Posición NAMS 2017

La declaración de posición de terapia hormonal de 2017 de The North American Menopause Society. Parte I

The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society

Abstract

The 2017 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society (NAMS) updates the 2012 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society and identifies future research needs. An Advisory Panel of clinicians and researchers expert in the field of women's health and menopause was recruited by NAMS to review the 2012 Position Statement, evaluate new literature, assess the evidence, and reach consensus on recommendations, using the level of evidence to identify the strength of recommendations and the quality of the evidence. The Panel's recommendations were reviewed and approved by the NAMS Board of Trustees.

Hormone therapy (HT) remains the most effective treatment for vasomotor symptoms (VMS) and the genitourinary syndrome of menopause (GSM) and has been shown to prevent bone loss and fracture. The risks of HT differ depending on type, dose, duration of use, route of administration, timing of initiation, and whether a progestogen is used. Treatment should be individualized to identify the most appropriate HT type, dose, formulation, route of administration, and duration of use, using the best available evidence to maximize benefits and minimize risks, with periodic reevaluation of the benefits and risks of continuing or discontinuing HT.

For women aged younger than 60 years or who are within 10 years of menopause onset and have no contraindications, the benefit-risk ratio is most favorable for treatment of bother some VMS and for those at elevated risk for bone loss or fracture.

For women who initiate HT more than 10 or 20 years from menopause onset or are aged 60 years or older, the benefit-risk ratio appears less favorable because of the greater absolute risks of coronary heart disease, stroke, venous thromboembolism, and dementia. Longer durations of therapy should be for documented indications such as persistent VMS or bone loss, with shared decision making and periodic reevaluation. For bothersome GSM symptoms not relieved with over-the-counter therapies and without indications for use of systemic HT, low-dose vaginal estrogen therapy or other therapies are recommended.

Key words: Breast cancer - Cardiovascular disease - Cognition - Estrogen - Hormone therapy - Menopause - Position Statement - Vaginal atrophy - Vasomotor symptoms

Resumen

La Declaración de Posición de Terapia Hormonal 2017 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) actualiza a la de 2012, Terapia hormonal Declaración de posición de la Sociedad Norteamericana de Menopausia e identifica la investigación futura necesaria.

Un grupo consultivo de médicos e investigadores expertos en el campo de la salud de la mujer y la menopausia, fueron incorporados por NAMS para revisar la Declaración de Posición de 2012, evaluar nueva literatura, pruebas y consenso sobre las recomendaciones, utilizando el nivel de evidencia para identificar la fuerza de las recomendaciones y la calidad de la evidencia.

Las recomendaciones del Panel fueron revisadas y aprobadas por la Junta de Síndicos del NAMS.

La terapia hormonal (TH) sigue siendo el tratamiento más eficaz para los síntomas vasomotores (SVM) y síndromes genitourinarios de la menopausia (SGM), y se ha demostrado que previene la pérdida ósea y fracturas. Los riesgos de TH difieren dependiendo del tipo, la dosis, la duración del uso, la vía de administración, el momento de la iniciación, y si un progestógeno es usado. El tratamiento debe individualizarse para identificar el tipo, la dosis, la formulación, la ruta de administración y duración del uso, utilizando la mejor evidencia disponible para maximizar los beneficios y minimizar la reevaluación periódica de los beneficios y riesgos en caso de continuar o discontinuar la TH.

Las mujeres menores de 60 años o que están en los primeros 10 años de inicio de la menopausia el beneficio-riesgo es el más favorable para el tratamiento de lo molestos SVM y para aquellos con un elevado riesgo de pérdida o fractura ósea.

Para las mujeres que inician TH más de 10 o 20 años desde la aparición de la menopausia o tienen 60 años o más, el riesgo-beneficio parece menos favorable debido a los mayores riesgos absolutos de enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, tromboembolismo venoso, y demencia. La duración más larga de la terapia debe ser para indicaciones documentadas tales como la pérdida ósea persistente con toma de decisiones compartida y reevaluación periódica. Para molestos síntomas del SGM no aliviados con medicaciones de venta sin prescripción médica y sin indicaciones para el uso de la TH sistémica, se recomienda la terapia de estrógenos con dosis bajas u otras terapias.

Palabras clave: cáncer de mama - enfermedad cardiovascular - cognición - estrógeno - terapia hormonal - menopausia - declaración de posición - atrofia vaginal - síntomas vasomotores.

