amplio arsenal terapéutico, tanto a nivel de dosis como de vías de administración, pudiendo elegir y combinar tratamientos orales, transdérmicos o vaginales. Aunque la vía de administración no influye en el resultado

Tabla 1. Diagnóstico diferencial

Etiología	Características
Síndrome climatérico emocional	Sofocos, sudoración, irritabilidad, labilidad, aumento de la FSH, disminución de estradiol
Alimentos	Sofocos tras la ingesta de alimentos que contengan nitritos, sulfatos, pimienta roja (capsaicina)
Rosácea	Lesiones cutáneas tipo eritema, telangiectasias o pápulo-pústulas y episodios de sofocos
Alcohol	Sofocos tras la ingesta de alcohol
Hipertiroidismo	Sofocos, nerviosismo, sudoración, palpitaciones, pérdida de peso con alteración de TSH, T4 o T3
Fármacos	IECA, vasodilatadores, calcioantagonistas, AINE, tamoxifeno, análogos de GnRH, bromocriptina, flutamida, corticoides...
Síndrome del vaciado rápido	Sofocos, sudoración, taquicardia y molestias gastrointestinales tras la ingesta en pacientes con cirugía gástrica
Síndrome carcinoide	Sofocos, dolor abdominal, broncoespasmo y aumento de 5-hidroxiindolacético en orina de 24 horas
Feocromocitoma	Sofocos, sudoración, palpitaciones, dolor torácico y abdominal, HTA
Valvulopatía mitral	En algunos casos aparecen sofocaciones. Diagnóstico con ecocardiograma

FSH: hormona foliculoestimulante; TSH: tirotrópica; T4: tiroxina; T3: triyodotironina; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; AINE: antiinflamatorios no esteroideos; GnRH: hormona liberadora de gonadotropina; HTA: hipertensión arterial. Cedita por el Dr. R. Sánchez-Borrego.

del tratamiento, sí debemos tener en cuenta que la administración de estrógenos transdérmicos tiene menor riesgo de tromboembolismo venoso y alteración del metabolismo hepático si lo comparamos con la vía oral. Así mismo, es muy importante que la elección del tratamiento sea consensuada con la paciente para que le resulte lo más cómodo y sencillo posible.

Estrógenos y gestágenos

Los estrógenos en monoterapia están indicados solo en mujeres histerectomizadas. En pacientes que conservan el útero y en pacientes con antecedentes de endometriosis (aunque estén histerectomizadas) se debe añadir un gestágeno para disminuir el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometrial en las primeras y el riesgo de recidiva de endometriosis en las segundas.

Los estrógenos siempre se administran de manera continua, mientras que los gestágenos se pueden administrar de forma continua (lo que dará lugar a una amenorrea) o de forma intermitente, habitualmente unos 10-14 días al mes (de este modo tendrá lugar una hemorragia por deprivación).

El uso de progesterona natural está asociado con menor riesgo de cáncer de mama o trombosis venosa. Los gestágenos en monoterapia también son eficaces para disminuir las sofocaciones, ya que actúan inhibiendo la secreción de gonadotropinas endógenas y aumentando la actividad de opioides hipotalámicos.

Tibolona

Es un esteroide sintético derivado de la noretisterona, que es inerte por sí mismo, pero sus metabolitos tienen acciones estrogénicas, progestagénicas y androgénicas. A diferencia de los estrógenos, produce escasos o nulos efectos sobre el endometrio, por lo que no es necesario administrar un gestágeno, lo que evita también los sangrados por deprivación. Además de servir como tratamiento para la SVM, ha demostrado ser más eficaz que la THM convencional en el alivio de los trastornos del sueño, la sexualidad y el humor. Tiene similares indicaciones y contraindicaciones que la terapia hormonal con estrógenos y es equiparable a la THM a dosis bajas.

Complejo estrogénico tejido-selectivo (TSEC)

El preparado BZA20/EEC combina estrógeno equino conjugado con bazedoxifeno, un modulador

selectivo de los receptores de estrógeno. El bazedoxifeno estimula los receptores de estrógeno en el hueso y tiene efectos antagonistas en la mama y el endometrio. La combinación bazedoxifeno-estrógeno conjugado es una opción para las mujeres que tienen sofocos severos y que no sean candidatas o sean intolerantes a los gestágenos.

Dosis

Se recomienda comenzar con la dosis más baja que permita el tratamiento elegido y ajustarla según la respuesta. A la hora de elegir la dosis del estrógeno tenemos que tener en cuenta la edad de la mujer, ya que cuanto más joven sea la mujer, precisará dosis más altas.

En el caso de la progesterona natural micronizada, se necesitan dosis de 200 a 300 mg, aunque, si la administración es vaginal, con 100 mg es suficiente.

Vía de administración

La vía transdérmica es de elección en caso de THM solo con estrógenos (mujeres histerectomizadas). En el caso de precisar tratamiento combinado estrógeno-gestágeno, debemos saber que la vía oral consigue un mejor control del ciclo, pero en comparación con la vía transdérmica requiere mayor dosis, tiene más incidencia de efectos adversos, aumenta los triglicéridos y el riesgo de trombosis, aumenta el riesgo de hipertensión arterial (HTA), de cefalea o migrañas y de trastornos gastrointestinales, de patología hepática y de vesícula biliar. Por lo tanto:

- **Vía oral:** de elección en mujeres con problemas dermatológicos, hipercolesterolemia y riesgo de cáncer de colon.
- **Vía transdérmica:** es de elección en pacientes con patología gastrointestinal o hepatopatía, colelitiasis, colecistectomía, hipertrigliceridemia, hiperinsulinemia, HTA mal controlada, cefalea o migraña, inmovilidad o tabaquismo.

La progesterona oral no tiene efectos sobre el metabolismo lipídico ni modifica la tensión arterial, aunque sí puede producir somnolencia, por lo que si se administra vía oral se recomienda que sea por la noche.

Preparados disponibles que combinan estrógeno y gestágeno (THM combinada)

Podemos utilizar tratamientos con comprimidos orales o con parches, teniendo en cuenta que podemos elegir entre diferentes tipos (tabla 2):

Tabla 2. Preparados disponibles para THM combinada

Combinación Estrógeno/Gestágeno	Dosis	Vía	Tipo	Produce sangrado	Envase	Marca comercial	F. SNS
Estradiol/Noretisterona	0,5 mg/0,1 mg	Oral	Continua combinada	No	28 comp.	Eviana®	No
	1 mg/0,5 mg	Oral	Continua combinada	No	28 comp.	Activelle®	Sí
	1 mg/1 mg	Oral	Continua secuencial	Sí	28 comp.	Duofemme®	Sí
	2 mg/1 mg	Oral	Continua secuencial	Sí	28 comp.	Trisequens®	No
	50 mcg/250 mcg	T	Continua combinada	No	8 parches	Estalis®	Sí
	50 mcg 50 mcg/250 mcg	T	Continua secuencial	Sí	4 parches 4 parches	Estalis® Sequidot®	Sí
Estradiol/Drospirenona	1 mg/2 mg	Oral	Continua combinada	No	28 comp.	Angeliq®	No
Valerato de estradiol/Acetato de ciproterona	2 mg 2 mg/1 mg	Oral	Cíclica secuencial	Sí	11 comp. 10 comp.	Climen®	Sí
Valerato de estradiol/Dienogest	2 mg/2 mg	Oral	Continua combinada	No	28 comp.	Climodien®	Sí
Valerato de estradiol/Acetato de medroxiprogesterona	2 mg/10 mg	Oral	Cíclica secuencial	Sí	21 comp.	Perifem®	Sí
Valerato de estradiol/Norgestrel	2 mg/0,5 mg	Oral	Cíclica secuencial	Sí	21 comp.	Progyluton®	Sí

T: transdérmico; comp.: comprimidos; F. SNS: financiado por el Sistema Nacional de Salud.

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

- **THM continua:** tratamiento continuado sin descanso.
- **THM cíclica:** tratamiento durante 21 días con un intervalo libre de tratamiento durante 7 días.
- **THM combinada:** tratamiento con estrógeno y gestágeno durante todos los días.
- **THM secuencial:** tratamiento con estrógeno durante todos los días y gestágeno durante la 2.ª fase del ciclo.

Los preparados continuos combinados producirán amenorrea y los secuenciales provocarán una hemorragia por privación.

Preparados disponibles no combinados (THM no combinada)

Estrógenos y progestágenos con diferentes vías de administración que podemos combinar entre sí, salvo en el caso de pacientes histerectomizadas, en las que no es necesario añadir el progestágeno. Están disponibles en vía oral, transdérmica y vaginal (tablas 3 y 4).

Tabla 3. Estrógenos disponibles para THM

Estrógeno	Dosis	Vía	Envase	Marca comercial	F. SNS
Estradiol	1 mg	Oral	28 comp.	Eviana®	No
	2 mg	Oral	30 comp.	Estradiol Meriestra®	No
	25 mg (0,39 mg) 37,5 mg (0,59 mg) 50 mg (0,78 mg) 75 mg (1,17 mg)	Transdérmica	8 parches	Estradot®	No
	25 mg (0,75 mg) 50 mg (1,5 mg) 100 mg (3 mg)	Transdérmica	8 parches	Estraderm Matrix®	No
	25 mg (1,6 mg) 50 mg (3,2 mg) 75 mg (4,8 mg) 100 mg (6,4 mg)	Transdérmica	8 parches	Evopad®	Sí
	1,53 mg	Transdérmica	Pulverizador 56 dosis	Lenzetto®	Sí
	0,60 mg (1,5 mg)	Transdérmica	Gel 80 g	Oestraclin®	No

T: transdérmica; comp.: comprimidos; F. SNS: financiado por el Sistema Nacional de Salud.

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

Tabla 4. Gestágenos disponibles para THM

Gestágeno	Dosis	Vía	Envase	Marca comercial	F. SNS
Progesterona natural micronizada	100 mg	Oral o vaginal	30 cápsulas	Progeffik® Utrogestan®	Sí
	200 mg	Oral o vaginal	15 cápsulas 60 cápsulas	Progeffik® Utrogestan®	No
Medroxiprogesterona	5 mg 10 mg	Oral	24 comp. 30 comp.	Progevera®	Sí
Levonorgestrel*	20 mcg/día	Intrauterina		DIU Mirena®	No

comp.: comprimidos; F. SNS: financiado por el Sistema Nacional de Salud.

* Indicación no incluida en ficha técnica del producto.

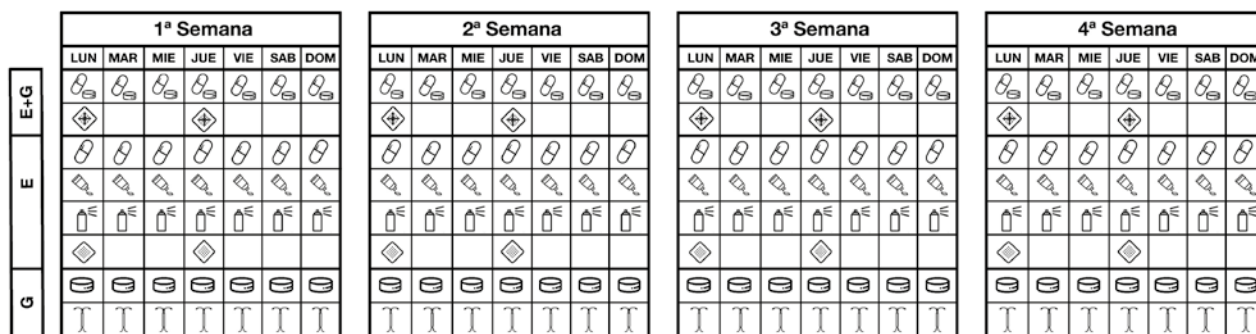
Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

El dispositivo intrauterino (DIU) de levonorgestrel, aunque fuera de ficha técnica, es una alternativa para las mujeres que no toleran los gestágenos orales, o para las portadoras de un DIU de levonorgestrel activo en el momento que presentan SVM.

A continuación, observamos un esquema que muestra las pautas de tratamiento y las diferentes vías de administración disponibles en el momento actual.

THM Continua combinada

Tratamiento con estrógeno y gestágeno de forma continuada y sin descanso

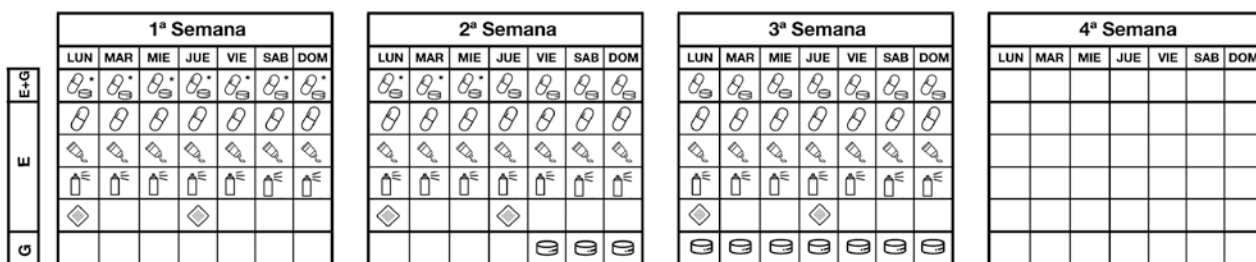


Leyenda:

E-G: estrógeno+gestágeno; E: estrógeno; G: gestágeno.

THM Cíclica secuencial

Tratamiento durante 21 días con un intervalo libre de tratamiento durante 7 días



Leyenda:

E-G: estrógeno+gestágeno; E: estrógeno; G: gestágeno.

En la THM combinada cíclica secuencial oral, se toman 11 comprimidos con solo estrógeno (*) y a continuación 10 comprimidos con estrógeno + gestágeno (los comprimidos de cada composición son de diferente color).

THM Continua secuencial

Tratamiento con estrógeno todos los días y gestágeno solo durante la 2.ª fase del ciclo

	1ª Semana							2ª Semana							3ª Semana							4ª Semana						
	LUN	MAR	MIE	JUE	VIE	SAB	DOM	LUN	MAR	MIE	JUE	VIE	SAB	DOM	LUN	MAR	MIE	JUE	VIE	SAB	DOM	LUN	MAR	MIE	JUE	VIE	SAB	DOM
E+G																												
E																												
G																												

Leyenda:

E-G: estrógeno+gestágeno; E: estrógeno; G: gestágeno.

En la THM combinada continua secuencial oral, se toman comprimidos todos los días, pero la presentación tiene comprimidos con diferente color y diferente composición (estrógeno solo / estrógeno-gestágeno) para que la toma sea secuencial.

En la THM combinada continua secuencial transdérmica, se realiza cambio del parche cada 3-4 días, pero la presentación tiene 4 parches que contienen solo estrógeno y 4 parches que contienen estrógeno-gestágeno para que la toma sea secuencial.

THM Estrogénica continua

Tratamiento solo con estrógeno durante todos los días

	1ª Semana							2ª Semana							3ª Semana							4ª Semana						
	LUN	MAR	MIE	JUE	VIE	SAB	DOM	LUN	MAR	MIE	JUE	VIE	SAB	DOM	LUN	MAR	MIE	JUE	VIE	SAB	DOM	LUN	MAR	MIE	JUE	VIE	SAB	DOM
E																												

Leyenda:

E: estrógeno

Duración del tratamiento

Va a venir determinada por la duración de la sintomatología. Aunque no existen límites en cuanto a la duración del tratamiento, la mayoría de las mujeres no precisará continuar tras 5 años, y solo una pequeña minoría precisará de mayor duración. Es importante que mientras dure el tratamiento se realice una reevaluación periódica para valorar que persiste la indicación de tratamiento, reevaluando riesgos y beneficios de manera individualizada. En caso de insuficiencia ovárica primaria, mantener hasta los 50-51 años (edad media de la menopausia en la población española).

SEGUIMIENTO

Debe ser individualizado y dependerá de cada paciente. Se recomienda un control a los 3-6

meses tras el inicio de la THM para resolver dudas, y posteriormente controles anuales para valorar eficacia, dosis, tipo, vía de administración, indicación y contraindicaciones. No es necesario incrementar los controles de mamografía ni citología.

THM Y CÁNCER DE MAMA

El riesgo de cáncer de mama en mujeres de 50 años asociado con la THM se ha relacionado fundamentalmente con los gestágenos y con el tiempo de uso, siendo muy bajo durante los primeros 5 años y disminuyendo tras el cese del tratamiento. Los datos actuales no recomiendan utilizar THM en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.

CONTRAINDICACIONES

• **Absolutas:** hemorragia vaginal de causa desconocida, hepatopatía grave activa, historia personal de cáncer de mama, cáncer de endometrio en estadio avanzado, cáncer de ovario, historia personal de tromboembolismo venoso (TVE o embolismo pulmonar), enfermedad tromboembólica o hemorrágica arterial activa o reciente (angina, infarto agudo de miocardio –IAM–, ictus), trombofilia y porfiria.

• **Relativas:** insuficiencia renal, hipertrigliceridemia, enfermedad pancreática o de vesícula biliar, riesgo de tromboembolismo venoso, historia personal de cáncer de endometrio en estadio temprano.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Dentro de los efectos secundarios, hay algunos que son fácilmente solventables (tabla 5).

Tabla 5. Resolución de efectos secundarios más frecuentes

Efecto secundario	Solución
Mastodinia	Reducir la dosis del estrógeno, reducir la dosis del gestágeno, cambiar a tratamiento secuencial o a TSEC o tibolona, según la edad de la mujer
Distensión abdominal	Reducir dosis del estrógeno
Calambres musculares	Dar vitamina B ₆
Náuseas	Cambiar a vía transdérmica
Síndrome premenstrual	Cambiar a pauta continua
Cefalea	Reducir dosis del estrógeno, cambio de gestágeno, o cambio a TSEC o tibolona, según la edad de la mujer
Edemas. Ansiedad. Depresión	Reducir dosis del gestágeno, cambio a tratamiento secuencial, a TSEC o a tibolona, según la edad de la mujer

TSEC: complejo estrogénico selectivo tisular.

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

SITUACIONES ESPECIALES

La terapia hormonal de la menopausia no está contraindicada en las siguientes patologías, pero se recomienda considerar las siguientes propuestas:

- **Antecedente de miomas:** utilizar dosis bajas de estrógeno o tibolona.
- **Antecedente de endometriosis:** utilizar gestágenos a dosis altas para atrofiar posibles focos residuales o utilizar tibolona.
- **Antecedente familiar de cáncer de mama:** considerar la utilización de complejo estrogénico selectivo tisular (TSEC).
- **Antecedente de hiperplasia endometrial tratada:** utilizar gestágenos a dosis altas.
- **Colelitiasis:** utilizar la vía transdérmica.
- **Hipertrigliceridemia:** utilizar la vía transdérmica, gestágenos a dosis altas o tibolona.
- **Hipertensión crónica:** utilizar una THM oral con drospirinona o utilizar la vía transdérmica, o

asociar fármacos antihipertensivos. No se recomienda suspender la THM por aumento del riesgo cardiovascular (HTA + déficit estrogénico).

- **Migraña severa:** utilizar dosis ultrabaja no oral o tibolona.
- **Epilepsia:** aumentar la dosis del estrógeno porque los anticonvulsivantes son inductores enzimáticos y disminuyen su concentración, o valorar utilizar tibolona.

TRATAMIENTOS NO HORMONALES

- **Fitoestrógenos:** son derivados de las plantas y poseen un efecto estrogénico débil, con mayor afinidad por los receptores beta que los alfa, por lo que pueden administrarse para paliar o prevenir la SVM. Los fitoestrógenos, como las isoflavonas de soja, los cumestanos o los lignanos, se encuentran en las bayas de la soja (isoflavonas), lúpulo (humulus lúpulos), linaza (lignanos), frutas, verduras, cereales y legumbres.

Aunque se encuentran en estos alimentos, la cantidad que se ingiere a través de la dieta es insuficiente, por lo que se recomienda su toma en forma de concentrados, a dosis de 40-80 mg, con un mínimo de genisteína de 15 mg/día. Se deben administrar con comidas, preferiblemente ricas en carbohidratos y pobres en grasas, y tener en cuenta que tanto el alcohol como el tabaco modifican su metabolismo, que su efecto no se percibe hasta pasadas 4-8 semanas y que se debe ajustar la dosis según el índice de masa corporal.

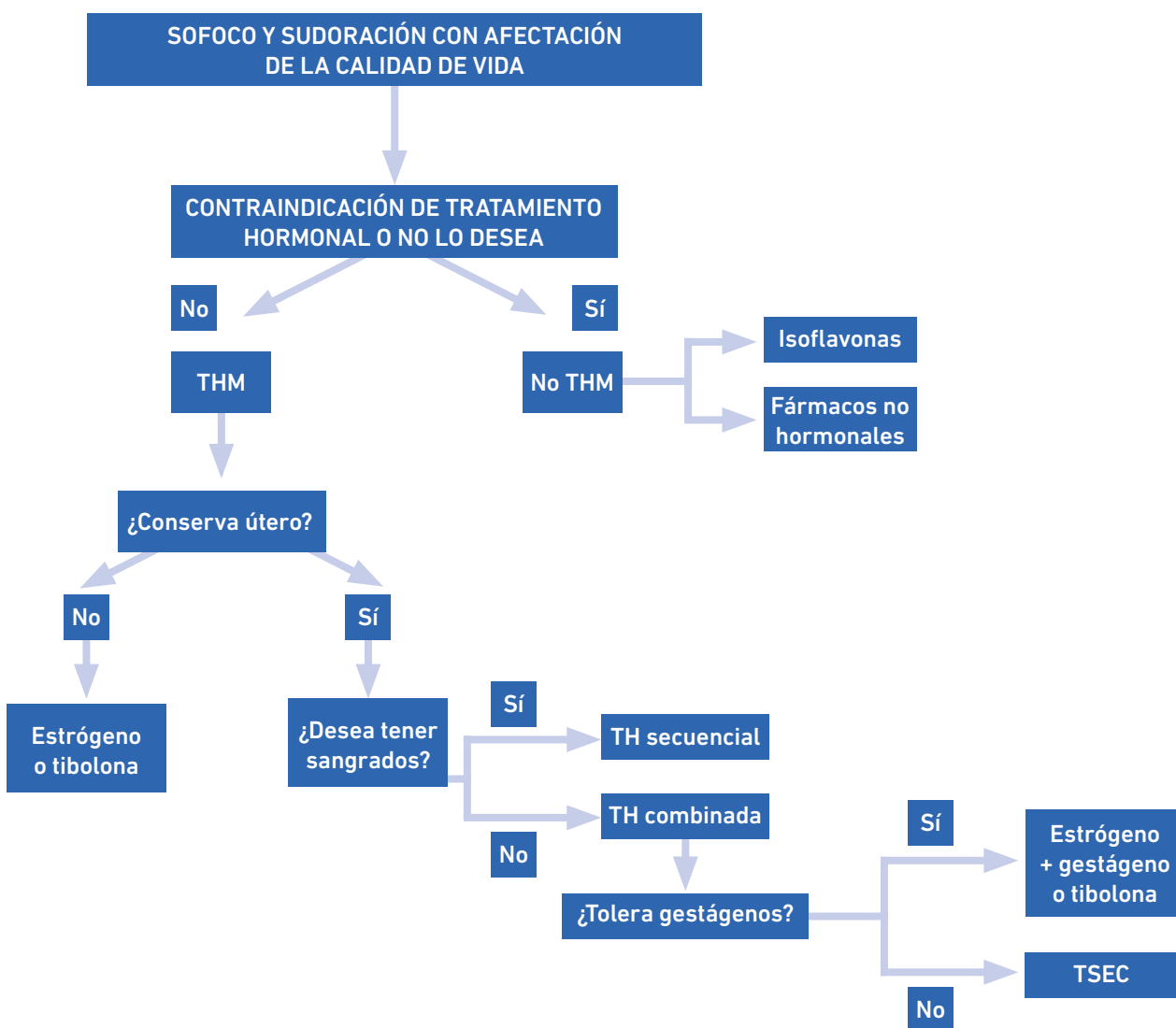
• **Cimicífuga racemosa:** se utiliza a dosis de 40 mg/día y ejerce actividad central sobre neu-

rotransmisores. No incrementa la densidad mamaria ni la actividad estrogénica.

• **Extracto citoplasmático de polen:** disminuye las sofocaciones, ayuda al control del sueño y a la irritabilidad. No modifica los niveles de FSH, estradiol, SHBG y testosterona.

• **Fármacos no hormonales:** en caso de que esté contraindicado el tratamiento hormonal o la paciente no desee tomarlo, el tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o noradrenalina, así como algunos anticonvulsivantes, pueden aliviar la SVM, aunque su efectividad es menor que la de los estrógenos.

Algoritmo para la elección de tratamiento en caso de SVM



Fuente: Adaptado de Manson JE, Ames JM, Shapiro M, Gass ML, Shifren JL, Stuenkel CA, et al. Algorithm and mobile app for menopausal symptom management and hormonal/non-hormonal therapy decision making: a clinical decision-support from the North American Menopause Society. Menopause. 2015;22(3):247-53.

PUNTOS CLAVE

- La sintomatología vasomotora puede afectar a la calidad de vida de una de cada cuatro mujeres durante la menopausia.
- Debemos recomendar hábitos de vida saludables para la mejora de la SVM.
- El tratamiento más efectivo es la terapia hormonal. Disponemos de distintos preparados y vías de administración, así como opciones no hormonales.
- El tratamiento debe ser con la dosis mínima efectiva y durante el tiempo mínimo necesario.
- La vía transdérmica es de elección en caso de administración exclusiva de estrógenos.
- La vía transdérmica tiene menos efectos secundarios.
- La indicación del tratamiento vendrá determinada por la sintomatología de la mujer. Se reevaluará en cada visita de seguimiento la indicación, los posibles efectos secundarios, los riesgos y beneficios de forma individualizada.
- No se ha demostrado un incremento del riesgo de cáncer de mama (o es muy bajo) durante los primeros 5 años de uso.
- Los beneficios superan claramente los riesgos si se indica durante los primeros 10 años tras la menopausia o en mujeres menores de 60 años.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Al-Safi ZA, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertil Steril*. 2014 Apr;101(4):905-15.
- Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM). Reevaluación del uso de la Terapia Hormonal de la Menopausia (THM). Disponible el 19 de octubre 2019 en: <http://aeem.es/para-profesionales/descarga-de-documentos/>.
- Brockie J, Lambrinouadaki I, Ceausu I, Depyere H, Eres T, Pérez-López FR, et al.
- Calaf J, Jurado AR, Llana P, Mendoza N, Otero B, Quereda F. TSEC. MenoGuía AEEM. Primera edición. Junio 2017.
- Cancelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortés J, Elorriaga MA, Díaz T et al. Perimenopausia. MenoGuía AEEM. Primera edición. 2012.

- Casper RF, Yen SSC. Menopausal flushes: effect of pituitary gonadotropin desensitization by a potent luteinizing hormone releasing factor agonist. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1981;53:1056-8.
- Col NF, Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* 2009;16:453-7.
- Constantine GD, Graham S, Clerinx C, Bernick BA, Krassan M, Mirkin S, Currie H. Behaviours and attitudes influencing treatment decisions for menopausal symptoms in five European countries. *Post Reprod Health*, 2016 sep;22(3):112-22.
- Crandall CJ, Crawford SL, Gold EB. Vasomotor symptom prevalence is associated with polymorphisms in sex steroid-metabolizing enzymes and receptors. *Am J Med*. 2006;119:S52-60.
- DeFazio J, Meldrum DR, Laufer L, et al. Induction of hot flashes in premenopausal women treated with a long-acting GnRH agonist. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1983;56:445-8.
- Edey KA, Rundle S, Hickey M. Hormone replacement therapy for women previously treated for endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May.
- EMAS position statement: Menopause for medical students. *Maturitas*. 2014;78:67-9.
- Feldman BM, Voda A, Groseth E. The prevalence of hot flash and associated variables among perimenopausal women. *Res. Nurs. Health*. 1985;8:261-8.
- Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *J Steroid. Biochem Mol Biol*. 2014 Jul;142:115-20.
- Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med*. 2005 May;23(2) 117-125.
- Freedman RR, Blacker CM. Estrogen raises the sweating threshold in postmenopausal women with hot flashes. *Fertil Steril* 2002;77:487-90.
- Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:66-70.
- Freedman RR, Roehrs TA. Lack of sleep disturbance from menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 2004;82:138-44.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. *Obstet Gynecol*. 2011;117:1095-104.
- Gallicchio L, Miller SR, Kiefer J, Greene T, Zacur HA, Flaws JA. Risk factors for hot flashes among women undergoing the menopausal transition: baseline results from the Midlife Women's Health Study. *Menopause*. 2015 Oct;22(10):1098-107.

