ARTÍCULO DE INTERÉS CLÍNICO

Impacto del climaterio y de la terapia hormonal en la salud de la mujer

Recibido: julio 3/2007 - Aceptado: agosto 30/2007

JUAN ENRIQUE BLÜMEL M.*,**, SOLEDAD VALLEJO M.*,
ITALO CAMPODÓNICO G.** GUSTAVO GÓMEZ***

El cese de la función reproductiva y su expresión clínica, la menopausia, es una situación que se observa en pocos mamíferos, siendo los humanos, probablemente por el aumento que se ha tenido en la expectativa de vida, quienes la presentan más frecuentemente. Por lo tanto, no es un fenómeno generalizado y natural de las diferentes especies animales; es propio del hombre y de algunos escasos primates como los macacos[1]. El hipogonadismo, consecuente al cese de la función ovárica, origina síntomas que deterioran la calidad de vida (CV) e incrementa el riesgo de sufrir enfermedades crónicas[2], afectando la salud en el último tercio de vida de la mujer. La implementación de la terapia hormonal de reemplazo (TH) pareció en un momento la solución ideal para contrarrestar los efectos del climaterio femenino y mantenerse "joven por siempre"[3]. Sin embargo, la publicación el año 2002 del estudio WHI[4], mostrando efectos negativos en algunos aspectos de una particular terapia hormonal en mujeres mayores, puso en entredicho las altas aspiraciones que existían sobre los efectos positivos del uso de "hormonas" en el climaterio y ha provocado un desconcierto, que dura hasta hoy tanto en la profesión médica como en las pacientes[5,6]. En este artículo revisaremos el impacto que tiene el climaterio en la salud de la mujer, los efectos de la terapia hormonal, analizaremos los resultados del estudio WHI y propondremos conductas terapéuticas para mejorar el manejo clínico de la mujer climatérica.

Efectos del Climaterio

Sintomatología climatérica y deterioro de calidad de vida

Los síntomas atribuidos clásicamente al climaterio fueron los mencionados en el Índice de Blatt-Kupperman, una escala desarrollada en Nueva York en los años 50[7]. Los autores, en base a su experiencia clínica, seleccionaron algunos síntomas que ellos observaban en su práctica médica, sin aplicar ningún método científico ni agrupar los síntomas en dominios como aconseja la metodología actual. Como consecuencia de estas deficiencias de diseño la escala resulta completamente insuficiente a la luz de las exigencias de la investigación actual[8]. Cabe mencionar la utilización de términos confusos tales como hormigueo y parestesia, la puntuación arbitraria de cada síntoma, y sobre todo, el error grave que supone sumar el puntaje de los síntomas, una maniobra estadísticamente incorrecta si antes no se ha garantizado la independencia completa de ellos.

En general, existe consenso en que los síntomas climatéricos caen en tres grandes grupos independientes o dominios: vasomotores, somáticos-psicosomáticos y psicológicos. Greene analizó con técnicas psicométricas largas series de síntomas vinculados con el climaterio, a fin de establecer qué relaciones existen entre ellos, y así poder formar grupos o dominios. Los veintiún síntomas climatéricos que seleccionó los agrupó

* Fundación PROSAM. Santiago de Chile.
** Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Santiago de Chile.
*** Facultad Salud Universidad del Valle, Cali, Colombia.

en cinco dominios: ansiedad, depresión, vasomotor, somático y sexual[9]. La escala de Greene es actualmente una de las más usadas en las publicaciones científicas sobre sintomatología climatérica.

Otro avance importante fue el estudio de Hilditch que vinculó a la sintomatología climatérica con el concepto de calidad de vida al incorporar la percepción que tenía la paciente sobre sus síntomas[10]. Presentó a 88 mujeres climatéricas un listado de 106 síntomas, a fin de que eligieran los que consideraban relacionados de manera clara con el climaterio. Se acabó identificando 30 síntomas, agrupados en cuatro grupos, siguiendo la terminología de Greene: vasomotor, psicosocial, físico y sexual. El resultado fue el Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia, conocido por su sigla inglesa MENQOL (Menopause Quality of Life), un instrumento especialmente concebido para valorar calidad de vida en el climaterio, desde la perspectiva propia de las mujeres (Tabla 1).

Al aplicar el Cuestionario Específico de Calidad de Vida para la Menopausia a mujeres chilenas observamos que las mujeres peri o posmenopáusicas tienen más síntomas que deterioran su CV que mujeres más jóvenes con ciclos menstruales normales[11]. Tienen un riesgo (OR) 12.1 veces mayor de tener molestias vasomotoras que alteren la CV, 4.2 veces mayor riesgo de deterioro psicosocial, 4.2 mayor riesgo de trastornos físicos y 4.7, de alteraciones de la sexualidad. Concluimos que el climaterio produce pérdida de la calidad de vida y que este deterioro es independiente de la edad y de otras variables sociodemográficas.

Se ha discutido mucho si la sintomatología que presentan las mujeres después de los 40 años es consecuencia de los problemas de su entorno familiar, social y/o laboral o son manifestaciones del déficit hormonal. Un estudio sobre las creencias del impacto del climaterio en la salud de la mujer chilena reveló que 87.9 creían que la menopausia provocaba trastornos emocionales[12]. Sin embargo, la mayoría de los autores postulan que sólo los síntomas vasomotores están relacionados con la menopausia y que los síntomas psicológicos son consecuencia de los eventos de la vida. Hardy en mujeres inglesas relaciona a los fogajes con la menopausia, mientras que las molestias psicológicas las vincula principalmente con el entorno psicosocial[13]. Porter niega toda relación de las molestias psicológicas con el climaterio y plantea que la menopausia se relaciona sólo con los síntomas vasomotores y somáticos[14]. Olofsson, igualmente, atribuye únicamente al síndrome climatérico las molestias vasomotores y articulares, mientras que el resto de los síntomas los vincula a factores psicosociales y socioculturales[15]. Vanwesenbeeck considera que sólo los síntomas vasomotores debieran incluirse en la sintomatología climatérica[16]. Estos autores utilizaron la menopausia como variable determinante en sus estudios y no consideraron el hecho de que la sintomatología climatérica se presenta ya antes del cese de las menstruaciones. Nosotros hemos comunicado que las mujeres premenopáusicas con síntomas vasomotores, independientemente de la regularidad de sus menstruaciones, presentan una significativa mayor prevalencia de síntomas de ansiedad, depresión, somáticos y de baja sexualidad; este incremento de las molestias psicológicas se ve reflejado también en la mayor intensidad de estrés que observamos en mujeres premenopáusicas[17]. Esta publicación sería de las primeras en vincular directamente al hipoestrogenismo del climaterio con síntomas psicológicos y focalizar las molestias en el período premenopáusico. Observamos además, que la presencia de síntomas vasomotores es un mejor marcador de sintomatología psíquica y somática del climaterio que las irregularidades menstruales. Posteriormente, un estudio taiwanés mostró igualmente que los bochornos se asocian a mayor sintomatología psicológica[18].