Esta declaración de posición de NAMS ha sido avalada por Academy of Women's Health, American Association of Clinical Endocrinologists, American Association of Nurse Practitioners, American Medical Women's Association, American Society fo Reproductive Medicine, Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio, Association of Reproductive Health Professionals, Australasian Menopause Society, Chinese Menopause Society, Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia, Czech Menopause and Andropause Society, Dominican Menopause Society, European Menopause and Andropause Society, German Menopause Society, Groupe d'e´tudes de la menopause et du vieillissement Hormonal, HealthyWomen, Indian Menopause Society, International Menopause Society, International Osteoporosis Foundation, International Society for the Study of Women's Sexual Health, Israeli Menopause Society, Japan Society of Menopause and Women's Health, Korean Society of Menopause, Menopause Research Society of Singapore, National Association of Nurse Practitioners in Women's Health, SOBRAC and FEBRASGO, SIGMA Canadian Menopause Society, Societa Italiana della Menopausa, Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, South African Menopause Society, Taiwanese Menopause Society, and the Thai Menopause Society. The American College of Obstetricians and Gynecologists supports the value of this clinical document as an educational tool, June 2017. The British Menopause Society supports this Position Statement.

La posición de la terapia hormonal 2017 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS), da recomendaciones basada en la evidencia y la mejor práctica clínica actual para el uso de la terapia hormonal (TH), el tratamiento de los síntomas y revisiones relacionados con la menopausia.

Los efectos de la TH en diversas condiciones de salud en etapas de la vida de una mujer.

La disponibilidad de nuevos datos de ensayos clínicos alentó a la Junta de Síndicos de NAMS para actualizar la Declaración de posi-

ción de la terapia Hormonal NAMS 2012. Estos incluyen hallazgos de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) a largo plazo y estudios observacionales relacionados con: 1) Efectos de TH durante y después de su uso. y 2) análisis detallado estratificado por edad y tiempo desde inicio de la menopausia. NAMS convocó a un grupo consultivo de clínicos e investigadores expertos en el campo de la salud y la menopausia para proporcionar recomendaciones para esta Declaración de posición actualizada. El término terapia hormonal se utiliza para abarcar los estrógenos (TE) y la terapia con estrógenos y progestágenos (TEP) cuando los resultados no son específicos de uno u otro tratamiento, aunque siempre que sea posible los diferentes efectos de TE, TEP y agonistas o antagonistas de receptores de estrógenos (RE) están incluidos. La clave para iniciar o continuar TH en una mujer es una comprensión de los beneficios y riesgos de edad en la iniciación o el tiempo desde la menopausia, formulaciones específicas o tipos de TH, la duración de la terapia, la necesidad de monitorización durante la terapia, riesgos potenciales de continuación, y la necesidad de una toma de decisiones compartida.

El uso de TH se considera para diferentes poblaciones minoritarias de mujeres, incluidas las que tienen menopausia, menopausia temprana o insuficiencia ovárica primaria (IPO) y para las mujeres mayores de 65 años.

Estas declaraciones no representan normas de práctica codificadas según lo definido por los organismos reguladores o las agencias de seguros.

Materiales y métodos

Un grupo asesor de clínicos e investigadores expertos en el campo de la salud de la mujer y la menopausia revisaron la Declaración de Posición de la Terapia Hormonal del NAMS 2012 (www.menopause.org/PSHT12.pdf), evaluaron la literatura publicada posteriormente, y llevaron a cabo una búsqueda basada en la evidencia con el objetivo de llegar a un consenso sobre la recomendaciones.

La NAMS reconoce que las conclusiones en ningún caso pueden ser extrapoladas a todas las mujeres. El estudio Women's Health Initiative (WHI), por sus siglas en inglés, es el único ECA a largo plazo de TH en mujeres de 50 a 79 años, y sus conclusiones fueron destacadas considerablemente. Sin embargo, el WHI empleó solo una ruta de administración (oral), una formulación de estrógeno (estrógenos equinos conjugados[EEC], 0,625 mg), y únicamente un progestágeno (acetato de medroxiprogesterona [AMP], 2,5 mg), con un número limitado de mujeres con síntomas vasomotores (SVM, sofocos, sudores nocturnos), que fueron menores de 60 años o llevaban menos de 10 años desde el inicio de la menopausia -el grupo de mujeres para quienes la TH es indicada principalmente. En general, el Panel le dio mayor consideración a los hallazgos de ECA o metaanálisis de ensayos controlados aleatorios más amplios y revisó análisis adicionales de los hallazgos de WHI; resultados más recientes de ECA más pequeños; estudios observacionales longitudinales; y metaanálisis adicionales.

La posición de la terapia hormonal 2017 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia se basa en material relacionado con la metodología, una revisión de estudios clave en la literatura y presentación y síntesis de evidencia. Fue escrito después de esta extensa revisión de la bibliografía pertinente e incluye los Puntos clave identificados en el proceso de revisión. El manuscrito resultante fue sometido a aprobación por la Junta de Síndicos de NAMS.

Un informe de antecedentes científicos que respalda la Posición de Terapia Hormonal de la North American Menopause Society se puede encontrar en línea en www.menopause.org/docs/2017-scientific-background.