- Ghazal S, Pal L. Perspective on hormone therapy 10 years after the WHI. *Maturitas*. 2013;76:208-12.
- Goff Jr DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl. 2):S49-73.
- Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*. 2006;96:1226-35.
- Hugon-Rodin J, Gompel A, Plu-Bureau G. Epidemiology of hormonal contraceptives-related venous thromboembolism. *Eur J Endocrinol* 2014;171:R221-30.
- Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci*. 1990;592:52-86. discussion 123-33.
- Malacara JM, Pérez-Luque EL, Martínez-Garza S, Sánchez-Marín FJ. The relationship of estrogen receptor-alpha polymorphism with symptoms and other characteristics in post-menopausal women. *Maturitas*. 2004;49:163-9.
- Meldrum DR, Erlik Y, Lu JKH, Judd HL. Objectively recorded hot flushes in patients with pituitary insufficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1981;52:684-7.
- Mendoza N, Abad P, Baró F, Cancelo MJ, Llana P, Manubens M, Quereda F, Sánchez-Borrego R. Spanish Menopause Society position statement: use of tibolone in postmenopausal women. *Menopause*. 2013 Jul;20(7):754-60.
- Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Cancelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortés J, et al.; Spanish Menopause Society, AEEM. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of perimenopause. *Maturitas*. 2013;74(3):283-90.
- Mintziori G, Lambrinoudaki I, Goulis DG, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, et al. EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms. *Maturitas*. 2015;81:410-3.
- Mulley G, Mitchell RA, Tattersall RB. Hot flushes after hypophysectomy. *BMJ*. 1977;2:1062.
- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-71.
- Neves E-Castro, M, Birkhauser M, Samsioe G, Lambrinoudaki I, Palacio S, Sánchez-Borrego R, et al. EMAS position statement: The ten point guide to the integral management of menopausal health. *Maturitas* 2015 May;81(1):88-92.
- Rebbeck TR, Su HI, Sammel MD, Lin H, Tran TV, Gracia CR, et al. Effect of hormone metabolism genotypes on steroid hormone levels and menopausal symptoms in a prospective population-based cohort of women experiencing the menopausal transition. *Menopause* 2010;17:1026-34.
- Robert R, Freedman, PhD. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatments. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 July;142:115-20.
- Sánchez-Borrego R, Manubens M, Navarro MC, Cancelo MJ, Beltrán E, Duran M, Orte T, Baquedano L, Palacios S, Mendoza N; Spanish Menopause Society. Position of the Spanish Menopause Society regarding vaginal health care in postmenopausal women. *Maturitas*. 2014 Jun;78(2):146-50
- Sánchez-Borrego R, Navarro MC, Llana P, Hormigo A, Duran M, Mendoza N. Efficacy and safety of a phyto-SERM as an alternative to hormone therapy. *Climacteric*. 2015 Jun;18(3):350-7.
- Savage MV, Brengelmann GL. Control of skin blood flow in the neutral zone of human body temperature regulation. *J. Appl. Physiol*. 1996; 80:1249-1257.
- Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, et al. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010;65:161-6.
- Smith RL, Gallicchio L, Miller SR, Zacur HA, Flaws JA. Risk factors for extended duration and timing of peak severity of hot flashes. *PLoS ONE*. 2016 May 05; 11(5) e0155079.
- Speroff L y Fritz Marc A. *Endocrinología Ginecológica Clínica y Esterilidad*. Lippincott Williams & Wilkins. 2006.
- Svartberg J, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Vaso- motor symptoms and mortality: the Rancho Bernardo Study. *Menopause* 2009;16:888-91.
- Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:489-501.
- Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation*. 2008;118:1234-40.
- Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*. 2011;18:352-8.



SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA. CONCEPTO Y TRATAMIENTO

Marcos Javier Cuerva González, Marta Canals de Ros

PALABRAS CLAVE

Atrofia vulvovaginal, síndrome genitourinario, disfunciones sexuales, dispareunia.

DEFINICIONES Y PREVALENCIA

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) se define como el conjunto de signos y síntomas asociados al déficit estrogénico que aparecen en los genitales externos, tejidos del suelo pélvico, vagina, uretra y vejiga, así como también las disfunciones sexuales relacionadas (tabla 1). El término SGM se definió en una reunión de consenso en 2013 para sustituir a los términos clásicos “atrofia vulvovaginal” o “vaginitis atrófica”. Se define salud vaginal como el 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.

Se estima que el SGM está presente en el 50 % de las mujeres posmenopáusicas, desde el 25 % en mujeres perimenopáusicas hasta el 70 % en mujeres de más de 70 años.

Los síntomas del SGM aparecen progresivamente desde la perimenopausia y, a diferencia de los síntomas vasomotores, no disminuyen con el tiempo, sino que son progresivos.

Síntomas vulvovaginales y disfunción sexual: uno de los primeros síntomas del déficit estrogénico es la disminución de la lubricación con la actividad sexual. Se genera un círculo vicioso que merma la vida sexual y la calidad de vida

Tabla 1. Síntomas y signos del síndrome genitourinario de la menopausia

Síntomas	Signos
<ul style="list-style-type: none"> • Sequedad vaginal (más frecuente) • Disminución de lubricación con la actividad sexual • Disconfort o dolor con la actividad sexual • Sangrado poscoital • Disminución de la excitación, del orgasmo y del deseo • Irritación, ardor o prurito vulvar o vaginal • Disuria • Urgencia/frecuencia miccional 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución de la hidratación • Disminución de la elasticidad • Reabsorción de labios menores • Palidez/eritema • Pérdida de rugosidades vaginales • Pérdida de carúnculas himeneales • Fragilidad tisular/fisuras/petequias • Prolapso o eversión uretral • Prominencia del meato uretral • Retracción uretral • Infecciones del tracto urinario recurrentes
<p>Hallazgos complementarios: pH > 5, aumento de células parabasales en el índice de maduración, disminución de células superficiales en la preparación en fresco o índice de maduración.</p>	

Fuente: Portman DJ, Gasd ML. Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Womens' Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas*. 2014 Nov;79(3):349-54.

de la mujer. La atrofia propia de la menopausia produce dispareunia, con un posible vaginismo secundario, lo que provoca una relación sexual no satisfactoria y disminución del deseo. Esto se ve reflejado en conductas evitativas hacia la actividad sexual que empeora la atrofia. La dispareunia disminuye secundariamente el deseo sexual, la frecuencia coital y la lubricación vaginal. También existe una dificultad en la capacidad de respuesta al estímulo sexual.

FISIOPATOLOGÍA

La vagina es un órgano con alta densidad de receptores estrogénicos, por lo que la deprivación hormonal va a repercutir en ella. La atrofia urogenital se define como un adelgazamiento de la mucosa, pérdida de los pliegues y pérdida de elasticidad del epitelio vaginal. La microbiota vaginal es el conjunto de microorganismos que colonizan la vagina de forma natural, y va cambiando a medida que cambia el ambiente en el que viven. Con la disminución de estrógenos en la menopausia, el epitelio se hace más fino (aumento de células parabasales y disminución de células superficiales en la citología). Por ello, hay menor aporte de glucógeno a la microbiota vaginal, por lo que disminuyen los lactobacilos y, como consecuencia, aumenta el pH (> 5), lo que facilita la colonización por *E. coli* y otras enterobacterias. Esta colonización favorece las

infecciones urinarias propias de la menopausia. También se produce una reducción del soporte de colágeno en el epitelio vaginal, lo que juega un importante papel en la aparición de prolapso de órganos pélvicos.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza mediante anamnesis y exploración. Dentro de la anamnesis es importante preguntar por la severidad y duración de los síntomas y saber cuáles son los más molestos o interfieren en la vida de la paciente. También hay que preguntar por los antecedentes médicos, tratamientos anteriores, opinión de la paciente sobre los tratamientos disponibles y por la habilidad o posibilidad de la paciente para poder usar las diferentes opciones terapéuticas.

En la exploración observamos una vagina pálida, pérdida de los pliegues, escaso vello pubiano, disminución de la elasticidad y de la turgencia de la piel vulvar, estrechamiento del introito, disminución de la humedad y fusión o reabsorción de los labios menores.

Para poder valorar de una forma objetiva y poder extrapolar los datos interobservador, se puede usar el índice de salud vaginal de Bachmann, de forma que la menor puntuación corresponde a mayor grado de atrofia vulvovaginal (tabla 2).

Tabla 2. Índice de Salud Vaginal de Bachmann

Puntuación	1	2	3	4	5
Elasticidad	Ninguna	Pobre	Débil	Buena	Excelente
Secreción	Ninguna	Escasa, fina y amarilla	Superficial, fina y blanca	Moderada, fina y blanca	Normal (blanca y filante)
pH	≥ 6,1	5,6-6,0	5,1-5,5	4,7-5,0	≤ 4,6
Integridad epitelial	Petequias sin contacto	Sangrado con ligero contacto	Sangrado al rascado	No friable, mucosa fina	No friable, mucosa normal
Hidratación	Ninguna, mucosa inflamada	Ninguna, mucosa no inflamada	Mínima	Moderada	Normal

Fuente: Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas*. 1995 Dec; 22 Suppl:S1-S5.

TRATAMIENTO

Cambios en el estilo de vida

Ante una paciente afectada de SGM, lo primero que se debe evaluar es qué factores de riesgo modificables existen y qué factores favorecedores de

la salud vulvovaginal podemos potenciar. Entre los **factores de riesgo modificables** destacan:

- **Obesidad y parámetros metabólicos:** la obesidad, asociada a una pobre actividad física, se relaciona con mayor riesgo de sintomatología genitourinaria.

- **Tabaquismo:** el consumo de tabaco se asocia a una transición climatérica más temprana, una aceleración del metabolismo estrogénico y un inicio más temprano en la aparición de las alteraciones histopatológicas vulvovaginales propias del SGM.

Respecto a los **factores favorecedores de la salud vulvovaginal**, destacan:

- **Actividad sexual:** la actividad a través de coito, masturbación manual o con el uso de vibradores favorece la elasticidad, lubricación y vascularización del área genitourinaria. Se ha demostrado una clara relación entre la prevalencia de SGM y disfunciones sexuales.
- **Dieta saludable:** las alteraciones metabólicas derivadas de una dieta no saludable se han asociado a alteraciones en la vascularización genitourinaria y, por tanto, a mayor riesgo de SGM o de empeoramiento del SGM.

Tratamientos farmacológicos no hormonales

- **Lubricantes íntimos:** tienen una finalidad puramente sexual, por lo tanto, solo servirán para mejorar la sintomatología sexual asociada al SGM. La mayoría de los lubricantes son productos hidrosolubles con base oleosa, glicerina o silicona. También existen lubricantes liposolubles, como son la vaselina, la parafina o los aceites. En general, se debe aconsejar a las pacientes que prueben distintos productos hasta que encuentren el lubricante más adecuado para su caso. Es preciso recordar que los lubricantes con base de agua o de silicona no manchan y son compatibles con el látex, a diferencia de otros.
- **Hidratantes vaginales:** los hidratantes vaginales tienen la finalidad de mejorar la sintomatología asociada a la sequedad vaginal. Si bien su acción se centra fundamentalmente en la sin-

tomatología, el uso continuado de hidratantes vaginales también se asocia a cambios a nivel del epitelio vulvovaginal. Dentro de los preparados disponibles en el mercado destacan los geles de policarbofilo, los hidratantes basados en liposomas y el ácido hialurónico, este último con la mayor efectividad.

- **Ácido hialurónico inyectable:** el ácido hialurónico es fundamental en la regularización de la matriz extracelular. Se ha demostrado que las inyecciones submucosas en el tercio externo de la vagina proporcionan hidratación, bioestimulan la matriz y tonifican los tejidos. Además, datos preliminares de un estudio de N. Berreni con inyecciones de ácido hialurónico reticulado a nivel de los labios vulvares muestran un mayor volumen labial y una disminución de la sensación de roce con el coito en seguimiento a 12 meses.

Tratamientos farmacológicos sobre receptores hormonales

Los tratamientos farmacológicos hormonales a base de estrógenos han demostrado, en ensayos clínicos aleatorizados, su efectividad para mejorar las alteraciones histológicas genitourinarias, aumentando las células de las capas superficiales del epitelio vaginal, reduciendo el pH y mejorando los síntomas del SGM (tabla 3). Los tratamientos hormonales a base de estrógenos son el tratamiento de primera línea en casos de SGM moderado-severo.

- **Estrógenos locales:** se consideran el tratamiento de elección para el SGM. Tienen la capacidad de tratar todos los síntomas y cambios asociados al SGM, evitando los posibles efectos secundarios de la terapia hormonal sistémica. Existen presentaciones en cremas, óvulos, comprimidos vaginales y anillos vaginales. De momento ninguna presentación ha demostrado ser más efectiva que otra.

Tabla 3. Opciones de terapia estrogénica local

Compuesto	Presentación	Dosis de mantenimiento
Estríol	Óvulos	0,5 mg (2 x semana)*
	Crema vaginal	0,5 g/día (1 mg/g) (2 x semana)*
	Gel vaginal	1 g (50 mcg/g) (2 x semana)*
Promestrieno	Crema vaginal	1 g/día (10 mg/g)
17β-Estradiol	Comprimidos vaginales	10 mcg (2 x semana)*
	Anillo vaginal	7,5 mcg/día (durante 90 días)

* Comienzan con aplicación diaria las 2-3 primeras semanas para pasar después a dosis de mantenimiento.

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

La seguridad de uso de estrógenos locales a bajas dosis está ampliamente demostrada, no precisándose el uso de progestágenos para protección endometrial. Tampoco se ha objetivado incremento en los eventos tromboembólicos. Se recomienda que la duración del tratamiento sea tanta como sea necesario; es decir, se recomienda mantener el tratamiento mientras persistan los síntomas. En pacientes oncológicas con tumores hormono-dependientes se puede valorar el uso de estrógenos locales para el SGM, siempre en consenso con el oncólogo y la paciente.

- **Tratamientos con estrógenos sistémicos:** los tratamientos con estrógenos sistémicos han demostrado ser capaces de mejorar todos los parámetros asociados al SGM. La terapia hormonal de la menopausia (THM) es capaz de mejorar el SGM y el síndrome climatérico de manera global.
- **Ospemifeno:** es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM). Se trata de un agente sintético no esteroideo con acción agonista y antagonista sobre los receptores de estrógenos (ER) en función del tejido donde actúa. A nivel vaginal se comporta como un agonista potente. A nivel endometrial y mamario presenta un perfil de seguridad favorable. Ha demostrado mejorar la sintomatología asociada al SGM (sequedad, dispareunia y prurito), los signos asociados (friabilidad, petequias y palidez en la mucosa vulvovaginal), el pH vaginal y la proporción de células superficiales respecto a las parabasales. Está indicado en casos de dispareunia intensa o cuando la paciente no desea, no puede o tiene contraindicada la terapia estrogénica vaginal. No está contraindicado su uso en pacientes con antecedente de cáncer de mama, una vez finalizado el tratamiento adyuvante, incluida la hormonoterapia.
- **Dehidroepiandrosterona vaginal:** la administración de dehidroepiandrosterona (DHEA) intravaginal diaria (0,50 %; 6,5 mg) o prasterona ha demostrado disminuir las células parabasales, aumentar las células superficiales, disminuir el pH vaginal y mejorar la dispareunia como síntoma más relevante.

Tratamientos no farmacológicos

- **Láser:** destaca por ser una técnica no invasiva, con escasos efectos secundarios y resultados rápidos. Actualmente existen varios tipos

de láser: el láser fraccionado de CO₂ y el láser de erbio. Ambas tecnologías han sido usadas en el tratamiento del SGM y la hiperlaxitud vaginal, con o sin incontinencia urinaria, con éxito. La acción del láser en el tratamiento del SGM se basa en la estimulación de la neocolagénesis por efecto térmico. A nivel histológico se aprecia un aumento del número de células y glucógeno celular, existiendo como consecuencia una recuperación del trofismo vaginal. En la clínica, el efecto del láser se expresa como un aumento de la firmeza y elasticidad vaginal. La evidencia disponible para el tratamiento con láser es aún de calidad baja, si bien todos los estudios disponibles muestran una mejora en la sintomatología asociada a la sequedad vaginal, así como en la dispareunia. Dentro de las posibles indicaciones del tratamiento con láser para el SGM destacan las pacientes supervivientes de cáncer de mama.

- **Radiofrecuencia:** la radiofrecuencia es un tratamiento para la laxitud vulvovaginal asociada o no a incontinencia urinaria. El mecanismo de acción se basa en cambios histológicos a consecuencia de la elevación térmica causada por la radiofrecuencia. La elevación de la temperatura produce cambios en la estructura del colágeno y la elastina, y como consecuencia se estimula la neocolagénesis y la neoelastogénesis. La evidencia disponible con la radiofrecuencia aún es escasa.

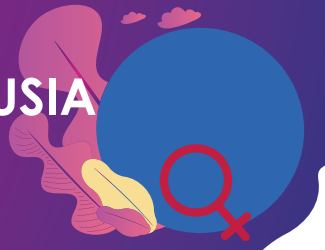
PUNTOS CLAVE

- El SGM es muy frecuente y debe ser diagnosticado y tratado, ya que interfiere en la calidad de vida de las mujeres.
- El tratamiento de elección para el SGM son los estrógenos locales.
- Hay opciones alternativas para el tratamiento del SGM en las mujeres que tengan contraindicado o no deseen realizar el tratamiento hormonal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas*. 1995 Dec; 22 Suppl:S1-S5.
- Bondi C, Ferrero S, Scala C, Tafi E1, Racca A, Venturini PL, Leone Roberti Maggiore U. Pharmacokinetics,

- pharmacodynamics and clinical efficacy of ospemifene for the treatment of dyspareunia and genitourinary syndrome of menopause. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2016 Oct; 12(10):1233-46.
- Farrel Am E. Genitourinary syndrome of menopause. *Aust Fam Physician*. 2017; 46(7):481-484.
 - Kim HK, et al. The Recent Review of the Genitourinary Syndrome of Menopause. *J Menopausal Med*. 2015 Aug;21(2):65-71.
 - Krychman M, Rowan CG, Allan BB, DeRogatis L, Durbin S, Yacoubian A, Wilkerson D. Effect of Single-Treatment, Surface-Cooled Radiofrequency Therapy on Vaginal Laxity and Female Sexual Function: The VIVEVE I Randomized Controlled Trial. *J Sex Med*. 2017 Feb;14(2):215-25.
 - Labrie F, Archer DF, Martel C, Vaillancourt M, Montesino M. Combined data of intravaginal prasterone against vulvovaginal atrophy of menopause. *Menopause*. 2017 Nov;24(11):1246-56.
 - Lalji S, Lozanova P. Evaluation of the safety and efficacy of a monopolar nonablative radiofrequency device for the improvement of vulvo-vaginal laxity and urinary incontinence. *J Cosmet Dermatol*. 2017 May 29.
 - Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Sys Rev* 2016;8: CD001500.
 - Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause*. 2008 Jul-Aug; 15(4 Pt 1):661-6.
 - Manubens, et al. Menoguía Salud Vaginal. *Menoguías de la AEEM*. 2014.
 - Maseroli E, Fanni E, Cipriani S, Scavello I, Pampaloni F, Battaglia C, et al. Cardiometabolic Risk and Female Sexuality: Focus on Clitoral Vascular Resistance. *J Sex Med*. 2016 Nov;13(11):1651-61.
 - NAMS. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017 Jul;24(7):728-53.
 - Nappi RE, Biglia N, Cagnacci A, Di Carlo C, Luisi S, Paoletti AM. Diagnosis and management of symptoms associated with vulvovaginal atrophy: expert opinion on behalf of the Italian VVA study group. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Aug;32(8):602-6.
 - Palacios S, et al. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*. 2015 Nov;82(3):308-13.
 - Palacios S, Mejía A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2015;18 Suppl 1:23-9.
 - Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas ME, Salvatore S, Athanasiou S. Laser therapy for the genitourinary syndrome of menopause. A systematic review and meta-analysis. *Maturitas*. 2017 Sep;103:78-88.
 - Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Maturitas*. 2014 Nov;79(3):349-54.
 - Quan T, Wang F, Shao Y, Rittié L, Xia W, Orringer JS, Voorhees JJ, Fisher GJ. Enhancing structural support of the dermal microenvironment activates fibroblasts, endothelial cells, and keratinocytes in aged human skin in vivo. *J Invest Dermatol*. 2013 Mar;133(3):658-67.
 - Saccomani S, Lui-Filho JF, Juliato CR, Gabiatti JR, Pedro AO, Costa-Paiva L. Does obesity increase the risk of hot flashes among midlife women?: a population-based study. *Menopause*. 2017 Sep;24(9):1065-70.
 - Saraf S, Sahu S, Kaur CD, Saraf S. Comparative measurement of hydration effects of herbal moisturizers. *Pharmacognosy Res*. 2010 May;2(3):146-51.
 - Tawfik H, Kline J, Jacobson J, Tehranifar P, Protacio A, Flom JD, Cirillo P, Cohn BA, Terry MB. Life course exposure to smoke and early menopause and menopausal transition. *Menopause*. 2015 Oct;22(10):1076-83.
 - Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, Marotta F, Calligaro A. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci*. 2015 Jan;30(1):429-36.



SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA. TRATAMIENTO ORAL

Pablo Romero Duarte, María de los Ángeles Leal García

PALABRAS CLAVE

Salud vaginal, probióticos, vía oral, tratamientos no hormonales, ospemifeno.

INTRODUCCIÓN

La vagina presenta unas funciones fisiológicas concretas y limitadas, como permitir la actividad sexual con penetración, el drenaje de secreciones y menstruación o el parto vaginal. La vagina es un elemento importante en la percepción del bienestar y calidad de vida de la mujer a todas las edades. La alteración en su funcionamiento supone la aparición de un conjunto de signos y síntomas que impactan negativamente en varias esferas de la vida.

DEFINICIÓN

Según la *Menoguía de Salud Vaginal* de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM), podemos definir la salud vaginal como el 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.

FLUJO VAGINAL

La lubricación de la vagina procede de las secreciones mucosas de las glándulas cervicales, con aportación de las glándulas de Bartholino y de Skene, así como del trasudado del plasma sanguíneo procedente de los capilares de la lámina

propia a través del epitelio. La mucosa vaginal carece de glándulas.

El flujo vaginal fisiológico puede tener un color blanco, transparente o amarillento, y su cantidad, densidad y demás propiedades varían en función de cada mujer, su estatus hormonal y la fase del ciclo menstrual en la que se encuentre, en el caso de la mujer en edad fértil.

Cuando el flujo es abundante, pruriginoso, maloliente o presenta pus/sangre o asocia fiebre, debe investigarse la posibilidad de una infección genital subyacente.

MICROBIOTA VAGINAL

La microbiota vaginal se compone de un conjunto de microorganismos comensales (bacterias y levaduras) que cohabitan en un delicado equilibrio para contribuir a la salud vaginal.

Generalmente, predominan los lactobacilos (o bacilos de Döderlein), aunque se han descrito al menos 250 especies bacterianas distintas, entre ellas: estreptococos, estafilococos, difteroides, micoplasmas, ureaplasmas, bacteroides, fusobacterias u hongos. Muchas de estas bacterias vaginales tienen origen intestinal o en piel circundante.

Podemos distinguir dos tipos de microbiota o flora vaginal:

- La microbiota autóctona que coloniza la vagina por tiempo prolongado y contribuye en el mantenimiento de las condiciones normales de la vagina. Su principal representante son los lactobacilos.

- La microbiota transitoria que presenta fluctuaciones periódicas en su población dependiendo de las condiciones fisiológicas.

La homeostasis de la microbiota vaginal viene determinada por una serie de factores endógenos (estado hormonal, inmunosupresión, fase del ciclo menstrual) y exógenos (anticonceptivos, actividad sexual, antibioterapia o determinados productos o prácticas de higiene).

SEQUEDAD VAGINAL

Cualquier situación que conlleve una caída en los niveles estrogénicos puede desencadenar a nivel genitourinario una serie de cambios fácilmente reconocibles a la exploración, como un adelgazamiento de la mucosa, pérdida de pliegues y elasticidad y disminución de la secreción vaginal, lo cual condiciona una sintomatología propia, como sequedad, prurito, dispareunia, disuria, etc.

La sequedad vaginal puede aparecer como síntoma único o como parte del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM), término más apropiado para referirse a la comúnmente denominada atrofia vulvovaginal

Aunque generalmente cuando hablamos del síntoma de sequedad vaginal pensamos en el periodo peri o posmenopáusico, no podemos obviar otros periodos de hipoestronismo secundario o transitorio, como la lactancia, el uso de anticonceptivos hormonales o de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH).

Prueba del detrimento en la calidad de vida de las mujeres menopáusicas que experimentan estos síntomas es el estudio REVIVE España, en el que se analizaron los datos de 768 mujeres posmenopáusicas con síntomas de SGM. El síntoma más frecuente fue la sequedad vaginal

(81 %), seguido por la dispareunia (25 %), aunque este síntoma resultó ser el más molesto en el 74 % de las mujeres.

Cabe destacar que los signos no siempre se correlacionan con síntomas, lo cual sugiere que existen otros factores socioculturales que pueden influir en la experiencia subjetiva.

TRATAMIENTOS ORALES DEL SÍNDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA

Ospemifeno

Dentro de los tratamientos orales para el síndrome genitourinario de la menopausia podemos destacar el ospemifeno, con un nivel de evidencia IA. Se trata de un tratamiento no hormonal, al ser un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (SERM). El ospemifeno está aprobado para el tratamiento de los síntomas moderados o graves en mujeres posmenopáusicas que no cumplen los requisitos para recibir estrógenos vaginales. Sobre el endometrio el ospemifeno no tiene efecto estrogénico significativo, por lo que no precisa ser combinado con gestágenos para evitar la hiperplasia endometrial. En la mama posee un efecto que se puede considerar antagonista sobre la carcinogénesis mamaria. En cuanto al hueso y la vagina, en ambos tejidos tiene acción agonista. Los efectos del ospemifeno sobre los distintos órganos y en comparación con otros SERM se muestran en la tabla 1.

El ospemifeno ha demostrado reducir la dispareunia, aumentar la proporción de células superficiales respecto a las parabasales en la mucosa vaginal, disminuir el pH y disminuir la sequedad vaginal frente a placebo. Además, el

Tabla 1. SERM, actividad tejido-específica

	Hueso	Mama	Útero	Vagina
Tamoxifeno	+/-	-	+	N
Raloxifeno	+	-	N	N
Bazedoxifeno	+	-	-	N
Ospemifeno	+	-	N	+
Estrógenos	+	+	+	+

(+) agonista; (-) antagonista; (+/-) efecto agonista en posmenopáusicas y efecto antagonista en premenopáusicas; (N) efecto neutral. Fuente: Cancelo MJ, et al. Papel del ospemifeno en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en la mujer posmenopáusica. Prog Obstet Ginecol. 2016;59(3):141-50.

ospemifeno ha demostrado no aumentar el riesgo de tromboembolismo ni de carcinogénesis en datos ya a 3 años.

Actualmente, ospemifeno es el único tratamiento oral con indicación explícita para el SGM. La vía oral, tal como demostró el estudio REVIVE, es la vía preferida por las usuarias para el tratamiento del SGM.

El principal efecto adverso con el uso de ospemifeno es la aparición de sofocos. La aparición de sofocos durante los ensayos clínicos ocurrió en el 7 % de las mujeres en el grupo con tratamiento frente al 3,6 % en el grupo placebo.

El efecto sobre la salud vaginal se observa como una mejora de la sequedad vaginal, enrojecimiento, Petequias, palidez y friabilidad de la mucosa, que se hace claramente objetivable a las 12 semanas de tratamiento.

Los beneficios del tratamiento con ospemifeno se han podido valorar en pacientes con útero y sin él. Resulta especialmente beneficioso en pacientes que prefieran usar la vía oral, así como entre aquellas que no quieran o no puedan utilizar un producto vaginal.

Probióticos

Ante toda mujer con sintomatología genitourinaria ha de valorarse como posible causa la disbiosis. Dentro de las estrategias preventivas, y como coadyuvante al tratamiento de las disbiosis vulvovaginales, se encuentran los probióticos.

Los probióticos se han definido como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas, confieren un beneficio en la salud del huésped.

En este contexto, los probióticos se componen de grandes cantidades de lactobacilos que recolonizarán la mucosa, favoreciendo así la restitución de las condiciones fisiológicas de la vagina para prevenir las recurrencias y mejorar las tasas de curación.

Los microorganismos del género *Lactobacillus* son los predominantes en la flora vaginal normal. Entre sus principales mecanismos protectores se incluyen:

- La capacidad para inhibir la adherencia y proliferación de los organismos patógenos.

- La producción de compuestos antimicrobianos, como bactericidas (peróxido de hidrógeno), bacteriocinas y ácido láctico.
- La capacidad de coagregación de lactobacilos con los patógenos, bloqueando su adhesión al epitelio.
- Acciones inmunomoduladoras.

Los beneficios del probiótico dependen de su formulación específica (tipo/s de lactobacilos incluidos y dosis), su vía de administración (oral o vaginal) y la duración del tratamiento.

El probiótico ideal debería de cumplir una serie de premisas:

1. Formación por una o varias cepas de lactobacilos, idealmente aislados de la vagina, y con capacidad demostrada de colonización de la misma. Las composiciones multicepa suelen ser más versátiles.
2. Presentar actividad antimicrobiana mediante la producción de ácido láctico, bacteriocinas o peróxido de hidrógeno.
3. Capacidad de coagregación con patógenos.
4. No tener resistencia transmisible a los antibióticos.
5. Evidencia científica en cuanto a su papel preventivo y/o con capacidad de revertir un estado patológico.

Entre los requisitos de un probiótico oral se encuentran, además: la resistencia para superar sucesivas barreras, como la acción del pH ácido gástrico, enzimas digestivas y sales biliares, y la capacidad de colonizar transitoriamente las células epiteliales tanto intestinales como vaginales.

El mecanismo de acción del probiótico vía oral es crear un reservorio a nivel intestinal proporcionando una fuente de recolonización vaginal.

Los probióticos orales requieren dosis, aproximadamente, 10 veces mayores que los probióticos vaginales, y se han de administrar durante periodos de tiempo más largos, si bien suponen una de las alternativas orales para la salud vaginal.

PUNTOS CLAVE

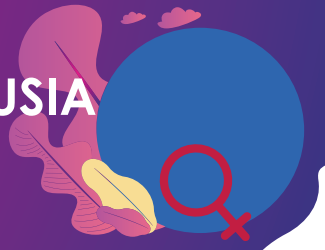
- El ospemifeno es un tratamiento oral no hormonal para el síndrome genitourinario de la

menopausia. Es seguro y presenta beneficios colaterales, ya que presenta actividad agonista sobre la vagina y el hueso, sin afectar a la mama ni al endometrio.

