Recomendaciones actualizadas sobre terapia hormonal de la posmenopausia y estrategias preventivas para la salud de la mediana edad (II parte)

D. F. ARCHER, R. J. BABER, D. BARLOW, M. H. BIRKHÄUSER, M. BRINCAT, L. CARDOZO, T. J. DE VILLIERS, M. GAMBACCIANI, A. A. GOMPEL, V. W. HENDERSON, C. KLUFT, R. A. LOBO, A. H. MACLENNAN, J. MARSDEN, R. E. NAPPI, N. PANAY, J. H. PICKAR, D. ROBINSON, J. SIMON, R. L. SITRUK-WARE Y J. C. STEVENSON

Cerebro

General

- Durante el desarrollo y la adultez, el cerebro humano es blanco de estrógenos y de otras hormonas esteroidales gonadales. Los estrógenos ejercen influencia directa en la función neural y en enfermedades neurológicas mediante efectos en neuronas y en la glia, e indirectamente mediante efectos sobre estrés oxidativo, inflamación, vasculatura cerebral y sistema inmune.
- Con la menopausia, el cese de producción ovárica de estrógenos y progesterona potencia procesos relevantes para patologías neurológicas y psiquiátricas en el sistema nervioso central. Es destacable que algunas neuronas cerebrales son capaces de sintetizar cantidades pequeñas de estradiol.
- Muchas mujeres perciben síntomas cognitivos y emocionales en períodos asociados a cambios en los niveles circulantes de esteroides gonadales. No obstante, ha sido difícil demostrar efectos consistentes del tratamiento hormonal en los aspectos cognitivos y afectivos.

Cognición y envejecimiento cognitivo

- En mujeres de mediana edad, la evidencia observacional indica que no hay persistencia de efectos de la menopausia natural sobre la memoria u otras funciones cognitivas. Sin embargo, durante la transición menopáusica, algunas mujeres experimentan problemas transitorios, generalmente de pequeña magnitud.
- Estudios clínicos de corto plazo en mujeres de mediana edad entregan evidencia limitada que sugiere que la TRH no tiene un efecto sustancial sobre la cognición luego de la menopausia natural.
- Para mujeres de edad más avanzada, sin impedimentos cognitivos, existe evidencia convincente de estudios clínicos que revelan que la TRH iniciada en la posmenopausia tardía no tiene impacto sustancial en las habilidades cognitivas.
- En mujeres con menopausia quirúrgica existe evidencia limitada de estudios clínicos pequeños, que sugieren que la terapia estrogénica podría tener beneficios cognitivos a corto plazo si se inicia al momento de la ooforectomía.
- Se desconoce el impacto de la TRH, iniciada durante la transición menopáusica

D. W. Sturdee y A. Pines, en representación del Grupo de Redacción de la Sociedad Internacional de Menopausia

o en la posmenopausia temprana, sobre la cognición a largo plazo. Existe una necesidad urgente de continuidad de investigación en esta área.

Enfermedad de Alzheimer

- En mujeres con demencia por enfermedad de Alzheimer hay evidencia limitada de ensayos clínicos, que indica que la TRH no mejora los síntomas de demencia ni enlentece la progresión de la enfermedad.
- Existe evidencia limitada de estudios clínicos que indica que la TRH aumenta el riesgo de demencia por cualquier causa, cuando esta se inicia en la posmenopausia tardía. En mujeres entre 65 y 79 años de edad, el exceso de riesgo de demencia atribuible al uso de hormonas es de aproximadamente 1,2 por 1000 personas/año para la terapia con estrógenos solos, y 2.3 por 1000 personas/año para la terapia con estrógenos combinados con progestágenos. En este grupo etario, el riesgo con TRH puede ser mayor en mujeres con menor función cognitiva basal.
- La evidencia observacional indica que la TRH usada en mujeres menopáusicas más jóvenes e iniciada en torno a esta, se asocia con un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer. Los hallazgos de un estudio observacional reciente apoyan el concepto de ventana de oportunidad de tratamiento, sugiriendo que sólo el uso de TRH en la edad mediana otorga beneficios en relación con el riesgo de demencia, mientras que el inicio de TRH más tardío es dañino. En este estudio, el usar TRH desde la edad mediana hacia edades mayores mostró un efecto neutro sobre el riesgo de demencia.

Depresión

- La prevalencia de síntomas depresivos es similar antes y después de la menopausia. Sin embargo, el riesgo de depresión puede aumentar durante la transición menopáusica y en la posmenopausia temprana.
- Existe evidencia limitada desde ensayos clínicos que sugiere que la terapia estrogénica no tiene efecto sobre la depresión en la posmenopausia tardía.
- Evidencia limitada de ensayos clínicos sugiere que la terapia estrogénica de corto plazo pudiere otorgar beneficios sobre la depresión durante la transición menopáusica.
- La evidencia es insuficiente como para recomendar TRH, ya sea exclusiva o como complemento, en el tratamiento de depresión.

Otros desórdenes neurológicos

- Los efectos potenciales de la TRH en la incidencia o síntomas de la enfermedad de Parkinson son en gran parte desconocidos.
- Basado en la evidencia de un único estudio clínico pequeño, la TRH combinada puede aumentar la frecuencia de convulsiones en mujeres posmenopáusicas con epilepsia.
- La prevalencia de cefalea es menor luego de la menopausia. Evidencia observacional sugiere que el uso actual de TRH se asocia positivamente con cefalea.
- Los síntomas de esclerosis múltiple pueden ser influenciados por el estatus hormonal. Se desconoce si la TRH influye en los síntomas o la progresión de esclerosis múltiple.

Oncología

TRH y cáncer de mama

- El estudio WHI demostró que el tratamiento con ECE solos, durante 7.1 años, no aumenta el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas. La cohorte prospectiva en el Estudio de Salud de las Enfermeras también reportó que los estrógenos solos no aumentan el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta después de 15 años de exposición a estrógenos (principalmente ECE). Los datos con estradiol solo son conflictivos debido a que algunos estudios reportan un aumento en el riesgo de diagnóstico al corto plazo, pero en otros no hay aumento de riesgo.

