

La menopausia en la medicina general/de familia

Felipe Chavida

Equipo de Atención Primaria de Brihuega. Guadalajara.

El médico general/de familia (MG/F) presta una atención integral de salud a la población, sin distinción de edad, sexo, órgano o patología. Su ámbito de competencia profesional se extiende a todas las áreas médicas, limitándose en cada una de ellas a aquellos problemas de salud frecuentes, de importante repercusión personal, familiar, laboral o social, de diagnóstico y tratamiento no sofisticados y que exijan una formación no muy prolongada. Deberá coordinarse adecuadamente con especialistas de otras áreas médicas y en todo caso deberá realizar una labor de consejo y apoyo a sus pacientes en su recorrido por el sistema sanitario. El hecho de atender inicialmente a toda la población y la posibilidad de incluir al paciente en un circuito externo de sucesivas interconsultas o pruebas diagnósticas a partir de la primera derivación le confiere un especial papel como gestor de los recursos de nuestro sistema de salud.

La menopausia¹, el climaterio y los cambios relacionados con ellos afectarán al 100% de las mujeres que no hayan fallecido antes. Todas tendrán asignado un MG/F al que la mayoría consultarán por éstos u otros problemas de salud, tanto suyos como de otros miembros de la familia. Por tanto, el papel del MG/F en estos procesos o en otros que se vean afectados por ellos es fundamental: atenderá a todas las mujeres en esta etapa de su vida y es el profesional adecuado para hacerlo de forma integral, abordando los distintos aspectos interdisciplinarios que en ella se presentan. Sólo en un pequeño porcentaje necesitará realizar una interconsulta.

La actuación del MG/F en la atención a la mujer en esta etapa vital debe ser basada en criterios contrastados que aseguren los beneficios que pueden proporcionar los conocimientos actuales, eviten los riesgos de intervenciones no probadas y garanticen un uso eficiente de los recursos. Analizaremos someramente aspectos de interés para el médico de cabecera.

Correspondencia: Dr. F. Chavida.
Centro de Salud de Brihuega.
Plaza del Jardínillo, 1. 19400 Brihuega. Guadalajara.

SEMERGEN 2000; 26: 145-152.

Prevención y menopausia

El incremento de mortalidad en nuestras pacientes de mayor edad se debe en muchos casos a patologías susceptibles de intervenciones preventivas.

La consulta del MG/F debe ser un espacio apropiado para abordar de una manera integral un proceso como el de la menopausia. En éste, como en otros problemas de salud de nuestra población, debemos disponer de la herramienta básica que da sentido a todas las demás: el tiempo. Ya que en nuestras consultas no podemos solucionar el exceso de demanda con listas de espera, es necesario abordar cuanto antes la cuestión de fondo: el cupo adecuado de pacientes para que la atención que prestamos sea resolutoria y garantice un nivel de calidad.

El abordaje desde nuestras consultas de los problemas de salud en el climaterio exige una actitud activa, ofreciendo a nuestras pacientes la incorporación al servicio de atención a la mujer en el climaterio (servicio 209 de la Cartera de Servicios de Atención Primaria del INSALUD) o a procesos de atención similares, institucionales o no, en otras zonas. Se deben incluir datos en la historia clínica que permitan identificar la existencia de menopausia, presencia e intensidad de síntomas climatéricos, antecedentes personales y familiares y factores de riesgo de patologías relacionadas, así como la constatación de haber realizado consejo-información sobre hábitos saludables.

Asimismo deben ser abordados todos los aspectos psicológicos que suelen estar presentes en esta época relacionados con la percepción que la mujer pueda tener de ella²: cese de los ciclos menstruales, fin de la capacidad reproductiva, tiempo de cambios hormonales, cambios vitales, cambios corporales, cambios en lo emocional y afectivo, proceso de envejecimiento. El MG/F debe tener una actitud positiva para abordar todos estos temas en la consulta cuando se considere oportuno. Además, servirá de ayuda inestimable la inclusión de las mujeres en grupos de EPS que permitan hacerlo en común y los orienten adecuadamente.

Las recomendaciones sobre hábitos saludables, especialmente sobre dieta, ejercicio y control de peso, son de gran importancia en la atención a mujeres en el climaterio. Serán determinantes para prevenir factores de riesgo de

enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y fracturas, diabetes, cáncer de mama y depresión.

Una dieta rica en frutas, verduras, cereales integrales, frutos secos, productos lácteos bajos en grasa; baja en grasas saturadas, colesterol, azúcar, hidratos de carbono refinados, y en la que predomine el pollo y el pescado sobre la carne roja, puede reducir el peso, aumentar el cLDL y reducir el cHDL, los triglicéridos, la presión arterial y la glucemia³.

Deben aconsejarse asimismo suplementos nutricionales de calcio y vitamina D, preferentemente de inicio en la premenopausia, a aquellas mujeres con factores de riesgo de osteoporosis y/o fracturas. En cohortes de mujeres con fractura de cadera se ha encontrado deficiencia oculta de vitamina D⁴. En nuestro medio, a pesar de ser más soleado, no debe descartarse, ya que está en función de la exposición y permanencia al aire libre.