- Siempre hay que tener en cuenta la microbiota vaginal como posible cofactor en la sintomatología genitourinaria.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Álvarez-Calatayud, E Suárez, JM Rodríguez, Pérez-Moreno J. La microbiota en la mujer; aplicaciones clínicas de los probióticos. *Nutr Hosp*. 2015;32(Supl. 1):56-61.
- Arana, Juan Antonio Mieza, et al. "Clinical study of hyaluronic acid gel in dyspareunia caused by vaginal dryness." *Progresos de obstetricia y ginecología: revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia* 61.4. 2018;343-6.
- Barnes, Kylie N, et al. Ospemifene in the treatment of vulvovaginal atrophy. *Annals of Pharmacotherapy* 48.6. 2014;752-7.
- Barrons R, et al. Use of Lactobacillus Probiotics for Bacterial Genitourinary Infections in Women: A Review. *Clin Ther*. 2008 Mar;30(3):453-68.
- Cabero R. Tratado de ginecología y obstetricia. 2.ª ed. 2013.
- Cancelo MJ et al. Papel del ospemifeno en el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en la mujer postmenopausica. *Prog Obstet Ginecol*. 2016;59(3):141-50.
- Diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales. *Guía de Práctica Asistencia S.E.G.O*. 2018.
- de la Fuente J. Monografía atrofia vaginal. 2013.
- Kingsberg, Sheryl A., et al. Vulvar and Vaginal Atrophy in Postmenopausal Women: Findings from the REVIVE (Real Women's Views of Treatment Options for Menopausal Vaginal Changes) Survey. *The journal of sexual medicine* 10.7. 2013;1790-9.
- Li J, McCormick J, Bocking A, Rei G. Importance of vaginal microbes in reproductive health. *Reprod Sci*. 2012;19(3):235-42.
- Menoguía salud vaginal. Asociación española para el estudio de la menopausia (AEEM).
- Palacios S, et al. Síndrome genitourinario de la menopausia: recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Progresos de obstetricia y ginecología: revista oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia* 62.2. 2019;141-8.
- Palacios S, et al. Vulvar and vaginal atrophy as viewed by the Spanish REVIVE participants: symptoms, management and treatment perceptions. *Climacteric*. 2017;20(1):55-61.
- Portman, David J., et al. Ospemifene, a novel selective estrogen receptor modulator for treating dyspareunia associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy. *Menopause* 20.6. 2013;623-30.
- Simon JA, Altomare C, Cort S, Jiang W, Pinkerton JV. Overall Safety of Ospemifene in Postmenopausal Women from Placebo-Controlled Phase 2 and 3 Trials. *J Womens Health*. 2018 Jan;27(1):14-23.



CAMBIOS EN EL PATRÓN DEL SUEÑO, HUMOR, CORPORAL Y PIEL

María de los Ángeles de la Orden Sevillano, Ana Castro Pérez

PALABRAS CLAVE

Labilidad emocional, insomnio, fotoenvejecimiento, síndrome metabólico, resistencia a la insulina.

CAMBIOS EN EL PATRÓN DEL SUEÑO

- **Prevalencia y fisiología:** en la transición menopáusica temprana se estima que hasta un 40 % de las mujeres experimentan dificultad para dormir. Esta cifra aumenta hasta un 46 % en la transición tardía. Los sofocos contribuyen de forma importante a estas alteraciones del sueño, ya que son más frecuentes durante la noche. Sin embargo, hay mujeres con insomnio que no tienen sofocos. La ansiedad y la depresión pueden contribuir también a estas alteraciones, ya que, además, las mujeres con sofocos tienen más tendencia a la depresión. Por otro lado, los trastornos primarios del sueño son comunes en la población menopáusica, con hasta un 53 % de prevalencia de apnea del sueño, síndrome de piernas inquietas o ambos.
- **Valoración y diagnóstico:** hay que realizar una anamnesis completa. En caso de sospechar alguna patología primaria que lo justifique, se debe remitir a la paciente al especialista correspondiente para su valoración.
- **Tratamiento:** el tratamiento de los sofocos puede ayudar con las alteraciones del sueño. En este sentido, cada vez son más los medicamentos o productos farmacéuticos suplementados

con melatonina que, tomados antes de dormir, facilitan el descanso nocturno. En ocasiones será preciso un abordaje multidisciplinar para el tratamiento etiológico del insomnio.

CAMBIOS EN EL HUMOR

- **Prevalencia y fisiología:** el riesgo de presentar síntomas depresivos aumenta de 2 a 4 veces durante la transición menopáusica y el inicio de la misma, afectando a un 24-33 % de mujeres. Los estudios longitudinales demuestran disminuciones modestas en la memoria verbal durante la transición y un probable rebote durante la etapa posmenopáusica. Desde el punto de vista fisiológico, el hipoestrogenismo provoca una disminución de los niveles de triptófano y de la recaptación neuronal de catecolaminas, con un incremento de la actividad de la monoaminoxidasa (MAO) y de la catecol-oxi-metiltransferasa (COMT); la MAO inactiva la norepinefrina, el triptófano y la serotonina. También se produce una disminución de los niveles de tiroxina-hidroxilasa y de dopa-decarboxilasa, lo que predispone a la depresión. Por otro lado, muchos vasos cerebrales son inervados por neuronas noradrenérgicas, las cuales pueden ser activadas por noradrenalina y prostaglandinas, produciendo un vasoespasmo cerebral que desemboca en nerviosismo, ansiedad, irritabilidad y pérdida de memoria.
- **Valoración y diagnóstico:** si sospechamos patología depresiva de base, debe derivarse la paciente para valoración psiquiátrica. El diagnóstico de una depresión en este periodo no es fácil,

ya que varios de los síntomas incluidos en los criterios diagnósticos son comunes en este momento, como la alteración del sueño o la fatiga. Entre las escalas autoaplicadas encontramos la de Zung; entre las heteroaplicadas disponemos de la de Hamilton y Montgomery-Asberg y el cuestionario de depresión de Beck, todas ellas validadas en la población española.

- **Tratamiento:** la terapia hormonal sola o en combinación con un antidepresivo, como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), es eficaz para las mujeres que experimentan esta labilidad durante la transición menopáusica. Existe beneficio cuando se inicia cerca de la transición, en la llamada “ventana crítica”. Es útil también la administración de ISRS en monoterapia, al igual que ciertos antipsicóticos. No existen datos concluyentes sobre los beneficios de las isoflavonas de soja sobre el humor. Por último, parece que la educación grupal en Atención Primaria, para mujeres entre 45-55 años, puede producir cierto alivio de los síntomas, al igual que el *coaching* o entrenamiento en salud, que puede minimizar la perturbación en la salud mental de estas mujeres.

CAMBIOS EN EL PATRÓN CORPORAL

- **Prevalencia y fisiología:** el descenso brusco en los niveles de estrógenos y el aumento de la testosterona biodisponible en la menopausia generan un aumento de la grasa abdominal subcutánea y visceral. El resultado es el cambio en la distribución de la grasa desde un patrón ginecoide hasta un patrón androide, con un incremento en la grasa

corporal total. Estos cambios se producen independientemente de la etnia y de la existencia de obesidad previa. El acúmulo de grasa abdominal es un factor crítico para el desarrollo de resistencia a la insulina, y un factor de riesgo mayor para la progresión a diabetes tipo 2. Además, se asocia una alteración del metabolismo lipídico, aumentando las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminuyendo la ratio colesterol total/lipoproteínas de alta densidad (HDL). Existe una relación entre los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG), la obesidad y la resistencia a la insulina. En la obesidad, los niveles de SHBG se encuentran disminuidos, constituyendo un predictor para el desarrollo de diabetes tipo 2. Además, se asocia a un depósito de grasa en el hígado, que puede contribuir a la insulinoresistencia y al desarrollo de la diabetes. Por otro lado, el aumento de la grasa abdominal genera una disminución de los niveles de adiponectina y adipokina en la grasa, lo que se asocia a la enfermedad cardiovascular, a la resistencia a la insulina y al síndrome metabólico. La obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de incontinencia urinaria, demencia, algunos tipos de cáncer (endometrio, mama y colon), desórdenes musculoesqueléticos, problemas psicosociales y dificultades sexuales, todo lo cual empeora la calidad de vida de la mujer en la menopausia.

- **Valoración y diagnóstico:** para valorar los cambios corporales realizaremos la medición de la circunferencia abdominal, analítica con perfil lipídico y glucémico, y toma de tensión arterial. En la tabla 1 se exponen los criterios diagnósticos del síndrome metabólico. El hallazgo de tres o más es diagnóstico del mismo.

Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

Parámetro	Punto de corte
Circunferencia abdominal	102 cm en varones 88 cm en mujeres
TG plasmáticos	≥ 150 mg/dl (1,7 mmol/l)
Colesterol-HDL	< 40 mg/dl (1,0 mmol/l) en varones < 50 mg/dl (1,3 mmol/l) en mujeres
Presión arterial:	
Sistólica	≥ 130 mmHg
Diastólica	≥ 85 mmHg
Glucemia en ayunas	≥ 100 mg/dl

TG: triglicéridos; HDL: high density lipoproteins.

Tomada de Menoguía de Productos Naturales y Síndrome Metabólico de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM).

- **Tratamiento:** la prevención primaria de la obesidad consiste en conseguir un balance adecuado entre la energía ingerida y la gastada. El tratamiento de la obesidad comprende desde el ejercicio físico regular y una dieta sana hasta el tratamiento médico o quirúrgico, como es la cirugía bariátrica. Existen otros tratamientos complementarios y alternativos, como la acupuntura, el yoga y la fitoterapia, que pueden ayudar a perder peso. En la *Menoguía de Productos Naturales y Síndrome Metabólico* de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM) se detallan las distintas medidas higiénico-dietéticas y productos naturales necesarios para la prevención de las alteraciones características del síndrome metabólico. La terapia hormonal posmenopáusica se asocia a una reducción en la grasa corporal central y a una sensibilización a la insulina. En el estudio Women's Health Initiative (WHI) ambas intervenciones, administrar estrógenos conjugados equinos o estos más medroxiprogesterona, se asociaron a una disminución del riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 comparado con placebo. Dicho efecto no persiste una vez que finaliza la terapia hormonal. A pesar de estos efectos, la terapia hormonal no debe ser prescrita solo con el propósito de mejorar la distribución de la grasa corporal y prevenir la aparición de diabetes tipo 2.

CAMBIOS EN LA PIEL

- **Prevalencia y fisiología:** el envejecimiento cutáneo depende de múltiples factores, incluyendo la edad, la predisposición genética, las influencias hormonales, las enfermedades intercurrentes y las radiaciones ultravioletas e infrarrojas, entre otros. En la piel, durante el climaterio, se suceden una serie de cambios, a veces indistinguibles del proceso fisiológico del envejecimiento. Existen modificaciones en los diferentes estratos y estructuras que la conforman. Las uñas crecen más lentamente, se hacen más frágiles y con facilidad aparecen estrías y surcos en su superficie. El vello, sobre todo el axilar y pubiano, disminuye, pudiendo llegar a menos de la mitad de la densidad previa. La duración del ciclo del folículo piloso se reduce, resultando un pelo cada vez más fino y más corto, que da lugar a cierto grado de alopecia, de forma similar a la que se presenta en

el varón. Por el contrario, en muchas mujeres aparece un aumento del pelo de la zona de la barba y del bigote que les da aspecto masculino. El desequilibrio andrógenos-estrógenos es responsable de estas alteraciones del cabello y del vello. Después de la menopausia, este deterioro de la piel está más relacionado con la deficiencia de estrógenos que con el envejecimiento cronológico. De hecho, durante los primeros años de la menopausia se puede observar una reducción del 30 % en las proteínas estructurales de la piel, el colágeno tipo I y III. En años posteriores, la cantidad total de colágeno se reduce rápidamente y se relaciona directamente con la disminución de los estrógenos.

- **Valoración y diagnóstico:** debemos valorar la piel mediante inspección directa y palpación, evaluando posibles lesiones dérmicas, como heridas o lesiones de rascado, lesiones asociadas al fotoenvejecimiento, sequedad... Muchas veces es la mujer la que nos consulta, ya que es un problema estético que le preocupa y, según el grado, será preciso la derivación a la consulta de Dermatología.

- **Tratamiento:**

- Fotoprotección: debe realizarse desde edades tempranas. Muchas de las características que se atribuyen a la piel envejecida (arrugas profundas, léntigos solares, telangiectasia, aspecto curtido) son en realidad consecuencia del fotoenvejecimiento.

- Evitar jabones y agentes que eliminan la grasa de la piel, aumentando la xerosis y el prurito. El tratamiento tópico óptimo para la xerosis es una combinación de emolientes y humectantes. Los emolientes que contienen humectantes (ácido láctico, glicerina y urea) reducen significativamente la sequedad de la piel.

- Retinoides tópicos (ácido retinóico, tretinoína, isotretinoína): constituyen el *gold standard* para el tratamiento de la piel fotoenvejecida, haciendo que la piel parezca más juvenil, con una reducción en las arrugas al mejorar la elasticidad. Se cree que reducen la actividad de la proteasa de la matriz extracelular y promueven el depósito de constituyentes claves, como el colágeno I y III y fibrillas en la dermis superior subyacente a la unión dermoepidérmica.

- Dehidroepiandrosterona tópica: produce un engrosamiento epidérmico y favorece la formación de sebo, por lo que posee potencial para el tratamiento del envejecimiento de la piel, pero se necesitan estudios adicionales para confirmar estos hallazgos preliminares.
- Terapia estrogénica: el 17 β -estradiol tópico y la terapia hormonal de la menopausia oral aumentan la elasticidad e hidratación de la piel, reduciendo las arrugas y aumentando la síntesis de colágeno. No parece que tengan un papel positivo en la densidad y en la pérdida del cabello ni en la vascularización de la piel. Actualmente existen muchos estudios que avalan la favorable influencia de la terapia hormonal de la menopausia sobre la piel de la mujer pre y posmenopáusica. También hay que señalar que la terapia hormonal puede generar una serie de efectos secundarios en la piel, como el melasma, el oscurecimiento y aumento de tamaño de los nevos melano-cíticos y el aumento de las telangiectasias; de forma anecdótica se han descrito casos de porfiria hepatocutánea tarda y *acantosis nigricans*. También aparecen casos de alergia a los parches, más en relación con los productos adhesivos.
- Fitoestrógenos: el resveratrol, el equol y la genisteína pueden jugar un papel favorable sobre la piel, siendo necesarios más estudios.

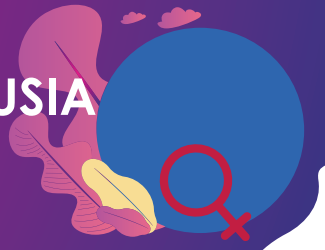
PUNTOS CLAVE

- Tanto la transición menopáusica como la menopausia pueden afectar al sueño, al humor, a los parámetros metabólicos y a la piel de un no despreciable número de mujeres, con importante repercusión sobre su calidad de vida.
- La terapia hormonal puede ser útil en el tratamiento de estos cambios, aunque esta no debe ser su principal indicación.
- En la menopausia existen cambios metabólicos y de la distribución de la grasa que incrementan el riesgo de la mujer de presentar enfermedades cardiovasculares, alteraciones del perfil lipídico y diabetes tipo 2. Es fundamental la recomendación de hábitos saludables para su prevención y/o tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Al-Nuaimia Y, Sherratta M, Griffithsa C. Skin health in older age. *Maturitas*. 2014;79:256-64.
- Almeida P, Marsh K, Murray K, Hickey, Sim M, Ford A, et al. Reducing depression during the menopausal transition with health coaching: Results from the healthy menopausal transition randomised controlled trial. *Maturitas*. 2016 October;92:41-8.
- Aragao L, Ferraz A, Barbosa de Moraes A, Simões R, Rodrigues da Silva G, Goes L. Collagen concentration on the facial skin of postmenopausal women after topical treatment with estradiol and genistein: a randomized double-blind controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2017 Nov;33(11):845-8.
- Casper R. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. *UpToDate*. 2017.
- Chedraui P, Pérez-López F, Morales B and Hidalgo L. Depressive symptoms in climateric women are related to menopausal symptom intensity and partner factors. *Climateric* 2009;12:395-403.
- Freedman R, Roehrs T. Sleep disturbance in menopause. *Menopause*. 2007;14(5):826-9.
- Gordon JL, Rubinow DR. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018 Feb;75(2):149-57.
- Llana P, García-Portilla M, Llana-Suárez D, Armotta B, Pérez-López F. Depressive disorders and the menopause transition. *Maturitas*. 2012;71:120-30.
- Lobo RA. Metabolic Syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*. 2008;60(1):10-8.
- Lobo RA, Davis SR, De Villiers TJ, Gompel A, Henderson VW, Hodis HN, et al. Prevention of diseases after menopause. *Climacteric*. 2014;17(5):540-56.
- Marsh WK, Bromberger JT, Crawford SL, Leung K, Kravitz HM, Randolph JF, et al. Lifelong estradiol exposure and risk of depressive symptoms during the transition to menopause and postmenopause. *Menopause*. 2017 Dec;24(12):1351-9.
- Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. 2017;24(7):728-53.
- Natari RB, Clavarino AM, McGuire TM, Dingle KD, Hollingworth SA. The bidirectional relationship between vasomotor symptoms and depression across the menopausal transition: a systematic review of longitudinal studies. *Menopause*. 2018 Jan;25(1):109-20.

- Navarro MC, Allué J, Alonso MJ, Llana P, Losa F, Cornellana MJ, et al. *Productos Naturales y Síndrome Metabólico*. MenoGuía AEEM. Primera edición: junio 2016. Aureagràfic, s.l. Barcelona 2016. ISBN: 978-84-943222-2-8.
- Nouveau S, Bastien P, Baldo F, de Lacharriere O. Effects of topical DHEA on aging skin: A pilot study. *Maturitas*. 2008;59:174-81.
- Patriarca M, Barbosa de Moraes A, Nader H, Soares J. Hyaluronic acid concentration in postmenopausal facial skin after topical estradiol and genistein treatment: A double-blind, randomized clinical trial of efficacy. *Menopause*. 2013 Mar;20(3):336-41.
- PiCrard G, Henry F, Pikrard-Franchimont C. Comparative effect of short-term topical tretinoin and glycolic acid on mechanical properties of photodamaged facial skin in HRT-treated menopausal women. *Maturitas*. 1996;23:213-7.
- Pinkerton J, Sánchez Aguirre F; Blake J, Cosman F, Hodis H, Hoffstetter S, et al. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society.
- Rindner L, Strömme G, Nordeman L, Hange D, Gunnarsson R, Rembeck G. Reducing menopausal symptoms for women during the menopause transition using group education in a primary health care setting—a randomized controlled trial. *Maturitas*. 2017 April;98:14-9.
- Salazar-Pousada D, Monterrosa-Castro A, Ojeda E, Sánchez SC, Morales-Luna IF, Pérez-López FR, et al. Research Group for the Omega II Women's Health Project. Evaluation of depressive symptoms in mid-aged women: report of a multicenter South American study. *Menopause*. 2017 Nov;24(11):1282-8.
- Soares CN. Depression and Menopause: Current Knowledge and Clinical Recommendations for a Critical Window. *Psychiatr Clin North Am*. 2017 Jun;40(2):239-54.
- Thomas A, Ismail R, Taylor-Swanson L, Cray L, Schnall J, Sullivan E, et al. Review Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: A systematic review. *Maturitas*. 2014;78:263-76.
- Wilkinson H, Hardman M. The role of estrogen in cutaneous ageing and repair. *Maturitas*. 2107;103:60-4.
- Zeleke BM, Bell RJ, Billah B, Davis SR. Vasomotor symptoms are associated with depressive symptoms in community-dwelling older women. *Menopause*. 2017 Dec;24(12):1365-71.



ANTICONCEPCIÓN DURANTE LA PERIMENOPAUSIA

Ana María Fernández Alonso, Marcos Javier Cuerva González

PALABRAS CLAVE

Anticoncepción, perimenopausia.

INTRODUCCIÓN

A partir de los 40 años aparecen procesos complejos que resultan en un periodo de baja fertilidad que se caracteriza por anovulación y mala calidad ovocitaria. A pesar de esto, sigue existiendo la posibilidad de embarazo, por lo que estas mujeres requieren un método anticonceptivo eficaz si lo desean. Hay que enfatizar el uso de los métodos anticonceptivos más eficaces a fin de reducir al máximo los riesgos médicos de los embarazos no deseados entre estas mujeres.

En la tabla 1 se muestran los resultados de la encuesta "Anticoncepción en España SEC 2018" de la Sociedad Española de Anticoncepción, llevada a cabo entre mujeres de 15 y 49 años, mostrando el porcentaje de uso de los diferentes métodos anticonceptivos por grupos de edad.

El 27 % de las mujeres de 40 a 45 años no utilizaban ningún anticonceptivo, llegando al 39,3 % en las mayores de 45 años. El método anticonceptivo más usado en las mujeres de 40 a 45 años es el preservativo, aunque desciende en las mayores de 45 años (16,1 %), donde disminuye el uso de anticoncepción hormonal y la anticoncepción intrauterina alcanza su máxima utilización (13 %). Los métodos irreversibles aumentan progresivamente, según aumenta la edad de la mujer.

A la vista de los resultados y de que el 27 % de las mujeres de 40 a 45 años y el 39,3 % de las mayores

de 45 no utilizaban ningún método anticonceptivo, es preciso hacer un asesoramiento individualizado en este grupo de pacientes, en el que las patologías previas y la sintomatología actual van a condicionar la elección del método anticonceptivo.

ANTICONCEPCIÓN NO HORMONAL

En general, carece de beneficios adicionales en la perimenopausia. No existen prácticamente diferencias significativas en cuanto a su uso en función de la edad, salvo su mayor eficacia por el descenso de la capacidad reproductiva.

Métodos de barrera

En nuestro medio, a pesar de la existencia de métodos de barrera para la mujer (preservativo femenino, diafragma, capuchón, etc.), el único método de barrera utilizado realmente es el preservativo masculino, que constituye el método anticonceptivo más usado en España. Su gran ventaja es la protección frente a infecciones de transmisión sexual. No existen contraindicaciones para su uso, salvo la alergia al látex (para estos pacientes existen alternativas, como los preservativos de vinilo). Sus principales problemas son su índice de Pearl estimado, que varía entre un 2 % en el usuario perfecto y un 18 % para el usuario típico, la posibilidad de alterar la dinámica del encuentro sexual y la posibilidad de agravar ciertas disfunciones sexuales (sobre todo en el varón).

Dispositivos intrauterinos no hormonales

El principal cambio que implica el periodo de transición perimenopáusica en el uso de dispositivos

Tabla 1. Etapas del envejecimiento reproductivo de la mujer

	TOTAL	EDAD						
		15-19 años	20-24 años	25-29 años	30-34 años	35-39 años	40-44 años	45-49 años
Preservativo	29,6 %	46,0 %	40,1 %	31,4 %	31,5 %	28,7 %	26,3 %	16,1 %
Píldora	17,3 %	21,0 %	36,2 %	28,5 %	15,6 %	15,6 %	10,8 %	6,7 %
Minipíldora o píldora de solo gestágenos	0,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,3 %	0,0 %
DIU de cobre	4,3 %	1,0 %	2,1 %	4,2 %	4,8 %	3,2 %	5,7 %	6,4 %
DIU hormonal	4,3 %	0,0 %	2,1 %	1,4 %	4,7 %	4,7 %	6,5 %	6,6 %
Anillo vaginal	2,9 %	0,0 %	3,4 %	8,4 %	5,1 %	2,9 %	0,9 %	1,1 %
Parche (pegado en la piel)	0,7 %	0,0 %	1,0 %	0,9 %	0,4 %	1,0 %	1,1 %	0,3 %
Inyectable (inyecciones trimestrales)	0,2 %	1,2 %	0,5 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,3 %	0,0 %
Implante subcutáneo	1,0 %	0,0 %	1,6 %	1,9 %	3,0 %	0,7 %	0,6 %	0,0 %
Diafragma	0,1 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,3 %	0,0 %
Coitus interruptus (marcha atrás)	1,2 %	0,0 %	1,0 %	1,1 %	1,2 %	1,2 %	1,7 %	1,4 %
Métodos naturales de control y abstinencia periódica	0,2 %	0,0 %	0,0 %	0,0 %	0,4 %	0,3 %	0,0 %	0,3 %
Otro	0,7 %	0,0 %	0,5 %	0,0 %	0,0 %	0,3 %	1,9 %	1,2 %
Ligadura de trompas/método Essure (oclusión tubárica)	5,4 %	0,0 %	1,0 %	0,5 %	2,3 %	7,1 %	9,0 %	11,1 %
Su pareja tiene la vasectomía	4,3 %	0,0 %	0,0 %	1,5 %	1,2 %	4,7 %	7,4 %	9,5 %
Ninguno	27,8 %	30,7 %	10,5 %	19,7 %	29,8 %	29,1 %	27,0 %	39,3 %
NS/NC	0,2 %	0,0 %	0,0 %	0,5 %	0,0 %	0,4 %	0,3 %	0,0 %

DIU: dispositivo intrauterino.

Fuente: Encuesta Nacional 2018 sobre la Anticoncepción en España. Sociedad Española de Contracepción. SEC.

intrauterinos (DIU) de cobre es la no necesidad de retirada o cambio del DIU hasta que deje de ser necesario el uso de anticoncepción. Al ser los problemas por sangrado uterino anormal frecuentes en mujeres de más de 40 años, es muy importante informar a las posibles usuarias acerca de la mayor probabilidad de sangrado intermenstrual, de aumento de duración de la menstruación y dismenorrea con los DIU de cobre. La nuliparidad no es una contraindicación, lo único que se recomienda es elegir modelos de menor tamaño adaptados para estas mujeres. Recordamos que también se puede usar un DIU como anticoncepción de urgencia en un plazo de hasta 5 días. El DIU de cobre presenta un índice de Pearl de 0,6 % para usuaria perfecta y de un 0,8 % para usuaria típica. Existe una alternativa a los DIU de cobre tradicionales, se trata del IUB® (“bola intrauterina”). Es un dispositivo hecho de un alambre de aleación con memoria en cuanto a la forma que adopta al entrar en la cavidad. Sobre este alambre se distribuyen 17 esferas de cobre (la superficie total de cobre es 300 mm²). Como posibles ventajas, destacan el teórico menor riesgo de perforación durante la

inserción y un menor diámetro, que podría asociarse a menor dismenorrea.

Anticoncepción quirúrgica

Las técnicas principales son la ligadura de trompas y la vasectomía, ya que la obstrucción tubárica por histeroscopia ya no está disponible. Al ser considerada irreversible, también se conoce como esterilización (si bien existen diversas técnicas para revertirlas). Actualmente, la esterilización tubárica es el método anticonceptivo más usado a nivel mundial. Se estima una tasa de embarazos del 0,5 % por año con estas técnicas. La ligadura de trompas en cualquiera de sus modalidades o la salpinguectomía presentan como beneficio adicional la reducción del riesgo de cáncer de ovario.

Métodos naturales

Dentro de los métodos conocidos como naturales se encuentran el *coitus interruptus*, la lactancia materna y los métodos relacionados con el ciclo menstrual de la mujer. En general, son de baja eficacia, si bien, al igual que con los demás métodos anticonceptivos, esta se incrementa con el des-

censo de la fertilidad característico de la transición menopáusica. En cuanto al *coitus interruptus*, se estima un índice de Pearl del 22 % en usuaria típica. Para los métodos basados en el estudio del ciclo menstrual, el índice de Pearl se sitúa en el 24 %. Los métodos basados en el estudio del ciclo menstrual de la mujer son el método de control térmico, el método Billings (estudio del moco cervical), el método sintotérmico y el método del calendario (método Ogino).

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL COMBINADA

Tener en cuenta ante pacientes en la perimenopausia y anticoncepción hormonal combinada (AHC):

- La edad no supone una contraindicación.
- Existen patologías que pueden influir en la prescripción (la edad sí influye en una mayor prevalencia de patologías y tratamientos concomitantes).
- Hasta cuándo vamos a recomendar mantener el tratamiento.
- Qué beneficios no anticonceptivos van a aportar.
- Qué preparado, pauta y vía se adaptan mejor al perfil de la paciente.

En lo que respecta a patologías que puedan influir en la prescripción, se recomienda tener en cuenta los criterios de elegibilidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (tabla 2).

Tabla 2. Uso de anticoncepción hormonal oral combinada. Criterios médicos de elegibilidad que se ven afectados por la edad. OMS

	Oral		Parche		Anillo	
EDAD						
< 40 años	1		1		1	
> 40 años	2		2		2	
FUMADORAS						
< 35 años	2		2		2	
> 35 años; < 15 cig./día	3		3		3	
> 35 años; > 15 cig./día	4		4		4	
MIGRAÑA						
	INICIO	CONT.	INICIO	CONT.	INICIO	CONT.
Sin aura < 35 años	2	3	2	3	2	3
Sin aura > 35 años	3	4	3	4	3	4
Con aura	4		4		4	

Categoría 1: no existen restricciones al uso del método anticonceptivo.

Categoría 2: las ventajas de utilizar el método superan a los riesgos teóricos o demostrados.

Categoría 3: los riesgos teóricos o demostrados superan a las ventajas de utilizar el método.

Categoría 4: el método anticonceptivo en cuestión constituye un riesgo inaceptable para la salud.

AHCO: anticoncepción hormonal combinada oral; Cont.: continuación de uso (situación en la que la mujer desarrolla la patología durante el uso de la anticoncepción).

Fuente: World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2015.

Los anticonceptivos en la perimenopausia se usarán hasta que desaparezca el riesgo de embarazo o la paciente lo desee. La edad no es un criterio para la elección del método, sino el estado de salud, los hábitos de vida y las experiencias previas de la paciente con otros métodos. La elección del método se hará de modo similar a otros grupos de edad, salvo pequeños matices:

- De manera general, encontraremos el etinilestradiol, el valerato de estradiol y el estradiol

como estrógenos. Debido a los efectos secundarios atribuidos al metabolismo hepático del etinilestradiol, se recomienda optar por las otras opciones en mujeres mayores de 40 años.

