La declaración de la posición de la North American Menopause Society NAMS sobre la terapia hormonal TH, 2012*

Resumen

Objetivo. La declaración de posición tiene como fin, actualizar la declaración de posición de la North American Society (NAMS) en el 2010, con relación a las recomendaciones de la terapia hormonal (TH) para las mujeres posmenopáusicas. Esta nueva declaración de posición distingue las diferencias *terapéuticas resultantes de la relación riesgo-beneficio entre la terapia de* estrógenos (TE) y la terapia combinada de estrógenos progestágenos (TEP), a diferentes edades y tiempo de intervalo del inicio de la menopausia.

Métodos. Un grupo consultivo de expertos e investigadores en el campo de la salud de la mujer, fue reunido para revisar la declaración de la posición de la NAMS del 2010. Evaluó la nueva evidencia y llegó a un consenso de recomendaciones.

Las recomendaciones del panel fueron revisadas y aprobadas por la Junta de consultores como una posición oficial de la NAMS.

Resultados. La evidencia actual apoya el uso de la TH para mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas cuando el balance de los potenciales beneficios y riesgos es favorable para la mujer individualmente. Esta declaración de posición revisa los efectos de la TE y TEP en muchos aspectos de la salud de la mujer y reconoce el gran perfil de seguridad de la TE.

Conclusiones. Datos recientes apoyan la iniciación de TH alrededor de la menopausia, para tratar los síntomas relacionados con la menopausia y prevenir osteoporosis en mujeres con alto riesgo de fractura. El más favorable riesgo-beneficio de la TE permite más flexibilidad, en la duración de la extensión de uso comparado con TEP, donde la aparición temprana del riesgo de cáncer de mama se opone a la recomendación de su uso por más de 3 a 5 años.

Palabras clave. Hormonas bioidénticas, cáncer de mama, enfermedad cardiovascular, disminución cognitiva, enfermedad cardiaca coronaria, demencia, depresión, diabetes mellitus, cáncer endometrial, terapia de estrógenos-progestágenos, terapia de escógenos, terapia hormona, menopausia, estado de ánimo, Sociedad Norteamericana de Menopausia, osteoporosis, cáncer de ovario, perimenopausia, posmenopausia, menopausia prematura, insuficiencia ovárica prematura, progestágenos, disfunción sexual, ACV, mortalidad total, salud urinaria, calidad de vida, atrofia vaginal, salud vaginal, síntomas vasomotores, tromboembolismo venoso, iniciativa de salud de la mujer (WHI).

Summary

Objective. This position statement aimed to update the evidence-based position statement published by The North American Menopause Society (NAMS) in 2010, regarding

* Menopause: The Journal of The North American Menopause Society 2012;19(3):257/271. Traducido por Gustavo Gomez Tabares.

recommendations for hormone therapy (HT) for postmenopausal women. This updated position statement further distinguishes the emerging differences in the therapeutic benefit-risk ratio between estrogen therapy (ET) and combined estrogen-progestogen therapy (EPT), at various ages and time intervals since menopause onset.

Methods. An Advisory Panel of expert clinicians and researchers in the field of women's health was enlisted to review the 2010 NAMS position statement, evaluate new evidence, and reach consensus on recommendations. The Panel's recommendations were reviewed and approved by the NAMS Board of Trustees as an official NAMS position statement.

Results. Current evidence supports the use of HT for perimenopausal and postmenopausal women when the balance of potential benefits and risks is favorable for the individual woman. This position statement reviews the effects of ET and EPT on many aspects of women's health and recognizes the greater safety profile associated with ET.

Conclusions. Recent data support the initiation of HT around the time of menopause to treat menopause-related symptoms and to prevent osteoporosis in women at high risk of fracture. The more favorable benefit-risk ratio for ET allows more flexibility in extending the duration of use compared with EPT, where the earlier appearance of increased breast cancer risk precludes a recommendation for use beyond 3 to 5 years.

Key words: Bioidentical hormones, breast cancer, cardiovascular disease, cognitive decline, coronary heart disease, dementia, depression, diabetes mellitus, endometrial cancer, estrogen-progestin therapy, therapy Chose Us, hormone therapy, menopause, mood, North American Menopause Society , osteoporosis, ovarian cancer, perimenopause, menopause, premature menopause, premature ovarian failure, progestins, sexual dysfunction, stroke mortality, urinary health, quality of life, vaginal atrophy, vaginal health, vasomotor symptoms, venous thromboembolism and health initiative women (WHI).

Introducción

La intención de la North American Society (NAMS) con la declaración de posición de la TH del 2012 es clarificar la relación riesgo-beneficio de la TE versus la TEP para tratamiento de los síntomas vasomotores y la prevención de la enfermedad a diferentes intervalos desde la menopausia. La disponibilidad de datos a largo plazo relacionados con los efectos de la TH durante y después de su uso, presionó a la Junta de Consultores de la NAMS para actualizar la declaración de posición y convocó al séptimo Grupo Consultivo para dar recomendaciones.

Las recomendaciones del panel se revisaron y aprobaron por el Grupo de Consultores de la NAM 1011-2012. El término de TH se usa para designar la TE y la TEP cuando los resultados no son específicos de uno u otro tratamiento.

Estas declaraciones no representan estándares de práctica codificados como se define por los cuerpos regulatorios y las agencias de seguros.

Esta declaración de posición fue desarrollada por el panel asesor de la North American Menopause Society (NAMS) 2012 consistente en representantes de la junta de síndicos y otros expertos en la salud femenina: Margery L.S. Gass, MD, NCMP (Co-Chair); JoAnn E. Manson, MD, DrPH, NCMP (Co-Chair); Felicia Cosman, MD; Francine Grodstein, ScD; V. Craig Jordan, OBE, PhD, DSc, FMedSci; Richard H. Karas, MD, PhD; Andrew M. Kaunitz, MD; Pauline M. Maki, PhD; Peter J. Schmidt, MD; Jan L. Shifren, MD,NCMP; Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMP; and Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc (Med), NCMP. Esta junta aprobó la declaración en enero 15 de 2012.

Métodos

Un panel de asesores de expertos clínicos e investigadores en el campo de la salud de la

mujer, se reunió para revisar la declaración de posición previa de julio del 2010 (disponible en http://www.menopause.org/PSHT10.pdf), evaluando la literatura para publicaciones subsecuentes y llegó a un análisis basado en la evidencia con la meta de alcanzar consenso sobre recomendaciones.

La NAMS reconoce que los datos de un solo estudio no pueden ser extrapolados a todas las mujeres. Sin embargo, debido a que el estudio Women's Health Initiative (WHI), es para algunos resultados, el único estudio grande a largo término, randomizado y controlado (RCT) de mujeres posmenopáusicas usando TH. Esos hallazgos han tenido una consideración prominente entre todos los estudios revisados para esta declaración de posición. Pero, los estudios del WHI tienen ciertas características que limitan la generalización de los hallazgos en todas las mujeres posmenopáusicas. Estos incluyen el uso de una sola ruta de administración (oral), una única formulación (estrógenos conjugados, EEC) y solamente un progestágeno (acetato de medroxiprogesterona, AMP). A pesar de que la mayoría de los estudios se han enfocado en mujeres sintomáticas y de menopausia reciente, el WHI incorporó generalmente mujeres posmenopáusicas sanas entre 50 y 70 años de edad en un estudio de prevención.

Esos parámetros se deben tener en cuenta cuando se aplican a los hallazgos del WHI en la práctica clínica como debe ser también los hallazgos de estudios observacionales con sus propias limitaciones. En general, el panel da más peso a los estudios RCTs.

Beneficios y riesgos de la terapia hormonal

Síntomas vasomotores

La TE con o sin progestágenos es el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia y sus potenciales consecuencias, tales como disminución de la calidad del sueño, irritabilidad, dificultad para concentrarse y subsecuente reducción de la calidad de vida.[1,2] El tratamiento de los síntomas vasomotores de moderados a severos permanece como la indicación primaria de la TH. Así todos los productos sistémicos excepto las dosis ultra bajas de estradiol en parches transdérmicos (aprobados para la prevención de osteoporosis) tienen aprobación para esta indicación.[3] Los progestágenos solo reducen los síntomas vasomotores pero no son tan efectivos como los estrógenos.[4]

Síntomas vaginales

La TE es el tratamiento más efectivo para el manejo de los síntomas de atrofia vulvo vaginal (sequedad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica).[5] Muchos productos sistémicos y todos los productos locales vaginales de TE tienen aprobación para el tratamiento de la atrofia vaginal sintomática. Algunos regímenes de bajas dosis sistémicas pueden ser inadecuados para el alivio de síntomas vaginales y pueden requerir la adición de TE locales de baja dosis para alcanzar los resultados deseados. Cuando la TE vaginal es considerada solamente para el tratamiento de la atrofia vaginal, la terapia local con TE es recomendada. Dosis más bajas de TE vaginal previamente usadas, con administración menos frecuente, a menudo dan resultados satisfactorios.[6]

Un progestágeno no esta generalmente indicado cuando la TE y la dosis recomendada se administra localmente para atrofia vaginal, aunque faltan datos de estudios clínicos que respalden la seguridad endometrial después de un año.[7] Debido a que la hiperplasia endometrial aumenta, la dosis y duración de la exposición a estrógenos también aumenta. Se recomienda una completa evacuación de cualquier sangrado vaginal en mujeres que usen bajas dosis locales.

Función sexual

Un efecto significante de TE sobre el interés sexual, excitación y/o respuesta orgásmica independiente de su papel en tratamiento de los síntomas menopáusicos no está respaldado por evidencia actual.[8]

Las bajas dosis de TE pueden mejorar la satisfacción sexual por aumento de la lubricación y aumento del flujo sanguíneo y sensación en los tejidos vaginales. En un análisis de la persistencia la actividad sexual en el WHI; no se correlacionó con mayor persistencia de la

actividad sexual.[9] La TH no está recomendada como el único tratamiento de otros problemas de función sexual, incluyendo disminución de la libido.[10]

Salud del tracto urinario

La TE local puede beneficiar mujeres con hiperactividad urinaria.[11] Se encontró un RCT que un anillo de estradiol tenía beneficios clínicos equivalentes a la oxibutinina entre mujeres con actividad vesical aumentada.[12] TH sistémica puede agravar o provocar incontinencia de estrés.[13-15] Dosis ultra bajas de estradiol transdérmica no aumenta ni disminuye la incontinencia.[16] Un estudio grande RCT reporto un aumento del riesgo de cálculos renales con TH.[17] Dos estudios reportaron la disminución del riesgo de recurrencia de infecciones del tracto urinario a través del uso de estrógenos intravaginales.[18,19]

Solo TE administrada por la ruta vaginal ha mostrado efectos benéficos para este propósito. Ningún producto de TH tiene aprobación para cualquier indicación de salud urinaria.

Calidad de vida

Aunque ningún producto de TH tiene aprobación gubernamental para mejorar la salud relacionada con la calidad de vida (CDV), el uso de TH puede resultar en una mejoría en la salud relacionada con la calidad de vida en mujeres sintomáticas a través del alivio de los síntomas.[1,2,29] No hay evidencia clara de que la TH mejore la calidad de vida en mujeres asintomáticas.[20-23] Con relación al funcionamiento físico como una medida de calidad de vida, los datos de WHI no encontraron beneficio en mujeres de 65 años o más, cuando se medía su fuerza de agarre, levantarse de la silla o caminar.[24]

Osteoporosis

Hay en RCT evidencia que dosis estándar de que TH reduce las fracturas osteoporóticas posmenopáusicas, incluyendo cadera, columna y fracturas no vertebrales, aún en mujeres sin osteoporosis.[25,26] Bajas dosis son efectivas en mantener o mejorar la densidad mineral ósea (DMO). No hay productos de TH actualmente aprobados para el tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, muchos productos sistémicos de TH, tienen aprobación para la prevención de la osteoporosis posmenopáusica.

