



ABORDAJE DE LA MENOPAUSIA



DESDE LA FARMACIA COMUNITARIA

Trabajo de fin de Máster

Máster Universitario en Especialización Profesional
- Revisión bibliográfica-

Elena Gala Montanero

Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla



ABORDAJE DE LA MENOPAUSIA DESDE LA FARMACIA COMUNITARIA

TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

Revisión bibliográfica

**Máster Universitario en Especialización Profesional
Especialidad Oficina de Farmacia**

Elena Gala Montanero

Departamento: Farmacología y Farmacoterapia

Tutorizado por: Marina Sánchez Hidalgo

Revisión bibliográfica

13 de julio de 2022

Facultad de Farmacia

RESUMEN:

Introducción: Debido a su proximidad con el paciente, el farmacéutico comunitario ejerce un papel asistencial y social de vital importancia desde el cual puede ofrecer información sanitaria actualizada sobre la menopausia, síndrome por el que numerosas mujeres se ven afectadas.

Objetivo: El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es proporcionar las herramientas necesarias para hacer del farmacéutico comunitario un profesional en el tema de la menopausia.

Metodología: Se ha realizado una búsqueda bibliográfica actualizada en diferentes bases de datos científicas tales como *Pubmed*, *Sciencedirect*, *Google Scholar* o *Dialnet*, entre otras, así como en artículos de revistas científicas, libros y páginas webs oficiales. La estrategia de búsqueda se ha basado en el uso de palabras clave y criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: Atendiendo a su clasificación, el tratamiento del síndrome de la menopausia se clasifica en tratamiento farmacológico de prescripción médica o de indicación farmacéutica, tratamiento no farmacológico, medidas naturales y fitoterapia. El tratamiento más eficaz para paliar los síntomas asociados es la terapia hormonal sustitutiva. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción, reacciones adversas y contraindicaciones de cada terapia se indica el más adecuado para cada paciente. Atendiendo a estos principios, se obtiene una visión más objetiva del tratamiento que mejor se adapte a las circunstancias de cada mujer. A través de la dispensación activa y el seguimiento farmacoterapéutico en la etapa de la menopausia, se garantiza un tratamiento más eficaz y seguro tanto de la menopausia como de síntomas asociados.

Conclusiones: La adquisición de los conocimientos y herramientas recopilados en esta revisión bibliográfica podrá contribuir positivamente en un buen abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria, a través de consejo farmacéutico de calidad y adaptado a las necesidades de cada paciente, asegurando la eficacia y seguridad relacionada con su uso.

PALABRAS CLAVE: farmacia comunitaria, farmacología, farmacoterapia.
menopausia, terapia hormonal.

ABSTRACT:

Introduction: Due to his proximity to the patient, the community pharmacist plays a vitally important care and social role from which he can offer up-to-date health information on menopause, a syndrome by which many women are affected.

Objective: The main objective of this bibliographic review is to provide the necessary tools to make the community pharmacist a professional in the subject of menopause.

Methodology: An updated bibliographic search has been carried out in different scientific databases such as Pubmed, Scencedirect, Google Scholar or Dialnet, among others, as well as in articles from scientific journals, books and official websites. The search strategy was based on the use of keywords and inclusion/exclusion criteria.

Results: Based on its classification, the treatment of the menopausal syndrome is classified in pharmacological treatment of medical prescription or pharmaceutical indication, non-pharmacological treatment, natural measures and phytotherapy. The most effective treatment to alleviate the associated symptoms is hormone replacement therapy. Taking into account the mechanism of action, adverse reactions and contraindications of each therapy, the most appropriate for each patient is indicated. Following these principles, a more objective view of the treatment that best suits the circumstances of each woman is obtained. Through active dispensing and pharmacotherapeutic monitoring in the menopausal stage, a more effective and safe treatment of both menopause and associated symptoms is guaranteed.

Conclusions: The acquisition of the knowledge and tools compiled in this bibliographic review may contribute positively to a good approach to menopause from the community pharmacy, through quality pharmaceutical advice adapted to the needs of each patient, ensuring the efficacy and safety related to its use.

KEY WORDS: community pharmacy, pharmacology, pharmacotherapy, menopause, hormone therapy.

ABREVIATURAS:

ABAK	Sistema sin conservantes
ADN	Ácido desoxirribonucleico
ATP	Adenosin trifosfato
CCK	Colecistoquinina
DHA	Ácido docosaheptaenoico
DMO	Densidad de masa ósea
EPA	Ácido eicosapentaenoico
FSH	Hormona foliculoestimulante
HDL	High density lipid
IL	Interleuquina
ISRS	Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
LDL	Low Density Lipid
LH	Hormona luteinizante
LPL	Lipoproteinlipasa
OPG	Osteoprotegerina
PTH	Hormona paratiroidea
RANKL	Ligando de receptor activador para el factor nuclear K
ROS	Especies Reactivas de Oxígeno
SAHS	Síndrome de apneas-hipopneas del sueño
SERM	Moduladores selectivos del receptor de estrógenos
SM	Síndrome metabólico
SMPE	Síndrome de Movimientos Periódicos de las Extremidades
SPI	Síndrome de piernas inquietas
STRAW	Stages of Reproductive Aging Work-shop
THS	Terapia Hormonal Sustitutiva
TSEC	Complejo estrogénico selectivo tisular
TSH	Tirotropina
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana

Índice de contenido

1. Introducción	1
1.1 ¿Qué es la menopausia?	1
1.2 Ciclo biológico de la mujer:	2
1.3 Cambios biológicos:	3
1.4 Tipos de menopausia:	5
1.5 Síntomas de la menopausia	7
1.6 Diagnóstico de la menopausia	10
2. Justificación y objetivos de la revisión	13
3. Metodología	14
4. Resultados y discusión	15
4.1 Tratamiento de los principales síntomas asociados a la menopausia:	16
4.1.1 Tratamiento hormonal.....	17
4.1.2 Beneficios y riesgos del tratamiento hormonal.....	21
4.1.3 Contraindicaciones de la terapia hormonal.....	25
4.1.4 Clasificación de la THS.....	26
4.1.5 Tratamiento no hormonal.....	31
4.1.6 Fármacos de prescripción médica:.....	31
4.1.7 Tratamiento farmacológico de indicación farmacéutica:.....	38
4.1.8 Tratamiento de indicación farmacéutica basado en fitoterapia:.....	38
4.1.9 Tratamiento de indicación farmacéutica para paliar otros síntomas asociados a la menopausia:.....	41
4.2 Papel del farmacéutico asistencial en la menopausia:	43
5. Conclusiones:	47
6. Bibliografía	48

1. Introducción

1.1 ¿Qué es la menopausia?

La menopausia es una etapa en la vida de la mujer caracterizada por un cese en la actividad folicular de los ovarios, que conlleva una disminución de la producción de hormonas femeninas (estrógenos y progestágenos). Esta etapa de la vida de la mujer se caracteriza por el cese de la menstruación y la pérdida de la fertilidad.

Todo este proceso da lugar a una serie de alteraciones orgánicas y psicológicas que en determinadas ocasiones requiere atención por parte del personal médico y farmacéutico hasta que el organismo se adapte a la nueva situación con la que la mujer convivirá el resto de su vida (Amparo Pérez Benajas et al., 2010).

Debido a que la consecuencia principal de la menstruación es la depleción de folículos en el ovario, su edad media de aparición (en torno a 45 años) se mantiene constante en el tiempo independientemente de las mejorías en el estado de salud o las expectativas de vida de la mujer (Baró-Mariné et al., 2015).

Por otro lado, se describe el término perimenopausia, que engloba los 3 a 5 años alrededor del momento de la menopausia y antes de su último período. Durante este tiempo, las mujeres experimentan períodos menos frecuentes y más separados. La perimenopausia no requiere tratamiento a menos que sus síntomas sean demasiado molestos.

-Climaterio: conjunto de signos y síntomas que anteceden y siguen a la menopausia, como consecuencia de la disminución o cese de la función ovárica.

Este se manifiesta 1 año antes aproximadamente, cuando se inician los cambios hormonales y síntomas, y puede durar hasta 1 año después de la menopausia. También se define síndrome climatérico como el conjunto de signos y síntomas que aparecen en la perimenopausia.

Este síndrome climatérico incluye la manifestación de distintos síntomas vasomotores o circulatorios, psicológicos, sociales, genitourinarios, del sueño, etc... (Torres Jiménez et al., 2018).

Tal y como se observa en la Tabla 1, los factores de riesgo para los síntomas climatéricos se dividen en modificables y no modificables:

Tabla 1. Factores de riesgo para síntomas climatéricos. Tomada y editada de (Torres Jiménez et al., 2018)

FACTORES MODIFICABLES	FACTORES NO MODIFICABLES
Nivel sociocultural	Antecedentes de menopausia inducida o de inicio espontáneo
Factores ambientales	Alteraciones urogenitales

Estilo de vida sedentario	Antecedentes de menarquía tardía
Hábitos alimenticios inadecuados	Acentuación del síndrome premenstrual en mujeres mayores de 35 años de edad
Tabaco y alcohol	Antecedente familiar de síndrome climatérico
Factores psicológicos	Raza
Prescripción de anticonceptivos hormonales	

1.2 Ciclo biológico de la mujer:

Las mujeres a lo largo de su vida experimentan diferentes etapas, todas ellas condicionadas por cambios en los niveles hormonales: primera menstruación, etapa fértil, embarazo, premenopausia, menopausia, etc...

Las principales hormonas involucradas en estos cambios son los estrógenos, que llevan a cabo funciones importantes como el desarrollo y maduración sexual, efectos beneficiosos a nivel cardiovascular, ser parte fundamental del modelado óseo y que, junto con la progesterona, se encargan de mantener los niveles hormonales durante el ciclo menstrual (Cuevas Guajardo, 2015).

- **1º ETAPA → Menarquía:** también conocida como primer sangrado de origen menstrual, alrededor de los 12 años. En esta etapa las mujeres experimentan dismenorrea, también llamado dolor menstrual, que en ocasiones puede llegar a ser incapacitante.
- **2º ETAPA → Premenopausia:** esta fase se caracteriza por la incapacidad de los ovarios para madurar óvulos y el cese progresivo de la producción ovárica de estrógenos. Significa que la época fértil está llegando a su fin; se produce una transición hacia la menopausia y se caracteriza por desajustes hormonales.
- **3º ETAPA → Menopausia:** cese permanente de la actividad ovárica de la mujer. Cuando esta etapa se presenta antes de los 35 años se considera menopausia precoz o prematura.
Se considera que una mujer está en etapa de menopausia cuando han pasado 12 meses desde la última menstruación (Mouritsen et al., 2010).

◇ **Ciclo menstrual:**

Por otro lado, a medida que transcurren los días del ciclo menstrual comienza la fase folicular, el folículo, en un principio inmaduro, lleva a cabo la maduración. Se lleva a cabo la ovulación en el día 14 del ciclo con un pico en la hormona luteinizante (LH) y en la hormona folículo estimulante (FSH) y da comienzo a la fase lútea, que finaliza con la degeneración del cuerpo lúteo, disminuyendo los niveles tanto de LH como de FSH.

A su vez, se puede observar que se produce un pico en los niveles de estradiol previo a los días 13-15, que coincide con el inicio de la ovulación, y un pico de progesterona justo cuando la ovulación termina y comienza la fase lútea.

Abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria

En cuanto a cambios en los niveles de hormonas producidos durante la menopausia, en la Tabla 2 se observa que, en la transición menopáusica temprana, tanto los niveles de inhibina B como los de hormona anti-mülleriana disminuyen; sin embargo, los de FSH aumentan y los de estradiol se mantienen, lo que se refleja en una duración variable de los ciclos y ovulaciones ocasionales. Por otro lado, en la transición menopáusica tardía disminuyen prácticamente todos los niveles de hormonas, excepto los niveles de FSH, en los que se produce un pico ascendente; esto conlleva ausencias en dos o más de los ciclos e hipermenorrea o amenorrea, así como un aumento de los ciclos anovulatorios e inicio de los síntomas vasomotores.

En cuanto a la postmenopausia temprana, en la Tabla 2 podemos ver que disminuyen nuevamente los niveles de inhibina B, de Hormona Anti-Mülleriana y de estradiol, aumentando los de FSH y estronas. En esta fase la mujer presenta amenorrea o ausencia de menstruación, no posee ovulaciones y es cuando se agudizan los síntomas vasomotores.

Tabla 2. Cambios hormonales en la menopausia. Tomada y adaptada de Guía Fisterra

Cambios hormonales en la menopausia			
	Transición menopáusica		Postmenopausia temprana
	Temprana	Tardía	
Inhibina B	↓	↓ ↓	↓ ↓ ↓
Hormona Anti-Mülleriana	↓	↓ ↓	↓ ↓ ↓
FSH	↑	↑ ↑	↑ ↑ ↑ FSH/LH >1
Estradiol	Normal	↓ ↓	Estradiol ↓ ↓ ↓ Estrona ↑
Duración ciclos	Variable	Ausencia de dos o más ciclos Hipermenorrea/ amenorrea	Amenorrea
Ovulaciones	Ocasionales	Aumento de ciclos anovulatorios	No
Otros		Inicio síntomas vasomotores	Síntomas vasomotores

1.3 Cambios biológicos:

Tras el comienzo de esta etapa se observan algunos cambios morfológicos nucleares, como pueden ser la descondensación de la cromatina, la desalineación de los cromosomas y anomalías en el huso meiótico.

En consecuencia, el ovocito maduro de edad reproductiva avanzada experimenta una disminución de las posibilidades de tener una maduración nuclear y citoplasmática que le permita llevar a cabo el proceso de fertilización y desarrollo embrionario (Velasco Murillo, 2002).

Otro de los factores que contribuye a este envejecimiento reproductivo es la disfunción mitocondrial del ADN a consecuencia del daño producido por las ROS (especies reactivas de oxígeno) y a la anormalidad subsecuente en el metabolismo oxidativo y producción de ATP, el cual afecta a todos los aspectos de la función celular (Sharp, 2018).

Por otro lado, se ha observado que el aumento de la edad de la mujer produce una alteración en el control de la meiosis, y se ha observado que la pérdida de eventos coordinados que llevan a la ovulación pueden ser inducidos por un aumento de los niveles basales de LH durante la fase folicular observados en la fase tardía del envejecimiento reproductivo, los cuales pueden gatillar la meiosis antes del pico de LH.

Otra posible hipótesis para explicar que la fertilidad llegue a su fin es el acortamiento de los telómeros (extremo de los brazos de un cromosoma), ya que estos van disminuyendo su tamaño progresivamente con divisiones celulares sucesivas; una vez que el telómero adquiere un umbral en su longitud, la célula experimenta un proceso de detención, apoptosis e inestabilidad genómica (Medicina Integral, 2002).

En el artículo citado a continuación se propone que el daño producido por dichas ROS sería uno de los responsables del acortamiento de los telómeros; éste se produciría debido a una reparación insuficiente del ADN, producto del daño oxidativo debido a que el intervalo entre la ovogénesis fetal y la ovulación es excepcionalmente elevado en la mujer. Por otra parte, la enzima telomerasa, la cual repara los telómeros, está presente solo en el estado de blastocisto y no en los estadios previos del desarrollo.

Por último, se ha visto que el estrés oxidativo, definido como un desbalance entre los sistemas oxidativos y antioxidantes, puede jugar un papel importante en todos los pasos de la reproducción humana, desde la gametogénesis hasta la implantación. Las ROS están presentes en todo el proceso de modulación del espectro fisiológico reproductivo como la maduración ovocitaria, esteroidogénesis ovárica, función del cuerpo lúteo y luteolisis, procesos de fertilización, desarrollo embrionario y embarazo (Iván Ortiz Lizcano et al., 2016).

Es importante recordar que el ovocito entra a la primera división meiótica durante la vida fetal y se mantiene detenido hasta la vida adulta, de modo que cuando son seleccionados para su desarrollo en la foliculogénesis, las mitocondrias del ovocito han estado expuestas a ROS durante mucho tiempo, con el consiguiente compromiso en la capacidad del ovocito de completar el proceso de meiosis en forma competente.

En resumen, los cambios fisiológicos anteriormente mencionados son consecuencia de cambios sistémicos generales producidos por el envejecimiento, entre los que destacan cambios a nivel de los mecanismos de defensa relacionados con las ROS y alteraciones de la microcirculación.

La causa de estos cambios es la depleción de la población folicular en el ovario; esta, al ser menor de 1000 folículos hace que el ovario pierda la capacidad de ciclar correctamente, disminuyendo,

por tanto, los niveles de esteroides circulantes y provocando efectos secundarios en los órganos efectores.

Asociado a este decrecimiento abrupto de la población folicular, se producen cambios en la calidad ovocitaria, con la consecuente disminución progresiva de la fertilidad en mujeres mayores de 35 años.

Entre los cambios más frecuentes se observan aumento de aneuploidias, disfunciones mitocondriales, cambios de la microcirculación y disminución de la capacidad defensiva sobre las ROS, entre otros (Lozano Hernández et al., 2013).