¿Es necesario confirmar la menopausia?

En general podemos decir que cabe hablar de menopausia como la última regla anterior a un período de amenorrea de 12 meses en edad climática, o de 6 meses con síntomas climáticos asociados y descartado un embarazo.

La confirmación se podría realizar mediante la comprobación de una FSH > 40 U/l. Esta confirmación puede estar indicada en algunos casos⁵. Por ejemplo, en caso de plantearnos terapia hormonal sustitutiva (THS) en una mujer asintomática de 48 años con histerectomía previa y alto riesgo de osteoporosis. También podría ayudar para descartar un embarazo y confirmar la menopausia en una mujer climática con sofocos intensos y poco tiempo de amenorrea. Por último nos ayudaría a confirmar el fallo ovárico en menopausias precoces (< 40 años) mediante la obtención de dos niveles elevados de FSH.

¿A quién tratar?

La menopausia y su consecuencia, el climaterio, deben ser considerados como sucesos fisiológicos que forman parte de una etapa vital que en la actualidad, con el aumento de la esperanza de vida, no es la última, siendo posible aún vivir un prolongado período de tiempo con una calidad más que aceptable. Sin embargo, estos cambios pueden conllevar síntomas molestos o poco aceptables y aumentar el riesgo de otras patologías (tabla 1); ambos pueden ser aminorados con terapéuticas a nuestra disposición que son ampliamente comentadas en este número. El síndrome climaterio de intensidad media-severa y la existencia de riesgo de otras patologías que puedan aumentar a raíz de la menopausia serán las indicaciones de intervención terapéutica.

Tabla 1. Indicaciones terapéuticas en el climaterio

Intensidad del síndrome climaterio
Síntomas vasomotores: sofocos o sudores nocturnos
Trastornos tróficos de piel y genitales: sequedad vaginal, dispareunia
Labilidad emocional, trastornos del sueño
Riesgo de osteoporosis
Riesgo cardiovascular
Valoración adicional de: riesgo de cáncer ginecológico, trastornos afectivos

Síndrome climaterio

Como hemos dicho, el síndrome climaterio que provoque molestias de suficiente magnitud es una indicación de tratamiento.

La THS⁶ es el tratamiento más efectivo de los sofocos y la atrofia urogenital⁷⁻⁹ y reduce los primeros en un 70%¹⁰. Éstos se dan con mayor frecuencia en fumadoras y si existe historia materna de sofocos¹¹.

En caso de contraindicación de THS, la terapia para los sofocos puede incluir tibolona¹², veralipride, clonidina, megestrol o proteínas de soja.

En la tabla 2 se describen las contraindicaciones y la evaluación pretratamiento de la THS.

Es necesario recordar aquí la existencia de datos que sugieren una protección frente a algunas patologías proporcionada por la THS pero sin permitir por ahora conclusiones definitivas: enfermedad de Alzheimer^{13,14}, cáncer de colon¹⁵, degeneración macular del anciano¹⁶. Sobre el riesgo de fracturas y el de enfermedad cardiovascular hablaremos más adelante.

¿Es la menopausia causa de depresión?

En la perimenopausia se da un aumento de la incidencia de depresión en mujeres con riesgo previo de recurrencias¹⁷. Se ha encontrado asimismo un incremento de depresión en la menopausia precoz y en la perimenopausia prolongada (> 27 meses)^{18,19}.

Podemos pensar que la menopausia es uno más de una serie de factores que aumentan el riesgo de depresión en la edad media de la vida de las mujeres junto con el abandono

Tabla 2. Contraindicaciones y evaluación pretratamiento en la terapia hormonal sustitutiva

Contraindicaciones
Embarazo
Hemorragia vaginal no filiada
Enfermedad hepática crónica activa
Historia de cáncer de mama o endometrio*
Trombosis vascular reciente
Rechazo del paciente informado
Contraindicaciones relativas
Hipertrigliceridemia
Historia de enfermedad tromboembólica
Historia familiar de cáncer de mama
Enfermedades de la vesícula biliar
Migrañas
Leiomioma uterino
Trastornos convulsivos
Evaluación pretratamiento y documentación clínica previa a la THS
Historia clínica consistente con el diagnóstico de menopausia
Evaluación de las contraindicaciones absolutas y relativas
Conversación con el paciente sobre riesgos y beneficios de la THS
Exploración física, incluyendo presión arterial y exploración ginecológica pélvica y mamaria
Citología de cérvix y mamografía con resultados negativos de malignidad
No es necesario aspirado de endometrio

*Actualmente en debate. Se prescribe en ocasiones THS a supervivientes de cáncer de mama. Para supervivientes de cáncer de endometrio la mayoría de expertos aconsejan prescribir estrógenos en el estadio 1, grado 1.

no del hogar de los hijos, la enfermedad y muerte de familiares, el estrés de la vida cotidiana y la instauración de enfermedades crónicas. Más que los cambios hormonales, parece que serían los problemas de salud junto con los cambios y factores estresantes de la vida familiar lo que podría desencadenar una depresión en una mujer en esta etapa²⁰.