Cuando las terapias alternativas para osteoporosis no son apropiadas o causan efectos adversos, el uso extendido de TH es una opción para mujeres que están en alto riesgo de fracturas osteoporóticas. No hay evidencia que la TH pare de trabajar con tratamiento a largo plazo; sin embargo, los beneficios de TH sobre la masa ósea y la reducción de fracturas se pierde rápidamente después de la suspensión del tratamiento,[27,28] necesitando una transición a un tratamiento diferente de osteoporosis (o estrategia de prevención) para preservar la masa ósea.

En pocos años de la suspensión de la TH en el WHI, la incidencia acumulativa de fracturas de cadera fue la misma en el grupo de TE que en el grupo placebo.[28]

A menos que haya una contraindicación, las mujeres con menopausia temprana quienes requieran prevención de pérdida ósea son probablemente mejor servidas con la administración de TH o contraceptivos orales, en lugar de otros tratamientos óseos específicos, hasta que alcancen la edad normal de la menopausia, cuando deben ser reevaluadas. Sin embargo, el probable aumento del riesgo de fractura en las mujeres mayores quienes tenían menopausia temprana, no fue fundamentado en un reciente reporte del Study of Osteoprotic Fractures.[29] Las mujeres mayores de 65 años con historia de menopausia temprana y no uso de TH no tienen más fracturas que la del grupo quienes tienen menopausia a la edad promedio. La remoción de ambos ovarios al momento de histerectomía comparada con la conservación de los mismos, demostró que no había aumento de la subsecuente tasa de fracturas de cadera.[30]

Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares que se discutirán son: la enfermedad cardiaca coronaria (ECC), engrosamiento de la íntima media carótida, calcio en la arteria coronaria (CV) y tromboembolismo venoso TEV.

Enfermedad cardiaca coronaria (ECC)

La mayoría de los estudios observacionales (principalmente compuestos de mujeres que comienzan TH alrededor de la menopausia), respaldan el beneficio potencial de la TH sistémica en reducción del riesgo de ECC[31], mientras que los RCT no.[31,32] Sin embargo, es entendido que las características de las mujeres participantes en los estudios observacionales son marcadamente diferentes de aquellas mujeres enroladas en los estudios RCTs diseñados para evaluar los efectos cardiovasculares de la TH.[33-35] Estas diferencias demográficas y biológicas pueden influir los riesgos cardiovasculares basales y modificar los efectos generales observados de la TH sobre el riesgo cardiovascular. En los estudios del WHI, el riesgo ECC fue estimado por ser 8 casos más por 10.000 mujeres por año en el grupo de TEP; en el brazo de TE, el riesgo de ECC se estimó que disminuía en 3 casos por 10.000 mujeres por año[36] (ver dosis y ruta de administración).

El tiempo de inicio. Análisis secundario de los datos del WHI indican que la disparidad en los hallazgos entre los estudios observacionales y los RCTs están relacionados parcialmente con el tiempo de inicio de la TH con relación a la edad y la proximidad de la menopausia.[36,37] La mayoría de las participantes en los estudios observacionales de riesgo de ECC fueron menores de 55 años al tiempo de inicio de la TH y dentro de dos a tres años de la menopausia. Por otra parte, las mujeres reclutadas, hasta la fecha, con resultados cardiovasculares tienen una edad promedio de 63 a 64 años y tienen más de 10 años después de la menopausia. Cuando se analizó por edad y tiempo desde la menopausia a la iniciación de la TH, el brazo de TE del WHI[38] esta generalmente de acuerdo con los estudios observacionales[39] sugiriendo que la TE puede reducir el riesgo ECC (revascularización coronaria y resultados compuestos incluyendo infarto del miocardio (MI) y muerte coronaria) cuando se iniciaron mujeres más jóvenes y de posmenopausia más reciente sin útero.[36] Estos hallazgos para TE fueron aún más fuertes con seguimiento extendido de la cohorte y la inclusión de cuatro años después de la suspensión. Para mujeres entre 50 y 59 años, el HR para ECC fue de 0.59 (IC 95%, 0.38-0.90); para IM total, fue de 0.54 (IC 95%, 0.34-0.85); P para interacción por edad = 0.05 y 0.007, respectivamente).[28]

Los datos combinados incorporando ambos estudios, TE y TEP, del WHI muestran una tendencia estadística de un efecto de H relativo al placebo sobre la ECC por tiempo desde la menopausia, indicando que las mujeres quienes inician la TH después de diez años de iniciar la menopausia, están a un riesgo aumentado de ECC, y aquellas mujeres que inician la TH dentro de los diez años de la menopausia tienden a tener un menor de ECC.[36] Sin embargo, el modelo estadístico de los datos combinados del WHI, incluyendo los datos de los estudios observacionales del WHI, no encuentran que los riesgos de ECC varíen por el tiempo de iniciación.[41,42]

Calcio coronario arterial. Algunos estudios observacionales,[4,42]. Pero no todos,[43] sugieren que la TH a largo plazo está asociada con menos acumulación de calcio en la arterias coronarias, lo cual se correlaciona fuertemente con la carga de la placa ateromatosa y el riesgo futuro de eventos clínicos de ECC. En un subestudio ancilar de mujeres jóvenes (G60 a) en el EHI TE, después de un promedio de siete años de tratamiento, las mujeres que habían sido randomizadas a TE tenían niveles más bajos de calcio arterial coronario que aquellas randomizadas a placebo.[44] Aunque los efectos en mujeres mayores no fue evaluado, estos hallazgos sugieren que la TE iniciada en mujeres recientemente menopáusicas pueden disminuir el desarrollo de la calcificación de la placa.

Engrosamiento de la íntima media de la carótida. Estudios observacionales[45-47] demuestran menos acumulación de la placa carótida medida a través de ultrasonido en mujeres tomando TH. Dos RCTs reportaron hallazgos contradictorios con relación a la placa carótida.[48,49]

ACV, WHI, TEP y TE demostraron un aumento del riesgo de ACV isquémico y no efectivo en el riesgo de ACV hemorrágico.[50,51] En estos estudios, cuando se analizó toda la cohorte, hubo ocho casos adicionales de ACVs por 10.000 mujeres por año de TEP y once ACVs adicionales por 10.000 mujeres por año en el TE. En análisis recientes que combinaron los resultados del WHI TEP y TE, la TH en mujeres

más jóvenes (edad entre 50 a 59 años), al entrar al estudio, no tenían efecto significante en el riesgo de ACV (RR, 1.13; IC 95%, 0.73-1.76).[36,40]

Aunque el ACV no se aumentó en el grupo de edad de 50 a 59 años en el análisis combinado del WHI, fue casi el doble en el grupo de TE de menos de diez años desde la menopausia.

Esta contradicción aparente en los datos es difícil de explicar pero puede ser causada relativamente por pocos eventos y la dificultad en la exactitud del tiempo de la menopausia en el grupo de TE.

En ambos estudios la TE y TEP, el exceso de riesgo de ACV se disipa rápidamente después de la suspensión de la TH.[27,28]

En mujeres randomizadas en el WHI dentro de cinco años de la menopausia, hubo tres ACVs adicionales por 10.000 mujeres por año de TEP, lo cual no es estadísticamente significativo.[36] El exceso de riesgo de ACV en este grupo de edad observado en los estudios del WHI podría caer en la categoría de riesgo raro. El riesgo de ACV no se aumentó de manera significativa en el estudio Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)[52] y en el estudio Women's Estrogen for Stroke, Trial secondary prevention trials.[53] El estudio RCT The Women's Internacional Study of long Duration Oestrogen after Menopause no encontró exceso de riesgo en usuarias de TEP comparadas con mujeres en placebo durante un año.[54]

Los resultados de estudios observacionales en el riesgo de ACV con TH han sido inconsistentes. Varios estudios (incluyendo el estudio Nurses' Health Study [NHS], el más grande y con más duración prospectiva de cohorte de salud de la mujer) indicó un aumento de riesgo de ACV isquémico consistente con los hallazgos del WHI,[55] mientras otros estudios no mostraron riesgo de ACV.[56-58] En el estudio NHS, entre mujeres de 50 a 59 años de edad el RR de ACV para usuarias actuales de TEP no fue significativamente mayor (RR, 1.34; IC 95%, 0.84-2.13), pero fue significativamente aumentado en las usuarias corrientes de TE en mujeres entre 50 a 59 años de edad (RR, 1.58; IC 95%, 1.06-2.37).[55] La más bajas dosis de estrógenos (por ej. 0.3 mg EEC) no fue asociada con un aumento del riesgo en el estudio NSH, aunque relativamente esto se basó en pocas mujeres quienes estaban tomando estas dosis (ver dosis y rutas de administración).

Tromboembolismo venoso

Datos de estudios observacionales y RCTs demuestran consistentemente un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso (TEV) con TH oral.[59,60] En los estudios del WHI, cuando la entera cohorte fue analizada, hubo 18 casos adicionales de TEVs por 10.000 mujeres por año de TEP[60] y 7 casos adicionales de TEVs por 10.000 mujeres por año en el brazo de TE.[61] El riesgo de TEV emerge pronto después del inicio de TH (es decir, durante los primeros 1 a 2 años), y la magnitud del exceso de riesgo parece disminuir algo en el tiempo. En los estudios del WHI, en riesgo absoluto de > TEV asociado con TEP o TE fue menor en mujeres que iniciaron la TH antes de los 60 años de edad que en mujeres mayores de quienes iniciaron la TH después de los 60 años de edad. En mujeres entre 50 a 59 años de edad quienes fueron randomizadas a TH,[61] hubo 11 casos adicionales de TEVs por 10.000 mujeres por año de TEP y 4 casos adicionales de TEVs por 10.000 mujeres por año en el grupo de TE. Estos riesgos caen en la categoría de riesgo-raro.

El riesgo basal de TEV también aumenta relativo al índice de masa corporal (IMC). Para mujeres obesas (IMC, 930 kg/m^2) el riesgo de base fue casi 3 veces más grande. A cualquier IMC, el riesgo de TEV fue el doble con TH y pronto retornó a la línea de base después de la suspensión.[27,28]

Las mujeres con historia previa de TEV, mujeres obesas, o mujeres que tienen la mutación del factor V de Leiden, están con riesgo aumentado para TEV con el uso de TH.[60,62,63] Hay limitados datos observacionales que sugieren más bajo riesgo de TEV con TE transdérmico versus oral,[64-66] pero no hay datos comparativos de RCTs en este aspecto. Baja dosis de TE oral puede conferir menos riesgo de TEV que más altas dosis, pero no hay comparativos de RCTs para conformar esta presunción. Estudios que han evaluado la contribución de varios progestágenos a la coagulación sugieren que los norpregnanos pueden ser trombogénicos.[67,68]

La TH no es corrientemente recomendada para protección coronaria en mujeres de cualquier edad. La iniciación de la TH de mujeres entre 50 a 59 años de edad o por mujeres dentro de los primeros diez años de menopausia para tratar síntomas típicos de la menopausia, no parece que aumente el riesgo de eventos de ECC. Está emergiendo evidencia de que la iniciación de TE en la posmenopausia temprana puede reducir la enfermedad arterial coronaria y el riesgo de ECC. Dos estudios en curso de intervención temprana de TH pueden posteriormente darnos información sobre este tópico: el estudio Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE) y el Kronos Early Estrogen Prevention Study.

Diabetes mellitus

Estudios grandes RCTs demostraron que la TH reduce el diagnóstico de nuevo inicio de diabetes mellitus tipo 2, (DM2) aunque ningún producto de TH tiene aprobación para prevenir la diabetes tipo 2. Las mujeres quienes reciben tratamiento activo en el WHI TEP tienen una reducción estadísticamente significante de 21% (RR, 0.79; IC 95%, 0.67-0.093) en la incidencia de DM2 que requieran tratamiento, lo cual indica que hay 15 casos menos por 10.000 mujeres por año de tratamiento.[69] Una estadística similar significativa de reducción de riesgo se encontró en el estudio Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (RR, 0.65; 95% CI, 0.48-0.89).[70] En el estudio WHI TE, hubo un 12% de reducción (RR, 0.88; 95% CI, 0.77-101) en la incidencia de DM2 o 14 casos menos por 10.000 por año de TE.[71] Desafortunadamente, ninguno de esos estudios incluye el test de tolerancia oral a la glucosa para evaluar los niveles pos-examen. En el estudio Postmenopausal Estrogen and Progestin Intervention (PEPI), los niveles de glucosa en ayunas eran menores en las mujeres asignadas a TH; sin embargo, los niveles de glucosa posteriores a dos horas de carga, los cuales pueden estar asociados a riesgo ECC, eran elevados.[72] No Hay evidencia adecuada para recomendar la TH con la única indicación primaria de prevención de DM2 en mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas.

Cáncer endometrial

TE sistémica sin oposición en mujeres posmenopáusicas con útero intacto se asocia a un aumento de riesgo de cáncer endometrial relacionado con las dosis de TE y la duración de uso. Un meta-análisis reportó una suma de RR de 2.3 (IC 95%, 2.1-2.5) total y un RR de 9.5 si se usó por más de 10 años.[73] Este aumento de riesgo persiste por varios años después de la suspensión de la TE.

Para abolir este aumento de riesgo, se recomienda una adecuada dosis de progestágenos concomitante para mujeres con útero intacto cuando usen TH sistémica (indicación de progestágenos). En general, la TH no se recomienda en mujeres con historia de cáncer endometrial. Los progestágenos solos podrían ser considerados para el manejo de los síntomas vasomotores pero ni hay datos a largo plazo disponibles.

Cáncer de mama

Terapia de estrógenos progestágenos

El diagnóstico de cáncer de mama aumenta con el uso de TEP más allá de 3 a 5 años.[74] En el WHI total, este riesgo aumentado, en términos absolutos, fue 8 canceres adicionales por 10.000 mujeres por año en mujeres usando TEP por 5 años o más. Los estudios no han clarificado si el riesgo difiere entre el uso continuo o secuencial de progestágenos, con estudios observacionales sugiriendo que el riesgo puede ser mayor con el uso continuo de progestágenos. Tampoco es claro si es la clase de progestágeno usado o si el agente especifico usado influye en el grado de riesgo de cáncer de mama. Datos de un estudio observacional grande sugiere que TEP con progesterona micronizada conlleva un menor riesgo de cáncer de mama con uso a corto plazo pero lleva a un riesgo mayor de cáncer de mama con todas las formulaciones de TEP con uso a largo plazo.[75]

La TEP y en menor grado la TE, aumenta la proliferación celular, dolor mamario, y densidad mamográfica, y TEP puede impedir la interpretación diagnóstica de la mamografía, por lo tanto demorando el diagnóstico de cáncer de mama.[74,76]

Evidencia en curso pero no conclusiva sugiere que el aumento de riesgo de cáncer de mama con TEP puede ser el resultado de la promoción de cánceres preexistentes que son demasiado pequeños para ser diagnosticados por estudios de imágenes o examen clínico. Algunos de esos pueden no progresar nunca sin uso de TH.

El seguimiento a largo plazo encontró que el riesgo de nuevo diagnóstico se disipa en tres años después de la suspensión de TEP.[77]

Sin embargo, también reveló que la mortalidad por cáncer de mama se aumentó en usuarias de TEP en el WHI a quienes se les hizo seguimiento por 11 años después del inicio del estudio. Las tasas de mortalidad por cáncer de mama con TEP fueron 2 muertes adicionales por 10.000 mujeres por año atribuido a cáncer de mama y dos muertes adicionales por 10.000 mujeres por año atribuidos a todas las causa de mortalidad.[78]

En el WHI el reporte inicial sugiere que el aumento en el riesgo de cáncer de mama fue limitado solo a aquellas que habían usado TEP antes del reclutamiento.[79] Debido a que la mayoría habían iniciado TEP temprano después de la menopausia, un reanálisis de los datos examinó el efecto de un sesgo de tiempo (duración del tiempo entre el inicio de la menopausia y comienzo de TEP) en el riesgo de cáncer de mama.

En un análisis combinado del estudio observacional del WHI y el ensayo clínico de TEP, aquellas que comienzan TEP acercándose o después de la menopausia tenían un RR de 2.75 de cáncer de mama con más de 5 años de uso, mientras aquellas que el espacio de tiempo era mayor de 5 años de uso, no aumento el riesgo.[80]

Un análisis secundario detallado reportó que las mujeres que tenían un espacio en su exposición a las hormonas antes de la randomización a TEP tenían una demora en el aumento en cáncer de mama comparada con usuarias previas de TEP.[81] El estudio francés E3N (una cohorte prospectiva de mujeres francesas que examinó la relación potencial de la presencia de cáncer de mama en premenopáusicas y posmenopáusicas, entre otras cosas) también reportó un riesgo mayor de cáncer de mama en aquellas mujeres con un corto espacio de tiempo (< 3 años) opuesto a esas con un intervalo de tiempo mayor.[75]

Los investigadores del estudio One Million Womens (MWS) reportaron un aumento en el riesgo de mujeres que iniciaron TH cerca o después de la menopausia,[82] estos datos de cáncer de mama (potencialmente más peligrosos con uso de TH en la posmenopausia temprana) contrastan con los hallazgos de ECV, ACV, TEV, y todas las causas de mortalidad lo que sugiere mayor seguridad en mujeres más jóvenes, más cerca de la menopausia. Para todos los resultados, el riesgo absoluto de eventos en mujeres más jóvenes es menor que para mujeres mayores.

Terapia con estrógenos

Las mujeres en el brazo de TE en el WHI demostró que no hubo aumento del riesgo de cáncer de mama después de un promedio de 7 años de uso, con 6 caso menos de cáncer invasivo de mama por 10.000 mujeres por año de uso de TE, lo cual no es estadísticamente significante.[76] La disminución en el riesgo se observó en todos los 3 grupo de edad estudiados (edad de 50 a 59, 56 a 69,70 a 79). Otros hallazgos en el grupo de TE incluyeron la reducción de carcinomas ductales (RR, 0.71; IC 95%, 0.52-0.99).[76]

En un análisis basado en el seguimiento extendido del estudio WHI TE, incluyendo después de haber sido suspendido, el RR de cáncer de mama fue de 0.77 (IC 95%, 0.62-0.95).[28] Sin embargo en mujeres asignadas a ECC quienes desarrollaron cáncer invasivo de mama, se presentaron menos casos con enfermedad localizada (RR, 0.69;IC 95%, 0.51-0.95), y los tumores fueron más grandes y con mayor tendencia de ser ganglios positivos comparados con aquellas mujeres asignadas a placebo.[76]

La hipótesis de la disminución de la incidencia de cáncer de mama con el uso de la CE en el WHI es el efecto que tienen los estrógenos sobre las células de cáncer de mama en un bajo ambiente de estrógenos.

Aunque el uso de CE en el WHI no muestra una diferencia relacionada con la edad en la reducción de cáncer de mama, toda la evidencia de laboratorio sugiere que las células cancerosas de más tiempo son derivadas de estrógenos, siendo lo más probable que los estrógenos tengan un efecto tumoricida.[83]

La disminución del riesgo de cáncer de mama como el visto en el brazo de TE del WHI no fue observado en el MWS.[82] El RR para cáncer de mama en el MWS aumentó en mujeres que comenzaron TE dentro de los 5 años de menopausia, con un aumento de riesgo absoluto de 13 casos por 10.000 mujeres por año.[82] Si la diferencia entre esos hallazgos y el brazo de TE del WHI refleja la diferencia de tiempo de iniciación, los tipos de TE, la población de estudio, aumento de la vigilancia con mamografía de la mujeres usando TH, u otro factores no controlados por un estudio observacional, no ha sido determinado.

Cuando la TE fue extendida más allá de 15 años en el NHS, el riesgo de cáncer de mama aumentó.[84,86] Un extenso meta-análisis de 67.370 mujeres en estudios observacionales no encontró aumento de riesgo con menos de 5 años de uso de TE y RRs de 1.31 por 5 a 10 años de uso, 1.24 para 10 a 14 años de uso, y 1.56 para más de 15 años.[87] La posibilidad de diferencia en los estudios de vigilancia mamográfica para cáncer de mama en usuarias y no usuarias de TH en estudios observacionales no puede ser excluido.

TH después de cáncer de mama

Controversia rodea el uso de TH en sobreviviente de cáncer de mama. Algunos estudios observacionales sugieren que el uso de TH pueden no aumentar el riesgo de cáncer de mama recurrente.[88-94] Estos reportes han sido cuestionados por el sesgo potencial de la selección de mujeres de bajo riesgo de recurrencia el uso de TH. Un estudio RCT de uso de TH en mujeres con historia de cáncer de mama y síntomas vasomotores molestos fue terminado prematuramente, después de 2 años de seguimiento, cuando se diagnosticaron estadísticamente más cáncer nuevo en las mujeres randomizadas a TH.[95] Esos datos pueden indicar que el uso de TH en sobrevivientes de cáncer de mama puede asociarse a un aumento de riesgo de recurrencia.

Cáncer de ovario

Datos publicados del papel de la TH y riesgo de cáncer de ovarios, son conflictivos. Algunos estudios no encuentran asociación.[96,97]

Hay un relativamente gran volumen de datos de estudios observacionales que apuntan a una asociación entre TH y aumento de riesgo de cáncer de ovario, particularmente con uso prolongado.[98-109]

En el estudio «National Institutes of Health American Association of Retired Persons Diet and Health Cohort», no se vió aumento del riesgo de cáncer de ovario con menos de 10 años de uso de TE, pero si un aumento significativo en el riesgo anual de cáncer de ovario después de 10 años.[107] Un meta-análisis reportó un aumento en el riesgo de cáncer de ovario para TEP de 1.11-veces (OC 95% 1.02-1.21), y un 1.28-veces (IC 95%, 1.15-1.343) para estudios de cohortes y un 1.19 (IC 95%, 1.02-1.40)[110] para estudios casos controles con el uso de cualquier TH.[111] El uso por menos de 5 años fue asociado aún significante RR de 1.03, mientras el uso por más de 10 años fue asociado con un RR de 1.21 <0.05 para ambos RRs. TE fue asociado con un riesgo mayor de cáncer de ovario para TEP.

En el WHI, el único RCT con datos de cáncer de ovario, la TEP no se asoció con un aumento estadísticamente significante en cáncer de ovario después de un promedio de 5.6 años de uso.[112] Hubo 4.2 casos por 10.000 mujeres para el grupo placebo.

La asociación entre cáncer de ovario y uso de TEP más allá de 5 años entre el rango de riesgo es muy raro.

A las mujeres con un riesgo aumentado de cáncer de ovario (por ej. aquellas con historia familiar o una mutación BRCA) se les debe advertir sobre esta potencial asociación.

Cáncer de pulmón

En un análisis post hoc del brazo de TEP del WHI que incluyó datos de un promedio de 7.1 años de intervención más un año de seguimiento pos-intervención (total promedio de datos, 7.9 años), la incidencia de células no pequeñas de cáncer de pulmón (la cual es alrededor del 80% del cáncer de pulmón) no estuvo significativamente aumentado (RR, 1.28; IC 95%, 0.94-1.73; p=0.12), pero el número de muertes por cáncer de pulmón (por células no

pequeñas de cáncer de pulmón) aumento (RR,1.87;IC 95%, 1.22; IC 95%, 1.22-2.88;p =0.004), y el número de tumores pobremente diferenciados y metastásicos aumento en el grupo de tratamiento (RR, 1.87;IC 95%, 1.22-2.88; p=0.004). Los casos fueron esencialmente limitados a fumadores y no fumadores, y a mujeres mayores de 60 años. La tasa absoluta de muertes por cánceres de células no pequeñas de cáncer de pulmón fue pequeño; 9 por 10.000 por año en TPE y 5 por 10.000 en placebo. Debido a que el WHI no fue diseñado para evaluar cáncer de pulmón y la radiografía de tórax no fue parte del protocolo del estudio, los hallazgos son preliminares y requieren validación en estudios posteriores.

En el estudio WHI, no se observó aumento de la incidencia o mortalidad por cáncer de pulmón comparado con el grupo placebo.[113] No hubo efecto significativo del tratamiento relacionado con la edad. La mortalidad por cáncer de pulmón se aumento en fumadoras corrientes en ambos grupos de tratamiento y placebo comparado con no fumadoras o fumadoras anteriores.

Los reportes de estudios observacionales son mezclados.[114-122] Un estudio observacional grande reportó un aumento de la incidencia de cáncer de pulmón asociado con un aumento de la duración de uso de TEP (50% de aumento después de 10 años de terapia); no hubo asociación con la duración del uso de TE.[123] Un meta-análisis reportó un aumento del riesgo de adenocarcinoma de pulmón.[124] Otro meta-análisis reportó posible efecto protector contra el cáncer de pulmón para usuaria de TH con excepción de las fumadoras activas.[125]

Estos hallazgos subrayan la urgencia en insistir en la necesidad de parar de fumar y posible aumento de supervivencia en mujeres mayores fumadoras quienes son o han sido usuarias de TEP.

Estado de ánimo y depresión

Para mujeres posmenopáusicas sin depresión clínica, la evidencia es variable con relación a los efectos de la TH sobre el humor.

Varios pequeños estudios a corto plazo, en mujeres de edad mediana con síntomas vasomotores sugieren que la TH mejora el estado de ánimo, mientras otros estudios no muestran cambios. Los progestágenos en la TEP pueden empeorar el estado de ánimo en algunas mujeres, posiblemente en aquellas con historia del síndrome premenstrual, desórdenes premenstruales depresivos o depresión clínica.

Solo unos pocos RCTs han examinado los efectos de la TH en las mujeres de edad mediana o mayores quienes tienen depresión. Un estudio RCT pequeño involucrando mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas deprimidas no encontró beneficios a corto plazo de la TE, pero un análisis post hoc reveló que a mayores niveles de estradiol se asociaron con disminución de los síntomas depresivos en mujeres perimenopáusicas pero no en mujeres posmenopáusicas.[126]

Dos pequeños estudios RCTs apoyan la eficacia antidepresiva de la TE a corto plazo en mujeres deprimidas perimenopáusicas,[127,128] mientras otro RCT falla en demostrar la eficacia antidepresiva de la TE en mujeres deprimidas quienes estuvieron en 5 a 10 años de menopausia.[129]

Es controversial si la TE pueda en algunas circunstancias, aumentar los efectos antidepresivos de los inhibidores selectivos de la recaptación.[130,131]

Aunque la TH podría tener efectos positivos sobre el humor y la conducta, la TH no es un antidepresivo y no debe considerarse como tal. La evidencia es insuficiente para respaldar el uso de TTE con beneficios cognitivos cuando se inicia inmediatamente después de menopausia quirúrgica.[132,133] Hasta ahora los estudios clínicos de la TE no han demostrado efectos sustanciales sobre la memoria episódica o la función ejecutiva al momento de la menopausia.[134]

Reportes del estudio longitudinal Study of Women's Health Across the Nation (SWAN) sugiere que la menopausia natural es un efecto significativo pero bajo sobre algunos aspectos de la función cognitiva que pueden ser limitados en el tiempo.

Estos efectos no se explican por los síntomas menopáusicos.[135,136] La literatura reciente sugiere un efecto negativo transitorio de la transición menopáusica en el estado cognitivo, pero es un efecto despreciable a largo plazo.[134,135]

El NHS no encontró beneficios en la función cognitiva con el uso a largo plazo de TH en mujeres quienes habían comenzado la TH en la menopausia temprana; más bien, hubo la sugerencia de una disminución cognitiva más rápida entre las usuaria de TH.[137] Al contrario, en el Study of Women's Health Across the Nation, las mujeres que iniciaban hormonas (anticonceptivos orales o TH) después del reclutamiento pero antes del último periodo menstrual y luego descontinuaban la hormona tenían un efecto cognitivo benéfico, mientras que las mujeres que iniciaban la hormona después del último periodo menstrual tenían un efecto negativo sobre el rendimiento cognitivo.[135]

Para mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años, los hallazgos de varios estudios grandes bien diseñados indican que la TH no mejora la memoria u otras habilidades cognitivas y que la TEP es dañina para la memoria.[138-140]

El estudio WHI Memory de mujeres entre 65 a 79 años de edad reportaron un aumento en la incidencia de demencia con el uso de TH.[141] Los casos estimados de demencia atribuidos a TH fueron de 12 por 10.000 personas por año de uso de TE y 23 por 10.000 personas por año de uso de TEP. Los efectos no fueron estadísticamente significantes para el grupo TE pero si para el grupo de TEP.[141]

La evidencia del publicación WHI Study of Cognitive Aging, un estudio ancilar al WHI y WHI Memory Study reclutó mujeres de 66 años o más indicando un agravamiento de la memoria verbal pero una tendencia positiva en la memoria de las figuras entre mujeres que usan TEP comparado con aquellas que usan placebo.[140] No hay datos de estudios controlados con placebo actuales comparando los efectos de diferentes progestágenos sobre la memoria o la demencia en mujeres más jóvenes o posmenopáusicas más viejas. En general, los RCTs de TE no muestran un impacto negativo sobre la memoria.

El estudio The WHI Study of Cognitive Aging no encontró beneficios ni impacto negativo persistente de la TH sobre la memoria durante un intervalo de 2.7 años.[142]

Un número de estudios observacionales han reportado asociaciones entre TH y reducción de riesgo de desarrollo de enfermedad de Alzheimer (EA).[143] La exposición a TH en estudios observacionales es más tendiente a relacionar el uso de TH en mujeres jóvenes, cercanas a la menopausia, sugiriendo una ventana temprana durante la cual el uso de TH podría reducir el riesgo de EA. Sin embargo, el sesgo de recuerdo y el sesgo de usuaria sana puede incidir en la asociación protectora en los estudios observacionales. Similarmente, un aumento del riesgo de demencia observada en la ooforectomía temprana, cuenta para el uso de estrógenos hasta los 50 años,[144] y puede parcialmente ser causado por diferencias demográficas entre grupos.[145] La exposición a TH en estudios observacionales tiende más a involucrar mujeres con TE en lugar de TEP. Para mujeres con EA, los limitados resultados clínicos sugieren que la TE no tiene efectos sustanciales.

En suma, los datos disponibles no aclaran si el uso de TH después de la menopausia aumenta o disminuye la tasa de disminución cognitiva o riesgo posterior de demencia. En la ausencia de datos más definitivos, la TH no puede ser recomendada a ninguna edad para prevenir o tratar el envejecimiento cognitivo o la demencia.

Menopausia prematura y la insuficiencia ovárica primaria

La mujer con menopausia prematura (edad menor de 40 años) o insuficiencia ovárica prematura (IOP) es médicamente hablando, un grupo diferente de las mujeres que alcanzan la menopausia a la edad media de 51.3 años. La menopausia prematura y IOP está asociada con un más bajo riesgo de cáncer de mama y un inicio de pérdida ósea relacionada con estrógenos. Otras condiciones para la menopausia prematura tales como ECC y enfermedad de Parkinson, pueden ser el resultado de diferentes factores y una condición específica. Por ejemplo, la mutación encontrada en el gen que codifica la DNA polimerasa gama mitocondrial que se ha asociado con menopausia prematura y enfermedad de Parkinson.[146]

Algunos reportes observacionales sugieren un aumento del riesgo de ECC con menopausia natural o quirúrgica en la ausencia de TH y un riesgo reducido cuando se administra la TH.[147]

El análisis de los datos de Framingham revelaron que las mujeres quienes tenían una menopausia temprana también tenían más factores de riesgo de ECC.[148] Los autores concluyeron que los factores de riesgo de ECC pueden causar menopausia temprana y no lo contrario. La historia de enfermedad cardiaca y el cigarrillo se han asociado con menopausia temprana.[149] Otro análisis extenso de tres cohortes nacidas en 3 países diferentes concluyeron, que no hay cambios en la tasa de aumento en la mortalidad por ECC en la menopausia. La tasa de aumento es constante a través de la vida de la mujer.[150]

Los datos existentes con relación a la TH en mujeres que experimentan menopausia a mediana edad, no deben ser extrapolados a mujeres con menopausia que experimentan menopausia prematura y que inicia TH en ese tiempo. La bien documentada seguridad de dosis suprafisiológicas de TH en la forma de anticonceptivos orales en mujeres jóvenes, sugiere que la dosis fisiológica de TH para mujeres con IOP o menopausia prematura podría llevar mínimo riesgo. Dados los potenciales efectos nocivos de la deficiencia de estrógenos en la masa ósea en mujeres jóvenes, quienes pueden estar aún construyendo su pico de masa ósea y la severidad de los síntomas vasomotores, los beneficios de TH son potencialmente mayores en este grupo de edad (ver osteoporosis).

La falta de estudios clínicos en este tópico necesita juicio clínico. En la ausencia de contraindicaciones, la NAMS recomienda el uso de TH o anticonceptivos orales hasta la edad promedio de la menopausia natural, con valoración periódica.

Mortalidad total

Los estudios del WHI son consistentes con los estudios observacionales y meta-análisis.[151] Indicando que la TH puede reducir la mortalidad total cuando se inician pronto en la menopausia. El WHI sugiere que ambos, TE y TEP reduce de manera no significante la mortalidad total en 30% cuando se inicia en mujeres menores de 60 años de edad y cuando los datos de TE y TEP se combinan, esa reducción fue estadísticamente significante.[36] Hubo 10 muertes menos por 10.000 mujeres entre 50 a 59 años de edad, comparadas con 16 muertes adicionales aquellas entre 70 a 79 años de edad.[36] La ventaja en mortalidad en las más jóvenes no es permanentemente significativa cuando se evalúa por años desde la menopausia.[36]

Puntos terapéuticos prácticos

Efectos de clase versus producto específico

Todos los estrógenos tienen algunas características y efectos comunes así como también propiedades potencialmente diferentes, lo mismo para todos los progestágenos. Sin embargo, en la ausencia de RCTs diseñados para comparar resultados clínicos de varios estrógenos y progestágenos, los clínicos van a requerir la generalización de los resultados de los estudios clínicos, determinado por reportes emergentes de estudios observacionales (como se ha mostrado en secciones individuales de este reporte), para un agente o todos los agentes dentro de la misma familia hormonal. No obstante, en una base teórica, hay tendencia a existir diferencias entre cada familia basadas en factores tales como potencia relativa de los compuestos, androgenicidad, efectos glucocorticoides, viabilidad, y ruta de administración.

Indicación de los progestágenos

La indicación primaria relacionada con la menopausia del uso de los progestágenos es contrarrestar el aumento de riesgo de cáncer endometrial por el uso sistémico de TE. Todas las mujeres con un útero intacto quienes usen TE sistémica también se les debe prescribir un progestágeno adecuado. Con excepciones ocasionales (historia de endometriosis extensa), las mujeres posmenopáusicas sin útero no se les debe prescribir un progestágeno con TE sistémica.[152-154]

Un progestágeno generalmente no esta indicado cuando se administra localmente en baja dosis en atrofia vaginal, aunque hay estudios que han sido limitados a un año solamente.[155] Aunque en un estudio de 2 años de parches de dosis ultrabaja de estradiol no encontraron aumento estadísticamente significante de hiperplasia endometrial,[156] probablemente progestágenos intermitentes deben usarse con uso de TE sistémica a largo plazo, incluyendo parches de

dosis ultrabajas, lo cual es la recomendación que lleva el producto en su hoja de información (ver dosis y ruta de administración).

Los progestágenos concomitantemente pueden mejorar la eficacia de bajas dosis de TE en el tratamiento de los síntomas vasomotores. Algunas mujeres que usan TEP pueden experimentar disforia con el componente progestacional. Una combinación de estrógenos con un agonista/antagonista de estrógenos, actualmente en investigación, puede llegar a ser una opción alternativa al progestágeno.

Dosis y ruta de administración

La dosis efectiva más baja de estrógenos es consistente con la finalidad del tratamiento, beneficios y riesgos para la mujer individualmente y debe ser la meta terapéutica, con la adición de una dosis apropiada de progestágenos para contrarrestar los efectos adversos de los TE sistémicos sobre el útero. Entre las más bajas dosis típicamente usadas cuando se inicia la TE son 0.3 mg a 0.45 mg de EEC, 0.5 mg de 17 estradiol micronizado oral, y 0.014 mg a 0.0375 mg de estradiol transdérmico en parches. Las formulaciones de bajas dosis de estradiol están disponibles, geles tópicos aprobados, cremas y en atomizadores. Las dosis de estrógenos más bajas que las que tradicionalmente se prescriben (0.625 mg EEC), a menudo requieren mayor duración en el tratamiento desde el inicio para máxima eficacia en la reducción de los síntomas vasomotores.[157,158] Definir la dosis con las necesidades individuales de la mujer representa una adecuada estrategia en el manejo de la TH.

Dosis más bajas de TH generalmente tienen poco efectos adversos, tales como dolor mamario y sangrado uterino, y puede tener una mejor relación riesgo-beneficio que las dosis estándar. En un grupo caso controles de UK General Pratice Research database, el riesgo de ACV no se incrementó con dosis bajas de estrógenos transdérmicos (0.05 mg) pero se incrementó con terapias orales y con dosis transdérmicas más altas (0.159). Dosis más bajas de TH no han sido probadas en estudios a largo plazo con resultados clínicos que respalden la favorabilidad del riesgo-beneficio.

Todas las rutas de administración de TE pueden efectivamente tratar los síntomas menopáusicos. Las rutas no orales de administración incluyendo transdérmica, vaginal y sistemas intrauterinos puede ofrecer ventajas y desventajas comparadas con las rutas orales, la relación riesgo-beneficio a largo plazo no ha sido demostrada en RCTs con resultados clínicos. Hay diferencias relacionadas con el efecto del papel del primer paso hepático, la concentración hormonal en la sangre se logró por una ruta dada y la actividad biológica de ingredientes. Con la terapia transdérmica no hay un aumento significativo de los triglicéridos, proteína C reactiva, o globulinas trasportadoras de hormonas sexuales (SBGH) y poco efecto en la presión arterial.

Con las terapias cutáneas, hay que tener cuidado para evitar transferencia inadvertida a los niños y animales.[160]

Hay un creciente número de evidencia observacional, en que la TE transdérmica puede estar asociada a bajo riesgo de trombosis venosa profunda, ACV y IM.[64,65,68,161]

Hay múltiples opciones de dosis de progestágenos para seguridad endometrial. La dosis varía basándose en el progestágeno usado y la dosis de estrógenos, típicamente comenzando con las dosis efectiva más baja de 1.5 mg de acetato medroxiprogesterona, AMP, 0.1 de acetato de noretindrona, 0.5 de drospirenona o 100 mg de progesterona micronizada. Diferentes dosis pueden tener distintos resultados en salud. Un estudio finlandés observacional a largo plazo reportó que el uso continuo de TEP reduce el riesgo de neoplasia endometrial comparado con el no uso de TH, y la terapia progestacional secuencial con TE aumenta el riesgo, particularmente con progestágenos en ciclos largos.[162] En este estudio, todos los progestágenos se comportaron similarmente dentro de un régimen dado.

Los progestágenos orales combinados con estrógenos sistémicos y los parches de matriz combinados estrógenos-progestágenos han demostrado protección endometrial y han sido aprobados por el gobierno.

Un sistema intrauterino conteniendo progestágeno y una crema vaginal de progesterona han

sido aprobados para uso en mujeres premenopáusicas; sin embargo ninguna de las dos ha sido aprobada para mujeres posmenopáusicas. Un pequeño estudio reportó que con el uso de TE sistémica, el dispositivo intrauterino conteniendo progestágenos no dio la protección sistémica que cuando se administró progestágeno continuamente, pero dio protección superior al progestágeno dado secuencialmente.[163]

Hormonas bioidénticas

El término hormonas bioidénticas es a menudo usado para describir las fórmulas **magistrales de TH (llamada terapia hormonal bioidéntica (THB) que son realizadas por un individuo de acuerdo a la prescripción de un prestador de salud. El término es usado por proponentes de la THB con el** convencimiento **que las hormonas que ellos usan son las hormonas producidas por el ovario. En ese aspecto, el término también puede ser usado para referirse a las muchas bien probadas, aprobadas por el gobierno, productos de marca de TH, conteniendo hormonas químicamente idénticas a las producidas por las mujeres (primariamente en los ovarios, tales como el 17ª estradiol y progesterona).**

Compuestos tradicionales de TH puede combinar varias hormonas (estradiol, estrona, y estriol) y usar ruta no convencionales de administración (implantes subdérmicos). Algunas de las hormonas no son aprobadas por el gobierno (estriol) o monitorizadas y algunas de las terapias compuestas contienen ingredientes no hormonales (colorantes, preservativos) que algunas mujeres no pueden tolerar. El uso de BHT ha aumentado en los años recientes, junto con el uso de la medición hormonal en saliva, lo cual ha probado no ser exacto ni confiable. Puede haber aumento del riesgo en las mujeres que usan estos productos. Fórmulas preparadas tradicionales, incluyendo BHT, no han sido probadas para eficacia o seguridad; la información de los productos no es consistente a las mujeres a través de la prescripción, y es requerida con TH disponible comercialmente; la estandarización de los lotes y su pureza puede ser incierta. Las dosis de los compuestos progestacionales son particularmente difícil de valorar porque los niveles en suero, saliva y tejidos son marcadamente diferentes.[164] Las drogas preparadas no son aprobadas por el gobierno.

La administración de drogas y alimentos FDA, ha retirado algunos compuestos de farmacias que han tenido reclamos por seguridad y efectividad de –BTH sin reporte de datos de estudios clínicos y considerados que son falsos y engañosos.[165] Las farmacias han sido instruidas de no usar estriol sin una autorización de nueva droga. La FDA también establece que no hay bases científicas para usar test en saliva para ajustar los niveles hormonales.

La NAMS recomienda que los productos BTH incluyan un instructivo en los paquetes idénticos a los requeridos para productos que han tenido aprobación del gobierno. En la ausencia de datos de eficacia y seguridad de los BTH, la relación riesgo-beneficio generalizada de los productos comerciales disponibles de TH se pueden aplicar igualmente a los BTH.

Para la mayoría de las mujeres, la TH aprobada por el gobierno va a proveer terapia apropiada sin los riesgos de las preparaciones de medicamentos.

Por lo tanto, la NAMS generalmente no recomienda estas preparaciones de TE y TEP a no ser que sea necesario debido a alergias a los ingredientes contenidos en productos aprobados por el gobierno.

Puntos acerca de tratamiento

Duración de uso

Uno de los temas más desafiantes acerca de la TH es la duración de uso. Datos de seguimientos a largo plazo del WHI han clarificado el aumento de riesgo de cáncer de mama y mortalidad por cáncer de mama con 4 a 5 años de uso después de la menopausia de TEP y un ligero aumento en el inicio de cáncer de mama si se usa después en una exposición a estrógenos.[74,78] Acerca de TE, no hubo aumento del riesgo de cáncer de mama con uso en la posmenopausia temprana en el WHI o NHS, y hubo disminución en la incidencia de cáncer de mama usada cuando se usó después de una laguna en la exposición de estrógenos en el WHI.[76,85] En el

uso a largo plazo de TE (15 a 20 años en el NHS) pudo haberse esperado un aumento en cáncer de mama, pero no en un grado menor que con TEP.[85] Se vio enfermedad arterial coronaria potencial y benéfica de ECC.

Con el uso temprano de TE, en el estudio WHI, las mujeres entre los 50 a 59 años de edad tenían significativamente menor riesgo de resultados finales combinados incluyendo ECC y mortalidad total por IM y no elevación en el riesgo de cáncer de mama.[28] Estudios observacionales sugieren que mayor tiempo de uso se asocia con un reducido riesgo de ECC y mortalidad relacionada.[166] Los RCTs WHI y el estudio observacional sugiere un patrón de más bajo riesgo entre mujeres quienes usan TH por 5 años o más,[49] pero esto no es concluyente, podría ser considerado a la luz por otros factores alterados por la duración de la terapia, tales como cáncer de mama. En contraste, tanto la TE como TEP están asociados con un aumento inicial en riesgo de ECC entre mujeres quienes están más distantes de la menopausia al tiempo de la iniciación de la TH.[38,167,168]

Estos hallazgos permiten una más larga duración de uso de TE basados en los síntomas de la mujer preferencias y perfil benéfico actual de riesgo-beneficios.

Está previsto que la mujer esté bien conciente de los potenciales beneficios y riesgos que tiene supervisión clínica. El uso extendido de TEP con la dosis efectiva más baja es aceptable bajo algunas circunstancias, incluyendo: 1. para las mujeres quienes han determinado que los beneficios del alivio de los síntomas menopáusicos sobrepasa los riesgos, notablemente después de la falla en suspender la TEP, y 2. para la mujer con alto riesgo de fractura para quien las terapias alternativas no son apropiadas o les causa efectos adversos inaceptables.

Suspensión de la terapia

Datos de seguimiento a largo plazo de mujeres quienes suspendieron la terapia TE y TEP, han aumentado nuestro conocimiento de las secuelas de la suspensión de la TH. En el WHI, las mujeres en el grupo TEP quienes habían suspendido la TH por tres años tenían una tasa de eventos cardiovasculares, fracturas y cánceres de colon similar a las mujeres que habían sido asignadas a placebo.[27] La única diferencia estadística fue un aumento de las tasas de todos los cánceres en mujeres quienes habían sido asignadas a EP con un exceso de 30 cánceres por 10.000 mujeres por año de TEP, incluyendo un número de canceres fatales de pulmón.[27,77] En mujeres sin útero, seguidas por tres años después de suspender TE, no hubo aumento o disminución del riesgo global de ECC, trombosis venosa profunda, ACV fractura de cadera, cáncer colorrectal o mortalidad total.

Una disminución estadísticamente significante del riesgo de cáncer invasivo de cáncer de mama persistió (8 casos menos/10.000 mujeres).[28] La suspensión de la TH llevará a un aumento transitorio de la incidencia de fractura, incluyendo fractura de cadera.[169] Después de cuatro años de seguimiento en el brazo de TE del WHI, las tasas acumulativas de fractura fueron similares para los grupos de TE y placebo.[28]

RRs para todas las causas de mortalidad, reflejando el balance de todos los resultados de arriba y otros más, tendieron a la neutralidad en ambos grupos de TEP y TE del WHI (RR, 0.98 y 1.04, respectivamente).

Durante los tres años posteriores a la fase de intervención en el estudio de TEP, las tasas de mortalidad estuvieron elevadas en el límite (RR, 1.15; IC 95%, 0.95-1.39) primariamente debido al citado aumento en cáncer. Durante todo el periodo de seguimiento de TEP (tratamiento activo más fases pos-suspensión), el RR de todas las causas de mortalidad en el brazo de TEP fue de 1.04 (IC 95% 0.91-1.18)27 y 1.02 (IC 95%, 0.91-1.15) en el brazo de TE.[28]

Con relación a otros resultados después de la suspensión de la TEP, un análisis inicial de los datos del registro del National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results, mostró que la tasa de incidencia de cáncer de mama ajustado por la edad en mujeres en EE.UU. cayo dramáticamente (6.7%) en el 2003, comparada con la tasa del 2002.[170] La disminución fue evidente solo en mujeres de 50 años de edad o mayores y más evidente en cánceres que eran receptores de estrógenos positivos, lo cual representa la mayoría de los cánceres de mama. Se teorizó que la caída podría estar relacionada

con el gran número de mujeres que suspendieron la TH después de la terminación prematura del brazo de TEP del WHI.

Los síntomas vasomotores tienen un chance aproximado del 50% de recurrencia cuando la TH se suspende, independiente de la edad y la duración de uso.[171,172] En un RCT, disminuyendo la dosis de TH por un mes y una abrupta suspensión, tuvo un impacto similar sobre los síntomas vasomotores.[173] La decisión de continuar la TH debería individualizarse basado en la severidad de los síntomas y las consideraciones actuales de la relación riesgo-beneficio.

Conclusiones y recomendaciones

La individualización es la clave importante en la decisión del uso de TH y debería incorporarse como prioridad de calidad de vida, en la salud de la mujer al igual que sus factores de riesgo personales de trombosis venosa, ECC, ACV y cáncer de mama.

La recomendación de la duración de la terapia difiere para TEP y TE. Para TEP, la duración está limitada por el aumento del riesgo de cáncer de mama y de mortalidad por cáncer de mama asociado con el uso de tres a cinco años; para TE, un perfil de riesgo-beneficio más favorable se observa durante un promedio de siete años de uso y cuatro años de seguimiento; un hallazgo que permite más flexibilidad en su uso.

La TE es el tratamiento más efectivo de los síntomas de atrofia vulvar y vaginal; bajas dosis de TE local vaginal se recomiendan cuando solo los síntomas vaginales están presentes.

En mujeres con menopausia prematura o temprana quienes por otra parte son candidatas para TH, pueden usar TE al menos hasta la edad promedio de la menopausia natural (51 años).

Si la duración del tratamiento es más largo, se puede considerar si se necesita el manejo de los síntomas.

Aunque la TE no aumenta el riesgo de cáncer de mama en el WHI, faltan datos de seguridad del uso de TE en las pacientes sobrevivientes de cáncer de mama, y un RCT reportó el aumento mayor en tasas de recurrencia de cáncer de mama.

Tanto la iba transdérmica como las bajas dosis de estrógenos orales se ha asociado con riesgos menores de TEV y ACV que las dosis estándares de estrógenos orales, pero no hay evidencia RCT de ello.

Resumen

Desde la primera publicación de los resultados del estudio WHI-TEP, hemos aprendido mucho. Hay creciente evidencia de formulaciones de TH, rutas de administración, tiempo de la terapia, los cuales producen diferentes efectos.

Un perfil constructivo e individual de riesgo-beneficios es esencial para cada mujer considerando cualquier tipo de régimen de TH. El interés de la mujer en usar TH va a variar dependiendo de la situación individual, particularmente la severidad de sus síntomas menopáusicos y sus efectos en la calidad de vida. El riesgo absoluto conocido hasta el momento del uso de TH en mujeres sanas entre 50 a 59 años, es bajos.

En contraste, TH a largo plazo o inicio de TH en mujeres mayores está asociado con riesgo mayor.

La recomendación de duración de uso difiere entre TE y TEP. Dado el perfil más favorable de TE, podría considerarse para terapia de más larga duración en la ausencia de efectos adversos y factores de riesgo. Las mujeres que experimenten menopausia prematura tienen un riesgo aumentado de osteoporosis y, posiblemente, enfermedad cardiovascular. A menudo ellas experimentan síntomas más intensos que las mujeres que llegan a la menopausia en edad mediana. Por lo tanto, la TH generalmente es recomendada para esas mujeres jóvenes hasta la edad media de la menopausia, cuando el tratamiento debe reevaluarse.

Se necesita investigación adicional para entender los diferentes efectos de la TE y TEP, y cómo debe aplicarse a la mujeres individualmente como también para delinear más claramente el papel del envejecimiento versus la menopausia y los efectos genéticos, de estilo de vida y características clínicas individuales, en la salud de la mujer de edad mediana.

Reconocimientos

NAMS appreciates the contributions of the following members of the Advisory Panel: Co-Chairs: Margery L.S. Gass, MD, NCMPV Executive Director, The North American Menopause Society, Mayfield Heights, OH; Consultant, Cleveland Clinic Center for Specialized Women's Health, Cleveland, OH, and JoAnn E. Manson, MD, DrPH, NCMPV Professor of Medicine and the Michael and Lee Bell Professor of Women's Health, Harvard Medical School; Chief of Preventive Medicine, Co-Director, Connors Center for Women's Health and Gender Biology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA. Panelists: Felicia Cosman, MDV Professor of Clinical Medicine, Columbia University; Clinical Director, National Osteoporosis Foundation, Medical Director, Clinical Research Center, Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, NY. Francine Grodstein, ScDV Associate Professor of Medicine, Channing Lab, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA. V. Craig Jordan, OBE, PhD, DSc, FmedSciV Scientific Director and Vice Chairman of Oncology, Lombardi Comprehensive Cancer Center, Georgetown University, Washington, DC. Richard H. Karas, MD, PhDV Professor of Medicine, Director, Women's Heart Center; Co-Director, Molecular Cardiology Research Center, Tufts University School of Medicine, Boston, MA. Andrew M.

Kaunitz, MDV Professor and Associate Chair, Department of Obstetrics & Gynecology, Associate Program Director, Residency Program in Obstetrics & Gynecology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, FL. Pauline M. Maki, PhDV Associate Professor of Psychiatry and Psychology, Director, Women's Mental Health Research, University of Illinois at Chicago College of Medicine, Chicago, IL. Peter J. Schmidt, MDV Acting Chief, Behavioral Endocrinology Branch, National Institute of Mental Health, National Institutes of Health, Department of Health and Human Services, Bethesda, MD. Jan L. Shifren, MD, NCMPV Associate Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, Harvard Medical School; Director, Menopause Program, Vincent Obstetrics and Gynecology Service, Massachusetts General Hospital, Boston, MA. Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMPV Clinical Professor of Medicine, Endocrinology and Metabolism, University of California, San Diego, La Jolla. CA. Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc(Med), NCMPV Professor Emeritus, Case Western Reserve University School of Medicine, Executive Director Emeritus, The North American Menopause Society, Cleveland, OH. The Society also acknowledges the editorial contributions of Kathryn J. Wisch, NAMS Managing Editor, and Angela M. Bilancini, NAMS Associate Medical Editor.

The position statement was reviewed and approved by the 2011-2012 NAMS Board of Trustees: Thomas B. Clarkson, DVMV Professor of Comparative Medicine, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC. Margery L.S. Gass, MD, NCMPV Executive Director, The North American Menopause Society, Mayfield Heights, OH; Consultant, Cleveland Clinic Center for Specialized Women's Health, Cleveland, OH. Steven R. Goldstein, MD, FACOG, CCD, NCMPV Professor of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY. Risa Kagan, MD, FACOG, CCD, NCMPV Clinical Professor, Department of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Sciences, University of California, San Francisco, East Bay Physicians Medical Group, Berkeley, CA. Andrew M. Kaunitz, MDV Professor and Associate Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, Associate Program Director, Residency Program in Obstetrics & Gynecology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, FL. Pauline M. Maki, PhD (Secretary)V Associate Professor of Psychiatry and Psychology, Director, Women's Mental Health Research, University of Illinois at Chicago College of Medicine, Chicago, IL. JoAnn E. Manson, MD, DrPH, NCMP (President)V Professor of Medicine and the Michael and Lee Bell Professor of Women's Health, Harvard Medical School; Chief of Preventive Medicine, Co-Director, Connors Center for Women's Health and Gender Biology, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA. Diane T. Pace, PhD, FNP, FAANP, NCMP (President-Elect)V Assistant Dean for Faculty Practice, Director, University Health Services, University of

Tennessee Health Science Center, College of Nursing, Memphis, TN. Isaac Schiff, MD (Ex Officio)VJoe Vincent Meigs Professor of Gynecology, Harvard Medical School; Chief, Vincent Obstetrics and Gynecology Service, Massachusetts General Hospital, Boston, MA. Peter F. Schnatz, DO, FACOG, FACP, NCMPV Associate Chairman and Residency Program Director, Department of Obstetrics and Gynecology, The Reading Hospital and Medical Center, Reading, PA. Marla Shapiro, MDCM, CCFP, MHSc, FRCP(C), FCFP, NCMPV Associate Professor, Department of Family and Community Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. Jan L. Shifren, MD, NCMP (Treasurer)V Associate Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology, Harvard Medical School; Director, Menopause Program, Vincent Obstetrics and Gynecology Service, Massachusetts General Hospital, Boston, MA. Lynnette Leidy Sievert, PhDV Professor, Department of Anthropology, University of Massachusetts, Amherst, MA. Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc (Med)V Professor Emeritus, Case Western Reserve University School of Medicine; Executive Director Emeritus, The North American Menopause Society, Cleveland, OH. Michelle P. Warren, MD, NCMPV Medical Director, Center for Menopause, Hormonal Disorders, and Women's Health; Professor of Medicine, Obstetrics and Gynecology, Wyeth Professor of Women's Health, Columbia Presbyterian Medical Center, Department of Obstetrics and Gynecology, New York, NY. Financial disclosure/conflicts of interest: For the Advisory Panel, Dr. Cosman reports: Consultant/Advisory Board: Amgen, Eli Lilly, Merck, Novartis, Zosano; Grants/Research Support: Eli Lilly, Novartis; Speaker's Bureau: Amgen, Eli Lilly, Novartis; Dr. Gass reports: No significant financial relationships. Dr. Grodstein reports: No significant financial relationships. Dr. Jordan reports: No significant financial relationships. Dr. Karas reports: No significant financial relationships. Dr. Kaunitz reports: Consultant/Advisory Board: Bayer, Merck, Noven, Teva; Grants/Research Support: Bayer, Endoceutics, Medical Diagnostic Laboratories, Merck, Noven, Teva.

Dr. Maki reports: Consultant/Advisory Board: Noven. Dr. Manson reports: No significant financial relationships. Dr. Schmidt reports: No significant financial relationships. Dr. Shifren reports: Consultant/ Advisory Board: New England Research Institutes; Grants/Research Support: Boehringer Ingelheim. Dr. Stuenkel reports: Consultant/ Advisory Board: Noven, Pharmavite. Dr. Utian reports: Consultant/Advisory Board: Bayer, Bionovo, Cleveland Clinic Foundation Innovations Center, Hygeia (Orcas Therapeutics), Lupin, Merck, Novogyne, Pharmavite. For additional contributors, Ms. Bilancini and Ms. Wisch report no significant financial relationships. For the NAMS Board of Trustees, Dr. Clarkson reports: Consultant/Advisory Board: Pfizer; Grants/Research Support: Merck, Pfizer. Dr. Gass reports: No significant financial relationships. Dr. Goldstein reports: Board of Directors/Trustees: NYU School of Medicine Alumni Corporation (President-Elect), American Institute of Ultrasound in Medicine, SonoSite (President); Consultant/ Advisory Board: Amgen, Bayer, Cook Ob/ Gyn, Philips, Ultrasound, Shionogi; Speaker's Bureau: Amgen, Warner Chilcott. Dr. Kagan reports: Consultant/Advisory Board: Amgen, Bionovo, Depomed, Foundation for Osteoporosis Research and Education/American Bone Health, Merck, Novo Nordisk, Own the Bone Advisory Board of the American Orthopedic Association, Pfizer, Shionogi; Grants/Research Support: Boehringer Ingelheim, Bionovo, Biosante, Depomed, Pfizer; Speaker's Bureau: Amgen, Novogyne, Novo Nordisk. Dr. Kaunitz reports: Consultant/ Advisory Board: Bayer, Merck, Noven, Teva; Grants/Research Support: Bayer, Endoceutics, Medical Diagnostic Laboratories, Merck, Noven, Teva. Dr. Maki reports: Consultant/ Advisory Board: Noven. Dr. Manson reports: No significant financial relationships. Dr. Pace reports: Consultant/Advisory Board: Novo Nordisk; Speaker's Bureau: Novo Nordisk. Dr. Schiff reports: No significant financial relationships. Dr. Schnatz reports: Board of Directors/Trustees: FaithCare. Dr. Shapiro reports: Board of Directors/Trustees: Baycrest, Research Canada, Canadian Partnership Against Cancer, SIGMA Canadian Menopause

Society; Employment: Consultant, CTV Canada AM, CTV National News, CTV News Channel, Parents Canada, Canadian Health Consultant/Advisory Board: Amgen, AstraZeneca, Novartis, Pfizer; Grants/Research Support: Amgen, Pfizer, SIGMA; Speaker's Bureau: Amgen, AstraZeneca, Bayer, GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Novo Nordisk, Pfizer, Sanofi Pasteur, Warner Chilcott; Website Writer: CTV.ca. Dr. Shifren reports: Consultant/Advisory Board: New England Research Institutes; Grants/Research Support: Boehringer Ingelheim. Dr. Sievert reports: No significant financial relationships. Dr. Utian reports: Consultant/Advisory Board: Bayer, Bionovo, Cleveland Clinic Foundation Innovations Center, Hygeia (Orcas Therapeutics), Lupin, Merck, Novogyne, Pharmavite. Dr. Warren reports: Consultant/Advisory Board: Pfizer, Yoplait; Grants/Research Support: Pfizer; Speaker's Bureau: Amgen, Ascend Therapeutics, Pfizer, Upsher Smith.

Referencias

1. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatmentrelated effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstet Gynecol* 2005;105:1063-1073.
2. National Institutes of Health. State-of-the-Science Panel. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005;142:1003-1013.
3. Maclennan A, Broadbent J, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Sys Rev* 2004;4: CD002978.
4. Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, Ryan KJ. Oral medroxyprogesterone in the treatment of postmenopausal symptoms. *JAMA* 1980;244:1443-1445.
5. Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Sys Rev* 2006;4:CD001500.
6. The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14:357-369.
7. Sturdee DW, Panay N,on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509-522.
8. Wierman ME, Nappi RE, Avis N, et al. Endocrine aspects of women's sexual function. *J Sex Med* 2010;7:561-585.
9. Gass M, Cochrane BB, Larson JC, et al. Patterns and predictors of sexual activity among women in the Hormone Therapy trials of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2011;18:1160-1171.
10. Davis SR, Guay AT, Shifren JL, Mazer NA. Endocrine aspects of female sexual dysfunction. *J Sex Med* 2004;1:82-86.
11. Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in postmenopausal women. *Cochrane Database Sys Rev* 2009;4: CD001405.
12. Nelken RS, Ozel BZ, Leegant AR, Felix JC, Mishell DR. Randomized trial of estradiol vaginal ring versus oral oxybutynin for the treatment of overactive bladder. *Menopause* 2011;18:962-966.
13. Townsend MK, Curhan GC, Resnick NM, Grodstein F. The incidence of urinary incontinence across Asian, black, and white women in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2010;202:378.e1-378.e7.
14. Endrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293: 935-948.
15. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T, for the HERS Research Group. Postmenopausal hormones and Menopause, Vol. 19, No. 3, 2012 267 NAMS POSITION STATEMENT incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:116-120.
16. Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, et al, for the ultra low dose transdermal estrogen Assessment (ULTRA) Study. The effect of ultralow-dose transdermal estradiol on urinary

incontinence in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005;106:946-952.

17. Maalouf NM, Sato AH, Welch BJ, et al. Postmenopausal hormone use and the risk of nephrolithiasis: results from the Women's Health Initiative hormone therapy trials. *Arch Intern Med* 2010;170:1678-1685.

18. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med* 1993;329:753-756.

19. Eriksen BC. A randomized, open, parallel-group study on the preventive effect of an estradiol-releasing vaginal ring (estring) on recurrent urinary tract infections in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1999;80: 1072-1079.

20. Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2002;100:1209-1218.

21. Hlatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS) trial. *JAMA* 2002;287:591-597.

22. Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839-1854.

23. Brunner RL, Gass M, Aragaki A, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on healthrelated quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976-1986.

24. Michael YL, Gold R, Manson JE, Keast EM, et al. Hormone therapy and physical function change among older women in the Women's Health Initiative: a randomized controlled trial. *Menopause* 2010;17:295-302.

25. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. For the Women's Health Investigators. 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.

26. Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, et al. For the Women's Health Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669-683.

27. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al. For the WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA* 2008;299:1036-1045.

28. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. For the WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-1314.

29. Vesco KK, Marshall, LM, Nelson HD, et al. For the Study of Osteoporotic Fractures. Surgical menopause and nonvertebral fracture risk among older U.S. women [e-pub]. *Menopause* 2011.

30. Jacoby VL, Grady D, Wactawski-Wende J, et al. Oophorectomy vs. ovarian conservation with hysterectomy: cardiovascular disease, hip fracture, and cancer in the Women's Health Initiative Observational Study. *Arch Intern Med* 2011;171:760-768.

31. Ouyang P, Michos ED, Karas RH. Hormone replacement therapy and the cardiovascular system lessons learned and unanswered questions. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1741-1753.

32. Toh S, Herna´ndez-Dý´az S, Logan R, Rossouw JE, Herna´n 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.

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

34. Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prior to use of estrogen replacement therapy, are users healthier than nonusers? *Am J Epidemiol* 1996;143:971-978.

35. Barrett-Connor E, Wenger NK, Grady D, et al. Coronary heart disease in women,

randomized clinical trials, HERS and RUTH. *Maturitas* 1998;31:1-7.

36. 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.

37. Prentice RL, Langer R, Stefanick ML, et al. For Women's Health Initiative Investigators. Combined postmenopausal hormone therapy and cardiovascular disease: toward resolving the discrepancy between observational studies and the Women's Health Initiative clinical trial. *Am J Epidemiol* 2005;162:404-414.

38. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357-365.

39. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Brief report: coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363-366.

40. Prentice RL, Manson JE, Langer RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12-23.

41. Akhrass F, Evans AT, Wang Y, et al. Hormone replacement therapy is associated with less coronary atherosclerosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol* Metab 2003;88: 5611-5614.

42. Barrett-Connor E, Laughlin GA. Hormone therapy and coronary artery calcification in asymptomatic postmenopausal women: the Rancho Bernardo Study. *Menopause* 2005; 12:40-48.

43. Schisterman EF, Gallagher AM, Bairey Merz CN, et al. The association of hormone replacement therapy and coronary calcium as determined by electron beam tomography. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11:631-638.

44. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, et al. For the WHI and Whicacs Investigators. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. *N Engl J Med* 2007;356:2591-2602.

45. Tremollieres FA, Cigagna F, Alquier C, Cauneille C, Pouilles J, Ribot C. Effect of hormone replacement therapy on age-related increase in carotid artery intima-media thickness in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 2000;153:81-88.

46. 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.

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

48. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, et al. For the Estrogen in 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.

49. Angerer P, Stork S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect of oral postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:262-268.

50. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. For the WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women. The Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-2684.

51. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on stroke in the Women's Health Initiative: a randomized trial. *Circulation* 2006;113:2425-2434.

52. Simon JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638-642.

53. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-1249.

54. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al. Main morbidities recorded in Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007;335:239-251.

55. 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.

56. Arana A, Varas C, González-Pérez A, Gutérrez L, Bjerrum L, García Rodríguez LA. Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause* 2006;13:730-736.

57. Lobo RA. The risk of stroke in postmenopausal women receiving hormonal therapy. Climacteric 2009;12:81-85. 268 *Menopause* 2012;19(3). The North American Menopause Society Nams Position Statement.

58. Lisabeth L, Bushnell C. Stroke risk in women: The role of menopause and hormone therapy. *Lancet Neurol* 2012;11:82-91.

59. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al. For the Estrogen and thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. *Circulation* 2007;115: 840-845.

60. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA* 2004;292:1573-1580.

61. 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.

62. Hlibraaten E, Qvigstad E, Arnesen H, Larsen S, WickstrLm E, Sandset PM. Increased risk of recurrent venous thromboembolism during hormone replacement therapyVresults of the randomized, double-blind, placebo-controlled Estrogen in Venous Thromboembolism Trial (EVTET). *Thromb Haemost* 2000;84:961-967.

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

64. Scarabin PY, Oger E, Plu-Bureau G, on behalf of the Estrogen and ThromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-432.

65. 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.

66. Laliberte F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause* 2011;17:1052-1059.

67. Canonico M, Alhenc-Gelas M, Plu-Bureau G, Olie V, Scarabin PY. Activated protein C resistance among postmenopausal women using transdermal estrogens: importance of progestogen. *Menopau*se 2010;17:1122-1127.

68. Canonico M, Plu-Bureau G, Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism among postmenopausal women using hormone therapy. *Maturitas* 2011;70:354-360.

69. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, et al. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes inpostmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetologia* 2004;47:1175-1187.

70. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1-9.

71. Bonds DE, Lasser N, Qi L, et al. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomized trial. *Diabetologia* 2006;49:459-468.

72. Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. *Diabetes Care* 1998;21:1589-1595.

73. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:304-313.

74. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. For the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-3253.

75. Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestogen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009;27:5138-5143.

76. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. For the WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647-1657.

77. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised trial. *Lancet* 2009;374:1243-1251.

78. 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.

79. 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.

80. Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative Clinical Trial and Observational Study. *Am J Epidemiol* 2008;167:1407-1415.

81. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103-115.

82. Beral V, Reeves G, Bull D, Green J, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy. *J Natl Cancer Inst* 2011;103:296-305.

83. Jordan VC, Ford LG. Paradoxical clinical effect of estrogen on breast cancer risk: a Fnew biology of estrogen-induced apoptosis. *Cancer Prev Res* (Phila) 2011;4:633-637.

84. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-1593.

85. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000;152:950-964.

86. Chen W, Manson J, Hankinson S, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027-1032.

87. World Health Organization Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. Acute myocardial infarction and combined oral contraceptives: results of an international multicentre case-control study. *Lancet* 1997;349:1202-1209.

88. Col NF, Kim JA, Chlebowski RT. Menopausal hormone therapy after breast cancer: a meta-analysis and critical appraisal of the evidence. *Breast Cancer Res* 2005;7:R535-R540.

89. Durna E, Wren B, Heller G, Leader L, Sjoblom P, Eden J. Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer: cancer recurrence and mortality. *Med J Aust* 2002;177:347-351.

90. Decker DA, Pettinga JE, VanderVelde N, Huang RR, Kestin L, Burdakin JH. Estrogen replacement therapy in breast cancer survivors: a matched controlled series. *Menopause* 2003;10:277-285.

91. Beckmann MW, Jap D, Djahansouzi S, et al. Hormone replacement therapy after treatment of breast cancer: effects on postmenopausal symptoms, bone mineral density and recurrence rates. *Oncology* 2001;60:199-206.

92. Marttunen M, Hietanen P, Pyrhonen S, Tiitinen A, Ylikorkala O. A prospective study on women with a history of breast cancer and with or without estrogen replacement therapy. *Maturitas* 2001;39:217-225.

93. DiSaia P, Brewster W, Ziogas A, Anton-Culver H. Breast cancer survival and hormone replacement therapy: a cohort analysis. *Am J Clin Oncol* 2000;23:541-545.

94. Ursic-Vrscaj M, Bebar S. A case-control study of hormone replacement therapy after primary surgical breast cancer treatment. *Eur J Surg Oncol* 1999;25:146-151.

95. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al. For the HABITS Study Group. Increased

risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:475-482.

96. Kaufman DW, Kelly JP, Welch WR, et al. Noncontraceptive estrogen use and epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1989;130:1142-1151.

97. Sit AS, Modugno F, Weissfeld JL, Berga SL, Ness RB. Hormone replacement therapy formulations and risk of epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2002;86:118-123.

98. Weiss NS, Lyon JL, Krishnamurthy S, Dietert SE, Liff JM, Daling JR. Noncontraceptive estrogen use and the occurrence of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1982;68:95-98.

99. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, et al. Hormone replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 1999;81:559-563.

100. Risch HA. Estrogen replacement therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1996;63:254-257.

101. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacob EJ, Thun MJ. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer mortality in a large prospective study of US women. JAMA 2001;285:1460-1465. *Menopause*, Vol. 19, No. 3, 2012 269 Nams Position Statement.

102. Lacey JV Jr, Mink PJ, Lubin JH, et al. Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer. *JAMA* 2002;288: 334-341.

103. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Hormone replacement therapy and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:497-504.

104. Glud E, Kjaer SK, Thomsen BL, et al. Hormone therapy and the impact of estrogen intake on the risk of ovarian cancer. *Arch Intern Med* 2004;164:2253-2259.

105. Moorman PG, Schildkraut JM, Calingaert B, Halabi S, Berchuck A. Menopausal hormones and risk of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2005;76-82.

106. Folsom AR, Anderson JP, Ross JA. Estrogen replacement therapy and ovarian cancer. *Epidemiology* 2004;15:100-104.

107. Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann, et al. Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1397-1405.

108. Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Menopausal hormone therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2548-2556.

109. MLrch LS, LLkkegaard E, Andreasen AH, Kru¨ger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302: 298-305.

110. Greiser CM, Greiser EM, Do¨ren M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007;13:453-463.

111. Zhou B, Sun Q, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008;108:641-651.

112. 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. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;290:1739-1748.

113. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative Randomized Trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1-9.

114. Rodriguez C, Spencer Feigelson H, et al. Postmenopausal hormone therapy and lung cancer risk in the cancer prevention study II nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:655-660.

115. Ramnath N, Menezes RJ, Loewen G, et al. Hormone replacement therapy as a risk factor for non-small cell lung cancer: results of a casecontrol study. *Oncology* 2007;73:305-310.

116. Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM, et al. Reproductive factors, hormone use, estrogen receptor expression and risk of non small-cell lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2007;25: 5785-5792.

117. Elliott AM, Hannaford PC. Use of exogenous hormones by women and lung cancer: evidence from the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Contraception* 2006;73:331-335.

118. Liu Y, Inoue M, Sobue T, Tsugane S. Reproductive factors, hormone use and the risk of lung cancer among middle-aged never-smoking Japanese women: a large-scale population-based cohort study. *Int J Cancer* 2005;117:662-666.

119. SchabathMB,Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, Vaporciyan AA, SpitzMR. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. *Clin Cancer Res* 2004;10: 113-123.

120. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, Kreienbrock L, Wichmann HE. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 2003;32:263-271.

121. Olsson H, Bladstro¨m A, Ingvar C. Are smoking-associated cancers prevented or postponed in women using hormone replacement therapy? *Obstet Gynecol* 2003;102: 565-570.

122. Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:869-870.

123. Slatore CG, Chien JW, Au DH, Satia JA, White E. Lung cancer and hormone replacement therapy: association in the vitamins and lifestyle study. *J Clin Oncol* 2010;28:1540-1546.

124. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancerVsystematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:198-204.

125. Oh SW, Myung SK, Park JY, Lym YL, Ju W. Hormone therapy and risk of lung cancer: a meta-analysis. *J Womens Health* (Larchmt) 2010;19:279-288.

126. Joffe H, Petrillo LF, Koukopoulos A, et al. Increased estradiol and improved sleep, but not hot flashes, predict enhanced mood during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:E1044-E1054.

127. Schmidt PJ, Nieman L, Danaceau MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-420.

128. Soares CN, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58: 529-534.

129. Morrison MF, Kallan MJ, Ten Have T, Katz I, Tweedy K, Battistini M. Lack of efficacy of estradiol for depression in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry* 2004;55:406-412.

130. Rasgon NL, Dunkin J, Fairbanks L, et al. Estrogen and response to sertraline in postmenopausal women with major depressive disorder: a pilot study. *J Psychiatr Res* 2007;41:338-343.

131. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:385-390.

132. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:485-495.

133. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1988;13:345-357.

134. Henderson VW. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Health* (Lond Engl) 2011;7:81-93.

135. Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009;72:1850-1857.

136. Greendale GA, Wight RG, Huang MH, et al. Menopause-associated symptoms and cognitive performance: results from the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol* 2010;171:1214-1224.

137. Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Post-menopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology* 2004;63:101-107.

138. Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ, Williams DB, Kohrt WM. Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. *Maturitas* 2001;38:137-146.

139. Grady D, Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C, Barrett-Connor E. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Am J Med* 2002;113:543-548.

140. 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.

141. Shumaker S, Legault C, Rapp S, 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;289:2651-2662.

142. 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.

143. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, Grady D. Estrogen therapy in postmenopausal women: Effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998;279:688-695.

144. Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074-1083.

145. Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007;14:572-579.

146. Luoma P, Melberg A, Rinne JO, et al. Parkinsonism, premature menopause, and mitochondrial DNA polymerase gamma mutations: clinical and molecular genetic study. *Lancet* 2004;364:875-882.

147. Parker WH, Broder MS, Chang E, et al. Ovarian conservation at the time of hysterectomy and long-term health outcomes in the Nurses' Health Study. *Obstet Gynecol* 2009;113:1027-1037.

148. Kok HS, van Asselt KM, van der Schouw YT, et al. Heart disease risk determines menopausal age rather than the reverse. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1976-1983.

149. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001;153:865-874.

150. Vaidya D, Becker DM, Bittner V, Mathias RA, Ouyang P. Ageing, menopause, and ischaemic heart disease mortality in England, Wales, and the United States: modelling study of national mortality data. BMJ 2011;343:d5170.270 *Menopause*, Vol. 19, No. 3, 2012 * 2012 The North American Menopause Society NAMS Position Statement.

151. Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122:1016-1022.

152. Efthymiou CA. Endometriosis-associated intestinal tumours: a consequence of long-term unopposed oestrogen? *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91:259-260.

153. Giudice LC. Clinical practice. Endometriosis. *N Engl J Med* 2010;362:2389-2398.

154. Pachman DR, Jones JM, Loprinzi CL. Management of menopause associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions. *Int J Womens Health* 2010;2:123-135.

155. Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443-451.

156. Johnson R, Ettinger B, Macer J, et al. Uterine and vaginal effects of unopposed ultralow-dose transdermal estradiol. *Obstet Gynecol* 2005;105:779-787.

157. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75: 1065-1079.

158. Bachmann GA, Schaefers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17A-estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:771-779.

159. Renoux C, Dell'aniello S, Garbe E, Suissa S. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested casecontrol study. *BMJ* 2010;340:c2519.

160. Steunkel CA, Gass M. Results from 2010 NAMS Survey on secondary transfer of transdermal estrogen preparations: Abstract P-85. *Menopause* 2011;18:1371.

161. Lokkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard O. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008;29: 2660-2668.

162. Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal

women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2009;114:1197-1204.

163. SomboonpornW, Panna S, Temtanakitpaisan T, Kaewrudee S, Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2011;18:1060-1066.

164. Bhavnani BR, Stanczyk FZ. Misconception and concerns about bioidentical hormones used for custom-compounded hormone therapy [e-pub]. *J Clin Endocrinol Metab* 2011.

165. Food and Drug Administration. FDA takes action against compounded menopause hormone therapy drugs. 2008. Available at: http://www.fda.gov/newsevents/ newsroom/pressannouncements/2008/ucm 116832.htm. Accessed January 10, 2012.

166. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, et al. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941.

167. 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.

168. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534.

169. Karim R, Dell RM, Greene DF, Mack WJ, Gallagher JC, Hodis HN. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. *Menopause* 2011;18:1172-1177.

170. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Available at: http://seer.cancer.gov/statfacts/ html/breast.html. Accessed January 10, 2012.

171. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005;294: 183-193.

172. Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V, et al. Menopausal symptom experience before and after stopping estrogen therapy in the Women's Health Initiative randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2010;17:946-954.

173. Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause* 2006;13:370-376.