En cuanto a **cambios fisiológicos y emocionales** que ocurren en esta etapa distinguimos:

1.3.1 Cambios físicos:

- **Aumento de peso:** la menopausia produce cambios metabólicos en las mujeres debido a que reduce el gasto de calorías, produce aumento de los niveles de colesterol y altera la distribución de las grasas corporales.
- **Alteración en la piel:** debido a que los niveles de estrógeno disminuyen, la formación de colágeno también se ve afectada. Este desorden se presenta en un aumento de arrugas y manchas en la piel.
- **Cambios en el cabello:** debido a los cambios hormonales mencionados, aumenta la caída del cabello, aparecen vellos en zonas de preeminencia masculina como las patillas, labio superior o cuello.
- **Cambios en el aparato reproductor:** al reducirse los niveles de estrógeno y progesterona se atrofian los tejidos de la zona, aumentando las probabilidades de producirse una inflamación que genere una posterior infección, incontinencia urinaria y sequedad vaginal (Lozano Hernández et al., 2013).

1.3.2 Cambios emocionales:

- Malestar general (dolor de cabeza, náuseas y sensación de fatiga).
- Irritabilidad y alteraciones en el estado de ánimo.
- Mayor tendencia a estados depresivos, tristeza, apatía, dificultad de concentración...
- Sensación súbita y repentina de calor que surge del pecho, aumentando el flujo sanguíneo hacia el cuello, cara y tórax, acompañado de sudoración y palpitaciones que suelen durar unos minutos (Kaunitz and Manson, 2015).

1.4 Tipos de menopausia:

-Menopausia natural: se produce cuando los ovarios de la mujer dejan de funcionar de forma gradual debido al descenso progresivo de las hormonas sexuales femeninas. Cuando el descenso

de estas hormonas es tan agudizado que la mujer deja de menstruar se produce el final de la vida fértil; normalmente este cambio ocurre en torno a 45-55 años (Torres Jiménez et al., 2018).

-Menopausia inducida: es aquella que no se produce de manera natural en el organismo, sino debida a algún procedimiento quirúrgico o médico que afecta a los ovarios y provoca que estos dejen de ovular, haciendo que la menopausia se produzca antes de tiempo.

Entre las causas más frecuentes de la menopausia inducida encontramos:

- **Ooforectomía o extirpación quirúrgica de ambos ovarios** debido a diversos problemas (generalmente cáncer), que provoca que estos dejen de generar estrógenos y progesterona, provocando así la llegada de la menopausia (Ernesto Pérez Md Ginecólogo Obstetra and Rojas Md, 2011).
- **Quimioterapia o radioterapia:** los medicamentos implicados en provocar un alto riesgo de menopausia inducida (80%) son: *ciclofosfamida, ifosfamida, clorambucilo, melfalan, procarbazona, tiotepa*.

Esta menopausia se produce artificialmente a causa de una reducción brusca en los niveles de hormonas, por lo que los síntomas son casi inmediatos y mucho más intensos que en la menopausia natural.

Por otro lado, las complicaciones también son mayores en este tipo de menopausia, aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares, bucodentales y osteoporosis debido a la pérdida de protección que los estrógenos aportan a la mujer (Stump et al., 2007).

-Menopausia precoz, prematura o temprana: es aquella que ocurre antes de los 35 años. Esta puede ser inducida o aparecer por causas naturales, entre ellas:

- Historia familiar previa
- Consumo de drogas de abuso, alcohol y tabaco
- Alteraciones hormonales
- Defectos cromosómicos como el síndrome de Turner, los trastornos asociados al cromosoma Y, y el síndrome del cromosoma X frágil
- Enfermedades autoinmunes o de tiroides
- Trastornos metabólicos

(Ikuku K and Akhmedkhanov A, 1999).

-Menopausia tardía: esta se produce después de los 55 años. Entre los principales factores involucrados nuevamente destacarían los antecedentes genéticos, acompañados de una correcta alimentación (reducir el consumo de azúcar y cereales blancos puede retrasar la menopausia hasta 5 años), ingesta de suplementos de vitamina D, embarazos múltiples o tener unos niveles altos de

estrógenos también podría influir en la aparición tardía de la menopausia (Nieto Pascual et al., 2010).

El presente estudio citado refleja que la intensidad de los síntomas es menor en este tipo de menopausia tardía y, además, posee algunos beneficios para la salud de la mujer como prevención de la osteoporosis o los problemas cardiovasculares debido nuevamente al efecto protector de los estrógenos. Sin embargo, estas mujeres requieren frecuentes pruebas de control ya que se ha estudiado que poseen mayor riesgo de cáncer de mama, ovario y útero.

1.5 Síntomas de la menopausia

El principal síntoma experimentado por la mujer menopáusica son los síntomas vasomotores, seguidos de pérdida de masa ósea y fragilidad, piel seca y áspera, aumento del riesgo cardiovascular, sequedad vaginal y pérdida del líbido sexual, hiperglucemia y diabetes, entre otros.

- **A corto plazo:**

-**Síntomas vasomotores**, caracterizados por episodios repentinos de calor (sofocos), que suelen venir acompañados de rubefacción cutánea y sudoración. Los sofocos se describen como una sensación repentina de calor extremo en la parte superior del cuerpo, particularmente la cara, el cuello y el pecho (Parra et al., 2018).

Estos sofocos son variables en tiempo y frecuencia, ya que pueden durar entre varios segundos y horas. La forma en que esta sensación repentina de calor afecta a las mujeres es distinta, ya que algunas experimentan una sensación muy leve pero, sin embargo, otras pueden ver afectada gravemente su vida diaria. Junto con la vasodilatación periférica puede ocurrir un aumento del ritmo cardíaco de 7-15 latidos por minuto y pueden pasar 30 minutos o más hasta que la temperatura de la piel vuelva a estabilizarse (Batzordea, 2005).

La fisiopatología de los sofocos es desconocida y posiblemente tenga un origen multifactorial. La transición a la menopausia desencadena un descenso en los niveles hormonales de estrógenos y es por ello que el tratamiento con estas hormonas se usa para paliar la sintomatología de los síntomas vasomotores, tal y como se detalla posteriormente en el apartado de **‘Resultados y Discusión’**.

Se ha estudiado que los mecanismos termorreguladores cambian durante la transición a la menopausia produciendo un acortamiento de la zona termoneutral, volviéndola más sensible a los cambios. Pequeños aumentos de temperatura actúan como factor desencadenante para estos sofocos.

Los síntomas vasomotores se asocian con un aumento de la liberación de norepinefrina, serotonina y otros neuroreguladores; estos neurotransmisores están involucrados en la regulación de la zona termoneutral; bajan un punto de ajuste en el núcleo hipotalámico termorregulador, lo que provoca pérdida inadecuada de calor (Kaunitz and Manson, 2015).

-Insomnio, irritabilidad: se define el insomnio como la incapacidad para iniciar el sueño, para mantenerlo, mala calidad al dormir o poca cantidad de tiempo de sueño. Esta fragmentación del sueño con microdespertares es debida a la presencia de oleadas de calor durante el sueño y, dependiendo de la duración, pueden llegar a disminuir la calidad del sueño. Otros factores perturbadores del sueño que también han sido asociados son los cambios en la menstruación y los síntomas como sequedad vaginal, alteración en el control vesical (incontinencia urinaria), labilidad emocional, aumento de peso (que se asocia al ronquido crónico o SAHS), etc (Escobar-Córdoba et al., 2008).

Por otro lado, otras causas frecuentes en mujeres menopáusicas son el síndrome de piernas inquietas (SPI) y el síndrome de movimientos periódicos de las extremidades (SMPE), entre otros. El tratamiento de estos trastornos del sueño es sintomático y, tal y como se verá a continuación, la THS es la opción más aceptada para las oleadas de calor que provocan despertares nocturnos (Escobar-Córdoba et al., 2008).

- **A medio plazo:**

-Síndrome genitourinario (atrofia vulvovaginal), que comprende las modificaciones que sufren los aparatos genital y urinario producidos por la disminución acusada en los niveles de estrógenos; los tejidos genitourinarios de la mujer experimentan atrofia, de forma que el epitelio vaginal se torna más fino, seco y disminuye el número de pliegues. Este síndrome se asocia con mayor frecuencia con la menopausia espontánea, aunque también puede ocurrir como resultado de la menopausia inducida o de estados transitorios de niveles bajos de estrógenos, incluyendo la lactancia y el uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina.

Estos cambios a nivel genitourinario pueden cursar con vaginitis atrófica, que puede ir acompañada de sequedad vaginal, hemorragia, ardor, prurito, exudado y dispareunia.

Por otro lado, las mamas tienden a disminuir de tamaño y el tejido glandular es sustituido en mayor o menor proporción por grasa (Baró-Mariné et al., 2015).

A su vez, las mujeres que sufren la menopausia pueden experimentar disuria, micción frecuente e incontinencia debido a que cuando disminuyen los niveles estrogénicos también se produce atrofia de la uretra y la vejiga.

En contraste con los síntomas vasomotores, el síndrome genitourinario de la menopausia a menudo progresa adecuadamente sin tratamiento (Kaunitz and Manson, 2015).

-Cambios en pelo y piel: con la llegada de la menopausia se produce una aceleración del envejecimiento cutáneo. Disminuye el contenido de colágeno de la piel, volviéndose más fina y

frágil; por otro lado, aumenta la caída del cabello y el crecimiento del vello facial debido a un predominio de andrógenos.

A menudo las mujeres postmenopáusicas desarrollan hirsutismo debido a la escasa supresión del eje hipotálamo-hipofisario secundario al hipoestrogenismo o debido a cambios en la sensibilidad de los receptores androgénicos.

Otros trastornos del cuero cabelludo observados son los conocidos como alopecia frontal fibrosante, que se caracteriza por una recesión progresiva de los márgenes del cuero cabelludo, asociada a un proceso cicatricial y la alopecia androgenética femenina, caracterizada por pérdida progresiva del pelo del cuero cabelludo hasta alcanzar un grado de irreversibilidad (Pimentel C and Puig G, 2003).

-Cambios psicológicos y en el funcionamiento sexual producidos nuevamente por la disminución de los estrógenos, así como por el estrés causado por el envejecimiento. Los fuertes sofocos que experimentan algunas mujeres pueden afectar al sueño, la capacidad de concentración y el humor de la mujer (Lozano Hernández et al., 2013).

A nivel psicológico, cerca del 75% de las mujeres presenta síntomas de ansiedad, depresión, irritabilidad, inseguridad, miedo, desconfianza, cambios en la memoria, sentimiento de inferioridad y es frecuente el insomnio de iniciación, que posiblemente se trate del síntoma que más impacto negativo tiene en la vida de la mujer.

La perimenopausia ha sido descrita como un período de especial vulnerabilidad, momento clave en el que recurren episodios depresivos y eventualmente la primera manifestación de un cuadro depresivo.

- **A largo plazo:**

-Osteoporosis: un estudio realizado en mujeres postmenopáusicas demostró que la DMO y el riesgo de fracturas estaban relacionados, definiendo la osteoporosis como un valor de puntuación de *T-score* de -2,5 (Antonela Orellana, 2016); así como el déficit de calcio o las alteraciones en sus vías metabólicas.

Por otro lado, tal y como se detalla posteriormente en el apartado de **“Resultados y discusión”**, se ha observado que el ritmo de pérdida de masa ósea experimenta una aceleración en la perimenopausia y que uno de los efectos importantes que llevan a cabo los estrógenos es sobre el funcionamiento y mantenimiento del esqueleto, al actuar sobre la inducción de las células osteoblásticas del estroma.

Sin embargo, en la mujer perimenopáusica se considera que aproximadamente la mitad de los casos de osteoporosis están asociados a causas secundarias. Las más frecuentes son el tratamiento con corticoides, los niveles bajos de estrógenos, el hipertiroidismo y la terapia anticonvulsivante

(Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas, 2014).

-Enfermedades cardiovasculares: el riesgo de padecer una cardiopatía aumenta significativamente tras el inicio de la menopausia. Entre los principales factores de riesgo de enfermedad cardiovascular distinguimos: menopausia precoz, disminución acusada del nivel de estrógenos, aumento de la grasa abdominal relacionada con la edad, niveles elevados de colesterol y riesgo de síndrome metabólico (Guerrero et al., 2021).

-Sequedad de piel y aparición de manchas: la piel sufre cambios significativos durante la menopausia debido al descenso estrogénico, que provoca una disminución en la producción de colágeno cutáneo y, como consecuencia, el envejecimiento de la piel. El envejecimiento cutáneo se define como pérdida de elasticidad del tejido, cambio en la textura de la piel y aparición de anomalías cutáneas. Para tratar la sequedad se recomienda evitar baños largos en agua caliente y ducharse varias veces al día. Se puede usar en la ducha un aceite limpiador, y adoptar medidas de fotoprotección para prevenir la aparición de manchas (Andraca Iturbe and Vicente Domínguez del Río Boada, 2021a).

1.6 Diagnóstico de la menopausia

-Manifestaciones clínicas

Al inicio de esta etapa se produce una disminución de los niveles de inhibina, hormona que regula a la baja la síntesis de FSH, con niveles de estradiol normales o ligeramente bajos. Estos primeros cambios dan lugar a un acortamiento de la fase folicular dependiente de estrógenos y, por ende, a ciclos menstruales de menor duración.

Debido al descenso de inhibina, los niveles de FSH aumentan y, como consecuencia, desciende la producción de estrógenos.

El descenso de los niveles de estradiol produce una maduración folicular irregular con ciclos ovulatorios y anovulatorios. Cuando se presentan ciclos anovulatorios no se producirá progesterona, por lo que existe un estado de hiperestrogenismo relativo que puede ocasionar hipermenorrea (Torres Jiménez et al., 2018).

○ **Clasificación STRAW+10 (Stages of Reproductive Aging Work-shop)**

La clasificación STRAW+10 es útil para entender la cronología del envejecimiento reproductivo de la mujer, ya que determina los cambios clínicos, endocrinos y reproductivos. Esta clasificación contempla ciclos menstruales, síntomas, mediciones de FSH, LH, inhibina B, hormona anti-mülleriana y cuenta folicular, parámetros que varían en función de la etapa reproductiva de la

mujer (Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la perimenopausia y postmenopausia, 2013).

Actualmente se considera el patrón de referencia para unificar criterios y tomar decisiones en áreas como anticoncepción, fertilidad y cuidados preventivos para la salud (Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, 2014).

Estos criterios pueden utilizarse en la mayoría de las mujeres. La evidencia sugiere que, si bien hay ciertos factores como el tabaco, el IMC o factores demográficos que influyen, aunque esta se modifique, no se altera la evolución típica para los diferentes eventos que STRAW+10 propone. Conviene incidir en que las directrices de STRAW+10 recomiendan esperar mínimo 3 meses después de una intervención quirúrgica para evaluar los criterios endocrinos, debido a que la evidencia sugiere que los niveles de FSH se elevan transitoriamente después de una cirugía pélvica.

En caso de duda diagnóstica o por indicación médica específica (menopausia precoz) se puede solicitar la cuantificación de la hormona FSH y estradiol. Se espera encontrar los niveles de estradiol disminuidos y por retroalimentación negativa la FSH aumentada (Canto de Cetina, 2006).

○ **Etapas del STRAW+10**

-Etapa -3: “Reproductiva tardía”: se considera el momento en el que disminuye la tasa de fertilidad y la mujer experimenta cambios en su ciclo menstrual. Esta etapa, a su vez, se subdivide en dos etapas:

- **-3b:** se caracteriza por la presencia de ciclos regulares y niveles de estradiol y FSH normales, niveles de hormona antimulleriana que comienzan a descender acompañados por la disminución en el número de folículos antrales.
- **-3a:** donde aparece acortamiento de los ciclos, evidenciándose sangrado menstrual frecuente.

-Etapa -2: “Transición temprana”, caracterizada por una variabilidad en la duración del sangrado entre ciclo y ciclo, aumentos en los niveles de FSH y disminución en los de HAM, al igual que en el conteo de los folículos antrales. Determina el inicio de la perimenopausia

-Etapa -1: “transición tardía”. Esta etapa dura entre 1-3 años; se caracteriza por ausencia de menstruación durante más de 60 días; variabilidad en la duración del sangrado entre ciclo y ciclo, fluctuaciones hormonales y anovulación en forma frecuente. Es posible que se acompañe de síntomas vasomotores. Generalmente se observa un descenso en la HAM y un aumento de los niveles de FSH mayor a 25 UI/L.

-Etapa +1: Postmenopausia temprana: dura entre 5 y 8 años. Los niveles hormonales de FSH siguen en aumento y los de estradiol en descenso hasta dos años después del último sangrado menstrual. Esta etapa, a su vez, se subdivide en 3 etapas:

- **+1a:** marca el fin del período de 12 meses después de la última menstruación
- **+1b:** aumento rápido de FSH

La duración total de las etapas 1a y 1b es de 2 años y es en este período cuando normalmente aparecen los síntomas vasomotores, incluidos los sofocos y sudores.

- **+1c:** se estabilizan los niveles de FSH y los de estradiol se encuentran muy por debajo de lo normal (Alvarado-García et al., 2015a).

○ **Mujeres en las que no debe aplicarse la clasificación STRAW+10**

-Mujeres histerectomizadas o sometidas a una ablación endometrial, debido a que no se producen modificaciones en el sangrado menstrual.

- Insuficiencia ovárica primaria/precoz: la evolución puede modificarse de acuerdo con la causa e incluso muchas veces el diagnóstico no es definitivo.

- Síndrome de ovario poliquístico

-Amenorrea hipotalámica

-Tratamiento con quimioterapia: se producen cambios en los niveles de FSH en función de los agentes utilizados.