No había hasta ahora evidencia suficiente que permitiera afirmar que la menopausia produce depresión²¹. Sin embargo, recientemente se han presentado resultados preliminares que confirman el doble de casos de depresión en la perimenopausia en comparación con mujeres de mediana edad premenopáusicas. El aumento de casos en el grupo de perimenopausia ocurrió a costa de depresiones de intensidad media, estando relacionados los casos de intensidad severa con una mayor incidencia de sofocos, lo que sugiere unos niveles más elevados de catecolaminas. Esto sugeriría una evidencia de riesgo aumentado de depresión en la posmenopausia²² basada en los efectos moduladores de los receptores hormonales sobre los neurotransmisores.

Osteoporosis

En el climaterio desaparece el efecto inhibitorio de los estrógenos sobre los osteoclastos, aumentando su actividad y la de los osteoblastos, derivándose en un importante aumento del remodelamiento óseo con pérdida de calcio y la consiguiente fragilidad. El 15% de las mujeres hacia los 65 años tiene una fractura vertebral y un 30-40% hacia los 85 años²³. Aproximadamente el 20% de la masa ósea se pierde en los primeros 5-7 años después de la menopausia.

La calidad del hueso y su resistencia a las fracturas está determinada por la cantidad de calcio (densidad mineral ósea [DMO] medida mediante densitometría) y la calidad de la matriz ósea (inversamente proporcional a la intensidad de la remodelación o recambio óseo). Aunque la masa ósea es el más ampliamente estudiado de los factores de riesgo de fracturas, no es el único en la osteoporosis y puede que no sea el más importante²⁴, a pesar de frecuentes afirmaciones contrarias. Aun sin que haya pérdida de masa ósea, las fracturas aumentan con la edad. Incluso existiendo el efecto de ésta es mayor que el de la disminución de la masa ósea²⁵. La calidad de la matriz ósea va adop-

tando cada vez más importancia como factor determinante de fracturas²⁶.

Como consecuencia, podemos comprobar que la densitometría es un buen predictor de osteoporosis, pero no de fracturas²⁷. Nos da una buena idea de la DMO, pero no puede identificar a los individuos que tendrán una fractura, lo que desaconseja el cribado generalizado de mujeres climatéricas para osteoporosis basado en la medición de masa ósea²⁸, a pesar de la existencia de recomendaciones contrarias²⁹ y que exigiría un uso masivo de recursos aparentemente no del todo justificado.

Los MG/F deben continuar usando preferentemente, también en este tema, los criterios clínicos de riesgo de fractura (tablas 3²⁹ y 4³⁰). El reto sería identificar a aquellas pacientes con acelerada destrucción ósea e intervenir precozmente.

En función de la situación clínica y los factores de riesgo, el MG/F puede plantearse prevención o tratamiento de la osteoporosis con THS, tibolona, raloxifeno o bifosfonatos.

La reducción del riesgo de fractura en mujeres usuarias de estrógenos solos o combinados con progestágenos se ha mostrado en un número elevado de estudios aunque sólo unos pocos eran ensayos clínicos aleatorios y a pequeña escala. La reducción observada es del 25% para las que lo han usado alguna vez y del 50% para las usuarias actuales³¹.

Recientemente se ha publicado un ensayo clínico aleatorio, doble ciego, en el cual se han seguido a 7.705 mujeres posmenopáusicas con el fin de determinar el efecto del raloxifeno³² sobre el riesgo de fracturas. A los 36 meses de seguimiento se observa un riesgo relativo de nueva fractura vertebral del 0,7 (IC del 95%, 0,5-0,8) para una dosis diaria de 60 mg y del 0,5 (IC del 95%, 0,4-0,7) para una de 120 mg. Aumentó la DMO en el 2,6 y 2,7%, respectivamente, para cada dosis y el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (RR, 3,1; IC del 95%, 1,5-6,2). No causó hemorragia vaginal y se asoció a una gran disminución de la incidencia de cáncer de mama (RR, 0,24; IC del 95%, 0,13-0,44).

Asimismo se han comprobado efectos positivos de la tibolona disminuyendo la resorción ósea e incrementando la densidad ósea en columna lumbar y la masa ósea cortical^{33,34}.

Tabla 3. Factores de riesgo de fractura por osteoporosis²⁹

No modificables	Potencialmente modificables
<i>Historia personal de fractura en edad adulta</i>	<i>Tabaquismo actual</i>
<i>Historia de fractura en parientes de primer grado</i>	<i>Bajo peso (< 58 kg o, en otros, IMC < 25)</i>
Raza caucásica	Deficiencia de estrógenos
Edad avanzada	Menopausia precoz (edad < 45) u ovariectomía bilateral
Sexo femenino	Amenorrea premenopáusica prolongada (> 1 año)
Demencia	Baja ingesta de calcio a lo largo de su vida
Mala salud o fragilidad	Alcoholismo
	Mala visión a pesar de corrección adecuada
	Caídas frecuentes
	Actividad física inadecuada
	Fragilidad o mala salud

Los 4 ítems en cursiva han sido probados como factores clave en la determinación del riesgo de fractura (independientes de la DMO) en un gran estudio prospectivo en curso.