Explicación del riesgo de terapia hormonal

Los clínicos que cuidan mujeres menopáusicas deben entender los conceptos básicos de riesgo relativo (RR) y riesgo absoluto para comunicar los beneficios y riesgos potenciales de TH y otras terapias. El riesgo relativo (relación de riesgo) es la proporción de las tasas de eventos en dos grupos, mientras que el riesgo absoluto (riesgo diferencia) es la diferencia en las tasas de eventos entre dos grupos.[1] Odds ratios (RUP, medida de asociación entre expo-

sición y resultado) o coeficientes de riesgo de dos y menos en ensayos observacionales, estos carecen de credibilidad y son difíciles de interpretar.[2]

Por lo tanto, estas relaciones de riesgo más pequeñas pueden tener importancia en la salud pública, especialmente si los resultados son raros.

En los ECAs debidamente realizados, pequeñas relaciones de riesgo pueden ser interpretadas como de mayor credibilidad y relevancia, pero bajo riesgo proporcionan menos seguridad que los sesgos, la variables de confusión, y otros factores por no explicar los hallazgos (Tabla 1).[3]

Puntos clave

- Los "odds ratios" o coeficientes de riesgo inferiores a 2, proporcionan menos seguridad sobre los hallazgos.
- Las pequeña RR en ECAs tienen más credibilidad que en estudios observacionales.

Formulación, dosis, ruta de administración y seguridad

Formulación estrógenos

Los estrógenos más comúnmente prescritos son los EEC. Estrógenos conjugados sintéticos, 17b Estradiol micronizado y etinilestradiol. El estrógeno equino conjugado, utilizado en el WHI, se aísla de la orina de las yeguas preñadas y está compuesto por sulfato de estrona (más débil que el estradiol) y mezclas de más de diez componentes menores de diferentes formas activas de estrógenos (agonistas de estrógeno débiles). Los estrógenos equinos conjugados y el estradiol se metabolizan rápidamente en estrógenos más débiles como la estrona. Así, puede haber diferencias en los tipos de concentraciones de estrógenos o interacciones con el RE en otros tejidos diana.

El metanálisis de los ensayos de estrógenos aprobados por la FDA evidencia una diferencia significativa en la eficacia entre estradiol y EEC en el tratamiento de los SVM. Las conclusiones con respecto a los eventos adversos (EA) fueron inconsistentes,[4] a pesar de los efectos hepáticos con producción de proteínas con CEE.[5] Sin embargo, hubo diferencias en los resultados cognitivos entre los tipos de estrógenos y el sistema serotoninérgico del cerebro, con estradiol proporcionando robustos efectos ansiolíticos y antidepresivos.[6,7]

Indicación de progestágeno: la necesidad de protección endometrial ante la exposición crónica del endometrio al estrógeno sin oposición aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial o cáncer.[8,9]

La indicación primaria relacionada con la menopausia para el uso de progestágeno es prevenir el crecimiento excesivo del endometrio y riesgo de cáncer de endometrio durante el uso de TE. Las progestinas comúnmente incluyen AMP, acetato de noretindrona y progesterona micronizada. Mujeres con un útero intacto usando TE sistémica deben recibir progestágenos adecuados a menos que estén tomando EEC/combinado con bazedoxifeno.[10-12]

La dosis de progestágeno y la duración de su uso son importantes asegurando la protección endometrial. Cuando el progestágeno adecuado se combina con estrógeno, el riesgo de neoplasia endometrial es no más alto que en mujeres no tratadas. En el WHI, el uso de la administración oral continua de CEE/AMP diariamente se asoció con un riesgo de cáncer de endometrio

Tabla 1. Frecuencia de reacciones adversas a los medicamentos.

Muy común	$\geq$ 1/10
Común (frecuente)	$\geq$ 1/100 y < 1/10
Poco común (infrecuente)	$\geq$ 1/1,000 y < 1/100
Raro	$\geq$ 1/10,000 y < 1/1,000 ($\leq$10/10,000 por año)
Muy raro	< 1/10,000

Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas (CIOMS)[3]

similar al placebo (*hazard ratio* [HR], 0,81; Intervalo de confianza del 95% [IC], 0,48-1,36),[13] con reducción del riesgo después de una acumulación de 13 años de seguimiento.[14] Se observó una mayor incidencia de cáncer de mama en el CEE/AMP en comparación con el placebo, pero una incidencia reducida con solo EEC (Figura 1).[14]

Los estudios observacionales sugieren que el riesgo de cáncer de mama puede ser menor con el uso de progesterona micronizada (PM) en comparación con progestágenos sintéticos[15,16], pero la biodisponibilidad de la progesterona oral y transdérmica es pobre. La progesterona micronizada necesita ser dosificada adecuadamente para la protección endometrial.[17-19] La progesterona micronizada necesita tener la dosis adecuada para protección endometrial.[17-19]

La prescripción inadecuada o problemas de entrega con las combinaciones de estrógeno más MP, tiene consecuencias potencialmente graves para la salud, y aumento del riesgo de neoplasia endometrial.[20] En mujeres con TEP, el sangrado no programado ocurrido por más de seis meses después de su iniciación debe ser investigado.

El Complejo de Estrógenos Selectivo de Tejidos Bazedoxifeno, un modulador selectivo de RE (SERM, estrógeno agonista o antagonista), se ha combinado con EEC para formar un complejo de estrógenos selectivo de tejidos. La combinación proporciona protección endometrial sin la necesidad de un progestágeno.[21]

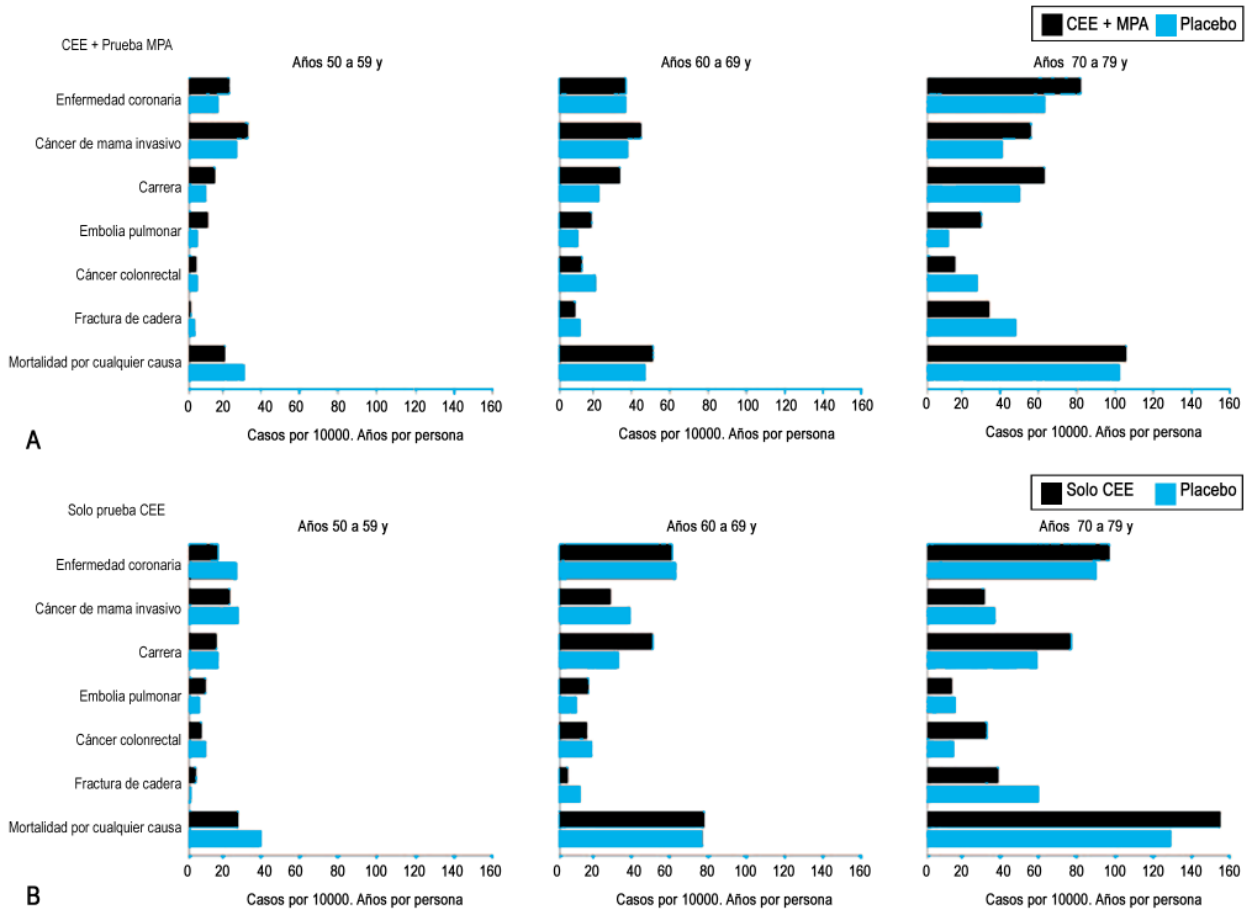


Figura. Riesgos absolutos de los resultados de salud por grupos de edad de 10 años en el Women's Health initiative Hormone Therapy Trials, durante la fase de intervención. CEE, estrógenos equinos conjugados; AMP, acetato de medroxiprogesterona. De Manson et al.[14] Reproducido con permiso de la Asociación Médica Americana. Todos los derechos reservados.

Dosificación. Terapia de estrógeno

El objetivo terapéutico debe ser utilizar el tratamiento más apropiado, la frecuencia más baja, la dosis efectiva de TE sistémico. Se añade la dosis apropiada de progestágeno para proporcionar protección endometrial si una mujer tiene útero, a menos que EEC se combine con bazedoxifeno.

Terapia de progesterona

Opciones de dosificación de progestágeno que proveen la seguridad del endometrio dependen de la potencia del progestágeno y varían con la dosis de estrógeno.

Distintos tipos y dosis de progestágenos, vías de administración y tipos de (secuencial o combinado continuo) pueden tener resultados de salud diferentes.[22]

Rutas de administración

Los estrógenos sistémicos se pueden prescribir como fármacos orales; transdérmico parches, aerosoles y geles; o como anillos vaginales. Dosis baja de estrógeno vaginal están disponible, como crema, tableta, anillo y en algunos países, un pesario. Los progestágenos están disponibles como medicamentos orales, parches de combinación con estrógeno, sistémicos, inyectables y geles o tabletas vaginales.

Las vías de administración no orales (transdérmica, vaginal, y los sistemas intrauterinos) pueden ofrecer ventajas potenciales porque las rutas no orales evitan el efecto hepático de primer paso. Sin embargo, no hay ningún ECA para validar esta suposición.

Consideraciones de seguridad

Las contraindicaciones para TH incluyen hemorragia vaginal inexplicada, enfermedad hepática activa grave, antecedentes de cáncer de mama o de endometrio, estrógenos sensibles, enfermedad coronaria (ECC), accidente cerebrovascular, demencia, antecedentes personales o alto riesgo hereditario de enfermedad tromboembólica, porfiria cutánea tardía o hipertrigliceridemia, con preocupación de que la endometriosis podría reactivarse, las migrañas pueden empeorar, o leiomiomas pueden crecer. Los más comunes efectos adversos (EA) incluyen náuseas, hinchazón, aumento de peso, retención de líquidos, cambios de humor (relacionados con el progestágeno), sangrado por deprivación, dolores de cabeza y sensibilidad en los senos.

«Los potenciales riesgos de TH iniciada en mujeres menores de 60 años o quienes están desde 10 años de iniciada la menopausia, incluyen el posible riesgo de cáncer de mama con TEP combinado, hiperplasia endometrial y cáncer si el estrógeno es usado sin oposición o insuficientemente, tromboembolismo venoso (TEV), y problemas biliares. Los riesgos adicionales a través de las edades incluyen infarto (IM), accidente cerebrovascular y demencia.

Puntos clave

- Diferentes THs, incluso dentro de la misma clase TH, pueden tener otros efectos sobre los órganos diana, permitiendo potencialmente opciones para minimizar el riesgo?
- La dosis eficaz apropiada, a menudo más baja, de TE compatible con los objetivos del tratamiento que proporciona beneficios y minimiza los riesgos para la mujer individual debe ser el objetivo terapéutico?
- La formulación, la dosis y la vía de administración apropiadas de progestágeno es necesario para contrarrestar la efectos del estrógeno sistémico en el endometrio?
- Formulación, dosis y vía de administración para TH debe determinarse individualmente y reevaluarse periódicamente?
- Posibles riesgos de TH para mujeres menores de 60 años o que están dentro de los 10 años de la aparición de la menopausia incluye riesgo de cáncer de mama con el TEP combinado, hiperplasia y cáncer de endometrio con estrógenos inadecuadamente opuestos, TEV y problemas biliares.
- Los riesgos adicionales a través de las edades incluyen IM, derrame cerebral y demencia.

Indicaciones aprobadas por la FDA

Síntomas vasomotores

La terapia hormonal se ha demostrado en ECAs doble ciego, efectivo para aliviar los sofocos[23] y está aprobada como terapia de primera línea para el alivio de los síntomas de la menopausia en candidatas apropiadas.

Prevención de la pérdida ósea

La terapia hormonal se ha demostrado en ECAs doble ciego, prevenir la pérdida ósea y, en el WHI, reducir las fracturas en mujeres posmenopáusicas.[24,25]

Hipoestrogenismo prematuro

La terapia hormonal está aprobada para mujeres con hipogonadismo, IOP, o menopausia quirúrgica prematura sin contraindicaciones, con beneficios de salud para los síntomas de la menopausia, prevención de la pérdida ósea, problemas cognitivos y de humor, y en estudios observacionales, enfermedades del corazón.[26-31]

Síntomas genitourinarios

La terapia hormonal ha demostrado en ECAs restaurar la anatomía del tracto genitourinario, aumentar las células superficiales vaginales, reducir el pH vaginal y tratar los síntomas de la atrofia vulvovaginal (AVV)[32]

Punto clave

- La terapia hormonal está aprobada por la FDA para cuatro indicaciones: SVM molestos; prevención de la pérdida ósea; hipoestrogenismo causada por hipogonadismo, castración o POI; y síntomas genitourinarios.

Hormonas compuestas

Está aprobado por el gobierno la TH bioidentical (similar a endógeno), incluyendo estradiol, estrona y (progesterona micronizada) PM. Son regulados y se controló en cuanto a su pureza y eficacia; se vendió con insertos en el envase con amplia información de productos (basada en ECAs), y puede incluir advertencias de caja negra para EA.

Terapias hormonales compuestas son preparadas por un farmacéutico de compuestos de prescripción de un proveedor y puede combinar múltiples hormonas (estradiol, estrona, estriol, dehidroepiandrosterona [DHEA], testosterona, progesterona), uso no probado, combinaciones o formulaciones no aprobadas, o ser administrados en rutas no estándar (no probadas) tales como implantes subdérmicos, pellets o trociscos.[33-36] La TH compuesta se ha prescrito o se ha dosificado sobre la base de prueba de la hormona salivar; sin embargo, estas se consideran poco fiables debido a las diferencias en la farmacocinética y absorción, variación diurna e interindividual y la variabilidad intraindividual.[37-39] Los prescriptores solo deben considerar TH compuesta si las mujeres no pueden tolerar una terapia aprobada por razones tales como alergias a los ingredientes o una formulación actualmente no disponible en las terapias. Con directrices provisionales sobre la composición de control de calidad de la FDA, el control de calidad de compuestos TH puede mejorar.[40]

Puntos clave

- El compuesto bioidentico de TH presenta preocupaciones de seguridad tales como la regulación gubernamental mínima y el monitoreo, sobredosis o subdosificación, presencia de impurezas o falta de esterilidad, falta de datos científicos sobre la eficacia y seguridad, y falta de una etiqueta que describa los riesgos".
- La prueba de la hormona salivar para determinar la dosificación no es confiable".
- Los prescriptores de compuestos bioidénticos de TH deberían documentar la indicación médica para terapias de TH combinada aprobadas por el gobierno, como alergias o la necesidad de dosificación o una formulación no disponible en productos aprobados por la FDA".

Síntomas de menopausia: Beneficios y riesgos

Síntomas vasomotores

Los síntomas vasomotores se asocian con una disminución en la calidad del sueño, irrita-

bilidad, dificultad para concentrarse, baja calidad de la vida (CDV),[41] y peor estado de salud[42]. La persistencia de síntomas vasomotores de un promedio de 7.4 años en el Estudio Women's Health Across the Nation SWAN[43], parecen estar vinculados a riesgos cardiovasculares (CV), óseos y cognitivos.[44-48] Comparado con placebo, el estrógeno solo o combinado con un progestágeno, se encontró que reduce la frecuencia semanal de los síntomas en un 75% (IC del 95%, 64,3-82,3) y reduce significativamente la severidad de los síntomas (OR, 0,13; IC del 95%, 0,07-0,23),[23] sin otro tratamiento farmacológico o alternativo que proporciona más alivio. Aunque la dosis más baja de estradiol aprobado semanalmente de parche (0.014mg / d) parece eficaz en el tratamiento de los SVM,[49] está aprobado para la prevención de la osteoporosis pero no alivio vasomotor. Las dosis más bajas pueden tener menor riesgo de TEV[50] y logra reducir los efectos adversos tales como sensibilidad en los senos o sangrado vaginal no programado.[51,52] Dosis más bajas de TH (oral CEE 0,3 mg; 17b-estradiol oral. 0,5 mg; o parche de estradiol 0.025mg) puede tomar de 6 a 8 semanas para proporcionar alivio de los síntomas. Se ha comprobado que las formulaciones de progestágeno son eficaces en el tratamiento de SVM,[53,54] estudiados con AMP 10 mg por día,[55] oral acetato de megestrol 20 mg,[56] y PM 300 mg,[54] pero estudios a largo plazo no han abordado la seguridad del tratamiento con progestágeno solo para los síntomas de la menopausia. Los síntomas vasomotores regresan aproximadamente en un 50% de los casos en mujeres, cuando se suspende la TH.[57,58]

Trastornos del sueño

Una revisión de la literatura de 2015 encontró que TH en forma de dosis bajas de estrógeno o progesterona podría mejorar el insomnio crónico en mujeres menopáusicas. En 14 de los 23 estudios revisados los resultados fueron positivos[59, 60], pero los datos son contradictorios en la relación entre VMS en la menopausia y polisomnográfico como objetivo. La progesterona oral tiene leves efectos sedantes, reduciendo la vigilia sin afectar las funciones cognitivas en el día, posiblemente a través de un efecto GABA-agonista.[61]

Síndrome genitourinario de la menopausia (síntomas vaginales)

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) incluye los signos y síntomas asociados con la deficiencia de estrógenos en la posmenopausia que implica cambios en los labios, vagina, uretra y vejiga e incluye AVV.[62]

Los síntomas pueden incluir sequedad genital, ardor e irritación; síntomas sexuales de lubricación disminuida y dolor; y síntomas urinarios de urgencia, disuria e infecciones tracto urinario recurrentes (ITUs). La terapia de estrógeno es el tratamiento más eficaz para la SGM.[32,63,64] Las preparaciones de estrógenos vaginales de dosis baja son efectivas y generalmente son tratamientos seguros para AVV[32,65] e incluyen cremas, comprimidos y anillos que contienen estradiol o EEC, disponibles en dosis que resultan en una absorción sistémica mínima.[64-66] Debido al riesgo potencial de pequeños incrementos en los estrógenos[67], la decisión de usar dosis bajas de TE vaginal en las mujeres con cáncer de mama deben hacerse en conjunto con su oncólogo[68] Esto es particularmente importante para las mujeres con los inhibidores de la aromatasa (IAs) con niveles de estradiol en plasma suprimido[69], aunque no se observó un aumento del riesgo en un ensayo observacional de sobrevivientes de cáncer de mama sobre tamoxifeno o la terapia de IA con baja dosis de TE vaginal durante 3,5 años de seguimiento promedio.[70] Un progestágeno generalmente no está indicado cuando TE es administrado por vía vaginal para SGM en el nivel bajo de dosis recomendado, aunque faltan datos de los ensayos clínicos de más de un año de garantía.[66] Las terapias no estrogénicas que mejoran la AVV vaginal y están aprobados para el alivio de la dispareunia en mujeres posmenopáusicas incluyen ospemifene[71] y DHEA intravaginal.[72] Síntomas del tracto urinario (incluyendo trastornos del suelo pélvico)

La TE vaginal puede mejorar la incontinencia aumentando el número de vasos alrededor periuretral y del cuello de vejiga[73] y se ha demostrado que reduce la frecuencia y amplitud de las contracciones del detrusor para mejorar la relajación del detrusor.[74,75] La terapia con estrógenos, junto con entrenamiento en el piso pélvico, pesarios o cirugía, síntesis de colágeno, ayuda y mejorar el epitelio vaginal, pero la evidencia de

eficacia para el prolapso de órganos pélvicos aún falta.[76] Dos grandes ensayos encontraron que las usuarias de TH sistémico (EEC 0,625 mg \ AMP 2,5 mg) tuvieron una incidencia aumentada de incontinencia de estrés[77,78]. El aumento de la incontinencia en mujeres que usaban estrógeno oral solo (RR, 1,32; IC del 95%, 1,17-1.48) y en aquellos que usan estrógenos y progestágenos combinados (RR, 1,11; IC del 95%, 1,04-1,18).[79] El uso de estrógeno vaginal mostró una menor incidencia de incontinencia (RR, 0,74; IC del 95%, 0,64-0,86) y vejiga hiperactiva, con uno o dos evacuaciones en menos de 24 horas y reducción de la frecuencia y urgencia. Un menor riesgo de IUT recurrente con estrógeno vaginal pero no oral ha sido mostrado en ECAs.[80]

Función sexual

La TH sistémica y la TE vaginal de dosis baja proporcionan tratamiento de la AVV, mejorando los problemas sexuales, aumentando la lubricación, flujo sanguíneo y sensación en los tejidos vaginales.[81] Los estudios no han encontrado ningún efecto significativo de la TE de interés, excitación y la respuesta orgásmica independiente de su papel en el tratamiento de los síntomas de la menopausia.[82-84] Si la TH sistémica es necesaria y las mujeres tienen una libido baja, las formulaciones de TE transdérmicas pueden ser preferidas a las orales debido al aumento de la globulina transportadora de las hormonas sexuales y reducción de la biodisponibilidad de testosterona oral con TE.[81,85,86]

Estrógenos equinos conjugados combinados con bazedoxifeno alivian la dispareunia y mejoran la AVV, y algunos aspectos sexuales en mujeres posmenopáusicas.[87-90]

Puntos clave

Síntomas vasomotores

- Los síntomas vasomotores pueden ser causados por la disfunción de la termorregulación. Comienzan durante la perimenopausia y pueden persistir en promedio 7,4 años o más, con diferencias étnicas. Afectan a la ECV y parecen estar vinculados al sistema CV, hueso y salud del cerebro.
- La terapia hormonal sigue siendo el estándar de oro para el alivio de SVM.

