

Sumario

SÍNTOMAS VASOMOTORES DE LA MENOPAUSIA

■ INTRODUCCIÓN

■ TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES

- MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA
- INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA
- TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS
- OTRAS TÉCNICAS

■ CONCLUSIONES

SÍNTOMAS VASOMOTORES DE LA MENOPAUSIA

INTRODUCCIÓN

Los síntomas vasomotores (sofocos y sudoración nocturna) constituyen la manifestación clínica más característica de la menopausia y pueden afectar en gran medida a la calidad de vida, por lo que representan el principal motivo de consulta de la mujer climatérica. El sofoco es una repentina sensación de calor en la cara, cuello y pecho que puede llegar a afectar al 80% de las mujeres. Los sofocos se manifiestan con una intensidad y frecuencia variable, tanto de día como de noche, y pueden ir acompañados de sudoración, palpitaciones, taquicardia, ansiedad, irritabilidad e incluso pánico. Su duración media es de 4 minutos, aunque pueden durar desde unos pocos segundos hasta 10 minutos¹. Un elevado índice de masa corporal (IMC) y la menopausia a edades tempranas, se han relacionado con una mayor aparición de síntomas vasomotores².

La causa del sofoco es compleja y aún incierta, pero probablemente se relacione con la inestabilidad del centro termorregulador del hipotálamo, inducida por la caída de los niveles de estrógenos y progestágenos³. Aunque, en la mayoría de los casos, los sofocos se resuelven al cabo de un año tras la menopausia, en un tercio de las mujeres pueden prolongarse hasta 5 años e incluso más tiempo. Si bien para muchas mujeres estos síntomas son leves, de corta duración y no requieren tratamiento, para un 20% de ellas pueden resultar intolerables^{1,4}.

La terapia hormonal (estrógenos solos o asociados a progestágenos) ha sido ampliamente utilizada para paliar los síntomas vasomotores de la menopausia y constituye el tratamiento más efectivo para aliviar estos síntomas^{2,5}. La publicación de los resultados del estudio WHI⁶, en el que se pone de manifiesto que la administración a largo plazo de estrógenos, solos o con progestágenos, puede aumentar el riesgo relativo de sufrir eventos cardiovasculares y cáncer de mama, ha propiciado un cambio en el abordaje terapéutico de esta sintomatología, desplazándolo hacia otras alternativas.

Con este boletín pretendemos aclarar en qué casos conviene iniciar tratamiento farmacológico, cuál es el papel actual de los estrógenos, y qué evidencia existe sobre otro tipo de tratamientos y terapias alternativas.

TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES

Antes de instaurar un tratamiento es necesario conocer de forma detallada la frecuencia e intensidad de los sofocos, así como la repercusión de los mismos en las actividades diarias de la mujer⁷. Para muchas mujeres estos síntomas son de intensidad leve, de corta duración y no requieren tratamiento, salvo modificaciones en el estilo de vida⁴.

La decisión de comenzar un tratamiento farmacológico debe basarse en la intensidad de los síntomas, en la valoración de los riesgos asociados al tratamiento y en la opinión de la mujer sobre la menopausia y la medicación⁷.

1. MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA

En mujeres que refieren **síntomas leves**, se recomienda considerar en primer lugar la modificación de los hábitos de vida tales como mantener la temperatura corporal lo más fresca posible y evitar los desencadenantes de los sofocos. Debido a que la obesidad y el sedentarismo están asociados al aumento de los sofocos, mantener un peso saludable y hacer ejercicio regularmente puede resultar beneficioso^{4,7}.

Tabla 1. Modificaciones del estilo de vida^{1,4,5}

Beber bebidas frías
Usar ropa ligera a capas
Evitar comidas picantes
Realizar ejercicio regularmente
Mantener un IMC adecuado
Evitar bebidas calientes
Realizar respiración pausada
Evitar café, alcohol, tabaco
Reducir el estrés
Usar abanico

2. INTERVENCIÓN FARMACOLÓGICA

2.1. TRATAMIENTO HORMONAL

Terapia hormonal sustitutiva (THS)

La THS (estrógenos solos o asociados a progestágenos) es la opción más eficaz para paliar los sofocos y las sudoraciones nocturnas de **intensidad moderada/severa**^{2,4,7}.