Riesgo cardiovascular

El aumento de las enfermedades cardiovasculares (ECV) a partir de la menopausia ha sido detectado hace mucho tiempo. Ya el estudio de Framingham³⁵ comprobó una incidencia 4 veces mayor de estos procesos en mujeres posmenopáusicas de 50-59 años en relación con mujeres pre-

menopáusicas, aunque los resultados no estaban ajustados en relación con el tabaquismo. Otros estudios han confirmado estos hallazgos³⁶, encontrándose que el riesgo relativo de ECV dependía del intervalo de edad y del ajuste para tabaquismo.

Asimismo cabe señalar que, aunque el gran aumento de ECV en mujeres parece coincidir con la menopausia, las estadísticas vitales no apoyan que ésta aumente el riesgo de ECV de forma independiente de la edad o de otros factores de riesgo presentes más frecuentemente en varones³⁷⁻³⁹.

Se estima que los estrógenos disminuyen el riesgo de ECV en un 25-50%. Este efecto protector se atribuye en un 25% a la mejora en el metabolismo del colesterol^{40,41}. El efecto a largo plazo ha sido estudiado con estrógenos equinos conjugados, comprobándose que sus efectos al cabo de 3 años son más bien modestos. Por otra parte, la combinación con progestágenos parece disminuir el efecto sobre los lípidos, dependiendo del tipo y la dosis del progestágeno⁴². Asimismo se han observado mejoras en otros marcadores de riesgo cardiovascular como el fibrinógeno⁴¹, la homocisteína⁴³ o la grasa corporal central⁴⁴. Se mejora también la sensibilidad a la insulina, aunque ésta empeora con dosis de estrógenos equinos conjugados superiores a 0,625 mg⁴⁴. Este efecto negativo no ocurre en caso de administración transdérmica⁴⁵. El efecto de la THS (estrógenos + progestágenos) sobre la sensibilidad a la insulina ofrece por ahora resultados contradictorios^{46,47}.

Se han encontrado también efectos beneficiosos de tibolona sobre el colesterol total, cVLDL, la lipoproteína(a) y los triglicéridos, aunque también disminuye el cHDL⁴⁸.

El beneficio de los estrógenos o la THS en prevención primaria del riesgo cardiovascular se basa en estudios observacionales y en la extrapolación de los efectos descritos sobre el colesterol y otros factores, sin que se hayan realizado hasta ahora ensayos clínicos aleatorios. Sin embargo, se han atribuido a estos resultados importantes sesgos de selección (tabla 5), ya que se sospecha que mujeres que usan estrógenos tienen un mayor nivel cultural, social, mejor salud, mejores hábitos, etc., previamente al uso de aquéllos. Por tanto, sería un grupo con menor riesgo cardiovascular. Estas sospechas se confirman en el estudio de Röström et al, publicado recientemente⁴⁹.

Factores de riesgo	Peso del riesgo
Fractura de cadera	
Historia materna de fractura	1
Hipertiroidismo previo	1
Uso actual de benzodiazepinas de larga duración	1
En bipedestación ≤ 4 h/día	1
Incapacidad de levantarse de una silla	1
Frecuencia cardíaca en reposo ≥ 80 lat/min	1
Alguna fractura desde los 50 años	1
Talla > 165 cm a los 25 años	1/6 cm
Autopercepción de salud	
Buena	1
Mala	2
Disminución en el peso desde los 25 años	
20-40%	1
41-60%	2
DMO disminuida en calcáneo	1
Cardiopatía coronaria	
PAS: ≤ 100	0
120	0,17
140	0,31
160	0,43
≥ 180	0,54
cT/cHDL	
≤ 2	0
4	0,49
6	0,79
8	0,99
≥ 10	1,15
HVI en ECG	0,59
Historia de diabetes	0,38
Tabaquismo	0,28
Cáncer de mama	
Edad en la menarquia	
< 12	0,20
12-13	0,10
> 13	0,01
N.º de biopsias benignas previas	
0	0
1	0,24
2	0,48
Edad al primer hijo vivo	
< 20	0
0	0,96
≥ 2	1,92
20-24	0,22
0	0,99
≥ 2	1,75
25-29 (o nulípara)	0,44
0	1,01
≥ 2	1,59
≥ 30	0,66
0	1,04
≥ 2	1,43

Origen del sesgo	Cambios en el riesgo de ECV
Sesgos en "a quién" se prescriben estrógenos	
Mayor nivel cultural	Disminuye
Clase social más alta	Disminuye
Osteoporosis	Disminuye
Ausencia de diabetes, ECV o hipertensión	Disminuye
Mejor salud pretratamiento	Disminuye
Sesgos en "quién" toma estrógenos	
Mayor adhesión al tratamiento	Disminuye
Sesgos en diagnóstico	
Pruebas de esfuerzo falsas positivas en mujeres con estrógenos que conduzcan a angiografía	Disminuye

Sobre el efecto de la THS en prevención secundaria se ha realizado un único ensayo clínico aleatorio, el HERS⁵⁰. Después de 4 años de seguimiento la THS no tuvo efectos sobre las tasas de infartos de miocardio no mortales ni sobre muerte súbita cardíaca en 2.700 mujeres con enfermedad coronaria previa. Se informó también de un significativo aumento de los 2 procesos señalados durante el primer año de THS. Por todo esto los investigadores concluyen que las mujeres con enfermedad coronaria establecida no deberían comenzar tratamiento con THS.

Parece, por tanto, que nuestra posición sobre los beneficios de la THS en el riesgo cardiovascular debe esperar a resultados con mayor nivel de evidencia. Asimismo, hay que tener en cuenta que las estatinas reducen el cLDL más que la THS y han demostrado la prevención primaria y secundaria de la cardiopatía isquémica en ensayos clínicos.

Terapia posmenopáusica y cáncer de mama

La terapia hormonal sustitutiva y el raloxifeno, tratamientos relevantes en los problemas relacionados con la posmenopausia, tienen una influencia importante sobre la posibilidad de desarrollar cáncer de mama. Este aspecto es crucial para elegir la terapia adecuada en cada caso, individualizando nuestras intervenciones según las características específicas de nuestras pacientes. Deberá ser tenido en cuenta dentro del objetivo clínico habitual de mantener una adecuada relación riesgo-beneficio.

En lo que se refiere a la THS, disponíamos hasta ahora de metaanálisis^{51,52} y consensos⁵³ que nos transmitían la falta de evidencia de un incremento del riesgo de cáncer de mama cuando se usaba durante menos de 5 años.

Sin embargo, este riesgo se incrementaba cuando su uso sobrepasaba esa duración, en especial si era actual en el momento del estudio.

También se han aportados datos que apuntan a que este incremento pueda deberse sobre todo a tumores de tipo histológico más benignos y de mejor pronóstico⁵⁴, con sus importantes implicaciones sobre el riesgo final de la THS. Sin embargo, otro estudio más reciente no confirma estos resultados⁵⁵, aunque debemos tener en cuenta que la población del estudio fue más pequeña y necesitaremos estudios posteriores.

Una cuestión hasta ahora confusa era si la incidencia del cáncer de mama era distinta dependiendo de si la terapia sustitutiva se realizaba con estrógenos solos o combinada con progestágenos. Recientemente se publica en *JAMA*⁵⁶ un estudio dirigido a aclarar esta cuestión. Este estudio, sobre una población de 46.355 mujeres y 473.687 personas-año de tratamiento, y usando más frecuentemente estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona, presenta, entre otros, los siguientes resultados:

- De los tumores encontrados el 15% eran *in situ* y un 85% invasivos, lo que contradice los hallazgos que describíamos previamente.

- Las mujeres con terapia combinada presentaban un riesgo de cáncer de mama un 40% mayor que las que no usaban terapia hormonal. La terapia con estrógenos solos

se relacionaba con un 20% más de riesgo. La terapia con progestágeno solo no mostró incremento del riesgo.

- El riesgo relativo se incrementó con la duración de la terapia, aumentando un 1% anual con estrógenos solos y un 8% anual con terapia combinada.

- Estos resultados sólo fueron significativos en mujeres delgadas con un IMC $\leq 24,4$, sin que fuera posible extraer conclusiones en mujeres de más peso. Asimismo, sólo fueron significativos en los casos de uso actual en el momento del estudio (en el caso de terapia con estrógenos solos, también si se había usado en los últimos 2 años).

¿Qué consecuencias debemos sacar de estos datos? Dentro de este maremágnum de información no definitiva, pero que cada vez nos va aclarando más cosas, nos parecen de interés algunas de las conclusiones que Willet, Colditz y Stampfer exponen en el editorial del mismo número que publica el estudio y que transcribimos de forma no literal:

- Aunque este estudio presenta algunas limitaciones, está en concordancia con trabajos previos y añade datos inquietantes sobre la terapia combinada. El aumento del riesgo de cáncer de mama con dicha terapia cuenta con indicios de gran peso, aunque no está probado. Los futuros datos que se nos puedan aportar serán de gran valor.

- Con los datos en nuestro poder y las incertidumbres consecuentes, las decisiones razonables a tomar deberían incluir las siguientes consideraciones:

1. Tanto los riesgos de cáncer como los beneficios por la prevención de enfermedades crónicas están en relación con la duración de la terapia y desaparecen rápidamente con su cese. Por tanto, el uso de la THS a corto plazo (2-3 años) para el alivio de los síntomas menopáusicos no debería verse influido por el miedo al riesgo de cáncer.

