

***COMPLICACIONES PATOLÓGICAS
DE LA
MENOPAUSIA***

Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Madrid, Octubre de 1995

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)
Instituto de Salud “Carlos III”
Ministerio de Sanidad y Consumo**

**c/ Sinesio Delgado nº 6 - Pabellón 3
28029 - MADRID (SPAIN)**

Tfno.: 91 - 323-03-57
323-43-59
Fax.: 91 - 323-19-43

Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Agradecimiento:

A Virginia García Mantilla por su colaboración en la edición de este documento.

Para citar este informe:

Ministerio de Sanidad y Consumo - Instituto de Salud Carlos III
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS).
Complicaciones Patológicas de la Menopausia.
Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Octubre de 1995.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia y no se vulnere su integridad.

COMPLICACIONES PATOLÓGICAS DE LA MENOPAUSIA

Participantes:

Dr. Enrique Asín Cardiel.
Especialista en Cardiología.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Dra. Carmen Cuadrado Mangas.
Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Hospital "La Paz". Madrid.

Dr. Pedro de la Fuente Pérez
Especialista en Obstetricia y Ginecología.
Hospital "12 de octubre". Madrid.

Dr. Jerónimo Saiz Ruiz.
Especialista en Psiquiatría.
Hospital "Ramón y Cajal". Madrid.

Dr. José María Sancho Rof.
Especialista en Endocrinología.
Hospital "Ramón y Cajal". Madrid

Dr. José Conde Olasagasti.
Director de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Madrid.

Dr. Antonio Sáenz Calvo.
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
Madrid.

COMPLICACIONES PATOLÓGICAS DE LA MENOPAUSIA

Abreviaturas más utilizadas:

AETS	Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria
CE	Cáncer de endometrio
CI	Cardiopatía isquémica
CM	Cáncer de mama
DO	Densitometría ósea
E	Estrógenos
FCF	Fractura de cuello del fémur
HDL-col	Lipoproteína de alta densidad
HTA	Hipertensión arterial
LDL-col	Lipoproteína de baja densidad
RR	Riesgo relativo.
P	Progestágenos
THS	Terapia hormonal sustitutiva
THS/E	Terapia hormonal sustitutiva con sólo estrógenos
THS/E+P	Terapia hormonal sustitutiva con estrógenos más progestágenos (THS combinada).

SUMARIO

- 1. Presentación**
- 2. Introducción, Definiciones y Cuestiones Planteadas.**
- 3. Descripción de los Fenómenos Clínico-Biológicos Asociados a, o Coincidentes con la Menopausia**
- 4. Técnicas y Procedimientos Diagnósticos Utilizados Para la Caracterización del Estado Biológico de la Menopausia: Uso Apropiado.**
- 5. Intervenciones Preventivo-Terapéuticas: Beneficios y Riesgos.**
 - Medidas Generales
 - Terapia Hormonal Sustitutiva
 - Otros Tratamientos
- 6. Selección de Grupos Potencialmente Beneficiarios de Intervenciones Terapéuticas.**
- 7. Conclusiones**
- 8. Bibliografía**
- 9. Abstract**

1.- PRESENTACIÓN

El presente informe ha sido elaborado por la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria (AETS) a requerimiento del Ministerio de Sanidad y Consumo.

El objetivo del mismo es formular, de acuerdo con la evidencia científica disponible y del juicio del panel de expertos convocados, los criterios generales que configuran conceptualmente el término "complicaciones patológicas de la menopausia" en orden a establecer recomendaciones prácticas que orienten su manejo diagnóstico y terapéutico.

La necesidad y oportunidad de una delimitación precisa del concepto "complicaciones patológicas de la menopausia" deriva de la reciente promulgación del Real Decreto (R.D.) de Ordenación de Prestaciones Sanitarias del Sistema Nacional de Salud, que garantiza, y establece como derecho la cobertura asistencial de dicha contingencia (R.D. 63/1995, publicado en el B.O.E. del 10 de Febrero de 1995, anexo I, página 4541: 2. Atención primaria. 1.º Atención a la mujer. e) El tratamiento de las complicaciones patológicas de la menopausia, conforme a los programas de los servicios de salud.).

El método utilizado para la elaboración del informe ha sido el de juicio de expertos basado en la valoración de la evidencia científica disponible..

En una primera fase se elaboró, de acuerdo con los expertos el guión del informe al tiempo que se realizaba una recopilación de la bibliografía más relevante utilizando tanto las bases de datos bibliográficos habituales, como los fondos de documentación "gris" accesibles para la AETS.

En una segunda fase se ha redactado un primer borrador, construido a partir de las aportaciones escritas de cada miembro del panel. Dicho borrador ha sido distribuido entre los miembros del panel proponiendo estos un primer nivel de modificaciones. Un segundo borrador que incorporó las modificaciones propuestas fue de nuevo circulado y sometido a discusión general en reunión con los expertos dando lugar a la redacción definitiva del informe

2.- INTRODUCCIÓN, DEFINICIONES Y CUESTIONES PLANTEADAS

La **menopausia** es el episodio final del sangrado menstrual, confirmado por un período de, al menos, 6 meses de amenorrea. El **climaterio** es el período de transición de la madurez sexual a la senectud, siendo un término equivalente al de **perimenopausia**.

En **España** la menopausia se presenta alrededor de los 48±3 años. Cada año, **240.000 mujeres** llegan a esa edad, con una esperanza de vida de más de 30 años, y se incorporan al grupo de 7 millones de españolas postmenopáusicas, es decir, una de cada tres mujeres.

Se habla de menopausia "**normal**" cuando no existen síntomas, o son leves. Si la sintomatología existe y es moderada o grave, obligando a visitar al médico, puede tratarse de una menopausia "**patológica**". Los síntomas más específicos son los vasomotores y los genitourinarios, que pueden durar meses o años.

Se denomina **menopausia precoz** (espontánea, quirúrgica o postratamiento quimioterápico o radioterápico) a la que sobreviene antes de los 40 años y debe considerarse, siempre, patológica. Las mujeres que antes de los 40 años sufren histerectomía, aunque se les mantengan los ovarios para continuar produciendo hormonas, suelen presentar un adelanto de aproximadamente 4 años en la llegada de la menopausia.

Basándose en la existencia de un déficit hormonal en la menopausia, se ha preconizado una **terapia hormonal sustitutiva (THS)**, con el fin de combatir la sintomatología específica del climaterio y el incremento del riesgo a padecer dos patologías coincidentes con la menopausia aunque no específicas de ella como son la **cardiopatía isquémica y la osteoporosis**.

Sin embargo, el uso de THS (con las pautas vigentes de la actualidad) no asegura la desaparición del riesgo de padecer fracturas o cardiopatía isquémica y, sin embargo, conlleva un aumento de riesgo a padecer **cáncer de endometrio y cáncer de mama** (entre otras complicaciones), por lo que su indicación debe ser cuidadosamente analizada y evaluada.

Por la influencia de factores genéticos y geográficos, las mujeres españolas postmenopáusicas, tienen unas tasas de mortalidad coronaria y de fractura de cuello de fémur menores que las correspondientes a las nórdicas y anglosajonas. Este hecho obliga a aquilatar, aún mas si cabe, la posible utilidad de determinados abordajes preventivos y terapéuticos que se fundamentan, en su mayor parte, en estudios realizados en el extranjero.

Por otra parte, los argumentos a favor y en contra de la THS dependen de diferentes interpretaciones de los datos existentes en la literatura y, también, del manejo de conceptos tales como el de enfermedad y calidad de vida.

Así, ¿el climaterio es un proceso patológico tratable con hormonas, o bien forma parte del proceso general de envejecimiento?. ¿Hasta qué punto influye el tratamiento en la calidad de vida de una mujer, si ésta se ve obligada a acudir periódicamente a su médico, presentar la menstruación hasta edad avanzada, tomar habitualmente medicación y ser sometida a vigilancia para detectar precozmente un posible crecimiento tumoral?.

¿Justifica esa medicalización de la vida de la mujer menopáusica los relativos beneficios a corto y largo plazo, frente al riesgo adicional que supone el empleo de THS?.

Las múltiples repercusiones asociadas a la medicalización de la menopausia, deben hacer considerar los riesgos y beneficios de conceptualizar la menopausia como un proceso patológico y el impacto que ello conlleva, sobre todo si del abordaje practicado debe derivarse la adopción de un tratamiento prolongado:

- Repercusiones para las **mujeres menopáusicas**, que deben valorar los posibles riesgos y beneficios del THS, frente al impacto positivo y negativo en su calidad de vida.
- Repercusiones **médicas, organizativas y económicas** para profesionales y sistemas proveedores de cuidados sanitarios.

Para adoptar una actitud adecuada a la propia realidad, basándonos en las evidencias existentes hasta este momento, se debería poder contestar a dos preguntas:

- ¿Cuales son los inconvenientes y riesgos a corto y largo plazo atribuibles a la menopausia tratada y no tratada, para la salud de las mujeres?.
- Según el grado de la evidencia científica actual, ¿Cuales serían los grupos de mujeres claramente beneficiarias de tratamiento, para disminuir los efectos o los riesgos secundarios al déficit hormonal?.

3.- DESCRIPCIÓN DE LOS FENÓMENOS CLINICO-BIOLÓGICOS ASOCIADOS A O COINCIDENTES CON LA MENOPAUSIA

Los fenómenos que han sido directamente referidos o relacionados con la menopausia son:

- Cambios hormonales
- Sangrado uterino
- Síntomas vasomotores
- Atrofia urogenital

Otros problemas coincidentes con la menopausia son:

- Alteraciones psiquiátricas
- Osteoporosis
- Alteraciones cardiovasculares

3.1.- FENÓMENOS CLÍNICOS BIOLÓGICOS DIRECTAMENTE RELACIONADOS CON MENOPAUSIA.