Conclusión. El cese de la función ovárica origina síntomas que deterioran la calidad de vida de la mujer. Esta sintomatología aparece ya en la premenopausia.

Aumento del riesgo de enfermedades crónicas

Riesgo cardiovascular

En animales de experimentación se ha observado que el riesgo cardiovascular aumenta con la castración quirúrgica, señalando la importancia de los esteroides ováricos en el desarrollo de la aterosclerosis. Si alimentamos a conejas con una

Tabla 1. Cuestionario específico de calidad de vida en la menopausia

Para cada una de las siguientes preguntas, indique si usted ha sentido o tenido la molestia en el último mes. Si la ha tenido coloque una nota a la intensidad de la molestia entre 0 (no le molesta nada) y 6 (molesta mucho).

1.	¿Tiene bochornos?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
2.	¿Transpiraciones nocturnas?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
3.	¿Más transpiración que lo normal?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
4.	¿Está descontenta con su vida personal?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
5.	¿Nerviosismo, Ansiedad?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
6.	¿Pérdida de Memoria?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
7.	¿Hace menos cosas que lo que acostumbraba?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
8.	¿Se siente deprimida o triste?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
9.	¿Es impaciente con las otras personas?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
10.	¿Siente necesidad de estar sola?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
11.	¿Tiene flatulencia o hinchazón abdominal?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
12.	¿Tiene dolores musculares y/o articulares?	No ☐	_ _ _	☐ Si >	0	1	2	3	4	5	6
13.	¿Se siente cansada o agotada físicamente?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
14.	¿Tiene dificultad para dormir?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
15.	¿Tiene dolores de cabeza o de nuca?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
16.	¿Tiene disminución de la fuerza física?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
17.	¿Tiene disminución de la resistencia física?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
18.	¿Tiene sensación de falta de energía?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
19.	¿Tiene sequedad de la piel?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
20.	¿Tiene aumento de peso?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
21.	¿Tiene aumento de pelos en la cara?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
22.	¿Cambios en la piel como arrugas, mancha?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
23.	¿Retiene líquido?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
24.	¿Tiene dolor de cintura?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
25.	¿Orina frecuentemente?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
26.	¿Se orina al reírse, toser o hacer esfuerzo?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
27.	¿Ha tenido cambios en su deseo sexual?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
28.	¿Tiene sequedad vaginal en el acto sexual?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6
29.	¿Evita las relaciones sexuales?	No ☐	_ _ _	☐ Sí >	0	1	2	3	4	5	6

PUNTAJE. Si la respuesta es NO asigne un puntaje de 1, si la respuesta es SÍ y 0, asigne 2, si es SÍ y 1, asigne 3 y así sucesivamente hasta SÍ y 6, que se le asigna 8. El test se divide en 4 áreas: Vasomotora, preguntas 1 a 3; Psicosocial, preguntas 4 a 10; Física, preguntas 11 a 26; y, Sexual, preguntas 27 a 29. Se saca el puntaje promedio de cada área. No existe un puntaje global sino de cada área en particular.

dieta rica en colesterol se observa la aparición de placas ateroscleróticas que cubren el 17% de la superficie aórtica; si las conejas además son castradas la extensión de las placas alcanza al 47% de la pared arterial[19]. En monas alimentadas con una dieta moderadamente aterogénica durante treinta meses, Adams ha observado que la castración aumenta la aterosclerosis en las arterias coronarias, carótidas e iliacas[20].

En mujeres, Rosenberg ya hace más de 25 años mostró que la menopausia se asociaba a mayor riesgo de infarto del miocardio[21]. El mayor riesgo lo encontró en mujeres menores de 35 años con menopausia quirúrgica (OR 7.2; IC 95%: 4.5 - 11.4). Palmer comparó mujeres que habían presentado su menopausia antes de los 45 años de edad con aquellas que la habían presentado después de los 50 y observó que el riesgo de infarto de las que presentaban la menopausia más temprano era el doble[22]. Un estudio chileno con mujeres de 46 a 55 años de edad que se hospitalizaron con un síndrome coronario agudo observó que la menopausia aumentaba 8.3 veces el riesgo de patología coronaria[23].

El hecho de que la menopausia aumente el riesgo coronario es biológicamente plausible. En monas se ha observado que la ooforectomía aumenta entre 15 y 20% los niveles plasmáticos de colesterol total y de LDL-colesterol, lipoproteínas importantes en el riesgo cardiovascular[20]. En conejas se ha descrito que la castración disminuye a menos de la mitad la capacidad antioxidante del plasma, lo que implica un mayor riesgo al existir mayor posibilidad de oxidación de LDL y por lo tanto de aterogénesis[24]. Además, en ratas se ha mostrado que el déficit de estrógenos aumenta la producción de radicales libres y la disfunción endotelial[25].

En mujeres se ha descrito que la posmenopausia es una etapa del ciclo reproductivo que implica una mayor prevalencia de factores de riesgo metabólico. El índice de masa corporal, la circunferencia abdominal, el colesterol total, el HDL colesterol y la hemoglobina glicosilada se deterioran con el cese de la función ovárica[26]. Datos nuestros aún no publicados (Estudio REDLINC II; aceptado en Climacteric) señalan que las mujeres que tienen cinco o más años de menopausia tienen mayor riesgo de presentar el síndrome metabólico (OR 1.32; IC 95%: 1.15-1.51).

Conclusión. La menopausia implica un incremento del riesgo cardiovascular en la mujer. Este mayor riesgo se debe al deterioro metabólico que produce el cese de la función ovárica.

Riesgo de osteoporosis

En animales de laboratorio se ha observado que la menopausia quirúrgica provoca pérdida ósea. En ratas la ooforectomía bilateral se asocia con una pérdida de 54% del volumen óseo trabecular y de 46% de las conexiones trabeculares[27]. En lauchas se ha probado que la ooforectomía provoca una pérdida de hueso trabecular que fluctúa entre 20 y 40% y que varía entre las distintas cepas de esta especie, sugiriendo que la pérdida ósea posmenopáusica es parcialmente regulada por factores genéticos[28]. En ovejas ooforectomizadas el volumen y el grosor trabecular óseo se reducen y la separación trabecular aumenta; este deterioro se asocia con incremento de los marcadores de reabsorción ósea[29].

En los humanos el impacto de la declinación de la función ovárica se expresa en el hueso desde cuatro años antes de la menopausia mediante el aumento de los marcadores de recambio óseo[30]. Estos cambios metabólicos se reflejan en una pérdida de masa ósea que comienza algunos años antes de la menopausia; datos de un estudio longitudinal muestran que la densidad mineral de la columna y de la cadera disminuye alrededor de 0.4% al año en el período premenopáusico, aumentando esta pérdida tres veces más en la primera década después de la menopausia, para volver a los niveles de pérdida premenopáusica en las décadas siguientes[31]. Pouilles en un estudio longitudinal en Francia precisó que en los dos años previos a la menopausia en la columna vertebral se perdía 1.6% de masa ósea anualmente, subiendo a 2.4% en los primeros tres años de posmenopausia y declinando a 1.2% posteriormente[32]. Esta pérdida de masa ósea no se expresa en fracturas inmediatamente después de la menopausia; deben pasar años y perderse la integridad estructural del hueso y una cantidad significativa de masa ósea antes que aparezcan las fracturas. Cherry ha mostrado que, aunque las fracturas en mujeres aumentan continuamente con la edad, no se observa un cambio significativo de su incidencia en el período menopáusico propiamente tal[33].

La osteoporosis tiene una etiología compleja y se la puede considerar actualmente como una enfermedad poligénica en la cual los determinantes genéticos son modulados por factores nutricionales, ambientales y hormonales. La pérdida de masa ósea durante el período posmenopáusico se vincula con el hipoestrogenismo característico de este período de la vida de la mujer. Esta relación se ve reflejada en el hecho que las mujeres posmenopáusicas con los más bajos niveles de estradiol y más altos de SHBG, por lo tanto las más hipoestrogénicas, tienen un mayor riesgo de fractura, siendo el RR de 6.9 para cadera y de 7.9 para vértebras[34]. La deficiencia estrogénica conduce a la osteoporosis a través de múltiples mecanismos. Así, por ejemplo, el déficit estrogénico aumenta la síntesis del Factor de Necrosis Tumoral a nivel de células T; esta citoquina incrementa directamente la reabsorción ósea, aumentando además la sensibilidad del osteoclasto al RANKL, un factor osteoclastogenético primordial[35]. El hecho de que la citoquina inflamatoria esté involucrada en el incremento de la actividad osteclástica y que los estrógenos tengan actividad antiinflamatoria, disminuyendo la actividad de la óxido nítrico sintetasa (iNOS), ha llevado a estudiar el papel de esta enzima en la patogénesis de la osteoporosis inducida por hipoestrogenismo. Cuzzocrea ha observado que la ooforectomía induce iNOS, conduciendo a una sobreproducción de óxido nítrico y acumulación de moléculas altamente reactivas, disparando la acumulación local de citoquinas como la IL-1 β, IL-6 y TNF-α que aumentan la osteoclatogénesis e incrementan la pérdida ósea[36].

Conclusión. La menopausia desencadena una pérdida de masa ósea que aumenta el riesgo de fractura en las mujeres mayores. Esta pérdida ósea es disparada por el aumento de la osteoclastogénesis inducida por citoquinas dependientes de estrógenos.

Riesgo en otros sistemas

Sistema Nervioso Central. Mucho se ha discutido sobre los efectos del déficit estrogénico en el SNC. Se sabe que los esteroides ováricos actúan no sólo a nivel de neuronas que regulan el sistema gonadal sino también en otras áreas del cerebro no directamente relacionadas con la función sexual. Partiendo en la vida fetal, estudios en animales revelan que la acción transitoria de los esteroides sexuales es crucial para el dismorfismo de la conducta sexual (masculina o femenina) en la vida adulta. En la mujer sexualmente madura, actuando por mecanismos genómicos los estrógenos regulan la acción y liberación de neurotransmisores como serotonina, dopamina, noradrenalina y acetilcolina, afectando la capacidad cognitiva de la mujer. Por otra parte, actuando mediante mecanismos no genómicos regulan la excitabilidad eléctrica y la función sináptica de las neuronas. Durante el climaterio la deprivación de estrógenos en el sistema límbico origina trastornos del ánimo, la conducta y el estado cognitivo[37]. Además de las acciones neuroquímicas de los estrógenos en el SNC, los esteroides ováricos tienen funciones tróficas. Estudios en modelos animales y en cultivos celulares sugieren que la pérdida de estrógenos y progesterona que se produce en la menopausia vuelve al cerebro más vulnerable a traumas agudos y a las enfermedades crónicas degenerativas[38].

Sistema Genitourinario. Con la pérdida de estrógenos en la menopausia se produce adelgazamiento del epitelio vaginal y pérdida de la elasticidad y acortamiento de la vagina, lo que asociado al menor flujo sanguíneo y a la disminución de las secreciones vaginales conduce a atrofia vaginal que se puede manifestar con prurito, dispareunia y mayor prevalencia de infecciones vaginales. Además, los cambios tróficos vesico-uretrales asociados al hipoestrogenismo conducen a mayor riesgo de incontinencia e infecciones urinarias. La incontinencia de esfuerzo es relativamente poco frecuente en la mujer joven, para aumentar notoriamente en la perimenopausia y este incremento se mantiene sostenido en las décadas siguientes; la prevalencia de incontinencia moderada y severa afecta al 3 a 17% de las mujeres, cifra que aumenta con la edad[39]. El acortamiento de la uretra, secundario al hipoestrogenismo, asociado a los cambios químicos de las secreciones vaginales favorece el aumento de las infecciones urinarias en las mujeres posmenopáusicas.

Piel. La pérdida de estrógenos tiene una fuerte influencia en la piel. Existen abundantes receptores de estrógenos por lo que no es sorprendente que estudios en mujeres posmenopáusicas hayan mostrado que el hipoestrogenismo se asocia con sequedad de la piel, arrugas y mala cicatrización de

heridas, produciendo el adelgazamiento de la piel, disminución del contenido de colágeno y de la humedad cutánea que se observa con la declinación de los niveles de estrógenos[40]. El contenido de colágeno en la piel se puede medir por varios métodos tales como la biopsia, marcadores de colágeno y por el grosor de la piel medida con ultrasonografía. Todos estos métodos muestran uniformemente que la menopausia disminuye el contenido de colágeno cutáneo.

Conclusión. El hipoestrogenismo posmenopáusico afecta diferentes sistemas corporales mediante cambios bioquímicos y/o tróficos, acelerando el envejecimiento femenino.

Efectos de la terapia hormonal en el climaterio

Efectos en la sintomatología climatérica y deterioro de calidad de vida

Un meta-análisis de Cochrane concluye que con los actuales estudios randomizados controlados (RCTs) disponibles la principal indicación de los estrógenos es el tratamiento de los síntomas menopáusicos y que su uso parece ser seguro en mujeres jóvenes que reciben esta terapia por corto tiempo. Los riesgos de cáncer de mama y enfermedades cardiovasculares harían inaceptable la TH para la prevención de enfermedades crónicas[41]. Estas conclusiones se basan principalmente en dos RCTs que estudiaron a mujeres mayores y por ende con deterioro previo de su salud. Por lo tanto, creemos que no es correcto extrapolar los resultados de dichos estudios a la práctica clínica corriente donde se indica terapia a mujeres jóvenes y sin enfermedades crónicas. Este tema lo discutiremos en profundidad al analizar posteriormente el estudio WHI.

Uno de los síntomas más claramente vinculado al climaterio son lo fogajes. Un meta-análisis de 24 RCTs que estudiaron a 3.329 mujeres encontró que la TH, comparada con placebo, disminuye en 75% la frecuencia y en 87% la severidad de los fogajes. Este análisis destaca que las pacientes con placebo también tienen disminución de los fogajes, lo que implica que cualquier sustancia puede actuar como placebo y disminuir algo la sintomatología vasomotora[42]. Otro meta-análisis que incluyó a 14 estudios concluyó que tanto los estrógenos conjugados como el estradiol, ya sea administrado por vía oral o transdérmica, disminuyen en magnitud similar los síntomas vasomotores, abriendo la opción a la intercambiabilidad de estos fármacos en el manejo de la sintomatología climatérica[43].

La disfunción sexual femenina es difícil de estudiar y sólo recientemente se ha sistematizado su estudio. Por lo tanto hay que ser cauto con los estudios que siguiendo metodologías poco científicas analizan el impacto de la TH en la sexualidad. González en Colombia, usando el Índice de Función Sexual Femenino, en un estudio observacional, encontró que las usuarias de TH tenían mejor función sexual en dispareunia, lubricación y orgasmo que las no usuarias[44]. En mujeres chilenas usando el mismo instrumento se observó que las usuarias de TH tenían mejor sexualidad en todas las áreas de la sexualidad que evalúa el test, especialmente en lubricación, orgasmo y satisfacción[45]. Faltan RCTs que apliquen instrumentos adecuados para tener mejores evidencias de la mejoría de sexualidad que provocaría la TH como parecen indicar los estudios observacionales. Además de los fogajes, el climaterio se asocia con un deterioro psicológico; el estudio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation), aplicando el test de Beck para depresión y el Cuestionario Cook Medley de hostilidad, mostró que las mujeres posmenopáusicas con TH tienen menos depresión, hostilidad, cinismo y agresión que las mujeres no usuarias de terapia[46]. Finalmente, un hecho que hay que tener en consideración es que la mejoría de la sintomatología climatérica que se observa con la terapia hormonal demora meses. Un estudio observó que la sintomatología climatérica global, tanto con TH como con placebo, cae a la mitad a los tres meses de tratamiento, pero mientras que las mujeres que reciben terapia continúan mejorando a los seis meses, mostrando una disminución de 75% de los síntomas, las que reciben placebo disminuyen en sólo 30% sus molestias en ese mismo lapso[47].

Una forma más integral de evaluar el impacto de la TH en la sintomatología climatérica es aplicando el concepto de calidad de vida vinculado a salud. Hildicth usando un instrumento específico para calidad de vida en la menopausia mostró que la TH, tanto los estrógenos conjugados como el estradiol transdérmico, mejoraba significativamente los síntomas del área

vasomotora, psicosocial, física y sexual, no habiendo diferencias entre las respuestas sintomáticas que produjeron ambas hormonas[48].

Se ha planteado agregar testosterona a la terapia hormonal convencional cuando la respuesta clínica es pobre, especialmente cuando existe disfunción sexual y/o trastornos del ánimo severo. Esta posición es aún controversial ya que no existen suficientes estudios de calidad adecuada como para obtener conclusiones válidas; sin embargo, una revisión de 23 estudios realizados por la Base de Datos Cochrane, advirtiendo la debilidad metodológica de las publicaciones, sugiere que el agregar testosterona a la TH clásica mejora la sexualidad en mujeres posmenopáusicas, aunque teniendo como efecto adverso una baja de los niveles de HDL-colesterol[49]. En mujeres con menopausia quirúrgica pareciera que la indicación de agregar testosterona tiene mejores fundamentos. Estas pacientes presentan una abrupta caída de los niveles de hormonas ováricas y tienen más intensos síntomas climatéricos que las mujeres que presentan su menopausia espontáneamente. Un meta-análisis para estudiar los efectos de la terapia hormonal en posmenopáusicas quirúrgicas encontró sólo dos estudios que cumplían con las normas de la medicina basada en la evidencia, observándose en ellos que el agregar testosterona a la terapia estrogénica puede dar una mejoría adicional en el bienestar de estas mujeres[50].

No podemos dejar de mencionar el uso de las "terapias alternativas" para el manejo de los síntomas climatéricos. En EE.UU. casi la mitad de los adultos usan este tipo de tratamientos, por lo que no es sorprendente que después de la publicación del estudio WHI muchas pacientes e incluso profesionales de la salud hayan optado por las terapias alternativas. Un estudio del Centro de Medicina Basada en Evidencia, en Oregon, revisó 70 estudios RCT, encontrando 48 de fitoestrógenos y un pequeño número que aplicaba técnicas de "energía", "mente y cuerpo" y otras técnicas alternativas; concluyendo que, a pesar de que algunos estudios individuales sugieren beneficios de ciertas terapias, los datos actuales son insuficientes para respaldar la efectividad de ninguna terapia alternativa para el manejo de los síntomas menopáusicos[51].

Conclusión. La TH mejora los síntomas climatéricos, lo que se expresa en una mejor calidad de vida en la usuaria de estas terapias. El uso de testosterona, agregada a la terapia convencional, podría ser de utilidad en las mujeres ooforectomizadas. No hay base científica para indicar terapias alternativas, incluyendo los fitoestrógenos para tratar las molestias climatéricas.

Efectos de la TH en el riesgo de enfermedades crónicas

Riesgo cardiovascular

El mecanismo mediante el cual la vasculatura endotelial responde a las hormonas ováricas está mediado por los receptores estrogénicos, especialmente alfa, aunque ha sido demostrada la presencia de ambos receptores tanto en el endotelio como en las células musculares lisas de las arterias[52]. Los estrógenos son vasodilatadores a través de variados mecanismos[53]: aumentan la síntesis de óxido nítrico, un conocido vasodilatador, y disminuyen la producción de sustancias vasoconstrictoras como la endotelina-1, inhibiendo también la respuesta vasoconstrictora a este péptido así como a la angiotensina II, lo que se traduciría en una inhibición del sistema renina angiotensina y de su enzima convertidora; además, modulan la relajación arterial dependiente de acetilcolina tanto en humanos como en animales y producen un incremento de la producción de prostaciclina, siendo también inhibidores de los canales de calcio.

Además de ser vasodilatadores, los estrógenos tienen efectos en múltiples etapas del proceso aterosclerótico mismo, lo que pudiera explicar un rol preventivo en las enfermedades cardiovasculares. Pueden favorecer la supervivencia de las células endoteliales al disminuir la apoptosis celular[54] y la resistencia a la injuria[55], reducen el paso de LDL al endotelio[56] y son antioxidantes[57]. Disminuyen la síntesis de una serie de citoquinas involucradas en la formación de la placa aterosclerótica como las moléculas de adhesión de los monocitos, VCAM-1[58] y la proteína quimiotáctica de los monocitos, MCP-1[59], bloqueando incluso la respuestas migratoria de éstas células a ese péptido[60]; disminuyen también la síntesis de citoquinas que provocan migración y proliferación de células musculares

lisas[61]. Todos estos efectos endoteliales son capaces de explicar el efecto antiaterogénico de los estrógenos, pero no debemos menoscabar la importancia que tienen los clásicos cambios lipídicos que producen las hormonas ováricas en el plasma[62].

Algunos estudios clínicos sugieren un efecto antiaterogénico de los estrógenos. Así, por ejemplo, se ha observado que las mujeres posmenopáusicas que siguen terapia estrógenica oral tienen menor grosor de la intima de la arteria carótida[63] e incluso, otro estudio muestra que la terapia hormonal es capaz de provocar en promedio una regresión de 28% del tamaño de las placas ateroscleróticas carotídeas a los seis meses de tratamiento[64]. Podríamos plantear que parece altamente probable el efecto antiaterogénico de los estrógenos.

Hasta el año 2002 múltiples estudios observacionales mostraban una reducción de alrededor de cincuenta por ciento del riesgo coronario tanto en las mujeres que usaban terapia estrogénica como en aquellas que usaban combinaciones de estrógenos y progesterona. Un meta-análisis advertía que aunque este efecto protector cardiovascular era claro, podrían existir sesgos en la mayoría de los estudios que invalidaran estos prometedores resultados[65]. Las primeras dudas sobre el efecto cardioprotector de los estrógenos surgieron con la publicación del estudio HERS, un RCT que estudió casi tres mil mujeres con una edad promedio de 67 años, con ECV previa portadoras de enfermedad coronaria, que fueron tratadas con estrógenos conjugados a acetato de medroxiprogesterona en forma combinada continua durante un promedio de cuatro años, observándose que las usuarias de TH no obtenían cardioprotección secundaria, e incluso en el primer año se apreciaba un incremento del riesgo[66]. Igualmente se observó un aumento del riesgo tromboembólico y de enfermedad de la vesícula biliar en las usuarias. Como en el seguimiento de esta cohorte se observó, después del aumento del riesgo del primer año, que los eventos coronarios disminuían progresivamente en los siguientes años, se planteó la hipótesis de que si se continuaba por más de cuatro años el estudio, el riesgo global finalmente disminuiría. Sin embargo, cuando se publicaron los resultados del seguimiento a 6.8 años de esta misma cohorte, se observó que la TH definitivamente no otorgaba una protección secundaria en pacientes coronarias[67]. La publicación casi simultánea del estudio WHI, un RCT diseñado para mostrar la protección primaria de enfermedad coronaria, no sólo no mostró el efecto protector que se esperaba sino que señaló que las usuarias de TH presentaban un incremento del 29% del riesgo de enfermedad coronaria[68]. El brazo de estrógenos solos del mismo WHI, suspendido posteriormente al de estrógenos-progestágenos, por su parte mostró que, aunque no significante, había una tendencia a protección cardiovascular y tendencia a la disminución del riesgo CV (RR 0.91; IC 0.75-1.12)[68-1].

Más recientemente, en una revisión de los datos del WHI, se encontró que la ECC tiende a ser de manera no significativa, menor en mujeres más jóvenes o mujeres con menos de 10 años desde la menopausia, y el riesgo total de mortalidad se redujo en mujeres entre 50 y 59 años[68-2].

Los accidentes cerebrovasculares son una causa frecuente de muerte en las mujeres; por lo que algún efecto de la TH en la incidencia de estas enfermedades tendría una importancia epidemiológica significativa. Un meta-análisis, que incluyó un total de 39.769 mujeres de 28 RCTs, diseñado para evaluar el riesgo de enfermedades cerebrovasculares en usuarias de TH, mostró que la terapia hormonal se asociaba con un significativo riesgo de cualquier tipo de eventos (OR 1.29, IC 95%, 1.13 - 1.47), de eventos no fatales, eventos mortales o invalidantes, eventos isquémicos. No se encontró mayor riesgo de accidentes hemorrágicos o crisis isquémicas transitorias. Tampoco se observaron diferencias en riesgo en las usuarias de terapias estrogénicas o combinadas de estrógenos y progestinas[69]. Otro meta-análisis con igual objetivo mostró el mismo riesgo de ACV (1.29; IC 95%: 1.13 - 1.48) en las usuarias de hormonas[70].

Desde hace más de diez años se sabe que la terapia hormonal aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso entre dos y cinco veces. Un RCT que siguió 16.608 mujeres de 50 a 79 años durante 5.6 años en el cual se les indicó estrógenos conjugados orales y acetato de medroxiprogesterona, mostró que el riesgo absoluto de las usuarias era de 3.5 por 1.000 personas-años y de 1.7 por 1.000 personas-años en las mujeres controles[71]. Se piensa que este riesgo depende de la forma de administración de la hormona y de los factores de riesgos inherentes a cada

mujer. Un meta-análisis diseñado para evaluar los riesgos de trombosis venosa en usuarias de TH, incluida la embolia pulmonar, mostró que el riesgo de un primer episodio trombótico variaba entre 1.22 (95% CI, 0.76-1.94) y 4.50 (95% CI, 1.30-15.10) y que el riesgo era similar para trombosis venosa o embolia pulmonar[72]. Este riesgo es mayor en el primer año de la terapia, período en el cual puede aumentar hasta seis veces. Igualmente, aumenta más en las usuarias de estrógenos con progestinas que en las mujeres que usan estrógenos solos (OR: 1.60; 95% CI, 1.13 - 2.26), en las que usan dosis mayores de estrógenos y en las que ingieren hormonas por vía oral comparadas con las que usan la vía transdérmica (OR, 4.0; 95% CI, 1.9-8.3). La edad, el sobrepeso y las trombofilias aumentan también el riesgo.

Dentro de los factores de riesgo cardiovascular la diabetes mellitus ocupa un lugar relevante. Algunos estudios sugieren un efecto beneficioso del uso de estrógenos sobre el riesgo de diabetes. El estudio HERS, en un análisis posterior a la publicación original, analizó la evolución de 2.099 mujeres sin diabetes que fueron seguidas por cuatro años y observó que la glicemia en ayunas aumentó significativamente entre las mujeres asignadas a placebo, pero no cambió en la usuarias de TH[73]. La incidencia de diabetes bajó 35% en las mujeres con hormonoterapia, siendo de 9.5% en la mujeres controles y de 6.2% en las usuarias (OR: 0.65; IC 95%: 0.48 a 0.89). Este descenso no fue influido por baja de peso o disminución el perímetro abdominal en las usuarias. La TH no sólo disminuiría la incidencia de diabetes mellitus sino que también mejora el control glicémico como lo muestra Ferrara en un estudio de cohorte en que siguió a más de 15000 mujeres diabéticas y observó que las usuarias de TH, con o sin progesterona asociada, tenían niveles de hemoglobina glicosilada significativamente más bajos que las mujeres sin hormonoterapia[74].

Conclusión. Aunque la TH tiene efectos positivos en el sistema cardiovascular, y es plausible biológicamente que su uso disminuya el riesgo de este tipo de enfermedades, no hay pruebas clínicas que respalden un efecto beneficioso. Más bien, los últimos RCTs con terapias orales combinadas y con inicio de terapia en la menopausia tardía apuntan en la dirección contraria.

Riesgo de Osteoporosis

La osteoporosis es otra enfermedad que tiene una alta importancia desde el punto de vista de la salud pública por su alta prevalencia y su significativo impacto en la calidad de vida y en la morbimortalidad de la mujer mayor. El hipoestrogenismo que se produce en el climaterio promueve un aumento de la reabsorción ósea, el cual puede ser revertido por la terapia hormonal de reemplazo. El efecto antirresortivo de los estrógenos es mediado en forma indirecta, disminuyendo las concentraciones plasmáticas de citoquinas que modulan el reclutamiento de células en la médula ósea como TNF-α, IL-1β e IL-10[75]; y, en forma directa vía receptores estrogénicos alfa (α), reduciendo la maduración de los osteoclastos[76].

Un meta-análisis, cuyo objetivo fue revisar el efecto de la TH sobre la densidad ósea y las fracturas, que incluyó 57 estudios que tuvieran controles con placebo y a lo menos un año de terapia, mostró que el reemplazo hormonal aumenta en promedio a los dos años la densidad ósea a nivel lumbar, antebrazo y cuello femoral en 6.8%, 4.5% y 4.1%, respectivamente. En relación con el efecto de la hormonoterapia en la incidencia de fracturas, las mujeres tratadas reducen en 43% el riesgo de fracturas vertebrales y en 13% las no vertebrales[77]. Otro meta-análisis que incluyó 22 estudios mostró igualmente que la TH disminuía el riesgo de fracturas no vertebrales en 27% y que este efecto era mayor en las mujeres menores de 60 años, las cuales disminuían en 33% el riesgo de fractura comparada con sólo 12% en las mujeres mayores[78].

El WHI fue el primer RCTs que mostró que la terapia hormonal combinada reducía significantemente el riesgo de fractura vertebral y de cadera[68].

Conclusión. La TH tiene propiedades antiresortivas en el hueso. Su uso aumenta la masa ósea y protege contra el riesgo de fractura.

Efectos de la TH en otros sistemas

Sistema Nervioso Central. Hasta la publicación del estudio WHIMS, investigación que estudió la función cognitiva en mujeres del WHI, se pensó que la TH podía disminuir el riesgo de demencia, especialmente Alzheimer. Esto se basa en investigaciones que señalan que existen recep-

tores de estrógenos en las neuronas colinérgicas, células que están implicadas en la Enfermedad de Alzheimer; y, en que los estrógenos tienen efectos neurotrópicos, antioxidantes y antiinflamatorios, acciones que hacen plausible que la TH disminuya el riesgo de Alzheimer. Un estudio señala que las mujeres premenopáusicas tienen más sustancia blanca cerebral que las posmenopáusicas, pero dentro de estas últimas aquellas que usan TH tienen un volumen de sustancia blanca equivalente a las mujeres jóvenes[79]. Contrariamente a lo esperado, el estudio WHIMS señaló que la hormonoterapia aumentaba el riesgo de demencia (HR 2.05; IC 95%: 1.21-3.48), concluyendo que el uso de estrógenos conjugados más acetato de medroxiprogesterona en mujeres mayores de 65 años no evitaba las demencias; más bien, aumentaba el riesgo[80].

Interesantemente en este estudio, el riesgo de desarrollar demencia aumentó con la edad de las usuarias; si definimos como 1.0 el riesgo de demencia para las mujeres que iniciaron la terapia a los 65 años, subió a 3.5 para las que iniciaron la TH a los 70 años y a 12.2 para las de 75 años. Resumiendo, el uso de TH no es recomendado para prevenir demencia o declinación cognitiva en mujeres mayores de 65 años. Un meta-análisis de Cochrane señaló que tampoco sirve para mejorar la función cognitiva en mujeres que ya tienen Alzheimer[81]. Sin embargo, el término prematuro del WHI le quitó poder estadístico a WHIMS para que sus resultados sean confiables. Por lo tanto, actualmente, no podemos afirmar con certeza que los estrógenos indicados a mujeres en la transición menopáusica no tengan efectos preventivos en la Enfermedad de Alzheimer.

Sistema Genitourinario. Las actuales evidencias confirman que la TH, especialmente la aplicación tópica de estrógenos, en las mujeres posmenopáusicas normaliza la flora vaginal y reduce la atrofia vaginal. Un estudio Cochrane que analiza 19 estudios que incluyen a 4.162 mujeres muestra que los estrógenos vaginales administrados en pesarios, anillos, cremas y tabletas son igualmente útiles para tratar los síntomas de atrofia vaginal[82]. En relación con los síntomas urogenitales, como la disuria e infecciones urinarias, a pesar de que son quejas comunes en las posmenopáusicas, pocas mujeres han participado en RCT que estudien el efecto de la TH en estas condiciones. Una revisión sistemática de 10 artículos que incluía sólo 334 mujeres reveló un significativo beneficio de la TH en relación con el placebo en cuanto al riesgo de infección urinaria (OR 2.51; IC 95%: 1.48-4.25); los mejores resultados se obtuvieron con la aplicación tópica de estrógenos a nivel vaginal[83]. Otro meta-análisis mostró que la TH mejora la frecuencia urinaria diurna, la nocturna, la urgencia y la incontinencia significativamente más que el placebo, de forma significativa; los mejores resultados se obtuvieron nuevamente con el uso de estrógenos vaginales[84].

Piel. El tratamiento con estrógenos ha mostrado en repetidos estudios que aumenta el contenido de colágeno, la hidratación, el grosor y la elasticidad de la piel en mujeres posmenopáusicas. Algunos estudios sugieren además, que la TH mejora la cicatrización de las heridas cutáneas. No hay resultados unánimes en el sentido que la estrogenoterapia mejore el flujo sanguíneo, el contenido de elastina y la secreción sebácea[85].

Conclusión. La TH podría tener algunos efectos positivos en el envejecimiento del sistema colágeno-piel femenino. Se requieren nuevos estudios para llegar a conclusiones definitivas. Como en los otros sistemas, la TH en la menopausia tardía tiene efectos adversos. Posiblemente si se administra en la perimenopausia tenga efectos protectores en el SNC.

Referencias

1. Nozaki M, Mitsunaga F, Shimizu K. Reproductive senescence in female Japanese monkeys (Macaca fuscata): age and season-related changes in hypothalamic-pituitary-ovarian functions and fecundity rates. *Biol Reprod* 1995; 52: 1250-1257.
2. NAMS. Clinical challenges of perimenopause: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7: 5-13.
3. No authors listed. Editorial: "Forever feminine" or "forever young". *Pac Med Surg* 1967; 75: 132-133.
4. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy

postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.

5. Blumel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, Binfa L, Dowlani B, Gomez MS, Sarra S. Patients' and clinicians' attitudes after the Women's Health Initiative study. *Menopause* 2004; 11: 57-61.

6. Heitmann C, Greiser E, Doren M. The impact of the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial 2002 on perceived risk communication and use of postmenopausal hormone therapy in Germany. *Menopause* 2005; 12: 405-411.

7. Blatt MH, Weisbader H, Kupperman HS. Vitamin E and climacteric syndrome. *Arch Intern Med* 1953; 91: 792-799.

8. Alder E. The Blatt-Kupperman menopausal index: a critique. *Maturitas* 1998; 29: 19-24.

9. Greene JG. Contructing a standard climacteric scale. *Maturitas* 1998; 29: 25-31.

10. Hilditch JR, Lewis J, Peter A, van Maris B, Ross A, Franssen E, et al. A menopause-specific quality of life questionnaire: development and psychometric properties. *Maturitas* 1996; 24: 161-175.

11. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, Gramegna G, Tacla X, Aracena B, Cumsille MA, Sanjuan A. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas* 2000; 34: 17-23.

12. Blumel JE, Tacla X, Brandt A, Gramegna G, Estartus A. Conocimientos y creencias del efecto de la menopausia y de la terapia estrogénica sobre la salud. Estudio en mujeres beneficiarias del Hospital Barros Luco-Trudeau. *Rev Chilena Obstet Ginecol* 1994; 59: 10-16.

13. Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. *Soc Sci Med* 2002; 55: 1975-1988.

14. Porter M, Penney GC, Russell D, Russell E, Templeton A. A population based survey of women's experience of the menopause. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 1025-1028.

15. Olofsson AS, Collins A. Psychosocial factors, attitude to menopause and symptoms in Swedish perimenopausal women. *Climacteric* 2000; 3: 33-42.

16. Vanwesenbeeck I, Vennix P, van de Wiel H. 'Menopausal symptoms': associations with menopausal status and psychosocial factors. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2001; 22: 149-158.

17. Blumel JE, Castelo-Branco C, Cancelo MJ, Cordova AT, Binfa LE, Bonilla HG, Munoz IG, Vergara VG, Sarra SC. Relationship between psychological complaints and vasomotor symptoms during climacteric. *Maturitas* 2004; 49: 205-210.

18. Juang KD, Wang SJ, Lu SR, Lee SJ, Fuh JL. Hot flashes are associated with psychological symptoms of anxiety and depression in peri- and post- but not premenopausal women. *Maturitas* 2005; 52: 119-126.

19. Blumel JE, Castelo-Branco C, Sanjuan A, Gonzalez P, Moyano C, Iturriaga TM, Gonzalez R, Romero S, Cano A. A simplified method to quantitate atherosclerosis in the rabbit aorta. *Maturitas* 2001; 39: 265-271.

20. Adams MR, Kaplan JR, Clarkson TB, Koritnik DR. Ovariectomy, social status, and atherosclerosis in cynomolgus monkeys. *Arteriosclerosis* 1985; 5: 192-200.

21. Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, Belanger C, Rothman KJ, Speizer FE. Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 47-51.

22. Palmer JR, Rosenberg L, Shapiro S. Reproductive factors and risk of myocardial infarction. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 408-416.

23. Blumel JE, Prieto JC, Leal T, Cruz MN, Gallardo L. Cardiovascular risk factors in middle-age women with acute coronary syndromes. *Rev Med Chil* 2001; 129: 995-1002.

24. Blumel JE, Castelo-Branco C, Gonzalez P, Moyano C, Iturriaga M, Videla L, Sanjuan A, Cano A. Transdermal estrogens do not appear to modify the extent of lesional areas of aortic atherosclerosis in oophorectomized rabbits on a cholesterol-rich diet. *Atherosclerosis* 2000; 148: 303-308.

25. Wassmann S, Baumer AT, Strehlow K, van Eickels M, Grohe C, Ahlbory K, Rosen R, Bohm M, Nickenig G. Endothelial dysfunction and oxidative stress during estrogen deficiency in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2001; 103: 435-441.

26. Kuh D, Langenberg C, Hardy R, Kok H, Cooper R, Butterworth S, Wadsworth ME. Cardiovascular risk at age 53 years in relation to the menopause transition and use of hormone replacement therapy: a prospective British birth cohort study. *BJOG* 2005; 112: 476-485.

27. Lane NE, Haupt D, Kimmel DB, Modin G, Kinney JH. Early estrogen replacement therapy reverses the rapid loss of trabecular bone volume and prevents further deterioration of connectivity in the rat. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 206-214.

28. Bouxsein ML, Myers KS, Shultz KL, Donahue LR, Rosen CJ, Beamer WG. Ovariectomy-induced bone loss varies among inbred strains of mice. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1085-1092.

29. Newton BI, Cooper RC, Gilbert JA, Johnson RB, Zardiackas LD. The ovariectomized sheep as a model for human bone loss. *Comp Pathol* 2004; 130: 323-326.

30. Hoshino H, Kushida K, Takahashi M, Yamazaki K, Denda M, Atsumi K, et al. Changes in Levels of Biochemical Markers and Ultrasound Indices of Os Calcis Across the Menopausal Transition. *Osteoporosis international* 2000; 11: 128-133.

31. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 105-112.

32. Pouilles JM, Tremollieres F, Ribot C. Vertebral bone loss in perimenopause. Results of a 7-year longitudinal study. *Presse Med* 1996; 25: 277-280.

33. Cherry N, Parker G, McNamee R, Wall S, Chen Y, Robinson J. Falls and fractures in women at work. *Occup Med* (Lond) 2005; 55: 292-297.

34. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 733-738.

35. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen regulation of immune cell bone interactions. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 256-274.

36. Cuzzocrea S, Mazzon E, Dugo L, Genovese T, Di Paola R, Ruggeri Z, et al. Inducible nitric oxide synthase mediates bone loss in ovariectomized mice. *Endocrinology* 2003; 144: 1098-1107.

37. Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update* 2006 Nov 29; [Epub ahead of print].

38. Simpkins JW, Yang SH, Wen Y, Singh M. Estrogens, progestins, menopause and neurodegeneration: basic and clinical studies. *Cell Mol Life Sci* 2005; 62: 271-280.

39. Nitti VW. The prevalence of urinary incontinence. *Rev Urol* 2001; 3(Suppl 1): S2-S6.

40. Hall G, Phillips TJ. Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 555-568.

41. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA. Cochrane HT Study Group. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (3): CD004143.

42. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen-progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD002978.

43. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA* 2004; 291: 1610-1620.

44. Gonzalez M, Viafara G, Caba F, Molina E. Sexual function, menopause and hormone replacement therapy (HRT). *Maturitas* 2004; 48: 411-420.

45. Blumel JE, Bravo F, Recavarren M, Sarra S. Sexual function in postmenopausal women

using hormone replacement therapy. *Rev Med Chil* 2003; 13: 1251-1255.