- Elegiremos los gestágenos buscando beneficios específicos (tabla 3). Por ejemplo, en caso de síndrome premenstrual se recomiendan los combinados con drospirenona en régimen de 24 + 4, o, en caso de hiperandrogenismo, los combinados con acetato de clormadiona, drospirenona o dienogest.

Tabla 3. Propiedades de los distintos gestágenos en anticoncepción hormonal combinada oral

Progestágeno	Progestagénico	Antigonadotrópico	Antiestrogénico	Estrogénico	Androgénico	Antiandrogénico	Glucocorticoideo	Antimineralcorticoideo
Progesterona	+	+	+	-	-	±	+	±
Didrogesterona	+	-	+	-	-	±	-	±
Medrogestona	+	+	+	-	-	±	-	-
DERIVADOS 17 ALPHA OH-PROGESTERONA								
Clormadiona	+	+	+	-	-	+	+	-
Ciproterona	+	+	+	-	-	++	+	-
Megestrol	+	+	+	-	±	+	+	-
Medroxiprogesterona	+	+	+	-	±	-	+	-
DERIVADOS 19-NORPROGESTERONA								
Nomegestrol	+	+	+	-	-	±	-	-
Promegestona	+	+	+	-	-	-	-	-
Trimegestona	+	+	+	-	-	±	-	±
DERIVADOS ESPIROLACTONA								
Drospirenona	+	+	+	-	-	+	-	+
DERIVADOS 19-NORTESTOSTERONA								
Noretisterona	+	+	+	+	+	-	-	-
Linestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
Noretinodrel	±	+	±	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimato	+	+	+	-	+	-	-	-
Etonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Gestodeno	+	+	+	-	+	-	+	+
Dienogest	+	+	±	±	-	±	-	-

(+) efectivo; (±) débilmente efectivo; (-) no efectivo.

Fuente: Adaptado de Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008 Sep-Oct;61(1-2):171-80.

- Las vías de administración y los distintos regímenes se realizarán en función del perfil de la usuaria:
 - La píldora es la vía más conocida y con la que las pacientes se encuentran más familiarizadas.
 - El anillo vaginal reduce el porcentaje de olvidos.
 - El parche también reduce el porcentaje de olvidos.
 - La eficacia de las distintas vías de anticoncepción combinada se describe como semejante, con un índice de Pearl del 0,3 % para píldora, parche y anillo en usuarias perfectas y del 9 % en usuarias típicas.

ANTICONCEPCIÓN HORMONAL SOLO CON GESTÁGENOS

Los anticonceptivos con solo gestágenos son una alternativa útil para mujeres que no pueden o no

desean usar anticonceptivos combinados orales. Son una buena opción en el puerperio, fumadoras, trombofilias, antecedentes de accidente cerebrovascular, hipertensión, historia de trombosis venosa profunda, etc. En la perimenopausia son de destacar las indicaciones con asociación a la edad (tabla 4).

Dentro de este tipo de anticonceptivos encontramos: orales, implantes, DIU de levonorgestrel y vía intramuscular:

- Orales:** actualmente tenemos disponibles dos presentaciones de píldora con solo gestágenos: el desogestrel a dosis de 75 mcg diarios y la drospirenona a dosis de 4 mg diarios en régimen de 24 + 4, recientemente comercializada. El desogestrel puede producir cambios en el patrón de sangrado (amenorreas, metrorragias, *spotting* intermenstrual) debido a su acción endometrial. Su índice de Pearl es

Tabla 4. Uso de anticonceptivos de solo gestágenos. Criterios médicos de elegibilidad que se ven afectados por la edad. OMS

	Píldora		Implante		Inyectable		DIU LNG	
EDAD								
18-45 años	1		1		1		2 (< 20 años)	
> 45 años	1		1		2		1 (> 20 años)	
FUMADORAS								
< 35 años	1		1		1		1	
> 35 años; < 15 cig./día	1		1		1		1	
> 35 años; > 15 cig./día	1		1		1		1	
MIGRAÑA								
	INICIO	CONT.	INICIO	CONT.	INICIO	CONT.	INICIO	CONT.
Sin aura < 35 años	1	2	2	2	2	2	2	2
Sin aura > 35 años	1	2	2	2	2	2	2	2
Con aura	2	3	2	3	2	3	2	3

Categoría 1: no existen restricciones al uso del método anticonceptivo.

Categoría 2: las ventajas de utilizar el método superan a los riesgos teóricos o demostrados.

Categoría 3: los riesgos teóricos o demostrados superan a las ventajas de utilizar el método.

Categoría 4: el método anticonceptivo en cuestión constituye un riesgo inaceptable para la salud.

LNG: levonorgestrel; Cont.: continuación de uso (se refiere a la situación en la que la mujer desarrolla la patología durante el uso de la anticoncepción).

Fuente: World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2015.

el mismo que con los anticonceptivos hormonales combinados orales (0,3 % para usuaria perfecta y 9 % para usuaria típica). La drospirenona aporta mejoría en el patrón de sangrado y menor retención de líquidos en comparación con el desogestrel.

- **Implantes:** se trata de una varilla única con 68 mg de etonogestrel, con una duración de 3 años. Su principal causa de abandono es la alteración en el patrón de sangrado. Su índice de Pearl es de 0,05 %, no existiendo diferencia entre usuaria perfecta y típica.
- **DIU de levonorgestrel:** su efecto sobre el endometrio provoca una importante disminución del sangrado, siendo el porcentaje de mujeres que quedan en amenorrea de, aproximadamente, el 20 % para el preparado de 52 mg de levonorgestrel. El porcentaje de amenorrea es menor para los DIU que contienen 19,5 o 13,5 mg de levonorgestrel. Esta reducción en la cantidad de sangrado lo convierten en un método muy usado en la perimenopausia, durante la cual los sangrados uterinos anormales son muy prevalentes. En este caso, si estas mujeres precisan transición a terapia hormonal, solo necesitarán la adición de estrógenos durante los años de validez del DIU. Con fines de solo anticoncepción no será necesario el

cambio del DIU en mujeres cuya inserción fuera después de los 40 años. El índice de Pearl es de 0,2 % tanto para usuaria perfecta como típica.

- **Vía intramuscular:** se trata de viales de 150 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP), administrados cada 12 semanas. El índice de Pearl es de 0,2 % para la usuaria perfecta y de 6 % para la usuaria típica. Se recomienda reevaluación de riesgos y beneficios cada 2 años con este método, habiéndose descrito pérdidas de masa ósea con su uso a largo plazo.

SEGUIMIENTO DE LA ANTICONCEPCIÓN HORMONAL

Para el inicio de la anticoncepción hormonal se recomienda realizar una anamnesis dirigida a la identificación de hechos que contraindiquen o no recomienden la utilización (categorías 3 y 4 de los criterios de elegibilidad de la OMS, actualizados en 2015), especialmente antecedentes personales y familiares de tromboembolismo.

Se hará el seguimiento recomendado en la población general, con las pautas indicadas a esta: consejo antitabaco, toma de tensión arterial, ci-

tología, etc. No se recomiendan analíticas ni exploraciones, salvo una toma anual de la tensión arterial.

Al inicio de la prescripción, entre el 3.º y el 6.º mes habitualmente, es conveniente una visita para valorar el uso del método y reforzarlo, pues en este periodo aparecen los efectos secundarios menores de la anticoncepción hormonal, carentes de relevancia para la salud de la mujer, pero que ocasionan un significativo número de abandonos. Los descansos durante la prescripción no se recomiendan.

El seguimiento de las pacientes tiene como objetivo detectar la aparición de nuevas patologías que supongan una categoría 3 o 4 de elegibilidad de la OMS que obliguen al cambio de método.

En este sentido, la Sociedad Española de Contracepción (SEC) ha hecho las siguientes recomendaciones según el tipo de anticonceptivo (salvo que aparezcan efectos secundarios u otros problemas que requieran cambio de método):

- **Contraceptivos orales combinados:** se recomienda una visita anual de control, además de la visita a los 3 meses de inicio de uso.
- **Píldoras de solo gestágeno:** no es necesaria la revisión anual, pero sí a los 3 meses de inicio.
- **Implante:** no es necesaria la revisión rutinaria. Se recomienda a la mujer que vuelva cuando haya que retirar el implante.

La tabla 5 recoge las recomendaciones para la interrupción de los diferentes métodos en relación con la menopausia.

Tabla 5. Cuándo interrumpir el método anticonceptivo

Método anticonceptivo	< 50 años	> 50 años
No hormonal	Stop anticoncepción tras 2 años de amenorrea	Stop anticoncepción tras 1 año de amenorrea
Hormonal combinado	Puede continuarse hasta los 50 años de edad	Stop AHC a los 50 años y cambiar a método no hormonal o con solo gestágenos, luego seguir los consejos propios de su caso
Acetato de medroxiprogesterona	Puede continuarse hasta los 50 años de edad	Stop AMPD a los 50 años y elegir entre las siguientes opciones: Cambiar a un método no hormonal y stop tras 2 años de amenorrea O Cambiar a POP, implante o DIU LNG y seguir los consejos propios de su caso
DIU de levonorgestrel Píldora de solo gestágenos Implante de gestágenos	Puede continuarse hasta los 50 años o más	Continuar método. Si amenorrea, evaluar los niveles de FSH y stop método tras 1 año si FSH sérica es ≥ 30 IU/l en dos ocasiones con un intervalo de 6 semanas O Stop a los 55 años cuando la pérdida natural de la fertilidad puede ser asumida por la mayoría de las mujeres. Si no amenorrea, considerar investigar cualquier sangrado anómalo o cambios en el patrón de sangrado, y continuar contracepción después de los 55 años hasta amenorrea de 1 año

AHC: anticoncepción hormonal combinada; AMPD: acetato de medroxiprogesterona depot;

POP: píldora de solo progestógeno; DIU LNG: dispositivo intrauterino de levonorgestrel; FSH: hormona foliculoestimulante.

Fuente: Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare . Contraception for Women Aged Over 40 Years – Clinical Effectiveness Unit, August 2017.

RIESGOS Y BENEFICIOS DE LA ANTICONCEPCIÓN DURANTE LA PERIMENOPAUSIA

Tabla 6. Beneficios y riesgos de la anticoncepción hormonal combinada, métodos con solo gestágenos y dispositivo intrauterino

	Beneficios	Riesgos
AHC	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora dismenorrea, cantidad de sangrado y ciclos irregulares • Efecto protector frente al cáncer de ovario (prevención de 30.000 casos/año) que persiste tras 30 años de cese de uso • Reducción de riesgo de cáncer de endometrio del 40 %, que persiste tras 15 años de cese de uso • Reducción de riesgo de cáncer colorrectal en un 20 % • Mantenimiento de la densidad mineral ósea con dosis de 20 µg (no con baja dosis). Disminuye las fracturas de cadera 	<ul style="list-style-type: none"> • Tromboembolismo venoso: riesgo de 18/100.000 en mujeres de 40-44 años, especialmente en el primer año de uso. Uso hasta los 50 años si no existen contraindicaciones • Infarto de miocardio: riesgo no aumentado sin factores de riesgo. Parece menor en píldora con 20 µg de estrógenos y con gestágenos de 3.ª generación • Accidente cerebrovascular: riesgo incrementado x 2 en usuarias de 35 años, incrementado además en fumadoras e hipertensas • Cáncer de mama: RR de 1,24 que desaparece a los 10 años de cese de uso • Cáncer de cérvix: riesgo incrementado con uso mayor de 5 años. Posible cofactor para VPH
GESTÁGENOS	<ul style="list-style-type: none"> • Mejora menorragia. DIU LNG de elección • Mejora parámetros de anemia ferropénica • Anemia drepanocítica: AMP de elección en tratamiento de las crisis • Disminuye número de crisis epilépticas • Disminuye sangrado endometrial en enfermedades de la hemostasia primaria • Mejora dismenorrea y dolor asociado a la endometriosis (especialmente DIU LNG) • Disminuye incidencia de EIP • Disminución número y tamaño de miomas (evidencia moderada con DIU LNG) • Efecto protector frente al cáncer de endometrio • Efecto protector frente al cáncer de ovario 	<ul style="list-style-type: none"> • Cefaleas • Cambios en el peso, especialmente con inyectables. Poco apreciable entre usuarias de píldora e implante y raro en usuarias de DIU LNG • Acné y otros síntomas androgénicos debidos al descenso de SHBG libre • Cambios de humor. Alteraciones psicológicas más frecuentes en las lactantes • Náuseas • Mastodinia • Quistes funcionales de ovario • Alteraciones del patrón de sangrado
DIU	<ul style="list-style-type: none"> • Factor protector frente al cáncer de cérvix a través de respuesta inflamatoria endometrial y cervical. La protección permanece durante 10 años tras el cese • Posible disminución del riesgo de cáncer de endometrio por respuesta inflamatoria estéril 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado, anemia y dolor. Principal causa de abandono. Frecuencia 50 % en 5 años • Gestación intrauterina: más frecuente en primer año. Se recomienda extracción de DIU en gestante si es posible y no precisa métodos invasivos para minimizar complicaciones (aborto, coriamnionitis, parto pretérmino...) • Gestación ectópica: riesgo no incrementado por el método, aunque mayor que con otros, pero menor que sin método. Tasa 0-5/10.000 mujeres-año • EIP: riesgo relacionado con la inserción y 6 veces mayor durante los primeros 20 días. Posteriormente, similar a las no usuarias. Relacionado con ITS cervicales. Riesgo absoluto bajo (0-2 % sin ITS; 0-5 % con ITS)

RR: riesgo relativo; VPH: virus del papiloma humano; DIU LNG: dispositivo intrauterino de levonorgestrel;

AMP: acetato de medroxiprogesterona; EIP: enfermedad inflamatoria pélvica; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; ITS: infecciones de transmisión sexual.

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

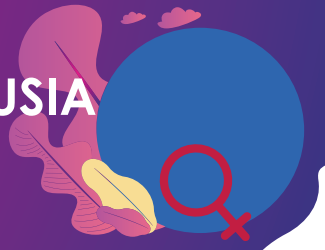
PUNTOS CLAVE

- Aunque el riesgo de gestaciones disminuye con la edad, es preciso realizar consejo contraceptivo en mujeres mayores de 40 años para minimizar los posibles riesgos de una gestación no planificada.
- Disponemos de diferentes métodos anticonceptivos: no hormonales, hormonales combinados y hormonales de solo gestágenos.
- La elección del método se realizará de forma consensuada con la paciente valorando preferencias, estilo de vida, riesgos y beneficios.
- Durante la perimenopausia podemos obtener beneficios añadidos de los métodos hormonales, como la regulación de los ciclos menstruales, la mejora de los parámetros de anemia, la reducción del riesgo de algunos tipos de cáncer y el mantenimiento de la masa ósea.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- A Long-acting Reversible Contraception: Implants and Intrauterine Devices. Practice Bulletin NO 121. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics Gynecol.* 2011;118:184-96.
- Baram I, Weinstein A, Trussell J. The IUD, a newly invented IUD: a brief report. *Contraception.* 2014 Feb;89(2):139-41.
- Beining RM, Dennis LK, Smith EM, Dokras A. Meta-Analysis of Intrauterine Device Use and Risk of Endometrial Cancer. *Ann Epidemiol.* 2008;18:492-9.
- Brahmi D, Steenland MW, Renner RM, Gaffield ME, Curtis KM. Pregnancy outcomes with an IUD in situ: A systematic review. *Contraception.* 2012 Feb;85(2):131-9.
- Castellsagué X, Díaz M, Vaccarella S, de Sanjosé S, Muñoz N, Herrero R, et al. Intrauterine device use, cervical infection with human papillomavirus, and risk of cervical cancer: a pooled analysis of 26 epidemiological studies. *Lancet Oncol.* 2011 Oct;12(11):1023-31.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53297 women with breast cancer and 100239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet.* 1996;347:1713-27.
- Combination oral contraceptive use and the risk of endometrial cancer *The Cancer and Steroid Study of the Centers for Disease Control.* *JAMA.* 1987;257(6):796-800.
- Curtis KM, Marchbanks PA, Peterson HB. Neoplasia with use of intrauterine devices. *Contraception.* 2007;75:60-9.
- ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and Cardiovascular health in women. *Hum Reprod Update* 2006;12(5):483-97.
- Etminan M, Takkouche B, Isorna FC, Samii A. Risk of stroke in people with migraine. *BMJ.* 2005;330(7482):63.
- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. Contraception for Women Aged Over 40 Years – Clinical Effectiveness Unit, August 2017 (August 2017, modified on September 2019). Available on <https://www.fsrh.org/news/updated-clinical-guideline-published-contraception-for-women>.
- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Contraception for women aged over 40 years, 2010.
- Gambacciani M, Cappagli B, Lazzarini V, Ciapponi M, Fruzzetti F, Genazzini AR. Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: effects of different low dose OCP on BMD. *Maturitas.* 2006;54(2):176-80.
- Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral contraceptive use and risk of breast, cervical, colorectal, and endometrial cancers: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22:1931-43.
- Gill RS, Mok D, Hudson M, Shi X, Birch DW, Karmali. Laparoscopic removal of an intra-abdominal intrauterine device: case and systematic review. *Contraception.* 2012 Jan;85(1):15-8.
- González Navarro JV, Bailón P, Correa M, de la Viuda E, Doval JL, Lete I, Lobo P, Mendoza N, Sánchez Borrego R. Anticoncepción en mujeres mayores de 40 años. *MenoGuía AEEM.* Primera edición: Junio 2016. Barcelona: Aureagràfic, SL; 2016.
- Haimovich, S. Profile of long-acting reversible contraception users in Europe. *The European Journal of Contraception and Reproductive Health CareMonth.* 2009;14(0):1-9.
- Hubacher D, Grimes DA. Noncontraceptive Health Benefits of Intrauterine Devices: A systematic Review. *Obstetrical and Gynecological Survey.* 2002;57(2):120-8.
- Lindqvist PG, Epstein E, Olsson H. The relationship between lifestyle factors and VTE among women: a report from the MISS study. *Br J Haematol.* 2009;144(2):234-40.

- Mansour D. The benefits and risks of using a levonorgestrel-releasing intrauterine system for contraception. *Contraception*. 2012;85:224-34.
- Mendoza N, Sánchez-Borrego R. Classical and newly recognised non-contraceptive benefits of combined hormonal contraceptive use in women over 40. *Maturitas*. 2014 May;78(1):45-50.
- Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Cancelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortés J, et al.; Spanish Menopause Society, EMAS. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of perimenopause. *Maturitas*. 2013 Mar;74(3):283-90.
- Mendoza N, Soto E, Sánchez-Borrego R. Do women aged over 40 need different counseling on combined hormonal contraception? *Maturitas*. 2016 May;87:79-83.
- Modesto Rey Novoa D. Beneficios no anticonceptivos en anticoncepción. *Protocolo SEGO/SEC*. 2013.
- Mohllajee AP, Curtis KM, Peterson HB. Does insertion and use of an intrauterine device increase the risk of pelvic inflammatory disease among women with sexually transmitted infection? A systematic review. *Elsevier. Contraception*. 2006;73:145-53.
- Moreno V, Bosch FX, Muñoz N. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet*. 2002;359(9132):1085-92.
- Moschos E, Twickler DM. Intrauterine devices in early pregnancy: findings on ultrasound and clinical outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;204(5):427.e1-6.
- Nash E. Progestogen-only contraception. *Innovait*. 2008;1(7):508-19.
- Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, Huber J, Pasqualini JR, Schweppe KW, Thijssen JH. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas*. 2008 Sep-Oct;61(1-2):171-80.
- Sociedad Española de Contracepción. Actualización en el manejo clínico de la anticoncepción Hormonal, intrauterina y de Urgencia. Madrid, SEC Press, 2011. Disponible en: www.sec.es.
- Suwikrom S, Jaisamrarn U. Comparison of the metabolic effects of oral contraceptive and nonhormonal contraceptive use in women over 40 yrs. *Contraception*. 2005;71(3):183-7.
- Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011 May;83(5):397-404.
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division. Trends in Contraceptive Use Worldwide 2015 (ST/ESA/SER.A/349).
- World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2015.



RIESGO CARDIOVASCULAR DURANTE LA PERIMENOPAUSIA Y LA POSMENOPAUSIA

Daniel González García-Cano, Clara Colomé Rakosnik, Isabel Níguez Sevilla

PALABRAS CLAVE

Enfermedad cardiovascular, riesgo cardiovascular y menopausia, terapia hormonal y riesgo cardiovascular.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: DEFINICIONES

Como categoría diagnóstica, la enfermedad cardiovascular (ECV) incluye cuatro áreas principales:

- Enfermedad coronaria, clínicamente manifestada por infarto agudo de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca y muerte coronaria.
- Enfermedades cerebrovasculares, clínicamente manifestadas por accidente cerebrovascular y ataque isquémico transitorio.
- Enfermedad de las arterias periféricas, clínicamente manifestada por claudicación intermitente.
- Aterosclerosis aórtica y aneurisma aórtico torácico o abdominal.

La presencia de enfermedad vascular en uno de estos territorios aumenta significativamente la probabilidad de enfermedad en otras distribuciones vasculares.

EPIDEMIOLOGÍA

La ECV en la mujer constituye la primera causa de morbilidad y mortalidad, representando el 56 % de todas las muertes femeninas en los países de Europa Occidental, una cifra superior a la ocasionada por todos los cánceres combinados.

Después de la menopausia, el declive en las hormonas ováricas induce cambios interrelacionados en las funciones metabólicas y hemodinámicas que conducen a una mayor prevalencia de hipertensión, diabetes, hiperlipidemia y síndrome metabólico, en comparación con el periodo de la premenopausia. La menopausia también está relacionada con cambios desfavorables en el peso corporal y la distribución de la grasa corporal, la sensibilidad a la insulina, el perfil lipídico y el tono simpático, que amplifican el efecto directo de la deficiencia de hormonas ováricas y envejecimiento.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA MUJER

Los factores de riesgo cardiovascular en la mujer se enumeran en la siguiente lista, aunque, por trascendencia en la peri y posmenopausia, algunos de ellos se comentarán con detalle posteriormente:

- Historial personal de ECV.
- Edad superior a 55 años.
- Antecedentes familiares de ECV prematura (pariente menor de 50 años o mujer menor de 60 años).
- Hipertensión.
- Dislipidemia: lipoproteínas de baja densidad (LDL) altas y/o lipoproteínas de alta densidad (HDL) bajas.
- Diabetes mellitus.

- Síndrome metabólico.
- Enfermedad renal crónica.
- Tabaquismo.
- Estado posmenopáusico.
- Estrés psicológico (depresión, trastorno de estrés postraumático, etc.).
- Enfermedades inflamatorias y reumáticas.
- Menopausia natural temprana (≤ 44 años de edad).
- Complicaciones relacionadas con el embarazo (por ejemplo, eclampsia, preeclampsia, hipertensión gestacional, diabetes gestacional, etc.).

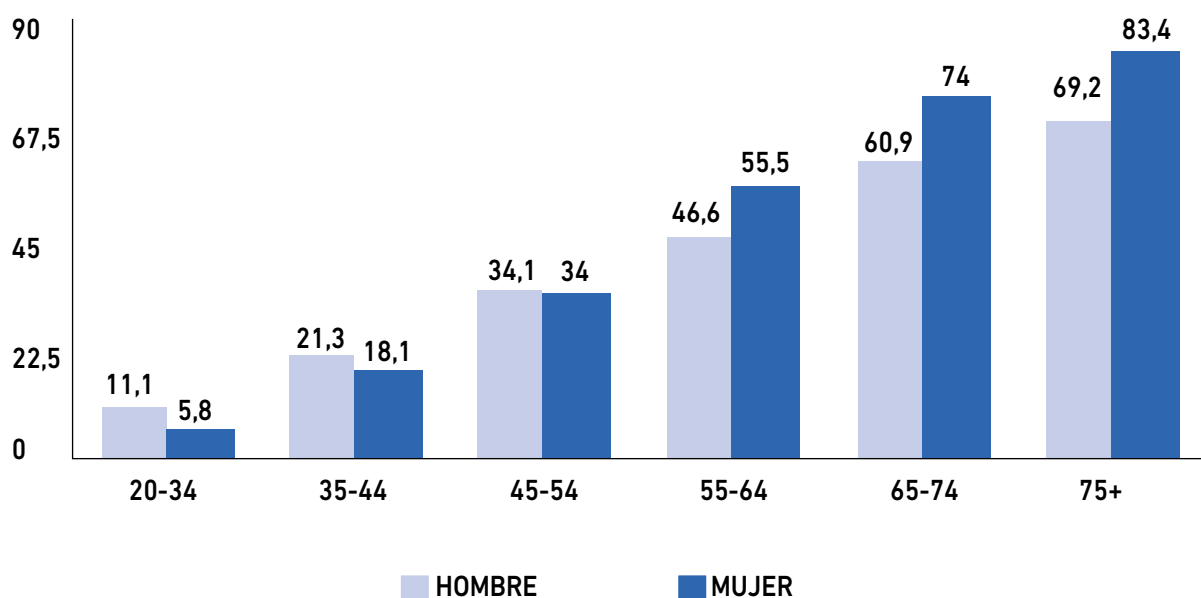
Los triglicéridos elevados, la obesidad y un estilo de vida sedentario, aunque no se consideran factores de riesgo primarios en las directrices

del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP), también están asociados con el riesgo coronario. Estos factores de riesgo cardiovascular son más frecuentes entre las mujeres no caucásicas.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La prevalencia y morbilidad asociada a la hipertensión arterial (HTA) es alta en todo el mundo. Es la afección más común que se observa en Atención Primaria, y sin tratamiento conduce a infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia renal y muerte. La prevalencia de HTA es mayor en varones que en mujeres premenopáusicas, objetivándose una inversión de esta relación al llegar la mujer a la menopausia (gráfico 1).

Gráfico 1. Prevalencia de hipertensión en población estadounidense de acuerdo con edad y género



Datos obtenidos de NHANES 1999-2002.

La disminución o cese de las hormonas ováricas está en relación con la aparición de HTA. Se confirma con la menopausia quirúrgica, que se asocia a un aumento de la tensión arterial y de la resistencia vascular. La caída de los niveles de estrógenos en la menopausia interfiere en mecanismos que contribuyen a la regulación de la tensión arterial, como:

- Aumento del tono simpático.
- Aumento de la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA).
- Aumento de la resistencia insulínica.
- Cambios en el peso y en la composición corporal.

Los estrógenos reducen la resistencia vascular periférica mediante mecanismos que pueden ser directos e indirectos:

- Indirectos:
 - Mejorando el metabolismo lipídico.
 - Mejorando el metabolismo de hidratos de carbono.
 - Regulando la cascada de coagulación y de fibrinólisis.
- Directos. Se pueden dividir en:
 - Efectos no genómicos o rápidos. Modulación de la función endotelial y tono vascular.
 - Efectos genómicos o a largo plazo. Mediados por receptores estrogénicos, mejorando la

función endotelial, a la respuesta de la pared arterial a la lesión y a la aparición de aterosclerosis.

La HTA constituye un factor de riesgo no solo aditivo, sino sinérgico con otros factores, como la resistencia a la insulina o la diabetes, la hiperlipidemia o el hábito tabáquico. El riesgo de morir por enfermedad cardiovascular es mayor en mujeres con diabetes e hipertensión que en varones. Un adecuado control de la tensión arterial reduce los episodios cardiovasculares, tanto en varones como en mujeres, aunque en las mujeres produce una reducción adicional del riesgo.

El tratamiento y la prevención se basan en modificaciones en el estilo de vida e intervenciones farmacológicas (tabla 1):

Tabla 1. Recomendaciones sobre estilo de vida saludable

- Dieta equilibrada e hiposódica
- Disminución del consumo de alcohol: menos de 30 g al día en hombres y de 20 g en mujeres
- Actividad física: ejercicio aeróbico e isotónico, de 3 a 5 veces por semana durante 30-45 minutos diarios
- Pérdida de peso hasta lograr índices de masa corporal < 25 kg/m²

Fuente: *Evaluación y Manejo de los Riesgos Cardiovasculares en Mujeres. Guía Breve para Médicos que Tratan la Menopausia.* ISBN: 978-1-905467-04-4.

OBESIDAD

Las tasas de obesidad en Estados Unidos y Europa están en aumento. La obesidad afecta a, aproximadamente, un tercio de la población, llegando a proporciones de epidemia. La menopausia se asocia a un aumento ponderal y a cambios en la distribución de la grasa corporal desde un patrón ginecoide a uno androide, promovido por la disminución de niveles de estrógenos. Este patrón androide se asocia con un incremento de la resistencia a la insulina, cambios en el perfil lipídico y aumento del tono simpático y de la tensión arterial. La mejoría de la sensibilidad insulínica, al disminuir de peso o de forma inducida por fármacos, se asocia a una disminución de la tensión arterial. En las mujeres posmenopáusicas obesas con síndrome metabólico los niveles de leptina y de resistina están aumentados, y los de adiponectina disminuidos. La leptina se ha relacionado positivamente y la adiponectina negativamente con marcadores de resistencia a la insulina.

DISLIPIDEMIA

Tanto la edad como la menopausia son las principales causas de elevación de lípidos en mujeres, aumentando el riesgo de ECV respecto a las mujeres premenopáusicas. El factor de riesgo más importante para el desarrollo de aterosclerosis es la dislipidemia, principalmente el colesterol LDL elevado.

En la mujer posmenopáusica hay aumento de los niveles de LDL y de colesterol total, con disminución de HDL. Este aumento también aparece en mujeres premenopáusicas que han sido sometidas a una ooforectomía bilateral, demostrando la relación causa-efecto de la deprivación estrogénica. El estradiol, por tanto, tiene efectos beneficiosos en la prevención de placas de aterosclerosis. Por otro lado, se ha observado un incremento de la actividad lipoproteín lipasa en la menopausia, lo que permite la elevación de ácidos grasos libres localmente, acumulándose a nivel de la grasa abdominal.