- Los resultados de la rama de tratamiento con estrógenos y progestinas del estudio WHI mostraron un aumento en el diagnóstico de cáncer de mama con una media de 5.6 años de seguimiento; sin embargo, luego del ajuste de variables confundentes, este aumento no fue estadísticamente significativo. En las mujeres que no habían usado TRH previo al reclutamiento, no hubo aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama al menos hasta los siete años de iniciada la terapia.
- La progesterona micronizada y la didrogesterona utilizadas en asociación con estradiol oral o percutáneo podrían asociarse a un mejor perfil de riesgo para cáncer de mama que con progestinas sintéticas, por al menos cinco años, pero aún no existen estudios clínicos potenciados de manera adecuada.
- El riesgo de diagnóstico de cáncer de mama disminuye rápidamente luego del cese de TRH; luego de cinco años, el riesgo no sería mayor que el de mujeres sin historia de exposición a TRH.
- Los factores de estilo de vida asociados a aumento de riesgo para diagnóstico de cáncer de mama incluyen obesidad posmenopáusica, consumo de alcohol aumentado y escasa actividad física.
- Factores no modificables de riesgo aumentado son: historia familiar, densidad mamaria aumentada e hiperplasia ductal atípica.
- El aumento de riesgo de este diagnóstico observado con TRH podría disminuirse parcialmente seleccionando mujeres con menor riesgo basal individual y proporcionando educación sobre las medidas preventivas de estilo de vida. No obstante, se debe advertir que la TRH no parece aumentar el riesgo de diagnóstico en mujeres con sobrepeso, y sí lo hace en mujeres que no tienen sobrepeso. Esto se puede deber a diferencias en los niveles circulantes de estrógenos relacionados a la adiposidad.

TRH y endometrio: seguridad endometrial, sangrado

- La terapia con estrógenos puros se asocia a un aumento de riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial dependiente de la duración y dosis del tratamiento.
- Este aumento de riesgo persiste durante muchos años después del cese de la terapia.
- Los progestágenos previenen la proliferación endometrial inducida por estrógenos.
- La protección endometrial requiere de un progestágeno en dosis y duración adecuadas.
- El uso de esquemas combinados secuenciales de TRH durante largo plazo puede aumentar el riesgo de hiperplasia y de cáncer endometrial, especialmente con esquemas de ciclo largo en que los progestágenos se usan durante menos de 12 días cada 30 días.
- Los esquemas combinados continuos se asocian a menor riesgo de cáncer endometrial que la población no tratada.
- En los estudios WHI y Million Women no hubo diferencia en el riesgo de cáncer endometrial con esquemas combinados continuos.
- Regímenes nuevos de menor dosis causan menor estimulación endometrial y menos sangrado.
- La liberación intrauterina del progestágeno es una vía lógica de administración y provee supresión endometrial efectiva, pero la inserción ambulatoria puede ser dificultosa en mujeres posmenopáusicas.
- Los datos de ECCAs referentes al efecto de tibolona sobre el endometrio sugieren uno similar al de los esquemas combinados continuos.
- El tamoxifeno tiene efecto estrogénico en el endometrio, mientras que el raloxifeno y otros SERMs modernos no tienen efecto estimulador endometrial aparente.
- Generalmente no se recomienda el uso de TRH luego del tratamiento de un cáncer de endometrio, si bien hay pocos datos sobre esto.

- La obesidad aumenta el riesgo de desarrollar patología endometrial.

TRH y otros cánceres

Cáncer de ovarios

- El uso premenopáusico de anticonceptivos orales combinados se asocia a una disminución del riesgo de desarrollar cáncer de ovarios.
- El estudio WHI es el único controlado aleatorizado que evalúa la TRH y el cáncer de ovario. No hubo un aumento significativo de riesgo en mujeres con TRH combinada.
- Diversos estudios de caso-control y de población sugieren un aumento significativo en el riesgo, pero el efecto de la duración o del tipo de terapia varía entre los estudios. En un estudio de gran escala, el aumento de riesgo se normalizó rápidamente tras dos años del cese de terapia, hecho consistente con un efecto promotor más que inductor.
- En resumen, la terapia con estrógenos puros durante largo plazo puede asociarse con un pequeño riesgo atribuible de cáncer de ovario de 0,7 por 1000 mujeres por cinco años de uso, mientras que con terapia combinada de estrógenos y progestágeno el aumento de riesgo es significativamente menor, o incluso nulo.

Cáncer pulmonar

- La incidencia de cáncer pulmonar en mujeres continúa aumentando, principalmente debido a tabaquismo; el cáncer de pulmón es el mayor contribuyente a la mortalidad por cáncer en mujeres.
- Grandes estudios observacionales han reportado un efecto protector de la anticoncepción hormonal y de la TRH posmenopáusica sobre el riesgo de cáncer pulmonar.
- En el estudio controlado aleatorizado WHI con terapia de estrógenos puros, no hubo aumento en el riesgo de cáncer pulmonar de células no pequeñas en las usuarias de TRH en comparación con placebo.
- En el estudio controlado aleatorizado WHI con terapia combinada de estrógenos y progestinas, hubo una tendencia global no significativa hacia el aumento en el riesgo de cáncer pulmonar por células no pequeñas.
- El aumento de riesgo fue significativo sólo en mujeres de 60 a 69 años de edad, en quienes el riesgo absoluto atribuible fue de 1.8 casos adicionales de cáncer pulmonar cada 1000 mujeres usando TRH durante cinco años.
- El riesgo de muerte por cáncer pulmonar también fue mayor en usuarias de TRH, y este aumento fue superior entre aquellas mujeres fumadoras.
- En mujeres de 50 a 59 años de edad, no se observó aumento de riesgo de cáncer pulmonar.

Cáncer colorrectal

- La mayoría de los estudios observacionales muestran una disminución en el riesgo de cáncer colorrectal entre las usuarias de TRH oral.
- Tres meta-análisis han reportado una disminución en el riesgo de cáncer colorrectal con el uso de TRH, con un beneficio que persiste durante cuatro años después de la interrupción de la terapia. Un efecto típico fue un riesgo relativo (RR) de 0.80 (intervalo de confianza (IC) 95% 0.74-0.86) para aquellas alguna vez usuarias y 0.66 (IC 95% 0.59-0.74) para usuarias actuales.
- Los resultados del estudio aleatorizado WHI con terapia de estrógenos puros mostraron ausencia de efecto sobre el riesgo de cáncer colorrectal con esta.
- En el estudio controlado aleatorizado WHI con terapia con estrógenos y progestina, disminuyó el riesgo de cáncer colorrectal (RR 0.56; IC 95% 0.38-0.81). Este efecto fue predominante en la enfermedad localizada, y cuando existía dise-

minación hubo mayor compromiso ganglionar y una etapa más avanzada al momento del diagnóstico entre las usuarias de TRH.

