

Menopausia Transición

■ MICAELA PÉREZ ALCÁZAR • Farmacéutica comunitaria.

La autora describe el proceso fisiológico de la menopausia, comentando los síntomas y síndromes que habitualmente se le asocian y exponiendo los pros y contras de los distintos tratamientos disponibles, tanto farmacológicos como fitoterapéuticos.

La menopausia no es una enfermedad, sino una etapa más en el ciclo vital de la mujer. En ella llega a término el ciclo fisiológico de menstruación y función ovárica, cesando definitivamente su capacidad reproductiva. La actitud mental de la mujer tiene mucho que ver con los cambios que experimenta en la menopausia, ya que actualmente es víctima de un bombardeo constante de noticias sobre lo que le va a suceder en ese período de su vida y ello hace que fije en su mente muchos síntomas como inevitables. La menopausia es una transición normal y no el final de la juventud y la sexualidad femeninas.

En este artículo se revisarán los síntomas que suelen ir asociados a la menopausia y se repasarán los tratamientos empleados más frecuentemente hoy día.

PERIMENOPAUSIA Y MENOPAUSIA

La transición hasta el estado posmenopáusico no es brusca. La teoría actual sostiene que la perimenopausia, período en el que la función ovárica es cambiante, precede entre dos y ocho años a la última menstruación.

Durante este período el ovario experimenta cambios importantes. Al inicio de la actividad fértil en la mujer, existen unos 300.000 folículos precursores de los óvulos. Sólo un folículo madura mensualmente y da lugar al óvulo,



mientras que centenares desaparecen. Desde la maduración hasta la ovulación, el folículo produce grandes cantidades de estrógenos. Una vez liberado el óvulo, queda el cuerpo lúteo, que sigue produciendo estrógenos, pero fundamentalmente progesterona.

En la etapa premenopáusica quedan sólo unos millares de folículos, que responden menos a las gonadotropinas. Disminuyen los niveles de estradiol, por tanto la producción de progesterona por el cuerpo lúteo se convierte en irregular y más adelante cesa.

Al disminuir la capacidad de respuesta del ovario y la secreción de inhibina para suprimir las gonadotropinas hipofisarias, los niveles de hormona estimulante del folículo (FSH) y de hormona luteinizante (LH) aumentan hasta cifras altas. Finalmente, los óvulos involucionan y se fibrosan, disminuyendo sus tamaños. Durante esta etapa se segregan pequeñas cantidades de andrógenos (testosterona).

Después de la menopausia las células de la estroma ovárica y las de la

corteza suprarrenal producen andostrendiona, un andrógeno débil (fig. 1). La andostrendiona se convierte dentro de los tejidos periféricos (sobre todo en el tejido adiposo) en estrona. Debido a la estrona circulante, las mujeres posmenopáusicas no siempre experimentan deficiencia de estrógenos, en particular las obesas.

Clínicamente la menopausia se diagnostica después de 12 meses de amenorrea y la edad promedio en la que esto sucede es aproximadamente de 51 años.

SÍNTOMAS

Entre los síntomas más comunes que perciben las mujeres que atraviesan la menopausia se encuentran los siguientes.

Llamaradas de calor o crisis vasomotoras

Las sofocaciones son una sensación de calor, acompañada frecuentemente de rubefacción cutánea y sudoración.

A medida que disminuye la temperatura corporal central, pueden ir seguidas de un escalofrío. Las llamaradas de calor son muy variables: pueden ser ocasionales o frecuentes y durar desde segundos hasta una hora, caracterizándose por una sensación leve de calor hasta una sudoración profusa.

Algunas mujeres perciben las llamaradas de calor como una molestia mínima, mientras que en otras este síntoma afecta a su actividad laboral, sueño o actividades diarias. En general, este síntoma comienza a aparecer durante la perimenopausia. Diversos estudios han puesto de manifiesto que un 58% de mujeres experimenta llamaradas de calor en los dos años en torno a la última hemorragia vaginal. La proporción de mujeres que mencionan llamaradas de calor puede ser del 80% en los países occidentales y sólo del 10% en algunos países del este de Asia.