Efectos de la terapia hormonal sobre el perfil lipídico

La terapia hormonal de la menopausia (THM) mejora el perfil lipídico, salvo por un pequeño aumento de triglicéridos (TG), exceptuando la tibolona, que no lo aumenta. Está influenciado por la dosis, la vía de administración y el tipo de gestágeno asociado. Los niveles de HDL aumentan tanto con estrógenos vía oral como transdérmicos. La vía transdérmica es menos potente en

el aumento de HDL y en la disminución de LDL, pero no produce aumento de TG. La lipoproteína A es una lipoproteína de baja densidad que presenta una estructura semejante al plasminógeno y cuyos niveles aumentan en la posmenopausia. Esta semejanza molecular produce un estado protrombótico por interferencia en la fibrinólisis y que tiene también influencias proaterogénicas. La incorporación de un gestágeno en la THM conduce a cambios a nivel lipídico (tabla 2).

Tabla 2. Efectos de la THM sobre el metabolismo lipídico

	Estrógeno	Gestágeno
LDL	↓	*
HDL	↑	↓
VLDL	↑	↓
Triglicéridos	↑	↓
Lipoproteína A	↓ (solamente vía oral)	↓

*Los efectos en LDL dependen del grado de androgenicidad del gestágeno.
Fuente: Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: one view of the elephant. Menopause. 2005;12(4):357-8.

Los derivados de la 19-nortestosterona son los que más revierten las modificaciones beneficiosas en lípidos y lipoproteínas de los estrógenos. La progesterona micronizada es la que menos disminuye la acción de los estrógenos y los nuevos gestágenos son los que ofrecen mejor perfil lipídico, como la drospirenona, que no disminuye los efectos beneficiosos de los estrógenos.

que en los hombres. El exceso de riesgo se debe, al menos en parte, a que la diabetes se acompaña más comúnmente de otros factores de riesgo cardiovascular en las mujeres. Además, parece haber un aumento gradual en el riesgo cardiovascular, con grados crecientes de intolerancia a la glucosa por debajo de la definición de diabetes, así como con niveles crecientes de hemoglobina glicosilada.

DIABETES MELLITUS

La diabetes mellitus es un predictor importante del riesgo y pronóstico de ECV en mujeres y hombres. El aumento del riesgo de ECV en los pacientes con diabetes es mayor en las mujeres

SÍNDROME METABÓLICO

Es un conjunto de factores de riesgos que, asociados entre sí, aumentan la morbimortalidad cardiovascular. Los factores de riesgo clásicos del síndrome metabólico (SM) han sido (tabla 3):

Tabla 3. Factores de riesgo para el síndrome metabólico

Factores de riesgo clásicos	Otros factores
<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad abdominal • Alteración del control de glucemias • Dislipemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinorresistencia • Disfunción endotelial • Tendencia procoagulante e inflamatoria

Fuente: Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. Maturitas. 2008;60:10-8.

El SM ha mostrado una tendencia creciente en la población femenina joven en los últimos años en

relación con el incremento ponderal, con mayor prevalencia de hiperinsulinismo y de síndromes

distróficos ováricos. Asimismo, durante la transición a la menopausia y en el periodo posmenopáusico, los cambios hormonales asociados a los fenómenos de envejecimiento se asocian a un incremento significativo de esta patología.

Los criterios diagnósticos propuestos por "The National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III (ATPIII)" y por la Federación Internacional de Diabetes (IDF), los cuales son los más utilizados en la práctica clínica, se exponen en la tabla 4.

Tabla 4. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

ATP III (≥ 3 características)	IDF (Obesidad centra + 2 de las siguientes características)
Circunferencia abdominal • Hombres > 102 cm • Mujeres > 88 cm	Obesidad central • Hombres > 94 cm • Mujeres > 80 cm
Triglicéridos ≥ 159 mg/dl o tratamiento para hipertrigliceridemia	Trigliceridos ≥ 159 mg/dl o tratamiento para hipertrigliceridemia
HDL • Hombres < 40 mg/dl • Mujeres < 50 mg/dl o tratamiento específico	HDL • Hombres < 40 mg/dl • Mujeres < 50 mg/dl o tratamiento específico
HTA ≥ 135/85 o tratamiento específico	HTA ≥ 135/85 o tratamiento específico
Hiperglucemia ≥ 100 mg/dl o tratamiento específico	Hiperglucemia ≥ 100 mg/dl o tratamiento específico

HDL: lipoproteínas de baja densidad; HTA: hipertensión arterial.

Fuente: Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas*. 2008;60:10-8.

El SM se incrementa durante la transición a la menopausia. Este incrementa cinco veces el riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2 y duplica el riesgo cardiovascular. La posmenopausia constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de SM en la mujer.

Se requieren estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que evalúen las diferentes estrategias de intervención para poder determinar

con certeza el papel que ejerce la THM sobre el riesgo de desarrollar SM y sobre la aparición individual de sus diferentes componentes.

Abordaje terapéutico del síndrome metabólico

El abordaje terapéutico del SM implica el control de los diferentes factores de riesgo que lo componen (tabla 5):

Tabla 5. Corrección de factores de riesgo para el síndrome metabólico

<ul style="list-style-type: none"> • Hábitos de vida saludables • Control de la dislipidemia y de la hipertensión arterial • Corrección de la hiperglicemia 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminución del peso corporal • Manejo de las patologías asociadas • Evaluar el beneficio de la terapia hormonal
--	--

Fuente: Vargas Guzmán J. Síndrome metabólico en la mujer menopáusica. *REVCOG*. 2011;16(2):31-3.

El uso de la THM se ha asociado a una reducción significativa de la resistencia a la insulina, el hiperinsulinismo, el porcentaje de grasa visceral, mejor control del peso, mejoría de la composi-

ción corporal, mejor control de la hipertensión y de la diabetes y disminución del riesgo de desarrollar diabetes *de novo*. Existe evidencia de peso que apoya el concepto de ventana de opor-

tunidad terapéutica en relación al uso de la THM en la mujer posmenopáusica, permitiéndonos brindar a nuestras pacientes un adecuado perfil de seguridad con el inicio de la terapia hormonal cuando esta se inicia durante los primeros años de posmenopausia. Se asocia a múltiples beneficios, no solo en la calidad de vida, sino en la prevención de los diferentes parámetros del SM y en una potencial reducción del riesgo de ECV.

VALORACIÓN CARDIOVASCULAR Y TRATAMIENTO DE LA PACIENTE PERIMENOPÁUSICA

Aunque la causa más frecuente de muerte en pacientes tras la menopausia son las ECV, las mujeres en ese rango de edad se preocupan especialmente del cáncer de mama u otros tipos de cáncer, prestando menos atención a los factores de riesgo cardiovasculares. Es preciso proporcionar información acerca de los mismos, realizar intervenciones preventivas sobre los factores de riesgo modificables, incentivar hábitos de vida saludables y asesorar, si fuera necesario, sobre qué otros profesionales pueden ayudar. Recomendaciones como bajar de peso, abandonar el hábito tabáquico o incluso diferentes tratamientos farmacológicos pueden ser necesarios. Es importante saber que determinados factores de riesgo cardiovascular, como la obesidad o la hipertensión arterial, van a comportarse también como factores de riesgo de enfermedades ginecológicas.

EVIDENCIA CLÍNICA ACTUALIZADA SOBRE TERAPIA HORMONAL Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

No se han probado los efectos beneficiosos de los estrógenos en términos de prevención de ECV. Esto puede ser atribuido al hecho de que los estudios se han realizado con mujeres en la posmenopausia tardía, es decir, fuera de la famosa "ventana de oportunidad". No existen datos que permitan valorar la importancia de distintas variables, como el tipo de terapia hormonal utilizada (simple o combinada), el tipo de estrógeno o gestágeno, así como la relación entre el inicio del

tratamiento respecto a la menopausia y la duración del tratamiento.

PUNTOS CLAVE

- La enfermedad cardiovascular constituye la principal causa de morbimortalidad tras la menopausia.
- El cese de los estrógenos ováricos empeora factores de riesgo cardiovasculares, como la grasa abdominal, la hipertensión, el perfil lipídico o la resistencia a la insulina, todos ellos parte del síndrome metabólico.
- Es fundamental la recomendación de hábitos de vida saludables para la corrección de factores de riesgo cardiovasculares.
- La terapia hormonal, aunque mejora diferentes parámetros del síndrome metabólico y factores de riesgo cardiovasculares, no ha demostrado efectos beneficiosos en la prevención de la enfermedad cardiovascular, aunque existen datos prometedores cuando su administración se realiza en los primeros años tras la menopausia ("ventana de oportunidad").

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Acton S, Rigotti A, Landschule T e cols. Identification of scavenger receptor SR-BI as a high-density lipoprotein receptor. *Science*. 1996;271:518-20.
- Balkau B, Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, Borch-Johnsen K, Pyörälä K; DECODE Study Group; European Diabetes Epidemiology Group. Prediction of the risk of cardiovascular mortality using a score that includes glucose as a risk factor. The DECODE Study. *Diabetologia*. 2004 Dec;47(12):2118-28.
- Blake GJ, Pradhan AD, Manson JE, Williams GR, Buring J, Ridker PM, et al. Hemoglobin A1c level and future cardiovascular events among women. *Arch Intern Med*. 2004;164:757.
- Cerdas Pérez S. Tema 4. Síndrome metabólico. Módulo V. Riesgo cardiovascular en el climaterio. Máster Universitario en Climaterio y Menopausia.
- Cho GJ, Lee JH, Park HT, Shin JH, Hong SC, Kim T, et al. Postmenopausal status according to years since menopause as an independent risk factor for the metabolic syndrome. *Menopause*. 2008;15:524-9.
- Chu MC, Cospers P, Orio F, Carmina E, Lobo RA. Insulin resistance in postmenopausal women with metabolic syndrome and the measurements

- of adiponectin, leptin, resistin, and ghrelin. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Jan;194(1):100-4.
- Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA.* 2010;303:2043-50.
 - ESHRE Capri Workshop Group. Hormones and cardio-vascular health in women. *Hum Reprod Update.* 2006;12:483-97.
 - Evaluación y Manejo de los Riesgos Cardiovasculares en Mujeres. Guía Breve para Médicos que Tratan la Menopausia. ISBN: 978-1-905467-04-4.
 - Fernandes CE, Pompei LM, Machado RB, Ferreira JA, Melo NR, Peixoto S. Effects of estradiol and norethisterone on lipids, insulin resistance and carotid flow. *Maturitas.* 2008; 59:249-58.
 - Ferrannini E, Natali A, Capaldo B, Lehtovirta M, Jacob S, Yki-Järvinen H. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and blood pressure: role of age and obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Hypertension.* 1997;30(5):1144-9.
 - Glomset J. The plasma lecithin: cholesterol acyltransferase reaction. *J Lipid Res.* 1968;9:155-67.
 - Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002;288:49-57.
 - Graff-Iversen S, Thelle DS, Hammar N. Serum lipids, blood pressure and body weight around the age of the menopause. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2008;15(1):83-8.
 - Hu G, Jousilahti P, Qiao Q, Peltonen M, Katoh S, Tuomilehto J. The gender-specific impact of diabetes and myocardial infarction at baseline and during follow-up on mortality from all causes and coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1413-8.
 - James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311:507-20.
 - Knopp RH. Risk factors for coronary artery disease in women. *Am J Cardiol.* 2002;89:28E-34E.
 - Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas.* 2008;60:10-8.
 - Lorenzo C, Williams K, Haffner SM. The National Cholesterol Education Program- Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:8-13.
 - Main C, Knight B, Moxham T, Gabriel Sánchez R, Sánchez Gómez LM, Roqué Figuls M, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Apr 30;(4):CD002229.
 - Mcnamara Jr, Shah Pk, Nakajima K, Cupples La, Wilson Pw, Ordovas Jm, et al. Remnant-like particle (RLP) cholesterol is an independent cardiovascular risk factor in women: results from the Framingham Heart Study. *Atherosclerosis.* 2001;154:229-36.
 - McTiernan A, Wu L, Chen C, Chlebowski R, Mossavar-Rahmani Y, Modugno F, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring).* 2006;14:1662-77.
 - Mendelsohn ME. Genomic and nongenomic effects of estrogen in the vasculature. *Am J Cardiol.* 2002;90(1A):3F-6F.
 - Mercurio G, Zoncu S, Saiu F, Mascia M, Melis GB, Rosano GM. Menopause induced by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis. *Maturitas.* 2004 Feb 20;47(2):131-8.
 - Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, Bezanson JL, Dolor RJ, Lloyd-Jones DM, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women--2011 update: a guideline from the American heart association. *Circulation.* 2011 Mar 22;123(11):1243-62.
 - Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol.* 2006 May 2;47(9):1741-53.
 - Rahmouni K, Correia MLG, Haynes WG, Mark AL. Mark Obesity-Associated Hypertension: New Insights Into Mechanisms Hypertension. 2005;45(1):9-14.
 - Rosano GMC, Vitale C, Fini M. Aspectos cardiovasculares de la terapia de reemplazo hormonal en la menopausia. *Revista del Climaterio.* 2010;13(74):85-92.
 - Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes.* 1992;41:202-8.

- Speroff L. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: one view of the elephant. *Menopause*. 2005;12(4):357-8.
- Sumner JA, Kubzansky LD, Elkind MS, Roberts AL, Agnew-Blais J, Chen Q, et al. Trauma Exposure and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms Predict Onset of Cardiovascular Events in Women. *Circulation*. 2015;132:251-9.
- Vargas Guzmán J. Síndrome metabólico en la mujer menopáusica. *REVCOG*. 2011;16(2):31-3.
- Wakatsuki A, Ikenoue N, Sagara Y. Estrogen-induced small low-density lipoprotein particles in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1998;91:234-40.
- WHO. European Ministerial Conference on Counteracting Obesity. 2007.
- Zegura B, Guzic-Salobir B, Sebestjen M, Keber I. The effect of various menopausal hormone therapies on markers of inflammation, coagulation, fibrinolysis, lipids, and lipoproteins in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2006 Jul-Aug;13(4):643-50.
- Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1788-94.



RIESGO ONCOLÓGICO DURANTE LA PERIMENOPAUSIA Y LA POSMENOPAUSIA

Eva María Iglesias Bravo, María de los Ángeles de la Orden Sevillano, Laura Nieto Pascual

PALABRAS CLAVE

Riesgo oncológico, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de endometrio, cáncer de colon, prevención primaria, prevención secundaria, programas de cribado.

INTRODUCCIÓN

Actualmente, se estima que una de cada cuatro mujeres va a diagnosticarse de cáncer a lo largo de su vida antes de los 70 años. Por otro lado, aunque la mortalidad global ha disminuido, el cáncer constituye la segunda causa de mortalidad en los países desarrollados tras las enfermedades cardiovasculares, especialmente en el

grupo de edad que nos ocupa. Según un informe emitido por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en el año 2020, en nuestro país, se registró una incidencia global en las mujeres de 117.196 casos, siendo los tumores más frecuentes los de mama, colon y endometrio, seguidos por pulmón y ovario.

En general, la patología oncológica se origina por una serie de factores. Algunos no son modificables, pero en su gran mayoría (77 %) sí lo son, por lo que la prevención primaria a través de la corrección de estos factores de riesgo adquiere una importancia fundamental para disminuir su incidencia (tabla 1). Deberíamos insistir a nuestras pacientes sobre las recomendaciones del código europeo contra el cáncer.

Tabla 1. Factores de riesgo de cáncer (modificables y no modificables)

Factores no modificables o endógenos	Factores modificables o exógenos
<ul style="list-style-type: none">• Edad (incidencia aumenta con edad)• Sexo (> en masculino)• Herencia familiar• Enfermedades genéticas• Enfermedades predisponentes o preneoplásicas	<ul style="list-style-type: none">• Tabaquismo (+ importante)• Obesidad, sedentarismo y alimentación• Consumo de alcohol• Exposición solar• Carcinógenos ambientales y ocupacionales• Agentes infecciosos• Otros: factores socioeconómicos, reproductivos y hormonales

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

En cuanto a los programas de cribado, forman parte de la "prevención secundaria", que consiste en la detección de una enfermedad en su fase asintomática. Su objetivo es la disminución de la mortalidad detectando la enfermedad en fase

preclínica y, por tanto, mejorando la efectividad del tratamiento. Puede ser poblacional, cuando se aplica a toda la población diana, u oportunista, que es el que se realiza en el contexto de una consulta.

No todas las patologías son susceptibles de los programas de cribado, sino que tienen que cumplir una serie de requisitos dependientes de la enfermedad, de la prueba y del diagnóstico y tratamiento de la misma.

Otra posible estrategia dentro de la prevención secundaria sería el diagnóstico precoz de en-

fermedades malignas que carecen de cribado a través de sus síntomas. Así, debemos poner en conocimiento de nuestras pacientes los síntomas de "alarma" que deben hacer que consulten a los profesionales sanitarios, y que deben llevarnos a la solicitud de pruebas complementarias (tabla 2).

Tabla 2. Prevención secundaria: signos de alarma para el cáncer

Signos de alarma generales	Signos de alarma para tumores ginecológicos
<ul style="list-style-type: none"> • Aparición de "bulto" o nódulo • Dolor persistente en el tiempo • Herida que no cicatriza (incluyendo boca) • Mancha o lunar que cambia de forma, tamaño y/o color • Lesión en la piel reciente que crece • Sangrado o hemorragias anormales • Tos y/o ronquera persistente • Cambios en los hábitos urinarios o intestinales • Pérdida de peso no justificada 	<ul style="list-style-type: none"> • Sangrado genital anómalo • Flujo maloliente • Dolor pélvico/distensión abdominal • Disuria y/o dispareunia persistente • Tenesmo rectal • Dolor y prurito vulvar • Alteraciones del tránsito intestinal • Nódulo palpable de mama • Telorragia • Alteraciones cutáneas en la mama • Adenopatía axilar

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

CÁNCER DE MAMA

Epidemiología

El cáncer de mama es el más frecuente en la mujer. En nuestro país supone un 29 % de todos los cánceres femeninos, de forma que se estima que una de cada ocho mujeres tendrá un cáncer de mama a lo largo de su vida. La mortalidad ha ido disminuyendo a lo largo de los años, especialmente gracias a los programas de cribado y a la terapia sistémica. Aun así, continúa

siendo la primera causa de muerte por cáncer en nuestro país. La edad de máxima incidencia es por encima de los 50 años, con aproximadamente un 10 % de casos en menores de 40 años. La supervivencia media relativa a los 5 años es del 89,2 % de forma global, aunque está determinada por el estadio al diagnóstico.

Valoración de factores de riesgo

Existen factores de riesgo no modificables y modificables (tabla 3).

Tabla 3. Factores de riesgo para cáncer de mama (modificables y no modificables)

Factores de riesgo no modificables	Factores de riesgo modificables
<ul style="list-style-type: none"> • Sexo femenino • Edad • Altura • Antecedentes familiares • Mutaciones genéticas • Antecedente personal de cáncer de mama • Antecedente personal de enfermedad benigna de la mama • Mayor densidad mamaria • Factores reproductivos (menarquia temprana, menopausia tardía...) • Exposición a radiaciones ionizantes (especialmente en menores de 30 años) 	<ul style="list-style-type: none"> • Obesidad, sedentarismo y alimentación • Consumo de alcohol • Tabaquismo (relación dudosa) • Consumo de anticonceptivos (RR: 1) • Terapia hormonal (RR: 1,2)

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

Por su importancia tras la menopausia, destacamos:

- **Obesidad, sedentarismo y alimentación:** directamente relacionados con el cáncer de mama, especialmente en la mujer posmenopáusica, donde se producen una serie de características: el descenso de estrógenos ováricos incrementa la resistencia a la insulina, disminuye la lipólisis, disminuye la secreción y sensibilidad a la leptina, y disminuye la respiración mitocondrial. Esto genera una expresión alterada de las adipoquinas y una inflamación crónica y estrés oxidativo que producen disregulación de factores de crecimiento y, finalmente, favorecen la génesis del cáncer. La dieta mediterránea es un factor protector conocido para el cáncer de mama, al igual que el ejercicio físico, que disminuye las recidivas por la enfermedad y ha demostrado incluso incrementar la supervivencia.
- **Consumo de alcohol:** el consumo de más de 10 g/día (1 unidad) se asocia con un riesgo poblacional atribuible para cáncer de mama de alrededor del 5-6 %, según algunos trabajos (pre y posmenopáusicas). El alcohol es un carcinógeno en la mama a través de tres mecanismos: por un lado, incrementa los estrógenos por la disminución de la globulina transportadora de esteroides sexuales; por otro lado, aumenta la actividad de la aromatasa y disminuye el catabolismo estrogénico; por otro lado, incrementa los peróxidos y radicales libres citotóxicos por metilación del ADN, y por último, se metaboliza a acetato, que es un carcinógeno reconocido.
- **Antecedente de consumo de anticonceptivos orales:** el riesgo relativo por toma de anticonceptivos se estima en 1,0. Esta cifra es controvertida, ya que depende de la dosis, la edad de inicio, la duración del tratamiento y el tiempo desde el cese del mismo.
- **Terapia hormonal en la menopausia:** el riesgo es de 1,24, especialmente si el tratamiento se realiza por un periodo superior a 5 años. No se ha demostrado un incremento del riesgo con la terapia solo con estrógenos ni con el uso inferior a 4-5 años. La crítica a los trabajos realizados es que la mayoría en los que se objetivó un incremento del riesgo fueron hechos con estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona, y que incluyeron muje-

res bastante más mayores de los 50 años, algunas de las cuales ya habían realizado terapia hormonal previamente. La mortalidad global por todas las causas es inferior en usuarias de terapia hormonal, siempre que esta se indique en el periodo adecuado (primeros años tras la menopausia) y por un periodo inferior a 5 años.

Prevención primaria

Como se comentó en la introducción, debemos incidir en la adopción de hábitos de vida saludable. Especialmente importantes en el cáncer de mama serían: la dieta, el ejercicio, la obesidad, el alcohol y los factores reproductivos. En mujeres con mutación genética conocida asociada a mayor incidencia de cáncer de mama podemos ofertar una mastectomía bilateral profiláctica como estrategia de reducción de riesgo.

Prevención secundaria

El cribado de cualquier neoplasia, pero concretamente la mamaria, debe basarse en la anamnesis, los factores de riesgo (especialmente el componente heredofamiliar) y la edad de la paciente. En función de esto, se realizará de forma individualizada o dentro de los programas de cribado existentes:

- **Exploración mamaria:** ha demostrado tener una sensibilidad del 54 % y una especificidad del 94 %, siendo especialmente útil para el diagnóstico de tumores palpables en fase precoz. No se incluye dentro de programas dado que no ha demostrado disminuir la mortalidad, pero es útil en pacientes fuera de estos.
- **Autoexploración mamaria:** no ha demostrado disminuir la mortalidad, pero está recomendada en algunas guías clínicas por su utilidad en la detección del cáncer de intervalo, entre dos controles del cribado.
- **Pruebas de imagen:** la mamografía es la prueba en la que se basa el cribado poblacional, en base a su sensibilidad, especificidad y coste. Se realiza en dos proyecciones: craneocaudal y oblicua-mediolateral. Actualmente, la mayoría de programas incluyen la senografía digital, ya que ha demostrado ser más sensible que la analógica. En España, los programas se establecen según cada comunidad autónoma. En general, se basa en la mamografía bienal realizada de los 50 a los 70 años, ya que en

este periodo de edad es cuando se ha demostrado una reducción de la mortalidad; además, la mamografía anual tampoco ha demostrado disminuir la mortalidad comparado con los posibles efectos adversos y costes derivados de la realización de la prueba con más frecuencia. Debemos recomendar a nuestras pacientes la realización de mamografías dentro del programa de cribado regional, ya que se ha objetivado una reducción de la mortalidad por cáncer de mama en un 20 %. El resto de pruebas de imagen se utilizan como apoyo diagnóstico, pero no se incluyen *per se* dentro de los programas de cribado.

- **Cribado en pacientes de alto riesgo:** consideramos pacientes de alto riesgo aquellas con historia personal de cáncer de mama u ovario, mutación genética conocida o historia familiar de las mismas neoplasias con determinadas características. En estas pacientes, por su elevado potencial para desarrollar cáncer de mama, se establecen protocolos específicos en cuanto a la edad de inicio del cribado, pruebas a solicitar y periodicidad de las mismas, disponibles en las distintas guías clínicas.

CÁNCER DE OVARIO

Epidemiología

El cáncer de ovario es el segundo tumor ginecológico más frecuente en la mujer, con una incidencia, según Globocan, de 3.645 casos nuevos en el año 2020. La mortalidad continúa siendo elevada, con alrededor de unas 1.950 muertes atribuibles por este tumor al año. Estas cifras han disminuido gracias a los avances en los tratamientos de la enfermedad, aunque siguen siendo elevadas debido a la ausencia de diagnóstico precoz. Como casi todos los tumores, su incidencia aumenta a partir de los 50 años, con un máximo alrededor de los 63 años, excepto en las mujeres con mutación del gen BRCA, en las que el cáncer suele aparecer a una edad más temprana.

Valoración de factores de riesgo

Los factores de riesgo más conocidos para el cáncer de ovario son los siguientes:

- **Edad:** la incidencia aumenta con la edad, concretamente un 2 % por cada año en menores

de 50 años y un 11 % en el caso de mujeres de 50 o mayores.

- **Factores hormonales y reproductivos:** el riesgo está incrementado en mujeres nulíparas y es menor en multíparas.

- Menarquia precoz (< 12 años) y menopausia tardía: se han asociado ambas con un incremento de riesgo de cáncer de ovario en algunos trabajos, aunque no en todos.

- Infertilidad: aunque se observa un incremento de riesgo en mujeres infértiles, no se ha demostrado una relación con las técnicas de reproducción asistida ni los fármacos inductores de la ovulación.

- Endometriosis: se ha asociado esta enfermedad a mayor incidencia de algunos subtipos de cáncer de ovario, especialmente el de células claras y el endometriode. Una revisión de la literatura estimó un riesgo de malignización de la endometriosis ovárica en un 2,5 %.

- Síndrome de ovario poliquístico: se ha asociado a un incremento del riesgo de cáncer de ovario, con una OR (*odds ratio*) de 2,52, según el metaanálisis más relevante publicado.

- Terapia hormonal de la menopausia: la relación entre terapia hormonal y cáncer de ovario parece ser pequeña. En el estudio WHI (*Women's Health Initiative*) no se encontró un incremento estadísticamente significativo, aunque sí en otros metaanálisis.

- Dispositivo intrauterino (DIU): existe un estudio epidemiológico que ha asociado el DIU con mayor incidencia de cáncer de ovario, sin especificar el tipo, mientras que hay un estudio finlandés que asocia el DIU de levonorgestrel con una disminución del riesgo del mismo.

- **Síndromes genéticos:**

- Mutaciones en el gen BRCA: el riesgo estimado de cáncer de ovario en portadoras de mutación de BRCA 1 es del 35-40 % a lo largo de su vida, y de un 13-23 % para las mutaciones de BRCA 2. La edad media de aparición de cáncer de ovario hereditario en estas pacientes es de 50 años para mutaciones en BRCA 1 y 60 años en el caso de BRCA 2, además de ser generalmente tumores de alto grado.

– Síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico: se caracteriza por mayor frecuencia de cáncer de colon, endometrio, ovario, urogenital y otros del tracto gastrointestinal. El riesgo de cáncer de ovario en estas pacientes portadoras es del 3-14 % frente al 1,5 % de la población general, y aparece en mujeres más jóvenes (43-50 años vs. 60 de la población general).

• Factores ambientales:

- Tabaquismo: existe una relación significativa entre el tabaco y el cáncer de ovario mucinoso, pero no se ha demostrado en el resto de estirpes.
- Talco: no se ha demostrado mayor riesgo.
- Dieta: no se ha conseguido demostrar una relación clara entre la ingesta de determinados alimentos y el cáncer de ovario.
- Ejercicio: no se ha podido demostrar una asociación clara entre la actividad física y el riesgo de cáncer de ovario. En todo caso, la actividad de alta intensidad podría ser un factor protector.
- Obesidad: se ha objetivado una asociación entre el índice de masa corporal mayor de 30 kg/m² y la mayor incidencia de cáncer de ovario, así como mayor mortalidad por el mismo.

Además, existen una serie de factores protectores conocidos:

- **Anticonceptivos orales:** existe una relación demostrada entre el uso prolongado de anticonceptivos orales y la disminución del riesgo de cáncer de ovario (aproximadamente, un 20 % por cada 5 años de uso).
- **Multiparidad.**
- **Salpingooforectomía bilateral:** en caso de ooforectomía bilateral en cualquier paciente, se recomienda también la salpinguectomía bilateral. Constituye una estrategia de reducción de riesgo de cáncer epitelial de ovario en la población general y una reducción del riesgo de cáncer de ovario en pacientes portadoras de mutaciones asociadas al cáncer de ovario o con asociación familiar. Así mismo, en pacientes con deseo genésicos cumplidos que vayan a ser intervenidas de cirugía ginecológica, se recomienda la realización de una salpinguectomía bilateral.

- **Ligadura tubárica:** se ha objetivado una reducción del riesgo de cáncer de ovario, incluso en portadoras de mutación BRCA.

- **Histerectomía:** se ha observado en varios estudios una reducción de riesgo de cáncer de ovario.

- **Lactancia:** se ha asociado una disminución de riesgo en mujeres que lactan, y especialmente si lo hacen durante más de 1 año.

Prevencción primaria

Existen pocas estrategias de prevención primaria aplicables al cáncer de ovario, excepto el uso de anticonceptivos en mujeres con más factores de riesgo asociados. En pacientes con mutación asociada conocida podemos ofertar la salpingooforectomía bilateral profiláctica como estrategia de reducción de riesgo, ya que es de las pocas medidas que han demostrado reducir la mortalidad por cáncer de ovario.