CAMBIOS HORMONALES

Desde un punto de vista endocrino la menopausia puede definirse cómo la pérdida de respuesta ovárica a la estimulación de las **gonadotropinas**. La **FSH** que ha ido aumentando progresivamente a lo largo de la perimenopausia experimenta en este período su máximo nivel. Aunque la **LH** también se eleva a tasas superiores, sin embargo fluctúa dependiendo de los estrógenos circulantes.

Las tasas circulantes de **estradiol** disminuyen y junto con la **estrona** son sintetizadas, en su mayor parte, en el tejido adiposo a partir de los andrógenos. La **progesterona** es casi inexistente, y proviene de las suprarrenales, así como la **androstendiona**. La **testosterona** proviene de suprarrenales y ovario y, también, por conversión de la androstendiona en el tejido adiposo y musculo.

En definitiva, a partir de esta época existe una reducción manifiesta de la secreción - y por tanto de sus niveles plasmáticos-, de estrógenos y progesterona.

SANGRADO UTERINO

El sangrado uterino es más típico de la época premenopáusica. Los ciclos tienden a acortarse con la edad, pero el patrón menstrual suele permanecer intacto hasta los 45 años. La amenorrea y oligomenorrea son más frecuentes que las metrorragias, con las que suelen alternarse.

SÍNTOMAS VASOMOTORES

El síntoma cardinal del climaterio son los **sofocos**. Pueden comenzar por sudoración nocturna, y ocurren en el 40% de las mujeres a partir de los 39 años, incluso en aquellas con ciclos regulares.

El número de sofocos es variable y de una importancia capital, ya que algunas de las patologías que pueden encontrarse o asociarse a la menopausia pueden estar en relación con el número de sofocos y episodios de sudoración diarios (caso de la pérdida de masa ósea) (Oldenhave A, 1994).

ATROFIA UROGENITAL

Si la concentración de estrógenos es insuficiente, los tejidos de la vagina, uretra y vejiga se comienzan a atrofiar. Una queja habitual es la presencia de dispareunia, que puede interferir seriamente en la vida sexual de la pareja. Son comunes la disuria, polaquiuria, incontinencia e infección urinaria.

3.2 FENÓMENOS COINCIDENTES CON LA MENOPAUSIA

ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS

La psiquiatría actual no reconoce patología causada por la menopausia. Sí que es conocida la aparición en la perimenopausia de alteraciones del ánimo, irritabilidad, insomnio, ansiedad, disminución de la libido, cefaleas y otras somatizaciones, y síntomas depresivos.

Estos trastornos son de menor entidad y se asocian con personalidades inestables o neuróticas, enfermas con patología mental o psicósomática previa, mal ajuste e insatisfacción, falta de apoyo social, nivel cultural o económico bajos y concepciones erróneas sobre la menopausia (pérdida de la feminidad, deterioro físico).

La sobrecarga psicológica en las pacientes es a menudo la que desencadena la demanda asistencial y esto hace que se sobrestime la importancia de estos factores en determinados dispositivos de atención (Ballinger CB, 1990).

ALTERACIONES ÓSEAS: OSTEOPOROSIS

Desde aproximadamente los 40 años de edad comienza, en ambos sexos, un proceso de pérdida continuada de hueso. A partir de la aparición de la menopausia, y para muchos autores desde varios años antes, esta pérdida de hueso se acelera durante 5-7 años. De tal modo que alcanzados los 80 años de edad las mujeres habrán perdido hasta un 33% de su máxima masa ósea conseguida, frente al 25% en el caso de los hombres (Ott SM, 1992).

No sólo la pérdida porcentual es más importante en las mujeres, sino que además, en su caso, el pico máximo de masa ósea conseguida durante su juventud es menor que en los hombres, por lo que las diferencias entre sexos son todavía más acentuadas.

Aunque los últimos estudios realizados demuestran que las pérdidas no son tan grandes como se pensaba en un principio, hay un subgrupo de "**perdedoras rápidas**" de hueso que pueden detectarse como grupo (en ocasiones individualmente) con arreglo a determinados parámetros bioquímicos (Delmas PD, 1993).

Los factores de riesgo de presentar osteoporosis más severa son, la talla baja, delgadez, cafeína, tabaco, alcohol, menopausia precoz, nuliparidad, sedentarismo, antecedentes familiares de fracturas y un número de sofocos y sudoración superiores a cinco diarios (Oldenhave A, 1994).

La disminución de la masa ósea, condiciona una situación de mayor fragilidad ósea que aboca a un mayor riesgo de producción de fracturas, que asientan preferentemente en la columna vertebral, antebrazo, costillas y cadera (cuello del fémur), (Naessén T, 1995).

Hay que hacer mención expresa de las fracturas del cuello del fémur por su mayor trascendencia sanitaria, debido a que son las que más elevada morbilidad y mortalidad producen, así como por las secuelas que originan. Por otra parte, conviene recordar, para lograr un perfecto diagnóstico y manejo de los pacientes que acudan a consulta, que la osteoporosis no acompañada de fracturas u osteomalacia no produce dolor.

Se ha postulado que el mejor predictor de riesgo de fracturas es la medición de la masa ósea con la ayuda de un densitometro óseo. Con arreglo a este tipo de medición, se considera que una mujer tiene **masa ósea baja** (criterios de la OMS), cuando sus valores están comprendidos entre 1 y 2.5 desviaciones estándar (DS) por debajo de los valores medios normales, considerándose **osteoporosis** por debajo de estos niveles.

Esta definición cuantitativa de osteoporosis, no es un asunto trivial, pues podría llegar a tener una gran repercusión en el volumen de candidatas a tratamiento. Por ejemplo, con la definición anterior el 3% de las mujeres con 50 años y hasta el 60% de las de 80 años, serán identificadas como osteoporóticas.

No obstante, se trata de definiciones convencionales, existiendo hoy en día una creciente tendencia a definir la osteoporosis como un "continuum" de pérdida de densidad ósea, sin que sea aconsejable establecer un dintel a partir del cual alguien sea considerado paciente osteoporótico, dada la existencia de solapamientos e incongruencias entre valores de masa ósea y producción de fracturas. (Danish Medical Research Council, 1995).

Por otra parte, no se debe olvidar que otros factores influyen también en la presentación de fracturas: disminución de la agudeza visual, ingesta de medicamentos, enfermedades crónicas, deterioros sensitivo-motores y características físicas de las viviendas. De hecho, en los segmentos de edad en que la fractura de cadera tiene una alta prevalencia (mayores de 75 años), los factores relacionados con la producción de caídas, contribuyen a la misma tanto o más que la propia osteoporosis. (Cummings SR, 1995).

ALTERACIONES CARDIOVASCULARES

La incidencia de enfermedad cardiovascular derivada de la arteriosclerosis aumenta considerablemente con la menopausia, de forma que en la mujer con una función ovárica normal, la morbilidad y mortalidad por esta causa es de 1/6 frente a la del varón, mientras que desde la menopausia, el riesgo va aproximándose al del hombre, casi igualándose después de los 65 años de edad. Asimismo, la menopausia parece relacionarse con un incremento notable en la incidencia de cardiopatía isquémica (CI), de tal modo que las mujeres en menopausia precoz presentan un RR de padecer CI 2.2. (IC 95% 1.2-4.2) veces superior al de mujeres de la misma edad sin menopausia (Rich-Edwards J, 1995).

Sin embargo, el incremento de RR asociado a menopausia no se ha constatado en lo que a accidentes cerebrovasculares se refiere (Stampfer MJ 1991).

Los mecanismos a los que se ha atribuido el aumento de incidencia de éstas complicaciones en la mujer tras la menopausia son: el aumento del LDL-colesterol (LDL-col) y disminución del HDL-colesterol (HDL-col), una mayor concentración de lipoproteína -A y mayor frecuencia de hipertensión arterial. Igualmente, se ha postulado que un descenso del nivel de estrógenos disminuiría el efecto estimulante de los mismos sobre un factor de relajación endotelial, como es el óxido nítrico (Moncada S, 1991).

Muchos de los factores de riesgo de la enfermedad coronaria en los hombres son también importantes entre las mujeres, aunque la mayoría de los datos procede de estudios realizados en hombres y sólo incluyen una pequeña muestra de mujeres, por lo que a menudo no es posible extrapolar los resultados de estos estudios al resto de la población femenina. Además, la magnitud de los efectos encontrados puede ser diferente en cada sexo y adicionalmente existen factores que son exclusivos de las mujeres.

Se puede concluir este apartado señalando que:

Los **trastornos específicos de la menopausia** son los de la perimenopausia y climaterio: sangrados uterinos disfuncionales, síntomas vasomotores (sofocos, sudoración) y algunos de los síntomas genitourinarios (dispareunia, disuria e incontinencia).

Pueden observarse otros trastornos que, sin embargo, son **coincidentes con la menopausia** puesto que son mucho menos específicos y sujetos a influencias multifactoriales (osteoporosis y cardiopatía isquémica). La menopausia sólo añade un factor más de riesgo, que no debería condicionar un abordaje específico para mujeres menopáusicas sino el habitual en dichas patologías.

4.- TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS UTILIZADOS PARA LA CARACTERIZACIÓN DEL ESTADO BIOLÓGICO DE LA MENOPAUSIA: USO APROPIADO.

4.1.- DIAGNÓSTICO DE MENOPAUSIA

Desde un punto de vista ginecológico el diagnóstico puede establecerse con la realización de una **historia clínica y exploración física**, ante la presencia de sofocos, sudoración, insomnio, sequedad vaginal y amenorrea de 6 meses de evolución.

Si se refieren síntomas aislados e irregularidades en la menstruación, pero no está establecido el cuadro como tal, la determinación del nivel plasmático de estradiol (bajo) y de la FSH (alto) ayudarán a hacer el diagnóstico.