Cambios genitourinarios

Al disminuir los niveles de estrógeno, muchos tejidos genitourinarios experimentan atrofia. El epitelio vaginal se hace más fino, más seco y disminuyen los pliegues. A veces aparecen síntomas de vaginitis atrófica, que pueden incluir hemorragia, ardor, exudado, prurito y dispareunia.

Los tejidos de la vulva disminuyen de tamaño y algunas veces originan prurito y dolor. Los tejidos pélvicos pierden elasticidad, lo que puede conducir a prolapso uterino, cistocele y rectocele. Las mamas tienden a disminuir de tamaño y de elasticidad y el tejido glandular es sustituido en mayor o menor proporción por grasa.

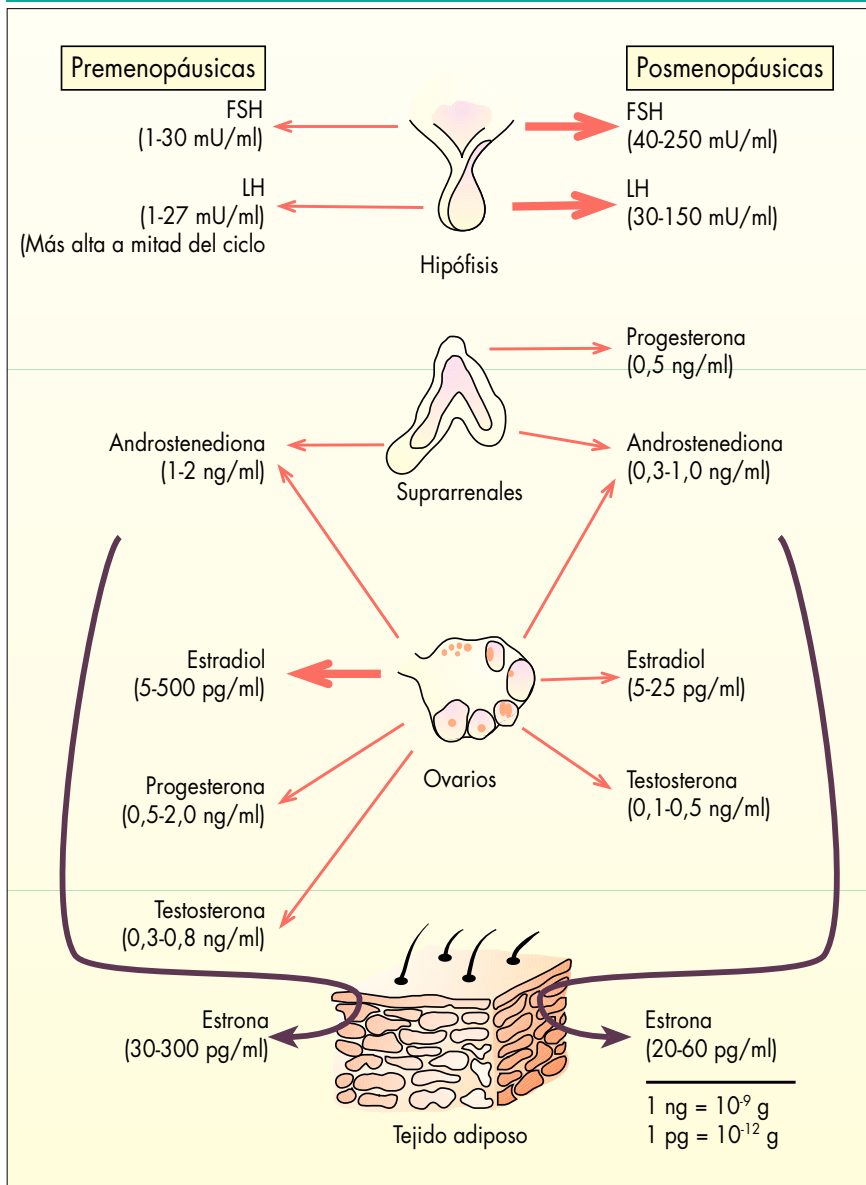
La uretra y la vejiga poseen receptores para los estrógenos y experimentan atrofia cuando los niveles estrogénicos son bajos. Pueden aparecer síntomas de disuria, micción imperiosa e incontinencia, incluso en ausencia de infección. La incontinencia por esfuerzo puede comenzar o empeorar después de la menopausia.