2. El uso de terapia combinada debería evitarse en mujeres sin útero.

3. En el caso de mujeres con útero, los riesgos y beneficios de un uso prolongado de una terapia combinada deben reevaluarse a la luz del probablemente importante incremento del riesgo de cáncer de mama con dicha terapia. La primera cuestión sería si la terapia se necesita o no. La reducción del riesgo de fracturas y de cardiopatía isquémica raramente lo justificarían porque el abandono del tabaco, el ejercicio regular y una dieta adecuada son medidas preventivas adecuadas. Además, disponemos de distintas medidas preventivas farmacológicas alternativas, como estatinas, bifosfonatos y raloxifeno.

- Aunque la THS presenta importantes beneficios, el estudio de Schairer y otros pone de relieve los peligros e incertidumbres que acompañan su uso. La creencia cada vez más extendida de que el envejecimiento requiere rutinariamente tratamiento farmacológico desafortunadamente ha conducido a descuidar las medidas higiénico-dietéticas como el medio primordial para conseguir una vejez saludable. Es un buen momento para reafirmarlo.

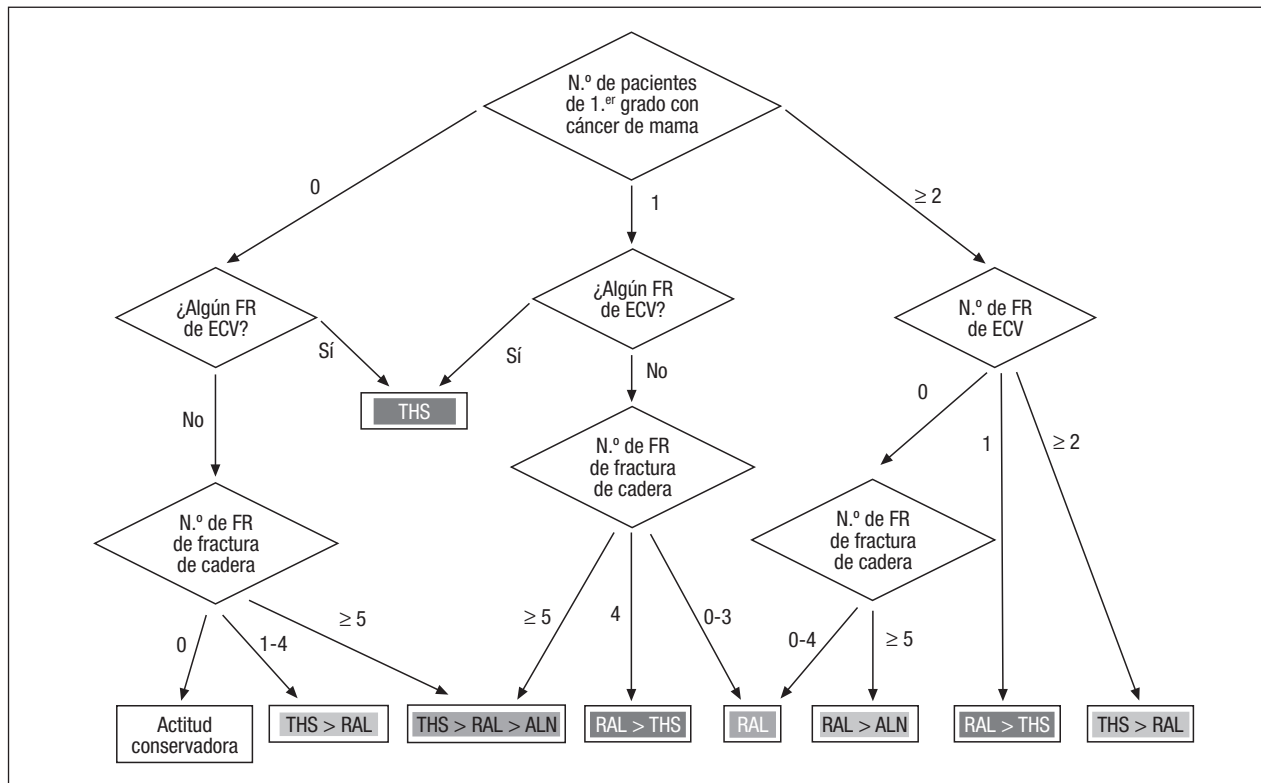


Figura 1. Terapia preferida para una mujer de 50 años con diferentes niveles de riesgo para fractura de cadera, cardiopatía isquémica y cáncer de mama. Cada rectángulo sombreado muestra tratamientos asociados a una ganancia en expectativa de vida de 6 o más meses comparado con la actitud conservadora. Los rectángulos con múltiples tratamientos indican que todos ellos se asocian con ganancias de 6 o más meses en esperanza de vida, ordenados de mayor a menor beneficio. THS: tratamiento hormonal sustitutivo; RAL: raloxifeno, y ALN: alendronato.