- La TRH no debiera ser utilizada con el único propósito de prevención de cáncer colorrectal.
- No hay datos sobre el efecto de la TRH no oral sobre el riesgo de cáncer colorrectal.

Cáncer cervical

- Estudios de cohorte a largo plazo han mostrado que no hay aumento de riesgo de cáncer cervical con TRH.
- En el estudio controlado aleatorizado WHI no hubo aumento en el riesgo de cáncer cervical con el uso de TRH.

Cáncer del tracto gastrointestinal superior

- Los cánceres gástrico y esofágico ocurren predominantemente en hombres. El motivo para esto es incierto y no se han encontrado mecanismos hormonales que lo expliquen.
- Un estudio caso-control cerrado mostró una disminución de cáncer gástrico en usuarias de TRH (RR 0.48; IC 95% 0.29-0.79), pero no hubo efecto sobre el cáncer esofágico.
- Se conoce que la TRH afecta la función de la vesícula biliar. Estudios observacionales han reportado un aumento en la incidencia de colecistectomía entre usuarias de TRH.
- El único reporte de asociación de cáncer vesicular y TRH es de un estudio caso-control pequeño en que se encontró un aumento del riesgo asociado con el uso de THR y con la duración de su uso (RR 3.2; IC 95% 1.1-9.3).

Actitudes hacia la sexualidad y la calidad de vida en la menopausia

Evaluación clínica/diagnóstico

- Un estado saludable constituye un importante factor determinante de calidad de vida, especialmente en personas de edad avanzada, pero la sexualidad también es un factor importante a toda edad.
- La salud sexual de la mujer es determinada por una compleja interacción de factores biológicos, psicológicos y socio-relacionales. Se puede afectar negativamente el ciclo completo de la respuesta sexual, induciendo cambios importantes en el deseo, la excitación, el orgasmo y la satisfacción durante la perimenopausia y después de ella.
- Tanto la edad como la declinación de las hormonas sexuales tienen efectos perjudiciales en la función sexual, con un aumento significativo en la sequedad vaginal y dispareunia, y una disminución significativa en el deseo y la respuesta sexual.
- La salud general y sexual de la pareja, y la calidad de la relación pueden contribuir significativamente a la relevancia de los síntomas sexuales en mujeres posmenopáusicas.
- La disminución de la libido es la queja sexual más frecuente experimentada por las mujeres y la proporción de esta aumenta con la edad. Sin embargo, existen cambios relacionados a la edad respecto a aflicciones personales relacionadas a la sexualidad, las que son especialmente evidentes en mujeres con menopausia quirúrgica. Estas mujeres tienen aumento del riesgo de trastorno del deseo sexual hipoactivo.
- Las mujeres pueden no estar dispuestas a iniciar una conversación sobre interés sexual, ni sobre el comportamiento y la actividad sexual, pero generalmente aprecian que los doctores les pregunten por ello.
- Se pueden utilizar herramientas validadas (cuestionarios auto-aplicados/registros diarios y registros de eventos/ entrevistas semi-estructuradas) para el diagnóstico correcto de síntomas sexuales, y para obtener información sobre los constructos sexuales y las relaciones sexuales; la medición de esteroides sexuales generalmente no es de utilidad.

- Una historia sexual precisa y la evaluación clínica focalizada pueden ayudar al clínico en el manejo de síntomas sexuales que estén causando una alteración significativa. La atrofia vaginal siempre debe ser diagnosticada y tratada adecuadamente. Los tratamientos hormonales y no hormonales y/o las estrategias psicosexuales debieran ser individualizados y adaptados al individuo según la historia de la mujer y sus necesidades actuales.

Nuevas Terapias y Esquemas Hormonales

Medicamentos de reciente aprobación y productos en etapas avanzadas de aprobación

- Nuevos preparados orales y transdérmicos de dosis bajas y ultra bajas parecen mantener los beneficios de alivio sintomático y de prevención de osteoporosis, minimizando al mismo tiempo los efectos colaterales y los riesgos.
- Los sistemas reguladores han aprobado una cantidad de nuevos SERMs para indicaciones relacionadas a osteoporosis, y se está evaluando un SERM para el tratamiento de la atrofia vaginal posmenopáusica.
- Las recientes recomendaciones de la IMS sobre el manejo de la atrofia vaginal destacaron la excelente relación beneficio/riesgo de preparados estrogénicos y de preparados no hormonales de aplicación vaginal. Recientemente se aprobó una tableta vaginal de dosis ultra baja. Hay estudios clínicos en curso evaluando el posible uso de dehidroepiandrosterona (DHEA) vaginal para el tratamiento de la atrofia vaginal y la disminución de la libido.
- Estudios con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRIs) e inhibidores duales de recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRIs) continúan buscando un tratamiento no hormonal adecuado para los bochornos.
- Una combinación de SERM con estrógenos que se está desarrollando para tratar los síntomas menopáusicos y la osteoporosis se encuentra en estudios de fase III.
- Un nuevo anticuerpo monoclonal inyectable, el cual tiene como blanco el ligando de RANK, se encuentra disponible para la prevención de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y con alto riesgo de fractura.
- La testosterona transdérmica se ha aprobado en varios países para el manejo del trastorno de deseo sexual hipoactivo en mujeres con menopausia quirúrgica y en tratamiento concomitante con estrógenos. Si bien ya existen datos con uso de testosterona en mujeres con menopausia natural, y también sin terapia estrogénica concomitante, estas indicaciones no han sido aprobadas aún por las autoridades reguladoras en espera de más datos.

Vía de administración

- El estradiol y los progestágenos no orales evitan el metabolismo de la primera pasada hepática y, por lo tanto, tienen un potencial de menor estimulación de proteínas hepáticas y un perfil metabólico neutro.
- El riesgo de tromboembolismo venoso es menor con estradiol transdérmico que oral.
- La primera pasada uterina de progestágenos de liberación vaginal lleva a concentraciones locales adecuadas y buena protección endometrial, pero con niveles sistémicos muy bajos de progestágeno.
- La combinación de estradiol de administración no oral y la entrega intrauterina directa de un progestágeno o la liberación de progesterona desde un anillo vaginal pueden mejorar la adherencia al tratamiento. Aún se requieren estudios de buena calidad y de largo plazo.
- Estudios observacionales recientes han indicado que la administración transdérmica de estrógenos en la posmenopausia no se asocia con un aumento de riesgo de complicaciones cardiovasculares, específicamente AVE y trombosis venosa.