Los exámenes complementarios a realizar serían:

- **Citología vaginal y de cervix.**
- **Ecografía vaginal** para valorar el endometrio
- **Mamografía** como cribado de cáncer de mama y las determinaciones de **estradiol y FSH.**

4.2.- OSTEOPOROSIS Y DENSITOMETRÍA ÓSEA (DO)

El resultado final en la evolución de la osteoporosis puede ser la fractura ósea, y por ello existe un creciente interés en la utilización de técnicas de densitometría ósea (DO) para poder identificar a los individuos con alto riesgo de sufrir fracturas en edades tardías, con el objetivo de prevenirlas.

Entre los diferentes métodos existentes para medir la densidad ósea, el más extendido es la absorciometría radiológica de doble energía (DXA), que está reemplazando a la absorciometría de doble fotón (DPA-GD153).

A la hora de establecer la contribución relativa de esta técnica al manejo de pacientes con riesgo de padecer fracturas es preciso tener en cuenta tres limitaciones importantes:

- En primer lugar la DO puede medir la masa ósea pero no la fortaleza del hueso, parámetro que guardaría mejor correlación con la probabilidad de tener una fractura. Hasta ahora no hay un método incruento que mida esta fortaleza.
- En segundo lugar, y aunque los datos publicados sobre los diferentes métodos de DO son cada vez mas alentadores, su validez interna sigue siendo baja al tener aun poca precisión y exactitud, lo que quiere decir, que no siempre proporciona resultados similares al medir repetidamente, ni esos resultados son siempre consistentes con el verdadero estado clínico del paciente.
- Por ultimo, el hecho conocido y señalado mas arriba, de la influencia de otro tipo de factores (hereditarios, deterioros sensitivo-motores, entorno físico, etc.) en la génesis de fracturas limita adicionalmente el valor predictivo de la DO para previsión de futuras fracturas.

De hecho, en una reciente revisión sistemática de DO, osteoporosis y fracturas realizada por un grupo de Agencias de Evaluación de Tecnologías integradas en la INHATA (International Network of Health Assessment Technologies Agencies), se concluye que el valor predictivo positivo de esta técnica para futuras fracturas de fémur fue sólo de un 38% en una población de mujeres en las que existía un RR de fractura de 2.6 (INHATA 1995). Es decir que, incluso en una población de riesgo, de cada 3 mujeres a las que se les predijo con densitometría ósea que padecerían fracturas de cadera en el futuro, tan sólo 1 efectivamente las sufrió.

Semejantes hallazgos no deben sorprender, ya que es sabido que la osteoporosis es sólo uno de los factores de riesgo de padecer fracturas de cadera, existiendo como ya se ha mencionado, otros de tanto o mas importante relieve.

Por todo lo dicho, no parecen existir razones que apoyen el uso generalizado de DO como técnica de cribado, debiendo constituir un método auxiliar de diagnóstico y control de pacientes sometidas a observación o tratamiento de acuerdo con indicaciones y supervisiones realizadas por expertos en el manejo clínico de problemas metabólicos óseos.

5.- INTERVENCIONES PREVENTIVO-TERAPÉUTICAS: BENEFICIOS Y RIESGOS.

- Medidas generales
- Terapia hormonal sustitutiva
- Otros tratamientos

5.1.- MEDIDAS GENERALES

Hay que resaltar que las siguientes medidas generales suponen, en general, un elevado beneficio en términos de calidad de vida y longevidad, mientras que no ofrecen apenas riesgos, lo que las diferencia de las alternativas terapéuticas.

En este sentido, se deben apoyar y difundir las medidas encaminadas a estimular los hábitos saludables de vida, como son la abstención de fumar, la moderación en el consumo de alcohol, una alimentación equilibrada y rica en calcio, magnesio y otros oligoelementos, ejercicio físico diario, pasear por lugares soleados y vida de relación social.

Sería beneficioso seguir las revisiones ginecológicas periódicas, que estén establecidas en los diferentes programas existentes, en orden a la detección precoz del cáncer de cervix, endometrio y mama.

Se deben promover medidas de información y educación sanitaria destinadas a conseguir un mejor conocimiento de las repercusiones fisiológicas y psicológicas de la menopausia que desmitifiquen la equiparación de éste período con el final de la vida sexual activa, el rol femenino y la aparición del deterioro físico.

Adicionalmente, el estímulo a llevar a cabo dichos hábitos saludables - independientemente de la edad y el sexo- ha demostrado ser eficaz en la prevención de osteoporosis (en particular la dieta rica en calcio y el ejercicio físico) y de la enfermedad cardiovascular (en especial el abandono del hábito tabáquico, controlar el peso y el consumo de grasas).

5.2.- TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

5.2.1.- TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS) A CORTO PLAZO

La **THS a corto plazo** -entre 3 meses y 5 años-, con sus variadas formas de administración incluidos los geles hormonales por vía vaginal, ha demostrado ser eficaz en el control y mejoría de las molestias más específicas del climaterio (síntomas vasomotores y atrofia urogenital). Sin embargo, en ausencia de síntomas vasomotores la THS no tiene beneficios en las alteraciones psiquiátricas (Ballinger CB, 1990).

5.2..2.- TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS) A LARGO PLAZO

Con carácter general, y antes de describir la influencia de esta intervención preventiva en áreas concretas, es necesario subrayar un hecho fundamental relativo al grado de evidencia científica en el que se apoyan los datos hoy disponibles.

Tal hecho es la inexistencia de ensayos clínicos randomizados a largo plazo y gran escala que evalúen beneficios y riesgos de la THS con estrógenos solos (THS/E) o con estrógenos mas progestágenos (THS/E+P) en la prevención de osteoporosis o de cardiopatía isquémica.

Ello quiere decir que la información actual procede de estudios observacionales y no de ensayos terapéuticos diseñados específicamente para obtener conclusiones relativas sobre beneficios y riesgos de THS, pudiendo atribuirse beneficios (o riesgos) a sesgos no corregidos entre usuarias y no usuarias de este tratamiento.

THS, osteoporosis y fracturas

Existe evidencia suficiente para poder afirmar que la administración de estrógenos a mujeres menopáusicas es capaz de reducir el ritmo de pérdida de masa ósea medida por densitometría ósea, en una cuantía que oscila entre un 33 y 50% de ritmo de pérdida espontánea (Ott SM, 1992).

No obstante está también probado que tal efecto protector concluye con la interrupción del tratamiento, punto en el que la pérdida de masa ósea recupera inmediatamente el ritmo previo (OTA, 1995).

Por lo que se refiere a la relación entre THS y fracturas, que es en definitiva lo que clínicamente importa, la información extraída de estudios observacionales de suficiente entidad realizados en Suecia (Naessén T, 1990) y EE.UU. (Cauley J, 1995) permite afirmar que el efecto protector de THS sobre la aparición de fracturas no vertebrales , cuando existe, se asocia a la toma actual de estrógenos. El uso previo de estrógenos y posterior suspensión no parece proteger del riesgo de fracturas en el futuro, lo que es bastante consistente con la afirmación hecha más arriba relativa a la influencia del uso de estrógenos en el ritmo del proceso de pérdida masa ósea.

Cuestión importante que merece ser subrayada es que el efecto protector sobre el riesgo de fracturas es mayor cuando tal intervención se inicia en los cinco años inmediatamente posteriores a la menopausia y dura 10 ó más años.

En todo caso, según Cauley el riesgo relativo de padecer fracturas no vertebrales en las usuarias de THS (siendo 1.0 en las no usuarias) es de 0.7 (IC95% 0.6-0.8) aumentando para el caso de las fracturas de cadera a 0.8 (0.5-1.3), (valor estadísticamente no significativo con ese estudio).

De nuevo emerge aquí el concepto de osteoporosis como factor de riesgo de fracturas, no siendo el único, sino que existen otros factores con tanta o mayor relevancia (deterioro psicofísico, defectos de la visión, ingesta de medicamentos, obstáculos físicos en el domicilio, caídas, ...), que obligan a valorar en su justo término el posible beneficio y riesgo que sobre las fracturas de cadera, tendrá la intervención continuada con THS en la osteoporosis.

THS y cardiopatía isquémica

Tal como ya se ha señalado, el grueso de los datos disponibles relativos a efectos de los estrógenos en menopausia, proceden de estudios observacionales fundamentalmente de seguimiento de cohortes.

La OTA (OTA, 1995), ha llevado a cabo una revisión sistemática de estos estudios llegando a las siguientes conclusiones: con la excepción del estudio de Framingham que arroja datos equívocos, la administración de estrógenos tiene un aparente efecto benéfico sobre la incidencia de episodios clínicos de cardiopatía isquémica. Esta Organización estima la reducción del riesgo cardiovascular en un 50% (en usuarias frente a no usuarias), valor al que se llega después de ponderar las hipótesis más optimistas y pesimistas que arrojan diferentes valores de RR: (Barret-Connor, 1991; Bush, 1990; Mack 1990).

No obstante no es posible soslayar el efecto de sesgo introducido por las características de los grupos de usuarias de estrógenos en los que se ha comprobado, como era de imaginar, una actitud muy activa hacia el cuidado de su salud, lo que incluye la práctica de hábitos de vida saludable, que podrían por si mismos tener el efecto protector que se atribuye a los estrógenos.

Aunque los resultados de un ensayo randomizado reciente (Writing Group for the PE/PI Trial, 1995) muestra un efecto benéfico de THS sobre determinados factores de riesgo cardiovascular (HDL, LDL, y factores de coagulación) no se ha realizado aun un ensayo clínico de suficiente alcance para verificar la hipótesis del supuesto efecto benéfico de THS sobre las manifestaciones clínicas de la cardiopatía isquémica.

En todo caso el efecto protector de THS sobre coronarias es aparente mientras dura la administración de la medicación, no existiendo evidencia suficiente para admitir que se prolongue después de la interrupción de su uso.

Es preciso señalar que la mayor parte de las observaciones se refieren al uso de preparados con estrógenos solos. La asociación de progestágenos recomendada para minimizar el riesgo de cáncer de endometrio atenúa a su vez el efecto benéfico cardiovascular que podría desaparecer o reducirse considerablemente (riesgo relativo de 0.8 (0.7-0.9) frente al de 0.5 (0.3-0.8) con estrógenos solos) (OTA, 1995).

Por último, un área que ha suscitado un interés reciente, es el posible papel de la THS en prevención secundaria de riesgo cardiovascular, al comprobarse en un estudio (Sullivan J, 1990) una mejor supervivencia a 10 años en pacientes usuarias de THS con enfermedad coronaria previa demostrada angiográficamente

THS y riesgo de cáncer

La relación entre la **THS y el riesgo de cáncer de mama** ha sido una cuestión muy debatida a lo largo de los últimos años. Algunos autores han sostenido que la THS disminuía el riesgo de cáncer de mama (Gambrell RD Jr, 1984). Otros estudios de casos y controles han concluido que no existía relación (Stanford JL, 1995), mientras que los datos asociados de varios estudios, parecen mostrar un incremento del riesgo relativo para la **THS/E** y la **THS/E+P**, cuando se administran durante 5 o más años (Barrett-Connor E, 1992).

Un ensayo clínico randomizado, bien diseñado, ha mostrado que en comparación con las mujeres postmenopáusicas que no han utilizado nunca THS y cuyo RR de desarrollar cáncer de mama es de 1, las que usan estrógenos solos, presentan un RR de 1.3 (1.1-1.5), las que utilizan THS combinada (E+P) un RR de 1.4 (1.1-1.7), y las que ya no utilizan, pero han utilizado en el pasado la THS durante 5 o más años presentan un RR de 1.0 (0.8-1.4).

La aportación fundamental de éste último ensayo clínico es que al hacer una estratificación por edades, se observó que cuando se utilizaba la THS más de 5 años, el RR se incrementaba hasta 1.71 (1.01-2.09) cuando se trataba de mujeres entre 60 y 64 años, frente a 1.46 (0.9-2.3) en mujeres más jóvenes. Este incremento en el riesgo de cáncer de mama entre las mujeres mayores que toman hormonas sugiere por tanto, que la relación beneficio riesgo debe ser cuidadosamente evaluada (Colditz GA, 1995).

El RR de padecer **cáncer de endometrio** entre las usuarias de **THS/E** con útero, es de 4,3 en tratamientos a 5 años o de 8,2 (6.2-10.8) en tratamientos de 8 años o más. Este RR disminuye de forma muy notable cuando se añaden progestágenos (**THS/E+P**) en las mujeres con útero (Velde ER 1994).

Presentaciones y vías de administración.

Respecto a las diferentes presentaciones de estrógenos y progestágenos existentes en el mercado, hay que tener en cuenta varios puntos:

La utilización de terapia hormonal sustitutiva se remonta a los años 60, cuando se utilizaban estrógenos solos, mientras que 15 años después se añadieron progestágenos en un tratamiento hormonal combinado para evitar el riesgo de cáncer de endometrio, que se relaciona con la administración de THS con estrógenos solos. En sus inicios la dosificación era mayor que hoy en día, y desde finales de los 80 se han añadido otras presentaciones como los parches transdérmicos con microdosis, si bien la mayoría de los estudios se han

Llevado a cabo con estrógenos equinos conjugados por vía oral (American Medical Association 1994).

Estos últimos son los más utilizados en los estudios en los que se demuestra su beneficio cardiovascular y en el hueso, aunque también han demostrado ser eficaces otras preparaciones de estrógenos sintéticos, naturales y parches transdérmicos. No obstante, la efectividad y los efectos secundarios de la THS pueden ser influidos por la ruta de administración, administración cíclica o continua, dosis, y propiedades inherentes a cada principio activo (Lufkin EG, 1992).

La vía transdérmica tiene la ventaja de suministrar menor dosis, y no presentar el efecto de "primer paso" por el hígado, con lo que algunos creen que podría disminuir el riesgo de enfermedad tromboembólica, hipertensión arterial, y colelitiasis, aunque paralelamente también podría disminuir el beneficio en el perfil lipídico, si bien los efectos cardioprotectores de los estrógenos podrían estar mediados por otros mecanismos, como la disminución del nivel de fibrinógeno.

Las preparaciones de estrógenos por vía vaginal producen inicialmente niveles plasmáticos elevados, pero la absorción va disminuyendo con el tiempo. Estas preparaciones son útiles cuando los síntomas predominantes consisten en atrofia urogenital.

Todos estos cambios en la pautas y en la farmacocinética han constituido una dificultad en el desarrollo de ensayos clínicos con población y duración suficiente para inferir sus resultados a poblaciones más amplias, debiendo obtener información de estudios no experimentales sujetos a posibles sesgos de selección (Belchetz PE 1994).

Estimación de la utilidad clínica global de la THS.

A la vista de todo lo hasta ahora expuesto, cabe interrogarse a cerca de cual puede ser la contribución relativa de la THS a la mejora de la supervivencia y morbilidad de las mujeres en la postmenopausia.

Dada la ausencia de un ensayo clínico aleatorizado amplio, y a largo plazo, encaminado a responder a esta interrogante, algunos autores han intentado sustituir esa carencia realizando recopilación de la evidencia científica disponible.

En este sentido un metaanálisis realizado sobre 136 estudios ha permitido avanzar algunas conclusiones basadas inevitablemente en ciertas suposiciones e incertidumbres, por lo que admiten cierto grado de controversia (Grady D, 1992).

Con arreglo a este estudio, sobre cambios en la esperanza de vida, y en las posibilidades de enfermar de cardiopatía isquémica, cáncer de mama, y fractura de cuello de fémur, se postula que el máximo beneficio obtenido con THS **sería la posibilidad de ganar dos años de vida**, en mujeres con cardiopatía isquémica, debiendo considerar que en el otro extremo del espectro se situarían pacientes con riesgo de padecer un cáncer de mama cuya esperanza de vida **se reduciría en un período próximo al año**.

5.2.3.- CONTRAINDICACIONES

Hay que considerar una serie de **contraindicaciones** para la THS: endometriosis, carcinoma mamario o endometrial, hipertensión arterial grave, enfermedad tromboembólica, hepatopatía activa e insuficiencia renal avanzada. Para todos estos casos o cuando la enferma no sea partidaria de iniciar THS se dispone de otra medicación, aunque menos eficaz, para las alteraciones climatéricas.

5.2.4.- CONCLUSIONES RELATIVAS A THS

Numerosas asociaciones profesionales han publicado conclusiones relativas a la utilización de hormonas en la menopausia, si bien dado el grado de controversia existente no han logrado unanimidad de criterios (American College of Physicians 1992, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia 1994). No obstante como resultado de la evidencia disponible las conclusiones respecto de la THS serían las siguientes:

- a) La utilización de THS durante cortos intervalos de tiempo (menos de 5 años), y dirigida a la corrección de la sintomatología se presenta como una elección razonable, ya que el riesgo adicional que comporta es mínimo y controlable.
- b) La THS resulta particularmente válida para el caso de la menopausia precoz en la que se debe realizar THS hasta alcanzar los 50 años.
- c) Hay evidencias, de que la THS no prevendría la presentación de fracturas de fémur en pacientes mayores de 75 años, sospechándose que una de las alternativas para lograr dicha prevención sería mantener la THS de por vida, con lo que los inconvenientes podrían alcanzar una magnitud que desaconsejara dicha pauta.

En casos de riesgo muy importante puede valorarse el papel que en algún momento de la secuencia del tratamiento puede jugar la administración de THS.

- d) Por lo que se refiere al riesgo cardiovascular, la cuestión está aún abierta y pendiente de ensayos clínicos en curso.

El uso de THS a largo plazo, como estrategia preventiva generalizada no está suficientemente sustentado en la evidencia disponible, no siendo por tanto recomendable, y mucho menos aun si se tiene en cuenta el importante y acreditado papel positivo que tienen otras intervenciones preventivas en riesgo cardiovascular.

No obstante, la utilización de THS sólo con estrógenos (y según los últimos estudios incluso añadiendo progestágenos) a largo plazo podría plantearse como una posible alternativa en la prevención de enfermedad cardiovascular en mujeres con un abultado historial familiar de infarto de miocardio o muerte súbita en familiares jóvenes.

- e) El riesgo relativo de padecer un cáncer de endometrio aumenta con la dosis de estrógenos y el tiempo de utilización. Al añadir progestágenos dicho riesgo prácticamente

se anula. El tratamiento con THS sola o combinada a corto plazo no incrementa el riesgo de cáncer de mama. En tratamientos más largos este riesgo aumenta, y aumenta más cuanto mayor es la edad de la mujer.

f) Entre otras dificultades para disponer o llevar a cabo un ensayo clínico amplio y de larga duración en este campo, hay que tener presentes los cambios que a lo largo del tiempo han venido presentando tanto las hormonas utilizadas como sus dosis, pautas y vías de administración.

5.3.- OTROS TRATAMIENTOS

5.3.1.- DEL SÍNDROME CLIMATÉRICO

La THS, con las matizaciones ya dichas, tiene un papel importante en el tratamiento global del déficit estrogénico a corto plazo (síntomas climatéricos), pero puede estar contraindicado o ser rechazado por la mujer.

En ese caso se pueden utilizar otras alternativas, que constituyen sólo un tratamiento sintomático del climaterio y su eficacia es menor que la de la THS.

El **naproxeno** fue considerado útil pero tras estudios controlados ha quedado reducido a placebo. La **clonidina** es efectiva en controlar los síntomas vasomotores pero produce hipotensión ortostática. El **veralipride** se utiliza para eliminar los sofocos aunque produce hiperprolactinemia. Los **progestágenos** en el manejo de los sofocos son tan eficaces como los estrógenos. Otro agente válido es la **metildopa**. Finalmente, la eficacia del **clomifeno** es muy debatida, y no hay estudios concluyentes sobre los **beta bloqueantes**.

5.3.2.- TERAPIA ESPECÍFICA PARA LA OSTEOPOROSIS

Existe un arsenal terapéutico con el fin de prevenir y tratar la osteoporosis, aunque los procedimientos y principios activos están siendo objeto de debate (Barrett-Connor E, 1991 - Bronner F, 1994). Sin embargo, el uso de bifosfonatos, calcitonina, suplementos de calcio y vitamina D parecen demostrar su utilidad.

5.3.3.- INTERVENCIONES PREVENTIVAS EN ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR.

Los factores de riesgo y estrategias preventivas en el campo cardiovascular, comunes para ambos sexos y válidas con independencia del uso de THS, son sobradamente conocidas:

- El **hábito de fumar** aumenta el riesgo de cardiopatía isquémica (CI) de 2 a 4 veces entre las mujeres fumadoras. Dejar de fumar disminuye dicho riesgo hasta llegar a ser en 3 a 5 años similar al de las no fumadoras.
- En estudios observacionales realizados en mujeres, el **colesterol** elevado ha demostrado estar asociado con el riesgo de desarrollar CI. El HDL-col alto actuaría como factor de protección. En mujeres con CI, la disminución de LDL-col y aumento de HDL-col impide la progresión de la placa de ateroma coronario.
- Tanto la **HTA** diastólica, moderada-severa, como la HTA sistólica, más común en las mayores de 65 años, se relacionan con un aumento en la cardiopatía isquémica y de ictus. La normalización de la TA tiende a disminuir estos riesgos.
- La **diabetes mellitus** es un gran factor de riesgo cardiovascular, pero aún no está definido el papel preventivo de una terapia insulínica con un control glucémico exhaustivo, siendo más útil modificar otros factores de riesgo que actúan sinérgicamente, como los ya dichos y la obesidad.
- La **obesidad** se asocia al riesgo coronario, en parte porque en estas personas existe un aumento de TA, hiperglucemia e hiperlipemia, aunque después de ajustar por estas variables persiste el riesgo.
- Las mujeres que realizan **ejercicio físico habitual** pueden llegar a disminuir (en un 65% según algunos estudios) su riesgo de CI frente a las mujeres inactivas.
- A pesar de haberse demostrado que los hombres consumidores de dosis bajas de **aspirina** presentan una disminución en la incidencia de muerte por causa cardiovascular, no existe un ensayo clínico que lo demuestre en mujeres.

6.- SELECCIÓN DE GRUPOS POTENCIALMENTE BENEFICIARIOS DE INTERVENCIONES PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS.

MUJERES CON SÍNTOMAS CLIMATÉRICOS MODERADOS O GRAVES

Se ven beneficiadas por el **THS/E+P** a corto plazo (menos de 5 años), con un ligero incremento en el riesgo relativo de cáncer de mama, que debería hacer replantear el tratamiento a las mujeres con antecedentes familiares de dicho tumor.

MUJERES CON HISTERECTOMÍA

Estas mujeres se pueden beneficiar del **THS/E**. Al no experimentar sangrados o efectos secundarios de los progestágenos, la adherencia al tratamiento puede ser mejor.

MUJERES CON MENOPAUSIA PRECOZ

Las mujeres que tengan menopausia precoz deberían ser firmemente aconsejadas de hacer **THS** hasta la edad de 50 años.

MUJERES CON CARDIOPATÍA ISQUÉMICA (CI).

En el momento actual no está justificada la administración de **THS** a largo plazo en la prevención de la CI, salvo en casos muy seleccionados como en las mujeres con un elevado riesgo debido a antecedentes familiares de infarto de miocardio o muerte súbita en familiares jóvenes.

MUJERES CON OSTEOPOROSIS

Si se desea obtener efectividad en reducir la pérdida de masa ósea, el tratamiento de la osteoporosis debe realizarse a largo plazo (siempre mayor de 7 años). En este sentido deben valorarse los riesgos y beneficios de utilizar **THS** frente a otros tipos de tratamiento, así como la consideración del uso de la **THS** como un elemento secuencial en una cadena terapéutica programada. La paciente debe participar en la elección de tratamiento y en el compromiso de seguirlo.

En todo caso debe quedar claro que no todas las pacientes necesitan tratamiento y/o profilaxis. Sólo en el caso de una baja masa ósea debe ser planteado.

MUJERES CON RIESGO DE CÁNCER DE ENDOMETRIO

El riesgo relativo de padecer un cáncer de endometrio aumenta con la dosis de estrógenos y el tiempo de utilización. Con estrógenos conjugados (0,625 mg), y una duración de 5 años el RR sería de 4.2. Al añadir progestágenos dicho riesgo prácticamente se anula.

MUJERES CON RIESGO DE DESARROLLAR UN CÁNCER DE MAMA

En las mujeres con riesgo de presentar un cáncer de mama, debido a sus antecedentes familiares de cáncer de mama o bien a presentar lesiones mamarias premalignas (pero no en el caso de displasia benigna de mama), dicho riesgo se incrementa cuando utilizan a largo plazo la **THS/E+P**.

Si se tienen sofocos u otras alteraciones climatéricas, el **THS/E+P** a corto plazo (menos de 5 años), incrementa mínimamente el riesgo de cáncer de mama. Si bien, en tratamientos más largos este riesgo aumenta (RR=1.4, 1.1-1.7), y aumenta más cuanto mayor es la edad de la mujer (RR=1.7, 1.3-2.2).

Este riesgo puede ser mejor controlado si se cumplen con los plazos de supervisión médica existentes en los diferentes programas de detección precoz del cáncer ginecológico, y en este caso con la realización de mamografías periódicas. Podría suceder que en tratamiento con THS finalmente se desarrolle un cáncer de mama. Si la supervisión médica ha sido correcta el descubrimiento del tumor se hará en un estadio más temprano, siendo esta precocidad un factor que probablemente se asociará a una mejor supervivencia tras el tratamiento (Velde ER, 1994).

7.- CONCLUSIONES

1. La Menopausia es un estado fisiológico de la mujer determinado por el cese de la secreción ovárica de estrógenos y progestágenos, lo que da lugar a la desaparición del sangrado menstrual junto a la aparición de un conjunto de modificaciones fisiológicas que afectan fundamentalmente al aparato urogenital, sistema cardiovascular y óseo. Afecta a todas las mujeres como parte del proceso natural de envejecimiento apareciendo a una edad que en España se sitúa en torno a los 48 ± 3 años.
- 2.- Se considera menopausia patológica a la que:
 - Aparece de manera espontánea o inducida a una edad más temprana que la considerada natural (40 años o antes), llamándose entonces menopausia precoz.
 - Apareciendo a una edad normal, se acompaña de una sintomatología general y urogenital específica de una intensidad tal que suele motivar la consulta al médico.
- 3.- Se ha postulado el uso de terapia hormonal sustitutiva (THS) con estrógenos solos (THS/E), o con una combinación de estrógenos y progestágenos (THS/E+P), como intervención terapéutica y preventiva encaminada a corregir las consecuencias derivadas de la privación hormonal, propia de la menopausia.

Tal intervención presupone como efecto positivo la corrección de las consecuencias no deseadas de la carencia hormonal (fundamentalmente estrogénica) a corto y a largo plazo, esperándose sin embargo consecuencias negativas derivadas del hecho de mantener artificialmente una situación hormonal no acorde con la edad biológica de la mujer sometida a ese tratamiento.

Se han comprobado efectos positivos a corto plazo en la corrección de la sintomatología específica de la menopausia.

En este corto plazo (menos de 5 años) no se han hallado efectos indeseados significativos.

Por lo que se refiere al medio-largo plazo los resultados de la THS son inciertos en lo que concierne al balance beneficio-riesgo.

La THS se ha mostrado eficaz para contener el proceso de aceleración de pérdida de masa ósea que se inicia en la menopausia, produciéndose sin embargo una recuperación de ritmo acelerado cuando se suspende su administración.

La THS es capaz de modificar positivamente el perfil lipídico y factores de relajación vascular que influyen en el riesgo coronario, no siendo significativa su influencia sobre la tensión arterial, aunque se recomienda su vigilancia periódica. No existen, sin embargo ensayos clínicos de duración suficiente, que demuestren un efecto clínico netamente positivo o negativo sobre la enfermedad coronaria en mujeres menopáusicas.

Es conocido que la THS incrementa el riesgo relativo de padecer carcinoma de mama (RR 1.4) y de endometrio (RR 8.0) efecto este último corregible si se utilizan preparados que combinen estrógenos y progestágenos, si bien la combinación parece en opinión de algunos autores incrementar aún más el riesgo de cáncer de mama.

No existen aún resultados de ensayos clínicos prospectivos adecuadamente diseñados que permitan afirmar con un margen de seguridad razonable que el balance beneficio-riesgo de la THS a largo plazo es positivo o negativo.

4. La THS a largo plazo implica una considerable medicalización de un proceso que hasta ahora era considerado natural y fisiológico, lo que tiene unas consecuencias para el desarrollo vital individual y colectivo de las mujeres que deben ser cuidadosamente consideradas y valoradas al estimar el balance beneficio-riesgo de esta intervención.
5. La osteoporosis y enfermedad coronaria como fenómenos clínicos coincidentes con la postmenopausia son procesos de naturaleza y etiología multifactorial, siendo la deprivación hormonal solo uno de los factores (de importancia relativa variable en cada caso) implicados en su génesis, por lo que el manejo clínico de estos problemas no debe hacerse girar en torno al de la menopausia.

Por otra parte, la fractura de cadera de la mujer mayor, como consecuencia más temida de la osteoporosis, no depende solo de esa condición sino de otros factores físicos asociados a la edad que deben ser controlados con independencia de la existencia o no de osteoporosis.

6. Como consecuencia de las conclusiones anteriores se consideran como indicaciones generalmente aceptadas para el uso de THS:
 - a) Los tratamientos a corto plazo (menos de 5 años) de pacientes con sintomatología específica importante, sin graves factores de riesgo de cáncer de mama y/o endometrio.
 - b) Los tratamientos a medio-largo plazo de todos los casos de menopausia precoz, particularmente los que presentan factores de riesgo cardiovascular u óseo asociados.
7. Sigue siendo objeto de controversia la recomendación de THS a largo plazo como estrategia preventiva en fracturas y enfermedad coronaria.

De un lado resulta claro que para que el tratamiento pueda ser efectivo debe ser necesariamente prolongado. De otro, este mismo carácter de tratamiento prolongado plantea incertidumbres importantes relativas a la eventual presencia de efectos secundarios indeseados y, entre ellos, fundamentalmente neoplasias.

Por último, no existen ensayos clínicos bien diseñados que prueben a largo plazo, de modo fehaciente, la mejor expectativa de mujeres tratadas con THS en lo que a fracturas y patología cardiovascular se refiere. Por tanto la indicación de THS a medio-largo plazo en

menopausia no precoz y dirigida a prevención de osteoporosis, fracturas, y enfermedad cardiovascular debe quedar limitada a casos individualmente considerados en los que el balance positivo beneficio-riesgo sea nítido en función de la existencia de un riesgo individual muy alto para una o ambas condiciones.

8. El diagnóstico y caracterización de la situación menopáusica puede y debe realizarse por un especialista en ginecología utilizando pruebas complementarias específicas (citología endometrial, determinaciones hormonales, ecografía vaginal), en los casos en que ello esté indicado y muy particularmente en aquellos en los que se vaya a iniciar THS.

El escaso poder predictivo de las actuales técnicas de densitometría ósea para medir el riesgo de aparición de fracturas hace no recomendable el uso de esta técnica en programas de cribado.

9. El manejo diagnóstico y terapéutico de situaciones en las que se haya planteado THS a largo plazo, implicará necesariamente la presencia y participación de otros especialistas distintos del ginecólogo (cardiólogo, especialista en enfermedades metabólicas óseas, endocrinólogo), por cuanto que, en general, lo que en ese momento se considerará relevante es la osteoporosis y/o la problemática cardiovascular.
10. Si bien, las indicaciones diagnósticas y terapéuticas de la menopausia deben ser realizadas por el especialista correspondiente, su manejo y seguimiento debe implicar estrechamente al dispositivo de atención primaria. Este aserto que es deseable en todos los casos se hace especialmente necesario en tratamientos prolongados cuyos efectos secundarios y grado en cumplimiento deben ser cuidadosamente controlados.
11. En todo caso, y con independencia de que una situación de menopausia sea o no considerada patológica, es evidente que debe recomendarse la práctica de hábitos de vida saludables cuya utilidad y adecuado balance riesgo-beneficio está sobradamente acreditada. Tales medidas incluyen el ejercicio físico moderado, supresión de tabaco, limitación en el consumo de alcohol y dieta equilibrada con aporte suficiente de calcio y vitamina D.

8.- BIBLIOGRAFÍA:

American College of Physicians. Guidelines for counseling postmenopausal women about preventive hormone therapy. *Ann Intern Med* 1992;117:1038-41.

American Medical Association. Drugs for gynecologic indications. En: *Drug Evaluation Annual 1994*. Estados Unidos: AMA, 1994.

Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM). Criterios de administración de la Terapia Hormonal Sustitutiva. Conferencia de consenso: Conclusiones. Sitges, Barcelona, 1994.

Ballinger CB. Psychiatric aspects of the menopause. *British Journal of Psychiatry*. 1990;156:773-787.

Barlow DH, Brockie JA, Rees CM. Study of general practice consultations and menopausal problems. Oxford General Practitioners Menopause Study Group. *BMJ*. 1991;302(6771): 274-6.

Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861-1867.

Barrett-Connor E. Estrogen and estrogen-progestogen replacement: therapy and cardiovascular diseases. *Am J Med* 1993;95:40S-43S.

Barrett-Connor E. Hormone replacement and cancer. *British Medical Bulletin* 1992;48:345-355.

Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Orwoll ES, Scott JC, Black DM, Tao JL, Cummings SR. Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1993;118(9): 657-65.

Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994;330(15): 1062-71.

Bergkvist L, Persson I, Adami HO, Schairer C. Risk factors for breast and endometrial cancer in a cohort of women treated with menopausal oestrogens. *Int J Epidemiol*. 1988;17:732-37.

Black, DM. Why elderly women should be screened and treated to prevent osteoporosis. *Am J Med* 1995; 98(Suppl 2A):67S-75S.

Bonnier P, Romain S, Giacalone PL, Laffargue F, Martin PM, Piana L. Clinical and biologic prognostic factors in breast cancer diagnosed during postmenopausal hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1995;85(1): 11-7.

Bush T. Noncontraceptive estrogen use and risk of cardiovascular disease: An overview and critique of the literature. *The menopause: Biological and clinical consequences of ovarian failure: Evolution Management*, SG Korenman (de). Norwell, MA: Serono Symposia, USA, 1990.

Cámara de la C, ¿Cuándo tratar los síntomas de la menopausia?. *Formación Médica Continuada*. 1994;1:482-489.

Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1995;122(1): 9-16.

Chapuy M, Arlot M, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med* 1992;327:1637-42.

Chesnut Ch. Osteoporosis and its treatment. *N Engl J Med* 1992;326:406.

Christiansen C, Christensen MS, Transbol I. Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. *Lancet* 1981b;1:459-461.

Christiansen C, Riis BJ. 17-Estradiol and continuous norethisterone: A unique treatment for established osteoporosis in elderly women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1990;71(4):836-841.

Christiansen C, Rodbro P. Does oestriol add to the beneficial effect of combined hormonal prophylaxis against early postmenopausal osteoporosis?. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1984;91(5):489-493.

Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, Willet WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1859-93.

Compston JE. HRT and osteoporosis. *British Medical Bulletin*. 1992;48:309-344.

Cummings S, Nevitt M, Browner W, Stone K, Fox K, Ensrud K, et al. Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995;332:767-73.

Daly E, Gray A, Barlow D, McPherson K, Roche M, Vessey M. Measuring the impact of menopausal symptoms on quality of life. *BMJ* 1993;307(6908): 836-40.

Danish Medical Research Council and Danish Hospital Institute. Osteoporosis. Consensus report. Copenhagen, 1995.

Davison NE. Hormone-replacement therapy- Breast versus heart versus bone. *N Engl J Med* 1995;332:1638-9.

Dawson Hughes B. Calcium supplementation and bone loss: a review of controlled clinical trials. *Am J Clin Nutr* 1991;54(1 Suppl): 274S-280S.

Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover. *J Bone Min Res* 1993;8:S549-S555.

Encuesta de morbilidad hospitalaria. Año 1991. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 1994.

Ettinger B, Selby J, Citron JT, Vangessel A, Ettinger VM, Hendrickson MR. Cyclic hormone replacement therapy using quarterly progestin. *Obstet-Gynecol* 1994;83: 693-700.

Falkeborn M, Persson I, adami HO, et al. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progesterone replacement. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1992;99(10):821-828.

Falkeborn M, Persson I, Terent A, Adami HO, Lithell H, Bergstrom R. Hormone replacement therapy and the risk of stroke. Follow-up of a population-based cohort in Sweden. *Arch Intern Med* 1993;153(10): 1201-9.

Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329(16): 1141-6.

Field CS, Ory SJ, Wahner HW, Herrmann RR, Judd HL, Riggs BL. Preventive effects of transdermal 17 beta-estradiol on osteoporotic changes after surgical menopause: a two-year placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;168(1 Pt 1): 114-21.

Findlay I, Cunningham D, Dargie HJ. Coronary heart disease, the menopause, and hormone replacement therapy. *Br Heart J*. 1994;71(3): 213-4.

Gambrell RD Jr. Proposal to decrease the risk and improve the prognosis of breast cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;150:119-32.

Garnett T, Studd J, Watson N, Savvas M. A cross-sectional study of the effects of long-term percutaneous hormone replacement therapy on bone density. *Obstet Gynecol*. 1991;78(6): 1002-7.

Gilligan DM, Badar DM, Panza JA, Quyyumi AA, Cannon RO 3rd. Effects of estrogen replacement therapy on peripheral vasomotor function in postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 1995;75(4): 264-8.

Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 1995;85(2): 304-13.

Grady D, Rubin SM, Petiti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-37.

Guía práctica de manejo de la osteoporosis. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1992.

Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ*. 1991;303(6808): 961-4.

Harlap S. The benefits and risks of hormone replacement therapy: an epidemiologic overview. *Am J Obstet Gynecol*. 1992;166(6 Pt 2): 1986-92.

Harris ST, Watts NB, Jackson R, et al. Four years study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy. *Am J Med* 1993;95:556-567.

Hassager C, Jensen LT, Podenphant J, Thomsen K, Christiansen C. The carboxy-terminal pyridinoline cross-linked telopeptide of type I collagen in serum as a marker of bone resorption: the effect of nandrolone decanoate and hormone replacement therapy. *Calcif Tissue Int* 1994;54:30-3.

Heaney RP. Effect of calcium on skeletal development, bone loss, and risk of fractures. *Am J Med*. 1991;91(5B): 23S-28S.

Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green CE, Rackley CE. Effects of estrogen replacement therapy on serum lipid values and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol*. 1992;69(3): 176-8.

INAHTA. Technologies for the bone density measurement and the treatment of osteoporosis (Draft). Madrid: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo, 1995.

Jenner JL, Ordovas JM, Lamon Fava S, Schaefer MM, Wilson PW, Castelli WP, Schaefer EJ. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring Study. *Circulation*. 1993;87(4): 1135-41.

Kanis JA, Johnell O, Gullberg B, et al. Evidence for efficacy of drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture. *BMJ* 1992;305(7):1124-1128.

Khaw KT. Hormone replacement therapy. *British Medical Bulletin* 1992;48:249-76.

Kirkham C, Hahn PM, Van Vugt DA, Carmichael JA, Reid RL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial to assess the side effects of medroxyprogesterone acetate in hormone replacement therapy. *Obstet Gynecol*. 1991;78(1): 93-7.

- Kritz Silverstein D, Barrett Connor E. Early menopause, number of reproductive years, and bone mineral density in postmenopausal women. *Am J Public Health*. 1993;83(7): 983-8.
- Kwiterovich PO Jr, Coresh J, Smith HH, Bachorik PS, Derby CA, Pearson TA. Comparison of the plasma levels of apolipoproteins B and A-1, and other risk factors in men and women with premature coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1992;15, 69(12): 1015-21.
- Langer RD, Barrett Connor E. Extended hormone replacement: who should get it, and for how long?. *Geriatrics*. 1994;49(12): 20-4, 29.
- Law MR, Wald NJ, Meade TW. Strategies for prevention of osteoporosis and hip fracture. *BMJ* 1991;303:453-9 y 920-2.
- Levin RM. Osteoporosis: prevention is key to management. *Geriatrics*. 1993;48 Suppl 1: 18-24.
- Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, Walsh BW, Selwyn AP, Ganz P, Yeung AC, Creager MA. Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med*. 1994;15, 121(12): 936-41.
- Limouzin Lamothe MA, Mairon N, Joyce CR, Le Gal M. Quality of life after the menopause: influence of hormonal replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170(2): 618-24.
- Lindsay R. Hormone replacement therapy for prevention and treatment of osteoporosis. *Am J Med*. 1993;95(5A): 37S-39S.
- Lip GY, Beevers M, Churchill D, Beevers DG. Hormone replacement therapy and blood pressure in hypertensive women. *J Hum Hypertens*. 1994;8(7): 491-4.
- Lobo RA, Pickar JH, Wild RA, Walsh B, Hirvonen E. Metabolic impact of adding medroxyprogesterone acetate to conjugated estrogen therapy in postmenopausal women. The Menopause Study Group. *Obstet Gynecol*. 1994;84(6): 987-95.
- Longstreth WT, Nelson LM, Koepsell TD, van Belle G. Subarachnoid hemorrhage and hormonal factors in women. A population-based case-control study. *Ann Intern Med*. 1994;121(3): 168-73.
- Lufkin EG, Wahner H, O'Fallon W, Hodgson S, Kotowicz M, Lane A, et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 1992;117:1-9.
- Mack T, Ross R. A current perception of HRT risks and benefits, Osteoporosis: Physiologic Basis, Assessment and Treatment. Deluca H, Mazess (eds). New York, NY: Elsevier Science Publishing Co, Inc,1990.

Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, Buring JE, Hennekens CH. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1992;326(21): 1406-16.

Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, Andon MB, Smith KT, Heaney RP. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest.* 1994;93(2): 799-808.

Matthews KA, Wing RR, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga P. Influence of the perimenopause on cardiovascular risk factors and symptoms of middle-aged healthy women. *Arch Intern Med.* 1994;154(20): 2349-55.

McNicholas MM, Heneghan JP, Milner MH, Tunney T, Hourihane JB, MacErlaine DP. Pain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy: a prospective study. *Am J Roentgenol.* 1994;163(2): 311-5.

Meade TW, Berra A. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *British Medical Bulletin* 1992;48:276-308.

Moncada S, Higgs EA. Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance. *Eur J Clin Invest* 1991;21:361-374.

Moreiras O, Carbajal A, Perea I, Varela-Moreiras V. The influence of dietary intake and sunlight exposure on the vitamin D status in an elderly Spanish group. *Int J Vitam Nutr Res* 1992;62(4):303-7.

Morrison NA, Qi JCh, Tokita A, Kelly PJ, et al. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-287.

Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK, Szklo M. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study Investigators. *N Engl J Med.* 1993;328(15): 1069-75.

Nachtigall MJ, Smilen SW, Nachtigall RD, Nachtigall RH, Nachtigall LE. Incidence of breast cancer in a 22-year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. *Obstet Gynecol.* 1992;80(5): 827-30.

Naessén T, Persson Y, Adami HO, et al. Hormone replacement therapy and the risk for first hip fracture. *Ann Intern Med* 1990;113:95-103.

Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, Jones G, Lord S, Freund J, Eisman J. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *BMJ.* 1993;307(6912): 1111-5.

Notelovitz M. Estrogen replacement therapy: Indications, contraindications and agent selection. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:1832-1841.

Oldenhave A, Netelenbos C. Pathogenesis of climacteric complaints: ready for the change?. *Lancet* 1994;343:649-653.

OSTEBA. Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Actuación ante la Osteoporosis en el País Vasco. Vitoria: Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco, 1994.

OTA. Evidence on HRT and Bone Loss. En: Effectiveness and Cost of Osteoporosis Screening and Hormone Replacement Therapy. Volumen II: Evidence on Benefits, Risks, and Costs. Washington: Office of Technology Assessment, Congress of the United States, 1995.

Ott SM. Estrogen therapy for osteoporosis-Even in the elderly. *Ann Intern Med* 1992;117:85-6.

Owens JF, Stoney CM, Matthews KA. Menopausal status influences ambulatory blood pressure levels and blood pressure changes during mental stress. *Circulation*. 1993;88(6): 2794-802.

Paganini-Hill A, Chao A, Ross RK, et al. Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: The Leisure World Study. *Epidemiology* 1991;2(1):16-25.

Parrilla JJ, Alvarez J, Escribano MD, Abad Martinez. Climaterio y menopausia. *Medicine* 1991;94:3701-3712.

Penotti M, Nencioni T, Gabrielli L, Farina M, Castiglioni E, Polvani F. Blood flow variations in internal carotid and middle cerebral arteries induced by postmenopausal hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1993;169(5): 1226-32.

Población Censal de España. En: Anuario Estadístico de España. Año 1993. Madrid. Instituto Nacional de Estadística, 1994.

Posthuma WF, Westendorp RG, Vandenbroucke JP. Cardioprotective effect of hormone replacement therapy in postmenopausal women: is the evidence biased?. *BMJ*. 1994;308(6939): 1268-9.

Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Spine and femur densitometry at the menopause: are both sites necessary in the assessment of the risk of osteoporosis?. *Calcif Tissue Int* 1993;52:344-347.

Pouilles JM, Tremollieres F, Bonneau M, Ribot C. Influence of early age at menopause on vertebral bone mass. *J Bone Min Res* 1994;9:311-5.

Prince RL, Smith M, Dick IM, Price RI, Webb PG, Henderson NK, Harris MM. Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med.* 1991;325(17): 1189-95.

Proyección de la población española 1991-2005. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo. CSIC, 1991.

Radford NB. Southwestern Internal Medicine Conference: postmenopausal estrogen supplementation: a cardiologist's perspective. *Am J Med Sci* 1994;308(1): 63-73.

Reginster JY. Calcitonin for prevention and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 1993;95(5A): 44S-47S.

Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Effect of calcium supplementation on bone loss in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993;21,329(17):1281.

Rich-Edwards J, Manson J, Hennekens CH, Buring LE. The primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1995;332:1758-1766.

Riggs BL. Overview of osteoporosis. *West J Med.* 1991;154(1): 63-77.

Riis BJ. Biochemical markers of bone turnover in diagnosis and assessment of therapy. *Am J Med* 1991;91:64S-68S.

Risch HA, and Howe GR. Menopausal hormone usage and breast cancer in Saskatchewan: A Record-Linkage Cohort Study. *American Journal of Epidemiology* 1994;139:670-681.

Rosenberg L. Hormone replacement therapy: the need for reconsideration. *Am J Public Health.* 1993;83(12): 1670-3.

Rosenfeld JA. Update on continuous estrogen-progestin replacement therapy. *Am Fam Physician.* 1994;50(7): 1519-23, 1527-8.

Ruiz I, Montero I, Hernandez Aguado I. Factores asociados a la utilización de servicios de ginecología por la mujer climatérica: un estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)* 1994;102:761-764.

Ryan PJ, Blake GM, Fogelman I. Postmenopausal screening for osteopenia. *Br J Rheumatol.* 1992;31(12): 823-8.

Saleh AA, Dorey LG, Dombrowski MP, Ginsburg KA, Hirokawa S, Kowalczyk C, Hirata J, Bottoms S, Cotton DB, Mammen EF. Thrombosis and hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;169(6): 1554-7.

Sampietro-Colom L, Almazán C, Granados A. Evaluación de la densitometría ósea. Informe IN93005, mayo 1993. Oficina Técnica d'Avaluació de Tecnologia Médica. Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya, 1993.

Samsioe G. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1993, 38 Suppl 1: 23-9.

Sartoris DJ. Clinical value of bone densitometry. *Am J Roentgenol.* 1994;163(1): 133-5.

Schairer C, Byrne C, Keyl P, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes and Control* 1994;5:491-500.

Seeley DG, Cauley JA, Grady D, Browner WS, Nevitt MC, Cummings SR. Is postmenopausal estrogen therapy associated with neuromuscular function or falling in elderly women? Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med.* 1995;155(3): 293-9.

Sillero Arenas M, Delgado Rodriguez M, Rodrigues Canteras R, Bueno Cavanillas A, Galvez Vargas R. Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta analysis. *Obstet Gynecol.* 1992;79(2): 286-94.

Spector TD, Brennan P, Harris PA, et al. Do current regimes of hormone replacement therapy protect against subsequent fractures?. *Osteoporosis International* 1992;2:219-224.

Sporrong T, Rybo G, Mattsson LA, Vilbergson G, Crona N. An objective and subjective assessment of uterine blood loss in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992;99(5): 399-401.

Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. Ten-year follow-up from the nurses' health study. *N Engl J Med.* 1991;325(11): 756-62.