-Tratamiento con tamoxifeno, ya que puede alterar los valores de FSH y estradiol

-VIH/SIDA, debido a falta de fiabilidad en el patrón de sangrado y de valores de FSH y estradiol (Rey et al., 2018).

-Diagnóstico clínico

El diagnóstico de la menopausia se establece por la ausencia de la menstruación en la mujer por 12 meses o más.

El diagnóstico del síndrome climatérico es clínico, se basa en una historia clínica orientada y fundamentada en trastornos menstruales, síntomas vasomotores, manifestaciones genitourinarias, trastornos psicológicos...

El metabolismo de los lípidos, de la glucosa, la distribución de grasa en el centro del cuerpo se altera en la transición de la menopausia o menopausia con incremento del riesgo cardiovascular, y aumento del síndrome metabólico (Parra et al., 2018).

En cuanto a las pruebas diagnósticas englobadas en este síndrome se incluyen las siguientes:

- Citología cervicovaginal
- Perfil de lípidos
- Glucosa sérica
- Mastografía basal (al menos un año antes)
- Ultrasonido pélvico
- Examen general de orina
- TSH sérica

Respecto a la concentración de determinadas hormonas que se mencionaba al principio de la revisión, se ha observado que en la menopausia los niveles de FSH son superiores a 25 UI/l y la concentración de estradiol disminuye a 50 pg/mL o más.

Por otro lado, para determinar la posibilidad de enfermedad tiroidea se realiza la medición de TSH en mujeres mayores de 35 años de edad como medición base y después cada 5 años.

El sangrado anormal durante el climaterio o postmenopausia debe evaluarse mediante estimación del grosor endometrial por ecografía transvaginal (este debe ser menor de 5mm) o biopsia de endometrio (Iván Ortiz Lizcano et al., 2016).

2. Justificación y objetivos de la revisión

La menopausia es un síndrome de crucial importancia para la mujer ya que aborda la etapa en la que esta deja de ser fértil, que comprende desde los 35 años en caso de menopausia precoz hasta los 60 años aproximadamente, aunque la edad media es de 51 años. Aún en la sociedad actual en la que vivimos, este tema tiende a ser un poco tabú y son numerosos los estigmas que hay a cerca de él.

El farmacéutico comunitario, por su proximidad con el paciente, ejerce un papel asistencial y social relevante desde el cual puede ofrecer educación sanitaria actualizada y de gran valor e información sobre el correcto uso de cada medicamento, buscando garantizar siempre la eficacia y seguridad del tratamiento.

Con esta premisa, el **objetivo principal** que va a ser desarrollado en esta revisión bibliográfica es proporcionar las herramientas necesarias para hacer del farmacéutico comunitario un profesional en el campo de la menopausia, aportando información actualizada sobre qué es este síndrome, cómo afecta a las mujeres que lo padecen y cuáles son las medidas farmacológicas y no farmacológicas de las que disponen en función a las necesidades individuales de cada paciente. A partir de este objetivo principal se han establecido una serie de **objetivos secundarios**, entre ellos: revisar los tratamientos disponibles actualmente en España, comprobar las indicaciones de tratamientos farmacológicos en fichas técnicas y guías clínicas aprobadas, resaltar las contraindicaciones y efectos adversos más comunes, así como aportar educación sanitaria de calidad para que, desde la oficina de farmacia, el farmacéutico pueda demostrar sus conocimientos a cerca de este síndrome, llevando a cabo una adecuada prevención y promoción de la salud hacia el resto de las mujeres menopáusicas y postmenopáusicas que lo rodean, aportando al paciente protocolos de actuación ante determinadas situaciones, actuaciones farmacéuticas, consejos, protocolos de actuación, etc.

3. Metodología

Para afrontar esta revisión bibliográfica actualizada, se han consultado diferentes bases de datos científicas, tales como Pubmed, Scencedirect, Scopus, Google Scholar o Dialnet entre otras, así como artículos de revistas científicas, libros y páginas webs oficiales como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), o la del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Dicha búsqueda se efectuó entre los meses de febrero a junio del presente año. La estrategia de búsqueda se ha basado en el uso de palabras claves y criterios de inclusión y exclusión detallados a continuación:

Palabras clave: farmacia comunitaria, farmacología, farmacoterapia, menopausia, terapia hormonal.

Criterios de inclusión: se han seleccionado textos exclusivamente en inglés o español, los cuales tuvieran libre accesibilidad al texto completo desde el catálogo de FAMA de la Universidad de Sevilla y que se hubieran publicado en los últimos 15 años. Las guías clínicas, fichas técnicas y preparados comercializados se consultaron exclusivamente en español para conocer la situación española y aportar una información más útil y práctica en el entorno comunitario.

Criterios de exclusión: a la hora de realizar dicha revisión no se han tenido en cuenta estudios en idiomas distintos al inglés o español y tampoco se ha obtenido información de fuentes de información no fiables ni artículos de más de 15 años tras su publicación. Para la obtención de información con rigor científico, no se seleccionaron aquellas páginas webs que no contasen con la certificación “*HON CODE*”, cuyo objetivo es mejorar la transparencia de la información médica publicada en internet, o cualquier otro sello o marca de calidad de la información.

A continuación, se plantean diferentes estrategias de búsquedas para encontrar información con rigor científico. Se considera que para comprender los principios básicos de la menopausia es trivial comprender los fundamentos fisiológicos que engloban el ciclo menstrual femenino, para ello, se obtuvo bastante información de la Guía Clínica para la Menopausia de CADIME, pues esta guía es una herramienta fundamental en todas las carreras relacionadas con el ámbito sanitario, y que fue de gran ayuda durante toda la trayectoria del grado en Farmacia.

Además, se procedió a la búsqueda en Pubmed para comprobar si existía alguna novedad en el algoritmo terapéutico de la menopausia. Para ello se emplearon como palabras clave “farmacia comunitaria, farmacología, farmacoterapia, menopausia, terapia hormonal” y se acotó la búsqueda a los años 2000-2022 para verificar que la información utilizada está puesta al día en este campo.

Posteriormente, con el material que ya se disponía se abrió un gran abanico de posibilidades, ya que, dentro de ellos, en sus correspondientes bibliografías se encontraban artículos más específicos que fueron a su vez de gran ayuda para la comprensión y realización del presente trabajo, concretamente, para la búsqueda de la clasificación de la farmacoterapia y terapéutica de la menopausia.

Para el desarrollo de la estrategia de búsqueda se utilizaron principalmente guías clínicas de bases de datos como Fisterra, Vademecum o Dialnet, material procedente de las diferentes administraciones públicas de las diferentes comunidades autónomas, así como de la administración general del estado, hospitales y asociaciones sanitarias. La estrategia de búsqueda se basó en la utilización de las siguientes palabras clave: farmacia comunitaria, farmacología, farmacoterapia, menopausia, terapia hormonal.

También se utilizaron herramientas como Botplusweb y CIMA para la obtención de información de interés sobre el tratamiento farmacológico comercializado actualmente en España y sus indicaciones según la sintomatología específica de cada paciente según consulta de sus correspondientes fichas técnicas. Se revisaron uno a uno en base al tipo y cantidad de principio activo que contuviesen los distintos medicamentos y se indicaron la posología, indicaciones y contraindicaciones de cada uno de ellos.

4. Resultados y discusión

De acuerdo con los objetivos establecidos en el apartado anterior, a continuación se procede a hacer una revisión del abordaje terapéutico de la menopausia y de los síntomas asociados a esta tanto desde el punto farmacológico como no farmacológico, profundizando en los mecanismos de acción de los distintos fármacos que se emplean, posología, principales reacciones adversas y contraindicaciones. Finalmente, se describe el importante papel asistencial del farmacéutico comunitario en el manejo de la menopausia y síntomas asociados.

Es de relevante importancia el papel que los estrógenos ejercen en dicho síndrome y su implicación en el mismo; además otras muchas patologías están íntimamente ligadas con la menopausia, como puede ser la hiperinsulinemia, la osteoporosis postmenopáusica o el síndrome del ojo seco. Saber cómo abordarlos desde la farmacia resulta esencial.

Los estrógenos son hormonas sexuales que intervienen en la aparición de los caracteres sexuales secundarios femeninos. Estos desempeñan importantes funciones en la mujer, entre las que destacamos:

- Estimulan el desarrollo de ovarios, trompas de Falopio, útero y vagina durante la pubertad.
- Interactúan con las secreciones hipotalámicas e hipofisarias para regular el ciclo menstrual.

Abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria

- Promueven la proliferación celular y el crecimiento de los órganos reproductivos y las mamas.
- Estimulan el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.
- Promueven la proliferación cíclica del endometrio.
- Aumentan los depósitos de grasa, la perfusión vascular y el colágeno de la piel.
- Aportan protección frente a parámetros cardiovasculares
- Tienen efecto antirresortivo óseo.

(Luis and Brenes, 2009).

Este déficit estrogénico produce un importante desequilibrio entre los neurotransmisores centrales, involucrados en la regulación del centro térmico hipotalámico y del sistema vegetativo, que podrían estar involucrados en la regulación de estos procesos y además en el control hipotalámico de las funciones de los sistemas simpático y parasimpático.

Se ha observado que las células óseas, conocidas como osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, expresan en su superficie receptores funcionales de estrógenos. Los efectos de estos estrógenos se llevan a cabo mediante cambios conformacionales.

A medida que el nivel de estrógenos disminuye, se produce un incremento en el número de unidades de remodelación óseas, que interactúan con células del sistema inmune, llevando a cabo un aumento en la formación de osteoclastos y reducción de su apoptosis.

En mujeres que padecen osteoporosis postmenopáusica se ha demostrado que la disminución en los niveles de estrógenos induce la producción de radicales libres de oxígeno y sustancias oxidantes, y disminuye la de antioxidantes.

El efecto más destacado de los estrógenos es la inhibición de la resorción ósea. Estas hormonas inhiben a gran parte de los factores estimuladores osteoclastogénicos y estimulan a los factores inhibidores de la osteoclastogénesis, de vital importancia en patologías como es la osteoporosis postmenopáusica, de la que se habla a continuación.

El nivel de estrógenos está muy relacionado con la osteoporosis ya que estos aumentan los niveles de hormona paratiroidea (PTH), agente de resorción ósea, y de calcitriol, que influyen en la absorción de calcio a nivel de intestino y su reabsorción en el túbulo renal (Antonela Orellana, 2016).

Podemos afirmar, por tanto, que existe una relación directa entre el déficit de estrógenos después de la menopausia y el desarrollo de osteoporosis (The Cleveland Clinic, 1995).

4.1 Tratamiento de los principales síntomas asociados a la menopausia:

El tratamiento sintomático de las principales alteraciones clínicas que se manifiestan durante la menopausia se divide en farmacológico y no farmacológico.

A su vez, el tratamiento farmacológico contiene dos subgrupos:

- Tratamiento **hormonal**, a base de estrógenos o progestágenos. Se considera el tratamiento de primera elección ya que ha demostrado ser la más eficaz para el control de síntomas vasomotores y la atrofia urogenital del climaterio.
- Tratamiento **no hormonal**, basado en inhibidores de recaptación de serotonina y norepinefrina.

4.1.1 Tratamiento hormonal

Terapia Hormonal Sustitutiva (THS)

La terapia hormonal sustitutiva es el tratamiento de primera línea para paliar los síntomas vasomotores y otros trastornos asociados a los mismos.

Antes de explicar en qué consiste esta terapia, es conveniente aclarar que la relación beneficio/riesgo de la THS no es absoluta e inequívoca, sino que varía de acuerdo con la selección de las mujeres, el momento de inicio, la dosis y el tipo de terapia hormonal. Aún teniendo esto en cuenta, los beneficios superan a los riesgos en la mayoría de las mujeres saludables, menores de 60 años y que sean tratadas antes de los 10 años de menopausia.

Esta terapia incluye una variedad de compuestos diferentes; estrógenos, progestágenos, combinaciones de estrógenos y progestágenos conjugados, tibolona y la combinación TSEC (complejo estrogénico selectivo tisular), que consiste en ECE (estrógenos conjugados equinos) asociado a un SERM (moduladores selectivos de estrógenos; bazedoxifeno, entre otros). Todos estos compuestos, con diferentes dosis y vías de administración, pueden tener múltiples beneficios, pero también pueden tener diferentes perfiles de riesgo que se explican detalladamente en la presente revisión.

Existe evidencia clínica de alto nivel que sugiere iniciar tratamiento antifractuario en pacientes con osteoporosis postmenopáusica, sobre todo si se presentan antecedentes personales de fractura.

La evidencia es menor en mujeres que presentan osteopenia, con o sin fracturas.

A día de hoy, la THS no se recomienda en las mujeres para la reducción del riesgo de fractura exclusivamente.

La actualización de la Guía de la National Osteoporosis Foundation recomienda que cuando el uso de la THS sea principalmente para la prevención de osteoporosis, se deberían considerar en primer lugar los tratamientos no estrogénicos aprobados para tal indicación.

La evidencia demuestra que los bifosfonatos que contienen nitrógeno, como alendronato y risendronato, han demostrado inequívocamente su capacidad para mejorar la densidad mineral ósea en el esqueleto axial y apendicular, así como para reducir de manera significativa la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en los individuos tratados. Estos fármacos

deberían considerarse como tratamiento de primera línea en la mayoría de los pacientes con osteoporosis u osteopenia con factores de riesgo para la osteoporosis (Calderón, 2005).

De la osteoporosis postmenopáusica y su tratamiento se procede a hablar posteriormente en el apartado correspondiente a tratamiento farmacológico.

- Hay dos **tipos básicos** de THS:

- Terapia estrogénica sola, empleada en mujeres histerectomizadas (sin útero).

- Terapia combinada estrógeno-progesterona: se añaden estrógenos para proteger al útero del efecto estrogénico producido por la menopausia. Se debe usar en mujeres con útero.

- Existen dos **vías de administración** principales:

- Sistémica

- Local

(Nölting and Ñañez, 2008).

Indicaciones de la terapia hormonal sustitutiva:

Se debe tratar, en general, a toda mujer climatérica con sintomatología vasomotora clínica, a mujeres que presentan menopausia precoz, a aquellas que presentan riesgo de osteoporosis y fractura elevados y, en algunos casos, de riesgo cardiovascular, siempre que no exista una alternativa más aceptable y en todos los casos siempre y cuando no exista ninguna contraindicación frente a la terapia.

Esta terapia ha experimentado en los últimos años importantes variaciones en los criterios seguidos para sus indicaciones y contraindicaciones. Se ha hecho mucho más restrictiva en su indicación en el sentido de que actualmente hay un acuerdo mayoritario en el que se aboga por su empleo, como se acaba de comentar, en mujeres seleccionadas de forma apropiada mediante una indicación para su utilización y no por su empleo indiscriminado como se empleaba en el pasado (Medicina Integral, 2002).

En cuanto al mecanismo de acción de los estrógenos, se ha observado que estos disminuyen la temperatura central por medio de cambios en la actividad del sistema vasoconstrictor, abarcando un 2%. La presencia de estrógenos mantiene el umbral de vasodilatación cutánea 0,5°C menor que en su ausencia.

Los cambios bruscos en la termorregulación que dan lugar a los sofocos se atribuyen a la progesterona, que actúa de forma inversa a los estrógenos, aumentando el umbral de activación de pérdida de calor en 0,5°C. En un esquema de administración de estrógenos y progestágenos durante la menopausia, la progesterona neutraliza el efecto estrogénico (Sayegh et al., 2005).

Por otro lado, los estrógenos tienen un efecto directo sobre el hueso, disminuyendo la tasa de remodelado óseo al disminuir el número y actividad de los osteoclastos, es por ello que la THS es el tratamiento de elección para los síntomas de climaterio y perimenopausia, y para prevenir y tratar patologías asociadas a este síndrome, como sería la osteoporosis. Sin embargo, no debe

Abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria

prescribirse este tratamiento a toda mujer por el mero hecho de estar en etapa de menopausia ya que la misma tiene beneficios, efectos secundarios y riesgos o contraindicaciones que deben sopesarse adecuadamente para decidir qué opción es la más adecuada para la calidad de vida de la mujer (Palacios Gil-antuñano, 2002).

• Tratamiento de síntomas vasomotores asociados a la menopausia

El síntoma más frecuente en la mujer postmenopáusica son los sofocos (85%) que presentan distinta frecuencia, intensidad y duración dependiendo de la mujer.

El estudio clínico PEPI (Post-menopausal Estrogen Progestin Intervention Trial), diseñado para investigar el efecto de la intervención con estrógenos y progestágenos en el riesgo cardiovascular en mujeres sanas postmenopáusicas, confirma que los tratamientos hormonales mejoran los síntomas vasomotores comparados con el placebo (Viana Tejedor, 2004).

No se encontró beneficio adicional de estrógenos conjugados asociados con acetato de medroxiprogesterona, sobre los estrógenos solos en el tratamiento de los bochornos (Nölting and Ñañez, 2010).