Siguiendo con la valoración del riesgo de cáncer de mama con la terapia relacionada con la menopausia en 1999, se nos han aportado datos relevantes sobre el raloxifeno.

En junio de dicho año se publican los resultados del estudio MORE sobre el efecto del raloxifeno en el riesgo del cáncer de mama, de 3 años de duración, en el seno de un estudio sobre su efecto en la prevención de fracturas. Todas las mujeres, por tanto, presentaban osteoporosis. Dicho estudio presentó los siguientes resultados:

- Durante los 3 años de duración del estudio el tratamiento con raloxifeno redujo el riesgo relativo en un 76%, siendo necesario tratar 126 mujeres para prevenir un caso de cáncer de mama, siempre cánceres estrógeno-dependientes.

- Presentó una incidencia aumentada de sofocos (9,7 frente a 6,4%), síndromes seudogripales (13,5 frente a 11,4%), líquido en la cavidad uterina (8,1 frente a 5,7%) y calambres en piernas (7 frente a 3,7%) en relación con el grupo tratado con placebo. Las diferencias para las distintas dosis de raloxifeno (60 y 120 mg) fueron de pequeña entidad. Incrementó en 3 veces el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, y no modificó el riesgo de cáncer de endometrio.

Es decir, que además de encontrarse un importante efecto del raloxifeno en la prevención de la osteoporosis,

especialmente en mujeres con osteoporosis y fracturas vertebrales previas, se evidencia un importante efecto de reducción del cáncer de mama, lo que abre nuevas posibilidades en la prevención de la osteoporosis posmenopáusica y/o cáncer de mama en mujeres con riesgo elevado de éste, aunque, por otra parte, la duración del estudio no nos permite asegurar los efectos del raloxifeno a largo plazo, que deberán ser demostrados.

Individualización de la terapia relacionada con la menopausia

Los datos expuestos hasta aquí, y especialmente los que se refieren al riesgo del cáncer de mama, fracturas y riesgo cardiovascular, evidencian la necesidad de un abordaje terapéutico individualizado de nuestras pacientes, con una valoración estricta de la situación clínica y de las indicaciones, proporcionando una información adecuada y no dando por probados planteamientos que no lo están.

Hemos creído de gran interés el artículo de Col et al⁵⁷ que aborda este tema a fondo. Elabora un modelo tipo Markov de decisión analítica para comparar los efectos de THS, raloxifeno y alendronato sobre el riesgo de fractura de cadera, cáncer de mama, riesgo cardiovascular y esperanza de vida. Como consecuencia, aporta un algoritmo de decisión de tratamiento (fig. 1) que tiene en cuenta los riesgos mencionados y que nos será de gran ayuda en la toma de decisiones con nuestras pacientes. Sin embargo,

cabe señalar que, por razones obvias, en el riesgo de cáncer de mama por THS no están contemplados los resultados descritos anteriormente⁵⁶.