Prevencción secundaria

No existe método de cribado eficiente para el cáncer de ovario fuera de las pacientes con susceptibilidad genética. Se han realizado estudios con la determinación de CA 125 y ecografía transvaginal, pero no se ha conseguido disminuir la mortalidad por esta enfermedad. Quizá pueda ser más prometedora la medición de los niveles de CA 125 a lo largo del tiempo, además de otros parámetros, que incrementa la sensibilidad y el valor predictivo positivo para el diagnóstico del cáncer de ovario. En cuanto a la ecografía transvaginal, ha sido otra de las técnicas utilizadas para el cribado. En mujeres de bajo riesgo ha demostrado aumentar la sensibilidad en el diagnóstico de cáncer de ovario, aunque no ha podido demostrar disminuir la mortalidad por el mismo. En mujeres de alto riesgo, como las portadoras de alguna mutación predisponente a la neoplasia, no ha podido demostrar un incremento en el diagnóstico precoz de la enfermedad, siendo la mayoría de casos diagnosticados en estadios avanzados (estadios III). Respecto al uso combinado de ecografía con CA 125, se ha observado un incremento de diagnóstico de masas ováricas que han conducido a cirugía, pero de nuevo, aunque en los grupos controles de los distintos trabajos se incrementa el número de casos diagnosticados, no se ha podido demostrar una reducción en la mortalidad por cáncer de ovario. En las mujeres de alto riesgo de

cáncer de ovario por agregación familiar o mutación genética, sí que el uso de las dos técnicas combinadas ha demostrado lograr un diagnóstico en estadio más precoz, aunque no se han realizado trabajos sobre mortalidad. Por ello, en estas pacientes sí que se recomienda el cribado con la técnica combinada, generalmente, cada 6 meses. En resumen, el cribado combinado con CA 125 y ecografía no se recomienda de rutina en mujeres que no tienen un riesgo incrementado (pre o posmenopáusicas), ya que no es coste-efectivo y no disminuye la mortalidad, por lo que no es apoyado por las principales sociedades científicas.

CÁNCER DE ENDOMETRIO

Epidemiología

Es el tumor maligno ginecológico más frecuente en España y, tras el cáncer de ovario,

el segundo en mortalidad. Representa, aproximadamente, el 97 % de los tumores malignos del cuerpo uterino. En 2020 fue el cuarto tumor más diagnosticado en mujeres, después del de mama, del colorrectal y del de pulmón. La edad de mayor incidencia oscila entre los 55 y 64 años (con una media global de 63 años), y existe un pico entre los 70 y 74 años. Hasta un 5-6 % de casos se diagnostican en mujeres entre los 35 y 44 años (predisposición familiar). La mortalidad a lo largo de los años ha ido descendiendo en muchos países gracias al diagnóstico en estadios precoces. Desde el 2014 ocupa el sexto lugar en mortalidad en mujeres (tras el de mama, colon, pulmón, páncreas y estómago). Clásicamente se ha dividido atendiendo a su histología, biología, pronóstico y tratamiento, aunque recientemente se ha creado una nueva clasificación atendiendo a mutaciones genéticas (tabla 4).

Tabla 4. Clasificación del cáncer de endometrio según mutaciones genéticas

Tipo 1	Tipo 2
Mutación de PTEN	Sobreexpresión de p53
Endometrioides-mucinoso	Seroso-células claras
80-90 % casos	10-20 % casos
Asociado a exposición a estrógenos	No relación con exposición a estrógenos
Hormonodependiente	Edades avanzadas
Origen: hiperplasia endometrial	No hiperplasia. Endometrios atróficos incluso
Predominio bajo grado	Alto grado
Lenta evolución	Evolución agresiva
Mejor pronóstico	Peor pronóstico. Diagnóstico en estadios avanzados
Tratamiento: cirugía	Estadificación completa como cáncer de ovario
Responde a hormonoterapia	Quimioterapia (no hormonoterapia)

Fuente: SEGO. *Oncoguía cáncer de endometrio*. 2016.

Valoración de factores de riesgo

Son múltiples los factores de riesgo del cáncer de endometrio:

- **Edad:** a mayor edad, mayor riesgo.
- **Factores reproductivos y menstruales:**
 - Paridad: la nuliparidad aumenta el riesgo hasta 3 veces, al igual que la infertilidad (debido a la presencia de ciclos anovulatorios). Parece que el embarazo ejerce un efecto protector debido a una mayor producción de progesterona.
 - Edad de la menarquía y la menopausia: aumenta el riesgo tanto la menarquía precoz

como la menopausia tardía (se estima que cuando ocurre por encima de los 55 años el riesgo aumenta hasta un 80 %).

- Características de la menstruación: mayor riesgo en mujeres con trastornos menstruales, menorragias y síndrome premenstrual. Igual ocurre en pacientes con ovarios poliquísticos que padecen ciclos anovulatorios, debido a la mayor concentración de estrógenos y andrógenos y niveles de progesterona más bajos.
- **Obesidad:** se produce un incremento en la concentración de estrógenos debido a la producción de estrona a partir de la androstendiona

y a la disminución de la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

- **Hiperinsulinemia:** en las células endometriales existen receptores de alta afinidad por la insulina, y esta ejerce una acción mitogénica y antiapoptótica. Además, se produce una disminución en la producción de SHBG, con el consecuente hiperestrogenismo.
- **Tratamientos hormonales:**
 - Terapia hormonal: el tratamiento estrogénico sin oposición gestagénica en mujeres con útero está asociado a un aumento indiscutible del riesgo de hiperplasia endometrial y adenocarcinoma. Este riesgo es proporcional a la dosis y tiempo de administración, siendo de 10 veces a los 10 años de tratamiento ininterrumpido; este riesgo permanece elevado, al menos, 5 años tras su interrupción.
 - Tamoxifeno: antiestrógeno usado como tratamiento del cáncer de mama con receptores estrogénicos positivos, con una acción agonista a nivel endometrial.
- **Factores dietéticos:** se relaciona con un consumo aumentado de grasas, tanto animales como vegetales, y con el consumo excesivo de proteí-

nas (huevo, leche, pescado y carne). Además, una dieta hipercalórica conduce a la obesidad, con el consecuente aumento del riesgo. Por el contrario, el consumo de vegetales disminuye el riesgo. El cadmio es un contaminante ambiental relacionado con un aumento del riesgo.

- **Antecedentes familiares:** el cáncer de endometrio puede ser hereditario en algunas familias, ya sea de forma única o asociado a cáncer de colon en el síndrome de Lynch II. Las pacientes con dicho síndrome tienen entre un 40-60 % de riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio en algún momento.
- **Alteraciones moleculares:** en un 25 % de los casos existen mutaciones y superexpresión del gen p53 y de la oncoproteína HER2/neu, con un peor pronóstico.
- **Cáncer de ovario:** en el caso del tumor de células granulosas del ovario existe un aumento de la producción de estrógenos por el propio tumor, por lo que estas pacientes tienen un mayor riesgo.

En la tabla 5, a modo de resumen, se expone el riesgo relativo de algunos de los factores descritos:

Tabla 5. Factores de riesgo para el cáncer de endometrio

Factores de riesgo	RR
Exposición a estrógenos exógenos	10-20
Riesgo familiar o genético (Lynch)	5-20
Tamoxifeno	2-3
Obesidad	2-5
Edad avanzada	2-3
Diabetes mellitus y HTA	1,3-3
Menopausia tardía	2-3
Menarquia precoz	1,5-2
Síndrome de ovarios poliquísticos	> 5
Nuliparidad	3
Esterilidad	2-3
Alteraciones menstruales, anovulación	1,5
Antecedente de cáncer de mama	> 5

RR: Riesgo relativo; HTA: hipertensión arterial.

Fuente: SEGO. Oncoguía cáncer de endometrio. 2016.

Existen también una serie de factores protectores de cáncer de endometrio:

- **Anticonceptivos hormonales combinados y gestágenos en forma depot o de liberación**

continua: su uso continuado, al menos, durante 1 año reduce en un 50 % el riesgo de desarrollar un cáncer de endometrio, protección que se mantiene hasta 15 años después de su uso.

El beneficio es mayor en pacientes anovuladoras crónicas y en nulíparas.

- **Tabaco:** tiene un efecto protector al aumentar el metabolismo de los estrógenos a nivel hepático. Se ha demostrado una reducción del riesgo de un 16-27 % en la posmenopausia.

Prevención primaria

Fundamentalmente va dirigida a evitar situaciones con exceso de estrógenos que predispongan a padecer un cáncer de endometrio tipo I. Se basa, por tanto, en la recomendación de hábitos de vida saludables, una terapia hormonal añadiendo gestágenos en caso de realizarla, tratamiento correcto de la hiperplasia endometrial e histerectomía profiláctica en pacientes con síndrome de Lynch.

Prevención secundaria

Actualmente no existe un cribado poblacional consensado y eficiente debido a la inespecificidad de la sintomatología de las formas precursoras y a la ausencia de métodos diagnósticos no invasivos. Debe descartarse ante un sangrado vaginal en una mujer posmenopáusica (corresponde a cáncer en un 20 % de los casos), metrorragias o hipermenorreas en pacientes perimenopáusicas, o aparición de una piometra en la posmenopausia. En pacientes en tratamiento con estroprogestágenos y tamoxifeno no se ha demostrado que el cribado previo, antes y durante el tratamiento, reduzca la mortalidad por cáncer de endometrio. La utilidad de la ecografía en pacientes tratadas con tamoxifeno es discutible, ya que muchas presentan endometriosis engrosados sin patología subyacente, por lo que se recomienda un estudio histológico y/o histeroscopia diagnóstica si presentan sangrado genital. En pacientes con diagnóstico de síndrome de Lynch II se recomienda cribado anual a partir de los 35 años con ecografía transvaginal y biopsia endometrial, o bien si presentan un sangrado genital anómalo.

CÁNCER DE COLON

Epidemiología

En 2020 supuso en España el segundo cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres tras el de mama, con una mortalidad de 4.575

mujeres por año, según los últimos datos, siendo el tercer cáncer que más muertes ocasiona tras el de mama. Aproximadamente, el 30 % de los casos se diagnostican en fases avanzadas.

Valoración de factores de riesgo

La mayoría de los cánceres de colon se desarrollan de forma escalonada, a partir de un pólipo que se origina en la mucosa intestinal, siendo los adenomatosos los que terminan malignizando si no se extirpan. En el desarrollo del cáncer de colon están implicados factores genéticos y ambientales (el 90 % se debe a estos últimos):

- **Edad:** el riesgo es mayor por encima de los 50 años.
- **Tabaco:** aumenta el riesgo de padecer pólipos, que son los precursores.
- **Consumo de alcohol:** produce un crecimiento de las células de la mucosa del colon, dando lugar a la aparición de pólipos.
- **Dieta:** el consumo de alimentos con alto potencial proinflamatorio se asocia a un mayor riesgo de cáncer de colon (especialmente cáncer proximal); estos son los que contienen gran cantidad de grasas saturadas, colesterol, carnes rojas (ternera, cerdo, cordero) y carnes procesadas, con baja cantidad de vitaminas y omega-3. La ingesta de pescado no está asociada a un aumento del riesgo.
- **Sobrepeso y obesidad:** incrementa el riesgo.
- **Nuliparidad:** durante la gestación, la producción de estradiol ovárico cesa y el estrógeno predominante en circulación es la estrona. Se ha demostrado que el estradiol tiene propiedades proliferativas en las líneas celulares de cáncer colorrectal, mientras que la estrona ejerce efectos antiproliferativos en los tejidos colorrectales. En un estudio apareció que las pacientes con más de tres partos tenían menos riesgo que las que habían tenido menos.
- **Radioterapia abdominal.**
- **Enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn):** el aumento del riesgo se debe a la inflamación crónica de la mucosa intestinal, a las manifestaciones extraintestinales de la enfermedad y al tratamiento inmunosupresor que reciben estos pacientes. Este riesgo aumenta cuanto mayor es

la extensión, intensidad y duración de la enfermedad.

- **Ureterosigmoidostomía.**
- **Acromegalia:** se asocia a un mayor riesgo de padecer cáncer de colon, así como de presentar adenomas colónicos.
- **Poliposis no hereditarias:** como el síndrome de Cronkhite-Canada o la poliposis hiperplásica.
- **Factores hereditarios (5-10 % de los casos):** como la poliposis adenomatosa familiar o el síndrome de Lynch, entre otros.

Prevención primaria

Las actividades de prevención se basan en la promoción de cambios en el estilo de vida dirigidos a reducir los factores de riesgo y potenciar los factores protectores. Debemos recomendar:

- Ejercicio físico regular.
- Dieta rica en fibra, ácido fólico, calcio y omega-3. El consumo de frutas, verduras, cereales, legumbres, carne de pollo y pescado, que se han asociado a un efecto protector.
- Aspirina y antiinflamatorios no esteroideos (AINE): a pesar de la abrumadora prueba de que la aspirina previene el cáncer de colon, entre otros, estos agentes aún no se recomiendan para la prevención por sus efectos secundarios.
- Evitar el sobrepeso y la obesidad.
- Evitar el consumo de alcohol y tabaco.
- Las personas con factor hereditario y las que tienen una patología intestinal de alto riesgo de desarrollarlo han de realizarse revisiones periódicas, siendo la colectomía total la única prevención en estos pacientes.
- Extirpación de pólipos adenomatosos.

Prevención secundaria

La supervivencia del cáncer de colon ha mejorado en los últimos años gracias a los avances en el tratamiento. La supervivencia a los 5 años supera el 90 % si se diagnostica en fases precoces; sin embargo, más del 50 % de los casos diagnosticados se encuentran en fases avanzadas. Siguiendo las directrices marcadas por la Unión Europea, en nuestro país existen progra-

mas de prevención de cáncer de colon dirigidos a mujeres y hombres a partir de los 50 años. En la actualidad, solamente el País Vasco, Navarra, La Rioja y Valencia tienen el 100 % de la población de riesgo (entre 50 y 69 años) cubierta; el resto de comunidades tienen distintos porcentajes de cobertura de los que aún no se tienen datos públicos. Todas las organizaciones recomiendan el cribado de personas de 50 a 75 años con una de estas cuatro estrategias: test de sangre oculta en heces (FOBT) de alta sensibilidad o prueba inmunológica fecal (FIT) (anual), sigmoidoscopia (cada 5 años), FOBT o FIT combinado de alta sensibilidad (cada 3 años) más sigmoidoscopia (cada 5 años) o colonoscopia óptica (cada 10 años). La indicación y métodos diagnósticos varían según las distintas guías. Las recomendaciones de la American College of Physicians (2012-2015) son:

- Realizar una evaluación individualizada del riesgo en adultos, valorando antecedentes personales y familiares especialmente.
- Iniciar el *screening* a los 50 años en individuos de riesgo medio, a los 40 años en individuos de alto riesgo o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar más joven.
- En pacientes de riesgo medio se recomienda el test basado en estudio de heces, sigmoidoscopia flexible o colonoscopia óptica. En pacientes de alto riesgo, esta última será la prueba de elección. El método se decidirá según riesgos y beneficios, disponibilidad y preferencia de la paciente.
- Se recomienda finalizar el cribado a los 75 años o cuando exista una expectativa de vida inferior a los 10 años.

PUNTOS CLAVE

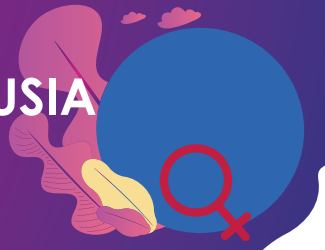
- La incidencia de cáncer aumenta con la edad, constituyendo la segunda causa de mortalidad por encima de los 50 años.
- Los cánceres más frecuentes en la mujer son mama, colon, pulmón, endometrio y ovario.
- A partir de la menopausia es fundamental incidir sobre hábitos de vida saludables (prevención primaria) y el cumplimiento de los programas de cribado, disponibles para mama, cérvix y colon.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003;290(13):1739-48.
- Barton MB, Harris R, Fletcher SW. The rational clinical examination. Does this patient have breast cancer? The screening clinical breast examination: should it be done? How? *JAMA*. 1999;282:1270-80.
- Beaber E, Buist D, Barlow WE, Malone K, Reed S, Li C. Relationship Between Use of Different Oral Contraceptive Formulations and Breast Cancer Risk Among Young Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(3):566.
- de Boer MC, Wörner EA, Verlaan D, Van Leeuwen PAM The Mechanisms and Effects of Physical Activity on Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*. 2017;17:272-8.
- Buys SS, Partridge E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaacs C, et al.; PLCO Project Team. Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2011;305(22):2295-303.
- Carcinoma de endometrio. Documentos de Consenso SEGO.
- Carlson KJ. Screening for ovarian cancer. 2017. Disponible en <http://www.uptodate.com>.
- Carnide N, Kreiger N, Cotterchio M. Association between frequency and intensity of recreational physical activity and epithelial ovarian cancer risk by age period. *Eur J Cancer Prev*. 2009 Aug;18(4):322-30.
- Carreras R, Mancebo G. Obesidad y cáncer de endometrio. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(5):176-7.
- Centers for Disease Control Cancer and Esteroid Hormone Study: Oral contraceptives use and the risk of endometrial cancer. *JAMA*. 1983;249:1600-4.
- Chen J, Stark LA. Stark. Aspirin Prevention of Colorectal Cancer: Focus on NF- B Signalling and the Nucleolus. *Biomedicines*. 2017;5(3).
- Chen LM. Epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube and peritoneum: Epidemiology and risk factors. 2017. Disponible en <http://www.uptodate.com>.
- Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33.
- Chen WY. Factors that modify breast cancer risk in women. 2017. Disponible en <http://www.uptodate.com>.
- Chen WY. Menopausal hormone therapy and the risk of breast cancer. 2017. Disponible en <http://www.uptodate.com>.
- Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*. 2009;19(3):398-405.
- Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, et al. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr*. 2015;104(467):96-113.
- Cibula D, Widschwendter M, Májek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1):55-67.
- Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008 Jan 26;371(9609):303-14.
- Elmore JG. Screening for breast cancer: strategies and recommendations. 2017. Disponible en <http://www.uptodate.com>.
- Fishman DA, Cohen L, Blank SV, Shulman L, Singh D, Bozorgi K, et al. The role of ultrasound evaluation in the detection of early-stage epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192(4):1214-21.
- Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol*. 2010 Jan;171(1):45-53. Epub 2009 Nov 12.
- Genkinger JM, Hunter DJ, Spiegelman D, Anderson KE, Arslan A, Beeson WL, et al. Dairy products and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Feb;15(2):364-72.
- Guía Europea de Cáncer de Colon. 2010.
- <http://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/>; <http://www.ine.es/prensa/np937.pdf>.
- http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
- <http://www.seom.org/es/prensa/el-cancer-en-espanyacom/105941-las-cifras-del-cancer-en-espana-2017?start=1>.

- <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/cancer-de-mama?showall=1>.
- Independent UK Panel on Breast Cancer Screening. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*. 2012 Nov;380(9855):1778-86.
- Jacobs IJ, Menon U, Ryan A, Gentry-Maharaj A, Burnell M, Kalsi JK, et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10022):945-56. Epub 2015 Dec 17.
- Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet*. 2014 Oct;384(9951):1376-88. Epub 2014 Apr 21.
- Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, Green AC, Webb PM. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2006;103(3):1122-9.
- Kashyap S, Moher D, Fung MF, Rosenwaks Z. Assisted reproductive technology and the incidence of ovarian cancer: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2004;103(4):785-94.
- Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, Leliveld AM, Hollema H, Kleibeuker JH. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol*. 2009;10(4):400-8.
- Menon U, Skates SJ, Lewis S, Rosenthal AN, Rufford B, Sibley K, et al. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(31):7919-26.
- Meyer L, Simian D, Kronberg U, Estay C, Lubascher J, Figueroa C, et al. Development of malignant tumors in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Med Chile*. 2015;143:834-40.
- Momenyan S, Ghalane S, Sarvi F, Azizi R, Kabiri F. The Association between Lifestyle, Occupational, and Reproductive Factors and Colorectal Cancer Risk. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017 Aug 27;18(8):2157-62.
- Nelson HD, Fu R, Cantor A, Pappas M, Daeges M, Humphrey L. Effectiveness of Breast Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*. 2016 Feb;164(4):244-55.
- Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Griffin J, Daeges M, Humphrey L. Harms of Breast Cancer Screening: Systematic Review to Update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. *Ann Intern Med*. 2016 Feb;164(4):256-67.
- Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolaheer F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2007;43(4):690-709.
- Patel AV, Feigelson HS, Talbot JT, McCullough ML, Rodríguez C, Patel CR, et al. The role of body weight in the relationship between physical activity and endometrial cancer. Results from a large cohort of US women. *Int J Cancer*. 2008;123:1877-82.
- Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol*. 2012;124(2):347-53.
- Ponce i Sebastià J, Barahona Orpinell M, Martí Cardona L, Giné Martínez L. Cáncer de endometrio: patogenia, epidemiología, prevención y diagnóstico temprano. *Jano*. 2009;1728:17-22.
- Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T, et al. Colorectal Cancer Screening: Recommendations for Physicians and Patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2017 Jul;112(7):1016-30.
- Rice MS, Hankinson SE, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy, unilateral oophorectomy, and risk of ovarian cancer in the Nurses' Health Studies. *Fertil Steril*. 2014;102(1):192-8.
- Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, Badman P, Philpott S, Mozersky J, et al. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol*. 2013;31(1):49-57. Epub 2012 Dec 3.
- Schwingshackl L, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer*. 2014;135(8):1884-97.
- Scoccianti C. Female Breast Cancer and Alcohol Consumption: A Review of the Literature. *Am J Prev Med*. 2014;46(3S1):S16-S25.
- SEGO. Oncoguía cáncer de endometrio. 2016.
- SEOM. Las cifras del cáncer en España 2016 de la Sociedad Española de Oncología Médica.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7-30. <https://doi.org/10.3322/caac.21387>.
- Sieh W, Salvador S, McGuire V, Weber RP, Terry KL, Rossing MA, et al. Tubal ligation and risk of ovarian cancer subtypes: a pooled analysis of case-control studies. *Int J Epidemiol*. 2013 Apr;42(2):579-89.

- Soini T, Hurskainen R, Grénman S, Mäenpää J, Paavonen J, Pukkala E. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol*. 2014 Aug;124(2 Pt 1):292-9.
- Tabung FK, Steck SE, Ma Y, Liese AD, Zhang J, Caan B, Hou L. The association between dietary inflammatory index and risk of colorectal cancer among postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative. *Cancer Causes Control*. 2015;26:399-408.
- Taejong Song, Min Kyu Kim, Yoo-Young Lee. Women with double primary cancers of the colorectum and endometrium: do they have Lynch syndrome? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Apr;199:208-12.
- Tamimi RM. Population attributable risk of modifiable and nonmodifiable breast cancer risk factors in postmenopausal breast cancer. *Am J Epidemiol*. 2016;184:884-93.
- Thomas DB, Gao DL, RAY RM, Wang WW, Allison CJ, Chen FL, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shanghai: final results. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1445-7.
- Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 2011 Oct;105(9):1436-42. Epub 2011 Sep 13.
- Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, Rosner BA, Hankinson SE. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2007;166(8):894-901.
- Van Gorp T, Amant F, Neven P, Vergote I, Moerman P. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004;18(2):349-71.
- Vanderstraeten A, Tuyaerts S, Amant F. The immune system in the normal endometrium and implications for endometrial cancer development. *J Reprod Immunol*. 2015 Jun;109:7-16.
- Wilt J, Russell P, Harris, Amir Qaseem; High Value Care Task Force of the American College of Physicians. Screening for Cancer: Advice for High-Value Care from the American College of Physicians. *Timothy Ann Intern Med*. 2015;162:718-25.
- Wolin K. Cancer prevention 2017. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
- Zhou B, Sun Q, Cong R, Gu H, Tang N, Yang L, Wang B. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2008;108(3):641-51.
- Zhou B, Yang L, Sun Q, Cong R, Gu H, Zhu H, et al. Cigarette smoking and the risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Am J Med*. 2008;121:501-8.



OSTEOPOROSIS POSMENOPÁUSICA

Laura Nieto Pascual, Ana María Fernández Alonso, Eva María Iglesias Bravo

PALABRAS CLAVE

Osteoporosis, densitometría, densidad mineral ósea, antirresortivos.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto que se caracteriza por una baja masa ósea acompañada de un deterioro en la microarquitectura del hueso, dando lugar a un aumento de la fragilidad ósea. Se trata de un problema de salud pública cuya prevalencia es mayor en mujeres, sobre todo tras la menopausia, debido al cese brusco de los estrógenos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que el 40 % de las mujeres mayores de 50 años pueden sufrir una fractura en su vida. En la práctica clínica está infradiagnosticada, por ser una enfermedad asintomática hasta la aparición de fracturas:

- **Fracturas vertebrales:** son las más frecuentes y difíciles de detectar, ya que dos de cada tres son asintomáticas. Sus consecuencias son: dolor de espalda, pérdida de altura, cifosis, disminución de la calidad de vida, aumento del riesgo de nuevas fracturas y aumento de mortalidad. Suelen localizarse a nivel dorsal medio y bajo.
- **Fracturas de cadera:** aumentan de forma exponencial con la edad, produciéndose unos 15 años después de las fracturas de muñeca y vertebrales. Son las más devastadoras en cuanto a morbilidad y mortalidad. El mayor riesgo de muerte se produce en los 6 meses posteriores a la fractura (20 %), reduciéndose posteriormente con el tiempo. Del 80 % restan-

te, aproximadamente el 50 % sufrirá pérdida de la capacidad funcional.

- **Fracturas de Colles:** son las de más temprana aparición y, aunque su morbilidad es baja comparada con otras fracturas osteoporóticas, pueden impactar negativamente sobre la calidad de vida.

CLASIFICACIÓN DE LA OSTEOPOROSIS EN LA MUJER

Osteoporosis primaria

Es la causada por el déficit estrogénico y se relaciona con la edad. Las células óseas expresan receptores estrogénicos y su depleción produce un incremento del número de osteoclastos y una reducción de su apoptosis, dando lugar a un aumento del número de unidades de remodelado óseo activas por unidad de tiempo y a un balance óseo negativo en los casos de descenso de estrógenos y edad avanzada.

Osteoporosis secundaria

Es la causada por enfermedades o situaciones clínicas que tienen relación causa-efecto con la osteoporosis. El secundarismo más frecuente es el causado por la toma de glucocorticoides. El riesgo de sufrir una fractura se incrementa a partir del tercer mes de tratamiento (> 5 mg/día de prednisona o equivalente) y disminuye también de forma precoz al suspender la medicación, existiendo una correlación directa con la dosis total acumulada de corticoides. Otras causas son la malnutrición, la toma de algunos fármacos, el enolismo, la hepatopatía crónica y la inmovilización prolongada, entre otras.

RIESGO DE OSTEOPOROSIS. FACTORES MODIFICABLES Y NO MODIFICABLES

No hay un único factor de riesgo que identifique qué mujeres van a sufrir una fractura, sino que es la suma de una serie de factores la que va a ayudar a identificar a la población de riesgo (tabla 1).

La edad es el factor de riesgo más importante de entre los no modificables. La probabilidad de fractura aumenta de forma exponencial a partir de los 50 años, siendo excepcional antes de esta edad. La actividad física es el principal factor de riesgo modificable, ya que influye positivamente en el desarrollo y microarquitectura del hueso; si

bien esta no ha demostrado una reducción en la pérdida de densidad mineral ósea (DMO), sí se ha asociado a una mejora en la movilidad y función muscular, que, a su vez, disminuye el riesgo de caídas y fracturas.

El consumo de alcohol y tabaco, un bajo índice de masa corporal y una baja DMO son otros factores de riesgo destacables. Es importante también destacar que los valores bajos vitamina D pueden relacionarse con la patogenia de las fracturas, principalmente de cadera. No debe tampoco olvidarse que en la valoración del riesgo debemos tener en cuenta los tratamientos, como, por ejemplo, el uso de glucocorticoides, que acelera la pérdida ósea en hueso trabecular, como se ha comentado anteriormente.

Tabla 1. Factores de riesgo modificables y no modificables

Factores de riesgo no modificables	Factores de riesgo modificables
<ul style="list-style-type: none"> • Edad • Sexo femenino • Raza caucásica • Fracturas previas por fragilidad • Historia familiar de osteoporosis • Enfermedades: artritis reumatoide, lupus, síndromes de malabsorción, epilepsia, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedad de Cushing, hiperprolactinemia, hepatitis crónica, demencia, Parkinson, diabetes tipo 1 • Menarquia tardía • Menopausia precoz 	<ul style="list-style-type: none"> • Actividad física • Consumo de alcohol (> 3,5 unidades/día) • IMC < 19 kg/m² • Baja DMO conocida • Bajos niveles de vitamina D • Tabaco • Tratamientos: corticoides, ISRS, antiepilépticos, inductores enzimáticos, inhibidores de la aromataasa, HBPM, glitazonas • Factores extraesqueléticos que aumentan el riesgo de caída (propios y del entorno)

IMC: índice de masa corporal; DMO: densidad mineral ósea; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; HBPM: heparinas de bajo peso molecular.
Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

ESCALAS CLÍNICAS DE VALORACIÓN DE RIESGO: FRAX Y Q-FRACTURE

FRAX®

Accesible *on line* en <http://www.shef.ac.uk/FRAX>. Permite el cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica global y de la cadera en los próximos 10 años en diferentes poblaciones, incluida la española, con edades entre 40-90 años y que no reciben tratamiento para la osteoporosis. El cálculo de riesgo de fractura se obtiene en porcentaje. La International Osteoporosis Foundation considera que un riesgo de fractura mayor del 20 % justifica iniciar un tratamiento, mientras que la Osteoporosis

Canadá considera que un riesgo de fractura global superior al 20 % es alto, entre el 10-20 %, medio, y por debajo del 10 %, bajo.



Q Fracture®

Accesible *on line* en <http://www.qfracture.org>. Funciona del mismo modo que el FRAX, dándonos un riesgo absoluto a 10 años para la fractura osteoporótica y otro para la fractura de cadera. Tiene mejor precisión para la fractura de cadera que el índice FRAX, aunque, desde un punto de vista práctico, las diferencias son mínimas. Precisa el valor de la DMO, pero no incluye las fracturas previas e incluye algunos factores, como la diabetes tipo 2 o el uso de antidepresivos.

