«El renacer de la TH y la importancia en la sintomatología vasomotora». (Parte II)

Recibido para publicación: diciembre 20 de 2011. Revisado y aceptado: febrero 28 de 2012

Consenso Rionegro sobre Terapia Hormonal (TH) 2011

Asociación Colombiana de Menopausia
International Menopause Society (IMS)

Introducción

La calidad de vida de las mujeres usualmente se afecta tras la menopausia debido a la aparición de síntomas asociados a la misma. El tratamiento hormonal ha demostrado no solo mejorar la sintomatología sino también la calidad de vida de las mujeres menopáusicas.

Como parte de sus actividades académicas y objetivos, la Asociación Colombiana de Menopausia reunió en Rionegro (Antioquia) a un grupo de especialistas en diversos campos de la medicina de la menopausia para debatir y desarrollar el Consenso Colombiano sobre Terapia de Reemplazo Hormonal (TH) con el propósito de estudiar, debatir, actualizar y generar una posición acerca del papel que hoy juega la terapia hormonal en la sintomatología climatérica y el efecto sobre la deficiencia estrogénica en la menopausia, contando con una herramienta valiosa que es el cuidado primario de la mujer.

Partiendo de los pronunciamientos de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) y la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) y basados en los análisis de los resultados de estudios observacionales y aleatorizados, hemos obtenido las conclusiones para este consenso.

Conscientes de los beneficios de la terapia de reemplazo hormonal, este consenso se publica bajo una atmósfera mucha más racional y basado en experiencias expresadas en estudios aleatorizados y controlados que han sido revisados y corregidos para sesgos que hicieron, de manera equivocada, casi proscribir la TH.

La "retoma de la terapia hormonal" es llamada la reunión para la elaboración de este consenso lo que para muchos en el mundo ha sido llamado "el péndulo osciló", regresando desde una atmósfera negativa luego del debatido estudio WHI, que al final nos ayudó a dilucidar dos aspectos importantes al momento de indicar la TH teniendo en cuenta:

- Edad de inicio.
- Perfil de seguridad de esta en mujeres menores de 60 años.

Este consenso tiene en cuenta los principios de la TH en los períodos peri y posmenopáusicos.

El término TH será usado para diversas terapias, incluyendo estrógenos, progestágenos, terapias combinadas, andrógenos y tibolona.

Es muy importante dejar claro, que mantener la salud de las mujeres peri y posmenopáusicas, debe ser parte de una estrategia global que incluya recomendaciones de estilo de vida, enfatizando una alimentación adecuada, un plan de ejercicio físico y evitar el cigarrillo y el consumo de alcohol.

Es un principio fundamental, al momento de prescribir TH, que esta sea individualizada y ajustada teniendo en cuenta los síntomas y la necesidad de prevención, haciendo énfasis en la historia personal y familiar, y las preferencias y expectativas de la mujer.

7.6. Miomatosis uterina

El antecedente de miomatosis, en general, no es una contraindicación para la TH, y

depende del tamaño de los miomas y su localización. Las dosis convencionales bajas no influyen en el crecimiento de los miomas. El uso de TH durante más de cinco años se asocia a un riesgo 1.7 veces mayor, especialmente en miomas de localización posterior o cerca del cérvix[1]. En casos de hemorragia o sangrado anormal por un mioma submucoso se requiere investigación y/o intervención quirúrgica. **Nivel de evidencia 2b.**

El componente celular del tejido muscular del útero tiene la propiedad de convertir la androstenediona en estrona por acción de las aromatasas y posteriormente en estradiol por vía de la 17β-dehidrogenasa tipo 1. Fisiológicamente al llegar la menopausia existe una disminución en las concentraciones de estrógenos y por lo tanto una detención del crecimiento celular de los miomas[2]. En estas condiciones se están utilizando los inhibidores de las aromatasas[2]. **Recomendación C.**

7.7. Enfermedad venosa y autoinmunidad

La enfermedad vascular venosa al igual que la obesidad, el sedentarismo y el tabaquismo son factores de riesgo asociados a trombosis venosa. Los esteroides sexuales en algunas poblaciones se asocian con incremento en el riesgo de trombosis venosa. Los estudios clínicos aleatorizados realizados sobre marcadores subrogados de riesgo trombótico, así como estudios observacionales que evalúan desenlace clínico de trombosis venosa y tromboembolismo pulmonar, han demostrado diferencias entre las vías de administración de estrógenos.

Los estrógenos transdérmicos, debido a la ausencia de metabolismo de primer paso hepático, no incrementan los factores de coagulación como tampoco modifican las concentraciones de las proteínas C y S. **Nivel de evidencia II-b. Recomendación B.**

Datos de estudios observacionales han evidenciado que los estrógenos transdérmicos, así como los progestágenos derivados de los pregnanos y la progesterona natural micronizada, no se asocian con incremento en el riesgo de trombosis venosa. **Nivel de evidencia II-b. Recomendación B.**

Las enfermedades de origen autoinmune en algunas circunstancias pueden contraindicar el uso de la terapia hormonal. Específicamente cuando se tiene un riesgo documentado de trombosis, bien sea por algún antecedente clínico o por la presencia de marcadores de riesgo trombótico como niveles bajos de antitrombina III, proteínas C-S y anticoagulante lúpico positivo. **Nivel de evidencia II-b. Recomendación B.**

7.8. Sistema urogenital

La complejidad de la respuesta sexual femenina descrita en el HSDD (por sus siglas en inglés Hipoactive Sexual Desire Disorder) incluye factores físicos, fisiológicos y hormonales sumados a una alta prevalencia. Pero a pesar de ser tan común, la controversia sobre el diagnóstico y el tratamiento continúa. De acuerdo con la Asociación Médica Americana (AMA), casi el 40% de las mujeres podrían estar afectadas; las principales quejas son: disminución del deseo sexual, dificultad para alcanzar el orgasmo, lubricación insuficiente y coito doloroso[1]. La terapia hormonal es el tratamiento más efectivo para el alivio de los síntomas vaginales moderados y severos (resequedad, dispareunia y vaginitis atrófica); muchos productos sistémicos y locales tienen aprobación de las agencias regulatorias para su manejo, incluyendo las bajas dosis de estrógenos y las administraciones menos frecuentes que ofrecen resultados satisfactorios. Sin embargo, las dosis ultra bajas son inadecuadas para la mejoría de dichos síntomas[2].

Los profesionales de la salud deben ayudar a sus pacientes a romper el silencio con respecto a los síntomas urinarios y vaginales. Cuando la terapia es usada para la atrofia vaginal, el tratamiento de elección son los estrógenos locales. Respecto a la función sexual, los estrógenos locales alivian el dolor pero no son el único tratamiento para el manejo de la disminución de la libido puesto que también mejoran la incontinencia urinaria cuando está asociada con atrofia: reducen el riesgo de infección urinaria recurrente por efecto proliferativo sobre el epitelio, restableciendo la acidez vaginal y mejorando la lubricación[3].

Existe evidencia científica de que la testosterona transdérmica mejora el deseo

sexual, la excitación y el orgasmo, pero no hay evidencia que soporte el uso de DHEA para tal función **(Nivel A).**

La tibolona mejora el deseo sexual, la resequedad vaginal, la excitación y el orgasmo mejor que la terapia con estrógenos y progestágenos. **Recomendación B**[4].

Los lubricantes locales alivian los síntomas momentáneamente pero no previenen las consecuencias de la disminución de los estrógenos, los cuales, utilizados a nivel local o sistémico junto los andrógenos, pueden ayudar en algunas situaciones. Sin embargo, es necesario desarrollar estrategias para cubrir otras causas de síntomas urogenitales y disfunción sexual, proporcionando educación continuada a médicos y pacientes[5].

7.9. Índice de masa corporal en el climaterio

Los cambios endocrinológicos que ocurren durante el climaterio determinan profundas alteraciones en el metabolismo, disminución aproximada del 30% en el gasto energético y disminución en la composición corporal, favoreciendo la aparición de enfermedades cardiovasculares o diabetes tipo II.

La menopausia se asocia a un incremento del peso total y los niveles de grasa corporal; disminuye la masa magra (músculo esquelético y hueso) y aumenta la masa grasa, observándose una significativa acumulación de grasa abdominal o central relacionada con el cese en la secreción de estrógenos y convirtiéndose en factor asociado con el síndrome metabólico.

Durante la etapa del climaterio las mujeres pueden experimentar un aumento aproximado de 2,1 kilogramos por año y aumento en el índice de masa corporal de alrededor del 4% entre los 50 y 59 años de edad. **Nivel de evidencia 2a.**

No es claro aún por qué algunas mujeres en la etapa de la menopausia son especialmente susceptibles a aumentar drásticamente su peso corporal. Se han dado múltiples explicaciones relacionadas con factores genéticos, socio-económico y relacionados con la historia menstrual y reproductiva, el comportamiento alimentario y la actividad física, sin estar aún clara la causa, ya que existen estudios que indican que los factores genéticos explican únicamente el 60% de la variación del acúmulo de grasa total y abdominal.

La alimentación se convierte en un factor fundamental para prevenir las complicaciones relacionadas con la menopausia. La recomendación será lograr un adecuado equilibrio entre el consumo y el gasto de energía. Se debe disminuir la ingesta de grasas animales y favorecer la de alimentos con fibra y productos lácteos. El ejercicio aeróbico (alternado ejercicios antigravedad y de resistencia), en prácticas de treinta minutos continuos, al menos tres veces a la semana, se torna en factor fundamental para mantener un buen estado de salud. **Recomendación B.**

Hasta el momento los estudios de investigación no han mostrado que exista diferencia en la ganancia de peso o en el índice de masa corporal entre mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal y las que no lo hacen.

VIII. Efectos adversos de la terapia hormonal de reemplazo

8.1. Hemorragia uterina anormal en el climaterio

La hemorragia uterina anormal representa una de las principales alteraciones en la etapa del climaterio. Existe un gran número de condiciones patológicas o iatrogénicas que pueden presentarse en esta etapa y que pueden originar hemorragia uterina anormal como la miomatosis uterina, los pólipos endometriales, la hiperplasia endometrial e incluso la terapia hormonal de reemplazo. Otras afecciones como la atrofia vaginal, las hemorroides y la cistitis pueden confundir el diagnóstico. Alrededor del 25% de los casos se deben a hemorragia de origen orgánico y el 75% restante a hemorragia uterina disfuncional; alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, donde la anovulación representa la principal condición. **Nivel de evidencia 2b.**

Existe un estímulo estrogénico continuo y persistente sin una adecuada oposición de progesterona condición por demás propicia para el desarrollo de hiperplasia endometrial que clínicamente se manifiesta con hipermenorreas, polimenorreas y metrorragias, entre otras.

Dado que la hemorragia durante la menopausia y años posteriores es casi siempre anormal, existe la necesidad de descartar la probabilidad de que se presente un cáncer de endometrio. Por esto, el paso a seguir será determinar la presencia de hiperplasia endometrial y tomar biopsias de diferentes maneras para estudio histológico.

La historia clínica, con especial énfasis en los antecedentes personales y patológicos, y la exploración física siguen siendo el pilar fundamental para el diagnóstico y manejo. Estados patológicos asociados como la obesidad, la diabetes y la hipertensión aumentan el riesgo para el desarrollo de hiperplasia endometrial. Las pruebas paraclínicas y estudios de patología se convierten entonces en patrón de referencia.

El desarrollo tecnológico ha permitido posicionar procedimientos como la ecografía endovaginal para la evaluación de pacientes posmenopáusicas, demostrando una sensibilidad de 55.6% y especificidad de 49.7%, con un valor predictivo positivo de 83.3% y valor predictivo negativo de 98.1% para cáncer de endometrio, cuando se toma como punto de corte ± 4 mm de grosor endometrial. **Nivel de evidencia 2b.**

La histeroscopia con toma de biopsia endometrial dirigida ha demostrado una sensibilidad de 100%, especificidad de 49.6%, valor predictivo positivo de 81.3% y valor predictivo negativo de 100%.

La histerosonografía se posiciona como técnica no invasiva y que utiliza solución salina u otros medios de contraste, permitiendo la identificación de pólipos endometriales.

El legrado biopsia fraccionado sigue siendo el método diagnóstico y terapéutico de elección, en lugares donde no se cuenta con el recurso de la histeroscopia. **Recomendación B.**

En el caso de la hemorragia uterina hormonal y antes del inicio de cualquier terapia de suplencia hormonal se deberá contar con estudio patológico de endometrio, especialmente en casos de obesidad, diabetes, hemorragia uterina anormal o tratamiento con solo estrógenos. Finalmente la actitud terapéutica irá encaminada a contrarrestar la situación de hiperestrogenismo con la administración cíclica o continua de estrógenos más progesterona o de progesterona sola, restaurando el proceso normal de descamación endometrial y disminuyendo el riesgo de cáncer de endometrio.

8.2. Mastalgia y TH

El dolor mamario o mastalgia es muy común en todas las edades y todas las mujeres; en aquellas mujeres con terapia de reemplazo hormonal el dolor mamario conlleva el temor del cáncer de mama. El dolor mamario no es un síntoma común de cáncer.

La mastalgia requiere una aproximación diagnóstica basada en localización, tipo de dolor, características, duración, síntomas asociados al dolor, etc., que nos permitan esclarecer con exactitud su causa. Recordemos que patologías como herpes zoster, reflujo gastroesofágico, osteocondritis, angina, enfermedades pulmonares y de la pleura se podrían referir como dolor a nivel de tórax, y la mujer puede asociarlos a dolor mamario por el temor al cáncer de mama.

Ciertos medicamentos también pueden causar dolor en las mamas, incluyendo preparaciones con digitálicos, metildopa (Aldomet), espironolactona (Aldactone), ciertos diuréticos, Anadrol y clorpromazina. **Nivel de evidencia 2a.**

El interrogatorio y el examen físico son fundamentales para el diagnóstico; una aproximación acertada permite al médico y su paciente encontrar la causa y realizar un manejo adecuado.

Aquellas mujeres que reciben únicamente estrógeno como parte de su terapia de reemplazo no aumentan el riesgo de cáncer de mama. Esta noticia es positiva pero no debemos por ello menospreciar los síntomas mamarios en la mujer con terapia de reemplazo hormonal. La mastalgia amerita investigación clínica y en algunas pacientes ayudas paraclínicas incluidas ecografía, mamografía cuando estén indicadas y de acuerdo con las guías de detección temprana de cáncer de mama y/o interconsulta al especialista en mama (mastólogo) para manejo interdisciplinario.

Lo esencial es realizar un diagnóstico certero con énfasis en detección temprana de las patologías mamarias.

Analgésicos (acetaminofén, aines), calor o frío local y la utilización de sostén ajustado son medidas que ayudan en el manejo de causas benignas y durante la aproximación inicial. Nunca debemos olvidar que el ejercicio regular y estilos de vida saludable son pilares fundamentales en la prevención y el manejo de la sintomatología y de las patologías asociadas a menopausia[9]. **Recomendación C.**

8.3. TH y riesgo de enfermedad cerebrovascular (ECV)

Una de las principales causas de discapacidad en los adultos es el accidente cerebrovascular (ACV) hoy llamado enfermedad cerebrovascular (ECV), que semánticamente genera confusión con enfermedad cardiovascular (ECV). El ACV aumenta con la edad y está asociado a la menopausia temprana[1]. La incidencia específica por edad es menor en las mujeres que en los hombres, pero con el aumento de la expectativa de vida el riesgo de sufrir ACV en la mujer es uno de cada cinco a mayor edad[2]. Los efectos por la diferencia de sexo son atribuidos al efecto de los estrógenos en las modificaciones sobre el endotelio vascular cerebral[3]. Un tercio de la mujeres posmenopáusicas sanas que toman TH pueden aumentar el riesgo de ACV. **Recomendación B.**

En el estudio Nurses´s Health Study (NHS)[4] el riesgo de ictus isquémico o hemorrágico fue modesto pero estadísticamente significativo entre la mujeres que tomaron estrógenos equinos conjugados (EEC) 0.625 mg /día; el RR 1.35 (IC 95%, 1.08-1.68); las que tomaban 1.25 mg/día el RR, 1.63 (IC 95%,1,18-2,26) mientras que las que tomaron 0.3 mg/día el RR fue 0.54 (IC 95%, 0.28-1.06). Esta diferencia dosis dependiente explicaría lo sucedido en el WHI. **Nivel de evidencia 2b.**

En ambos brazos del WHI[5,6] el ACV fue más frecuente en el grupo de tratamiento que en el grupo placebo. Las mujeres residentes en la comunidad entre 50 y 79 años con EEC (RR, 1.31; IC 95%, 1.02-1.68), con AMP (RR, 1.37; IC 95%, 1.09-1.73)[5,6]. El riesgo absoluto de 4,5 casos por cada 1000 mujeres año parece reducirse al suspender la terapia. Un meta-análisis de 28 estudios sugiere un aumento del 29% (RR 1.29; IC 95%, 1.13-1.47) del ACV en usuarias de TH. **Nivel de evidencia 1.**

El riesgo de enfermedad cerebrovascular (ACV) no se reduce en mujeres mayores de 60 años con enfermedad preexistente. **Nivel de evidencia 1.**

La vía transdérmica no se asocia a un aumento del ECV o ACV. **Recomendación C.**

8.4. TH y riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)

El TEV es una entidad muy importante en la evaluación de riesgo/beneficio cuando se propone la TH. Tanto ensayos observacionales como aleatorizados controlados han demostrado un aumento significativo de trombosis en usuarias de TH[1]. El estudio del WHI[2] mostró que la incidencia de TEV y la embolia pulmonar fueron de 3.5 por cada 1.000 personas año en el grupo de E+ P, en comparación con 1.7 del grupo placebo (RR, 2.06; IC 95%, 1.57-2.70). **Nivel de evidencia 1.**

La vía de administración, la dosis y el tipo de estrógenos y progestágenos utilizados pueden impactar el riesgo de TEV. El RR ajustado entre la terapia oral y la transdérmica para TEV entre usuarias y no usuarias es de 4.2 (CI 95%, 1.5-11.6) y 0.9 (CI 95%, 0.4-2.1) respectivamente[3] **Recomendación C.**

En relación con los progestágenos los estudios de casos y controles no han encontrado un aumento del riesgo de TEV con la progesterona micronizada y los derivados del pregnano[4] en contraste con los derivados no pregnanos como el nomegestrol y la promegestona que aumentan cuatro veces el riesgo de TEV (RR 3.9; CI 95%, 1.5-10.0)[5]. **Nivel de evidencia 1.**

El aumento de edad y el sobrepeso son factores de riesgo para TEV. Este se aumenta al doble con el uso de TH. Ejemplo es lo descrito en el WHI donde las mujeres obesas entre 70 y 79 años presentaban 45 eventos de TEV por 1000 mujeres año con terapia E+ P, comparado con 23 / 1000 mujeres año del placebo[2]. **Nivel de evidencia 1.**

En los casos de trombofilias la que más predispone a la trombosis es el Factor V

Leiden (FVL) que interactúa con la TH[6]. Gracias a la acción de los estrógenos existe una disminución en los síntomas por acción sobre la proteína C reactiva. El riesgo de TEV en heterocigotos FLV sobre la terapia oral combinada es siete veces mayor frente al placebo[6]. Nivel de evidencia 1. Estudios observacionales sugieren que la vía transdérmica no aumenta TEV cuando existe la mutación FLV[7]. **Recomendación A.**

En casos de cirugía, las fracturas e inmovilizaciones predisponen a TEV. Las fracturas de extremidades inferiores (RR, 18.1; IC 95%, 5.4-60.4), hospitalización por cirugía (RR, 4.9; IC 95%, 2.4-9.8) y hospitalización reciente no quirúrgica (RR, 5.7; IC 95%, 3.0-10.8). El riesgo se agrava al doble con el uso de TH por vía oral[8]. **Recomendación A.**

8.5. Terapia hormonal y cáncer

8.5.1. Cáncer de mama

El diagnóstico de cáncer de mama aumenta con el uso de la TH, cuando se usa más de tres a cinco años. En el WHI, el aumento en el riesgo absoluto fue de ocho casos nuevos de cáncer de mama totales por 10.000 mujeres que usaban TEP por cinco o más años. **Recomendación B.**

No se ha aclarado si el riesgo difiere entre el uso continuo o secuencial de la progestina; solo los estudios observacionales sugieren que el riesgo puede ser mayor con el uso continuo del progestágeno. Tampoco es claro si existe un efecto de clase por la progestina o si es el agente específico utilizado quien influyó en el riesgo de cáncer de mama.

Un estudio observacional sugiere que la TH que utiliza progesterona micronizada no parece estar asociada con incremento del riesgo de cáncer de mama si se utiliza durante un tiempo menor a cinco años, pero estos hallazgos no se deben extrapolar y requieren más estudios. **Recomendación B.**

Datos recientes, en dos estudios independientes, revelan que la TH con progesterona no aumenta el riesgo de cáncer de mama si se usa por cinco años o menos; igual se observó con el uso de didrogesterona. **Recomendación C.**

La TH y, en menor medida, la terapia estrogénica incrementan la proliferación de las células mamarias, la mastodinia y la densidad mamográfica, y se sabe que la TH puede impedir la interpretación diagnóstica de las mamografías. **Recomendación A.**

El tamoxifeno disminuye la densidad mamográfica. **Recomendación B.**

La evidencia no es concluyente pero sugiere que el aumento en el riesgo de cáncer de mama con TH puede ser el resultado de la estimulación en cánceres ya existentes que son demasiado pequeños para ser diagnosticados por estudios de imagenología o en el examen clínico.

Se sugiere que el riesgo de cáncer de mama se disminuye un poco en los siguientes tres años después del cese de la TH. Aquellas mujeres que empiezan la TH poco después del inicio de la menopausia tienen un mayor riesgo de cáncer de mama durante los siguientes cinco años. **Recomendación B.**

El E3N reveló un mayor riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres con un corto tiempo de uso en comparación con las de uso más largo.

Raloxifeno y tamoxifeno disminuyen el riesgo de cáncer de mama. **Recomendación A.**

La tibolona disminuye la posibilidad de desarrollar un cáncer de mama. **Recomendación B,** pero incrementa el riesgo de recurrencia de cáncer de mama. **Recomendación A.**

Los datos del WHI que citan un RR global de 1.26, no deben utilizarse para obtener estimaciones del riesgo en las usuarias TH en mujeres con menopausia temprana, que son las candidatas principales para usar TH y en las que las estimaciones clínicas son mucho más útiles. **Recomendación B.**

Terapia con estrógeno

El WHI demostró que no hubo aumento en el riesgo de cáncer de mama después de 7,1 años de usar terapia estrogénica (TE) con seis casos menos de cáncer de mama invasivo por 10.000 mujeres/año con solo terapia estrogénica (no es estadísticamente significante).

La disminución del riesgo se observó en todos grupos de estudio (50-59, 60-69 y 70-79), al cabo de tres años de uso; sin embargo, el riesgo fue significativamente menor en el grupo de TE que en el grupo placebo (RR, 0.69; IC 95%, 0.51 hasta 0.95) Recomendación B; una reducción similar fue encontrada en los carcinomas ductales (RR, 0.71; IC 95%; 0.52-0.99) (NE 2). La TE aumenta el riesgo de cáncer de mama si se usa por más de cinco años continuos, especialmente en aquellas mujeres que lo iniciaron en la posmenopausia reciente. **Recomendación B.**

Cuando la TE se extiende más allá de diez a quince años los estudios observacionales sugieren que el riesgo de cáncer de mama parece aumentar.

La duración exacta del tiempo de exposición necesario para ejercer este efecto no está clara, pero los modelos lineales sugieren una relación del 3% en el aumento de cáncer de mama por año de exposición en las mujeres delgadas y con un riesgo menor en las mujeres obesas. **Recomendación C.**

Los tumores de mama que aparecen en mujeres que recibieron TE es más probable que sean RE-positivos y de tipo lobulillar. **Recomendación C.**

Los andrógenos y el cáncer de mama

Los datos disponibles son de baja calidad y hay controversia en relación con el riesgo de cáncer de mama relacionado con el uso de andrógenos. **Recomendación D.**

Se requiere para evaluar completamente el riesgo de un estudio controlado randomizado (ERC) prospectivo de buena duración. **Recomendación D.**

Pos cáncer de mama

Hay controversia por la seguridad de uso de TH en las sobrevivientes del cáncer de mama. Los estudios observacionales sugieren que la TH es segura y tal vez incluso de protección contra la recurrencia tumoral. Sin embargo, estos datos han sido cuestionados por el posible sesgo de selección de las mujeres con bajo riesgo de recurrencia y uso de TE. Dos ERCs informaron resultados contradictorios: en uno no se reportan daños y el otro revela 2,4 veces más eventos nuevos de cáncer de mama (estadísticamente significativo). Estos datos indican que el uso de TE en sobrevivientes de cáncer de mama no ha demostrado que sea seguro y puede estar asociado con un mayor riesgo de recurrencia.

No existe una estimación única del riesgo absoluto, se debe proporcionar de manera individual en cada mujer, porque el riesgo varía con el momento de la iniciación de la menopausia, el tiempo de uso de la TH y el índice de masa corporal y, posiblemente, con el tipo de progestinas y los antecedentes familiares de cáncer de mama. **Recomendación C.**

Los estudios de autopsias indican que las mujeres entre los 50 y 80 años tienen una prevalencia del 7% para cáncer de mama (6% in situ y 1% invasivo). **Recomendación B.**

Los análisis de los grupos con placebo en el WHI y de las autopsias en relación con la prevalencia del cáncer de mama sugieren que solo el 30% de tumores ocultos proliferaron a un tamaño que permita hacer el diagnóstico clínico, después de cinco a seis años de uso. **Recomendación D.**

La reducción en el cáncer de mama asociado con el uso de TE en el análisis general del WHI puede reflejar un efecto pro-apoptótico de los estrógenos en las mujeres que inician la TH muchos años después del inicio de la menopausia. **Recomendación D.**

El aumento en el cáncer de mama en usuarias de TEP en el WHI puede ocurrir a través de un efecto estimulante sobre tumores ocultos mal diagnosticados, en lugar de plantear el desarrollo de un nuevo cáncer. **Recomendación D.**

El efecto de la TEP aumenta el riesgo de cáncer de mama; esto podría ser explicado por un efecto del estrógeno y la progestina en células tumorales ocultas, mejorando la reprogramación en células madre o estimulando la proliferación. **Recomendación D.**

Estrógeno	Placebo	Estrógeno solo RR (IC)
5310	5429	
540 (1.44)	761 (1.97)	0.71 (0.64 – 0.80)
5 (0.08)	1 (0.02)	5.38 (0.61 – 47.37)
9 (0.09)	10 (0.09)	0.91 (0.37 – 2.25)
24 (0.16)	48 (0.30)	0.52 (0.32 – 0.86)
46 (0.12)	73 (0.19)?????	0,65 (0.45 – 0.94)

8.5.2. Cáncer de ovario

Los datos publicados sobre el papel de la TH y el riesgo de cáncer de ovario son contradictorios.

La mayoría de los estudios epidemiológicos no han mostrado asociación o al menos un pequeño incremento. Hay una proporción relativamente grande de estudios observacionales que respaldan la asociación entre el uso de TH y un mayor riesgo de cáncer de ovario, con uso a más de diez años. **Nivel de evidencia 2.**

TE a largo plazo se asocia con una reducción del riesgo de cáncer de ovario en 0,7 por 1000 mujeres por cada cinco años de uso. **Recomendación B.**

Las mujeres con factores de riesgo para cáncer de ovario deben asesorarse sobre esta rara asociación de la TH.

8.5.3. Cáncer de pulmón

Las publicaciones sugieren que iniciar TEP en mujeres mayores con antecedentes de tabaquismo puede promover el crecimiento de cáncer de pulmón preexistente; sin embargo, el uso en la población más joven (menor de 60) muestra protección contra este tumor.

Aunque los resultados son confusos con respecto a cualquier relación entre el cáncer de pulmón y uso de TH, se debe reforzar la necesidad de fomentar la prevención o el cese del hábito de fumar y es necesario aumentar la vigilancia en las fumadores mayores que son usuarias actuales o pasadas de la TH.

8.5.4. Cáncer de colon

Varios ERCs, incluyendo los resultados del brazo de TEP del WHI, han demostrado una disminución en la incidencia del cáncer de colon **(Nivel de evidencia A, 1, 2a, 2b).**

Hay datos controversiales que sugieren protección para cáncer de colon con TE, pero los ERCs no han demostrado ese efecto. **Recomendación C.**

Con base en ERCs, el cáncer colorrectal diagnosticado en las mujeres que usaron TEP tendió a ser de estadios más avanzados, con mayor probabilidad de diseminación linfática o de presentar metástasis. **Recomendación B.**

La tibolona está asociada con reducción en la aparición del cáncer de colon. **Recomendación B.**

8.5.5. Cáncer de endometrio

El cáncer de endometrio:

- Se asocia al uso de estrógenos sin oposición.
- Los esquemas continuos se asocian a menor riesgo que la población general.
- Los esquemas largos no ofrecen una protección completa.
- Exceptuando al tamoxifeno, los otros SERM no estimulan el endometrio.

La TE sola sin un progestágeno asociado provoca un aumento del cáncer de endometrio. **Recomendación A.**

La TEP continua anula el efecto del estrógeno y no causa aumento del cáncer de endometrio. **Recomendación A.**

La TEP secuencial reduce el riesgo de cáncer de endometrio en comparación con TE, pero no es tan efectiva como la TEP continua. **Recomendación B.**

IX. Recomendaciones

Recomendaciones actualizadas sobre terapia hormonal de la posmenopausia y estrategias preventivas para la salud de la mediana edad de la IMS.

La terapia hormonal no es un esquema único, estandarizado para todas las mujeres. Los beneficios y los riesgos dependerán de circunstancias

individuales y de un contexto determinado. Toda la evidencia actual y los estudios clínicos en desarrollo están encaminados a evaluar los múltiples beneficios que tiene la reposición hormonal en la posmenopausia minimizando además los riesgos potenciales. Esto con base en la ejecución de estudios que han permitido utilizar la terapia en mujeres adecuadas, con dosis, moléculas y esquemas adecuados según la indicación y la condición específica.

El mejor criterio en términos de seguridad para la terapia hormonal es la edad y la salud de la mujer. Mujeres sanas, menores de 60 años, representan un muy bajo perfil de riesgo para la administración de terapias hormonales. De igual manera en este mismo grupo de edad los beneficios potenciales «extra indicación» de la terapia hormonal son cada vez más comprobados, más aún cuando se trata de implementar estrategias que permitan realizar prevención de enfermedades crónicas en el largo plazo.

X. Niveles de evidencia

La medicina basada en la evidencia busca aplicar los elementos de la mejor evidencia científica disponible, para la toma de decisiones clínicas relacionadas con el manejo de pacientes individuales.

Existen diversas escalas de valoración de la calidad de la evidencia científica, a partir de las cuales se han generado también grados de recomendación para la adopción de una determinada intervención terapéutica; la primera de ellas fue formulada en 1979 por la *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*, y a esta la han seguido otras como las propuestas por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) o por el *Centre for Evidence-Base Medicine* de Oxford (CEBM).

Esta valoración de la evidencia científica basada en la calidad de los estudios que han generado dicho conocimiento es un elemento esencial para la toma de decisiones clínicas. En la valoración de la calidad de la evidencia se tiene en cuenta, entre otros factores, el tipo de diseño metodológico empleado en los estudios, el hecho de que se hayan utilizado estrategias para controlar sesgos, la «generalibilidad» y reproducibilidad de los datos y el manejo estadístico de los mismos.

La práctica clínica basada en la evidencia hace uso de elementos proporcionados por ciencias afines como la epidemiología y la estadística indispensable en la valoración de la evidencia científica, así como también del mejor criterio clínico y de las expectativas y preferencias de los pacientes para hacer recomendaciones frente al manejo médico.

Para el presente consenso se tuvieron en cuenta las guías producidas por el grupo de trabajo ad hoc para la producción estandarizada de Guías de Práctica Clínica de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos[1], que se presentan a continuación (tablas 1 y 2).

Niveles de evidencia

Tabla 1. Definiciones de los niveles de evidencia en la evaluación de la literatura

Nivel	Definición
1	Ensayo clínico controlado aleatorizado adecuadamente.
2a	Ensayo clínico controlado bien diseñado pero sin aleatorización.
2b	Estudios analíticos de cohorte o de casos y controles bien diseñados preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación.
2c	Series temporales múltiples con o sin intervención (corte transversal y estudios no controlados de investigación); experimentos no controlados con resultados dramáticos también podrían ser considerados como este tipo de evidencia.
3	Opiniones de autoridades respetables que se basan en la experiencia clínica, estudios descriptivos y reportes de casos, informes de comités de expertos.

Tabla 2. Criterios para determinar grados de recomendación

Grados de recomendación	Descripción
A	Evidencia homogénea a partir de múltiples ensayos clínicos controlados aleatorizados bien diseñados y con poder estadístico suficiente. Evidencia homogénea a partir de múltiples estudios controlados de cohorte bien diseñados y con poder estadístico suficiente. Una o más publicaciones conclusivas de nivel 1 que demuestran beneficio mayor que el riesgo.
B	Evidencia de al menos un ensayo clínico grande bien diseñado o de estudios analíticos grandes y bien diseñados de cohortes o de casos y controles o un meta-análisis. No hay publicaciones de nivel 1 conclusivas; una o más publicaciones conclusivas de nivel 2 que demuestran beneficio mayor que el riesgo.
C	Evidencia basada en experiencia clínica, estudios descriptivos u opinión de consenso de expertos. No hay publicaciones de nivel 1 y 2 conclusivas; una o más publicaciones conclusivas de nivel 3 que demuestran beneficio mayor que el riesgo. No hay riesgo concluyente en absoluto, y ningún beneficio demostrado por pruebas concluyentes.
D	Sin clasificar. No hay publicaciones de nivel 1, 2 o 3 conclusivas que demuestran beneficio mayor que el riesgo. Publicaciones conclusivas de nivel 1, 2 o 3 que demuestran riesgo mayor que el beneficio.

1. American Association of Clinical Endocrinologists ad hoc task force for standardized production of clinical practice guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists Protocol for standardized production of clinical practice guidelines. *Endocr Pract.* 2004;10:353-361.

XI. Conclusiones

La mayoría de las mujeres verán afectada su salud en el período climatérico, ya sea por sintomatología que les deteriora su calidad de vida o por la aparición de enfermedades crónicas que afectan su expectativa de vida.

Los objetivos terapéuticos contribuyen a:

- Mejorar la calidad de vida durante el climaterio.
- Disminuir los riesgos de enfermedad cardiovascular.
- Disminuir riesgo de fracturas.

La TH mejora la sintomatología climatérica:

- Disminuye en 80% la frecuencia y severidad de bochornos o fogajes.
- EEC y E2, oral o transdérmico, disminuyen los bochornos.
- Las mujeres en la posmenopausia con TH tienen menos depresión, cambios en el estado de ánimo y agresividad.
- Tienen más lubricación, orgasmo y satisfacción sexual.

Riesgos de la terapia hormonal

- Los estrógenos aumentan el riesgo de cáncer endometrial; la adición de una progestina disminuye o anula este riesgo.

– El estudio WHI mostró el incremento no significativo de cáncer de mama y sugirió que la medroxiprogesterona podría ser la causante. Las nuevas progestinas no implicarán mayor riesgo.

– En mujeres mayores la TH oral aumenta el riesgo cardiovascular.

Para disminuir los riesgos:

– Cáncer de mama/endometrio: Usar nuevas progestinas (p. ej. progesterona micronizada, 100 mg/vaginal) o 200 mg (oral) por 12 días.

– Riesgo trombótico: Usar E2 transdérmico en parches (50 μg), o transcutáneo en geles (0,5-1, 5 mg/día).

– Otra opción son las dosis bajas de estrógenos orales (EEC 0.3-E2 1 mg).

Otras opciones hormonales:

– Tibolona: Además de disminuir bochornos, mejora ánimo, atrofia genitourinaria y sexualidad. No estimula endometrio ni aumenta densidad mamaria. Puede bajar HDL.

– Estrógenos vaginales: Un metaanálisis señala que las cremas, tabletas, óvulos y anillos vaginales son igualmente efectivos. Estriol 0.5 mg (crema, óvulos), estradiol tabletas de 25 μg.

Cambios de estilo de vida

– Actividad física: Mejora los factores de riesgo CV, disminuye hasta el 43% el riesgo coronario.

– Dieta: El riesgo coronario disminuye 4% por cada fruta o porción de verdura que se ingiera al día.

– Cigarrillo: Aumenta el riesgo de eventos coronarios y cerebro-vasculares. Su abandono provoca una reducción del 36% en la mortalidad coronaria.

Recomendaciones

1. Evaluar en toda mujer climatérica la calidad de vida y el riesgo de enfermedades crónicas.
2. Si hay deterioro clínico, indicar terapias.
3. Las principales medidas terapéuticas son mejorar los estilos de vida y las terapias farmacológicas específicas.

Consentimiento informado

XII. Bibliografía

1. Sánchez Torres, Fernando. *Temas de ética médica.* p. 46.
2. Pellegrini, E.D. «The relationship of anatomy and integrity in medical ethics». *Bulletin PAHO* 1990;24:361.
3. Faden I Beauchamp. «A history and theory of informed consent» citado por Sánchez Torres Fernando. Op. cit.
4. Ley 23 de 1981, Artículo 16 y Decreto reglamentario 3380 de 1981, artículo 12.

Progestágenos

1. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242-255.

2) Santen RJ, Craig DA, Stacy P, Archer DF, et al. Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement.J *Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl):S1-S66.

Andrógenos

1. Lasley BL, Santoro N, Randolf JF, et al. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3760-3767.
2. 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.
3. Arlt W. Dehydroepiandrosterone and ageing. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:363-380.
4. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Dabis S, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002;77:660-665.
5. Basson R, Desindes S, Graves G, et al. Canadian Consensus Conference on Menopause, 2006

Update. *J Obstet Gynecol* Canadian 2006;28(Supp 1):S51-S92.

Tibolona

1. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. *Menopause* 2006;13:917-925.
2. Hammar M, Christiau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:904-911.
3. Nelson H, Fu R, Griffin J, Nygren P, Smith B, Humphrey L. *Ann Intern Med* 2009;151:703-715.
4. Delmas PD, Davis SR, Hensen J, Adami S, van OS S, Nijland EA. *Osteoporos Int* 2008;19:1153-1160.
5. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopulos V, Verweij P, y cols. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
6. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferenczy A, y cols. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:911-918.
7. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, y cols. *Lancet Oncol* 2009;10:135-146.
8. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Böös J, Helmon FA, van Lunsen RH, y cols. *J Sex Med* 2008;5:646-656.
9. Demirol A, Guven S, Guvendag Guven ES, Kirazil S, Gurgan T, Ayhan A. *Fertil Steril* 2007;87:842-848.
10. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, Helmond FA, Coelingh Bennink HJ. *Fertil Steril* 2000;74:10-19.
11. Langer RD, Landgren BM, Rymer J, Helmond FA. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(5):1320-1327.
12. Eilertsen AL, Karssemeijer N, Skaane P, Qvigstad E, Sandset PM. Differential impact of conventional and low-dose oral hormone therapy, tibolone and raloxifene on mammographic breast density, assessed by an automated quantitative method. *BJOG*. 115:773-779.

Origen de los síntomas vasomotores. Teorías actuales

1. Genazzani AR, Shneider HP, Panay N, y cols. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:369-375.
2. Gold EB, Bromberger J, Crwaford S, y cols. *Am J Epidemiol* 2001;153:865-874.
3. Blumel JE, Chedraui P, Baron G, Gomez G, Monterrosa A, Onatra W, y cols. *Menopause* 2011;8:778-785.

   Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC).
4. Deecher DC, Dorries K. *Arch Womens Ment Health* 2007;10:247-257.
5. Freedman RR, *Semin Reprod Med* 2005; 23:117-125.
6. Frey BN, Lord C, Soares CN. *Menopause int* 2008;14:123-128.
7. Freedman RR, *Semin Reprod Med* 2005; 23:117-125.
8. Slopien R, Meczekalski B, Warenik-Szymankiewicz A. *Climateric* 2003;6:53-57.
9. Rapkin AJ. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:97-106.
10. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, y cols. *Lancet* 2002;360:1851-1861.
11. Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. *Human Reproduction Update* 2007;13:175-187.
12. Rupprecht R, di Michele F, Hermann B, y cols. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;37:59-67.
13. Archer DE, Sturdee DW, Baber R, y cols. *Climateric* 2011;14:515-528.
14. Hay DL, Poyner DR. *Maturitas* 2009;64:104-108.
15. Gupta P, Harte AL, da Silva NF, y cols. *Menopause* 2007;14:1031-1038.
16. Dormire SL. *Biol Res Nurs* 2009;10:241-247.

Cerebro y estrógenos

1. Okie S. Enfrentar la enfermedad de Alzheimer. *N Engl J Med* 2011;365:1069-1072.
2. D'Esposito M, Gazzaley A. ¿Puede asociados con la edad la pérdida de memoria ser tratados? *N Engl J Med* 2011;365:1346-1347.
3. Cummings JL Alzheimer's Disease. *N England J Med* 2004;351:56-67.
4. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. *N England J Med* 2010;362:329-344.
5. Brinton RD. Alzheimer Sindrome Learn Mem: 2001;8:121-133.

6. Wise PM, et al. Are Estrogens Protective or Risk Factors in Brain Injury and Neurodegeneration? Reevaluation after the Women's Health Initiative. *Endocrine Reviews* 2005;26:308-312.

7. Turgeon J L, et al. Complex actions of sex steroids in adipose tissue, the cardiovascular system, and brain: Insights from Basic Science and Clinical Studies. *Endocrine Reviews* 2006;27:575-605.

8. Joel A. Simon postmenopausal hormone therapy and Risk of Stroke : The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638-642.

9. Wassertheil-Smoller S, et al. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative: A Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(20):2673-2684.

10. Shumake SA, et al. 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.

11. Stephen RR, et al. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. The women's health initiative memory study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2663-2672.

12. Mulnard RA. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1007-1015.

Terapia hormonal, función cognitiva y demencia

1. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242-55.

2. Santen RJ, et al. Postmenopausal hormone therapy: an endocrine society scientific statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2010;95(1):S1-S66.

3. Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group, Archer DF, Baber RJ, Barlow D, Birkhäuser MH, Brincat M, Cardozo L, de Villiers TJ, Gambacciani M, Gompel AA, Henderson VW, Kluft C, Lobo RA, MacLennan AH, Marsden J, Nappi RE, Panay N, Pickar JH, Robinson D, Simon J, Sitruk-Ware RL, Stevenson JC. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011;14: 302-320.

Terapia hormonal e insomnio-depresión

1. Postmenopausal Hormone Therapy. An endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:s1-s66 originally published online Jun 21, 2010; doi: 10.1210/jc.2009-2509.

2. Position statement. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010. *Menopause*: 2010;17:242-255.

3. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health on behalf of the International Menopause Society. D. W. Sturdee and A. Pines. Writing Group: 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 and J. C. Stevenson.

Síntomas vasomotores y consecuencias cardiovasculares

1. Gorodeski EZ, Gorodeski GI. Epidemiology and risk factors of cardiovascular disease in postmenopausal women. In: Lobo RA, ed. Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects, 3rd ed. Burlington, MA: *Academic Press* 2007;405-452.

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.

3. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008;51:1492-1498.

4. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across

the Nation Heart Study. *Circulation* 2008; 118:1234-1240.

5. Svartberg J, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Vasomotor symptoms and mortality: the Rancho Bernardo Study. *Menopause* 2009;16:888-891.

6. Leal M, Díaz J, Serrano E, et al. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flushes. *Obstet Gynecol* 2000;95:804-809.

7. Leal M, Díaz J, Serrano E, et al. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flushes. *Obstet Gynecol* 2000;95:804-809.

8. Van der Schouw YT, Grobbe DE. Menopausal complaints, oestrogens, and heart disease risk: an explanation for discrepant findings on the benefits of postmenopausal hormone therapy. *Eur Heart J* 2005;26:1358-1361.

9. Gerrie-Cor M. Gast, et al. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 18(2):146-151.

10. Rebecca C. Thurston, et al. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the study of women's health across the nation heart study. *Circulation* 2008; 118(12): 1234-1240.

11. JoAnn E. Manson, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2009;356:25.

Terapia hormonal y riesgo cardiovascular

1. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. International Menopause Society Consensus Statement. The Writing Group on behalf of the Workshop Consensus Group. *Climacteric* 2009;12:368-377.

2. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. (Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group). Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939-953. (N. Evidencia 1).

3. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study: a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8. (N. Evidencia 2b).

4. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. (Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study [HERS] Research Group). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-613. (N. Evidencia 1).

5. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2003;349:523-534. (N. Evidencia 1).

6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. (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. (N. Evidencia 1).

Terapia hormonal de reemplazo y riesgo de enfermedad coronaria

1. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-1037.

2. JM Sullivan. La arteriografía coronaria en las mujeres tratadas con estrógenos posmenopáusicas. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38: 211-22.

3. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* [Erratum (2008) 299:1426] 2007;297:1465-1477.

4. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007;14:373-384.

5. Shufelt CL, Johnson BD, Berga SL, et al. Timing of hormone therapy, type of menopause, and coronary disease in women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Menopause* 2011;18:943-950.

Efectos a nivel osteomuscular

1. Health Care Guideline: Diagnosis and treatment of Osteoporosis. Institute for clinical Systems Improvement. Seventh Edition. 2011.

2. Kanis JA, Cooper C, Burlet N, et al. Guía europea para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en la mujer menopáusica. The European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis. ESCEO. 2005.

3. Management of osteoporosis. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2003.

4. Sturdee DW, Pines A. Updated IMS recommendations on poStmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *International Menopause Society. Climaterica* 2001;14:302-320.

Dolor osteoarticular y muscular

1. Christiansen C. An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage. *Climacteric* 2008;11:4-16.

2. Bay-Jensen AC, Tabassi NC, Sondergaard LV, Andersen TL, Dagnaes-Hansen F, Garnero P, Kassem M, Delaisse JM. The response to estrogen deprivation on cartilage collage degradation markers; CTX-II is unique compared to other markers of collagen turnover. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R9.

3. Baron YM, Brincat MP, Galea R, Calleja N. Intervertebral disc height in treated and untreated overweight post-menopausal women. *Hum Reprod* 2005;20:3566-3570.

4. Gambacciani M, Pepe A, Cappagli B, Palmieri E, Genazzani AR. The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal reduction in intervertebral disk height. *Climacteric* 2007;10:298-305.

5. 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.

6. Muscat Baron Y, Brincat MP, Galea R, Calleja N. Low intervertebral disc height in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures compared to hormone-treated and untreated postmenopausal women and premenopausal women without fractures. *Climacteric* 2007;10:314-319.

7. Writing Group for the Women's Health Initiative. 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.

8. Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres posmenopáusicas. *Acta Médica Colombiana* 2011;36(1).

Ejercicio, tabaquismo, nutrición y autocuidados

1. Schneider HJ, Frieddrich N, Klotsche J, et al. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1777-1785.

2. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.

3. Encuesta Nacional de Salud 2007. Resultados Nacionales Instituto Colombiano para el desarrollo de la ciencia y la tecnología. Colciencias y el Ministerio de Protección Social.

4. Thurston RC, Joffe H, Soares CN, Harlow BL. Physical activity and risk of vasomotor symptoms in women with and without a history of depression: results from the Harward Study of Moods and Cycles. *Menopause* 2006;13:533-560.

5. Daley A. Mac Arthur C, M Mutrie N, Stokes-Lampard H. Exercise for Vasomotor Menopausal Symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD 006108.

6. Orzano AJ, Scott JG. Diagnosis and Treatment of Obesity in Adults: an applied evidence-based review. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:359-360.

7. Schneider HJ, Friedrich N, Klotsche J, et al. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular event and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1777-1785.

Calidad de vida en el climaterio

1. Monterrosa A, Angel PC, Romero Perez IP. La calidad de vida de las mujeres en edad media varía según el estado menopáusico.

Nivel de evidencia: nivel II-3

2. Utian WH. Quality of life (QOL) in menopause. *Maturitas* 2007;57:100-102.

Síndrome metabólico

1. Ervin RB. Prevalence of metabolic syndrome among adults 20 years of age and over, by sex, age, race and ethnicity, and body mass index: United States, 2003-2006. Nivel de evidencia IIb.

2. Meigs JB, Wilson PWF, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K and Haffner SM. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003;52:2160-2167. Nivel de evidencia IIb.

3. Escobedo J, Schargrodsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet CP, Vinueza R, Torres M, Hernandez R, Wilson E. Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the Carmela cross sectional study. *Cardiovascular Diabetology* 2009;8:52. Nivel de evidencia IIb.

4 . The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women and for the Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric* 2007;10:164-70.5. Nivel de evidencia IIb.

5. Gómez G, Carvajal JA, Benavides JP. Síndrome metabólico en la menopausia. *Rev Col Menop* 2005; 11-16. Nivel de evidencia IIb.

6. Sánchez F, Jaramillo N, Vanegas A, Echeverri JG, Alviar CL, Echavarría E, Montoya L, Torres Y. Prevalencia y comportamiento de los factores de riesgo del síndrome metabólico según los diferentes intervalos de edad, en una población femenina del área de influencia de la Clínica Las Américas, en Medellín-Colombia. *Rev Colomb Cardiol* 2008;15:102-110. Nivel de evidencia IIb.

7 . Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci* 2006;331:166-174. Nivel de evidencia I.

8. Hoang KC, Ghandehari H, Lopez VA, Barboza MG and Wong ND. Global coronary heart disease risk assessment of individuals with the metabolic syndrome in the U.S. *Diabetes Care* 2008;31:1405-1409.

9. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the horn study. *Circulation* 2005;112:666-673. Nivel de evidencia Ia.

10. Mcneill A.M. The Metabolic syndrome and 11-year risk of incident cardiovascular disease in the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes Care* 2005;28:385-390. Nivel de evidencia Ia.

11. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin El, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk. A systematic review and meta-analysis *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1113-1132. Nivel de evidencia Ia.

12. Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005;28:2745-2749. Nivel de evidencia Ia.

13. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM. and Stern MP. Metabolic syndrome in relation to all-cause and cardiovascular mortality in national cholesterol education program versus world health organization the San Antonio. *Heart Study*. Nivel de evidencia Ia.

14. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J. Scarabin PY. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women impact of the route of estrogen administration and progestogens: the Esther Study. *Circulation* 2007;115:840-845. Nivel de evidencia llb.

15. Chu MC, Cosper P, Nakhuda GS and Lobo RA. A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome *Fertil Steril* 2006;86:1669-1675. Nivel de evidencia lb.

16. Wild RA. North American Menopause Society 21st Annual Meeting; Oct. 6-9, 2010; Chicago.

Lowry F. Hormone Therapy Raises CHD Risk in Women With Metabolic Syndrome. *North American Menopause Society* 21st Annual Meeting: Abstract 3 http://www. medscape.com/ viewarticle/730307 Nivel de evidencia IV.

17. Lower doses of estrogen in hormone therapy carry less cardiovascular risk. *North American Menopause Society* 21st Annual Meeting; Oct. 6-9, 2010; Chicago.

http://www.medscape.com/viewarticle/ 730361 Nivel de evidencia IV.

Diabetes

1. Endocrine Society Scientific Statement. Postmenopausal Hormone Therapy: J Clinic Endocrinol Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl 1):S1-S66. Nivel de evidencia III.

2. 2010 Position statement of The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: *Menopause* 2010;17:242-255. Nivel de evidencia III.

3. Cynthia K. Sites, Georgia D. L'Hommedieu, Michael J. Toth, Martin Brochu, Brian C. Cooper, and Penny A. Fairhurst. The Effect of Hormone replacement Therapy on Body Composition, Body Fat Distribution, and Insulin sensitivity in Menopausal Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clinic Endocrinol Metabolism* 2005;90:2701-2707. Nivel de evidencia l.

4. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetología* 2004;47:1175-1187. Nivel de evidencia l.

5. Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, Limacher MC, Liu JH, Mason E, Oberman A, O'Sullivan MJ, Phillips LS, Prineas RJ, Tinker L. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetología* 2006;49:459-468. Nivel de evidencia l.

6. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E. 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. Nivel de evidencia l.

7. Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, Limacher MC, Liu JH, Mason E, Oberman A, O'Sullivan MJ, Phillips LS, Prineas RJ, Tinker L. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: The Women's Health Initiative randomised trial *Diabetología* 2006;49:459-468. Nivel de evidencia l.

8. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, Nathan DM, Arky RA, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol* 1992; 2:665-673. Nivel de evidencia II.

9 Sites CK, L'Hommedieu GD, Toth MJ, Brochu M, Cooper BC, Fairhurst PA. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2701-2707. Nivel de evidencia l.

10. Munoz J, Derstine A, Gower BA. Fat distribution and insulin sensitivity in postmenopausal women: influence of hormone replacement. *Obes Res* 2002;10:424-431. Nivel de evidencia ll-2.

11. Kalish GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Gulanski BI. Postmenopausal Estrogen/ Progestin Intervention Trial. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1646-1652. Nivel de evidencia ll-2.

12. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8(5):538-54. Nivel de evidencia l.

13. U.S. Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the prevention of chronic conditions in postmenopausal women:

Recommendations from the U.S. Preventive services task force. *Ann Intern Med* 2005;142: 855-860. Nivel de evidencia I. Grado de recomendación D.

Endometriosis

1. Moen MH, Rees M, Brincat M, et al. EMAS position statement: Managing the menopause in women with past history of endometriosis. *Maturitas* 2010;67:94-97.
2. Maclennan AH. HRT in difficult circumstances: are there any absolute contraindication? *Climateric* 2011;14:409-417.
3. Al Kadri H, Hassan S, Al Fozan HM, Hajjer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical menopause. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD005997. DOI: 10.1002/14651858. CD005997.pub2.
4. Fedele L, Bianchi S, Rafaelli R, Zanconato G. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. *Maturitas* 1999;32:189-193.
5. Matorras R, Elorriage MA, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez- Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who recieved hormone replacement therapy. *Fertility and Sterility* 2002;77(2):303-308.

Colelitiasis

1. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Effect of estrogen plus progestin on risk for biliary tract surgery in postmenopausal women with coronary artery disease. *Ann Intern Med* 2001;135:493-501. Nivel de evidencia I.
2. Boland LL, Folsom AR, Rosamond WD. Atherosclerosis Risk in Communities Study I: hyperinsulinemia, dyslipidemia, and obesity as risk factors for hospitalized gallbladder disease: a prospective study. *Ann Epidemiol* 2002;12:131-140. Nivel de evidencia II-1.
3. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(6):981-96. Nivel de evidencia II-2.
4. Schwarz S, Völzke H, Baumeister S E, Hampe J and Dören M. Menopausal hormone therapy and gallbladder disease: the Study of Health in Pomerania (SHIP) *Clinical Endocrinology* 2007;67:51-59. Nivel de evidencia II-1.
5. Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:1-9. Nivel de evidencia I.
6. Kim SS, Lee JG, Kim DW, Kim BH, Jeon YK, Kim MR, Huh1JE, Mok1JY, Kim S-J, Kim YK, and Kim IJ. Insulin Resistance as a Risk Factor for Gallbladder Stone Formation in Korean Postmenopausal Women. korean *J Intern Med* 2011;26:285-293. Nivel de evidencia II-1.
7. Uhler ML, Marks JW & Judd HL. Estrogen replacement therapy and gallbladder disease in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7:162-167.
8. George ED, Schluger LK. Special women's health issues in hepatobiliary diseases. *Clinics in family practice* 2000;2:155-169.
9. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol* 1994;83:5-11. Nivel de evidencia II-2.
10. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005; 293:330-339. WHI Nivel de evidencia I.
11. Hart AR, Luben R, Welch A, Bingham S, Khaw KT. Hormone replacement therapy and symptomatic gallstones - a prospective population study in the EPIC-Norfolk cohort. *Digestion* 2008;77(1):4-9. Nivel de evidencia I.
12. Million Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:1-9. Nivel de evidencia I.
13. Uhler ML, Marks JW, Voigt BJ, Judd HL. Comparison of the impact of transdermal versus oral estrogens on biliary markers of gallstone formation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:410-414. Nivel de evidencia I.
14. U.S. Preventive Services Task Force. Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendations from the U.S. Preventive

Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;142:855-860. Nivel de evidencia I. Grado de recomendación D.

15. An Endocrine Society Scientific Statement. Postmenopausal Hormone Therapy: J. Clinic. Endocrinol. Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl 1):S1-S66. WHI Nivel de evidencia I.

Miomatosis

1. Reed SD, Cushing-Haugen KL, Daling JR, Scholes D, Schwartz SM. Postmenopausal estrogen and progestogen therapy and the risk of uterine leiomyomas. *Menopause* 2004;11:214-222.

2. Shozu M, Murakami K, Inoue M. Aromatase and leiomyoma of the uterus. *Semin Reprod Med* 2004;22:51-60.

3. Basson R, Desindes S, Graves G, et al. Canadian Consensus Conference on Menopause, 2006 Update. *J Obstet Gynecol* Canadian 2006;28(sup 1):S51-S92.

Enfermedad venosa y autoinmunidad

1. Ashraf M and Vongpatanasin W. Postmenopausal Hormone Therapy and Hypertension. *Curr Hypertension* 2006;8:368-376.

2. Salpeter SR. Walash JME, Ormiston TM. Effect of hormone-replacement therapy on diabetes and metabolic syndrome. *Diabetes Obesity and Metabolism* 2006;8:538-554.

3. Modena MG, Simondi PS, Mueck A. Transdermal postmenopausal hormone therapy differs from oral hormone in risks and benefits. The TREAT collaborative study group. *Maturitas* 2005;84:489-496.

4. Lisa Martin, JoAnn V. Pinkerton, David R. Rubinow, Helena Teede, Diane M. Thiboutot and Wulf H. Utian Jarjour, Richard H. Karas, Michael Kleerekoper, Roger A. Lobo, JoAnn E. Manson, Jo Marsden, Kathryn A. Martin, Burger, Graham A. Colditz, Susan R. Davis, Marco Gambacciani, Barbara A. Gower, Victor W. Henderson, Wael N. Richard J. Santen, D. Craig Allred, Stacy P. Ardoin, David F. Archer, Norman Boyd, Glenn D. Braunstein, Henry G. Postmenopausal Hormone Therapy. An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:s1-s66.

5. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17(2):242-255.

6. D. W. Sturdee and A. Pines on behalf of the International Menopause Society Writing Group: 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 and J. C. Stevenson. Updated IMS recommendations on postmenopausal.

7. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health D. W. Sturdee and A. Pines on behalf of the International Menopause Society Writing Group: 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 and J. C. Stevenson.

Sistema urogenital

1. Arias Raquel. Webcast of 2011 Annual meeting Washington, DC september 21-24 2011 http://nams,tri-digital,com/sessions/nams.

2. Utian W, Bachamanan H, et al. Estrogen and progestogen use in posmenopausal women 2010. Position statement of North American Menopause Society, *Menopause* 2010;17:242-553.

3. Sturdee DW and Panay N. Recomendations for the management of posmenopausal vaginal atrophy, *Climateric* 2010;13:507-508.

4. Santen RJ, et al. Posmenopausal Hormone Therapy: An endocrine Society Scientific statement. *J Clin Endocrinol* 2010;95:S510-560.

5. Sturdee and Pines. Update IMS recomendations on posmenopuasal hormone therapy strategias for midlife *Climateric* 2011;14: 302-320.

Masa corporal en el climaterio

1. Pisabarro R. Metabolismo y climaterio. *Rev Med Uruguay* 2000;16:144-151.

2. Wu SI, et al. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance. *J Clin Epidemiol* 2001;54: 117-120.

3. Despres JP, et al. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444: 881-887.

4. NAMS Position Statement. *Menopause* 2008;15:584-602.

5. Estrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal women: weight and body fat distribution (Review) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1, 2009. The Cochrane Collaboration. Published by JohnWiley & Sons, DOI: 10.1002/14651858.CD001018.

6. Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(8): 423-440.

Hemorragia uterina anormal en el climaterio

1. Alanis FJ, et al. Hallazgos por histeroscopia en paciente con hemorragia posmenopáusica. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75(5):253-258.

2. Brown SE, et al. Evaluation of outptient hysteroscopy, saline infusion hysterosonography and hysterosalpingography in infertile women: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2000;74:1029-1034.

3. Kelecsi S, et al. Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office hysteroscopy in reproductive-age women with or without abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2005;84:682-686.

4. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008;15:584-602.

5. International Menopause Society. Recomendations on postmenopausal hormone therapy. 2007. www.imsociety.org.

6. Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio. *Ginecol Obstet Mex* 2010;78(8): 423-440.

Mastalgia y terapia hormonal de reemplazo

1. National Cancer Institute Fact Sheet. Menopausal Hormone Remplacement Therapy Use and Cancer: Questions and Answer. September 27, 2010.

2. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice Rl, Wactawski-Wende, et al. Brest cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360(6): 573-587.

Terapia hormonal de reemplazo y riesgo de enfermedad coronaria (ECV)

1. Lisabeth LD, Beiser AS, Brown DL, et al. Age at natural menopause and risk of ischemic stroke: the Framingham Heart Study. *Stroke* 2009;40:1044-1049.

2. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. 2009 Heart disease and stroke statistics-2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2009;119: 480-486.

3. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005;352:1293-1304.

4. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study: a prospec- tive, observational study. *Ann Intern Med.* 2001;135:1-8. (*LOE 2b*).

5. Wassertheil-SmollerS, HendrixSL,LimacherM, 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.

6. 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.

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

THR y riesgo de tromboembolismo venonoso (TEV)

1. Rachon D, Teede H. Postmenopausal hormone therapy and the risk of venous

thromboembolism. *Climacteric* 2008;11: 273-279.

2. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, et al. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166:772-780.

3. Scarabin PY, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, et al. Effects of oral and transdermal estrogen/ progester- one regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *ArterioscIerThromb Vasc Biol* 1997;17:3071-78 18.

Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ, Malan E, Kotsopoulos D, Liang YL, Peverill RE. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20:1404-1409.

4. Canonico M, Oger E, Plu-BureauG, C et al. Hormone therapy and venous thrombo-embolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115: 840-845.

5. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-1231.

6. Herrington DM, Vittinghoff E, Howard TD, Factor V. Leiden, hormone replacement therapy, and risk of venous thrombo-embolic events in women with coronary disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002;22:1012-1017.

7. Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, et al. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495-3500.

8. Mosca L, Collins P, Herrington DM, Mendelsohn ME. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104:499-50.

Terapia hormonal y cáncer

1. Consenso NAMS Menopause 2010;17: 242-255

- Consenso en Postmenopausal Hormone Therapy, an Endocrine Society Scientific Statement - *J Clin Endocrino Metab* 2010;95 Supp1(07):S1-S66.
- American Association of Clinical Endo-crinologist. Medical Guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocrine Practice* 2006;3:315-333.