También los cambios fisiológicos que tienen lugar después de la menopausia pueden traducirse en una mayor susceptibilidad a las infecciones, ya que se produce un aumento del pH vaginal y una alteración de la flora vaginal con predominio de los microorganismos gramnegativos.

Cambios en la piel y en el pelo

El contenido de colágeno de la piel y las estructuras de soporte disminuye y la piel se convierte en más fina y frágil. Son posibles la pérdida de pelo en la cabeza y el crecimiento del vello facial, quizá debido al predominio relativo de los andrógenos circulantes.

Fig. 1. Hormonas antes y después de la menopausia



Cambios psicológicos y funcionamiento sexual

Las señales psicológicas y emocionales, como fatiga, irritabilidad, insomnio y nerviosismo, pueden estar relacionadas con la disminución de los estrógenos, así como con el estrés causado por el envejecimiento y el cambio de papel social. Al interferir con el sueño, los sofocos pueden afectar la memoria, el temperamento, el humor y la capacidad de concentración.

En cuanto a la prevalencia de la actividad sexual, en una muestra de 875 mujeres de Estados Unidos fue del 70% entre las de 45-54 años de edad y del 60% entre las de 55-64 años de edad. Parece identificarse una tendencia hacia la disminución de la frecuencia del coito y la disminución del deseo sexual con el incremento de la edad. Existen razones

para creer que parte de los síntomas relacionados con la menopausia interfieren con la sexualidad. Por ejemplo, la atrofia vaginal puede provocar sequedad vaginal y una friabilidad que causa dispareunia y en algunas mujeres disminución de la excitación sexual durante el coito.

SÍNDROMES

Entre los síndromes más comunes que perciben las mujeres que atraviesan la menopausia se encuentran los siguientes.

Coronariopatía

En comparación con los varones, las mujeres jóvenes disfrutaban de una inmunidad relativa frente a la enfermedad arterial coronaria. Después de la menopausia, el riesgo de las mujeres

Tabla I. Tratamientos más utilizados en terapia hormonal combinada

Sustancia	Dosificación	Administración
Estradiol Noretisterona acetato	1 mg 0,5 mg	Se tomará un comprimido al día sin interrupción
Estrógenos conjugados Medroxiprogesterona, acetato	Grageas de 0,625 mg Comprimidos de 5 mg o de 2,5 mg	Se administra un comprimido y una gragea, todos los días Normalmente se administra en mujeres en las que se desea originar amenorrea
Estradiol valerato Estradiol valerato y levonorgestrel	2 mg, en comprimidos (A) 2 mg y 75 mcg, respectivamente en comprimidos (B)	Tratamientos cíclicos de 28 días. Comienza con comprimido (A) durante 16 días y continúa con un comprimido (B) durante los 12 días siguientes. Si la paciente presenta menstruación se empieza el quinto día del período. Suele haber sangrado durante los dos últimos días de un ciclo o al comienzo del siguiente
Estradiol Estradiol y noretisterona	Parche (A) con 4 mg (tasa de liberación de 50 mcg/día) Parche (B) con 10 mg (tasa de liberación de 50 mcg/día) y 30 mg (tasa de liberación de 0,25 mg/día), respectivamente	Durante las dos primeras semanas se pondrá un parche A cada 3-4 días Las dos semanas siguientes se pondrá un parche B cada 3-4 días. El siguiente ciclo se vuelve a empezar después de retirar el parche B. En la mayoría de las pacientes, a los 12-13 días de la aplicación del parche B se produce una hemorragia
Estradiol valerato	Comprimido de 2 mg (A)	Se tomarán primero los comprimidos A durante 11 días y los 10 días siguientes se tomarán los comprimidos B
Estradiol valerato y medroxiprogesterona, acetato	Comprimidos de 2 mg y 10 mg respectivamente (B)	En la mayor parte de las pacientes aparece un sangrado en el período de descanso

se eleva poco a poco hasta igualarse con el de los varones y la enfermedad cardíaca coronaria representa la principal causa de muerte entre las ancianas.