Terapia Androgénica en la Postmenopausia

- Las mujeres posmenopáusicas con ovarios íntegros usualmente no sufren de

deficiencia androgénica y no requieren reemplazo androgénico de rutina.

- La correlación entre la función sexual de la mujer y variables psicosexuales es compleja. Por ende, la deficiencia de andrógenos puede confundirse con otras causas de disfunción sexual, tales como problemas de pareja, angustia emocional y dispareunia.
- No existe correlación entre disfunción sexual y niveles séricos de andrógenos o actividad androgénica total. La metiltestosterona oral, el undecanoato de testosterona y el reemplazo transdérmico con testosterona, tanto en mujeres ooferectomizadas como en mujeres posmenopáusicas sanas, con y sin uso concomitante de estrógenos, han demostrado un efecto beneficioso en varios ECCAs grandes. La administración de un parche transdérmico que entrega 300 μg de testosterona al día resultó en un aumento significativo de eventos sexuales satisfactorios autorreportados por mes, así también aumento del deseo, de la excitación, de la capacidad de respuesta sexual y de orgasmo, todos basalmente disminuidos en las cohortes participantes.
- La DHEA oral no mejora significativamente la función sexual, excepto en mujeres con insuficiencia suprarrenal. No existen datos sobre seguridad mamaria y endometrial con DHEA.
- El rol de la administración vaginal de DHEA para mejorar la función sexual en mujeres posmenopáusicas es controversial.

Enfoque no Hormonal en el manejo de Síntomas Menopáusicos

Intervenciones no farmacológicas y de estilo de vida

- No existen datos de buena calidad de estudios no farmacológicos ni de evaluaciones de intervenciones en el estilo de vida para el manejo de la sintomatología vasomotora.
- Las terapias de meditación, relajación, respiración controlada y de conductas cognitivas son prometedoras en el manejo de bochornos, pero aún se requieren estudios aleatorizados adecuadamente potenciados.
- Existe poca evidencia que apoye el que modificaciones en la dieta o en el ejercicio mejoren los bochornos, pero sí pueden mejorar el ánimo y la calidad de vida. El ejercicio regular, la baja de peso y evitar desencadenantes de bochornos (tales como cafeína o calor directo) pueden ayudar a minimizar los bochornos o su impacto.
- Estudios aleatorizados con acupuntura no han sido consistentes en mostrar un efecto beneficioso de disminución de sintomatología vasomotora.

Terapias Complementarias para Síntomas Vasomotores

- Estudios de alta calidad a la fecha no son consistentes en apoyar la eficacia de terapias complementarias o terapias de venta libre para atenuar la severidad o frecuencia de los bochornos o de las sudoraciones nocturnas.
- Los preparados de black cohosh (cimicifuga racemosa) y de soya no son mejores que placebo para el tratamiento de bochornos.

Las llamadas Hormonas 'Bioidénticas' o 'Naturales'

- Tal etiquetado y publicidad no tienen base científica sólida para diferenciarlas de muchas formas actuales de TRH registradas.
- El estradiol, la estrona o estriol, ya sean producidos farmacéuticamente o destacados como productos 'bioidénticos', son sintetizados usualmente a partir de ñames vegetales y son idénticos a los estrógenos ováricos.
- Progesterona, testosterona, DHEA, tiroxina, hormona de crecimiento y melatonina son otras hormonas humanas denominadas 'naturales' pero que son sintetizadas, las cuales pueden ser mezcladas en preparados 'bioidénticos' no probados.

- Estas hormonas generalmente se administran en comprimidos (pastillas bucales) o como cremas transdérmicas, compuestas por farmacéuticos locales bajo la prescripción de médicos, en combinaciones y dosis que no han sido probadas en ensayos clínicos de calidad.
- Los datos existentes son inadecuados para mostrar la seguridad a largo plazo o la eficacia de cualquiera de estos productos.
- El cáncer endometrial ha sido asociado con hormonas bioidénticas que contienen estrógenos. Si llegara a existir progesterona en la mezcla bioidéntica, puede que esta no inhiba la hiperplasia endometrial inducida por estrógenos.
- A veces se ocupan ensayos hormonales en saliva como una forma de determinar la necesidad de hormonas y de titriar los compuestos de hormonas 'naturales'. No existen datos que muestren que el ensayo hormonal salival sea confiable en el logro de estos objetivos.
- Las hormonas bioidénticas se promocionan ampliamente y directamente al público vía internet y otros medios, a menudo con afirmaciones no probadas y poco posibles, tales como que no tienen efectos secundarios, que son seguras, que ayudan a la baja de peso y que son antienvejecimiento.
- Los preparados locales de hormonas 'bioidénticas' no son sujeto de evaluación de las entidades farmacéuticas regulatorias en muchos países, y los fabricantes pueden evitar los procesos de prueba de sus productos en control de calidad, seguridad y eficacia.
- Estos productos no probados y los ensayos salivales inexactos asociados a ellos son promovidos generalmente con fines comerciales y son mucho más caros que las terapias hormonales farmacéuticas registradas y testeadas.
- Todos los principales estamentos científicos, clínicos y regulatorios en salud de la mujer aconsejan en contra de la prescripción y el uso de estas hormonas.
- El médico que prescriba estas hormonas corre el riesgo de demandas médico-legales en el futuro.