La colaboración Cochrane⁸ ha realizado una revisión sistemática para analizar el efecto de la THS por vía oral, en comparación con placebo, sobre los síntomas vasomotores. Los autores concluyeron que la THS es sumamente eficaz para reducir la frecuencia e intensidad de los sofocos y las sudoraciones nocturnas. La THS muestra una reducción media de la frecuencia de los sofocos del 75% (IC 95%: 64,3-82,3) y una disminución de la intensidad de los sofocos del 87% (OR=0,13; IC 95%: 0,07-0,23) en comparación con placebo.

La terapia con estrógeno y progestágeno puede asociarse con la aparición de efectos secundarios precoces como dolor a la palpación de los senos, náuseas, hemorragia uterina atípica, distensión abdominal y percepción de aumento de peso⁸. Sin embargo, ha sido la publicación de los estudios WHI⁶ y MWS⁹ acerca de la seguridad de la THS a largo plazo (aumento de cáncer de mama, de endometrio y eventos cardiovasculares) lo que ha llevado a pensar que los riesgos superan los beneficios. Este hecho ha generado una gran desconfianza entre los prescriptores.

Por todo ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), tras evaluar la información disponible sobre THS, emitió una Nota Informativa (2004)¹⁰ en la que se establece que **“el balance beneficio/riesgo de la THS es favorable para el tratamiento de los síntomas climáticos que afecten negativamente a la calidad de vida, siempre que se utilice la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento más corto posible”**.

Aunque no se conoce la dosis ni la duración adecuadas del tratamiento, se recomienda que éste sea lo más corto posible, valorándolo de forma individual para cada mujer en función de los objetivos, beneficios y riesgos del tratamiento⁷. Para ello, es importante tener en cuenta que en los estudios realizados con THS, en los que las mujeres fueron tratadas durante 5-7 años, se observó que el riesgo de eventos coronarios y tromboembólicos aumentaba ya en el primer año de tratamiento, el riesgo de ictus aumentaba tras dos años de tratamiento y el riesgo de cáncer de mama aumentaba a partir de 3-4 años de tratamiento².

Existen datos que relacionan la interrupción brusca del tratamiento con la reaparición de los sofocos, por lo que se aconseja que la suspensión se haga de forma gradual^{1,7}.

Tabla 2. Dosis de estrógenos que han demostrado ser eficaces en el alivio de los síntomas vasomotores en la mayoría de las mujeres^{2,7}

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS
Estrógenos conjugados equinos	≤ 0,3 mg
17-β-estradiol	≤ 0,5 mg
Estradiol transdérmico	≤ 25 mcg
Etinilestradiol	≤ 2,5 mcg

En el caso de mujeres con útero intacto hay que añadir un progestágeno de forma continua o secuencial al tratamiento con estrógenos.

Tibolona

Es un esteroide sintético con una débil actividad estrogénica, progestagénica y androgénica, cuyo uso está muy extendido a pesar de que los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados sobre su eficacia son de escasa calidad y los resultados no son definitivos².

En los ECA realizados con tibolona versus placebo, se observa que tibolona mejora los síntomas vasomotores. En uno de los dos ECA realizados con tibolona versus THS, la THS resultó ser superior en la reducción de los sofocos y en el otro, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos¹¹.

Los efectos adversos de tibolona incluyen dolor abdominal, aumento de peso y cefalea. Tibolona se ha asociado también a incremento de cáncer de mama¹⁰, su relación con el sangrado vaginal no está claramente definida, y los efectos a largo plazo en lo que respecta a cáncer de endometrio y enfermedad cardiovascular son todavía desconocidos².

Progestágenos solos

En diversos ECA frente a placebo, los progestágenos solos han demostrado eficacia en la reducción de los síntomas vasomotores¹¹. Rara vez se utilizan solos y constituyen una opción para el tratamiento de los sofocos en aquellas mujeres en las que los estrógenos están contraindicados (historia de trombosis venosa o cáncer de mama), aunque sus efectos adversos, tales como sangrado vaginal y ganancia de peso, limitan su uso⁵.

2.2. TRATAMIENTO NO HORMONAL

Dentro de los tratamientos no hormonales nos encontramos con **fármacos antidepresivos** y agentes neuroendocrinos como **clonidina**, **gabapentina** y **veraliprida**. La mayoría de los ECA que han evaluado estos fármacos, incluyen a un reducido número de mujeres y tienen un periodo de seguimiento corto (4-6 semanas en vez de las 12 semanas de seguimiento mínimo que recomienda la FDA)¹. La utilidad de estas alternativas, a la vista de los resultados de los ECA, es bastante limitada (como es el caso de los antidepresivos), a lo que se suma el perfil desfavorable de efectos adversos en el caso de clonidina, gabapentina y veraliprida, esta última recientemente retirada del mercado ante las numerosas notificaciones de sospechas de reacciones adversas psiquiátricas y de tipo neurológico¹².