46. Olson MB, Bairey Merz CN, Shaw LJ, Mankad S, Reis SE, Pohost GM, et al. Hormone replacement, race, and psychological health in women: a report from the NHLBI-Sponsored WISE Study. *J Womens Health* (Larchmt) 2004; 13: 325-332.

47. Blumel JE, Roncagliolo ME, Gramegna G, Vasquez R, Estartus A, Tacla X, Brandt A. Double-blind method of the effect of menopause symptoms, lipid profile, and endometrial thickness of continuous therapy with estradiol valerate and medroxyprogesterone acetate. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1994; 59: 354-360.

48. Hilditch JR, Lewis J, Ross AH, Peter A, van Maris B, Franssen E, Charles J, Norton P, Dunn EV. A comparison of the effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estradiol-17 beta combined with an oral progestin on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas* 1996; 24: 177-184.

49. Somboonporn W, Davis S, Seif MW, Bell R. Testosterone for peri- and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD004509.

50. Kotz K, Alexander JL, Dennerstein L. Estrogen and androgen hormone therapy and well-being in surgically postmenopausal women. *J Womens Health* (Larchmt). 2006; 15: 898-908.

51. Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1453-1465.

52. Christian RC, Liu PY, Harrington S, Ruan M, Miller VM, Fitzpatrick LA. Intimal estrogen receptor (ER)beta, but not ERalpha expression, is correlated with coronary calcification and atherosclerosis in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2713-2720.

53. Arnal JF, Douin-Echinard V, Brouchet L, Tremollieres F, Laurell H, Lenfant F, Gadeau AP, Guery JC, Gourdy P. Understanding the oestrogen action in experimental and clinical atherosclerosis. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20: 539-548.

54. Ling S, Zhou L, Li H, Dai A, Liu JP, Komesaroff PA, Sudhir K. Effects of 17 beta-estradiol on growth and apoptosis in human vascular endothelial cells: influence of mechanical strain and tumor necrosis factor-alpha. *Steroids* 2006; 71: 799-808.

55. Krasinski K, Spyridopoulos I, Asahara T, van der Zee R, Isner JM, Losordo DW. Estradiol accelerates functional endothelial recovery after arterial injury. *Circulation* 1997; 95: 1768-1772.

56. Sanjuan A, Castelo-Branco C, Colodron M, Ascaso C, Vicente JJ, Ordi J, et al. Effects of estradiol, cyproterone acetate, tibolone and raloxifene on uterus and aorta atherosclerosis in oophorectomized cholesterol-fed rabbits. *Maturitas* 2003; 45: 59-66.

57. Delibasi T, Kockar C, Celik A, Kockar O. Antioxidant effects of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Swiss Med Wkly* 2006; 136: 510-514.

58. Mori M, Tsukahara F, Yoshioka T, Irie K, Ohta H. Suppression by 17beta-estradiol of monocyte adhesion to vascular endothelial cells is mediated by estrogen receptors. *Life Sci* 2004; 75: 599-609.

59. Sumino H, Ichikawa S, Ohyama Y, Takahashi T, Saito Y, Nakamura T, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on the monocyte chemoattractant protein-1 concentrations and other vascular inflammatory markers and on endothelial function in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2005; 96: 148-153.

60. Yada-Hashimoto N, Nishio Y, Ohmichi M, Hayakawa J, Mabuchi S, Hisamoto K, et al. Estrogen and raloxifene inhibit the monocytic chemoattractant protein-1-induced migration of human monocytic cells via nongenomic estrogen receptor alpha. *Menopause* 2006; 13: 935-941.

61. Geraldes P, Sirois MG, Bernatchez PN, Tanguay JF. Estrogen regulation of endothelial and smooth muscle cell migration and proliferation: role of p38 and p42/44 mitogen-activated protein kinase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1585-1590.

62. Blumel JE, Brandt A, Garavagno A, Cubillos M, Lozano A. Mujeres postmenopáusicas: Cambios de los lípidos plasmáticos con distintas terapias estrogénicas de reemplazo. *Revista Médica de Chile* 1990; 118: 382-387.

63. Sumino H, Ichikawa S, Kasama S, Kumakura H, Takayama Y, Sakamaki T, et al. Effect of transdermal hormone replacement therapy on carotid artery wall thickness and levels of vascular inflammatory markers in postmenopausal women. *Hypertens Res* 2005; 28: 579-584.

64. Akkad A, Hartshorne T, Bell PR, al-Azzawi F. Carotid plaque regression on oestrogen replacement: a pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996; 11: 347-348.

65. Barrett-Connor E, Grady D. Hormone replacement therapy, heart disease, and other considerations. *Annu Rev Public Health* 1998; 19: 55-72.

66. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280: 605-613.

67. HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 49-57.

68. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.

68-1. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogens in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1701-1712.

68-2. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297: 1465-1477.

69. Bath PMW, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005; 330: 342-345.

70. Magliano DJ, Rogers SL, Abramson MJ, Tonkin AM. Hormone therapy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2006; 113: 5-14.

71. Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004; 292: 1573-1580.

72. Wu O. Postmenopausal hormone replacement therapy and venous thromboembolism. *Gend Med* 2005; 2 Suppl A: S18-S27.

73. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003; 138: 1-9.

74. Ferrara A, Karter AJ, Ackerson LM, Liu JY, Selby JV. Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. Hormone replacement therapy is associated with better glycemic control in women with type 2 diabetes: The Northern California Kaiser Permanente Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2001; 24: 1144-1150.

75. Vural P, Akgul C, Canbaz M. Effects of hormone replacement therapy on plasma pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and some bone turnover markers in postmenopausal women. *Pharmacol Res* 2006; 54: 298-302.

76. Sorensen MG, Henriksen K, Dziegiel MH, Tanko LB, Karsdal MA. Estrogen directly attenuates human osteoclastogenesis, but has no effect on resorption by mature osteoclasts. *DNA Cell Biol* 2006; 25: 475-483.

77. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, Robinson V, Henry D, O'Connell D, Cranney A. Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone

replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23: 529-539.

78. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001; 285: 2891-2897.

79. Ha DM, Xu J, Janowsky JS. Preliminary evidence that long-term estrogen use reduces white matter loss in aging. *Neurobiol Aging* 2006 Oct 6; [Epub ahead of print].

80. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J. WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-2662.

81. Hogervorst E, Richards M, Huppert F. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3): CD003799.

82. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Oct 18; (4): CD001500.

83. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E, de Koning Gans H. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: third report of the hormones and urogenital therapy (HUT) committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001; 12: 15-20.

84. Cardozo L, Lose G, McClish D, Versi E. A systematic review of the effects of estrogens for symptoms suggestive of overactive bladder. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 892-897.

85. Brincat MP, Baron YM, Galea R. Estrogens and the skin. *Climacteric* 2005; 8(2): 110-123.

AVISO BIOPAS