

## Sumario:

Menopausia y tratamiento hormonal sustitutivo. Situación actual:	
- Introducción .....	1
- Posibilidades terapéuticas.....	2
- Estado actual del THS .....	3
- Información de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y recomendaciones de grupos de expertos....	4
- Recomendaciones finales para el uso de THS.....	5

# MENOPAUSIA Y TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO. SITUACIÓN ACTUAL

**Fernández Pérez, M. y Lombardía Prieto, J.**

**Especialistas en Obstetricia y Ginecología. Hospital Virgen de la Salud. Toledo.**

*El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) no nació con la administración transdérmica. De hecho, su empleo data de 1896, a base de la administración oral de extracto de tejido ovárico bovino. El primer preparado comercial fue introducido en 1926 (extracto purificado de orina de mujeres embarazadas que, probablemente, contenía estrona). No obstante, desde la comercialización de los preparados por vía transdérmica a primeros de los noventa (1992 en España), su empleo alcanzó gran popularidad hasta convertirse en "casi una obligación". A pesar de ello, tan sólo un 10-25% de mujeres europeas lo utilizan y sólo durante 1-3 años.*

*En realidad, como sucede con todos los tratamientos, antes de prescribir THS (sea cual sea, "clásica" o "no clásica"), hay que seguir valorando la relación riesgo/beneficio en cada caso y elegir la mejor alternativa conjuntamente con la protagonista, "la usuaria", tras informarla adecuadamente. Por supuesto, todo ello sin olvidar el principio "primun non nocere".*

## INTRODUCCIÓN

La menopausia es el cese de la menstruación. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Federación Internacional de Ginecólogos y Obstetras (FIGO) hablamos de menopausia a los seis meses de la última menstruación; para la Internacional Menopause Society (IMS) a los 12 meses. Cuando acontece antes de los 40 años, se denomina menopausia precoz o fallo ovárico prematuro.

La edad media de la menopausia en España, según datos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), es de 47 años. Dado que la esperanza de vida está aumentando progresivamente, cada vez es mayor el número de mujeres climatéricas (alrededor del 50% de la población femenina). Por tanto, estamos hablando de una situación "fisiológica" que supone alrededor del 40% de la vida de la mujer (esperanza de vida al nacer de unos 81 años).

El cese de la función ovárica se produce por una disminución en el número de ovocitos y una menor respuesta de los que quedan

a las gonadotropinas, en consecuencia, disminuye el estradiol (< 20 ng/ml) y aumentan las gonadotropinas (FSH > 40 mUI/ml; el cociente FSH/LH es siempre mayor de 1). Los picos máximos de gonadotropinas se alcanzan a los dos o cuatro años del cese menstrual. Con los años, los niveles de FSH Y LH van disminuyendo pero siempre serán superiores a los de la etapa fértil de la mujer.

El cuadro clínico es múltiple, con diferente intensidad y variedad en cada caso, llegando a padecerlo hasta el 75-85% de las mujeres. Los síntomas se pueden reagrupar en:

1. Sintomatología aguda o a corto plazo (aparece ya en la transición):

- Alteraciones vasomotoras o sofocos. La privación de estrógenos provoca una alteración en el centro termorregulador del hipotálamo, provocando la crisis vasomotora que dura de uno a cinco minutos, es más frecuente por la noche y variable en intensidad y duración. Es el síntoma predominante, padeciéndolo hasta el 80% durante más de un año, el 25% durante más de cinco años y apareciendo en el 15-25% de los casos ya en la premenopausia.

- Clínica neuropsíquica: fatiga, ansiedad, nerviosismo, cefalea, insomnio, irritabilidad, depresión. Aunque no se ha demostrado la privación de estrógenos como causa directa, se conoce que existen receptores de estrógenos en neuronas de la base del cerebro, que se afectan en la enfermedad de Alzheimer. Además, los estrógenos mejoran el flujo sanguíneo cerebral y tienen efecto antioxidante.
2. Sintomatología subaguda o a medio plazo (aparece a los pocos meses): atrofia cutáneo-mucosa. La privación hormonal provoca una disminución en el contenido de colágeno, produciéndose un adelgazamiento de la piel, que es muy llamativa en el aparato genitourinario.
- Genitales internos (ovarios, trompas y útero): se atrofian, regresan los miomas, asciende la zona de transición cervical y desaparece la eritroplasia.
  - Vagina: pierde turgencia, es atrófica y frágil, provocando vaginitis, dispareunia y prurito.
  - Genitales externos: pierden turgencia y elasticidad, falla el soporte del aparato genital.
  - Vejiga y uretra: atrofia provocando uretritis, disuria y urgencia miccional.
  - Mamas: pierden turgencia e involucionan.
3. Sintomatología crónica o a largo plazo (aparece tras varios años):
- Osteoporosis (tipo I o climática, que afecta al hueso trabecular; las fracturas más frecuentes son las vertebrales, seguidas de fémur y muñecas): disminución de la masa ósea más de 2,5 desviaciones estándar por debajo de los valores medios normales para cada edad (OMS).
- Además de la menopausia, otros factores de riesgo de osteoporosis son: sexo femenino, raza (caucasiana > blanca > negra), historia familiar positiva, baja ingesta de calcio, menopausia precoz, sedentarismo, nulípara, consumo elevado de alcohol, café, proteínas y fosfatos, fármacos (corticoides, quimioterapia) e hipertiroidismo.
- Patología cardiovascular. La mujer, durante la edad reproductiva, tiene una protección (mediada por estrógenos) frente a estas enfermedades en relación con los varones. Este riesgo se equipara al del varón a los 65 años, tras desaparecer la protección estrogénica. Otros factores de riesgo añadidos son: colesterol, tabaco, hipertensión, obesidad, diabetes, estrés, inactividad física, etc.

## POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

Los puntos importantes a tener en cuenta antes de iniciar un tratamiento son:

- Factores de riesgo o patología existente.
- Qué queremos prevenir o, en su caso, tratar.
- De qué forma lo queremos hacer.
- La existencia o no de contraindicaciones para ello.
- La colaboración y deseos de la propia paciente.

Por lo tanto, es evidente que el tratamiento ha de ser individualizado, con una información completa a la mujer y decisión conjunta con ella.

### 1. Medidas generales:

- Dieta sana y equilibrada, rica en calcio (cuatro o cinco unidades de lácteos diarios).
- Ejercicio físico: se recomienda caminar al menos una hora diaria.
- Abstención de tabaco, alcohol, etc.

**2. Tratamiento hormonal sustitutivo (THS):** no sustituye a las medidas higiénico-dietéticas, sino que se complementan. Debe incluir estrógenos y gestágenos (estos últimos para proteger el endometrio; sólo se puede prescindir de ellos en mujeres sin útero). No se ha evaluado adecuadamente su administración intrauterina (DIU). Los gestágenos no protegen contra el cáncer de mama y, comparativamente, pueden aumentar este riesgo frente a los estrógenos solos (ver estudios

que se comentan más adelante).

- Beneficios: los principales son:
  - A corto plazo: reduce los sofocos, mejora el estado de ánimo y la atrofia vulvovaginal.
  - A largo plazo: reduce el riesgo de osteoporosis.
- Efectos secundarios: en su mayoría son menores y suelen disminuir a los pocos meses de uso.
  - Los más frecuentes: hemorragia, aumento de peso (suele ser debido a los cambios en los requerimientos energéticos y a la distribución de la grasa corporal en la menopausia y no al THS), dolor mamario, intolerancia a los gestágenos (síntomas similares a los del síndrome premenstrual, son más frecuentes en las mujeres que previamente padecieron dicho síndrome).
  - Menos frecuentes: enfermedad tromboembólica, ictericia colestásica, empeoramiento de epilepsia, galactorrea, ligero aumento del riesgo de cáncer de mama (en relación con la duración del tratamiento), aumento del riesgo de cáncer endometrial (si no se asocian gestágenos en mujeres con útero), etc. Las indicaciones, contraindicaciones y precauciones a tener en cuenta en el empleo de THS se exponen al final del presente capítulo.
- Causas más frecuentes de abandono del THS: hemorragias, mala tolerancia, sensación de estar haciendo algo antinatural, desinformación, miedo al cáncer de mama (es la principal).
- La mayoría de los fármacos que se pueden emplear se detallan en las tablas 1, 2 y 3.

### 3. Otros tratamientos (tabla 4):

- Tibolona: esteroide sintético que es un profármaco con actividad estrogénica, gestagénica y androgénica.
  - Posee los efectos del THS y además aumenta la libido, conserva el hueso (por el momento no ha demostrado que disminuya el riesgo de fractura) y disminuye los triglicéridos.
  - No produce proliferación endometrial ni sangrados (si son posibles en los tres primeros meses del tratamiento). Puede usarse en mujeres con antecedentes de miomas o endometriosis.
  - Efecto sobre la mama: aunque parecía que no tenía efecto negativo sobre el cáncer de mama (estimula la actividad sulfo-transferasa, involucrada en la producción de estrógenos sulfatados inactivos), algunos de los estudios recientes, que se analizan posteriormente, apuntan incluso un aumento del riesgo.
  - Puede favorecer el hirsutismo y producir intolerancia digestiva (ambos en muy bajos porcentajes).
- Raloxifeno: modulador selectivo de receptores estrogénicos (SERM).
  - Se une selectivamente al receptor estrogénico.
  - Efecto antirreabsortivo en el hueso: aumenta la densidad ósea del hueso trabeculado y reticular. Se utiliza tanto en la prevención como en el tratamiento de la osteoporosis vertebral de mujeres postmenopáusicas. No se ha demostrado de forma concluyente que disminuya el riesgo de fracturas no vertebrales (aunque sí aumenta la masa ósea en cadera).
  - No produce estimulación endometrial.
  - No tiene efecto sobre los síntomas neurovegetativos ni en la atrofia genitourinaria.
  - Efecto sobre la mama: distintos estudios parecen indicar que no aumenta el riesgo de cáncer de mama, incluso parece probable un efecto protector inducido por este fármaco. Los resultados de estudios en curso, como el STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifen), presumiblemente aportarán importantes conclusiones al respecto (está previsto en 2006).

- El estudio MORE (Multiple Outcomes of Raloxifen Evaluation) encontró que el raloxifeno, además de conseguir beneficios en el hueso, disminuía, significativamente, el riesgo de cáncer de mama.
- Fitoestrógenos: sustancias de origen vegetal con acción estrogénica débil y vida media corta. Las más potentes son las isoflavonas (legumbres y soja).
  - Pueden mejorar los síntomas vasomotores, aunque algunos trabajos señalan efecto similar al placebo. Pueden retrasar la osteopenia (parece que hay beneficio en la DMO), pero no se ha demostrado reducción del riesgo de fractura (Cancelo I. AEEM. Mayo, 2004; Burget et al. Climateric, 2004).
  - Pocos datos en estudios a largo plazo y bien diseñados, no están investigados suficientemente.
  - Ningún extracto orgánico o de hierbas es una alternativa adecuada al THS.
- Inhibidores selectivos de los receptores de serotonina (ISRS) (Burget et al. Climateric 2004): pueden aliviar los síntomas vasomotores con eficacia moderada. Valorar su uso en mujeres con contraindicación para THS o mujeres sintomáticas que han recibido tratamiento para cáncer de mama.

### ESTADO ACTUAL DEL THS

A partir de 2002, surgen los resultados de dos estudios que, teóricamente, iban a arrojar luz sobre algunas de las dudas existentes hasta ese momento en el empleo de THS. Como veremos a continuación, lo han conseguido en algunos puntos, pero en otros el diseño e interpretación de resultados son al menos discutibles.

1. **WHI (Women's Health Initiative Study):** se realiza en EEUU con 16.608 mujeres de 50-79 años (1993-1998).
  - Objetivo: evaluar los riesgos (cáncer de mama y cáncer de colon) y beneficios (prevención de la cardiopatía y las fracturas de cadera) del THS combinado más utilizado en EE UU (0,625mg/día de estrógenos conjugados equinos y 2,5 mg/día de acetato de medroxi-progesterona) en mujeres postmenopáusicas con útero intacto.
  - Tipo de estudio: ensayo clínico controlado y randomizado en mujeres postmenopáusicas sanas, en el que las pacientes fueron aleatorizadas a: placebo (8.102 mujeres) o la pauta comentada previamente (8.506 mujeres). Un tercer brazo con 10.739 mujeres histerectomizadas recibieron sólo el estrógeno a las dosis mencionadas.
  - Se interrumpió bruscamente el brazo de estrógenos más gestágenos tras 5,2 años de seguimiento, en mayo de 2002, al alcanzar una cifra prefijada de diferencias de cáncer de mama y enfermedad cardiovascular diagnosticadas en el grupo tratado frente al grupo control.
  - El ensayo paralelo con sólo estrógenos en el grupo de mujeres histerectomizadas que continuó y se planteaba que finalizara en marzo de 2005 con un seguimiento medio de 8,5 años, ha sido también interrumpido en la primavera de 2004.
  - Resultados:
    - Prevención de cardiopatía isquémica (JAMA, octubre 2003), traducida en una disminución de los infartos agudos de miocardio, era uno de los objetivos principales del estudio: 37 casos/año por 10.000 mujeres tratadas (RR de 1,29) frente a 30 casos en el grupo control. Sin embargo, la mortalidad por infarto o la incidencia de injerto de derivación coronaria no aumentó en el grupo de mujeres con THS.

No obstante, un comité del estudio WISDOM (Women's International Study of Long Duration Oestrogen after Menopause) concluyó por unanimidad que el aumento de RR de cardiopatía isquémica no mortal en mujeres con THS en el estudio WHI no era convincente (un número importante de mujeres tenían factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y deberían haber sido redefinidas en un subgrupo para valorar la eficacia del THS en la prevención secundaria y no primaria).

- Accidente cerebro-vascular (JAMA, mayo 2003): 29 casos frente a 21 en el grupo placebo por año y por 10.000 mujeres (RR de 1,41). Esta diferencia se apreció desde el segundo año de tratamiento y se mantuvo durante los años restantes del estudio.
- Trombosis venosa (JAMA, mayo 2003): 34 casos frente a 16 en el grupo placebo (RR de 2,11). Para ambos, accidente cerebro-vascular y trombosis, no hubo diferencias en la mortalidad para el grupo tratado frente al placebo. Estas diferencias parecen deberse a la combinación del aumento de edad con el uso de THS.
- Fracturas (JAMA, octubre 2003): disminución del riesgo de fractura de cadera (RR 0,66) y vertebral (RR 0,66) en un 34% y del total de fracturas osteoporóticas. Se consigue un efecto positivo en el grupo tratado sobre la densidad mineral ósea en columna lumbar y cadera similar a la de otros anti-riesortivos.
- Cáncer colorrectal (JAMA, octubre 2003): disminución del riesgo en un 37% (RR 0,63), que equivale a seis casos menos por año y por 10.000 mujeres.
- Cáncer endometrial (JAMA, octubre 2003): disminuye el riesgo (RR 0,83), 13 casos menos por año y por 10.000 mujeres en el grupo tratado con THS.
- Cáncer de ovario (JAMA, octubre 2003): aumento del riesgo (RR 1,58) con 15 casos más por año y por 10.000 mujeres.
- Cáncer de mama (JAMA, junio 2003):
  - No existen diferencias en la incidencia de cáncer in situ para el grupo tratado y el placebo.
  - Cáncer de mama invasivo: el aumento del riesgo no apareció durante los primeros 4 años de tratamiento (RR de 1,26: 3,8 casos en el grupo tratado frente a 3 casos en el grupo placebo por cada 1.000 mujeres).
  - La mayor probabilidad de presentar cáncer de mama fue en las mujeres que habían recibido THS previamente a entrar en el estudio (26% de las participantes). Las mujeres que no habían recibido tratamiento previamente (74%), no tuvieron modificaciones del riesgo (RR 1,06).
  - Los casos nuevos eran menos agresivos, con menor número de ganglios afectados y, en conjunto, tenían mejor pronóstico. Los autores suponen que el THS favorece el crecimiento y desarrollo de tumores de mama preexistentes, por lo que se diagnostican en un estadio más inicial y, por ello, tienen un mejor pronóstico.
- Críticas del estudio (principalmente de su diseño y de la interpretación de los resultados):
  - La incidencia de cáncer de mama en el grupo placebo era inferior a la de la población general de EE UU.
  - Los países mediterráneos como España, tienen una incidencia de cáncer de mama por lo menos cinco puntos inferior a la de EE UU a lo largo de la vida.