El descenso de los niveles de estrógenos guarda relación con los cambios desfavorables de las lipoproteínas. Tienen a subir el colesterol total y el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), mientras que tiende a bajar la cifra de colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Desaparecen también los efectos protectores del estrógeno sobre los vasos, la coagulación y la fibrinólisis, conforme disminuyen los niveles estrogénicos.

Osteoporosis

Se postula una relación causal entre la menopausia y la osteoporosis basada en las mayores tasas de fracturas osteoporóticas que se registran en las mujeres posmenopáusicas respecto de las premenopáusicas; en la pérdida de densidad mineral ósea después de la menopausia (como consecuencia de la caída de estrógenos) y en la preservación de la densidad mineral ósea como consecuencia del uso de la terapia hormonal sustitutiva (THS) después de la menopausia. Existen pruebas de que las usuarias de THS en la posmenopausia experimentan un menor número de fracturas que las no usuarias.

TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO

La restitución de estrógenos es el tratamiento adecuado para mantener los

sistemas que dependen de la secreción de hormonas del ovario. Consiste simplemente en administrar a la paciente los elementos que su organismo ha dejado de producir de forma natural, teniendo como finalidad:

- Aliviar los síntomas de los sofocos, la atrofia o sequedad vaginal y los trastornos urinarios
- Evitar la aparición de osteoporosis.
- Prevenir la arteriosclerosis y enfermedades de las arterias coronarias, ya que la administración de estrógenos aumentaría los niveles de HDL, reduciendo los niveles de LDL y los de fibrinógeno. Sin embargo, el efecto cardioprotector de los estrógenos parece disminuir tras la supresión del tratamiento, de ahí que se requiera un uso continuado, tal y como sucede con las fracturas osteoporóticas.

Problemas de la THS

El problema que presenta la terapia estrogénica es que incrementa el riesgo de cáncer de endometrio y de mama (este último en un 30%). El riesgo de cáncer de endometrio puede ser reducido añadiendo al tratamiento un progestágeno, aunque esta medida también incrementa el riesgo de cáncer de mama. Por todo ello, hoy día se plantean dudas en la instauración de una terapia de restauración hormonal crónica en mujeres asintomáticas sanas, a fin de prevenir posibles problemas cardiovasculares o de osteoporosis. Los mayores beneficios de este tratamiento los tendrán las pacientes

consideradas de alto riesgo para estas condiciones, como sucede en mujeres de edad avanzada.

Antes de iniciar una terapia, el médico siempre considerará la relación riesgo-beneficio, estableciendo el tratamiento más adecuado en cada caso. La terapia sustitutiva posmenopáusica parece beneficiosa tras histerectomía, ya que las pacientes pueden recibir estrógenos solos sin grandes problemas.

Las contraindicaciones al tratamiento con estrógenos incluyen el antecedente de neoplasia de endometrio o mama, historia de tromboflebitis o tromboembolia y la presencia actual o previa de hepatopatía grave o de porfiria aguda intermitente.

Estrógenos

Los estrógenos sistémicos pueden administrarse por vía oral: los más usados son estradiol (valerato), estriol (succinato) y estrógenos conjugados procedentes de la orina de caballo.

El inconveniente que presentan por vía oral es que sufren un metabolismo hepático de primer paso.

La vía sistémica de administración de estrógenos más utilizada es la transdérmica: se administran en forma de parches que liberan una cantidad fija de estrógeno cada 24 horas.