DIAGNÓSTICO DE OSTEOPOROSIS

Anamnesis

Importante recoger antecedentes familiares, especialmente de fracturas de cadera en familiares de primer grado e historia clínica que permitan descartar posibles causas de osteoporosis secundaria e identificar factores de riesgo de disminución de la masa ósea, de fracturas y de caídas. Es el pilar fundamental en la valoración del riesgo de osteoporosis.

Exploración física

Debe realizarse incidiendo en la valoración de otras enfermedades que se asocian a la disminución de la masa ósea, junto con una valoración detallada del aparato locomotor, prestando especial atención a la exploración de la espalda. Son signos clínicos orientadores la disminución de la talla, la cifosis de predominio dorsal y, ocasionalmente, la escoliosis. Una forma de valorar el riesgo de caída consiste en observar el grado de dificultad que tiene el paciente, en posición sentada, para levantarse sin apoyo de los brazos, caminar una corta distancia y volver a sentarse sin apoyo.

Pruebas complementarias

- **Radiografía simple:** es un método indirecto impreciso. Requiere una pérdida de masa ósea de, aproximadamente, el 30 % para ser percibido, ya que los signos característicos, como el remarque de corticales, la trabeculación vertical o las resorciones subperiósticas, pueden afectarse por la dureza de los rayos X.
- **Pruebas de laboratorio:** son útiles para ayudar a buscar causas de secundarismo.

- **Densitometría ósea:** es la técnica de elección para el diagnóstico de osteoporosis por su capacidad para predecir el riesgo de fracturas (figura 1). Se recomienda la realizada a nivel central, que incluye la valoración lumbar y femoral. Para la predicción de fracturas, presenta una elevada especificidad, pero una escasa sensibilidad (no es útil como prueba de cribado), junto a una baja utilidad predictiva individual. Informa sobre la densidad mineral del hueso, pero no sobre la arquitectura de dicho hueso. En las mujeres con mediciones basales normales que tengan factores de riesgo de pérdida ósea se sugiere el seguimiento con densitometría, aproximadamente, cada 2 años, siempre y cuando el factor de riesgo persista.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS

El objetivo del tratamiento es disminuir las fracturas, no el incremento de la masa ósea. Para ello, debemos inicialmente valorar y corregir los factores de riesgo que inducen la pérdida de masa ósea.

Medidas no farmacológicas y prevención primaria

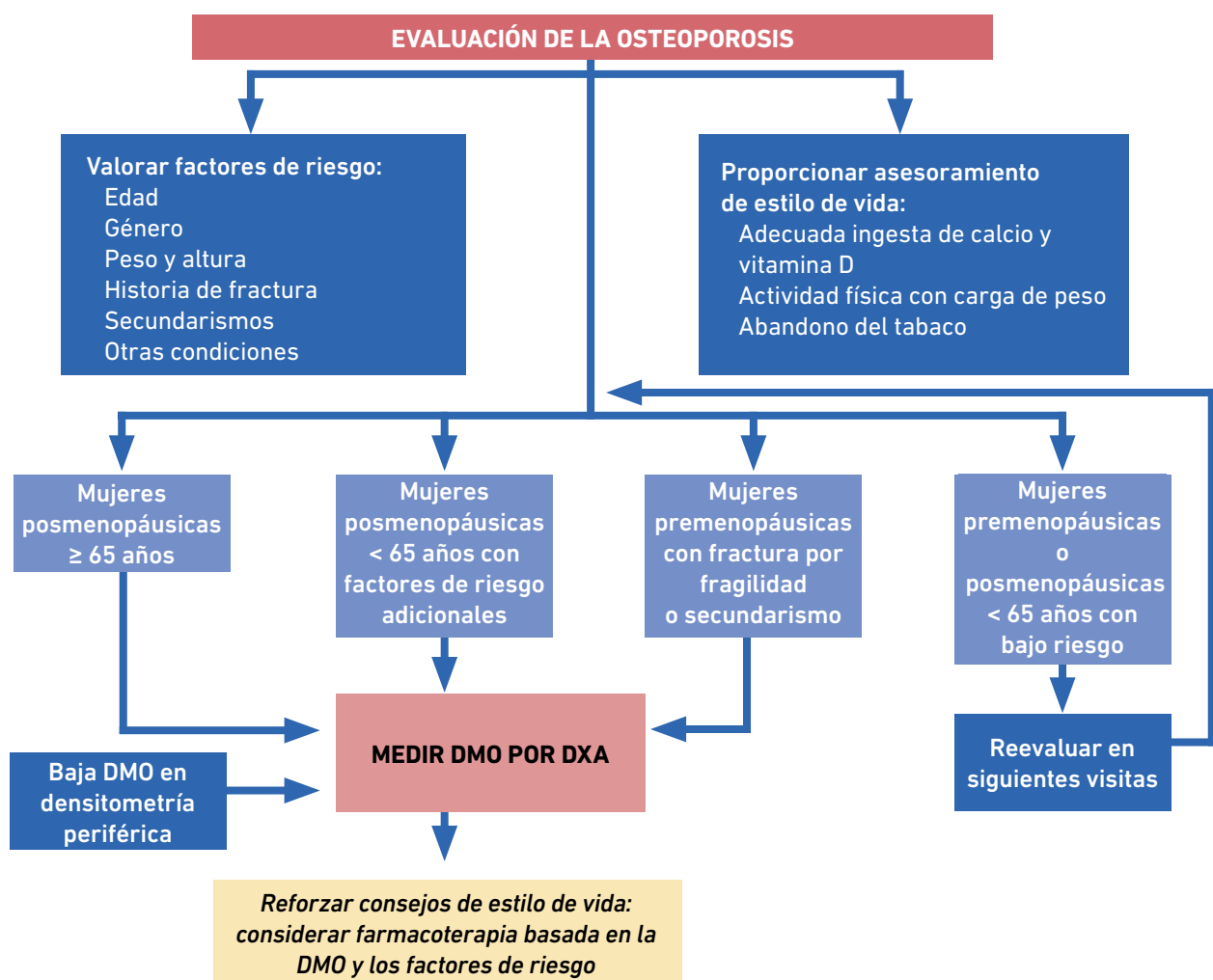
Estas pautas deberían recomendarse a todas las pacientes.

- **Dieta y ejercicio físico:** incrementar el consumo de productos ricos en calcio y ejercicio, al menos, 30 minutos tres veces por semana (por ejemplo, caminar).
- **Hábitos de vida saludables:** restringir/eliminar el consumo de tabaco, alcohol y café.
- **Calcio y vitamina D:** las cantidades diarias recomendadas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis son de 1.000-1.200 mg/día de calcio y 800 UI/día de vitamina D. Existe controversia acerca del posible aumento del riesgo cardiovascular asociado a los suplementos de calcio, particularmente si se excede la dosis diaria recomendada o se administran suplementos a dosis altas. Puede ser prudente intentar que el aporte proceda en su mayor parte de la dieta y, en caso de usar suplementos de calcio, evitar dosis superiores a 500 mg en cada administración. En el caso de pacientes con antecedentes de

litiasis biliar, se aconseja tomar preparados en forma de citrato cálcico, que realizan un efecto quelante sobre el oxalato de calcio. Igualmente, en el caso de la vitamina D, se recomienda la toma de sol, al menos, 20 minutos al día en cara y antebrazos, evitando las horas centrales del día. Estas recomendaciones se basan en distintos trabajos que señalan que los suplementos de calcio y vita-

mina D reducen la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera en mujeres de más de 65 años con aporte de calcio y de vitamina D insuficientes, así como en personas institucionalizadas (nivel de evidencia 1A). No debemos olvidar que todas las pacientes tratadas con fármacos antirresortivos o anabólicos deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D (recomendación A).

Figura 1. Indicaciones para la realización de la densitometría



DMO: densidad mineral ósea, DXA: absorciometría dual de rayos X.
Fuente: Menoguía de Osteoporosis de la AEEM.

• **Prevención de caídas:** evitar obstáculos en domicilio, regular la visión, retirar medicamentos que provoquen sedación, etc.

Indicaciones de tratamiento farmacológico

En general, las guías clínicas consideran tratamiento farmacológico en los siguientes casos:

- Mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida ($T\text{-score} \leq -2,5$) y/o con fracturas por fragilidad (cadera o vértebra).
- Mujeres posmenopáusicas con $T\text{-score}$ entre $-1,0$ y $-2,5$ (osteopenia) con, al menos, dos factores de riesgo de fractura (tabla 2).

Tabla 2. Factores de riesgo de fractura a tener en cuenta para inicio de tratamiento

Factores de riesgo mayores (osteopenia +2)	Factores de riesgo menores (osteopenia +>2)
<ul style="list-style-type: none"> • Edad > 65 años • Índice de masa corporal < 20 • Antecedente de fractura • Antecedente familiar de fractura de cadera • Riesgo elevado de caídas • Antecedente de tratamiento con corticoides 	<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de tabaco y/o alcohol • Menopausia precoz o amenorrea • Enfermedades y fármacos capaces de disminuir la masa ósea (artritis reumatoide, diabetes, enfermedad inflamatoria intestinal, tumores sólidos...)

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

Medidas farmacológicas (tabla 3)

• **Terapia hormonal:** estrógenos con o sin gestágenos. Indicados en mujeres con sintomatología climatérica, no de elección para el tratamiento de la osteoporosis sin acompañamiento de la misma. Eficaz en la prevención de fracturas de cualquier localización en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y osteopenia, incluso a dosis ultrabajas (evidencia 1A). Actualmente existe un compuesto con estrógenos conjugados equinos y bazedoxifeno (TSEC), que no tiene indicación *per se* para el tratamiento de la osteoporosis en ficha

técnica en Europa (sí en Estados Unidos), que ha demostrado incrementar la masa ósea, aunque no se ha podido constatar una disminución en la incidencia de fracturas osteoporóticas debido al tamaño muestral y a que los trabajos no están diseñados con tal objetivo.

• **Tibolona:** terapia indicada para el tratamiento de la sintomatología climatérica en mujeres posmenopáusicas que ha demostrado también la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales, mejorando la densidad mineral ósea.

Tabla 3. Dosis de los principales fármacos utilizados

Fármaco	Dosis
Estrógenos	Dosis de terapia hormonal
Tibolona	2,5 mg/día, vía oral
Raloxifeno	60 mg/día, vía oral
Bazedoxifeno	20 mg/día, vía oral
Alendronato	70 mg/semana, vía oral
Risedronato	5 mg/día; 35 mg/semana; 75 mg 2 días seguidos/mes (30 minutos antes de la 1.ª comida)
Ibandronato	150 mg/mes, vía oral
Ranelato de estroncio	2 g/día, vía oral (al acostarse, 2 horas después de cenar)
Denosumab	60 mg/6 meses, subcutáneo
Teriparatida	20 microgramos/día, subcutánea
Hormona paratiroidea	100 g/día, subcutánea
Zoledrónico	5 mg/año, vía intravenosa
Calcitonina	100-200 UI/día, vía nasal

Fuente: Adaptado de Menoguía de Osteoporosis de la AEEM.

• **Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM):**

– Raloxifeno: aumenta la densidad mineral ósea (DMO) y reduce el riesgo de fracturas vertebrales (recomendación A), aunque no ha conseguido demostrar reducción del

riesgo de fractura no vertebral. No tiene efectos sobre el endometrio, aunque presenta el efecto protrombótico de todos los SERM. Por otro lado, es eficaz en la prevención del cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas.

– Bazedoxifeno: ha demostrado capacidad para la reducción de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas (recomendación A) y, en grupos de alto riesgo, también reduce las no vertebrales en un 50 % ($T\text{-score} < -3$) (evidencia 2B). No tiene efectos sobre el endometrio y parece que ejerce un efecto neutro-antagonista en mama. Sus efectos adversos más frecuentes son los sofocos y espasmos musculares.

• **Bifosfonatos:** considerados el tratamiento de elección para la osteoporosis posmenopáusica, ya que incrementan la masa ósea y previenen la aparición de fracturas vertebrales y no vertebrales. Existen varios compuestos con distinta pauta y vía de administración. En general, se desaconseja la administración de cualquier bifosfonato cuando el filtrado glomerular es inferior a 30-35 ml/min. Sus efectos secundarios más frecuentes son trastornos gastrointestinales en la toma oral (no se ha podido demostrar relación con el cáncer de esófago) y cuadro pseudogripal en la administración intravenosa. Su toma oral obliga a permanecer en posición vertical durante los 30 minutos posteriores a su administración, o 60 minutos en caso del ibandronato. Se han descrito casos de necrosis avascular mandibular y fracturas atípicas en pacientes tratadas con bifosfonatos a largo plazo, sobre todo ligadas a inmunodepresión en el primer caso, por lo que el Ministerio de Sanidad recomienda revisar la indicación del tratamiento cada 3-5 años en dependencia de las formulaciones. Debido a que permanecen durante largo tiempo en el hueso, es factible el cese de tratamiento durante un tiempo y su reanudación si persiste riesgo de fractura, especialmente si la paciente va a ser sometida a algún procedimiento odontológico.

– Alendronato: aumenta la masa ósea y reduce la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales (45 y 23 %, respectivamente; cadera 53 %) (evidencia 1A). Todas sus formas comerciales tienen eficacia similar. Considerado el fármaco de elección en el sistema sanitario por coste-efectividad (recomendación A), ha demostrado utilidad tanto en el tratamiento como en la prevención de la enfermedad (evidencia 1A).

– Risedronato: reduce las fracturas vertebrales un 39 % y las no vertebrales un 20 % en pacientes posmenopáusicas con os-

teoporosis, con una reducción del 26 % en fractura de cadera (evidencia 1A, recomendación A). Está disponible la presentación semanal gastrorresistente que puede administrarse con alimentos y bebidas.

– Ibandronato: ha demostrado reducir las fracturas vertebrales un 49 % en mujeres con osteoporosis posmenopáusica, pero no así las no vertebrales. Tras su toma, se debe permanecer en posición vertical 60 minutos.

– Zoledrónico: ha demostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en un 70 y 25 %, respectivamente, incluidas las de cadera (recomendación A). Está disponible para administración intravenosa anual, por lo que puede ser de elección en casos seleccionados de pacientes con efectos secundarios importantes a nivel gastrointestinal o con baja adherencia al tratamiento. Su principal efecto secundario es el cuadro pseudogripal, que puede aparecer hasta en el 30 % de las pacientes y debe tratarse con paracetamol.

En cuanto a la duración del tratamiento con bifosfonatos, se recomienda reevaluar el zoledrónico a los 3 años y el alendronato y risedronato a los 5 años, si no existen riesgos adicionales de fractura, no han ocurrido fracturas vertebrales previas y la DMO permanece estable. Sin embargo, en mujeres con riesgo de fractura elevado (historia de fractura osteoporótica antes o durante el tratamiento, $T\text{-score} < -3,5$ que toman alendronato o risedronato), se sugiere continuar el tratamiento hasta 10 años, ya que los trabajos objetivan una disminución del riesgo de fractura sin incremento de los efectos adversos. Con zoledrónico se recomienda no sobrepasar los 6 años en total. La duración del tratamiento debe, por tanto, evaluarse de forma individualizada, basándose en las preferencias del paciente, los efectos secundarios y los riesgos de fractura en cada momento.

• **Ranelato de estroncio:** es un fármaco que aumenta la formación ósea y disminuye la resorción. Se ha asociado a un incremento de eventos tromboembólicos, síndrome de hipersensibilidad (DRESS) y un incremento de eventos cardiovasculares (infarto agudo de miocardio), por lo que la Agencia Europea del Medicamento y el Ministerio de Sanidad lo desaconsejan en primera línea, recomendándolo únicamente en el tratamiento de pacientes

con osteoporosis grave e imposibilidad de otra opción terapéutica. Por este motivo su uso en la actualidad es residual.

- **Denosumab:** en mujeres con osteoporosis posmenopáusica ha demostrado ser eficaz en la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales (68, 20 y 40 % en cadera, respectivamente) (recomendación A). Su administración es subcutánea cada 6 meses. En cuanto a los efectos adversos, se han descrito infecciones cutáneas, osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de fémur. La Agencia Europea del Medicamento recomienda medidas preventivas, como la monitorización de la calcemia. Puede administrarse en pacientes con insuficiencia renal y actualmente existe evidencia de seguridad para su administración durante 10 años, manteniéndose su efecto beneficioso sobre el hueso. Se ha observado que tras su suspensión se produce una rápida pérdida de la DMO ganada, y este efecto rebote puede favorecer la aparición de fracturas vertebrales múltiples. Es por ello que no se recomiendan vacaciones terapéuticas tras el cese del denosumab, sino establecer un tratamiento secuencial para impedir la rápida pérdida de la DMO.
- **PTH 1-34 (teriparatida):** actúa a través de un mecanismo osteoformador. Ha demostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales un 70 y 38 %, respectivamente (evidencia 1A). Sus efectos adversos más frecuentes son: mareos, vértigo y calambres en extremidades inferiores. Se ha observado un discreto aumento de la excreción urinaria de calcio; un 11 % de los pacientes tratados han presentado hipercalcemia leve y transitoria (evidencia 1B). Su administración es subcutánea y diaria, durante un máximo de 2 años. Tras este periodo, la paciente debe continuar con un agente antirresortivo para no perder los beneficios obtenidos de este tratamiento. En principio, puede ser una buena opción de entrada en pacientes con *T-score* < -3,5 o -4. La teriparatida está contraindicada en pacientes con riesgo de osteosarcoma (ya que se asocia a la aparición de este tipo de tumores), enfermedad de Paget, hipercalcemia, radioterapia ósea previa o antecedentes de tumores malignos del esqueleto.
- **Calcitonina:** eficaz en la disminución de fracturas vertebrales, especialmente cuando se utiliza tras 5 años desde la menopausia. Sin

embargo, desde 2012, la Agencia Europea del Medicamento recomienda su uso a corto plazo, por asociarse a cáncer, especialmente en su administración por vía nasal.

A continuación se plantean posibles líneas de actuación que, en ningún caso, deben interpretarse de forma rígida:

Terapia secuencial

En los últimos años se está postulando la administración de tratamiento para la osteoporosis de forma secuencial, ya que es una enfermedad que precisa ser tratada durante un largo periodo de tiempo durante el cual los factores de riesgo, la clínica y las comorbilidades de las pacientes variarán y deben ser evaluados.

Así, se recomienda:

- **Mujer con menopausia reciente y sintomatología climatérica:** terapia hormonal, complejo estrogénico selectivo tisular (TSEC) o tibolona.
- **Mujer con menopausia reciente y ausencia de sintomatología climatérica:** SERM.
- **Mujer con menopausia establecida y riesgo elevado de fractura vertebral o de cadera:** antirresortivos (bifosfonatos, denosumab), hormona paratiroidea (PTH).

Preguntas frecuentes

¿Cómo se realiza el cambio de tratamiento?

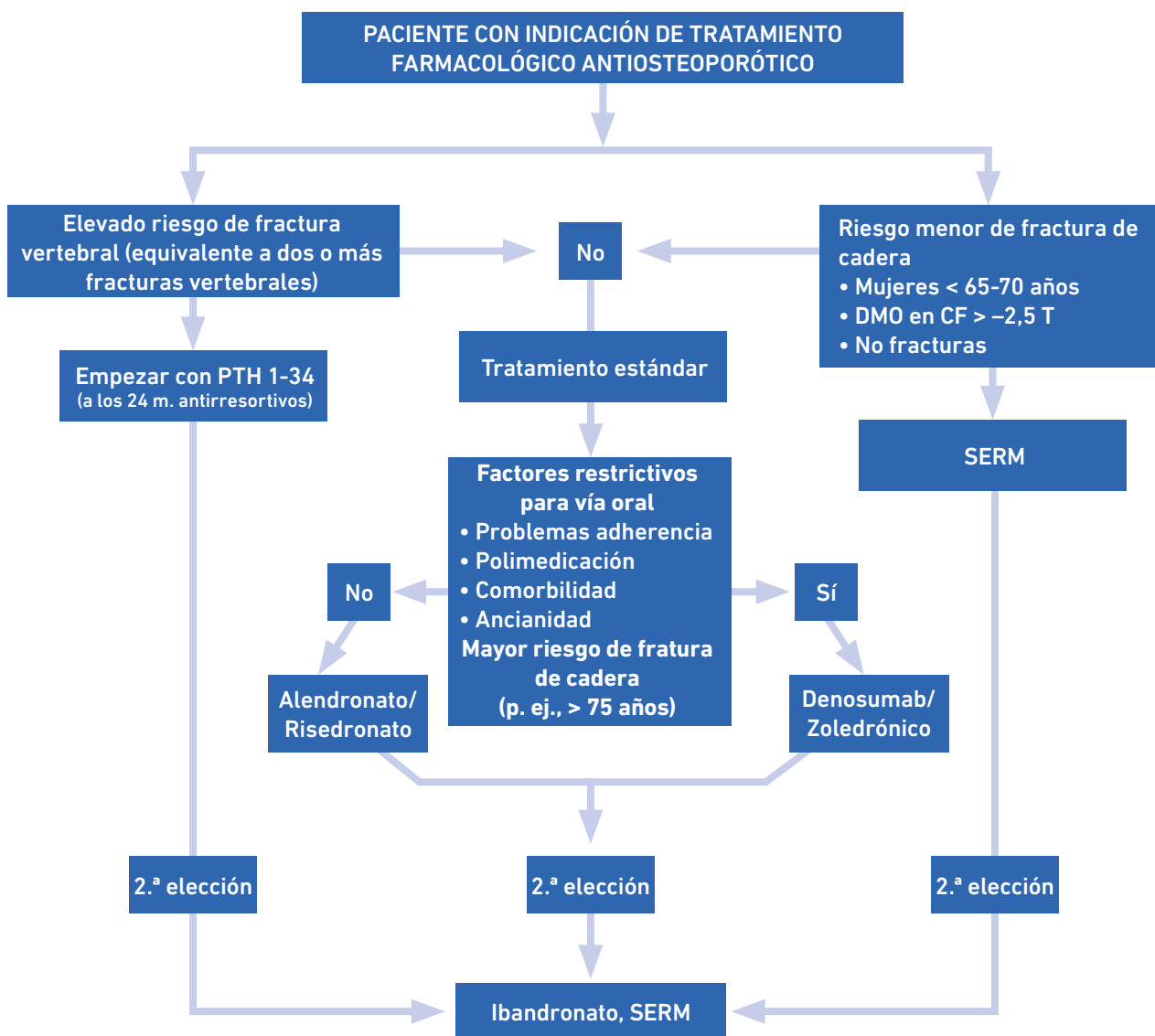
- Paciente que comienza con teriparatida: continuar con antirresortivo (bifosfonato o denosumab).
- Paciente que comienza con SERM: debemos cambiar si desarrolla una fractura o disminuye la masa ósea de la cadera y cuando alcanza los 65-70 años. Se continuará con bifosfonatos o denosumab.
- Paciente que comienza con bifosfonato: tras 5-10 años de tratamiento (3-6 para zoledrónico), debe plantearse la necesidad de su continuación en función del riesgo de fractura:
 - Riesgo aumentado: mantener tratamiento, aunque podemos cambiar el fármaco a teriparatida para después volver a un antirresortivo a los 2 años.
 - Riesgo no aumentado: valorar vacaciones terapéuticas durante 18-24 meses y reevaluar.

- Paciente que comienza con denosumab: tras 5-10 años de tratamiento se debe reevaluar el riesgo de fracturas:
 - Riesgo aumentado: mantener el tratamiento o cambiar a teriparatida.
 - Riesgo no aumentado: hay que tener en cuenta que el denosumab no tiene efecto residual y además provoca un fenómeno de rebote para el aumento de resorción, por lo que puede estar indicado administrar un SERM, un bifosfonato a mitad de dosis o una inyección única de zoledrónico.

¿Qué controles deben realizarse durante el tratamiento?

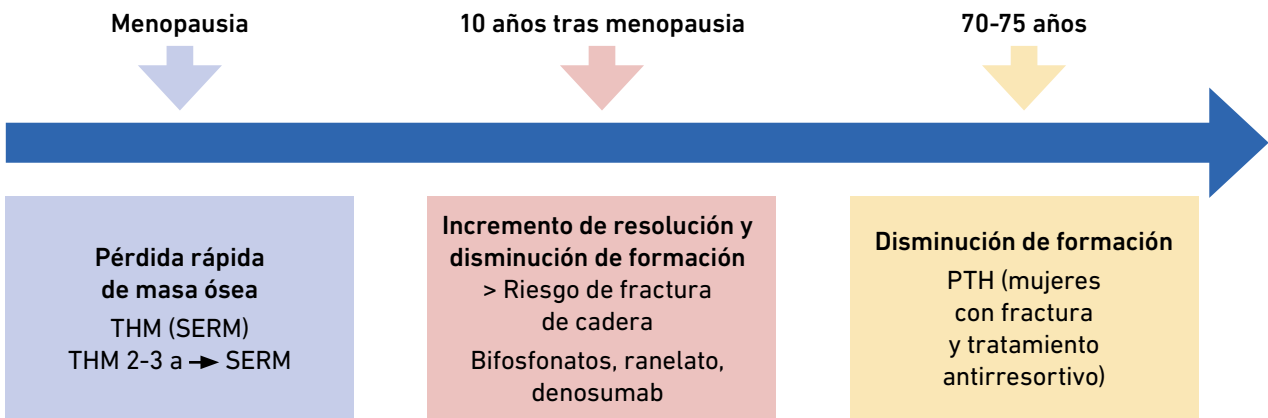
- En sucesivas visitas se deben reevaluar: tolerancia, adherencia, persistencia de factores de riesgo y realizar una exploración física de la paciente.
- Marcadores de recambio óseo: no son obligatorios, pero su uso se puede plantear para valorar especialmente la adherencia al tratamiento.
- Densitometría bienal: no se recomienda mayor frecuencia en su realización.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento farmacológico



PTH: hormona paratiroidea; DMO: densidad mineral ósea; CF: cuello de fémur; SERM: moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.
Fuente: Guía de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral.

Figura 3. Tratamiento secuencial



THM: terapia hormonal de la menopausia; SERM: moduladores selectivos de los receptores estrogénicos; PTH: hormona paratiroidea. Fuente: Cano Sánchez A, Calaf i Alsina J, Dueñas-Díez JL (eds.). Selective estrogen receptor modulators. Springer Berlin Heidelberg; 2006.

¿Cuándo se considera que hay fracaso del tratamiento?

Se debe considerar cuando aparecen dos de las tres situaciones siguientes:

- Aparición de nueva fractura.
- Disminución de la DMO en densitometría bienal $\geq 5\%$; para algunos autores, la disminución en la masa ósea realizando un tratamiento ya se considera fracaso terapéutico.
- Disminución en los valores de marcadores de recambio óseo por encima del mínimo cambio significativo (o permanencia de sus niveles por encima de valores premenopáusicos).

Ante una aparente falta de respuesta, antes de proceder a un cambio terapéutico hay que considerar las siguientes posibles explicaciones ajenas al fármaco:

- Falta de vitamina D.
- Padecimiento de formas secundarias de osteoporosis.
- Cumplimiento inadecuado-baja adherencia al tratamiento; se sabe que la adherencia al tratamiento es inferior al 50 % transcurrido el primer año.
- Tendencia a las caídas.
- Defectos en las técnicas de medida tanto de DMO como de marcadores de remodelado.

- Existencia de un grave deterioro óseo que hace que sea esperable una nueva fractura, aunque el fármaco sea activo.

¿Cuál es la duración del tratamiento?

- Las enfermas tratadas con bifosfonatos o denosumab deben evaluarse a los 3-5 años. Tras dicha evaluación, el tratamiento debe mantenerse (con el mismo fármaco o con otro) si se da una de las siguientes circunstancias:
 - Ausencia de fracturas, pero DMO en cuello femoral inferior a -2,5.
 - Desarrollo de fracturas en los 3-5 años anteriores a la evaluación
 - Presencia de fracturas con anterioridad a este periodo y DMO en cuello de fémur inferior a - 2,0. Aunque los estudios en que se basan estos criterios están realizados con determinaciones de DMO en cuello femoral, es probable que puedan utilizarse los valores de DMO en columna lumbar de forma similar.
- Generalmente, se establece un límite de 10 años de duración para los antirresortivos debido a la posibilidad de fractura atípica de fémur. Si decidimos retirarlo, pero la paciente continúa en situación de riesgo, puede ser útil administrar teriparatida.
- En caso de “vacaciones terapéuticas”, considerar de 1 a 3 años de duración (1 año para risedronato, 2 para alendronato y 3 para zoledrónico). No se recomienda descanso con denosumab, por su efecto rebote sobre la resorción.

OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON CÁNCER DE MAMA

Actualmente, el tratamiento hormonal adyuvante en las pacientes posmenopáusicas son los inhibidores de la aromatasa (IA), que disminuyen la masa ósea e incrementan el riesgo de fracturas, especialmente durante el tratamiento (2-4 veces mayor a las fisiológicas). Tras 5 años de tratamiento, la incidencia de fracturas osteoporóticas es del 18-20 %. Al suspender el tratamiento, el riesgo disminuye lentamente. Por ello, en todas las pacientes que inician tratamiento con IA, se debería evaluar el riesgo de fracturas y realizar recomendaciones generales para prevenir la osteoporosis.

Indicación de tratamiento

Las sociedades sugieren su administración cuando la *T-score* es $< -2,0$ o con una *T-score* de $< -1,5$ con algún factor de riesgo adicional. Además, indican su administración con dos o más factores de riesgo de fractura sin necesidad de realizar densitometría durante el tratamiento con inhibidores. Las pacientes con *T-score* $> -1,5$ y sin factores de riesgo deberían reevaluarse a lo largo del primer-segundo año de tratamiento con densitometría. También se debe evaluar el cumplimiento, al igual que la masa ósea, al cabo de 1-2 años de tratamiento en aquellas mujeres con fármacos antirresortivos.

Fármaco a indicar

Se ha objetivado recientemente en un metaanálisis el efecto anticáncer de los bifosfonatos, con una reducción del 34 % de las recurrencias en forma de metástasis óseas y del 17 % para la mortalidad global debida al cáncer de mama. Por ello, se recomienda indicar bifosfonatos en pacientes posmenopáusicas con baja masa ósea y riesgo significativo de recurrencia de la enfermedad. Hasta la actualidad, los fármacos que han demostrado ser más eficaces en la reducción de la incidencia de fracturas son el denosumab y el zoledrónico, por lo que se puede plantear un tratamiento secuencial con ambos o bifosfonato oral si la paciente lo prefiere. El denosumab ha demostrado reducir significativamente todas las fracturas en mujeres con cáncer de mama, con nivel de evidencia 1A.

PUNTOS CLAVE

- La osteoporosis es más prevalente en mujeres a partir de la menopausia debido a la disminución del nivel de estrógenos.
- El objetivo del tratamiento de la osteoporosis es la disminución de la incidencia de fracturas.
- Las fracturas por fragilidad son aquellas que se producen ante un traumatismo que es incapaz de producir una fractura en condiciones normales.
- Las fracturas osteoporóticas pueden ser vertebrales, de cadera o de Colles. Las vertebrales pueden ser asintomáticas y las de cadera son las de mayor morbimortalidad.
- Debemos recomendar a todas las pacientes posmenopáusicas medidas no farmacológicas a modo de prevención primaria o como adyuvantes al tratamiento.
- Todas las pacientes tratadas con fármacos antirresortivos deben recibir suplementos adecuados de calcio y vitamina D.
- La elección del fármaco será una decisión consensuada entre médico y paciente, valorando el riesgo de fractura, los beneficios añadidos de los fármacos, sus efectos secundarios y las preferencias sobre posología y coste en cada situación.
- Haber presentado una fractura por fragilidad requiere obligatoriamente tratamiento para prevenir nuevas fracturas.
- Dado que la osteoporosis es una enfermedad crónica, se debe tener en cuenta la terapia secuencial para su tratamiento a largo plazo.
- Debemos realizar un seguimiento del tratamiento para reforzar la adherencia y valorar la eficacia del mismo, considerando un fracaso cuando aparecen nuevas fracturas y la masa ósea desciende.
- La duración del tratamiento con antirresortivos no debe superar los 10 años. Durante el tratamiento con los mismos, debemos valorar la posibilidad de "vacaciones terapéuticas" para minimizar los efectos indeseados (nunca con denosumab).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Adler RA, El-Hajj Fuleihan G, Bauer DC, et al. Managing Osteoporosis in Patients on Long-Term Bisphosphonate Treatment: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2016;31:16.
- Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, et al. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD000227.
- Baró F, Cano A, Cancelo MJ, Estévez A, Fernández JM, González S, et al. Menoguía osteoporosis 2012. En: <http://www.aeem.es/documentos/menoguias/MENOGUIAOSTEOPOROSIS.pdf>.
- Baró F, Estévez A, Quereda F, Silván JM, Villero J. Menoguía Denosumab en mujeres postmenopáusicas. 2013. Disponible en: <http://www.aeem.es/documentos/menoguias/MENOGUIADENOSUMAB.pdf>.
- Bauer DC, Schwartz A, Palermo L, et al. Fracture prediction after discontinuation of 4 to 5 years of alendronate therapy: the FLEX study. *JAMA Intern Med.* 2014;174:1126-34.
- BC Guidelines.ca. Osteoporosis: diagnosis, treatment and fracture prevention. October 2012. Disponible en: <http://www.bcguidelines.ca/pdf/osteoporosis.pdf>.
- Bianchi G, Czerwinski E, Kenwright A, et al. Long-term administration of quarterly IV ibandronate is effective and well tolerated in postmenopausal osteoporosis: 5-year data from the DIVA study long-term extension. *Osteoporosis International.* 2012;23:1769-78.
- Black DM, Reid IR, Boonen S, et al. The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *J Bone Miner Res.* 2012;27:243-54.
- Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, et al. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA.* 2006;296:2927-38.
- Bone HG, et al. 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results of the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet.* 2017;5(7):513-23.
- Brinca M, Calleja-Agius J, Tamer Erel C, Gambacciani M, Lambrinoukaki I, Moen MH, et al. EMAS position statement: Bone densitometry screening for osteoporosis. *Maturitas.* 2011;68:98-101.
- Cano Sánchez A, Calaf i Alsina J, Dueñas-Díez JL (eds.). *Selective estrogen receptor modulators.* Springer Berlin Heidelberg; 2006.
- Cantabrana Alútiz A. [Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population]. *Med Clin (Barc).* 2001;117:37-8.
- ClinRisk, University of Nottingham. QFracture™ website [Internet]. ClinRisk Ltd.; 1 de septiembre de 2011 [acceso 16 de septiembre de 2017]. Disponible en: <http://www.qfracture.org>.
- Cranney A, Waldegerger L, Zytaruk N, et al. Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev:*CD004523, 2003.
- Eriksen EF, Diez-Perez A, Boonen S: Update on long-term treatment with bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis: a systematic review. *Bone.* 2014;58:126-35.
- Ettinger B. Tibolone for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2007;57(1):35-8.
- G. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, R. Coleman, T. Powles, et al., Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials, *Lancet.* 2015;386:1353-61.
- Gómez-Vaquero C, Roig Vilaseca D. ¿Qué es el FRAX?: Pros y contras. *Semin Fund Esp Reumatol* 2010;11(3):100-6.
- González-Macías J, Villa J, Marín F, Díez-Pérez A. Análisis del comportamiento predictivo de la herramienta FRAX en la cohorte de 5.201 mujeres del Estudio ECOSAP. *Rev Mult Gerontol.* 2009;19:11.
- Guía de la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral 2014 (revisada 2015). En: http://seiomm.org/guia-seiomm-2014_actualizada-abril-2015/.
- Han SL, Wan SL: Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2012;66:199-209.
- Hermoso de Mendoza MT. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. *An Sist Sanit Navar.* 2003;26(3):29-52.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ.* 2009;339: b4229.
- Instituto Nacional de Estadística. www.ine.es. http://www.ine.es/ss/Satellite?L=es_ES&c=INESeccion_C&cid=1259926380048&p=1254735110672&pag-

- ename=ProductosYServicios/PYSLayout (accessed Oct 15, 2017).
- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-33.
 - Jurado AR, Llana P, Mendoza N, Otero B, Quereda F. Menografía TSEC. Disponible en: [http://www.aem.es/documentos/menografias/6926%20MENOGUIA%20TSEC%20ok27%20\(2\).pdf](http://www.aem.es/documentos/menografias/6926%20MENOGUIA%20TSEC%20ok27%20(2).pdf).
 - Kanis JA, Burlet N, Cooper C, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2008;19:399-428.
 - Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporos Int.* 2017;28:2023-34.
 - Kanis JA, Johnell O, Black DM, et al. Effect of raloxifene on the risk of new vertebral fracture in postmenopausal women with osteopenia or osteoporosis: a reanalysis of the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation trial. *Bone.* 2003; 33:293-300.
 - Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 2004;35:375-82.
 - Komm BS, Mirkin S: Incorporating bazedoxifene/conjugated estrogens into the current paradigm of menopausal therapy. *Int J Womens Health.* 2012;4:129-40.
 - Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, Petak SM, Bachrach LK, Shepherd JA, et al. Official Positions of the International Society for Bone and Mineral Research. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3651-5.
 - Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med.* 2007;357:1799-809.
 - McClung M, Harris ST, Miller PD, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med.* 126:13-20, 2013
 - Meunier PJ, Roux C, Seeman E, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2004;350:459-68.
 - Miller PD, Recker RR, Harris S, et al. Long-term fracture rates seen with continued ibandronate treatment: pooled analysis of DIVA and MOBILE long-term extension studies. *Osteoporosis International.* 2014;25:349-57.
 - National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (amended). En: NICE technology appraisal guidance 160. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
 - National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation; 2013. Disponible en: <http://nof.org/files/nof/public/content/file/917/upload/481.pdf>.
 - Nota AEMPS 13/2014.Denosumab (PROLIA®, XGEVA®): riesgo de osteonecrosis mandibular e hipocalcemia. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NIMUH_FV_13-2014-Denosumab.pdf.
 - Palacios S, de Villiers TJ, Nardone FDC, et al. Assessment of the safety of long-term bazedoxifene treatment on the reproductive tract in postmenopausal women with osteoporosis: Results of a 7-year, randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Maturitas.* 2013;76:81-7.
 - Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res.* 2012;27:694-701.
 - Pérez Edo L, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadiello A, Guanabens Gay N, Peris P, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. *Reumatol Clin.* 2011;7:357-79.
 - Peyman Hadji, et al. Management of Aromatase Inhibitor-Associated Bone Loss (AIBL) in Postmenopausal women with hormone sensitive breast cancer: Joint position statement of the IOF, CABS, ECTS, IEG, ESCEO IMS, and SIOG. *Journal of Bone Oncology.* 2017;7:1-12.
 - Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2816-22.
 - Ro C, Cooper O: Bisphosphonate drug holiday: choosing appropriate candidates. *Curr Osteoporos Rep.* 2013;11:45-51.
 - Rosen HN. Calcium and vitamin D supplementation in osteoporosis. ©2014 UpToDate, Inc.
 - Rosen HN. The use of bisphosphonates in postmenopausal women with osteoporosis 2017. Disponible en: <http://www.uptodate.es>.

- Rosen HN. Overview of the management of osteoporosis in postmenopausal women 2017. Disponible en: <http://www.uptodate.es>.
- Sanfélix-Genovés J, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. *Osteoporos Int*. 2013;24:1045-55.
- Schwartz AV, Bauer DC, Cummings SR, et al. Efficacy of continued alendronate for fractures in women with and without prevalent vertebral fracture: the FLEX trial. *J Bone Miner Res*. 2010;25:976-82.
- Silverman SL, Chines AA, Kendler DL, et al. Sustained efficacy and safety of bazedoxifene in preventing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled study. *Osteoporosis International*. 2012;23:351-63.
- Siris ES, Harris ST, Eastell R, et al. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res*. 2005;20:1514-24.
- Vitamina D: evidencias y controversias. *INFAC*. 2012; 20(2):7-12.
- Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA*. 2006;295:2727-41.
- Watts NB, Roux C, Modlin JF, et al. Infections in postmenopausal women with osteoporosis treated with denosumab or placebo: coincidence or causal association? *Osteoporosis International*. 2012;23:327-37.
- Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002;23:529-39.
- Wells GA, Cranney A, Peterson J, et al. Alendronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;CD001155.
- World Health Organization Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva. 2007.



MENOPAUSIA EN PACIENTES CON CÁNCER GINECOLÓGICO

Isabel Ñíguez Sevilla, Daniel González García-Cano, Borja Otero García-Ramos

PALABRAS CLAVE

Menopausia, terapia hormonal para la menopausia, cáncer.

INTRODUCCIÓN

Miles de mujeres son tratadas cada año de cáncer, muchas de ellas en etapa peri o posmenopáusica, mientras que otras son pacientes jóvenes, con función ovárica normal al diagnóstico, pero que van a entrar en una menopausia temprana secundaria a la cirugía, la radioterapia (RDT) en la región pélvica o la quimioterapia (QT):

- **Quimioterapia:** la reducción de la función ovárica y la dotación folicular secundaria a la quimioterapia depende del tipo de fármaco (tabla 1), de sus dosis y de la edad de la paciente en el momento de recibirla.
- **Radioterapia:** de forma similar, los efectos sobre la función ovárica dependen de la edad de la paciente, de la dosis recibida y, sobre todo, de la localización del tumor a radiar.
- **Cirugía:** con respecto a la insuficiencia ovárica posquirúrgica, la salpingooforectomía bilateral es la principal causante, ya sea como parte de la cirugía de estadiaje y tratamiento o como la cirugía profiláctica para las pacientes portadoras de las mutaciones BRCA y otras.

Tabla 1. Quimioterápicos según riesgo de producir insuficiencia ovárica

Riesgo bajo	Riesgo medio	Riesgo alto
<ul style="list-style-type: none"> • Metotrexato • 5-fluoruracilo • Actinomicina D • Dactinomicina • Prednisona • Vincristina • Bleomicina • Mercaptopurina • Vinblastina • Interferón alfa 	<ul style="list-style-type: none"> • Cisplatino • Carboplatino • Doxirobucina • Etopóxido 	<ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida • Procarbacin • Dacarbazina • Ifosfamida • Busulfano • Melfalán • Clorambuzilo • Mostaza nitrogenada • Carmustina • Lormustina • Thiotepa

Fuente: Menografía de Menopausia Precoz de la AEEM.

El tratamiento más efectivo para los síntomas climatéricos es la terapia hormonal (TH). Después de la publicación del estudio WHI y el *Million Women Study*, su uso se redujo drásticamente debido a la observación de un incremento en la incidencia de cáncer de mama. Es comprensible tomar ciertas precauciones en las neoplasias hormono-dependientes, pero no en otras sin relación hormonal. Un claro ejemplo es el caso de los tumores de tejidos hematopoyéticos, tan frecuentes en mujeres jóvenes, y que requieren una quimioterapia masiva. En estas pacientes, las consecuencias por la deficiencia estrogénica temprana pueden repercutir muy negativamente sobre su salud y calidad de vida.

En general, e independientemente del tratamiento elegido para la paciente según el tipo de cáncer que padezca, las modificaciones del estilo de vida pueden ser una manera eficaz de aliviar los síntomas vasomotores y de potenciar la salud física y mental de las pacientes con cáncer. Se recomienda un consumo nulo o moderado de alcohol, ejercicio físico, dieta equilibrada, abandono del tabaquismo y otras medidas, como la ropa o la refrigeración.

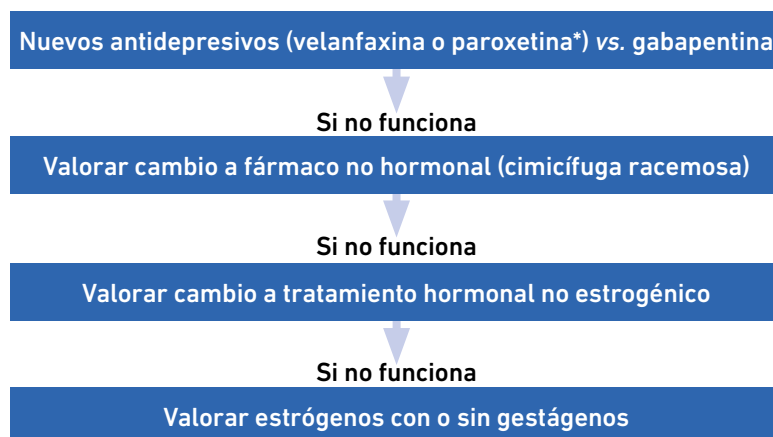
OPCIONES TERAPÉUTICAS EN CÁNCER DE MAMA

El cáncer femenino más frecuente con largo tiempo de supervivencia es el cáncer de mama, y las mujeres que lo han superado suponen el mayor grupo de mujeres sobrevivientes a un cáncer.

Tratamiento de los síntomas vegetativos

- **Terapia hormonal de la menopausia (THM):** el cáncer de mama está considerado una contraindicación absoluta para la terapia con estrógenos, porque puede activar o acelerar una micrometástasis oculta o el crecimiento de un tumor secundario. Los resultados de estudios observacionales y ensayos aleatorizados sobre el uso de THM en supervivientes de cáncer de mama discrepan. Son las únicas estimaciones fiables sobre el efecto de la THM en el riesgo de recurrencia de supervivientes de cáncer de mama. El estudio HABITS (*Hormone replacement therapy after breast cancer - is it safe?*) demostró un aumento del riesgo de recidiva a los 2 años que se mantuvo a los 5 años, mientras que en el *Stockholm trial* no se demostró un exceso de riesgo de recidiva relacionado con la THM. Por lo tanto, y en términos generales, no se recomienda el uso de terapias estrogénicas para controlar los síntomas en estas mujeres. Altas dosis de gestágenos parecen ser eficaces para los sofocos; sin embargo, hasta la fecha no se dispone de datos acerca de la seguridad del uso de gestágenos a largo plazo en este tipo de pacientes.
- **Tibolona:** en base a los datos del estudio LIBERATE, su uso está contraindicado en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.
- **Opciones no hormonales:** la revisión de la literatura arroja que ciertos tratamientos no hormonales pueden tener efecto beneficioso en la sintomatología climatérica de pacientes con cáncer de mama (figura 1).

Figura 1. Algoritmo para tratamiento de síntomas vasomotores en mujeres con cáncer de mama



*Si no toma tamoxifeno.

Fuente: *Menopausia mujer sintomática con cáncer de mama de la AEEM.*

– Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y/o serotonina/noradrenalina (ISRS y/o IRSN): se deben utilizar con precaución en mujeres con cáncer de mama que reciben tratamiento adyuvante con

tamoxifeno (TMX), ya que reducen el metabolismo del mismo a su metabolito más activo, el endoxifeno, mediante la inhibición de la enzima citocromo P450, CYP2D6 (tabla 2).

Tabla 2. Tratamiento de los síntomas vegetativos con ISRS/IRSN/Anticonvulsivantes en pacientes con cáncer de mama

		Efectivo contra sofocos	Dosis inicial	Dosis de mantenimiento	Características importantes	Recomendado su uso junto tamoxifeno
ISRS	Fluoxetina	Sí	20 mg/día	20 mg/día	• Inhibición potente de CYP2D6 • Frecuentes efectos secundarios	No
	Paroxetina	Sí	10 mg/día	10-20 mg/día	• Inhibición potente de CYP2D6	No
	Sertralina	No			• Inhibición débil de CYP2D6	No
	Citalopram	Sí	10 mg/día	10-20 mg/día	• Inhibición débil de CYP2D6	No
	Escitalopram	Sí	10 mg/día	10-20 mg/día		No
IRSN	Venlafaxina	Sí	35,7 mg/día en 1.ª semana	75 mg/día	• Inhibición muy débil de CYP2D6	Sí
	Desvenlafaxina	Sí	50 mg/día durante 3 días	100 mg/día	• Inhibición muy débil de CYP2D6	Sí
Anticonvulsivantes	Gabapentina	Sí	300 mg/día	300 mg/día	• Experiencia previa sugiere que no inhibe CYP2D6	Sí
	Pregabalina	Sí	50 mg/día	75 mg/día	• Experiencia previa sugiere que no inhibe CYP2D6	Sí

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

- Clonidina: no se recomienda de primera línea por sus frecuentes efectos adversos.
- Agonistas dopaminérgicos: no se recomiendan debido a sus efectos adversos.
- Gabapentina/pregabalina: la gabapentina no interfiere con la toma de TMX. Se recomienda su uso para el alivio de los sofocos en pacientes con cáncer de mama. Especialmente útil en los sofocos nocturnos.
- Cimicífuga racemosa: puede considerarse un tratamiento alternativo a los ISRS.
- Isoflavonas: no es segura su utilización.

Tratamiento de la atrofia vaginal (figura 2)

- Los tratamientos sin estrógenos, tales como lubricantes vaginales no hormonales y las cremas hidratantes, deben ser terapia de primera línea para las mujeres con antecedentes

de cáncer de mama. Para aquellas en las que la atrofia no responde a estos tratamientos se podría plantear un tratamiento estrogénico local a bajas dosis (en pacientes con bajo riesgo de recurrencia). El estudio Blissafe arroja unos datos preliminares que sugieren que el gel vaginal de estriol de 50 µg/g no tiene influencia en el eje hipofisiario ni altera los niveles estrogénicos en esta población.

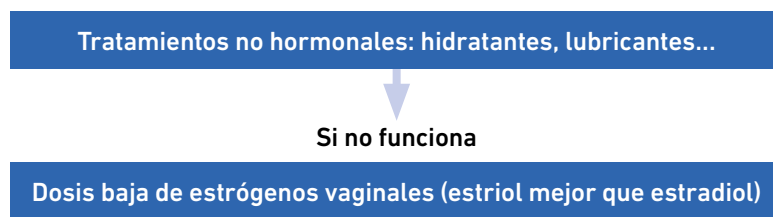
- En cuanto a las nuevas terapias, el ospemifeno tiene indicación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal con síntomas moderados o graves en pacientes no candidatas a tratamiento estrogénico, incluyendo pacientes con antecedente personal de cáncer de mama una vez finalizado el tratamiento adyuvante.
- Estudios recientes han demostrado que el láser fraccionado es una opción terapéutica no hor-

monal efectiva, sencilla, bien tolerada y sin efectos adversos para el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia, y su uso está apoyado por numerosos grupos de trabajo y por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, que apoya el algoritmo terapéutico de la

Guía Práctica de Asistencia en el Síndrome Urogenital de la Menopausia, actualizada en 2015.

- El uso de la terapia con testosterona tópica en pacientes con cáncer de mama es objeto de investigación, sin resultados claros a día de hoy.

Figura 2. Algoritmo para tratamiento de atrofia vaginal en mujeres con cáncer de mama



Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN CÁNCER GINECOLÓGICO

Tratamiento de los síntomas vegetativos

• Terapia hormonal (tabla 3):

- Cáncer de vulva y vagina: la THM no está contraindicada.
- Cáncer de cérvix: el carcinoma escamoso de cérvix (el más frecuente) no es hormono-dependiente y, por lo tanto, a muchas pacientes jóvenes que precisan cirugía radical no se les realiza la ooforectomía. Si precisasen THM (secundaria a radioterapia, por ejemplo), no está contraindicada. Sin embargo, el adenocarcinoma sí depende del estímulo estrogénico, al igual que el adenocarcinoma de endometrio. En estos casos estarían contraindicadas tanto la THM solo con estrógenos como la combinada. De acuerdo a estos datos, el tratamiento debe ser el mismo que para las pacientes con adenocarcinoma endometrial.
- Cáncer de endometrio: se prefiere la THM en mujeres con bajo riesgo antes que la terapia no hormonal (añadiendo gestágenos). Para mujeres de medio-alto riesgo es preferible el uso de terapias no hormonales.
- Otros cánceres del cuerpo uterino: constituyen un grupo heterogéneo que incluye los carcinosarcomas, los leiomiomas, los adenosarcomas y el sarcoma del estroma

endometrial. Solo este último tipo se considera estrógeno-dependiente, por lo que tendría contraindicada la THM, mientras que en el resto sí estaría permitida.

- Cáncer de ovario: el uso posoperatorio de THM no tiene efecto negativo en la supervivencia ni en la recurrencia, pero sí en la calidad de vida. En estas pacientes es preferible el uso de THM como primera opción, excepto en los tumores de la granulosa, que se consideran hormono-dependientes.

- **Opciones no hormonales:** de forma análoga a lo que ocurre en la mama, se podrá recurrir a los tratamientos no hormonales para aquellos tumores con hormono-dependencia, sin la salvedad de las posibles interacciones que ocurrían en la mama con el tamoxifeno y los inhibidores de la aromatasa.

Tratamiento de la atrofia vaginal

El tratamiento más efectivo son los estrógenos locales para aquellos tumores sin contraindicación. No obstante, en los tumores hormono-dependientes, el uso de hidratantes y lubricantes vaginales se considera la primera opción, dejando el tratamiento con estrógenos locales como segunda línea en aquellas pacientes con bajo riesgo de recurrencia. Se podría valorar el ospemifeno, salvo tumores hormono-dependientes. Además, la actividad sexual mediante el coito, así como por masturbación, previene la atrofia.

Tabla 3. Tratamiento de los síntomas vegetativos en tumores genitales

Tumores no hormono-dependientes		Tumores hormono-dependientes
THM no contraindicada	THM contraindicada	THM contraindicada
<ul style="list-style-type: none"> • Cérvix no adenocarcinoma • Endometrio bajo riesgo • Ovario • Vulva y vagina • Leiomiomasarcoma 	<ul style="list-style-type: none"> • Sarcoma del estroma endometrial • Cérvix adenocarcinoma • Ovario-granulosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Endometrio medio/alto riesgo

THM: terapia hormonal de la menopausia.

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

OPCIONES TERAPÉUTICAS EN CÁNCER EXTRAGENITAL

Tratamiento de los síntomas vegetativos (tabla 4)

• Terapia hormonal:

- Cáncer de tiroides: la THM no está contraindicada.
- Melanoma: la THM no está contraindicada.
- Meningioma: parece prudente contraindicar los gestágenos.
- Neoplasias hematológicas: la THM no está contraindicada.
- Cáncer de colon: la THM reduce tanto el riesgo de cáncer de colon como la mortalidad.
- Cáncer de hígado: la THM no está contraindicada.
- Cáncer de vejiga: valorar riesgo-beneficio de su uso.

- Cáncer renal: la THM no está contraindicada.
- Cáncer gástrico: deberíamos ser cautos al prescribir THM en pacientes con tumores con receptores hormonales positivos.
- Cáncer de pulmón: la mayoría de trabajos indican que no está contraindicado el uso de THM en supervivientes de cáncer de pulmón.

- **Opciones no hormonales:** de forma análoga a lo que ocurre en la mama, se podrá recurrir a las opciones no hormonales para aquellos tumores con contraindicaciones para la THM, sin la salvedad de las posibles interacciones que ocurrían en la mama con el tamoxifeno o los inhibidores de la aromatasa.

Tratamiento de la atrofia vaginal

Será análogo al manejo de los cánceres ginecológicos.

Tabla 4. Tratamiento de síntomas vegetativos en tumores extragenitales

THM no contraindicada	THM con precaución	Gestágenos contraindicados
<ul style="list-style-type: none"> • Tiroides • Melanoma • Hematológicos • Colon • Hígado • Riñón • Pulmón 	<ul style="list-style-type: none"> • Gástrico • Vejiga 	<ul style="list-style-type: none"> • Meningioma

THM: terapia hormonal de la menopausia.

Fuente: Grupo de Jóvenes Expertos de la AEEM.

PUNTOS CLAVE

- Los tratamientos para el cáncer pueden producir menopausia prematura o fallo ovárico,

que puede suceder de forma abrupta y generar mucha sintomatología.

- Dado que los tratamientos han incrementado la supervivencia de pacientes con cáncer, es

importante atender a síntomas que afectan a la calidad de vida, como la sintomatología vasomotora o la salud vaginal.

- Existen distintas opciones no hormonales para el tratamiento de los tumores hormono-dependientes, tanto para la sintomatología vasomotora como para la salud vaginal.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Baber R, Hickey M, Kwik M. Therapy for Menopausal Symptoms During and After Treatment for Breast Cancer: Safety Considerations. *Drug Saf.* 2005;28(12):1085-100.
- Biglia N, Gadducci A, Ponzzone R, Roagna R, Sismondi P. Hormone replacement therapy in cancer survivors. *Maturitas.* agosto de 2004;48(4):333-46.
- Biliatis I, Thomakos N, Rodolakis A, Akrivos N, Zacharakis D, Antsaklis A. Safety of hormone replacement therapy in gynaecological cancer survivors. *J Obstet Gynaecol.* mayo de 2012;32(4):321-5.
- Carter J, Goldfrank D, Schover LR. Simple Strategies for Vaginal Health Promotion in Cancer Survivors. *J Sex Med.* febrero de 2011;8(2):549-59.
- Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Res.*
- Drewe J, Bucher KA, Zahner C. A systematic review of non-hormonal treatments of vasomotor symptoms in climacteric and cancer patients. *SpringerPlus* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 16 de agosto de 2017];4(1). [MENOGUIACANCERMAMA.pdf](http://www.aeem.es/documentos/menoguias/MENOGUIACANCERMAMA.pdf) [Internet]. [citado 28 de agosto de 2017]. <http://www.aeem.es/documentos/menoguias/MENOGUIACANCERMAMA.pdf>
- Escribano T JJ, Rodea G G, Martín J Á, Cristobal G I, González R PJ, Salinas P J, et al. Tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia mediante láser fraccionado CO2: una opción terapéutica emergente. *Rev Chil Obstet Ginecol.* abril de 2016;81(2):138-51.
- Goodwin JW, Green SJ, Moinpour CM, Bearden JD, Giguere JK, Jiang CS, et al. Phase III randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with breast cancer: Southwest Oncology Group Study 9626. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 de abril de 2008;26(10):1650-6.
- Holmberg L, Iversen O-E, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J, et al. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst.* 2 de abril de 2008;100(7): 475-82.
- Kenemans P, Bundred NJ, Foidart J-M, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* febrero de 2009;10(2):135-46.
- Li D, Ding C, Qiu L. Postoperative hormone replacement therapy for epithelial ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* noviembre de 2015;139(2):355-62.
- Loprinzi CL, Levitt R, Barton D, Sloan JA, Dakhil SR, Nikcevich DA, et al. Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de marzo de 2006;24(9):1409-14.
- MENOGUIA MENOPAUSIA PRECOZ ok17.pdf [Internet]. [citado 28 de agosto de 2017]. <http://www.aeem.es/documentos/menoguias/5652%20MENOGUIA%20MENOPAUSIA%20PRECOZ%20ok17.pdf> 3.
- MENOGUIASALUDVAGINAL.pdf [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2017]. <http://www.aeem.es/documentos/menoguias/MENOGUIASALUDVAGINAL.pdf>
- MENOGUIAVIDAYSEXO.pdf [Internet]. [citado 28 de septiembre de 2017]. <http://www.aeem.es/documentos/menoguias/MENOGUIAVIDAYSEXO.pdf>
- Pergialiotis V, Pitsouni E, Prodromidou A, Frountzas M, Perrea DN, Vlachos GD. Hormone therapy for ovarian cancer survivors: systematic review and meta-analysis. *Menopause.* marzo de 2016;23(3):335-42.
- Von Schoultz E, Rutqvist LE, Stockholm Breast Cancer Study Group. Menopausal hormone therapy after breast cancer: the Stockholm randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 6 de abril de 2005;97(7):533-5.