- El uso de THS en base a estrógenos conjugados equinos y acetato de medroxiprogesterona es testimonial en España.
  - El 16% de las mujeres del estudio con THS tenían antecedentes familiares de cáncer de mama y el 10% eran nulíparas. Según esto y el modelo de Gail, el riesgo de cáncer de mama oscilaría a los cinco años en un 1-2%.
  - Más de dos tercios de las mujeres (66%) eran mayores de 60 años. En España, el número de mujeres que reciben THS en esta franja de edad es muy baja.
  - Los resultados de este estudio, no aportan ninguna indicación de los posibles efectos de otras vías de administración, dosis, formulaciones hormonales, etc.
  - Sesgos del estudio en cuanto a beneficios del THS, dado que el 34% eran obesas, 36% hipertensas, 13% con hipercolesterolemia, 4,4% diabéticas, etc.
  - Los criterios de inclusión elegidos para el estudio, no reflejan la práctica habitual en la selección clínica de pacientes subsidiarias de THS. Se excluyeron las mujeres con hipertensión grave (> 200/105 mmHg), fractura osteoporótica previa, cáncer de mama previo o mamografías anormales. No se excluyeron para el estudio mujeres con episodios previos de enfermedad cardiovascular, a menos que éste hubiera sido en los últimos seis meses.
  - Tasa de desenmascaramiento diferencial del 40,5% en el grupo con THS frente al 6,8% del grupo placebo (principalmente por hemorragia).
  - Elevadas tasas de abandono y reinserciones.
  - Errores estadísticos: las comparaciones de múltiples resultados relacionados, generalmente, no requieren corrección por múltiples pruebas. Esta corrección es necesaria cuando se determinan resultados no relacionados (por ejemplo, cáncer de mama y cardiopatía isquémica).
2. **MWS (Million Women Study):** 1.084.110 mujeres del Reino Unido de 50-64 años (1996-2001).
- Objetivo: investigar varios aspectos relacionados con el THS y la incidencia de cáncer de mama, así como la incidencia de mortalidad por cáncer de mama.
  - Tipo de estudio: cohortes retrospectivo. La muestra procedía del cribado mamográfico que se realiza cada tres años en Inglaterra por el NHSBSP (The National Health Service Breast Screening Programme). Se invitó a todas las mujeres de 50-64 años a rellenar un cuestionario previo a la realización del cribado mamográfico, presentándose el 75%. De éstas, un 71% aceptó entrar en el estudio (53% de la población general). Se clasificó a las mujeres según el cuestionario rellenado por ellas:
    - Estrógenos: se subdividía en estrógenos conjugados equinos y estradiol. A su vez, se tenía en cuenta la vía de administración: oral, transdérmica o implante.
    - Estrógenos más gestágenos: se subdividía según el gestágeno, medroxiprogesterona, noretisterona, levonorgestrel o norgestrel. Se subdividía a su vez según la administración del gestágeno fuera secuencial o continuo.
    - Tibolona.
    - Otros: progesterona (vaginal o tópica), combinación de varios de los anteriores o desconocido.
  - Se excluyeron las mujeres con cualquier tipo de cáncer previo, excepto el melanoma cutáneo.
  - Las notificaciones de cáncer se registraron hasta 31 de diciembre de 2002. Las de muerte por cáncer de mama se registraron hasta 31 de diciembre de 2001.
- Resultados:
    - RR de cáncer de mama: aumento del RR desde el primer año de uso y que empieza a desaparecer un año después del cese del THS.
      - o Estrógenos: RR 1,30.
      - o Estrógenos más gestágenos: RR 2,00.
      - o Tibolona: RR 1,45.
      - o Pequeñas variaciones de RR, según vía de administración: oral (RR 1,32), transdérmica (RR 1,24) e implantes (RR 1,65).
      - o Mínimas variaciones para los regímenes secuencial o continuo.
    - Mortalidad por cáncer de mama: RR de 1,22 (637 muertes por cáncer de mama en un promedio de 4,1 años de seguimiento).
    - Usuaris actuales: tenían un mayor riesgo que las nunca usuarias de THS. RR de 1,66 para cáncer de mama y de 1,22 para muerte por cáncer de mama.
    - Usuaris en el pasado: no tenían un mayor RR que las no usuarias (RR 1,01 para cáncer de mama y de 1,05 para muerte por cáncer de mama).
  - Críticas del estudio:
    - El MWS no es representativo de la población general de Inglaterra.
    - Las consideraciones adecuadas respecto al seguimiento no están disponibles.
    - El tiempo de seguimiento es corto.
    - El significado estadístico de los hallazgos es borderline.
    - De las participantes en el estudio:
      - o El 50% habían usado alguna vez THS.
      - o Más de un 30% utilizaron más de un preparado.
      - o Al menos un 20% cambió de categoría al cambiar de preparado.
    - El estudio sugiere un aumento del RR de cáncer de mama en usuarias de Tibolona. Se contradice con el estudio caso-control inglés (muestra de 7.192 mujeres con cáncer de mama y 43.152 controles), en el que no se encontró aumento de RR de cáncer de mama (RR 1,02) y con el ensayo clínico randomizado con Tibolona en mujeres con cáncer de mama previo que aún continúa y no se ha interrumpido (LIBERATE: Livial Intervention following Breast Cancer; Efficacy, Recurrente And Tolerability Endpoints). El estudio sueco HABITS (¿Es seguro el THS después de un diagnóstico de cáncer de mama?), se ha detenido antes de tiempo tras el análisis de sus resultados preliminares (iniciado en 1990, con seguimiento medio a cinco años; el estudio se detuvo el 17 de diciembre de 2003), al encontrar un riesgo inaceptablemente alto de recurrencia del cáncer de mama en mujeres que habían sido asignadas a THS como tratamiento sintomático de la menopausia (Lancet, febrero 2004).
    - El uso de THS disminuye la sensibilidad de la mamografía, lo cual aumenta la posibilidad de que un cáncer de mama sea diagnosticado en un intervalo mayor que un cáncer detectado en un cribado.

## INFORMACIÓN DE LA AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS Y RECOMENDACIONES DE GRUPOS DE EXPERTOS.

Diversos Grupos de Expertos y Sociedades Científicas (la Sociedad Internacional de Menopausia entre otros) han emitido recientemente comunicados a este respecto.

En nuestro país, el 23 de enero de 2004, la Agencia Española emite unas restricciones a las indicaciones terapéuticas del tratamiento hormonal de sustitución, decidiendo modificar las condiciones de autorización de todas las especialida-

des farmacéuticas que contienen el mismo (la información de todos los medicamentos de terapia hormonal de sustitución se está modificando para reflejar estas recomendaciones, similares a las adoptadas en el resto de países europeos) sobre la base de las siguientes conclusiones:

1. El balance beneficio/riesgo del THS es favorable para el tratamiento de los síntomas climatéricos que afecten negativamente a la calidad de vida, siempre que se utilice la dosis mínima efectiva durante el tiempo de tratamiento más corto posible.
2. El balance beneficio/riesgo del THS se considera desfavorable para la prevención de la osteoporosis como tratamiento de primera línea a largo plazo.
3. En mujeres sin sintomatología, no está justificado el tratamiento con THS.

Esta información afecta a todos los productos utilizados en THS, que contengan estrógenos solos, estrógenos con gestágenos y tibolona, independientemente de la forma y la vía de administración.

Aportan, así mismo, unas Recomendaciones para los médicos prescriptores:

1. Con los datos disponibles, no existen argumentos para recomendar un tipo específico de THS. La elección del preparado deberá realizarse de forma individual para cada paciente.
2. Tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos: se aconseja utilizar la dosis mínima efectiva durante el tiempo más corto. Los resultados de estos dos grandes estudios (WHI y MWS) no tienen ninguna implicación en este tipo de uso de THS (tratamiento a corto plazo de los síntomas climatéricos). La decisión de iniciar el THS se realizará de forma individualizada, habiendo informado adecuadamente a las mujeres. El tratamiento deberá ser revisado al menos anualmente.
3. Prevención de la osteoporosis: el THS no se debe considerar como tratamiento de primera línea a largo plazo para la prevención de fracturas asociadas a osteoporosis. Sin embargo, se mantiene como una opción terapéutica en mujeres postmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas que no respondan, o no toleren o no estén indicados otros tratamientos alternativos.
4. El THS no posee otras indicaciones.

Un taller de expertos, ha publicado las indicaciones o recomendaciones actuales de THS (Climateric, 2004) que recogería

las anteriormente mencionadas por la Agencia Española y añade: menopausia precoz (se debe ofertar THS, salvo contraindicación, hasta la edad promedio de la menopausia).

Las fichas técnicas y prospectos de estos preparados hormonales deberán incluir:

En el apartado de Contraindicaciones de THS (también publicadas en Climateric, 2004):

1. Cáncer de mama anterior o actual, o sospecha del mismo.
2. Tumores malignos dependientes de estrógenos (como por ejemplo, cáncer de endometrio).
3. Hemorragia genital no filiada.
4. Hiperplasia endometrial no tratada.
5. Tromboembolia venosa idiopática previa o actual (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar).
6. Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (por ejemplo angina, infarto, etc.).
7. Hipertensión no tratada.
8. Enfermedad hepática activa o antecedente de hepatopatía mientras las pruebas de función hepática sigan alteradas.
9. Hipersensibilidad conocida a las sustancias activas o a alguno de los excipientes.
10. Porfiria cutánea sintomática.

El apartado de la ficha técnica Advertencias y Precauciones especiales de empleo, debe incluir:

1. Leiomioma o endometriosis.
2. Antecedentes o factores de riesgo para trastornos tromboembólicos.
3. Factores de riesgo para tumores estrógeno-dependientes (por ejemplo, cáncer de mama en familiar/es de primer grado).
4. Hipertensión arterial.
5. Trastornos hepáticos (por ejemplo adenoma hepático).
6. Trastornos renales.
7. Diabetes mellitus con o sin afectación vascular.
8. Colelitiasis.
9. Migraña o cefalea (grave).
10. Lupus eritematoso sistémico.
11. Antecedentes de hiperplasia de endometrio.
12. Epilepsia.
13. Asma.
14. Otosclerosis.
15. Prurito.

## RECOMENDACIONES FINALES PARA EL USO DE THS

1. Debería darse el consentimiento informado a toda paciente que va a recibir THS.
2. Antes de prescribir THS es necesario evaluar los riesgos/beneficios de cada mujer individualmente.
3. No usar THS en la prevención de la enfermedad cardiovascular, sino mejorar el estilo de vida y los hábitos alimenticios y medicación antihipertensiva e hipolipemiente si se precisara.
4. Pacientes con osteoporosis o con alto riesgo:
  - Sólo osteoporosis: raloxifeno o bifosfonatos.
  - Osteoporosis más síntomas climatéricos: THS.
5. Síntomas genitourinarios:
  - Aislados: tratamientos tópicos.
  - Asociados a alguno de los anteriores: THS.
6. Historia familiar de cáncer de colon: aunque los estudios informan que el THS podría tener efectos beneficiosos sobre la prevención del mismo, no son lo suficientemente significativos como para usar el THS sólo con este fin.
7. Enfermedad de Alzheimer o Enfermedades del Comportamiento: no se evalúan en los mencionados estudios las indicaciones del THS para este fin.

8. Pacientes con THS instaurado:
  - Visitas anuales o con mayor frecuencia si es preciso. Una pauta puede ser:
  - Primer control a los tres meses de iniciar el tratamiento para ajustar dosis y valorar tolerancia.
  - El siguiente podría ser a los seis meses para valorar peso, tensión arterial y analítica general.
  - Los siguientes serán anuales y siempre que se presente algún efecto no deseado (sangrados anormales, etc.).
  - Usar la menor dosis eficaz y el menor tiempo posible para que alivie los síntomas para los cuales se dispensó.
  - Duración del tratamiento: deberá reevaluarse en las revisiones anuales. Está en función de la indicación y, sobre todo, de las motivaciones, información y elección de la paciente. A los dos o tres años se puede suspender temporalmente, si los síntomas no recurren no es necesario reiniciar el THS. En los casos en los que se considere indicado, se puede proseguir con tratamientos tópicos (atrofia genitourinaria), SERM y/o bifosfonatos (osteoporosis). La retirada del THS puede hacerse brusca o paulatinamente, advirtiendo a la mujer de la posibilidad de sangrados vaginales.

**TABLA 1. Estrógenos en THS.**

<b>ESTRÓGENO</b>	<b>VÍA</b>	<b>DOSIS</b>	<b>NOMBRE COMERCIAL</b>
Estrógenos conjugados equinos	Oral	0,625 mg/día 1,25 mg/día	Equín (28 comp) Premarin 0,625 (28 grag) Premarin 1,25 (28 grag)
Valerianato de estradiol 2 mg	Oral	2 mg/día	Progynova (20 comp)
Estradiol parches 25	Transdérmica 1 /3-4 días	25 µg/día	Absorlent matrix 25, 0,75 mg (8 p) Endomina 25, 0,75 mg (8 p) Estraderm matrix 25, 0,75 mg (8 p) Evopad 25, 1,60 mg (8 p) Alcis 25, 2 mg (8 p) Dermestril 25, 2 mg (8 p) Estroffik 25, 5 mg (8 p)
Estradiol parches 25	Transdérmica 1/semana	25 µg/día	Alcis semanal 25, 2,5 mg (4, 12 p) Dermestril septem 25, 2,5 mg (4, 12 p)
Estradiol parches 37,5	Transdérmica 1 /3-4 días	37,5 µg/día	Menorest 37,5, 3,28 mg (8 p) Estradot 37,5, 0,585 mg (8 p)
Estradiol parches 50	Transdérmica 1 /3-4 días	50 µg/día	Estradot 50, 0,78 mg (8 p) Absorlent matrix 50, 1,5 mg (8 p) Endomina 50, 1,5 mg (8 p) Estraderm matrix 50, 1,5 mg (8 p) Evopad 50, 3,20 mg (8 p) Alcis 50, 4 mg (8 p) Dermestril 50, 4 mg (8 p) Menorest 50, 4,33 mg (8 p)
Estradiol parches 50	Transdérmica 1/semana	50 µg/día	Cliogan 3,9 mg (4 p) Progynova 3,9 mg (4 p) Alcis semanal 50, 5 mg (4,12 p) Dermestril septem 50, 5 mg (4,12 p)
Estradiol parches 75	Transdérmica 1 /3-4 días	75 µg/día	Estradot 75, 1,17 mg (8 p) Evopad 75, 4,80 mg (8 p) Menorest 75, 6,57 mg (8 p)
Estradiol parches 75	Transdérmica 1/semana	75 µg/día	Alcis semanal 75, 7,5 mg (4, 12 p) Dermestril septem 75, 7,5 mg (4,12 p)
Estradiol parches 100	Transdérmica 1 / 3-4 días	100 µg/día	Absorlent matrix 100, 3 mg (8 p) Endomina 100, 3 mg (8 p) Estraderm matrix 100, 3 mg (8 p) Evopad 100, 6,40 mg (8 p) Alcis 100, 8 mg (8 p) Dermestril 100, 8 mg (8 p) Menorest 100, 8,66 mg (8 p)
Estradiol gel	Percutánea (gel)	1,5-3 mg/día	Oestraclin 0,06%
Succinato de estriol	Vaginal Oral	0,5 mg/día 1-2 mg/día	Ovestinón crema, óvulos Ovestinón comp 1 mg y 2 mg (30 comp)
Valerato estradiol	Oral	1-2 mg/día	Meriestra comp, 1 mg (28) Meriestra comp, 2 mg (28)
Promestrieno crema	Vaginal (crema)	10 mg/día	Colpotrofin 1%
Estradiol	Vaginal (comp)	25 µg/día	Vagifem (15 aplicadores)

mg: miligramos; comp: comprimidos; grag: grageas; p: parches; µg: microgramos.

**TABLA 2. Progestágenos en THS.**

GESTÁGENO	VÍA	DOSIS	NOMBRE COMERCIAL
DIU liberador de LNG	Intraútero	1/5 años, libera 20 µg/día	Mirena
Linestrenol	Oral	5 mg/día	Orgametril (30 comp)
MAP	Oral	5-10 mg/día	Progevera 5 mg (24 comp) Progevera 10 mg (24 comp)
Medrogestona	Oral	5-10 mg/día	Colpro 5 mg (30 comp)
NET	Oral	5-10 mg/día	Primolut-Nor 5 mg (20 comp) Primolut-Nor 10 mg (30 comp)
Progesterona 1%	Percutánea	5 g/día	Progestogel (tubo con 80 g)
Progesterona natural micronizada	Oral/vaginal	100-300 mg/día	Progeffik, Utrogestan 100 mg (30 comp) 200 mg (15 comp)

mg: miligramos; comp: comprimidos; MAP: acetato de medroxi-progesterona; NET: noretisterona; g: gramos; µg: microgramos.

**TABLA 3. Preparados combinados de estrógenos y gestágenos en THS.**

COMBINADOS ESTRÓGENO/GESTÁGENO	DOSIS	VÍA	NOMBRE COMERCIAL
Estradiol (A) NET (B)	A: 0,05 mg/día B: 0,25 mg/día	Transdérmica 1/3-4 días	Absorlent plus (4p A y 4p A+B) Estracomb TTS (4p A y 4p A+B) Estalis sequi (4p A y 4p A+B) Estalis 50/250 (8p A+B)
Estradiol NET	2 mg/día 1 mg/día	Oral	Activelle (28 comp) Trisequens (28 comp)
Estrógenos conjugados equinos MAP	0,625 mg/día (1-28) grageas 5 ó 10 mg/día (1-14) comp	Oral	Premelle cíclico 5 (28 días) Premelle cíclico 10 (28 días)
Estrógenos conjugados equinos MAP	0,625 mg/día (1-28) grageas 2,5 ó 5 mg/día (1-28) comp	Oral	Premelle 2,5 (28 días) Premelle 5 (28 días)
Estradiol valerato 2 mg (11 comp) Estradiol valerato 2 mg MAP 10 mg (10 comp)	1/día, 21 días Descanso 7 días	Oral	Perifem (21 comp)
Estradiol valerato 2 mg (11 comp) Estradiol valerato 2 mg + + Ciproterona acetato 1 mg (10 comp)	1/día, 21 días Descanso 7 días	Oral	Climen (21 grag) Clisin (21 grag)
Estradiol valerato 2 mg (16 comp) Estradiol valerato 2 mg + LNG 0,075 mg (12 comp)	1/día, 28 días, continuo	Oral	Auroclim (28 grag) Nuvelle (28 grag)
Estradiol valerato 2 mg NET 0,7 mg	1/día, 28 días, continuo	Oral	Merigest
Estradiol valerato 1 ó 2 mg (16 comp) Estradiol valerato 1 ó 2 mg + NET 1 mg (12 comp)	1/día, 28 días, continuo	Oral	Merigest combi 1 mg Merigest combi 2 mg
Estradiol valerato 2 mg Dienogest 2 mg	1/día, 28 días, continuo	Oral	Climodien Mevaren
17 β estradiol 1 mg (16 comp) 17 β estradiol 1 mg + NET 1 mg (12 comp)	1/día, 28 días, continuo	Oral	Duofemme

NET: noretisterona; mg: miligramos; p: parche; comp: comprimidos; MAP: acetato de medroxi-progesterona.