Las ventajas de la administración transdérmica son que se evita el metabolismo hepático de primer paso, su administración es muy cómoda (un parche cada tres o cuatro días) y en caso de efecto excesivo puede revertirse rápidamente retirando el parche.

Tabla II. Especies vegetales aplicadas al tratamiento de trastornos asociados a la menopausia

Planta medicinal	Composición y propiedades
Alfalfa (<i>Medicago sativa</i> L.)	La parte de la planta usada es la aérea; está compuesta por: <ul style="list-style-type: none"> – Cumarinas: cumestrol, relacionado con el estradiol, lo que le confiere propiedades estrogénicas – Isoflavonas: genisteína – Fitosteroles: estigmasterol y sitosterol
Lúpulo (<i>Humulus lupulus</i> L.)	La parte usada son los estróbilos femeninos y los principios activos con acción estrogénica son: <ul style="list-style-type: none"> – Flavonoides como quercetósido y rutósido – Aceites esenciales con acción sedante e hipnótica
Cimicífuga (<i>Cimicifuga racemosa</i>)	Se usan las raíces y rizomas, que son recolectados en otoño. Contienen: isoflavonas, taninos y fitosteroles
Onagra (<i>Oenothera biennis</i> L.)	Se usan las semillas. Los principios activos con acción farmacológica son: <ul style="list-style-type: none"> – Ácidos grasos esenciales como linoleico y linolénico – Sitosteroles – Calcio

El más usado por esta vía es el estradiol. Se inicia el tratamiento con la aplicación de un parche, renovándolo dos veces por semana. La persistencia durante más de 6 semanas de signos como tensión mamaria, metrorragias, retención de líquidos y flatulencias indican una dosis demasiado elevada.

Otra vía usada para la administración de estrógenos es la vía vaginal, que resulta muy útil cuando se pretende evitar el adelgazamiento de la superficie de la pared vaginal. Se emplea sobre todo en casos de vaginitis atrófica, distrofia atrófica de la vulva y prurito vulvar. Por esta vía se emplean estriol y promestrieno, en forma de crema vaginal y óvulos.

Progestágenos

Los progestágenos se utilizan para prevenir la hiperplasia endometrial en las mujeres no histerectomizadas. El médico no verá la necesidad de prescribir un progestágeno si la mujer ha sido sometida a una histerectomía.

Los progestágenos utilizados para la terapia hormonal sustitutiva pueden dividirse en dos subgrupos: los derivados C-21 de la progesterona (acetato de medroxiprogesterona) y los derivados C-19 de la nortestosterona (norestisterona).

Normalmente se administra una terapia combinada. En la tabla I quedan reflejados algunos de los tratamientos más empleados, tanto de administración continua como cíclica, y las dosis que se suelen emplear.

Tibolona

Es una sustancia con propiedades estrogénicas, progestagénicas y androgénicas débiles. Su interés principal es que permite el tratamiento de la sintomatología vasomotora y atrófica de la posmenopausia sin añadir un progestágeno. Provoca una disminución de los sofocos, sudoración, etc. Los sofocos

remiten en las dos terceras partes de las pacientes al cabo de 12 semanas de tratamiento; una cuarta parte responde al cabo de 6 semanas.

Se ha comprobado que en mujeres menopáusicas produce efectos proliferativos leves en la mucosa vaginal, que conducen a una restauración del medio vaginal premenopáusicos. También parece mejorar el estado de ánimo de las pacientes, pero la evidencia de que su uso continuado tenga los efectos en prevención de osteoporosis y enfermedad cardiovascular que tienen los estrógenos puros es todavía insuficiente.

Una vez establecido el tratamiento hormonal, es decisiva la comprensión de los patrones previstos de hemorragia, puesto que son marcadores de la seguridad endometrial. Una hemorragia que difiere del patrón previsto puede indicar una hiperplasia endometrial y justifica una investigación.