Además, hay que destacar que salvo veraliprida, estos fármacos **no tienen aprobada la indicación para el alivio de los síntomas vasomotores de la menopausia**³.

3. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Existe en la sociedad una idea muy generalizada, aunque equivocada, de que lo natural es inocuo y esto, junto con los problemas de seguridad de la THS, ha motivado el desarrollo de productos fitoterápicos que están siendo promocionados como alternativas eficaces y seguras a la THS. Estos productos fitoterápicos, de los cuales todavía no hay datos concluyentes de eficacia y menos aún de su seguridad, ni de sus potenciales interacciones, se encuentran disponibles en farmacias y herbolarios sin receta médica, lo que conduce a usarlos sin supervisión médica.

Hay que señalar que la evaluación de la eficacia de los productos destinados al alivio de los síntomas vasomotores resulta difícil de establecer, debido principalmente a la frecuente resolución natural de estos síntomas, y a la existencia de una alta respuesta a placebo (reducción de los síntomas de hasta un 50%), tal y como se ha observado en numerosos ensayos clínicos. Por tanto, los grados de eficacia de determinadas terapias obtenidos en estudios no controlados, pueden no ser mayores que el efecto placebo. Esto hace necesario que los nuevos tratamientos sean evaluados mediante estudios clínicos rigurosos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo^{8,13,14}.

3.1. FITOESTRÓGENOS

Los fitoestrógenos se encuentran presentes en la mayoría de plantas, frutas, cereales, legumbres y vegetales, siendo muy abundantes en los granos de la soja. Presentan actividad estrogénica, aunque su afinidad por los receptores estrogénicos es muy inferior a la de los estrógenos humanos (de 100 a 100.000 veces menor).

Dentro de la denominación fitoestrógenos se incluyen varias categorías, de las cuales las más importantes son¹³:

- a) **isoflavonas**: son las de mayor actividad estrogénica y se encuentran en los productos de soja (tofu, harina y leche de soja). El trébol rojo (*Trifolium pratense*) contiene 4 tipos de isoflavonas.
- b) **lignanos**: se encuentran en cereales integrales, legumbres y frutas.

Estudios epidemiológicos han sugerido un efecto beneficioso de la soja en el alivio de los síntomas vasomotores de la menopausia al observarse una menor prevalencia de sofocos entre las mujeres asiáticas, consumidoras de una dieta rica en soja, en contraste con las mujeres occidentales. Se han realizado varias revisiones¹⁴⁻¹⁷ para conocer el perfil de eficacia y seguridad de los fitoestrógenos en el alivio de los sofocos y otros síntomas menopáusicos. Los 25 ECA recogidos en la revisión sistemática más actualizada¹⁷ no han demostrado de forma concluyente ni consistente, que los fitoestrógenos sean superiores a placebo en el alivio de los sofocos, ya que los resultados son muy dispares (e incluso contradictorios) debido a diferencias en la metodología empleada como: diferentes criterios de inclusión, productos con una composición cualitativa y cuantitativa muy variable, diferencias en la duración de los ensayos y empleo de diferentes variables de medida.

En el momento actual no se conocen inconvenientes para el consumo alimentario normal de soja por los adultos, salvo en los casos de alergias. La administración de isoflavonas puras (comercializadas tanto en forma de alimentos como de otros productos destinados a aliviar los síntomas menopáusicos) es una situación diferente al desconocerse su seguridad a largo plazo¹³. Son preparados que en muchos casos no poseen una composición estandarizada y que al no tratarse de medicamentos, no han sido sometidos a una evaluación exhaustiva previa a su comercialización.

En lo referente al perfil de efectos adversos, se han detectado efectos a nivel gastrointestinal (náuseas, diarrea, estreñimiento y flatulencia). Se han observado algunos casos aislados de sangrado vaginal y tensión mamaria. En ensayos a corto plazo no se han detectado cambios en el tejido endometrial. Sin embargo, hay datos que asocian la utilización a

largo plazo de soja con hiperplasia endometrial¹. Queda por tanto este aspecto todavía por clarificar. En los ensayos realizados en pacientes con cáncer de mama no se ha podido establecer el riesgo de recidiva de este tipo de cáncer. A falta de un conocimiento más exhaustivo, se desaconseja el uso de fitoestrógenos en mujeres con tumores hormono-dependientes (p.ej. cáncer de mama)¹³.