**TABLA 4. Otros fármacos utilizados en THS vía oral.**

PREPARADO	DOSIS	NOMBRE COMERCIAL
Tibolona	2,5 mg/día	Boltin (28 comp)
Raloxifeno	60 mg/día	Evista (28 comp) Optruma (28 comp)
Veralipride	100 mg/día, 20 días 10 días descanso	Agreal (20 cap)
Bifosfonatos: Ácido alendrónico	10 mg/día 70 mg/semanal	Fosamax (28 comp) Fosamax semanal (4 comp)
Ácido risedrónico	5 mg/día 35 mg/semanal	Actonel (28 comp) Actonel semanal (4 comp)
Fitoestrógenos (isoflavonas)	Según producto: 1-3 dosis/día	Ejemplos según contenido en isoflavonas: Ciclodiet (20 mg) Fitogyn, Phyto-20, Phyto Soya (35 mg) Aqui soja, Flavo-drei, Menodiet, Malena (40 mg) Fitoladius, Gineseda (60 mg) Aquisoja plus (72 mg) Fisiogen (80 mg)

mg: miligramos; comp: comprimidos; cap: cápsulas.

**BIBLIOGRAFÍA:**

- Burger H, Archer D, Barlow D, Birkhäuser M, Calaf J, Gambacciani M, et al. Recomendaciones prácticas para la terapia de sustitución hormonal en la perimenopausia y postmenopausia. *Climateric* 2004; 7: 210-216.
- Calaf J. Pubertad y menopausia normal y patológica. En: Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P. Fertilidad y esterilidad humanas. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, S.A.; 1992. p. 79-96.
- Chlebowski RT, Hendrix, S.L., Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Am Med Assoc* 2003; 349: 523-34.
- Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-59.
- Comino R. Preguntas y Respuestas sobre el Climaterio. Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Barcelona: Ediciones Mayo, S.A.; 2000.
- Hartman BW, Huber C. The mythology of hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 163-168.
- Holmberg L, Anderson H, et al. HABITS (Hormonal Replacement Therapy After Breast Cancer—is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 2004; 363: 453-455.
- Lobo P, González G. Menopausia. En: Lombardía J, Fernández ML. Guía práctica en Ginecología y Obstetricia. Madrid: Grupo E. Entheos, S.L.; 2001. p. 155-162.
- Marino S, et al. Raloxifene Lowers Breast Cancer Risk After Menopause. *ASCO Program/Proceedings*, June 2004, A1000.
- Monte JC, Pérez A, Zorzo C. Influencia del tratamiento hormonal sustitutivo en la mama. En: Lombardía J, Rodríguez I, Carreira C. La mama paso a paso. Guía Práctica en Patología Mamaria. Madrid: Ergón, S.A.; 2002. p. 221-226.
- Novo J, Biesa RP. Patología del climaterio. Patología cronológica de la menopausia. Alteraciones generales, subjetivas, metabólicas, óseas, etc. Valoración. Tratamiento. En: Cabero L. Manual del Residente de Obstetricia y Ginecología. Madrid: Litofinter SA; 1997. p. 1889-1902.
- Parrilla JJ. Climaterio y menopausia. En: Pellicer A, Simón C. Cuadernos de Medicina Reproductiva. Madrid: Médica Pamericana, SA; volumen 4, n.º 2, 1998.
- Roca B, Guinot M. Menopausia. En: Zamarrigo J. Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia de la SEGO (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia). Protocolo n.º 71 (tomo II). Madrid: Comunicación y Servicio; 1995 (actualización, junio 1998). p. 171-175.
- Rymer J. Contraindicaciones relativas y absolutas de la terapia hormonal sustitutiva. En: Stud J. Tratamiento de la menopausia. La revisión del milenio 2000. UK: The Partenon Publishing Group Ltd; 2001. p. 11-16.
- Schneider HPG, Pines A, O'Neill S, Naftolin F, Sturdee DW, Birkhäuser M et al. Bases para el tratamiento hormonal de mujeres durante la menopausia y después. Declaración del Comité Ejecutivo de la Sociedad Internacional de Menopausia. *Climateric* 2004; 7: 8-11.
- Speroff L, Glass R, Kase N. Menopausia y transición perimenopáusica. En: Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinología Ginecológica e Infertilidad*. 6.ª ed. inglés (1.ª ed. castellano). Madrid: Waverly Hispánica, S.A./S.L.; 2000. p. 643-724.
- Speroff L, Glass R, Kase N. Tratamiento hormonal postmenopáusico. En: Speroff L, Glass R, Kase N. *Endocrinología Ginecológica e Infertilidad*. 6.ª ed. inglés (1.ª ed. castellano). Madrid: Waverly Hispánica, S.A./S.L.; 2000. p. 725-779.
- Subdirección General de Medicamentos de uso Humano. Información de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para el Profesional Sanitario. Restricción de las indicaciones terapéuticas de la Terapia Hormonal de Sustitución; 23 de enero de 2004.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2002; 288: 321-33.
- WHI. Effects of estrogen plus progestin on gynaecologic cancers and associated diagnostic procedures. *JAMA* 2003; 290: 1739-48.
- WHI. Effects of estrogen plus progestin on risk fracture and bone mineral density. *JAMA* 2003. 290: 1729-38.
- WHI. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2003; 289: 3242-53.
- WHI. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
- MWS (Million Women Study Collaborators). Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.

**Comité de Redacción:**

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Macía Martínez MA, Martínez Cruz S, Montero Fernández M.ª J, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador A R, Jiménez de Andrés E.

**Consejo Editorial:**

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital la Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/2743.90 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: M-31461-2004

NIPO: 352-00-029-6