Con un régimen cíclico mensual de un progestágeno, el 70-90% de las mujeres experimentan una hemorragia vaginal. Con este régimen, la hemorragia debería iniciarse poco después del noveno día del uso del progestágeno. Si la hemorragia se inicia antes de este momento o si se observa algún cambio en la duración o intensidad del flujo sanguíneo en comparación con el que es habitual para la mujer, se recomienda una evaluación endometrial.

Con los regímenes de progestágenos continuos la hemorragia es de cantidad leve a moderada, pero su momento es errático e impredecible. Después de 12 meses de terapia hormonal combinada continua, la hemorragia se interrumpe aproximadamente en el 90% de las mujeres.

Las mujeres con útero intacto en ocasiones eligen un tratamiento con estrógenos sin oposición, pero se ha comprobado que, después de tres años de tratamiento, el 62% de mujeres desarrollaron una hiperplasia endome-

trial. Por consiguiente, cuando se utiliza esta dosis de estrógenos, se requieren muestras biópsicas endometriales basales y anuales.

La mujer y su médico deben tomar conjuntamente la decisión de usar una terapia hormonal sustitutiva, teniendo en cuenta todos los beneficios y riesgos conocidos y posibles, evaluando su historia de salud y teniendo en cuenta su punto de vista personal.

TRATAMIENTO FITOTERAPÉUTICO APLICADO A LA MENOPAUSIA

El reino vegetal cuenta con compuestos de estructuras relacionadas con las hormonas esteroideas, con propiedades estrogénicas y antiestrogénicas, que actúan como moduladores selectivos de los receptores de estrógenos y, según estudios epidemiológicos, ayudan a evitar las molestias surgidas de la menopausia, sin los efectos secundarios que pueden aparecer como consecuencia de la terapia hormonal.

Soja

Esta leguminosa es quizá la planta más utilizada para el tratamiento de los síntomas menopáusicos (en la tabla II quedan reflejadas otras especies empleadas en el tratamiento de este síntoma). Numerosos estudios epidemiológicos, sobre todo en mujeres del continente asiático, han revelado la relación entre consumo de comidas ricas en soja con una menor incidencia de sofocos durante la menopausia, menor concentración de colesterol e incidencia de cáncer de mama.

Es una planta de la familia de las leguminosas, originaria de Oriente, pero que en la actualidad se cultiva en Europa y América. Químicamente sus semillas están formadas por: aceite con gran cantidad de fósforo, proteínas,

glúcidos y lípidos, entre los cuales se encuentran los ácidos linoleico, oleico y linoléico. Contienen, además, esteroides como β -sitosterol y estigmasterol, lo que le confiere importantes efectos sobre el organismo.

Sus semillas son ricas en lecitina, complejo natural de fosfolípidos que actúa a varios niveles:

- Previene los ateromas porque solubiliza el colesterol y favorece su transporte.

- Mejora la transmisión nerviosa, por lo que puede potenciar el rendimiento intelectual.

- Favorece la transmisión de depósitos de grasa acumulados bajo los tejidos.

- Su contenido en lignanos, cumarinas e isoflavonas es el que le confiere su actividad estrogénica (por su origen vegetal se denominan fitoestrógenos).

Los fitoestrógenos también pueden encontrarse en gran cantidad de cereales y legumbres que forman parte de la dieta mediterránea (tabla III).

Isoflavonas

De los grupos de compuestos con actividad estrogénica, el de las isoflavonas es el que actualmente ha cobrado una mayor relevancia. Las isoflavonas aparecen en su forma originaria en los vegetales como precursores y, tras ser ingeridas y atacadas por la acción enzimática de las bacterias intestinales, se transforman en sus formas activas, que a su vez son absorbidas en el intestino, pasan al hígado y son excretadas en la bilis, lo cual favorece el mantenimiento de concentraciones plasmáticas adecuadas. Si bien las isoflavonas y sus metabolitos se encuentran también en las heces, la eliminación fecal es menor que la urinaria, y de esto se desprende que la absorción por la mucosa intestinal está condicionada por la flora bacteriana existente y que cualquier alteración de la misma influirá en su absorción.