Agentes Farmacológicos para Síntomas Vasomotores

- Aún no se comprenden cabalmente los mecanismos que subyacen a los síntomas vasomotores.
- Ha habido muy pocos estudios comparativos cabeza a cabeza de terapias no hormonales.
- Actualmente, el único preparado que ha demostrado eficacia equivalente a los estrógenos es la gabapentina. La gabapentina (300 mg tres veces al día) es equivalente a estrógenos en dosis bajas (0.5 mg de ECE o un parche de estradiol de 25 μg) para los síntomas vasomotores.
- No se han comparado directamente otros agentes con estrógenos para evaluar su efectividad en la disminución de los síntomas vasomotores.
- ECCAs han mostrado que venlafaxina, desvenlafaxina, fluoxetina, paroxetina y citalopram reducen los síntomas vasomotores. Un estudio comparativo reciente encontró que la venlafaxina (37.5 mg por día, aumentando a 75 mg en liberación controlada) era igualmente efectiva pero mejor tolerada que la gabapentina (300 mg una vez al día, aumentando a 300 mg tres veces por día) en pacientes con cáncer de mama. Ambos productos disminuyeron la frecuencia y severidad de los bochornos (en un 66%), pero los efectos secundarios fueron mayores con gabapentina.
- En pacientes con cáncer de mama, el antidepresivo dual venlafaxina y la clonidina fueron igualmente eficaces en disminuir síntomas vasomotores, pero la clonidina fue mejor tolerada. La eficacia para estos tratamientos está demostrada hasta 12 semanas.
- En general, estos agentes no hormonales reducen los bochornos en un 50% a 60%. Esta magnitud de reducción parece ser aceptable para muchas mujeres que prefieren evitar las hormonas.

- Para aquellas con bochornos leves/moderados es razonable comenzar tratamiento con clonidina. Para los bochornos moderados a severos, o cuando la clonidina falla o no se encuentra disponible, considerar la venlafaxina o gabapentina. Estos agentes pueden actuar mediante mecanismos diferentes, de manera que si alguno falla o no es bien tolerado, se puede probar otro. Si estos no son efectivos, considerar la paroxetina, pero esta se debe evitar en pacientes en tratamiento con tamoxifeno. El citalopram puede considerarse en usuarias de tamoxifeno.
- Una consideración clave en pacientes con cáncer de mama que usan agentes no hormonales es el uso concomitante de tamoxifeno. Los agentes que inhiben la enzima CYP2B6 pueden afectar el metabolismo de tamoxifeno y así disminuir la eficacia del tamoxifeno en la prevención de nuevos cánceres de mama o su recurrencia. Los agentes que interactúan con el sistema citocromo P450 incluyen paroxetina, fluoxetina y buproprion, y no debieran utilizarse conjuntamente con tamoxifeno en el tratamiento de depresión o de síntomas vasomotores. Si debieren usarse antidepresivos junto con tamoxifeno, parecen ser seguros venlafaxina, desvenlafaxina, citalopram y escitalopram.
- La interrupción repentina de un antidepresivo SNRI o SSRI puede causar síntomas de privación; por lo tanto, estos deben discontinuarse en forma gradual, reduciendo la dosis en el curso de dos semanas.

Atrofia Vaginal Postmenopáusica

- La atrofia vaginal se hace aparente clínicamente cuatro a cinco años después de la menopausia, y se presentan tanto cambios objetivos como quejas subjetivas en el 25% a 50% de las mujeres posmenopáusicas.
- Es fundamental que los profesionales de atención de salud se involucren rutinariamente en discusiones abiertas y receptivas con las mujeres posmenopáusicas sobre su salud urogenital, para asegurar que la atrofia sintomática sea detectada tempranamente y sea manejada de forma apropiada.
- El tratamiento debiera iniciarse tempranamente y antes de que ocurran cambios atróficos irreversibles.
- El tratamiento debe ser continuado para que se mantengan los beneficios.
- Todos los preparados de estrógenos locales son eficaces y la preferencia de la paciente será determinante para elegir alguno.
- Todos los estrógenos tópicos actualmente disponibles se absorben en diferentes grados, dependiendo de la dosis y la formulación.
- No se requiere indicar una progestina adicional cuando se utilizan estrógenos locales apropiados en dosis bajas, si bien no existen datos a largo plazo (más de un año).
- Si los estrógenos son inefectivos o no deseados, los lubricantes y humectantes vaginales pueden aliviar los síntomas causados por sequedad.
- Existen pocos datos sobre el uso de estrógenos vaginales en mujeres con cánceres ginecológicos hormono-dependientes, por lo que debieran ser usados con discreción.
- El uso de estrógenos locales en mujeres en tratamiento con tamoxifeno o inhibidores de la aromatasa requieren de consejería y asesoría cuidadosa en conjunto con la paciente y su equipo oncológico.

Influencia de la metodología y epidemiología en la percepción de la TRH

- Existe una jerarquía de evidencia científica que debiera tenerse en cuenta al momento de sacar conclusiones de cualquier investigación científica. En general (desde el nivel o estándar más alto al más bajo), los estándares de evidencia son: meta-análisis de ECCAs, ECCAs, estudios observacionales y, finalmente, la opinión de expertos. Sin embargo, tanto los ECCAs como los estudios observacionales deben interpretarse cuidadosamente, especialmente en lo referente a la TRH.

- Los estudios observacionales (por ejemplo, el Estudio de Salud de las Enfermeras) se usan principalmente para el desarrollo de hipótesis y no para probar causa y efecto. Los sesgos inherentes a los estudios observacionales de TRH típicamente son: sesgos de selección –mujeres de hábito más sano usan prescripción de TRH; sesgo de prevención –el monitoreo y tratamiento son más intensivos en mujeres con prescripción de TRH; sesgo de cumplimiento –las pacientes con mayor adherencia (incluso con placebo) tienen mejores resultados; sesgo de supervivencia –la TRH puede ser interrumpida debido a la aparición de una enfermedad; sesgo de prevalencia –incidencia–: los efectos adversos tempranos de la TRH no se observan si el usuario muere antes de pasar a formar parte de la cohorte.
- Los ECCAs (por ejemplo WHI) se usan principalmente para testear una hipótesis, para aprobar o refutar causa y efecto. Estos pueden ser degradados en su nivel de evidencia debido a factores atenuantes tales como: una alta tasa de abandono, falta de representación adecuada del grupo apropiado de mujeres, y la influencia modificadora de los resultados del uso previo de hormonas. El estudio WHI fue recientemente degradado a un nivel de evidencia igual al de un estudio observacional.
- El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la frecuencia de reacciones a fármacos e incluyen el impacto de la TRH o terapia de estrógenos, como:

  Muy común > 1/10 (> 10%)

  Común (frecuente) > 1/100 y < 1/10 (> 1% y < 10%)

  Poco común (infrecuente) > 1/1000 y < 1/100 (> 0,1% y < 1%)

  Raras > 1/10 000 y < 1/1000 (0,01% y < 0,1%)

  Muy raras < 1/10 000 (< 0,01%)

Sin embargo, estas frecuencias no necesariamente indican relevancia clínica. Hallazgos raros en ECCAs de gran escala y en estudios observacionales pueden ser estadísticamente significativos debido al gran tamaño de la muestra, pero también pueden ser clínicamente irrelevantes en su aplicación a un paciente en particular en su contexto clínico. La falla en proveer un contexto clínico frecuentemente significa un problema en relación con los resultados de un estudio. Esta es una de las razones para la presentación de los riesgos absolutos señalados más arriba. En un estudio, por ejemplo, el uso de manta eléctrica se asoció con un riesgo relativo igual a 5 para cáncer de mama.