BIBLIOGRAFÍA

- Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999; 353: 571-580.
- Woods NF, Mitchell ES. Anticipating menopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 1999; 6: 167-173.
- Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Effect of an energy-restrictive diet, with or without exercise, on lean tissue mass, resting metabolic rate, cardiovascular risk factors, and bone in overweight postmenopausal women. *Am J Med* 1993; 95: 121-140.
- LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S, Franklin J, Wright J, Howacki J. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281: 1505-1511.
- McNagny S. Prescribing hormone replacement therapy for menopausal women. *Ann Intern Med* 1999; 131: 605-616.
- Barrett-Connor E. Hormone replacement therapy. *BMJ* 1998; 317: 457-461.
- Berek JS, editor. *Novak's gynecology* (12.^a ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
- Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility* (5.^a ed.). Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
- Weinstein L, Bewtra C, Gallagher JC. Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of the menopausal patient. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 1534-1539.
- Chung TK, Yip SK, Lam P, Chang AM, Haines CJ. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study on the effect of oral oestradiol on acute menopausal symptoms. *Maturitas* 1996; 25: 115-123.
- Staropoli CA, Flaws JA, Bush TI, Moulton AW. Predictors of menopausal hot flashes. *J Womens Health* 1998; 7: 1149-1155.
- Egarter C, Sator M, Berghammer P, Huber J. Efficacy, tolerability, and rare side effects of tibolone treatment in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 1999; 64: 281-286.
- Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279: 688-695.
- Waring S, Rocca WA, Petersen RC, O'Brian PC, Tangalos EG, Kokmen E. Postmenopausal estrogen replacement therapy and risk of Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology* 1999; 52: 965-970.
- Calle EE. Hormone replacement therapy and colorectal cancer: interpreting the evidence. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 127-129.
- The Eye-Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1705-1708.
- Pearlstein TB. Hormones and depression: what age the facts about premenstrual syndrome, menopause, and hormone replacement therapy? *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 646-653.
- Harlow BL, Cramer DW, Annis KM. Association of medically treated depression an age at natural menopause. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 1170-1179.
- Avis NE, Brambilla D, McKinlay SM, Vass K. A longitudinal analysis of the association between menopause and depression. Results from the Massachusetts Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1994; 4: 214-220.
- Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas* 1992; 14: 143-155.
- Nicol-Smith L. Causality, menopause, and depression: a critical review of the literature. *BMJ* 1996; 313: 1229-1232. (Se publican las erratas en *BMJ* 1996; 313: 1516.)
- Joffe H, Cohen LS, Hennen J, Carlson K. The perimenopause is a period of risk for depressive symptoms in middle-aged women [NR 13]. *The American Psychiatric Association 152nd Annual Meeting*, Washington, DC, 1999.
- Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ. Incidence of clinical diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Min Res* 1992; 7: 221-227.
- Heaney RP. Bone mass, bone loss, and osteoporosis prophylaxis. *Ann Intern Med* 1998; 128: 313-314.
- Hui SL, Slemenda CW, Johnston CC Jr. Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 1988; 81: 1804-1809.
- Wilkin TJ. Changing perceptions in osteoporosis. *BMJ* 1999; 318: 862-864.
- Sampietro-Colom L, Almazán C, Granados A. Evaluación de la densitometría ósea. *Agència d'Avaluació de Tecnologia Mèdica*, mayo, 1993.
- Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312: 1254-1259.
- Physician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC: National Osteoporosis Foundation, 1998.
- Col NF, Eckman MH, Karas RH, Panker SG, Goldberg RJ, Ross EM et al. Patient-specific decisions about hormone replacement therapy in postmenopausal women. *JAMA* 1997; 277: 1140-1147.
- Grady K, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
- Ettinger B, Black D, Mitlak B, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
- Studd J, Arnala I, Kicovic PM, Zamblera D, Kroger H, Holland N et al. A randomized study of tibolone on bone mineral density in osteoporotic postmenopausal women with previous fractures. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 574-579.
- Beardsworth SA, Kearney CE, Purdy DW. Prevention of postmenopausal bone loss at lumbar spine and upper femur with tibolone: a two-year randomised controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 678-683.
- Crawford SL, Johannes CB. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1803-1806.
- Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316: 1105-1110.
- Bush T. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592: 263-271.
- Tunstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet* 1998; 351: 1425-1427.
- Tomás Abadal L. Riesgo cardiovascular en la menopausia: mito, paradoja o realidad. Importancia de las observaciones clínicas frente a la interpretación de los datos estadísticos. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52: 463-466.
- Rosano GM, Panina G. Oestrogens and the heart. *Therapie* 1999; 54: 381-385.
- Rosano GM, Panina G. Cardiovascular pharmacology of hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 1999; 15: 219-234.
- The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
- Van Baal WM, Smolders RG, Van der Mooren MJ, Teerlink T, Kenemans P. Hormone replacement therapy and plasma homocysteine levels. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 485-491.
- Tchernof A, Calles-Escandon J, Sites C, Poehlman ET. Menopause, central body fatness, and insulin resistance: effects of hormone-replacement therapy. *Coron Arter Disk* 1998; 9: 503-511.
- Lindheim SR, Duffy DM, Kijima T, Vijod MA, Stanazyk FZ, Lobo RA et al. The route of administration influences the effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1994; 62: 1176-1180.
- Raudaskoski T, Tomas C, Laatikainen T. Insulin sensitivity during postmenopausal hormone replacement with transdermal estradiol and intrauterine levonorgestrel. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78: 540-545.

47. Duncan AC, Lyall H, Roberts RN, Petrie JR, Perera MJ, Monaghan S et al. The effect of estradiol and a combined estradiol/progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1999; 84: 2402-2409.
48. Castelo-Branco C, Casals EF, Figueras F, Sanjuán A, Vicente JJ et al. Two-year prospective and comparative study on the effects of tibolone on lipid pattern, behavior of apolipoproteins AL and B. *Menopause* 1999; 6: 92-97.
49. Rödstrom K, Bengtsson C, Lissner L, Björkelund C. Pre-existing risk factor profiles in users and non-users of hormone replacement therapy: prospective cohort study in Gothenburg, Sweden. *BMJ* 1999; 319: 890-893.
50. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
51. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
52. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1990.
53. Europe Menopause Society. European consensus development conference on menopause. *Hum Reprod* 1996; 11: 975-979.
54. Gapstur SM, Morrow M, Sellers TA. Hormone replacement therapy and risk of breast cancer with a favorable histology: results of the Iowa Women's Health Study. *JAMA* 1999; 281: 2091-2097.
55. Stallard S, Litherland JC, Cordiner CM, Dobson HM, George WD, Mallon EA et al. Effect of hormone replacement therapy on the pathological stage of breast cancer: population based, cross sectional study. *BMJ* 2000; 320: 348-349.
56. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon MH, Brinton L, Hoover R et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-481.
57. Col NE, Pauker SG, Goldberg R, Eckman MH, Ross EM, Wong JB et al. Individualizing therapy to prevent long-term consequences of estrogen deficiency in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1458-1466.