Los factores que influyen en la biodisponibilidad de las isoflavonas son:

- Metabolismo individual.
- Tratamiento con antibióticos.
- Dieta.
- Flora intestinal.

Mecanismos de acción

Las isoflavonas interactúan con los receptores estrogénicos (tabla IV), comportándose como moduladores selectivos de los receptores alfa y beta. En el primer caso la acción es inapreciable, por lo que cabe esperar acciones más marcadas en aquellos

Tabla III. Alimentos con fitoestrógenos

Grupo	Alimentos
Lignanos	Cereales, lentejas
Isoflavonas	Soja, tofu
Cumarinas	Alfalfa y coles
Derivados del resorcinol	Vino tinto

Tabla IV. Localización de receptores estrogénicos

Receptor alfa	Receptor beta
SNC	SNC
Mama	Hueso
Endometrio	Pared vascular
Hígado	Tracto urogenital

órganos en los que predominan los receptores beta.

Otro mecanismo de acción de estos compuestos es la inhibición enzimática. Se ha demostrado que la genisteína inhibe la tirosinasa, lo que ha abierto expectativas en cuanto a su posible empleo como anticanceroso, debido a que esta enzima se encuentra implicada en varios procesos de diferenciación celular, como la inhibición de la

**Clinicamente
la menopausia
se diagnostica después
de 12 meses
de amenorrea**

expresión de oncogenes y la disminución del número de receptores implicados en los procesos de proliferación celular. Asimismo, como consecuencia de la inhibición de la tirosinasa, se produce una disminución de la fosforilación de la tiroxina, que da lugar a una inhibición de la agregación plaquetaria, lo cual puede tener relevancia en el ámbito cardiovascular. Ade-

más, esta inhibición se traduce en una disminución del metabolismo ácido en los osteoclastos, con lo cual se produce una reducción en la actividad de las células responsables de la resorción ósea.

Las isoflavonas presentan también una acción antioxidante, que se traduce en protección de la pared vascular por disminución de la oxidación del colesterol LDL. Actúan, igualmente, como antiagregante plaquetario, ya que inhiben la unión del tromboxano A2 a su receptor plaquetario.

Efectos beneficiosos

Diversos estudios demuestran que en la perimenopausia la ingesta de una dieta rica en isoflavonas incrementa la duración del ciclo menstrual. En la menopausia las isoflavonas actúan aliviando los sofocos y la sequedad vaginal, y mejorando la sintomatología de la premenopausia (insomnio y nerviosismo), sin los efectos secundarios que pueden aparecer con la terapia hormonal sustitutiva.

La dosis recomendada de isoflavonas es de 35-70 mg/día, dividiéndola en dos tomas al día para conseguir niveles plasmáticos adecuados.

CONCLUSIONES

Los profesionales de la salud siempre deben educar y apoyar a las mujeres durante la perimenopausia para prepararlas a esta transición natural. Para ello es preciso que les brinden un asesoramiento individualizado con respecto a las terapias farmacológicas que alivian los síntomas y síndromes asociados, y sobre las nuevas alternativas al tratamiento farmacológico, que mejoran la calidad de vida durante la menopausia. Asimismo, es muy importante aconsejar sobre la práctica de ejercicio, el abandono del tabaco, la ingesta adecuada de calcio y el consumo de fitoestrógenos (soja). □

BIBLIOGRAFÍA GENERAL

- Arteche A, Guenechea JL, Vanaclocha B. Fitoterapia, vademécum de prescripción. Barcelona: Masson, 1998.
- Consejo General de COF. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Publicaciones del Consejo General de COF, 2002.
- Consejo General de COF. Curso de formación por correspondencia de Fitoterapia Práctica. Madrid: Publicaciones del Consejo General de COF, 1998.
- David A, Jonson T, Melesse D, Scheger J. Medicina de Familia. Principios y prácticas. Barcelona: Masson, 2002.
- Greendele GA, Lee NP y Arriola ER. La menopausia. The Lancet 1999;34(6).