Influencia de los medios en la percepción de la TRH

- Los medios masivos tienen una tremenda influencia sobre el 'conocimiento' del público acerca de la TRH. Las percepciones orientadas por los medios también influyen en la toma de decisiones clínicas, especialmente en aquellos menos familiarizados con los datos principales que están siendo reporteados por los medios. Cada nuevo reportaje de noticias es tratado como si fuera lo más importante y de la más alta calidad, frecuentemente excluyendo el grueso de la evidencia científica. Por ejemplo, los resultados iniciales de la rama de estrógenos con progestina del estudio WHI recibieron gran cobertura de los medios –más de 400 artículos periodísticos en periódicos y 2500 historias de televisión o radio solo en EE. UU.–; no obstante, los reportes del WHI subsecuentes han recibido mucha menor cobertura de la prensa, conduciendo a la impresión de que las mujeres con menopausia quirúrgica que utilizan estrógenos sin progestágeno tuvieren riesgos similares, como se informó en los primeros reportajes (WHI, rama de estrógenos más progestina).
- La prensa tiende a enfocarse en noticias negativas (por ejemplo, cáncer de mama), excluyendo cualquier hallazgo positivo como la disminución de mortalidad por

todas las causas, la prevención de enfermedad cardiovascular en mujeres más jóvenes o la disminución de fracturas.

- Además, la cobertura de los medios a veces incluye información totalmente errónea, o evaluaciones superficiales y poco críticas obtenidas de los resúmenes de revistas científicas seleccionadas, sin hacer referencia al artículo completo o a la discusión del propio autor sobre los hallazgos.
- La cobertura de los medios ha realizado un buen trabajo en decirle a las mujeres sobre qué deben preocuparse si utilizan THR, pero un trabajo pobre en proporcionar la información que las mujeres necesitan para determinar si los últimos hallazgos son aplicables para ellas.
- Hay una desconfianza generalizada de las organizaciones grandes, y en especial de la investigación realizada por la industria farmacéutica a pesar de su ajuste y aceptación abierta hacia las autoridades reguladoras, tanto en los EE. UU. (FDA) como en otros países del mundo (por ejemplo, EMEA). Esta desconfianza conduce a la negación de los hallazgos si no coinciden con las expectativas propias preconcebidas. Incluso cuando los hallazgos son inesperadamente positivos, frecuentemente se asume que son espurios o falsificados en nombre del lucro.

Reconocimientos

Agradecemos al profesor M. Hickey, de Australia, por su ayuda con las secciones sobre las intervenciones no farmacológicas y de estilo de vida, terapias complementarias para síntomas vasomotores, y agentes farmacológicos para síntomas vasomotores.

A continuación se nombran quienes asistieron al taller el 2007 y quienes contribuyeron a las recomendaciones previas.

Presidentes y expositores

P. Albertazzi, RU; D. Barlow, RU; E. Berry, Israel; M. H. Birkhäuser, Suiza; W. Böcker, Alemania; M. Brincat, Malta; H. Burger, Australia; C. Christiansen, Dinamarca; T. J. de Villiers, Sudáfrica; J-M. Foidart, Bélgica; M. Gambacciani, Italia; A. R. Genazzani, Italia; V. W. Henderson, EE. UU.; K-E. Huang, Taiwán; J. Huber, Austria; C. Kluft, Holanda; K. Limpaphayom, Tailandia; R. A. Lobo, EE. UU.; M. A. Lumsden, RU; A. H. MacLennan, Australia; A. MacLennan, Australia; D. Murphy, RU; F. Naftolin, EE. UU.; R. E. Nappi, Italia; S. Palacios, España; N. Panay, RU; J. H. Pickar, EE. UU.; A. Pines, Israel; R. Rizzoli, Suiza; G. Rosano, Italia; J. Russo, EE. UU.; G. Samsioe, Suecia; H. P. G. Schneider, Alemania; S. Shapiro, Sudáfrica; R. Sitruk-Ware, EE. UU.; S. Skouby, Dinamarca; J. C. Stevenson, RU; D. W. Sturdee, RU.

Los delegados de las sociedades de la menopausia de los siguientes países participaron en los debates sobre las recomendaciones: Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Bolivia, Brasil, Bulgaria, Chile, Costa Rica, Croacia, Dinamarca, República Dominicana, Ecuador, Egipto, El Salvador, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Guatemala, Hungría, Hong Kong, India, Indonesia, Israel, Italia, Japón, Lituania, Malasia, México, Holanda, Nicaragua, Noruega, Panamá, Perú, Filipinas, Rumania, Rusia, Serbia, Singapur, Eslovenia, Sudáfrica, Corea del Sur, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Tailandia, Turquía, Reino Unido, Estados Unidos de América, Uruguay.

Conflictos de interés: Los miembros del Grupo de Redacción reportan que no tuvieron ninguna asociación o relación financiera con ninguna compañía farmacéutica, otra que acuerdos de consultorías, honorarios por conferencias en reuniones científicas, y apoyo de investigación. Los detalles de todas estas participaciones han sido actualizadas en un archivo en la Secretaría de la Sociedad Internacional de Menopausia.

Fuentes de financiamiento: Los costos de la actualización de las recomendaciones han sido proporcionados completamente por la Sociedad Internacional de Menopausia.

Lecturas recomendadas

General

- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progesterone in healthy post-menopausal women. *JAMA* 2002;288:321-333.

- Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362:419-427.
- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. *JAMA* 2003;290:1739-1748.
- Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study. An ongoing trial of the effects of early initiation of HRT on coronary artery disease. *Climacteric* 2005;8:3-12.
- Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. Proceedings of the 8th IMS workshop. *Climacteric* 2009;12(Suppl 1).
- Center for Media and Public Affairs; commissioned by the Hormone Foundation. Analysis of media coverage of hormone therapy for menopause management: 2002 through 2007. http://www.hormone.org/Menopause/upload/media-analysis-081309.pdf
- Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in the Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM): a randomised.

Hormonas y cáncer de mama

- Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647-1657.
- Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027-1032.
- Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *Int J Cancer* 2008;26:1260-1268.
- Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009;27:5138-5133.
- Kerlikowske K, Cook AJ, Buist DS, et al. Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol* 2010;28:3830-3837.
- Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684-1692.
- Gompel A, Plu-Bureau G. Is the decrease in breast cancer incidence related to a decrease in postmenopausal hormone therapy? *Ann NY Acad Sci* 2010;1205:268-276.

Cáncer de ovarios, cáncer pulmonar y otros cánceres

- Grodstein F, Newcomb P, Stampfer M. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574-582.
- Ritenbaugh C, Stanford J, Wu L, et al. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17: 2609-2618.
- Marsden J, Sturdee D. Cancer issues. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2009;23: 87-107.
- Morch L, Lokkegaard E, Andreasen A, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298-305.
- Delellis Henderson K, Duan L, Sullivan-Halley J, et al. Menopausal hormone therapy use and risk of invasive colon cancer: the California Teachers Study. *Am J Epidemiol* 2010;171:415-425.
- Chlebowski R, Anderson G, Manson J, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413-1421.
- Freedman ND, Lacey JV Jr, Hollenbeck AR, et al. The association of menstrual and reproductive factors with upper gastrointestinal tract cancers in the NIH-AARP cohort. *Cancer* 2010;116:1572-1581.

Características específicas de género para la enfermedad cardiovascular en mujeres

- Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement

from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27: 994-1005.

- Collins P, Rosano G, Casey C, et al. Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric* 2007;10:508-526.
- Executive Writing Committee, Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women - 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation* 2011 Feb 16. Epub ahead of print.

Hormonas posmenopáusicas y enfermedad coronaria

- Hulley S, Grady D, Bush T, et al. 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.
- Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357-365.
- Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006;163:589-599.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006; 15:35-44.
- Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363-366.
- 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.
- Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger women. *Ann Intern Med* 2009;122:1016-1022.
- Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis* 2009;207:336-340.
- Toh S, Hernández-Días S, Logan R, Rossouw JE, Hernán MA. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear?: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:211-217.

Coagulación

- Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010;8:979-986.
- Olie V, Plu-Bureau G, Conard J, et al. Hormone therapy and recurrence of venous thrombo-embolism among postmenopausal women. *Menopause* 2010 Dec 21. Epub ahead of print.
- Speroff L. Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis. *Climacteric* 2010;13:429-432.

Accidente vascular encefálico

- Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, et al. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.
- Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-2684.
- Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005;330:342.
- Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425-2434.
- Arana A, Varas C, Gonzalez-Perez A, et al. Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause* 2006;13:1-7.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and

age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:861-866.

- Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. BMJ 2010;340:c2519.
- Lobo RA, Clarkson TB. Different mechanisms for benefit and risk of coronary heart disease and stroke in early postmenopausal women: a hypothetical explanation. *Menopause* 2011; 18:237-240.

Otros desórdenes neurológicos

- Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, et al. Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Epilepsia 2006;47: 1447-1451.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral correlates. *Obstet Gynecol* 2008;111:127-136.
- MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine. *Maturitas* 2009;63:51-55.
- Simon KC, Chen H, Gao X, Schwarzschild MA, Ascherio A. Reproductive factors, exogenous estrogen use, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1359-1365.
- El-Etr M, Ghoumari A, Sitruk-Ware R, Schumacher M. Hormonal influences in multiple sclerosis: new therapeutic benefits for steroids. *Maturitas* 2011;68:47-51.

Cognición y envejecimiento cognitivo

- Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802-1810.
- Maki PM, Gast MJ, Vieweg A, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;69:1322-1330.
- Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1: CD003122.
- Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4152-4161.
- Greendale GA, Huang M-H, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009;72:1850-1857.
- Henderson VW. Action of estrogens in the aging brain: dementia and cognitive aging. Biochim Biophys Acta 2010;1800:1077-1083.
- Henderson VW. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. Womens Health (Lond Engl) 2011;7:81-93.

Enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia

- Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283: 1007-1015.
- Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women: the Cache County study. *JAMA* 2002;288:2123-2129.
- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-2958.
- Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg* Psychiatry 2005;76:103-105.
- Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FA. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009;1: CD003799.
- Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: The critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011;69:163-169.

Depresión

- Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in

perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004;161:2238-2244.

- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:375-382.
- Ryan J, Burger HG, Szoeke C, et al. A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009;6:509-517.
- Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, et al. Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:598-607.
- Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, et al. Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause* 2010;17:815-822.

Osteoporosis

General

- Genazzani AR, Gambacciani M, Schneider HP, Christiansen C; International Menopause Society Expert Workshop. Postmenopausal osteoporosis: therapeutic options. *Climacteric* 2005;8:99-109.
- Lewiecki EM. Current and emerging pharmacologic therapies for the management of postmenopausal osteoporosis. *J Womens Health* (Larchmt) 2009;18:1615-1626.
- Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, et al. Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res* 2010;25:1002-1009.
- Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:25-54.
- Lyritis GP, Georgoulas T, Zafeiris CP. Bone anabolic versus bone anticatabolic treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann NY Acad Sci* 2010;1205:277-283.
- Gallagher JC, Levine JP. Preventing osteoporosis in symptomatic postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:109-118.

THR

- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290: 1729-1738.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
- BaggerYZ, Tanko LB, Alexandersen P, et al. Two to three years of hormone replacement therapy in healthy women have long-term prevention effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728-731.
- Lindsay R,Gallagher JC, Kleerekoper M, et al. Bone response to treatment with lower dosages of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;4:372-379.
- Stevenson JC; International Consensus Group on HRT and Regulatory Issues. HRT, osteoporosis and regulatory authorities Quis custodiet ipsos custodes? *Hum Reprod* 2006;21:1668-1671.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. for the LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
- Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, et al. Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1045-1052.

Calcio y vitamina D

- Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354: 669-683.
- Boonen S, Lips P, Bouillon R, et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415-1423.
- Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, et al. The role of calcium and vitamin D in the

management of osteoporosis. *Bone* 2008;42: 246-249.

- Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2009;339:b3692.
- The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:b5463.
- Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, et al. Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691.

SERMs

- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, et al. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609-3617.
- Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, et al. Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:112-120.
- Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, et al. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1923-1934.
- Goldstein SR, Duvernoy CS, Calaf J, et al. Raloxifene use in clinical practice: efficacy and safety. *Menopause* 2009;16:413-421.

Denosumab

- Cummings SR, Martin S, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-765.

Piel, articulaciones y cartílago

- Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006;54:3194-3204.
- Holinka CF, Christiansen C, Tian XW, Ausmanas MK. Ethnic differences in levels of bone and cartilage biomarkers and hormonal responsiveness in nine groups of postmenopausal Asian women: the Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Climacteric* 2008;11:44-54.
- Calleja-Agius J, Brincat MP. Effects of hormone replacement therapy on connective tissue: why is this important? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:121.
- Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat MP. Estrogens and the intervertebral disc. *Menopause Int* 2009;15:127-130.
- Pullerits R, d'Elia HF, Tarkowski A, Carlsten H. The decrease of soluble RAGE levels in rheumatoid arthritis patients following hormone replacement therapy is associated with increased bone mineral density and diminished bone/cartilage turnover: a randomized controlled trial. *Rheumatology* (Oxford) 2009;48:785-790.
- Sniekers YH, Weinans H, van Osch GJ, van Leeuwen JP. Oestrogen is important for maintenance of cartilage and subchondral bone in a murine model of knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R182.

Nuevos productos hormonales

- Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 2009;16:1116-1124.
- De Villiers TJ. Bazedoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator for posmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2010;13: 210-218.

Atrofia vaginal posmenopáusica

- Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local estrogen therapy for vaginal atrophy in post menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Issue 4 CD 001500.
- Sturdee DW, Panay N, on behalf of the IMS Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509-522.
- Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194-203.

- Ulrich LS, Naessen T, Elia D, Goldstein JA, Eugster-Hausmann M. VAG-1748 trial investigators. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 ìg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010; 13:228-237.
- Labrie F, Archer DF, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric* 2011;14:282-288.

Las llamadas hormonas 'bioidénticas' o 'naturales'

- Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004;11:356-367.
- Maclennan AH, Sturdee DW. The 'bioidentical/bioequivalent' hormone scam. *Climacteric* 2006;9:1-3.
- Fugh-Berman A, Bythrow J. Bioidentical hormones for menopausal hormone therapy: variation on a theme. *J Gen Intern Med* 2007;22:1030-1034.
- Sites CK. Bioidentical hormones for menopausal therapy. Womens Health (London Engl) 2008;4:163-171.

Terapia no-hormonal

- Nedrow A, Miller J, Walker M, et al. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006;166:1453-1465.
- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-2071.
- Sassarini J, Lumsden MA. Hot flushes: are there effective alternatives to estrogen? *Menopause Int* 2010;16:81-88

Seguridad endometrial y sangrado

- Wiederpass E. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131-1137.
- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. The effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739-1748.
- Lethaby A, Suckling J, Barlow DH, et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. Cochrane *Database Syst Rev* 2004;3:CD000402.
- Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543-1551.
- Langer RD, Landgren B-M, Rymer J, Helmond FA: OPAL investigators. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate on the endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1320-1327.
- Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, Lang E, on behalf of the CHOICE Investigators. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2008;11:63-73.
- Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD007245.
- Bednarek PH, Jenesn JT. Safety, efficacy and patient acceptability of the contraceptive and non-contraceptive uses of the LNG-IUS. *Int J Women Hlth* 2009; 1; 45-58.
- Andrógenos
- Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847-3853.
- Warnock JK, Swanson SG, Borel RW, et al. for ESTRATEST Clinical Study Group. Combined esterified estrogens and methyltestosterone versus esterified estrogens alone in the treatment of loss of sexual interest in surgically menopausal women. *Menopause* 2005;12:374-384.
- Burger HG, Papalia M. A clinical update on female androgen insufficiency - testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sexual Health* 2006;3:73-78.

- Davis SR, Moreau M, Kroll R, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2006; 13:770-779.
- Hirschberg AL, Rodenberg C, Pack S, et al., for the APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008;359:2005-2017.
- Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, et al. Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric* 2010;13:121-131.
- Panjari N, Davis SR. DHEA for postmenopausal women: a review of the evidence. *Maturitas* 2010;66:172-179.
- Nachtigall L, Casson P, Lucas J, et al. Safety and tolerability of testosterone patch therapy up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal estrogen. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:39-48.

Uroginecología

- Cardozo LD, Bachmann G, McClish D, et al. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722-727.
- Cardozo L, Lose G, McClish D, et al. A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: Third report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. I*nt Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:15-20.
- Hendrix SL, Cochrane BR, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935-948.
- Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, et al. Pharmacological treatment of urinary incontinence. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, (Eds.) Incontinence. Paris: Health Publications Ltd, 2009:633-699.
- Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD001405.

Actitudes hacia la sexualidad en la menopausia

- Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T. Menopause and aging, quality of life and sexuality. IMS Statement following 6th IMS Workshop, Pisa, December 2006. *Climacteric* 2007;10:88-96.
- Hayes RD, Dennerstein L, Bennett CM, et al. Risk factors for female sexual dysfunction in the general population: exploring factors associated with low sexual function and sexual distress. *J Sex Med* 2008;5:1681-1693.
- Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual function. *J Sex Med* 2009;6:603-616.

Influencia de la metodología y epidemiología en la percepción de la THR

- Knobe J. Intentional action and side effects in ordinary language. *Analysis* 2003;63:190-193.
- Schwartz LM, Woloshin S. The media matter: a call for straightforward medical reporting. *Ann Intern Med* 2004;140:226-228.
- Kolata G. Health risk to older women is seen in hormone therapy. The New York Times, April 4, 2007.
- Specter M. Denialism: How Irrational Thinking Hinders Scientific Progress, Harms the Planet, and Threatens Our Lives. London: *Duckworth Overlook Press*, 2009.
- Bluming AZ, Tavris C. Hormone replacement therapy: real concerns and false alarms. *Cancer J* 2009;15:93-104.

Recomendaciones recientes de otras sociedades

- Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH; EMAS board members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2008;61:227-232.
- Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Executive summary: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl 1):s1-66.
- North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242-255.