3.2. VITAMINA E

En un ECA cruzado realizado con vitamina E (800 UI/día) los sofocos se redujeron en una media de uno al día en mujeres con historia de cáncer de mama tras cuatro semanas de tratamiento. Este resultado fue estadísticamente aunque no clínicamente significativo, puesto que las mujeres no prefirieron la vitamina E al placebo¹⁸. En otros estudios anteriores la vitamina E no mostró beneficio alguno frente a placebo^{7,14}.

3.3. PLANTAS MEDICINALES

En general, la información disponible sobre plantas medicinales como tratamiento para el alivio de los síntomas vasomotores de la menopausia, es todavía escasa. La falta de estandarización de los productos con plantas medicinales es un problema metodológico importante que limita la valoración de los estudios sobre las mismas².

Cimicifuga racemosa* o *Actaea racemosa

Se cree que *Cimicifuga racemosa* posee propiedades estrogénicas, pero tanto la identidad de los componentes activos como su mecanismo de acción son desconocidos⁵. La mayoría de los estudios realizados son de duración inferior a 6 meses y con resultados que difieren entre ellos. En una revisión sistemática¹⁹, se concluye que *Cimicifuga racemosa* no ha demostrado de manera concluyente su eficacia en el tratamiento de los sofocos. Su utilización a corto plazo parece segura, pero no hay datos sobre la seguridad a largo plazo, particularmente en lo referente a la estimulación de la mama y el endometrio²⁰. Se han publicado algunos casos que asocian a *Cimicifuga racemosa* con fallo hepático y hepatitis autoinmune, sin que haya evidencia que concluya que ésta sea la causante del daño hepático en estos pacientes⁴.

Otras plantas

Los resultados de ensayos clínicos con ***Angelica sinensis* (dong quai)**, **aceite de onagra (*Oenothera biennis*)** y ***Panax ginseng***, indican que estas plantas no muestran un beneficio superior a placebo para el alivio de los síntomas vasomotores de la menopausia¹. Además, su utilización no está exenta de provocar efectos adversos. *Angelica sinensis* aumenta la fotosensibilidad y puede incrementar el riesgo de sangrado cuando se administra junto con anticoagulantes orales¹⁴. Con el aceite de onagra se han descrito interacciones medicamentosas cuando se administra junto con anti-convulsivantes y antidepresivos tricíclicos. Asimismo, se ha descrito que los AINE y la aspirina pueden interactuar con el ginseng, aumentando el riesgo de sangrado. Además, se desaconseja la administración de ginseng junto con los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), la warfarina y los hipoglucemiantes³.

3.4. HOMEOPATÍA

El tratamiento de los síntomas vasomotores de la menopausia con homeopatía no se ha evaluado mediante ECA³.

4. OTRAS TÉCNICAS

4.1. TÉCNICAS DE RELAJACIÓN

Los resultados de cuatro ECA que han evaluado técnicas de relajación en mujeres postmenopáusicas con síntomas vasomotores muestran que la técnica de respiración rítmica, ya sea de manera aislada o formando parte de una intervención que incluya otras técnicas de relajación, disminuye de manera significativa la sintomatología vasomotora. No obstante, las intervenciones de estos ECA incluyeron a un reducido número de mujeres³. El mecanismo por el cual estas técnicas reducen los sofocos es desconocido, pero parece que un adecuado entrenamiento es fundamental para asegurar su eficacia. Por lo tanto, aconsejar a las mujeres con sofocos la relajación sin una pauta estructurada y un adecuado entrenamiento en estas técnicas es probable que no resulte beneficioso¹.

4.2. ACUPUNTURA

Un ECA que evaluó los efectos de la electroacupuntura (comparada con la inserción poco profunda de agujas a modo de placebo) en las mujeres postmenopáusicas, mostró una disminución significativa de los sofocos en ambos grupos, sin diferencias entre ellos³. En un estudio más reciente, se observó que la acupuntura es mejor que placebo pero menos eficaz que los estrógenos¹. Una revisión sistemática señala el potencial riesgo de infecciones (virus de la hepatitis u otros agentes infecciosos) por la inadecuada esterilización de las agujas como la complicación más común de esta técnica¹⁴.