Stanford J, Weiss N, Voigt L, Daling J, Habel L, Rossing MA. Combined estrogen and progestin hormone replacement therapy in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *JAMA* 1995;274:137-142.

Sturgeon SR, Schairer C, Brinton LA, Pearson T, Hoover RN. Evidence of a healthy estrogen user survivor effect. *Epidemiology.* 1995;6:227-231.

Sullivan J, Vander Zwaag R, Hughes J, et al. estrogen replacement and coronary artery disease. Effect on survival in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1990;150:2557-2562.

Suhonen SP, Allonen HO, Lahteenmaki P. Sustained release estradiol implants and a levonorgestrel-releasing intrauterine device in hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(2 Pt 1): 562-7.

Taylor PA, Ward A. Women, high-density lipoprotein cholesterol, and exercise. *Arch Intern Med.* 1993;153(10): 1178-84.

Tinetti ME, Speechley M. Prevention of falls among the elderly. *N Engl J Med* 1989;320:1055-59.

Tylyard M, Spears G, Thomson J, Dovey S. Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *N Engl J Med* 1992;326:357-62.

Vaziri SM, Evans JC, Larson MG, Wilson PW. The impact of female hormone usage on the lipid profile. The Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med.* 1993;153(19): 2200-6.

Velde, te ER, van Leusden HA. Hormonal treatment for the climacteric: alleviation of symptoms and prevention of postmenopausal disease. *Lancet* 1994;343:654-8.

Villareal DT, Civitelli R, Chines A, Avioli LV. Subclinical vitamin D deficiency in postmenopausal women with low vertebral bone mass. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(3): 628-34.

Watts N, Harris S, Genant H, Wasnich R, Miller P, Jackson R, et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;323:73-9.

Writing Group for the PEPI trial. Effects of estrogen / progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen / Progestin Interventions (PE/PI) trial. *JAMA* 1995;273:199-208.

Wysowski DK, Golden L, Burke L. Use of menopausal estrogens and medroxyprogesterone in the United States, 1982-1992. *Obstet Gynecol.* 1995;85(1): 6-10.

9. SUMMARY: Pathological complications of menopause.

The median age for menopause in spanish women is around 48 years. Each year 240.000 women get that age, with a life expectancy for 30 years more. These women increase the 7 million of spanish women that are posmenopausal. They represent the 33% of the total feminine population.

Menopause is the final episode of menstrual bleeding in the life of a woman. And the climacteric is the transitional period of time from sexual maturity to old age. Climacteric is an equivalent term for perimenopausal condition.

If there is not climacteric specific symptoms (hot flush or urinary atrophy), or the symptoms are not so serious to demand medical care, the menopause is named "normal". If the symptoms and disturbances are so important that requires medical care, the menopause is named "pathological". These specific symptoms may exist for a long period of months or years.

The premature menopause -spontaneous, surgically, post radiotherapy or chemotherapy-induced- which arrives before 40 years of age should be always considered pathological. Women which suffer hysterectomy before 45, in spite of maintaining the ovarium, could hasten the age of menopausal arriving, for 4 years.

Because there is a hormonal deficit in the menopause, some authors have claimed the benefits of hormonal replacement therapy (HRT). These kind of therapy should be the treatment for the specific climacteric disturbances, and HRT is advocated to have a prophylaxis benefit for two pathologies that are not specific but coincidental with the menopausal condition. They are the increased cardiovascular mortality and osteoporosis risks.

However, the treatment with HRT present as adverse events (others included) the increased risk of development of two tumors, endometrium and breast cancer.

All these issues are influenced by genetic and geographic factors. In this way is known that spanish posmenopausal women have lower ischemic heart mortality and hip fractures rates than the angloamerican and nordic women.

Nevertheless, those late populations have been the target of almost all the studied groups of women of the many and different non-experimental studies made among them. Therefore its outcomes should not be completely assumed by the spanish postmenopausal women, or assumed with some grade of caution.

On the other hand, the active and intervencionist approach to the menopause, (preventive or therapeutic), that was considered until 30 years ago, implies to assume the capacity and responsibility to modify the quality and expectancy of life.

The pros and cons of the arguments for the approachment to these therapies depend of two different questions. One of them are the variable concept of disease and quality of life. The other, the different interpretation of the scientific evidences.

Respecting to the first question, is climacteric a hormonal deficit treatable with hormone replacement?, or, is a part of the general aging process? The term "replacement" favours the idea that this is a disease and that the treatment should permit to recover the normal or youth condition. But it is not true (for example, what about the fertility?).

The possible benefit in life quality with HRT is counterbalanced with a development of a medicalization status for almost the rest of the life of these women, and with an increased risk for cancer. The women will need periodical medical controls, and may exist a negative impact in their corporal and personal integrity conception if the women need to use medicines forever, and moreover they will have menstrual bleeding till advanced age. The high rates of poor compliance registered, could give an idea of these difficulties.

There is not a great randomized controled clinical trial for determinig the risks and benefits of the long term HRT with an adequate grade of security. The actual evidence is based upon non experimental studies whose conclusions are based in some suppositions and uncertainty. Therefore, they admite some controversy and discussion.

There is not official data about the long term intake HRT medicines by the spanish population, but it would be probably certain that around 120.000 do it in the National System for Health Care (Sistema Nacional de la Salud). In France, in 1994, 250.000 women use this treatment.

The extracted conclusions of this report are as follows:

- Short term HRT (lesser than 5 years) should be recommended for specific climacteric symptoms management and should not increase the risk for cancer. Long term HRT should be recommended for prevention and treatment of complications of the premature menopause but exist an increase for risk of endometrium cancer (if the uterus is present) and slight increase of breast cancer development. The endometrial cancer risk is almost canceled with the addition of progestagens.

- In cases to prevent and treat the pathologies non specific but coincidental with menopause, as ischaemic heart attack and osteoporosis, the best course of action is unclear.

- Bone densitometry as a screening diagnostic procedure to identify women at risk of hip fracture is not recomended provided its poor possitive predictive power.

- A good preventive strategy for ischaemic heart attack and osteoporosis, can be leaving smoke, increased intake of calcium, weight control, decreased fat ingest, and avoid sedentarism.

- If preventive osteoporosis should be the priority, it has been registered benefits from long term therapy with HRT (15 years or more), but when this therapy is stopped the osseous calcium lost rhythm is resumed at the previous level. To be effective the HRT should be used forever because the main incidental period of the hip fracture (the one which is associated with fatal course in 15% of these cases) is the seventh decade of life. But long term HRT should increase the breast cancer in these women.

- Long term HRT increases significantly the risk for endometrium cancer. To add progestagens decrease that risk but nevertheless add an increasing risk for breast cancer.

The recommendations of this report are as follows:

- Could be necessary to perform randomized control clinical trials in Spanish women to confirm outcomes of similar carried-out trials in other geographical areas.

- Is not justified the establishing of menopausal units. The attendance to these women should be carried-out by the family practice environment. However, it should exist the advice of the specialized medical units.

- Respect to the coincidental and non specific pathologies (ischemic heart attack and osteoporosis), of the menopause, they should be attended by the correspondent specialized medical units.

- Bone densitometry as a screening diagnostic procedure to identify women at risk of hip fracture is not recommended provided its poor positive predictive power.

- Finally, to assume the care and treatment of the pathological complications of the menopause of these women the National System for Health Care should to cope the coverage of this clinical situation.

ABSTRACT:

Pathological complications of menopause [Complicaciones patológicas de la menopausia]
(Dec 1995).

Author(s): Sáenz A, Conde J, Ruiz F, Cuadrado C, Saiz J, Sancho J.

Agency: AETS (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias), Madrid. Contact: Sáenz A. #
pages / # references: 42 pgs / 110 refs.

Price: Free.

Language: Spanish.

English summary: Yes.

Technology: Menopausal therapies / Hormone replacement therapy.

MeSH keywords: Climacteric / Premature menopause / Coronary disease / Osteoporosis /
Densitometry / Hormone replacement therapy.

Purpose of assessment: According to the recent Royal Decree (Real Decreto) which establishes the basic public coverage of health care, pathological complications of menopause must be specifically covered. The issue raised by the Ministry of Health is to establish the content of this definition and the necessity to find a specific build-up, procedures and guide lines.

Clinical review: Bibliographic review. Inhouse production, experts comments and external revision by peers.

Cost / economic analysis : No.

Primary data collection: Articles published since 1989 to 1995 and Agencies reports.

Data sources: Medline. Agencies reports. Information synthesis. Contributions from different health care professionals who treat this kind of disturbances in their clinical practice. External review by peers.

Content of report / main findings: In Spain each year 240.000 women presents a menopausal condition, with a life expectancy for 30 years more. If the symptoms and disturbances are so important that requires medical care, the menopause is named "pathological", as is the case of premature menopause. Because there is a hormonal deficit, some have claimed for the benefits of hormonal replacement therapy (HRT) for specific climacteric disturbances. Long term HRT is advocated to have a prophylaxis benefit for two pathologies that are not specific but coincidental within the menopausal condition: increased cardiovascular mortality and osteoporosis risks. However, the possible HRT benefits in life quality and expectancy is counter- balanced with increased risk for cancer. The pros and cons of the arguments for the approachment to these therapies depends of two different questions. One of them is the variable personal concept of disease and quality of life. The other is the different interpretation of the scientific evidences. There is not a great randomized controlled clinical trial for determining the risks and benefits for long term HRT. The actual evidence is based upon non-experimental studies whose conclusions are based in some suppositions and uncertainty, and therefore they admit some controversy and discussion.

Recommendation / Conclusion: Short term HRT (lesser than 5 years) should probably be recommended for women with specific climacteric symptoms and long term therapy for women who have had a hysterectomy or premature menopause. For other women the best course of action is unclear. Bone densitometry as a screening diagnostic procedure to identify women at risk of hip fracture is not recommended provided its poor positive predictive power.