A continuación se adjunta el algoritmo terapéutico extraído de la Guía Cochrane (Figura 1) dónde se indica cómo actuar frente a estos síntomas vasomotores según su intensidad y si estos síntomas afectan o no a la calidad de vida de la mujer:

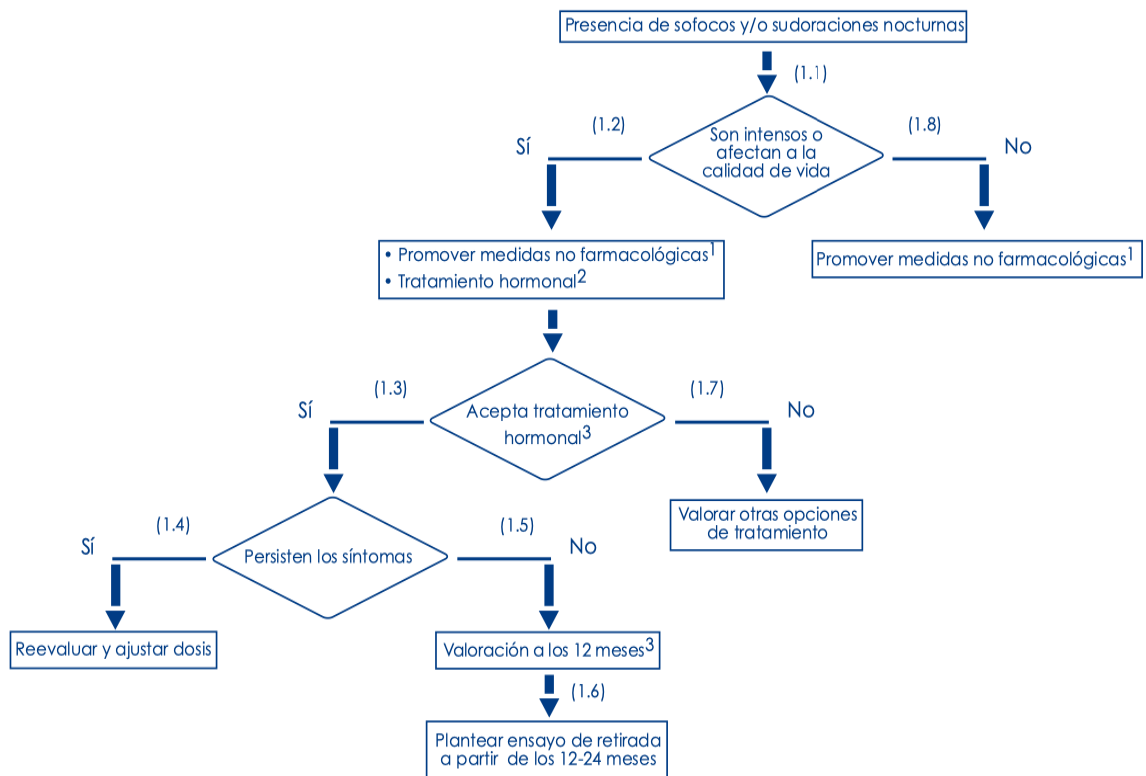


Figura 1. Mujeres con síntomas vasomotores. (GUÍA COCHRANE, 2004)

- **Tratamiento de la atrofia vaginal y vulvar**

El hipoestrogenismo produce pérdida del contenido de colágeno y grasa de la vulva, disminución del espesor del epitelio vaginal y de sus trasudados, aumento del pH uretral y lesión de la función del esfínter uretral intrínseco. El síndrome clínico asociado con este deterioro de los tejidos urogenitales incluye irritación y sequedad vaginal, dispaurenia y frecuentes infecciones urinarias.

El estudio WHI (Women's Health Initiative), enfocado a definir los riesgos y beneficios de estrategias que pueden reducir la incidencia de síndromes menopáusicos, demuestra que el tratamiento continuo oral de estrógenos conjugado y el acetato de medroxiprogesterona mejora la sequedad vaginal, en comparación con el placebo (Viana Tejedor, 2004).

Por otro lado, se ha estudiado que el estrógeno oral o vaginal y en cualquier dosis es efectivo en el tratamiento de la atrofia urogenital. La vía vaginal de administración se correlaciona mejor con el alivio de los síntomas manifestados por las pacientes. La terapia hormonal sistémica se indica en pacientes con síntomas menopáusicos asociados como bochornos y atrofia vaginal (Mercedes Ruiz et al., 2002).

Por otro lado, tal y como se comenta posteriormente en el apartado de tratamiento farmacológico de otros síntomas asociados a menopausia, otro posible fármaco implicado en el tratamiento de la atrofia vaginal y vulvar es el **ospemifeno**, cuya posología, contraindicaciones y reacciones adversas se detallan a continuación.

La Figura 2, adjunta continuación, detalla a modo de resumen el algoritmo terapéutico de la Guía de Práctica Clínica de Diagnóstico y Tratamiento de Atención al Climaterio y Menopausia:

Abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria

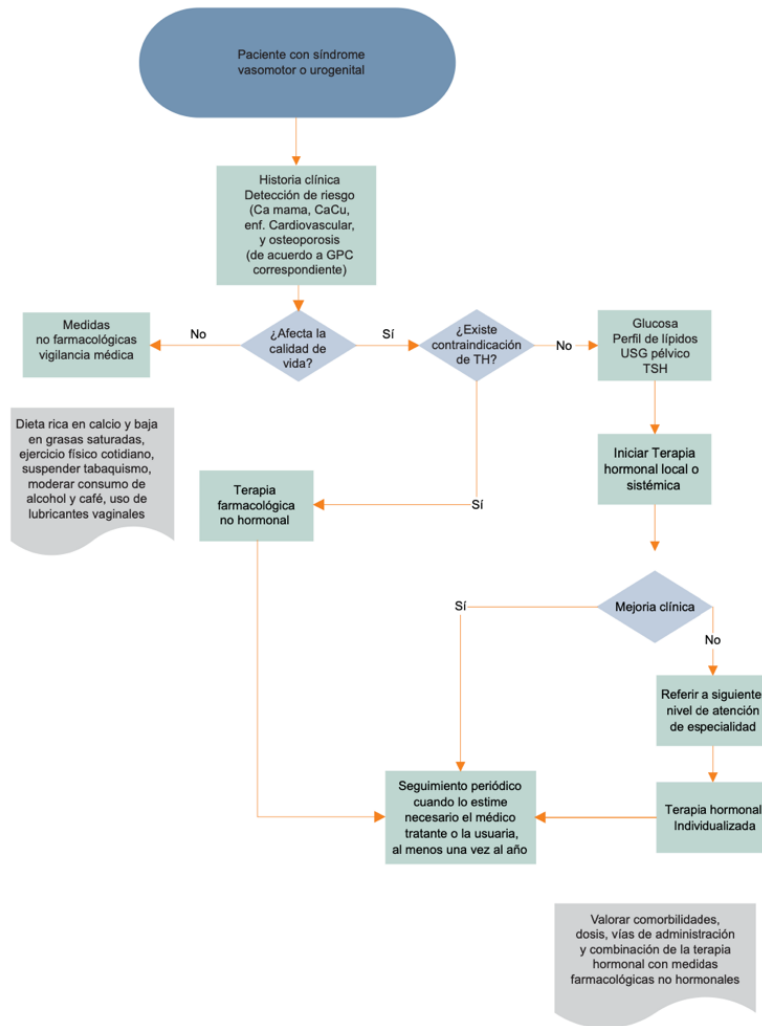


Figura 2. Algoritmo de atención al climaterio y menopausia (Alvarado-García et al., 2015a).

4.1.2 Beneficios y riesgos del tratamiento hormonal

La terapia hormonal constituye la opción más efectiva para tratar los síntomas vasomotores y de deficiencia estrogénica urogenital. Además, otros síntomas relacionados con la menopausia, como son los dolores articulares y musculares, incluida la osteoporosis, cambios de estado de ánimo, disturbios del sueño, disfunción sexual y disminución de la libido pueden mejorar durante el tratamiento con esta terapia.

El tratamiento con terapia hormonal individualizada, incluyendo preparaciones androgénicas cuando sea necesario, mejora la sexualidad y la calidad de vida de la mujer menopáusica (En and Benedí, 2009). De todo esto se habla a continuación en detalle:

- **Osteoporosis postmenopáusica y beneficios de la THS sobre esta enfermedad**

La osteoporosis se define como una enfermedad sistémica caracterizada por un descenso en la densidad mineral ósea, que predispone a una persona a sufrir un riesgo aumentado de fractura.

Abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria

En el proceso de formación del tejido óseo, tal como se menciona en el apartado anterior, se encuentran dos tipos de células: los **osteoclastos**, responsables de la destrucción del hueso inicial y los **osteoblastos**, encargados de la síntesis del colágeno que forma el hueso y su mineralización, es decir, síntesis de tejido óseo nuevo (Calderón, 2005).

El ritmo de formación de masa ósea aumenta exponencialmente hasta llegar a un pico que suele coincidir con los 30 años de edad. Después de este pico, el ritmo de pérdida de masa ósea experimenta una aceleración, que se agudiza en la perimenopausia.

Uno de los efectos más importantes de los estrógenos es sobre el funcionamiento y mantenimiento del esqueleto, al actuar sobre la inducción de las células osteoblásticas del estroma.

Además de la disminución en la producción de estrógenos, esta patología se ve agravada por el déficit de calcio o las alteraciones en sus vías metabólicas ya que varios estudios han demostrado una interacción entre la vitamina D y los estrógenos; en particular el 17-beta-estradiol (E2) puede influir en el sistema inmunitario debido a la presencia de receptores de estrógeno en las células inmunitarias. E2 en niveles altos ejerce principalmente acciones antiinflamatorias, como la inhibición de la producción de citoquinas proinflamatorias, inducción de la expresión de citoquinas antiinflamatorias e inhibición de la migración de leucocitos, particularmente neutrófilos y monocitos, hacia áreas inflamadas.

Se ha demostrado que E2 mejora la función de la vitamina D, favoreciendo su acumulación y aumentando el receptor de vitamina D, lo que resulta en una respuesta antiinflamatoria más potente en las mujeres. Por el contrario, se ha observado que la vitamina D regula negativamente la expresión de la aromatasa en las células inmunitarias, lo que provoca una disminución del nivel de estrógenos (Arana Cañedo et al., 2011).

También se ha estudiado la posible relación entre marcadores óseos de reabsorción, valores de osteoprotegerina (OPG), que actúa como receptor señuelo de RANKL, y estradiol endógeno. Se ha comprobado que los valores de estradiol son un factor importante que contribuye a evitar la pérdida ósea y que sus valores endógenos están relacionados con los de osteoprotegerina circulantes, los cuales podrían reflejar la actividad de la OPG sobre el hueso (Calderón, 2005).

Se ha observado que las mujeres que tienen mayores concentraciones de estrógenos circulantes en la postmenopausia presentan menor riesgo de fracturas.

El estudio SWAN (Canto de Cetina, 2006) , que evalúa las variaciones entre densidad de masa ósea y las concentraciones hormonales endógenas de mujeres peri y premenopáusicas apoya la hipótesis de que las alteraciones hormonales al final del período fértil se asocian con diferencias en la densidad de masa ósea.

La terapia hormonal sustitutiva es efectiva para la prevención de la pérdida ósea asociada con la menopausia y disminuye la incidencia de todas las fracturas relacionadas con la osteoporosis, incluyendo las vertebrales y de cadera, incluso en pacientes con bajo riesgo, al compensar el déficit estrogénico que caracteriza a dicho síndrome.

Un aspecto a tener en cuenta es que la continuación de la THS después de los 60 años, por la única razón de prevenir fracturas, debe ser replanteada teniendo en cuenta los posibles efectos adversos a largo plazo de la dosis específica y métodos de administración frente a otras terapias de comprobada eficacia como pueden ser los bifosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas, 2014).

En el desarrollo de la osteoporosis postmenopáusicas es crucial el papel del farmacéutico comunitario, ya que son numerosas las pacientes que vienen a la farmacia preocupadas por la misma, siendo ellos los que deban dar respuesta y solventar las preocupaciones de la mujer.

En cuanto al tratamiento farmacológico de elección para dicha patología encontraremos los bifosfonatos (aledronato y risedronato), y alternativas de segunda elección, de los que se procede a hablar a continuación en el apartado de tratamiento farmacológico de la menopausia (Loza, 2003).

Por otro lado, desde la oficina de farmacia se debe recordar que se recomienda la ingesta de al menos 1500mg/día de calcio en mujeres postmenopáusicas para conseguir un balance metabólico equilibrado.

Se ha observado que, en mujeres postmenopáusicas con ingesta deficiente de calcio, los suplementos farmacológicos (calcitriol y alfacalcidol) disminuyen la pérdida ósea y el riesgo de fractura vertebral.

En cuanto a la vitamina D observamos que esta se encuentra en determinados alimentos (pescado azul, hígado, huevos, lácteos y algunas carnes) y, además, la exposición al sol aumenta las concentraciones de la misma.

Por otro lado, se ha observado que la piel de las personas mayores de 70 años no produce vitamina D de forma suficiente, por lo que se recomienda el uso de suplementos tanto en ancianos como en personas no expuestas a la radiación solar (Aguilera et al., 2015).

- **Beneficios en síntomas vasomotores (SVM)**

Todos los tipos de terapia hormonal son aptos para reducir los síntomas vasomotores, con una efectividad del 70-90%. Todas las dosis convencional, baja y ultra baja dosis, vías de administración oral o transdérmica y los esquemas de tratamiento hallan este beneficio. La acción de la tibolona sobre la sintomatología vasomotora es efectiva en dosis habituales (2,5mg/d), como así también en bajas dosis (1,25 mg/d).

- **Beneficios y riesgos en oncología**

- Terapia hormonal y cáncer de mama**

La incidencia de cáncer de mama aumenta en la etapa de menopausia de la mujer, siendo el cáncer más frecuente en mujeres mayores de 60 años.

En la progresión entre el tejido mamario normal y neoplásico intervienen factores genéticos, químicos, virus oncogénicos, hormonas con capacidad mitogénica y factores ambientales como radiaciones ionizantes.

El grado de asociación entre el cáncer de mama y la terapia hormonal sustitutiva es controvertido, destacando que el riesgo de cáncer de mama asociado con la terapia hormonal es menor del 0,1% por año (Mercedes Ruiz et al., 2002).

En este apartado conviene destacar que las pacientes que estén tomando tamoxifeno para reducir su riesgo de recidiva por cáncer de mama deben evitar el empleo simultáneo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como fluoxetina, paroxetina y sertralina ya que estos medicamentos inducen el CYP2D6, inhibiendo secundariamente la producción de endoxifeno, metabolito activo del tamoxifeno. Los antidepresivos más “seguros” desde este punto de vista son escitalopram y fluvoxamina (Belardo et al., 2007).

Por otro lado, los datos de los estudios encontrados son controversiales, pero muestran un aumento de la densidad mamográfica cuando el progestágeno se asocia a estrógenos, según el tipo de progestágeno o régimen utilizado. Este aumento de densidad revierte a las dos semanas del cese de la terapia hormonal.

La densidad mamográfica basal se correlaciona con el riesgo de cáncer de mama. Esto no se aplica necesariamente al aumento de densidad mamográfica inducida por la terapia hormonal.

El aumento de la densidad mamaria relacionado con la terapia combinada estrógeno-progestágeno puede impedir la interpretación diagnóstica de la mamografía, aspecto que la mujer debe tener en cuenta a la hora de acudir a su ginecólogo (En and Benedí, 2009).

-Terapia hormonal y cáncer de ovario

El cáncer de ovario es frecuente entre mujeres de 50-65 años. La terapia hormonal está contraindicada en mujeres con mutaciones BRCA 1 o BRCA 2; además, mujeres con antecedentes de cáncer de ovario de estadíos 1 y 2 sólo pueden recibirlo después de 2 años de su tratamiento oncológico, por lo que no es el tratamiento de elección para este tipo de mujeres.

-Terapia hormonal y cáncer de endometrio

Los estrógenos inducen una estimulación del endometrio relacionada con la dosis. Las mujeres con útero intacto deben recibir un suplemento de progesterona. Los regímenes combinados de estrógenos-progestágenos están asociados con una incidencia menor de hiperplasia endometrial y de cáncer endometrial que la de la población en general.

A su vez, los sistemas de liberación intrauterinos pueden presentar ventajas. Los regímenes que contienen dosis bajas de estrógenos y progestágenos causan una menor estimulación endometrial y un menor sangrado (María et al., 2001).

4.1.3 Contraindicaciones de la terapia hormonal

-Absolutas:

- Sangrado transvaginal de origen no determinado
- Neoplasias hormonodependientes
- Enfermedad tromboembólica aguda o crónica
- Enfermedad hepática aguda o crónica
- Enfermedad renal aguda o crónica

También son consideradas **contraindicaciones absolutas** la presencia de uno o más de los siguientes factores de riesgo para cáncer de mama:

- Historia familiar de cáncer mamario
- Densidad mamaria aumentada por mastografía
- Obesidad

-Relativas:

- Enfermedad quística mamaria
- Miomatosis uterina
- Colecistopatía crónica
- Hipertensión arterial sistémica
- Diabetes mellitus

La administración de terapia hormonal sustitutiva en estos casos requiere la valoración individual y un equilibrio cuidadoso de los riesgos y beneficios antes de comenzar con la terapia (Velasco Murillo, 2002).

En caso de indicarse esta terapia, debe evitarse la administración del acetato de medroxiprogesterona como progestágeno.

Hasta hace algunos años, la hipertensión arterial ha sido considerada una contraindicación relativa para la terapia hormonal por vía oral, y se indicaba siempre la vía transdérmica. Cuando los estrógenos se administran por vía oral experimentan efecto de primer paso hepático, ocasionando un incremento en la síntesis de renina, y por medio del sistema renina-angiotensina-aldosterona, mayor probabilidad de retención de sodio y agua, con el consecuente aumento de la presión arterial.

Con la aparición de la drospirenona, un progestágeno derivado de la espirolactona, la vía oral ha dejado de ser una contraindicación en las pacientes hipertensas debido a que posee propiedades antialdosterona (En and Benedí, 2009).

4.1.4 Clasificación de la THS

Tal y como refleja la **Guía Cochrane**, la terapia hormonal se divide en terapia sólo con estrógenos, solo con progestágenos o terapia combinada de estrógenos con progestágenos, las cuales se esquematizan a continuación junto a sus vías de administración y se procede a hablar en profundidad de la más usada de ellas, conocida como *Duofemme*, así como de otra terapia que asocia estrógenos conjugados con Bazedoxifeno, (modulador selectivo del receptor de estrógeno), conocida como *Duavive*, que también se detalla a continuación.

Cabe aclarar que la terapia solo con estrógenos aumenta el riesgo de cáncer uterino; por esta razón, la terapia de estrógeno es segura solo para mujeres que no conservan su útero (histerectomizadas). Por otro lado, añadir progesterona a los estrógenos reduce el riesgo de cáncer endometrial, de ahí la combinación de hormonas (Luis and Brenes, 2009).

1. Terapia hormonal solo con **estrógenos**:

- **Vía oral:**

- Estradiol
- Estriol
- Estrógenos conjugados

-**Vía transdérmica y percutánea:**

- Estradiol en gel
- Estradiol transdérmico en parche

-**Vía vaginal:**

- Estradiol en óvulos
- Estriol en óvulos y crema
- Promestireno en crema

2. Terapia hormonal solo con **progestágenos** (para utilizar conjuntamente con estrógenos):

- Progesterona oral
- Acetato de medroxiprogesterona oral

3. Terapia hormonal **combinada**

• **Vía oral**

-**Estrógenos secuenciales y progestágenos cíclicos:**

- ◇ Valerato de estradiol y acetato de medroxiprogesterona
- ◇ Valerato de estradiol y acetato de ciproterona

-**Estrógenos continuos y progestágenos continuos:**

- ◇ Valerato de estradiol y levonorgestrel
- ◇ Valerato de estradiol y norestiterona

Abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria

- ◇ Estradiol hemihidrato y acetato de noretisterona (*Duofemme*, del que se hablará en detalle posteriormente)
- ◇ Estrógenos conjugados y acetato de medroxiprogesterona

-Otros:

- ◇ Estradiol y valerato de norgestrel
- ◇ Estradiol hemihidrato 2mg, estradiol hemihidrato 1mg, y acetato de noretisterona

• Vía transdérmica

- Valerato de estradiol y acetato de medroxiprogesterona
- Valerato de estradiol y acetato de ciproterona

4. Tibolona 2,5 mg (detallada posteriormente): *Boltin*

- ***Duofemme***: combinación de estradiol y noretisterona cuyo mecanismo de acción es sustituir la pérdida de producción de estrógenos en mujeres menopaúsicas; por otro lado, la adición de progestágeno reduce el riesgo de hiperplasia endometrial inducida por estrógenos en mujeres no hysterectomizadas.

A su vez es útil en la prevención de osteoporosis en mujeres postmenopaúsicas con elevado riesgo de fracturas que no toleren otras alternativas terapéuticas autorizadas para la prevención de la osteoporosis.

Este medicamento está indicado en mujeres cuyo último período natural se produjo hace 6 meses como mínimo.

La posología de este medicamento es algo diferente: el estrógeno se dosifica de manera continua. Se añade progestágeno durante 12 días de cada ciclo de 28 días de manera secuencial. De esta forma, se tomará un comprimido al día en el siguiente orden: terapia estrogénica durante 16 días (comprimido rojo), seguido de 12 días de terapia estrógeno/progestágeno (comprimido blanco). Tanto para el comienzo como para la continuación del tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, deberá utilizarse la dosis mínima eficaz durante el tiempo de tratamiento más corto posible (Sonia Kunstmann and Daniela Gainza, 2015).

- ***Duavive* (estrógenos conjugados + Bazedoxifeno)**: *Duavive* es una combinación a dosis fijas de estrógenos conjugados (ECE) y bazedoxifeno, un SERM, lo cual se define como un TSEC. Los principios activos del ECE sustituyen la pérdida de la producción de estrógenos en mujeres menopaúsicas y alivian los síntomas del climaterio. Por otro lado, debemos tener en cuenta que los estrógenos favorecen el crecimiento del endometrio, por lo que su uso aumenta el riesgo de hiperplasia y cáncer endometriales. La incorporación de bazedoxifeno, que actúa como antagonista de los receptores estrogénicos en el útero, reduce el riesgo de hiperplasia endometrial

que comporta el uso de estrógenos en mujeres con útero intacto. Esta combinación está indicada para el tratamiento de los sofocos en mujeres con útero que no pueden tomar gestágenos (AEMPS, 2017).

La dosis recomendada es de 0,45mg de ECE y 20 mg de bazedoxifeno administrados en un único comprimido, una vez al día.

Las mujeres en tratamiento con *Duavive* no deben tomar progestágenos, otros estrógenos ni SERM (CIMA, 2007).

- **Tibolona (*Boltin*):** esteroide sintético con débil actividad estrogénica, gestagénica y androgénica que ha demostrado ser eficaz en el control de los síntomas vasomotores, aunque siendo menos eficaz que la THS.

Un gran número de estudios clínicos en mujeres postmenopáusicas han confirmado la efectividad de la tibolona sobre el sistema nervioso central, aparato cardiovascular, tejido mamario, hueso, endometrio, actividad sexual y en la vagina. De esta forma, alivia el síndrome climatérico, inhibe la proliferación endometrial y mamaria y no posee efecto negativo sobre el aparato cardiovascular (Zárate et al., 2004).

La tibolona se presenta en forma de comprimidos de 2,5 mg; la posología habitual es de 1 comprimido al día por la noche. Las pacientes con menopausia natural deberán iniciar el tratamiento con tibolona transcurridos al menos 12 meses después de su último sangrado menstrual. Sin embargo, las pacientes con menopausia quirúrgica o inducida pueden iniciar el tratamiento inmediatamente

Entre los principales efectos adversos destaca que aumenta el riesgo de recidiva en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, y el riesgo de ictus en mujeres mayores de 60 años, además de tener contraindicaciones similares a las de la THS (CIMA, 2007).

A continuación, se adjunta la Tabla 3 a modo de resumen, extraída de la **Guía Cochrane** donde queda recogido de forma desglosada el tratamiento hormonal de la menopausia que ha sido explicado anteriormente:

Abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria

Tabla 3. Resumen de la terapéutica farmacológica frente a la menopausia. Tomada de (GUÍA COCHRANE, 2004).

TRATAMIENTO HORMONAL

Principio activo	Dosis recomendada	Nombre comercial	Presentación
ESTRÓGENOS			

Oral

Estradiol, valerato	1-2 mg/24h	Meriestra [®] Progynova [®]	1 y 2 mg comp.* 1 mg comp.
Estriol	0.5 mg-1 mg/24h	Ovestinon [®]	1 y 2 mg comp.
Estrógenos equinos conjugados	0.625-1.25 mg/24h	Equin [®] Longaplex [®] , Premarin [®]	0.625 mg comp. 0.625 y 1.25 mg comp.

Transdérmico y percutáneo

Estradiol en gel	150 mg/24h x 3 semanas/mes	Oestraclin [®] , Oestrodose [®]	0,06 % gel
Estradiol transdérmico	parche "50"/3-4 días	Absorlent Matrix [®] , Alcis [®] , Dermestril [®] , Endomina [®] , Estraderm Matrix [®] , Estroffik [®] , Evopad [®]	"25"µg parches tasa de liberación: 25 µg/día
		Estradot [®] □ Estroffik [®]	"37,5" µg parches tasa de liberación: 25 µg/día
		Absorlent Matrix [®] , Alcis [®] , Cliogan [®] , Dermestril [®] , Endomina [®] , Estraderm Matrix [®] , Estradot [®] □ Estradiol Bexal [®] , Evopad [®] , Progynova Parches [®]	"50" µg parches tasa de liberación: 50 µg/día
		Estradot [®] □ Evopad [®]	"75" µg parches tasa de liberación: 75 µg/día
	parche "50"/7 días	Absorlent Matrix [®] , Alcis [®] , Cliogan [®] , Dermestril [®] , Endomina [®] , Estraderm Matrix [®] , Estradiol Bexal [®] , Evopad [®] , Progynova Parches [®] Forte [®]	"100"µg parches tasa de liberación: 100 µg/día
		Alcis semanal [®]	"25", "50" y "75"µg parches
		Dermestril Septem [®]	

Vaginal

Estradiol	25 µg/24h x 2 semanas después 25 µg/2-3 días	Vagifem [®] □	25 µg comp. vaginal
Estriol	0,5 mg/24h x 2 semanas después 0,5 mg/2-3 días	Ovestinon [®]	0,5 óvulo vaginal
Promestrieno	1 aplic./24h		0,1 % crema
	1-3 aplic./día x 2 después 1 aplic./2-3 días	Colpotrofin [®]	1% crema

Abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria

PROGESTÁGENOS (para utilizar conjuntamente con estrógenos)

Oral

Medroxiprogesterona, acetato	5-10 mg/d x 14 días x ciclo	Progevera®	5 y 10 mg comp.
Progesterona oral	200 mg/ día dos últimas semanas de cada ciclo	Progeffik®	100 y 200 mg cáps.
		Utrogestan®	

ESTRÓGENOS y PROGESTÁGENOS (asociaciones por vía oral)

Estrógenos secuenciales y progestágeno cíclico

Estradiol, valerato Medroxiprogesterona, acetato	2 mg/día x 21 días 10 mg (días 12 a 21 del ciclo)	Perifem®	11 grageas estradiol 10 grageas combinadas
Estradiol, valerato Ciproterona, acetato	2 mg/día x 21 días 1 mg (días 12 a 21 del ciclo)	Climen®, Clisin®	11 grageas estradiol 10 grageas combinadas

Estrógeno continuo y progestágeno continuo

Estradiol, valerato Levonorgestrel	2 mg/día 75 µg x 14 días x ciclo	Auroclim® [□] , Nuvelle® [□]	16 grageas estradiol 10 grageas combinadas
Estradiol, valerato Norestiflerona	1-2 mg/día 1 mg x 14 días x ciclo	Merigest Sequi® "1" y "2"	16 grageas estradiol 10 grageas combinadas
Estradiol, hemihidrato Norestiflerona, acetato	1 mg/día 1 mg x 14 días x ciclo	Duofemme®	16 grageas estradiol 10 grageas combinadas
Estrógenos conjugados Medroxiprogesterona, acetato	0,625 mg/día 5-10 mg x 14 días x ciclo	Premelle cíclico® [□] "2,5" y "5"	28 grageas estradiol 14 comp progestágeno

Otros

Estradiol, valerato Norgestrel	2 mg/0,5 mg 21 días x ciclo	Progyluton®	2 mg comp. 0,5 mg
Estradiol, hemihidrato Estradiol, hemihidrato Norestiflerona, acetato	2 mg 16 días x ciclo 1 mg 16 días x ciclo 1 mg 10 días x ciclo	Trisequens® [□]	16 comp. estradiol 2 mg 10 comp. combinados (estradiol 1 mg) 6 comp. estradiol 1 mg

ESTRÓGENOS y PROGESTÁGENOS (asociaciones por vía transdérmica)

Estradiol, valerato Medroxiprogesterona, acetato	50 µg/día 250 µg x 14 días x ciclo	Absorlent plus®, TTS®, Estalis Sequi®	4 parches estradiol 4 parches combinadas
Estradiol, valerato Ciproterona, acetato	50 µg/ día 250 µg/ día	Estalis®	8 parches combinadas

TIBOLONA

Tibolona	2.5 mg	Bolfín®	2.5 mg comp.
----------	--------	---------	--------------

4.1.5 Tratamiento no hormonal

En cuanto al tratamiento no hormonal para este síndrome, se distinguen dos apartados: **tratamiento farmacológico**, por una parte disponemos de aquellos de prescripción exclusivamente médica y por otra los de indicación farmacéutica, y **tratamiento no farmacológico** basado en fitoterapia y medidas naturales, apto para ser recomendado por el farmacéutico comunitario en oficina de farmacia.

4.1.6 **Fármacos de prescripción médica:**

Los medicamentos no hormonales para el control de síntomas vasomotores son considerados tratamientos de segunda línea en pacientes con síntomas vasomotores leves a moderados que no desean el uso de terapia hormonal o tengan contraindicada esta terapia; asimismo, se debe informar de que estos tratamientos no han demostrado mayor eficacia confiable que la terapia hormonal simple o combinada (AEMPS, 2014).

Los fármacos **no hormonales** usados para el atenuar los síntomas vasomotores se dividen en:

- **Desvenlafaxina:** la serotonina parece ser el neurotransmisor más importante involucrado en el mecanismo de los sofocos. La desvenlafaxina para el tratamiento de la depresión mayor por la inhibición selectiva de la recaptación de serotonina, es de comprobada eficacia en el tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia y la disminución del insomnio (Flores-Ramos and Aguilera-Pérez, 2011).

La pauta posológica de dicho medicamento debe iniciarse en 50mg al día durante seis días, luego aumentar a 100mg al día y subsiguientes. Su administración es preferentemente nocturna y la retirada del mismo debe ser de manera escalonada, descendente, disminuyendo a 50mg diarios durante al menos dos semanas (Pilnik et al., 2017).

Las reacciones adversas más comunes han sido náuseas (22%) y boca seca (11%) y mareos que, sin embargo, fueron leves (Lilue and Palacios, 2009).

- **Clonidina:** la clonidina es un agente agonista alfa adrenérgico que estimula selectivamente los receptores alfa-adrenérgicos post-sinápticos en el centro vasomotor depresor en la médula; además, también puede influenciar estructuras suprabulbares tales como receptores alfa-adrenérgicos en el hipotálamo. Este fármaco es usado en el tratamiento de la hipertensión arterial y recientemente, numerosos estudios han demostrado que es apto para reducir la frecuencia e intensidad de los incómodos sofocos asociados a la menopausia (Nölting and Ñañez, 2008).

Este agente, tomado en dosis de 150mcgrs diarios puede ser de particular beneficio en pacientes hipertensas con bochornos, en las que la elevación de la presión arterial puede ser estimulada por los estrógenos. Se ha comprobado que las pacientes menopáusicas con

hipertensión asociada sometidas a terapia con clonidina presentan en un porcentaje significativamente mayor desaparición completa de sus síntomas en comparación con las pacientes normotensas (Pilnik et al., 2017).

Las reacciones adversas a este medicamento en frecuencia fueron las siguientes: sequedad de mucosa oral y somnolencia (34,1%), mareo (15,78%), adinamia (7,89%), palpitaciones y epigastría (2,63%) (Lilue and Palacios, 2009).

- **Gabapentina:** la gabapentina o ácido gamma aminobutírico se utiliza habitualmente como tratamiento de la epilepsia y el dolor neuropático crónico. Ha demostrado ser eficaz para reducir los sofocos en pacientes con cáncer de mama, además de ayudar a paliar el dolor; además, no presenta interacciones con otras drogas, no causa disfunción sexual y parece ser bien tolerado. La dosis recomendada para el tratamiento de estos síntomas en la mujer menopáusica es de 900 mg/día, dosis bastante elevada que puede hacer que aparezcan efectos adversos en aproximadamente el 20% de los pacientes, entre ellos somnolencia, mareos y cierta anhedonia después de la primera semana de tratamiento, que suelen resolverse espontáneamente después de 4 semanas (Pilnik et al., 2017).
- **Veraliprida:** fármaco procinético y antipsicótico que actúa bloqueando los receptores D2 de la dopamina. Este fármaco está indicado para corregir los sofocos asociados al síndrome de la menopausia pero no corrige la hipoestrogenia y, por tanto, no mitiga los síntomas producidos por la carencia de estrógenos, especialmente las manifestaciones vulvovaginales y óseas (Lilue and Palacios, 2009).

El tratamiento con veraliprida implica la aparición de efectos adversos (galactorrea 1-9%), y de efectos extrapiramidales como parkinsonismo, discinesia, acatisia o rigidez muscular (<1%).

La posología utilizada para los sofocos es de 100 mg diarios. La duración del tratamiento debe estar limitada a 3 meses, con ciclos de máximo 20 días mensuales. Eventualmente se puede repetir otro ciclo de 20 días después de haber descansado 7-10 días con control estricto del médico, evaluando previamente la relación riesgo/beneficio. La reducción de la dosis debe ser paulatina, por ejemplo, administrando el medicamento a días alternos durante dos semanas.

Este fármaco no debe asociarse con alcohol ni con fármacos que inducen hiperprolactinemia, ya que potencia el efecto sedativo de la veraliprida (Caffaratti et al., 2006).

En la siguiente tabla extraída de la guía CADIME (Figura 3) se recoge el algoritmo terapéutico para el tratamiento de los síntomas vasomotores en la menopausia.