CONCLUSIONES

- En mujeres que presentan síntomas vasomotores leves, se recomienda considerar en primer lugar la modificación de los hábitos de vida.
- Los estrógenos (con o sin progestágenos) son efectivos y continúan siendo apropiados en el tratamiento de los síntomas vasomotores intensos que afecten a la calidad de vida de la mujer.
- La THS debe administrarse a la mínima dosis eficaz (e ir ajustando la dosis) y durante el mínimo tiempo posible (revisando la necesidad de tratamiento cada 12 meses).
- Ningún tratamiento ha demostrado ser superior a la THS en el alivio de los síntomas vasomotores de la menopausia.
- Se observa una alta respuesta a placebo en numerosos ensayos clínicos realizados con distintos tratamientos para aliviar los síntomas vasomotores de la menopausia.
- Los fitoestrógenos no han demostrado de forma concluyente ser superiores a placebo en el alivio de la frecuencia e intensidad de los sofocos.
- Los efectos de los fitoestrógenos en el tejido endometrial y mamario son desconocidos, y además no está establecida su seguridad en pacientes con antecedentes de cáncer de mama.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hickey M, Davis SR, Sturdee DW. Treatment of menopausal symptoms: what shall we do now?. *Lancet*. 2005;366(9483):409-21.
2. National Institutes of Health State of the Science Conference Statement: Management of Menopause Related Symptoms. *Ann Intern Med*. 2005;142:1003-13.
3. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
4. Menopause and Hormone Therapy (HT): Collaborative Decision-Making and Management. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI);2005.
5. Treatment of Menopausal Vasomotor Symptoms. *Med Lett Drugs Ther*. 2004;46:98-9.
6. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
7. Treatment of menopause associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *National Guideline Clearinghouse*. Jan 2004. Disponible en http://www.guidelines.gov/summary/summary.aspx?doc_id=4544&nbr=003358&string=vasomotor+AND+symptoms
8. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *The Cochrane Database of Reviews* 2004, Issue 4. Art.No.: CD002978.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD002978.pul
9. MWS Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet*. 2003;362:419-27.
10. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Restricciones de las indicaciones terapéuticas de la Terapia Hormonal de Sustitución en la Menopausia. Nota Informativa 2004/01. Madrid: AEMPS;2004. Disponible en <http://www.agemed.es> (Alertas).
11. Morris E, Rymer J. Menopausal symptoms. *Clin Evid*. 2004;12:1-17.
12. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Suspensión de comercialización de veraliprida (Areal®). Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios 2005/11. Madrid: AEMPS; 2005. Disponible en <http://www.agemed.es> (Alertas)
13. Utilización de fitoestrógenos en el tratamiento de los síntomas asociados a la menopausia. *Boletín Terapéutico Andaluz*. 2004;20(3):9-12.
14. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and Alternative Medicine for Menopausal Symptoms: A Review of Randomized, Controlled Trials. *Ann Intern Med*. 2002;137:805-13.
15. Huntley A, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms, a systematic review. *Maturitas*. 2004;47:1-9.
16. Fugate S, Church C. Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1482-99.
17. Krebs E, Ensrud K, MacDonald R, Wilt T. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2004;104(4):824-36.
18. Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol*. 1998;16:495-500.
19. Borrelli F, Ernst E. Cimicifuga racemosa: a systematic review of its clinical efficacy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2002;58:235-41.
20. Huntley A, Ernst E. A systematic review of the safety of black cohosh. *Menopause*. 2003;10:58-64.

Fecha revisión bibliográfica: septiembre 2005

Galdera, iradokizun edo parte-hartze lanak nori zuzendu / Para consultas, sugerencias y aportaciones dirigirse a: zure komarkako farmazialaria / el farmacéutico de su comarca o CEVIME/MIEZ - tel. 945 01 92 66 - E-mail: cevime-san@ej-gv.es

Idazkuntza Batzordea / Consejo de Redacción: José Ramón Agirrezabala, Iñigo Aizpuru, Miren Albizuri, Iciar Alfonso, María Armendáriz, Arrate Bengoa, Aritxu Etxeberria, Julia Fernández, Susana Fernández, Anabel Giménez, Juan José Iglesias, Josune Iribar, Jesús Iturralde, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, M^º José López, Javier Martínez, Javier Meana, Carmela Mozo, Elena Olloquegi, Elena Ruiz de Velasco, Rita Sainz de Rozas, Elena Valverde.

ISSN: 1575054-X
D.L.: BI-587-99



Osakidetza
Servicio vasco de salud



Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco