

preparaciones transdérmicas pueden ser superiores a las orales, debido a que mantienen niveles sanguíneos más estables y que pueden ayudar a incrementar la adherencia. <4>

Las mujeres con historia personal de cáncer de mama representan una categoría importante de pacientes donde los tratamientos no hormonales son útiles para el manejo de los SVM. Los ISRSs/IRSNs disminuyen los sofocos en un 50% en estas pacientes, lo que es aceptable en la mayoría de los casos. La eficacia es similar en mujeres que toman tamoxifeno²². <1+>

Los ISRSs inhiben la actividad de CYP2D6, la enzima que convierte el tamoxifeno a su metabolito activo, endoxifeno. La paroxetina y la fluoxetina son potentes inhibidores de CYP2D6, mientras que⁵¹ la venlafaxina, la desvenlafaxina, el citalopram y el escitalopram tienen un menor efecto²³⁻²⁶. Si la interferencia de los ISRSs/IRSNs sobre CYP2D6 tiene algún impacto sobre la recurrencia y supervivencia del cáncer de mama es materia controvertida, pero debe considerarse al seleccionar un tratamiento para los sofocos en estas pacientes. Si se va a usar un ISRS/IRSN los compuestos como la venlafaxina y el citalopram, deben ser preferidos porque interfieren menos con el metabolismo del tamoxifeno. Los ISRSs no interfieren con la acción de los inhibidores de aromataza y pueden ser usados de forma segura en mujeres que reciben esos fármacos. <4>

La duración del tratamiento de los SVM con agentes no hormonales debe ser revisado periódicamente, al igual que con las intervenciones hormonales. Por lo general, el tratamiento inicialmente requiere incrementos graduales de dosis para minimizar los efectos secundarios. Del mismo modo, la interrupción debe realizarse disminuyendo la dosis gradualmente durante al menos dos semanas para evitar los síntomas de abstinencia. <4>

Mensajes clave

- La venlafaxina, desvenlafaxina, paroxetina, citalopram y escitalopram son efectivos para reducir los sofocos en mujeres postmenopáusicas. [A]
- La paroxetina debe evitarse en las mujeres que reciben tamoxifeno. [A]

- La gabapentina es tan eficaz como los ISRSs/IRSNs, pero tiene más efectos secundarios. [B]

ATROFIA VULVOVAGINAL POSMENOPÁUSICA

Después de la menopausia aparecen cambios histológicos y funcionales en el epitelio vaginal y urogenital debido a una disminución en los niveles de estrógenos, y más de la mitad de todas las mujeres postmenopáusicas experimentarán síntomas asociados con la atrofia del tejido.

La NAMS/ISSWSH ha propuesto una nueva definición para la AVV. El concepto de SGM describe con mayor precisión la constelación de síntomas urogenitales y signos asociados con la menopausia y pretende eliminar el estigma negativo de la atrofia¹.

Las mujeres son poco conscientes de que la AVV es una enfermedad crónica con un impacto significativo en la salud sexual y la calidad de vida, y que hay tratamientos eficaces y seguros^{2,3}.

Todas las preparaciones de estrógenos locales (cremas, pesarios, comprimidos, anillo vaginal) son eficaces en la disminución de los signos y síntomas de atrofia vaginal, pero difieren ligeramente en sus perfiles de efectos adversos⁵⁻⁸. <1++> El ospemifeno es un SERM derivado del toremifeno que ha demostrado eficacia como tratamiento de la atrofia de la vulva y la vagina⁹⁻¹³. <1++> Los hidratantes y lubricantes vaginales, así como la actividad sexual regular puede ser útil en estas mujeres. Las cremas hidratantes vaginales pueden tener una eficacia equivalente al estrógeno vaginal tópico y deben ser ofrecidas a las mujeres que desean evitar el uso de terapia hormonal¹⁴. <1+> ⁵²

Mensajes clave

- Los profesionales sanitarios deben ser proactivos, con el fin de ayudar a sus pacientes a comentar los síntomas relacionados con la AVV y buscar el tratamiento adecuado cuando el malestar vaginal es clínicamente relevante. [B]
- El tratamiento debe iniciarse de forma precoz, antes de que se produzcan cambios atróficos irreversibles, y necesita ser continuado para mantener los beneficios. [B]

- Los principios del tratamiento en mujeres con AVV establecida son la restauración de la fisiología urogenital y el alivio de los síntomas; cuando la AVV es el único síntoma, el tratamiento con estrógenos locales debe ser la primera elección. [B]
- La elección de la modalidad de administración local de estrógenos debe guiarse por las preferencias de la paciente. [D]
- La terapia con estrógenos locales minimiza la absorción sistémica y aunque la administración vaginal puede aumentar los niveles plasmáticos de estrógenos durante la administración crónica, los mismos no están por encima del rango normal de α 20 pg/ml para las mujeres postmenopáusicas. [B]
- El uso adicional de progesterona no está indicado cuando se utiliza una dosis baja de estrógenos locales, aunque los resultados a largo plazo (más de un año) son insuficientes. [B]
- Si el estrógeno es ineficaz o no es aceptado, los lubricantes y humectantes vaginales pueden aliviar los síntomas de sequedad, y se debe recomendar la actividad sexual de forma regular. [C]
- Hay pocos datos sobre el uso de estrógenos vaginales en mujeres con cánceres ginecológicos hormono-dependientes, por lo que se deben usar con precaución. [D]
- El uso de estrógenos locales en las mujeres tratadas con tamoxifeno o inhibidores de la aromataza, necesita un asesoramiento detallado y discusión con la paciente y el equipo de oncología. [D]
- El estriol y las preparaciones de testosterona pueden ser una opción para estas pacientes, pero se necesitan más estudios. [C]

Nuevas terapias para la menopausia

Tratamiento urogenital

El uso tópico diario de DHEA es promotor en el tratamiento de la VVA y de los síntomas sexuales asociados, debido a un perfil

favorablemente seguro en mujeres con contraindicaciones para THM1. Su eficacia parece desaparecer cuando se administra solo dos veces por semana². <1++>

El ospemifeno es un SERM recientemente aprobado a dosis de 60 mg vía oral, que está indicado para el tratamiento sistémico de la dispareunia moderada y severa asociada con VVA en mujeres que no están dispuestas a recibir o son reacias para tomar los estrógenos locales o sistémicos³. <1++> El ospemifeno ha demostrado una cascada de efectos positivos sobre otros dominios de la función sexual. El lasofoxifeno es otro SERM que actualmente está en fase de investigación.⁵³

Tratamiento sistémico

El producto combinado de 0.45 mg de EEC y 20 mg de bazedoxifeno es un complejo con efectos tisulares selectivos que ha sido aprobado recientemente para el tratamiento de los SVM4. <1++> Esta es una opción eventualmente útil en las mujeres que no toleran los efectos de los progestágenos. Además, la combinación reduce la densidad mamaria, pero se requieren más datos para confirmar si tiene impacto sobre la incidencia de cáncer de mama⁵.

Influencia de la metodología y epidemiología sobre la percepción de la THM

La evidencia científica tiene una jerarquía que debería ser tomada en cuenta para sacar conclusiones de cualquier investigación científica. En general, desde el rango o nivel de evidencia mayor hasta el más bajo, la calidad de evidencia se ordena en hallazgos obtenidos por los EACs de alta calidad, los EACs de menor calidad, estudios de cohortes, otros estudios observacionales como estudios transversales, casos y controles, serie de casos y comunicación de casos, y por último la opinión de los expertos. Sin embargo, los EACs y los estudios de cohortes deben ser interpretados con precaución, particularmente con referencia a la THM.

Los estudios observacionales (por ejemplo, el Estudio de Salud de las Enfermeras) son usados para generar hipótesis y no pueden demostrar causalidad. Los sesgos inherentes de

muchos estudios observacionales sobre THM incluyen con frecuencia diferentes tipos de sesgos: de selección de mujeres sanas tratadas con THM; de recuerdo (recordar el uso previo de la hormona podría estar influenciado por resultados posteriores); de prevención (supervisión y tratamiento más intenso en mujeres tratadas con THM); de cumplimiento (aquellos pacientes con mejor adherencia [aun al placebo] tienen mejores resultados); de supervivencia (la THM puede interrumpirse por enfermedades intercurrentes); y de prevalencia-incidencia (los efectos adversos precoces de la THM no se observarían si la participante fallece antes de formar parte del cohorte).

Los EACs (por ejemplo, el estudio WHI) son usados sobre todo para pruebas de hipótesis, para comprobar la causalidad y un efecto. Los EACs pueden degradarse en su nivel de evidencia por diversos factores: cumplimiento deficiente, tasa de abandono superior a la permitida en el diseño del estudio, pérdida del cegamiento, desviación del protocolo, generalización inapropiada de un único tratamiento a una clase entera de tratamientos, y generalización inapropiada de los resultados a grupos para los que el estudio tenía suficiente poder estadístico. El estudio WHI fue diseñado para evaluar los resultados asociados con el uso de la THM en mujeres que habían tenido la menopausia más de una década antes. Esos resultados se han generalizados a mujeres cercanas a la menopausia que no estuvieron adecuadamente representadas en la investigación original, y en las cuales algunos resultados sugieren importantes diferencias con el beneficio en edades tempranas. De la misma manera, el estudio WHI solo evaluó una forma de tratamiento con estrógenos y una única forma de tratamiento con progestágeno. La generalización de esos resultados para otras dosis, otros componentes y otras vías de administración se desvían bastante de los límites de la metodología adecuada, con más razón, cuando la evidencia de otro diseño de estudios, que abarca desde lo histológico hasta lo metabólico, para cohortes, sugiere diferencias significativas por dosis, componentes, y vía de administración.

El Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas de la Organización Mun-

dial para la Salud, ha clasificado la frecuencia de reacciones farmacológicas, entre las cuales se incluye el impacto de la THM o la terapia con estrógenos (ver tabla 1). Sin embargo, estas frecuencias *no* necesariamente corresponden con diferencias estadísticamente significativas. Los hallazgos infrecuentes en grandes EACs y estudios observacionales, pueden ser estadísticamente significativos debido a una muestra grande pero quizás sea clínicamente menos importante en la aplicación a una paciente determinada en ciertas condiciones clínicas. La imposibilidad de proporcionar un contexto clínico es, a menudo, un problema para comprender e interpretar los resultados de los estudios.

Tabla 1. Clasificación de la frecuencia de reacciones medicamentosas del Consejo para Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas de la Organización Mundial de la Salud (CIOMS).

Muy común	> 1/10 (> 10%)
Común (frecuente)	> 1/100 y < 1/10 (> 1% y < 10%)
No común (infrecuente)	> 1/1000 y < 1/100 (> 0.1% y < 1%)
Raro	> 1/10 000 y < 1/1000 (> 0.01% y < 0.1%)
Muy raro	< 1/10 000 (< 0.01%)

Conclusiones y medidas prácticas

Estas recomendaciones de la IMS basadas en evidencias son para incentivar un cuidado óptimo en las mujeres de mediana edad y posterior. Con un rápido crecimiento de la población de mujeres de mediana edad y posterior, es imperativo continuar las investigaciones para optimizar su calidad y el bienestar a largo plazo.

Los principios claves para lograr el objetivo son los siguientes:

- Los beneficios y riesgos de la THM varían según las circunstancias individuales.
- Los estudios de la década pasada han demostrado que los riesgos pueden ser minimizados y los beneficios maximizados con la selección de un régimen óptimo en el momento óptimo.

- La seguridad de la THM depende en gran medida de la edad y tiempo desde la menopausia.
- Las mujeres sanas menores de 60 años no deberían estar preocupadas por el perfil de seguridad de la THM.
- Nueva información y re-análisis de los estudios antiguos por edades de las mujeres demostraron que los potenciales beneficios de los tratamientos son para la mayoría de ellas y los riesgos son mínimos, cuando inician con pocos años desde la menopausia.
- Estudios fuertemente sugieren que el componente progestágeno de la THM es más relevante en el incremento del riesgo de cáncer de mama que el estrógeno.
- Los progestágenos modernos, la progesterona natural y los SERMs permiten optimizar los efectos metabólicos y mamarios.
- Estudios aleatorizados recientes, como el DOPS, y estudios que usaron criterios subrogados para morbilidad a largo plazo como el KEEPS, y el estudio ELITE, confirman una ventana de oportunidad en la menopausia temprana cuando el daño cardiovascular es evitable y sus beneficios pueden ser alcanzados.
- El incremento de la información indica los beneficios de la prevención primaria de las fracturas osteoporóticas y de la enfermedad de las arterias coronarias y una reducción en la mortalidad global de las mujeres que iniciaron la THM alrededor del momento de su menopausia.
- Industria farmacéutica: Revertir la mala comercialización/las decisiones sobre investigación y desarrollo, y alentar la exploración y el desarrollo de los nuevos tratamientos.
- Las mujeres menopáusicas: Mejorar el acceso a la información que permita tomar decisiones informadas, y aumentar la intervención proactiva para mantener la salud de la mujer menopáusica.
- THM: Clarificar las diferencias en la acción y perfiles de riesgo de la THM, para maximizar los beneficios y minimizar los efectos adversos.

El grupo colaborativo para las recomendaciones

A continuación se presenta un resumen de las declaraciones de intereses de los dos últimos años. Una información más detallada se encuentra en la página web de la IMS.

R. J. Baber

Obstetrics and Gynaecology, Sydney Medical School North, The University of Sydney, Sydney, Australia

Junta Consultiva y/o Consultor: *Pfizer*

Conferenciante para: *Abbott 56*

N. Panay

Imperial College London, UK, Co-Editor-in-Chief, *Climacteric*

Junta Consultiva y/o Consultor: *Abbott, Bayer, Besins, Novo Nordisk, Pfizer, Shionogi*

Conferenciante para: *Abbott, Bayer, Besins, Novo Nordisk*

A. Fenton

Christchurch Women's Hospital, Christchurch, New Zealand, Co-Editor-in-Chief, *Climacteric*

Junta Consultiva y/o Consultor: *Pfizer*

Conferenciante para: *Besins, Mylan*

L. Cardozo

Professor of Urogynaecology, King's College Hospital, London, UK

Medidas prácticas claves

- Departamentos de salud/reguladores: Alentar el cambio de recomendaciones hacia la menopausia y la THM.
- Los profesionales sanitarios: Ampliar la educación y la preparación de los profesionales de la salud para el tratamiento óptimo de la menopausia.
- Medios de comunicación: Un compromiso positivo resaltando los estudios favorables y poniendo los riesgos en perspectiva.

Junta Consultiva y/o Consultor: *Astellas, BMR, Golin Health*

Conferenciante para: *Allergan, Astellas*
Asignación para investigación: *Pfizer*

C. Castelo-Branco

Clinic Institute of Gynecology, Obstetrics and Neonatology, Faculty of Medicine, University of Barcelona, Barcelona, Spain

Junta Consultiva y/o Consultor: *Pierre Fabre, Shionogi*

Conferenciante para: *Amgen, Isdin, Pfizer, Pierre Fabre, Shionogi*

S. R. Davis

Women's Health Research Program, Department of Epidemiology and Preventive Medicine, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia
Junta Consultiva y/o Consultor: *Abbott International, Pfizer, Acerus Pharmaceuticals*

Asignación para investigación: *Lawley Pharmaceuticals*

T. J. de Villiers

MediClinic Panorama and Department of Obstetrics and Gynecology, Stellenbosch University, Cape Town, South Africa

Junta Consultiva y/o Consultor: *Adcock Ingram Ltd, Merck, Pfizer*

Conferenciante para: *Adcock Ingram Ltd, Pfizer*

S. R. Goldstein

Department of Obstetrics and Gynecology, New York University School of Medicine, New York, NY, USA

Junta Consultiva y/o Consultor: *AbbVie, Amgen, Cook ObGyn, JDS Therapeutics, Pfizer, Radius Health Inc, Sermonix Pharmaceuticals, Shionogi Ltd*

Conferenciante para: *JDS Therapeutics, Pfizer and Shionogi*

Consultor mediante préstamo de equipamiento: *Philips Ultrasound 57*

A. Gompel

UF de Gynécologie, Université Paris Descartes, AP-HP, Hopitaux Paris Centre, Port Royal Cochin, INSERM U1007, Paris, France

Sin relaciones financieras relevantes

V. W. Henderson

Departments of Health Research & Policy (Epidemiology) and of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University, Stanford, CA, USA

Asignación para investigación: *NIH*

Reembolso para viaje de: *Academia Americana de Neurología, Sociedad Interancional de Menopausia para participar en reuniones de los comités de las mismas*

H. N. Hodis

Atherosclerosis Research Unit, Division of Cardiovascular Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, USA

Asignación para investigación: *NIH como investigador Principal*

R. D. Langer

Associate Dean for Clinical and Translational Research and Professor of Family Medicine-Las Vegas, University of Nevada School of Medicine, Las Vegas, NV, USA

Consultor sobre litigios: *Roche Pharmaceuticals*

R. A. Lobo

Department of Obstetrics and Gynecology, Columbia University, New York, NY, USA

Conferenciante para: *Pfizer*

Asignación para investigación: *Therapeutics MD*

P. M. Maki

Departments of Psychiatry and Psychology, University of Illinois at Chicago, USA

Conferenciante para: *Abbott, Noven*

A. O. Mueck

Department of Women's Health, Germany and Capital Medical University, Beijing OB/GYN Hospital, WHO Centre, China

Sin relaciones financieras relevantes

R. E. Nappi

Research Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause,

IRCCS S. Matteo Foundation, University of Pavia, Pavia, Italy

Junta Consultiva y/o Consultor: *Bayer HealthCare, Gedeon Richter, Merck Sharpe & Dohme, Shionogi Ltd* 58

Conferenciante para: *Novo Nordisk, Pfizer, Shionogi Ltd, TEVA Women's Health Inc*

Asignación para investigación: *Bayer HealthCare*

A. Pines

Sackler Faculty of Medicine, Tel-Aviv University, Tel-Aviv, Israel

Sin relaciones financieras relevantes

G. Plu-Bureau

Department of Gynecology, Hopitaux Universitaires Paris Centre, Paris Descartes University, Paris, France

Sin relaciones financieras relevantes

D. Robinson

Department of Urogynaecology, King's College Hospital, London, UK

Junta Consultiva y/o Consultor: *Astellas, Pfizer, Allergan, Ferring*

Conferenciante para: *Astellas, Pfizer, Allergan*

Asignación para investigación: *Astellas, Pfizer, Allergan*

T. Simoncini

Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy

Junta Consultiva y/o Consultor: *Abbott, Actavis*

Conferenciante para: *Abbott, Actavis*

S. Z. Vujovic

Medical Faculty, University of Belgrade and Clinic of Endocrinology, Diabetes and Diseases of Metabolism, Clinical Center of Serbia, Belgrade, Serbia.

Sin relaciones financieras relevantes

Fuente de financiamiento Los costes de la producción de este manuscrito han sido subsidiados completamente con fondos de la Sociedad Internacional de Menopausia.

Referencias

Calidad de vida global y sexual en la menopausia

1. Lindau ST, Gavrilova N. Sex, health, and years of sexually active life gained due to good health: Evidence from two US population based cross sectional surveys of ageing. *BMJ* 2010;340:c810.
2. Ayers B, Hunter MS. Health-related quality of life of women with menopausal hot flushes and night sweats. *Climacteric* 2013;16:235-9 74.
3. Appa AA, Creasman J, Brown JS, *et al.* The impact of multimorbidity on sexual function in middle-aged and older women: beyond the single disease perspective. *J Sex Med* 2014;11:2744-55.
4. Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, *et al.* Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:442-52.
5. Dennerstein L, Dudley E, Burger H. Are changes in sexual functioning during midlife due to aging or menopause? *Fertil Steril* 2001;76:456-60.
6. Lonnée-Hoffmann RA, Dennerstein L, Leher P, Szoek C. Sexual function in the late postmenopause: a decade of follow-up in a population-based cohort of Australian women. *J Sex Med* 2014;11:2029-38.
7. Erekson EA, Martin DK, Ratner ES. Oophorectomy: the debate between ovarian conservation and elective oophorectomy. *Menopause* 2013;20:110-14.
8. Mann E, Singer D, Pitkin J, Panay N, Hunter MS. Psychosocial adjustment in women with premature menopause: a cross-sectional survey. *Climacteric* 2012;15:481-9.
9. Panjari M, Bell RJ, Davis SR. Sexual function after breast cancer. *J Sex Med* 2011;8:294-302.
10. Bitzer J, Giraldi A, Pfaus J. A standardized diagnostic interview for hypoactive sexual desire disorder in women: standard operating procedure (SOP Part 2). *J Sex Med* 2013;10:50-7.
11. Wierman ME, Arlt W, Basson R, *et al.* Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3489-510.

12. Levine K, Williams R, Harmann K. Vulvovaginal atrophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. *Menopause* 2008;15:661-6.
13. Nappi RE, Palacios S. Impact of vulvovaginal atrophy on sexual health and quality of life at postmenopause. *Climacteric* 2014;17:3-9.
14. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and The North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557-63 .
15. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. *Climacteric* 2012;15:267-74.
16. Nappi RE, Domoney C. Pharmacogenomics and sexuality: a vision. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):25-30 .
17. Nappi RE, Cucinella L. Advances in pharmacotherapy for treating female sexual dysfunction. *Expert Opin Pharmacother* 2015; 16:875-87.
18. Pines A, Sturdee DW, MacLennan AH. Quality of life and the role of menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2012;15:213-16.
19. Nastri CO, Lara LA, Ferriani RA, *et al.* Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2013, Issue 6. Art. No.: CD009672.
20. Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:804-14.
- mass spectrometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:408-15.
3. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, *et al.* Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:5305-13.
4. Wahlin-Jacobsen S, Pedersen AT, Kristensen E, *et al.* Is there a correlation between androgens and sexual desire in women? *J Sex Med* 2015;12:358-73.
5. Randolph JF, Jr, Zheng H, Avis NE, Greendale GA, Harlow SD. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:258-66.
6. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. Washington DC: American Psychiatric Press, 1994.
7. Wierman ME, Arlt W, Basson R, *et al.* Androgen therapy in women: a reappraisal: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3489-510.
8. Davis SR, Papalia MA, Norman RJ, *et al.* Safety and efficacy of a testosterone metered-dose transdermal spray for treatment of decreased sexual satisfaction in premenopausal women: a placebo-controlled randomized, dose-ranging study. *Ann Intern Med* 2008; 148:569-77.
9. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis S. Transdermal testosterone improves mood, well being and sexual function in premenopausal women. *Menopause* 2003;10:390-8.
10. Fooladi E, Bell RJ, Jane F, Robinson PJ, Kulkarni J, Davis SR. Testosterone improves antidepressant-emergent loss of libido in women: findings from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Sex Med* 2014;11:831-9.

Terapia con andrógenos para mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas

1. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847-5375.
2. Haring R, Hannemann A, John U, *et al.* Age-specific reference ranges for serum testosterone and androstenedione concentrations in women measured by liquid chromatography-tandem
11. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition Arlington, VA, USA: American Psychiatric Publishing, 2013.
12. Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, *et al.* Clinical review: The benefits and harms of systemic dehydroepiandrosterone (DHEA) in postmenopausal women with normal adrenal function: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;99:3536-42.

13. Davis SR, Moreau M, Kroll R, *et al.* Testosterone for low libido in menopausal women not taking estrogen therapy. *N Engl J Med* 2008;359:2005-17.
14. Berman JR, Almeida FG, Jolin J, *et al.* Correlation of androgen receptors, aromatase, and 5-alpha reductase in the human vagina with menopausal status. *Fertil Steril* 2003;79:925-31.
15. Raghunandan C, Agrawal S, Dubey P, Choudhury M, Jain A. A comparative study of the effects of local estrogen with or without local testosterone on vulvovaginal and sexual dysfunction in postmenopausal women. *J Sex Med* 2010;7:1284-90.
16. Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on sexual function in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *J Sex Med* 2014;11:1262-70.
17. Sievers C, Klotsche J, Pieper L, *et al.* Low testosterone levels predict all-cause mortality and cardiovascular events in women: a prospective cohort study in German primary care patients. *Eur J Endocrinol* 2010;163:699-708, 76.
18. Laughlin GA, Goodell V, Barrett-Connor E. Extremes of endogenous testosterone are associated with increased risk of incident coronary events in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:740-7.
19. Ouyang P, Vaidya D, Dobs A, *et al.* Sex hormone levels and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2009;204:255-61.
20. Worboys S, Kotsopoulos D, Teede H, McGrath BP, Davis SR. Parental testosterone improves endothelium-dependent and independent vasodilation in postmenopausal women already receiving estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:158-61.
21. Davison S, Thippawong J, Blanchard J, *et al.* Pharmacokinetics and acute safety of inhaled testosterone in postmenopausal women. *J Clin Pharmacol* 2005;45:177-84.
22. Lellamo F, Volterrani M, Caminiti G, *et al.* Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1310-16.
23. Davis SR, Davison SL, Gavrilescu M, *et al.* Effects of testosterone on visuospatial function and verbal fluency in postmenopausal women: results from a functional magnetic resonance imaging pilot study. *Menopause* 2014;21:410-14.
24. Davison SL, Bell RJ, Gavrilescu M, *et al.* Testosterone improves verbal learning and memory in postmenopausal women: Results from a pilot study. *Maturitas* 2011;70:307-11.
25. Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Dehydroepiandrosterone (DHEA) replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1642-53.
26. Alkatib AA, Cosma M, Elamin MB, *et al.* A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of DHEA treatment effects on quality of life in women with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3676-81.
27. Labrie F, Archer D, Bouchard C, *et al.* Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:923-31.
28. Bouchard C, Labrie F, Archer DF, *et al.* Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:590-607.

Terapias complementarias

1. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;12:CD001395.
2. Shakeri F, Taavoni S, Goushegir A, Haghani H. Effectiveness of red clover in alleviating menopausal symptoms: a 12-week randomized, controlled trial. *Climacteric* 2015;18:568-73.
3. Taylor-Swanson L, Thomas A, Ismail R, *et al.* Effects of traditional Chinese medicine on symptom clusters during the menopausal transition. *Climacteric* 2015;18:142-56.
4. Lim TY, Considine A, Quaglia A, Shawcross DL. Subacute liver failure secondary to black

- cohosh leading to liver transplantation. *BMJ Case Rep* 2013;2013. pii: bcr2013009325.
5. Liu Y-R, Jiang Y-L, Huang R-Q, Yang J-Y, Xiao B-K, Dong J-X. Hypericum perforatum L. preparations for menopause: a meta-analysis of efficacy and safety. *Climacteric* 2014;17:325-35.
 6. Carpenter JS, Burns DS, Wu J, *et al.* Paced respiration for vasomotor and other menopausal symptoms: a randomized, controlled trial. *J Gen Intern Med* 2013;28:193-200. 77.
 7. Norton S, Chilcot J, Hunter MS. Cognitive-behavior therapy for menopausal symptoms (hot flushes and night sweats): moderators and mediators of treatment effects. *Menopause* 2014;21:574-8.
 8. Castelo Branco de Luca A, Maggio da Fonseca A, Carvalho Lopes CM, Bagnoli VR, Soares Jr JM, Baracat EC. Acupuncture-ameliorated menopausal symptoms: single-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Climacteric* 2011;14:140-5.
 9. Chiu HY, Shyu YK, Chang PC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms in breast cancer survivors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer Nurs* 2015 Jun 3. Epub ahead of print.
 10. Chiu HY, Pan CH, Shyu YK, Han BC, Tsai PS. Effects of acupuncture on menopause-related symptoms and quality of life in women in natural menopause: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2015;22:234-44.
 11. Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, Carpenter JS, Keith TZ. Clinical hypnosis in the treatment of postmenopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Menopause* 2013;20:291-8.
 12. Daley AJ, Thomas A, Roalfe AK, *et al.* The effectiveness of exercise as treatment for vasomotor menopausal symptoms: randomised controlled trial. *BJOG* 2015;122:565-75.
 13. Walega DR, Rubin LH, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Effects of stellate ganglion block on vasomotor symptoms: findings from a randomized controlled clinical trial in postmenopausal women. *Menopause* 2014;21: 807-14.
 2. MacLennan AH, Sturdee DW. The 'bio-identical/bioequivalent' hormone scam. *Climacteric* 2006;9:1-3.
 3. The Endocrine Society: Position Statement: Bioidentical Hormones, October 2006: <http://www.endosociety.org>
 4. Huntley AL. Compounded or confused? Bioidentical hormones and menopausal health. *Menopause Int* 2011;17:16-18.
 5. Schmidt P. The 2012 Hormone Therapy Position Statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2012;19:257-71.
 6. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy. Committee Opinion No. 532. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012;120:411-15.
 7. de Villers TJ, Gass ML, Haines CJ, *et al.* Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2013;16:203-4.

Síntomas vasomotores: THM y tratamientos farmacológicos

1. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, *et al.* Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831-7.
2. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, *et al.* Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-71.
3. Rada G, Capurro D, Pantoja T, *et al.* Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(9):CD004923 78.
4. Sideras K, Loprinzi CL. Nonhormonal management of hot flashes for women on risk reduction therapy. *J Natl Compr Canc Netw* 2010;8:1171-9.
5. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, *et al.* Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356:2059-63.
6. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2827-34.
7. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, *et al.* Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20:1578-83.

Terapias con hormonas bioidénticas

1. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004;11:356-67.

8. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:161-6.
9. Stearns V, Slack R, Greep N, *et al.* Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2005;23:6919-30.
10. Loprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, *et al.* Mayo Clinic and North Central Cancer Treatment Group hot flash studies: a 20-year experience. *Menopause* 2008;15:655-60.
11. Barton DL, LaVasseur BI, Sloan JA, *et al.* Phase III, placebo-controlled trial of three doses of citalopram for the treatment of hot flashes: NCCTG trial N05C9. *J Clin Oncol* 2010;28:3278-83.
12. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, *et al.* Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:267-74.
13. Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kieburz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2003;101:337-45.
14. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, *et al.* Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:818-24.
15. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, Lavasseur BI, Windschitl H. Methodologic lessons learned from hot flash studies. *J Clin Oncol* 2001;19:4280-90.
16. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, *et al.* Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:41-8.
17. Joffe H, Guthrie KA, LaCroix AZ, *et al.* Low-dose estradiol and the serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor venlafaxine for vasomotor symptoms: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2014;174:1058-66.
18. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, *et al.* Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2010;28:5147-52.
19. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström H, *et al.* Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause* 2005;12:18-26.
20. Kerwin JP, Gordon PR, Senf JH. The variable response of women with menopausal hot flashes when treated with sertraline. *Menopause* 2007;14:841-5.
21. Grady D, Cohen B, Tice J, Kristof M, Olyae A, Sawaya GF. Ineffectiveness of sertraline for treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;109:823-30.
22. Bardia A, Novotny P, Sloan J, Barton D, Loprinzi C. Efficacy of nonestrogenic hot flash therapies among women stratified by breast cancer history and tamoxifen use: a pooled analysis. *Menopause* 2009;16:477-83.
23. Jin Y, Desta Z, Stearns V, *et al.* CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:30-9.
24. Kelly CM, Juurlink DN, Gomes T, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and breast cancer mortality in women receiving tamoxifen: a population based cohort study. *BMJ* 2010;340:c693.
25. Noehr-Jensen L, Zwisler ST, Larsen F, Sindrup SH, Damkier P, Brosen K. Escitalopram is a weak inhibitor of the CYP2D6-catalyzed O-demethylation of (+)-tramadol but does not reduce the hypoalgesic effect in experimental pain. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:626-33.
26. Lash TL, Pedersen L, Cronin-Fenton D, *et al.* Tamoxifen's protection against breast cancer recurrence is not reduced by concurrent use of the SSRI citalopram. *J Cancer* 2008;99:616-21.

Atrofia vulvovaginal posmenopáusica

1. Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Climacteric* 2014;17:557-63.

2. Nappi RE, Kokot-Kierepa M. Vaginal Health: Insights, Views & Attitudes (VIVA) - results from an international survey. *Climacteric* 2012;15:36-44.
3. Nappi RE, Kingsberg S, Maamari R, Simon J. The CLOSER (CLarifying Vaginal Atrophy's Impact On SEx and Relationships) Survey: Implications of vaginal discomfort in postmenopausal women and in male partners. *J Sex Med* 2013;10:2232-41.
4. Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194-203.
5. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. *Climacteric* 2015;18:121-34.
6. Simon JA, Maamari RV. Ultra-low-dose vaginal estrogen tablets for the treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2013;16(Suppl 1):37-43.
7. Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local estrogen therapy for vaginal atrophy in post menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Issue 4 CD 001500.
8. Sturdee DW, Panay N, on behalf of the IMS Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509-22.
9. Constantine G, Graham S, Portman DJ, Rosen RC, Kingsberg SA. Female sexual function improved with ospemifene in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Climacteric* 2015;18:226-32.
10. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning. *J Sex Med* 2009;6:603-16.
11. Nappi RE, Panay N, Bruyniks N, Castelo-Branco C, de Villiers TJ, Simon JA. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:233-40.
12. Pinkerton JV, Thomas S. Use of SERMs for treatment in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:142-54.
13. Portman D, Palacios S, Nappi RE, Mueck AO. Ospemifene, a non-oestrogen selective oestrogen receptor modulator for the treatment of vaginal dryness associated with postmenopausal vulvar and vaginal atrophy: a randomised, placebo-controlled, phase III trial. *Maturitas* 2014;78:91-8, 80.
14. Sinha A, Ewies AA. Non-hormonal topical treatment of vulvovaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 2013;16:305-12.

Nuevas terapias para la menopausia

1. Archer DF, Labrie F, Bouchard C, *et al.*; other participating members of the VVA Prasterone Group. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause* 2015;22:950-63.
2. Bouchard C, Labrie F, Archer DF, *et al.*; VVA Prasterone Group. Decreased efficacy of twice-weekly intravaginal dehydroepiandrosterone on vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:590-607.
3. Nappi RE, Panay N, Bruyniks N, Castelo-Branco C, de Villiers TJ, Simon JA. The clinical relevance of the effect of ospemifene on symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2015;18:233-40 .
4. Pinkerton JV, Komm BS, Mirkin S. Tissue selective estrogen complex combinations with bazedoxifene/conjugated estrogens as a model. *Climacteric* 2013;16:618-28.
5. Smith CL, Santen RJ, Komm B, Mirkin S. Breast-related effects of selective estrogen receptor modulators and tissue-selective estrogen complexes. *Breast Cancer Res* 2014;16:212.