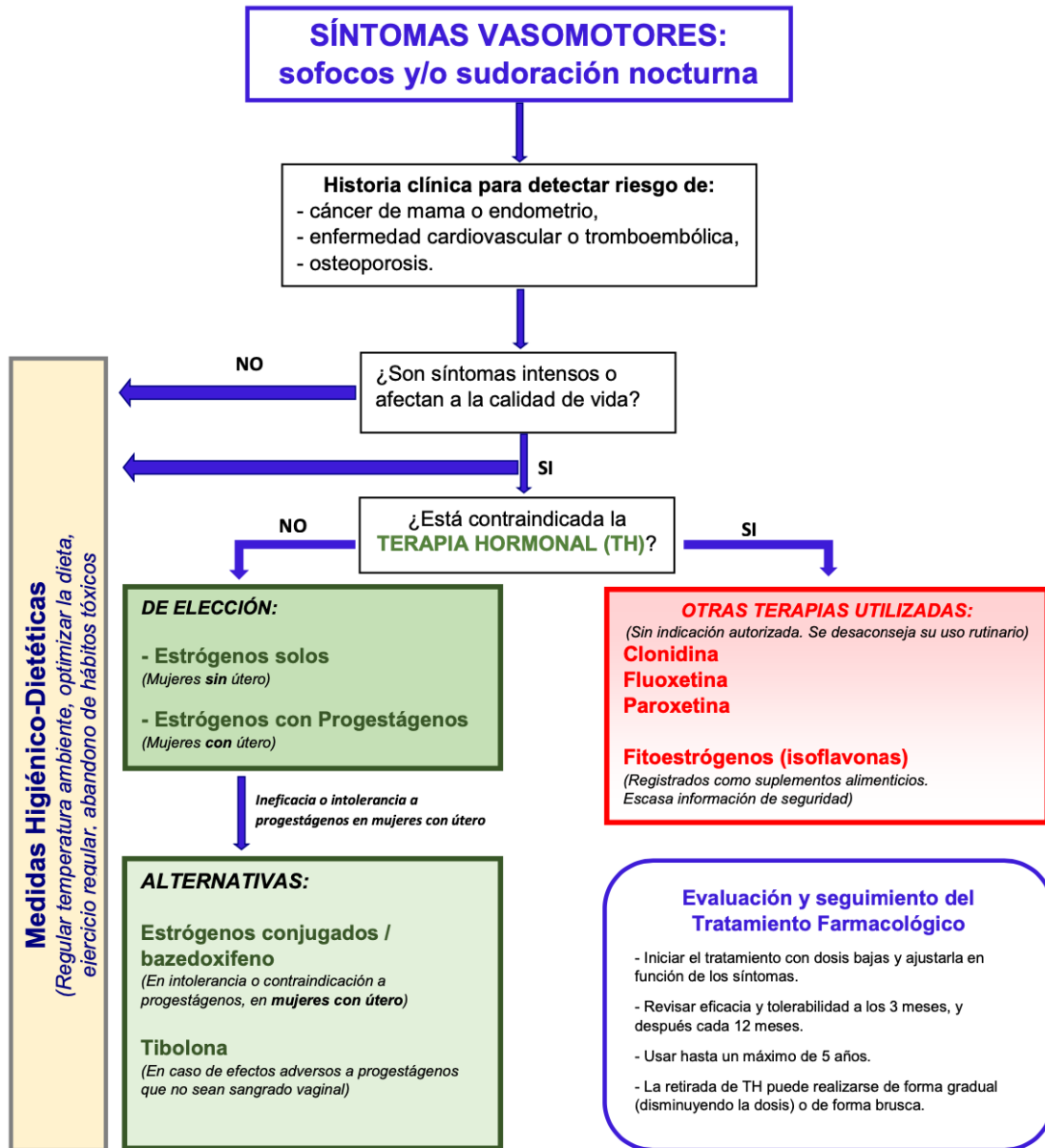


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de síntomas vasomotores de la menopausia. (CADIME, 2018)

A continuación se habla de otros tratamientos actualmente comercializados en España para el tratamiento de otros síntomas asociados a la menopausia, como puede ser la atrofia vulvovaginal, cuyo principal tratamiento sí se engloba dentro de la THS, o la osteoporosis postmenopáusica, de la que se habla en detalle posteriormente:

-Atrofia vulvovaginal: el tratamiento de elección para combatir el adelgazamiento, resequead e inflamación de las paredes vaginales debido a la disminución de los niveles de estrógenos es el ospemifeno, conocido comercialmente como *Senshio 60mg*, modulador selectivo del receptor de

estrógenos que, junto con su metabolito principal, se une a los receptores de estrógeno, activando vías estrogénicas en algunos tejidos y bloqueándolas en otros.

Este fármaco, englobado dentro de la THS, es útil para paliar la sintomatología de la atrofia vaginal ya que ayuda a regenerar las células y restaura de forma natural la humedad de la vagina. La dosis recomendada es de 1 comprimido al día tomado con alimentos. Dicho fármaco está contraindicado en pacientes con sospecha de cáncer de mama o neoplasia activa, y antecedentes pasados o activos de acontecimientos tromboembólicos venosos (AEMPS, 2014).

A continuación, se recoge a modo de resumen el algoritmo de los síntomas vaginales (sequedad vaginal y dispareunia) de la **Guía Cochrane** (Figura 4) y cómo intervenir en caso de aparición:

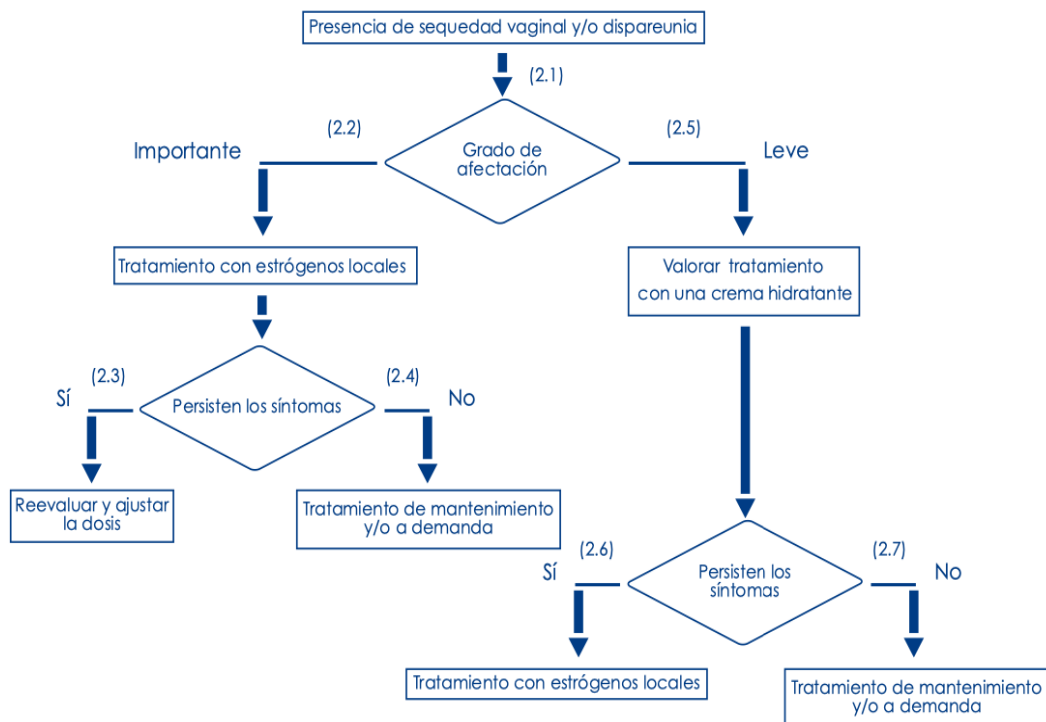


Figura 4. Mujer con síntomas vaginales (GUÍA COCHRANE, 2004).

-Osteoporosis postmenopáusicas: tal y como se hacía referencia al inicio del apartado de ‘‘Resultados y discusión’’, otra patología asociada a la menopausia es la osteoporosis. Entre los principales tratamientos farmacológicos para paliarla distinguimos los bifosfonatos como primera elección, y en segundo lugar tenemos otras alternativas como los moduladores selectivos del receptor de estrógenos, los análogos de la hormona paratiroidea, denosumab y ranelato de estroncio.

- **Bifosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato)**: fármacos de primera línea que actúan reduciendo la resorción ósea, ya que actúan sobre los osteoclastos, disminuyendo su formación y su ciclo de vida. Son fármacos de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis y, actualmente, los más utilizados dado que su eficacia antifractura ha quedado ampliamente demostrada.
La posología de cada uno de ellos es diferente y se recoge en la tabla que se adjunta a continuación.
En cuanto a su administración, todos ellos deben tomarse al menos media hora antes de la ingesta del desayuno, sin masticar el comprimido y en posición erguida o en bipedestación al menos 30 minutos después de la ingesta.
Por otro lado, la principal reacción adversa es que pueden producir osteonecrosis de mandíbula y fracturas atípicas, además de fibrilación auricular, cáncer de esófago y hepatotoxicidad (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas, 2014).
- **Bazedoxifeno y Raloxifeno**: moduladores selectivos del receptor de estrógenos que realizan acciones agonistas o antagonistas sobre ellos (Stump et al., 2007).
Se ha demostrado que ambos fármacos tienen efectos positivos en prevención de fracturas vertebrales y osteopenia.
La dosis utilizada es de 60 mg/día por vía oral, y están indicados en mujeres con osteoporosis postmenopáusica con o sin fracturas vertebrales.
Entre los efectos secundarios más frecuentes destacan la aparición de sofocos, edema periférico o calambres en las extremidades.
- **Denosumab (Marca comercial: Prolia)**: anticuerpo monoclonal que actúa como inhibidor del ligando RANK. Este agente se clasifica como un agente modificador del hueso, ya que inhibe la formación, el funcionamiento y la supervivencia de los osteoclastos y, de esta manera, reduce la reabsorción ósea e incrementa la masa ósea y la fortaleza de los huesos.
La pauta es de 60 mg cada 6 meses por vía subcutánea y, en cuanto a efectos adversos, cabe destacar un ligero aumento de las infecciones cutáneas y urinarias, dolor en las extremidades o lumbar e hipercolesterolemia.
- **Análogos de la hormona paratiroidea**: son sustancias con efectos osteoformadores a través de un aumento tanto del número como de la actividad de los osteoblastos. Distinguimos dos tipos:

-Teriparatida: fragmento 1-34 de la hormona paratiroidea humana que produce un aumento de la masa ósea y ha demostrado una reducción significativa del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales, aunque no de las de cadera.

La dosis recomendada es de 20 mg diarios por vía oral y la duración del tratamiento no debe exceder los 24 meses por riesgo de aparición de osteosarcomas.

En cuanto a los efectos adversos más comunes destacamos la hipercalcemia, náuseas, cefalea y mareos. Este fármaco está contraindicado en caso de hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, metástasis óseas, hipercalcemia o radioterapia previa (The Cleveland Clinic, 1995).

-Hormona paratiroidea (PTH): molécula completa de la hormona paratiroidea. Tiene evidencia en la disminución del riesgo de fractura vertebral, pero no de cadera o no vertebral. En cuanto a la posología recomendada es de 100mcg/día durante máximo 24 meses. Las contraindicaciones y efectos adversos son los mismos que en el caso de la teriparatida (Lugones Botell, 2001).

- **Ranelato de estroncio:** molécula que, a través de un mecanismo no del todo conocido, disminuye la actividad osteoclástica y aumenta la osteoblástica. Presenta evidencia en la reducción a los 3 años de las fracturas vertebrales y no vertebrales.

La posología habitual es de 2g/día por vía oral.

En cuanto a las principales reacciones adversas distinguimos un leve aumento del riesgo de tromboembolismo y trombosis venosa profunda, náuseas y diarrea. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas, 2014).

A continuación se adjunta la Tabla 3, tomada de la Sociedad Española de Medicina de Familia, donde se ve de forma resumida el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, así como la posología detallada y las contraindicaciones y efectos adversos.

Abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria

Tabla 3. Principales tratamientos para osteoporosis postmenopáusica. Tomada de (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas, 2014).

		Dosis	Vía de administración	Administración	Efectos secundarios principales	Contraindicaciones
Bisfosfonatos	Alendronato	70 mg	Oral	Semanal	Osteonecrosis maxilar, fracturas atípicas de fémur, esofagitis, dolor musculoesquelético	Embarazo y lactancia Estenosis y acalasia esofágicas Hipocalcemia Insuficiencia renal grave
	Risedronato	35 mg 75 mg x 2	Oral Oral	Semanal Mensual	Similares a alendronato	
	Ibandronato	150 mg	Oral	Mensual	Similares a alendronato	
	Zoledronato	5 mg	Intravenoso	Añual	Similares a alendronato (excepto esofagitis), fiebre, pancitopenia, confusión, bradicardia	Embarazo y lactancia Hipocalcemia Insuficiencia renal grave
SERM	Raloxifeno	60 mg	Oral	Diaria	Sofocos, edema periférico, calambres, trombosis venosa profunda	Antecedentes o factores de riesgo de enfermedad tromboembólica Insuficiencia renal grave. Cáncer activo de mama o endometrio
	Bazedoxifeno	20 mg	Oral	Diaria		Igual a raloxifeno
Análogos de hormona paratiroidea	Teriparatida	20 µg	Subcutánea	Diaria	Hipercalcemia, hipercalciuria, náuseas, cefalea, mareos	Hiperparatiroidismo Enfermedad de Paget Metástasis óseas Hipercalcemia Radioterapia previa
	Hormona paratiroidea	100 µg	Subcutánea	Diaria		Igual a teriparatida
Ranelato de estroncio ^a		2 g	Oral	Diaria	Náuseas, diarrea, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, síndrome DRESS	Insuficiencia renal grave. Precaución en antecedentes o factores de riesgo de enfermedad tromboembólica
Denosumab		60 mg	Subcutánea	Semestral	Infecciones cutáneas y urinarias	Hipocalcemia

4.1.7 Tratamiento farmacológico de indicación farmacéutica:

- **Antihistamínicos: doxilamina y difenhidramina**; ambos empleados para el tratamiento del insomnio ocasional. La dosis recomendada, en el caso de la doxilamina es de 1 comprimido al día (25mg al día). Si se produce somnolencia diurna se recomienda la dosis a 12,5mg diarios o adelantar la toma para asegurar que transcurran al menos 8 horas hasta la hora de despertarse (Vilaplana Batalla, 2016).

En el caso de la difenhidramina la posología es, al igual que en el caso anterior, de 1 comprimido al día, media hora antes de acostarse.

Entre los posibles efectos adversos de ambos antihistamínicos están somnolencia y efectos como boca seca, estreñimiento, visión borrosa, retención urinaria, etc (CIMA, 2007).

Suplementos dietéticos de melatonina: esta hormona está indicada en la reducción del tiempo para la conciliación del sueño y evitar despertares nocturnos en preparaciones de liberación prolongada. A partir de 2mg se considera un medicamento de prescripción indicada en el tratamiento a corto plazo del insomnio (Andraca Iturbe and Vicente Domínguez del Río Boada, 2021a).

4.1.8 Tratamiento de indicación farmacéutica basado en fitoterapia:

- **Extracto de *Cimicifuga racemosa* (marca comercial: *Remifemin*)**: es utilizada para paliar los síntomas ligados a menopausia, tales como sofocos, sudoración, trastornos del sueño y nerviosismo y otras molestias ginecológicas. Para explicar la actividad biológica de los extractos de esta planta en los síntomas psíquicos y vasomotores, se han postulado otros mecanismos de acción relacionados con la modulación de las funciones dopaminérgicas y serotoninérgicas (Peso et al., 2008).

En el artículo citado, los autores confirman la ausencia de acción estrogénica, pero explican el efecto positivo sobre los sofocos gracias a la acción de los glucósidos triterpénicos.

Se ha estudiado que la tolerancia al tratamiento fue muy buena, solo un 1% de las mujeres presentaron efectos adversos destacados, como fueron alteraciones gastrointestinales, reacciones alérgicas cutáneas, edema facial y edema periférico, y aumento de peso.

En cuanto a pauta posológica, se debe tomar 1 comprimido de *Remifemin* dos veces al día, siendo notables los efectos tras 2-4 semanas de tratamiento. Siempre que exista mejora de los síntomas, se recomienda un tratamiento de hasta seis meses de duración. A partir de ese momento, no se debe seguir tomando el medicamento sin consultar previamente al médico para que valore la continuación del tratamiento (CIMA, 2007).

Debido a su posible efecto hipotensor, debe usarse con precaución en pacientes en tratamiento antihipertensivo y suspenderse su administración 2-3 semanas antes de una intervención. En pacientes con cáncer de mama solo se recomienda su uso bajo estricto control médico.

Aunque los datos más recientes son indicativos de que no existe relación causa-efecto entre el consumo de *Cimicifuga racemosa* y la aparición de problemas hepáticos, no se recomienda su administración en pacientes con una función hepática alterada, y se debe consultar inmediatamente al médico si se manifiestan ciertos síntomas, como cansancio, pérdida de apetito, ictericia o epigastralgia con vómitos y diarrea, que puedan ser indicativos de afectación hepática (Andraca Iturbe and Vicente Domínguez del Río Boada, 2021b).

- **Derivados de soja (isoflavonas, genisteína, daidzeína), lignanos (cereales, frutas y vegetales) y semillas:** Los fitoestrógenos, compuestos naturales que forman parte de muchos alimentos, se clasifican en 4 grupos químicos: lignanos, isoflavonas, cumestanos y lactonas del resorcílico. Estos compuestos se encuentran en numerosas plantas, especialmente en la soja, muy rica en isoflavonas (Arbués Gabarre et al., 2020).

Existen dos tipos de receptores estrogénicos (alfa y beta), que tienen una localización tejido-específica. En el caso de las isoflavonas parece que sus efectos biológicos dependen de su unión al receptor estrogénico beta. La genisteína y la daidzeína tienen una afinidad al receptor alfa 1.000 a 10.000 veces menor que el estradiol, mientras que su unión al receptor beta es solo tres veces menor. Esto explicaría sus efectos a nivel del sistema nervioso central, vasos sanguíneos, huesos y tracto urogenital. A su vez, por tener menor afinidad sobre el receptor alfa, evitaría la proliferación del tejido mamario. La actividad sobre la disminución de la intensidad y frecuencia de los sofocos se explica por su acción agonista estrogénica sobre el centro termorregulador hipotalámico (Amparo Pérez Benajas et al., 2010b).

Las isoflavonas, una vez ingeridas, son transformadas por enzimas celulares de fase I y II y a través del metabolismo de la microbiota intestinal, en compuestos fenólicos, que poseen numerosos beneficios debido a sus propiedades antioxidantes y a que se ha comprobado que disminuyen el riesgo de enfermedades cardiovasculares, de ciertos tipos de cáncer, la acumulación de grasas, así como efectos antiinflamatorios y antimicrobianos (Gimeno Creus, 2004).

La estructura química de los fitoestrógenos es parecida a la del estradiol, hormona esteroídica que se produce en el ovario, lo que le confiere propiedades estrogénicas. Los fitoestrógenos actúan como agonistas estrogénicos cuando interaccionan con los receptores del 17-beta-estradiol, localizados en sistema nervioso central, hueso, pared vascular y tracto urogenital. Además de su acción sobre el receptor estrogénico, las isoflavonas tienen otras funciones: acción antioxidante, inhibición de determinadas enzimas que intervienen en la replicación celular, inhibición de la angiogénesis, aumento de los receptores hepáticos para LDL, etc. En cambio, al no tener acción sobre el receptor estrogénico alfa, se evitaría la proliferación del tejido mamario y endometrial.

El siguiente estudio refleja que el consumo de soja y sus derivados está relacionado con una disminución notable de los típicos síntomas climatéricos (sofocos, insomnio, irritabilidad,

cambios de humor, etc...), una menor incidencia de alteraciones del ciclo menstrual, de enfermedad cardiovascular, de osteoporosis y de algunos cánceres hormonodependientes, ya que en estos casos actúan como antagonistas (Arbués Gabarre et al., 2020).

Las isoflavonas de soja han demostrado su eficacia en el tratamiento de los síntomas típicos del síndrome climatérico. Numerosos trabajos citados en el siguiente estudio han encontrado un potencial anticancerígeno de los fitoestrógenos debido a la inhibición de ciertas enzimas implicadas en la diferenciación y el crecimiento tumoral.

La fitoterapia basada en esta planta se ha convertido en una potencial alternativa frente a la THS.

En su forma natural en los vegetales, los fitoestrógenos se encuentran como precursores de sus formas activas. Una vez son ingeridos, la acción enzimática e las bacterias intestinales los transforma en compuestos activos. En el caso de las isoflavonas, sus formas activas son: genisteína, daidzeína y gliciteína, que se producen por la acción de las glicosidasas de la flora intestinal sobre las formas glicosiladas de las isoflavonas: genistina, daidzeína y gliciteína (Thangavel et al., 2019).

En cuanto a recomendaciones a la hora de tomar isoflavonas, se recomienda administrarlas junto con alimentos, ya que así las bacterias intestinales pueden proliferar, facilitando así la liberación de los principios activos. Por otro lado, se deben evitar las comidas ricas en grasas, ya que podrían disminuir e incluso frenar la proliferación bacteriana (Suárez Sáenz, 2003).

Las isoflavonas necesitan, dependiendo de la respuesta individual de cada paciente, unas dos semanas para que se manifieste su efecto. Se recomienda un tratamiento de al menos dos meses; si los síntomas desaparecen después de este tiempo, debería terminarse la terapia. Si solo se ha conseguido una mejoría de los síntomas se deberá continuar el tratamiento durante otros dos meses. Después de este período de tiempo, el médico evaluará si se debe continuar con el tratamiento (Amparo Pérez Benajas et al., 2010b).

- **Raíz de *Valeriana officinalis*:** los preparados de raíz de valeriana se han utilizado por su posible acción sedante e inductora del sueño. Se requiere un tratamiento de 2-4 semanas para conseguir una mejora significativa, sin riesgo de dependencia ni de efectos adversos. Se debe informar al paciente del retardo en el inicio de acción para que no se interrumpa prematuramente. Cuando se indique para combatir el insomnio, es recomendable administrar una dosis a media tarde y, si fuera necesario, otra 1-2 horas antes de irse a dormir (Andraca Iturbe and Vicente Domínguez del Río Boada, 2021a).

4.1.9 Tratamiento de indicación farmacéutica para paliar otros síntomas asociados a la menopausia:

-Hidratantes vaginales: están formulados para permitir que el agua se retenga en la mucosa vaginal. Alivian los síntomas relacionados con la sequedad vaginal y permanecen unas 72 horas mientras se descama el epitelio, de modo que es importante señalar que la sequedad reaparecerá cuando se interrumpa el tratamiento. Estos se deben aplicar 3 veces a la semana para permitir un efecto hidratante continuo. No deben usarse antes de mantener relaciones sexuales, ya que pueden ser irritantes (Palacios et al., 2019).

-Lubricantes vaginales: los aceites vegetales ricos en ácidos grasos insaturados, capaces de atrapar agua en su interior debido a su particular disposición espacial, contribuyen a la hidratación de la zona de aplicación, sin afectar a la microbiota vaginal ni producir efectos adversos (aceites de oliva, onagra, bardana y rosa mosqueta). Estos lubricantes pueden ser usados para aliviar las molestias durante la relación sexual (dispareunia).

-Ácido hialurónico para la sequedad vulvovaginal: la propiedad principal de este ácido es retener agua, de ahí que se emplee mayoritariamente para mejorar la firmeza y la hidratación de la piel. En el ámbito de la ginecología regenerativa, se ha estudiado que el ácido hialurónico puede ser usado para tratar la sequedad vaginal asociada a menopausia y la dispareunia o dolor en las relaciones sexuales, al igual que los lubricantes y los hidratantes vaginales.

La forma de emplear este ácido sería mediante inyección superficial en el epitelio vaginal, consiguiendo una hidratación y un engrosamiento del epitelio, creando un microambiente adecuado para el crecimiento de los lactobacilos responsables del mantenimiento del pH vaginal (Losa Domínguez, 2018).

-Probióticos vaginales: pueden utilizarse como probióticos en la prevención y el tratamiento de los síntomas vaginales. Los más usados son cepas de lactobacilos aislados de la vagina, que han mostrado capacidad de colonización de dicha mucosa, como *Lactobacillus gasseri* y *Lactobacillus rhamnosus* (Santamaría Orleans et al., 2017).

-Lubricantes oftálmicos: otro síndrome asociado a la menopausia es el del ojo seco, definido como una enfermedad multifactorial de las lágrimas y la superficie ocular, que provoca síntoma de incomodidad o molestias, alteraciones de la agudeza visual, e inestabilidad de la película lagrimal con daño potencial de la superficie ocular. Para paliar dicha sintomatología se emplean hidratantes y lubricantes en forma de lágrimas artificiales. Se recomienda usar lágrimas sin conservantes, ya que pueden ser tóxicos en caso de que se usen lentes de contacto, exista una enfermedad de la superficie ocular o se emplee el colirio más de 4 veces al día. Para evitar su toxicidad también se recomiendan preparaciones en monodosis o colirios multidosis con sistema ABAK, que no contiene conservantes y lleva un filtro

Abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria

esterilizante de poro 0,2 micrómetros que impide cualquier contaminación. También podrían emplearse pomadas oftálmicas lipofílicas a base de vaselina y lanolina, que crean una capa lipídica que reduce la evaporación de la película lagrimal, sobre todo por la noche, puesto que su tiempo de permanencia es mayor que el de las lágrimas (Córdoba Quirós, 2014).

En cuanto a recomendaciones higiénico-dietéticas para el ojo seco se deben evitar los factores ambientales que puedan incrementar la evaporación de la lágrima, así como aumentar la frecuencia del parpadeo y la higiene, los masajes y el calor en los párpados, y suplementar con una dieta rica en ácidos grasos esenciales omega-3 (Andraca Iturbe and Vicente Domínguez del Río Boada, 2021a).

-Fitoterapia como tratamiento alternativo para la incontinencia urinaria: algunas plantas como la canela, que posee propiedades astringentes, podrían tener un papel en el tratamiento de la incontinencia nocturna.

El arándano rojo y la D-manosa se recomiendan para la prevención de infecciones urinarias por la elevada concentración de antocianinas y proantocianidinas, ambos poderosos antioxidantes y agentes antiinfecciosos (García Schinkel, 2011).

Por otro lado, el resveratrol y transresveratrol presente en dichos arándanos, además de su capacidad antioxidante sobre el colesterol y preventivo del riesgo cardiovascular, posee estructura de fitoestrógeno, sustancias parecidas a los estrógenos con múltiples aplicaciones en el tratamiento del síndrome climatérico, incluyendo síntomas como bochornos, irritabilidad y vasomotores. El resveratrol también ha demostrado efectos positivos en los riesgos de salud postmenopáusicos como el engrosamiento de las paredes de la matriz o útero, así como una cierta actividad cancerígena, neuroprotectora y cardioprotectora.

De este modo, el trans-resveratrol puede ser una alternativa potencial a la terapia de reemplazo hormonal convencional para cardioprotección y prevención de la osteoporosis y además puede minimizar los síntomas del climaterio que afectan a la calidad de vida de la mujer (Masís Borge et al., 2013).

A continuación, se adjunta a modo de resumen una tabla de los síntomas asociados a menopausia (Tabla 4) y las principales opciones terapéuticas de indicación farmacéutica que estarían disponibles para paliar dichos síntomas:

Tabla 4. Esquema problemas-soluciones de síntomas de la menopausia (Andraca Iturbe and Vicente Domínguez del Río Boada, 2021a).

PROBLEMA	SOLUCIÓN	
Sofocos y sudores nocturnos	Soja	Primisoja 100mg 60 caps (medicamento) Ynsadiet 100 caps (complemento alimenticio)

Abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria

Sequedad Vaginal	Geles íntimos especiales para la menopausia, con un pH básico	Melagyn gel limpiador pH 8,5 Germisdin mn (soja y aloe) Germisdin on (pérdidas de orina)
	Hidratantes vulvares externos: calman el picor y la sequedad	Cum laude hidratante externo Dermivagisil crema Hidratante vv isdin Saugella hidrocrema de caléndula
	Hidratantes vaginales internos: monodosis -Aplicación 3 veces por semana -Regeneran el epitelio vaginal	Muvagyn monodosis Cum laude hidratante externo Phytosoya gel
Relaciones sexuales dolorosas	Lubricantes vaginales compatibles con preservativos	Vaginesil gel (aloe, camomila) Mucus cum laude Durex lubricantes play
Vaginitis Infecciones vaginales frecuentes	Óvulos de <i>Lactobacillus</i> Cremas vaginales	Isdin alfa bacillus óvulos (1/día) Gynophillus óvulos (2/día) Cándidax (caléndula, manzanilla, aloe y própolis)

4.2 Papel del farmacéutico asistencial en la menopausia:

En cuanto a la oficina de farmacia como establecimiento sanitario, es crucial el papel del farmacéutico asistencial a la hora de aconsejar y aportar información sanitaria de calidad que sirva de ayuda a la mujer en el periodo de menopausia, ya que es en la farmacia comunitaria dónde se detectan un elevado número de consultas sobre el tratamiento de los síntomas asociados a la menopausia en mujeres de mediana edad.

Las consultas abiertas sobre síntomas visibles como sofocos, sudoración, palpitaciones, obesidad u osteoporosis van unidas a otras más o menos encubiertas derivadas de la atrofia de la mucosa vaginal como sequedad y dispareunia (coito doloroso) (Amparo Pérez Benajas et al., 2010b).

En primer lugar, el farmacéutico realiza una **valoración inicial** a la paciente, que debe abarcar los siguientes aspectos:

- Informar a la mujer pormenorizadamente sobre la menopausia y las alternativas terapéuticas. La decisión de iniciar la terapia hormonal y las consecuencias que eso tiene, la elección del fármaco, dosis y vía de administración debe realizarse de forma compartida e individualizada tras valorar las posibles contraindicaciones y riesgos, y siempre en los

Abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria

primeros 10 años desde la menopausia y en mujeres menores de 60 años. (Castelo-Branco Flores and Navarro Moll, 2006).

- Informar a la paciente sobre el servicio de atención farmacéutica del que disponen las farmacias y concertar una cita personalizada.
- Ofrecer a la mujer la posibilidad de realizar seguimiento farmacoterapéutico por parte de la oficina de farmacia, dónde se le explican las características del servicio de atención farmacéutica y qué beneficios tendría para ella en cuanto al conocimiento de su terapia, posología, duración del tratamiento, beneficios de la terapia, etc.
- Conocer si la paciente sabe para qué es el posible tratamiento que el médico le prescriba y cuáles son sus principales reacciones adversas y contraindicaciones antes de empezar a tratarse.
- Dar consejos sobre cómo iniciar el tratamiento, tanto si el tratamiento pautado es farmacológico como tratamiento con medidas naturales no farmacológicas, y advertir de que algunas sustancias fitoterápicas pueden interaccionar con otra medicación ya existente.
- Una vez que los síntomas han remitido, mantener el tratamiento y reevaluar a los 6 y 12 meses, tanto en la oficina de farmacia como por parte del facultativo.
- Analizar el patrón de sangrado de la mujer: si es normal o no existe no es preciso realizar ningún estudio. Si es anormal derivar al ginecólogo para estudio endometrial (Mercedes Ruiz et al., 2002).

El farmacéutico debe derivar a la paciente a ginecología en caso de:

- Dudas sobre la idoneidad de la THS o falta de familiaridad con su manejo.
- Si existe antecedente de patología ginecológica (sangrados anormales, endometriosis, miomas, etc.).
- Si tiene factores de riesgo de cáncer endometrial.
- En presencian de una menopausia precoz.
- Alteraciones en el patrón de sangrado.

En cuanto a **recomendaciones nutricionales y ejercicio físico** en la menopausia, se distinguen las siguientes:

- Aumentar la ingesta de omega-3, como ácido eicosapentanoico (EPA), y ácido docosahexaenoico (DHA), ya que a esta edad se produce una disminución en la actividad de la enzima que los sintetiza.
- Incrementar en la dieta micronutrientes, como vitaminas B5, B12, C, D y E, y minerales, como calcio, hierro, magnesio y zinc.

Abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria

- A partir de la menopausia, la pérdida de masa ósea puede llegar a un 40-45%, y para prevenir la osteoporosis se recomienda la sinergia entre calcio y vitamina D3. Esta vitamina no procede de los alimentos, sino de la radiación solar. La recomendación general para mujeres menopáusicas de piel clara es de 10-15 minutos de exposición solar al día, y de 1-2 horas para pieles más oscuras. La deficiencia de vitamina D suele ir ligada a un déficit de magnesio, por lo que también se recomienda aumentar su ingesta, que ayudará a aumentar los niveles de vitamina D y la absorción de calcio. La ingesta recomendada diaria de calcio dependerá del estado fisiológico de la persona (1000mg/día en mujeres perimenopáusicas y 1200mg/día en posmenopáusicas). En caso necesario, hay que incorporar suplementos dietéticos o tratamientos farmacológicos de calcio y vitamina D (López-Baena et al., 2020).
- No consumir alcohol o mantener un bajo consumo (solo 1-2 días a la semana y no más de 1-2 copas/día), ya que el alcohol provoca un exceso de la temperatura corporal.
- Controlar peso.
- No fumar, ya que el tabaco aumenta la probabilidad de sufrir sofocos. El número de cigarrillos al día está directamente relacionado con su intensidad y frecuencia. En cuanto al papel del farmacéutico frente al tabaquismo, sería recomendable ofrecer a la paciente programas de deshabituación tabáquica, dándole a conocer las campañas disponibles en la farmacia y consejos sobre cómo deshacerse de este hábito.
- Realizar actividad física, en torno a 30-60 min/día, ya que reduce la probabilidad de padecer sofocos y proporciona una mayor calidad de vida. Se recomienda una combinación de ejercicios de alta intensidad con períodos de recuperación y que favorezcan la mejora del equilibrio (Andraca Iturbe and Vicente Domínguez del Río Boada, 2021b).

Es importante hacer hincapié en la importancia que el ejercicio físico tiene sobre las mujeres menopáusicas, ya que les ayudará a prevenir futuras enfermedades asociadas, como puede ser la obesidad o múltiples enfermedades cardiovasculares.

Por último, y a modo de guía que puede ser útil de cara a la oficina de farmacia, se da respuesta a las principales **preguntas de inquietud** en la mujer menopáusica y que el farmacéutico comunitario debe estar plenamente preparado para responder:

- **¿Qué se entiende por menopausia?**
Etapa de tiempo alrededor del cese de la menstruación. Es importante recordar que es una fase normal de la vida de la mujer, y nunca una enfermedad.
- **¿Qué síntomas se pueden experimentar?**
Algunas mujeres pueden presentar síntomas a consecuencia de los cambios hormonales. Inicialmente comienzan los cambios en el período menstrual y pueden darse sensaciones repentinas de calor (sofocos), problemas para conciliar el sueño o molestias vaginales.

- **¿En qué consiste la terapia hormonal para la menopausia?**

Durante esta etapa disminuye considerablemente el nivel de hormonas, de ahí los síntomas asociados a este déficit estrogénico. Para aliviar estos síntomas se recomienda por parte del facultativo un tratamiento a base de estrógenos y progestágenos; los estrógenos aislados están indicados en mujeres sin útero, y se añade un progestágeno en caso de mujeres con útero.

- **¿Qué efectos tiene este tratamiento?**

La terapia hormonal es el tratamiento más eficaz para el alivio de síntomas vasomotores frecuentes. Asimismo, disminuye la pérdida de calcio de los huesos y reduce el riesgo de fractura (Lugones Botell, 2001).

- **¿Cuáles son los riesgos asociados?**

Debemos advertir a la mujer menopáusica que recientemente se han descubierto bastantes riesgos asociados a esta terapia. Estos riesgos no son importantes en los primeros dos o tres años de tratamiento, pero aumentan con el tiempo.

Entre los principales riesgos destacan el mayor riesgo de presentar accidentes tromboembólicos, cáncer de mama y enfermedades de la vesícula biliar.

- **¿Existen otras alternativas?**

Por supuesto, desde la farmacia debemos dar a conocer todas las alternativas farmacológicas y no farmacológicas según sea la sintomatología concreta de la mujer.

- **¿Qué relación tiene la osteoporosis con la menopausia?**

La pérdida de masa ósea ocurre de forma fisiológica a partir de los 30 años y durante la menopausia aumenta debido al déficit estrogénico. Este aumento de ritmo de pérdida de hueso es el que hace que la mujer (Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas, 2014).

- **¿Cómo sé si tengo osteoporosis?**

Para el diagnóstico de esta patología se realizan densitometrías, las cuales miden la densidad del hueso y de manera indirecta la probabilidad de que este se rompa.

A partir de 60 años deberíamos consultar con el facultativo para que nos realice esta prueba, informándose previamente en la oficina de farmacia de sus características y consecuencias.

- **¿Qué puedo hacer para mejorar mi salud en esta etapa?**

Las principales medidas que se pueden llevar a cabo, recogidas en esta revisión, son sencillas y no comportan riesgos asociados. Las más beneficiosas para la mujer menopáusica son dejar de fumar, para lo que podemos ofrecerle el servicio de deshabituación tabáquica de la oficina de farmacia, practicar ejercicio regularmente, seguir una dieta sana, controlar el peso, moderar la ingesta de alcohol y café y seguir una dieta rica en calcio y vitamina D (Guía Cochrane, 2004).

5. Conclusiones:

A partir de la información recopilada en el presente trabajo, podemos concluir que:

1. Existe un gran arsenal terapéutico frente a los síntomas asociados a la menopausia, que agrupándolos según su lugar de acción y eficacia se puede dividir en: tratamiento farmacológico de prescripción médica, donde distinguimos tratamiento hormonal y no hormonal, tratamiento farmacológico de indicación farmacéutica, para el que no es necesario prescripción por parte del facultativo, tratamiento no farmacológico y tratamiento fitoterápico.
2. A pesar de que no todos ellos se dispensan en la oficina de farmacia, es muy importante conocer el fundamento de todos los fármacos, pues es esencial a la hora de prestar una adecuada atención farmacéutica a la mujer farmacéutica. Además, dentro de los que se dispensan en oficina de farmacia como pueden ser los de vía oral o transdérmica, aquellos que requieran prescripción médica deben seguir, como cualquier otro medicamento, su regulación normativa específica. Todos ellos (venta libre y prescripción médica) deben seguir un servicio de dispensación sistemático y de calidad para garantizar la eficacia del tratamiento y la seguridad del paciente y en el caso de que se considere necesario, ofertar seguimiento farmacoterapéutico.
3. No existe una terapia unificada para tratar todos los síntomas asociados a la menopausia ya que cada mujer sobrellevará esta etapa de una forma distinta y experimentará unos síntomas concretos; por este motivo es labor de los profesionales sanitarios y del farmacéutico conocer toda la oferta disponible de tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos y saber indicar la más adecuada a la paciente según su circunstancia personal ya que, en la mayoría de los casos, el farmacéutico comunitario es el primer contacto del paciente con el sistema sanitario.
4. El seguimiento farmacoterapéutico de las pacientes en tratamiento farmacológico para paliar los síntomas de la menopausia, y sobre todo aquellas que tengan terapia hormonal sustitutiva prescrita, puede mejorar la eficacia del tratamiento mejorando tanto la adherencia como la eficacia y seguridad del tratamiento, de ahí la enorme importancia del farmacéutico comunitario.
5. Existen muchos estigmas, mitos, dudas y falsas creencias sobre este síndrome, considerado aun un tema tabú para la sociedad actual. Es muy importante

seleccionar fuentes de información acreditadas pues tanto en internet como por influencia moral-religiosa se puede infundir información incierta y que puede sembrar dudas que se plantean con mucha frecuencia en la oficina de farmacia. Frente a esto, hay que aprovechar la situación privilegiada que presenta el farmacéutico comunitario en la sociedad, ejerciendo su papel como educador sanitario, pues es él quien posee las herramientas y los conocimientos necesarios para ejercer esta tarea, así como la valoración positiva y la confianza de los pacientes.

6. Bibliografía

- Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. [Consultado en julio 2022]. Disponible: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-estrogenos-conjugados-bazedoxifeno-Duavive-menopausia.pdf>
- Aguilera JR, Garza Ríos P, Sánchez Zepeda A. Perinatología y reproducción humana. Calcio y vitamina D en la paciente climatérica, 2015 (2): 83-87.
- Alvarado-García A, Hernández-Quijano T, Hernández-Valencia M, Concepción Negrín-Pérez M, Ríos-Castillo B, Urbano Valencia-Pérez G, et al. Práctica clínico-quirúrgica Guía de práctica clínica, diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y la posmenopausia, 2015:214-239.
- Amparo Pérez Benajas M, Medem MV, Juan Honrrubia J, Álvarez Sánchez E, Valle Carcelén E, Metodología. La menopausia, época de cambio. Soluciones desde la Farmacia Comunitaria a corto, medio y largo plazo, 2010: 3-14.
- Andraca Iturbe L, Vicente Domínguez del Río Boada B. Menopausia y madurez. 2021: 1-9.
- Antonela Orellana R. Osteoporosis. Tipos, causas, diagnóstico y tratamiento. 2016: 5-23.
- Arana Cañedo C, García Rebollar C, Fernández M, de la Fuente A, Padilla Esteban M, Ángeles de Pando M, et al. Nutrición infantil. Guías de actuación conjunta Pediatría Primaria-Especializada. 2011: 4-19.
- Arbués Gabarre J, Salinas JME, Hernández García JM, Cabrera Sanz T. Fitoestrógenos-isoflavonas-y menopausia. 2020: 1-6.
- Baró-Mariné F, Bailon Muñoz E, Cambil-Martín J, Calaf-Alsina J. Guía de Práctica Clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociados a la menopausia y la postmenopausia. 2015: 1-98.
- Batzordea I. Intervención farmacológica y tratamiento hormonal. Terapia Hormonal Sustitutiva, 2005: 2-4.
- Belardo A, Pilnik S, Bozza L; de Cos J, Salort F, Pagliano G et al. Inhibidores de la recaptación de serotonina en el tratamiento de los sofocos en mujeres postmenopáusicas, 2007: 1-12.

Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME). Síntomas vasomotores: sofocos y/o sudoración nocturna. [Consultado en julio 2022]. Disponible en https://www.cadime.es/images/documentos_archivos_web/ALGORITMOS/2018/CADIME_ALGORITMO_MENOPAUSIA.pdf

Caffaratti M, Lascano V, Briñón M. Universidad de Córdoba Facultad de Ciencias Químicas. Veraliprida: información importante sobre su seguridad, 2006: 1-7.

Calderón AM. Los estrógenos y el hueso: revisión de la evidencia. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2005(48):79–90.

Canto de Cetina T. Los síntomas en la menopausia. *Revista de Endocrinología y Nutrición*, Editorial Medigraphic, 2006; (14)3: 141-148.

Castelo-Branco Flores C, Navarro Moll MC. Guía Clínica de la AEEM. Producido y editado por Doctoractive S.L. 2006:1

CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado julio 2022]. Disponible: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114978002/FT_114978002.html

CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [en línea]. [Consultado en julio 2022]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia. Climaterio y menopausia. Guías de práctica clínica, 2014: 2-32.

Córdoba Quirós M. Conociendo el ojo, 2014: 1-6.

Cuevas Guajardo L. Importancia de la producción de endorfinas para evitar el estrés y el síndrome metabólico. *Revista “El Arte del Cuidado.”* 2015; (4)7: 3-5.

En D, Benedí FJ. Terapia hormonal de reemplazo. *Farmacia Espacio de Salud*, 2009; 4-6.

Ernesto Pérez Md Ginecólogo Obstetra LA, Rojas Md IC. Menopausia: panorama actual de manejo, 2011; 19(1): 56-65.

Escobar-Córdoba F, Luz Chica-Urzola H, Cuevas-Cendales F. Trastornos del sueño relacionados con el climaterio femenino y su tratamiento, 2008; 59 (2): 131-139.

Flores-Ramos M, Aguilera-Pérez R. Uso de antidepresivos para el tratamiento de los síntomas climatéricos, 2011; 62(2): 167-176.

García Schinkel C. Beneficios del resveratrol de los arándanos en la salud de la mujer, 2011:1-2.

Gimeno Creus E. Compuestos fenólicos, un análisis de sus beneficios para la salud, 2004: 2-4.

Guerrero CE, Ruggieri ME, Scerbo MP, Rencoret MM. Rol del farmacéutico comunitario en la identificación De factores de riesgo cardiovascular en la menopausia. *South Florida Journal of Development* 2021;2(4):5481–5487.

Guía Cochrane: Guía práctica de menopausia y postmenopausia [en línea]. [Consultado en julio 2022].Disponible:

<http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/uploads/GPC menopausia definitiva.pdf>

- González, JA. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la perimenopausia y postmenopausia. 2013: 50-72.
- Ikuku K TP, Akhmedkhanov A KK. Revista Panamericana de Salud Pública, 2009; 5(2): 1-5.
- Guía Fisterra. Menopausia y terapia hormonal[en línea]. [Consultado en julio 2022]. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/menopausia-terapia-hormonal/>
- Iván Ortiz Lizcano E, ejecutivo Néstor Garello presidente, Rodrigo Alfonso Arias secretario, Samuel Karchmer tesorero K, electo José de Gracia presidente, pasado Comité De Climaterio De FlasoG presidente. Climaterio y menopausia. FLASOG, 2016: 29-207.
- Kaunitz AM, Manson JE. Manejo de síntomas de la menopausia, 2015;126:859–76.
- Lilue M, Palacios S. Tratamiento no-hormonal de los síntomas vasomotores durante la menopausia: papel de la desvenlafaxina Artículo original, 2009; 77(10):475-481.
- López-Baena MT, Pérez-Roncero GR, Pérez-López FR, Mezones-Holguín E, Chedraui P. Vitamina D y el sistema inmune en la menopausia, 2020;23:123–9.
- Losa Domínguez F. Tratamiento con hidratantes vaginales. Más allá del ácido hialurónico, 2018: 31-44.
- Loza E. Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica, 2003; 26(3): 91-98.
- Lozano Hernández E, Márquez Hernández V, Moya Diéguez JM, Alarcón Rodríguez R. Cambios en la sexualidad durante la menopausia. Atención Primaria 2013(45):329–330.
- Lugones Botell M. Osteoporosis en la menopausia. Prevención y estrategias terapéuticas actuales, 2001; 27(3): 199-204.
- Luis C, Brenes Z. Consecuencias de la deficiencia de estrógenos a corto, medio y largo plazo, 2009: 1-9.
- María Q, Fonseca E, Zárate A, En C M, Ochoa R, María D, et al. Efecto de la estrogenoterapia de reemplazo sobre la senescencia endocrina, 2001; 26(1): 3-10.
- Masís Borge A, Vega Solano M, Pablo Sánchez. El resveratrol y sus posibles usos como nueva terapia farmacológica, 2013; (608): 679-684.
- Medicina Integral. Terapia hormonal sustitutiva en la posmenopausia, 2002; 40(5): 218-222.
- Mercedes Ruiz DF, Campodónico IG, Contreras PC, Herrera R, Arteaga EH, Soto ER, et al. WHI: Riesgos de cáncer mamario y problemas cardiovasculares con terapia de reemplazo hormonal combinada continua, 2002; 67(4): 263-274.
- Mouritsen A, Aksglaede L, Sørensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM, et al. Hypothesis: Exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. International Journal of Andrology, 2010; (33): 346-359.
- Manual MSD, versión para profesionales [en línea]. [Consultado julio 2022]. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/ginecolog%C3%ADa-y-obstetricia/menopausia/menopausia>

- Nieto Pascual L, Iglesias Bravo EM, Cuerva González MJ. Manual básico de Menopausia, 2010: 9-1071
- Nölting M, Ñañez M. Consenso en ginecología “Estado actual del tratamiento en climaterio”, 2008: 2-21.
- Palacios Gil-Antuñano S. Terapia Hormonal Sustitutiva, 2002; 11(5): 167.
- Palacios S, Hidalgo MJC, González SP, Manubens M, Sánchez-Borrego R. Síndrome genitourinario de la menopausia: recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2019;(62):141–148.
- Parra M, Lagos N, Levancini M, Villarroel M, Pizarro E, Velasco S, et al. Guía Clínica Menopausia y Terapia Hormonal de la Menopausia, 2018; 83(5): 527-550.
- Peso EA, Páez MDCA, Alonso MÁG, Izard TO. Eficacia de Cimicifuga racemosa para el tratamiento de la clínica vasomotora y psíquica en pacientes menopáusicas, 2008;51(1):20–27.
- Pilnik S, Gelin M, de Nardo B. Simposio manejo terapéutico en el climaterio y menopausia, evidencias actuales, 2018; 64(1): 69-76.
- Pimentel C L, Puig G L. Alteraciones dermatológicas en la menopausia, 2003; 17(9): 84-90.
- PUBMED [en línea]. [Consultado en julio 2022]. Disponible en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25841598/>
- Rey C, Campostrini B, Caro R, Moggia MS, Belardo MA, Shayo S. Rol actual de la THM y estrategias de prevención en la medicina del climaterio, 2018: 2-28.
- Santamaría Orleans A, de La Iglesia Arnaez R, Blanco-Soler Palacios-Pelletier C, Tena González JA. Estudio PROBIT sobre la utilización de probióticos orales en las infecciones vaginales. Nutricion Clinica y Dietetica Hospitalaria, 2017;37:60–68.
- Sayegh FC, Saraví FD, Cabrera R. Termorregulación y sofocos menopáusicos, 2005: 1-9
- Scopus [en línea]. [Consultado en julio 2022]. Disponible en: <https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic>
- Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria Grupo de Trabajo de Enfermedades Reumatológicas. Osteoporosis: manejo, prevención, diagnóstico y tratamiento [en línea]. [Consultado julio 2022]. Disponible en: https://www.semfyec.es/wp-content/uploads/2016/03/Libro_Osteoporosis14_Def.pdf
- Sonia Kunstmann DF, Daniela Gainza DK. Enfermedad cardiovascular en la mujer: fisiopatología, presentación clínica, factores de riesgo, terapia hormonal y pruebas diagnósticas, 2015; 26(2): 127-132.
- Stump AL, Kelley KW, Wensel TM. Bazedoxifene: A third-generation selective estrogen receptor modulator for treatment of postmenopausal osteoporosis. Annals of Pharmacotherapy 2007;41:833–839.
- Suárez Sáenz S. Soja y menopausia; nuevas aportaciones, 2003; 17(7): 1-5.

Abordaje de la menopausia desde la farmacia comunitaria

Thangavel P, Puga-Olguín A, Rodríguez-Landa JF, Zepeda RC. Genistein as potential therapeutic candidate for menopausal symptoms and other related diseases, 2019;24. 3892.

Torres Jiménez AP, María J, Rincón T. Climaterio y menopausia, 2018; 61(2): 1-8.

Velasco Murillo V. Terapia Hormonal de Reemplazo: consideraciones sobre los hallazgos, 2002; 41(4): 321-327.

Viana Tejedor AT. Terapia hormonal sustitutiva. Estado actual de la cuestión. Medicina de Familia 2004;(30):557–567.

Vilaplana Batalla M. Menopausia: claves para afrontarla, 2016; 30(4): 1-4.

Zárate A, Hernández M, Saucedo R. Lugar de la tibolona en la terapia hormonal de reemplazo, 2004; 2(3): 208-601.