  La terapia con estrógeno solo puede usarse para mujeres después de una histerectomía.
- Para mujeres sintomáticas con un útero que solicita TH, la terapia de combinación protege contra la neoplasia endometrial, con un progestágeno o como una combinación de CEE y bazedoxifeno.
- Para el control de los síntomas de la menopausia, la dosis ofrece alivio y debe ser utilizada.

  La dosificación y necesidad de tratamiento para aliviar los síntomas de la menopausia deben ser evaluados periódicamente.
- Progesterona micronizada 300 mg cada noche significativamente disminuye SVM (sofocos y sudores nocturnos) en comparación con placebo y mejora el sueño.
- Progestinas sintéticas también han mostrado beneficios en los estudios. Ningún estudio a largo plazo tiene resultados disponibles.

Trastornos del sueño

- Durante la transición de la menopausia, las mujeres con SVM tienen mayor probabilidad de reportar un sueño reducido.
- La terapia hormonal mejora el sueño al reducir los despertares nocturnos.

Síndrome genitourinario de la menopausia

Síntomas vaginales

- Las preparaciones de estrógenos vaginales de dosis baja son efectivas y generalmente seguras para el tratamiento de AVV, con mínima absorción sistémica y preferidas sobre las terapias sistémicas cuando la TE se considera solo para SGM.
- Para las mujeres con cáncer de mama, las dosis bajas de estrógeno vaginal deben ser consideradas y prescritas de acuerdo con sus oncólogos.
- La terapia con progesterona no es necesaria con dosis vaginales bajas de TE, pero los datos de los ensayos aleatorios carecen de más de un año de seguimiento.

- La hemorragia posmenopáusica en mujeres con dosis bajas vaginales de TE debe ser evaluada a fondo.

  Las terapias sin receta que mejoran AVV en las mujeres posmenopáusicas incluyen ospemifeno y DHEA intravaginal.

Síntomas del tracto urinario (incluyendo trastornos del suelo pélvico)

- La TH sistémica no mejora la incontinencia urinaria y puede aumentar la incidencia de incontinencia urinaria de esfuerzo.
- La dosis baja de TE vaginal puede proporcionar beneficios para la síntomas, incluyendo la prevención de IUT recurrente, hiperactividad de vejiga e incontinencia de urgencia.
- La terapia hormonal no tiene aprobación de la FDA para indicación de la salud urinaria.

Función sexual

- Tanto la TH sistémica como la dosis baja de estrógeno vaginal aumentan la lubricación, flujo sanguíneo y sensación de los tejidos vaginales
- La TH sistémica generalmente no mejora la función sexual, interés sexual, excitación o respuesta orgásmica en las mujeres sin síntomas de la menopausia
- Si la función sexual o la líbido son preocupaciones en mujeres con síntomas de la menopausia, la TE transdérmica puede ser preferible sobre TE oral debido a un menor efecto en la unión de globulinas trasportadoras de hormonas sexuales y niveles de testosterona libre
- La dosis baja de TE vaginal mejora la función sexual en mujeres en la posmenopausia con SGM (AVV sintomática)
- Las alternativas no estrogénicas aprobadas para la dispareunia incluyen ospemifeno y DHEA intravaginal.

Menopausia natural anterior e insuficiencia ováriaca prematura

Mujeres con menopausia natural temprana y IOP experimentan un período prolongado de tiempo con pérdida de la hormona ovárica en comparación con las mujeres que experimentan menopausia normal, con EA potenciales de deficiencia de estradiol en todos los tejidos. Para las mujeres cuyos ovarios son retirados en el momento de la histerectomía, hay un doble aumento del riesgo de insuficiencia ovárica,[91] y el 20% o más de estas mujeres pueden desarrollar síntomas de disminución de la reserva ovárica dentro de un año, con hormona Antimulleriana reducida.[92] Riesgos para la salud de la menopausia natural temprana e IOP puede incluir SVM persistentes, aumento de riesgo de ECV, demencia, ACV, enfermedad de Parkinson, desórdenes oftalmológicos y mortalidad global.[26,28,93-95]

Las mujeres con IOP tienen un mayor riesgo de muerte por enfermedades isquémicas del corazón, así como de todas las causas en comparación con las mujeres que tienen una edad normal de menopausia natural,[27] que puede ser reflejo del envejecimiento prematuro. También tienen un mayor riesgo de cáncer del tracto digestivo, pero un menor riesgo de cáncer de mama, útero y endometrio.[94,96,97] El manejo efectivo puede incluir dosis apropiadas de TH junto con calcio, vitamina D, ejercicio y exámenes para detectar cuestiones médicas. Aunque las dosis más altas de TH parecen proporcionar el mejor hueso,[29,98,99] anticonceptivos orales con un parche de estrógeno se puede usar durante la semana placebo si es necesario para beneficio psicológico en las mujeres más jóvenes.

Puntos clave

- Las mujeres con menopausia temprana y IOP tienen riesgos para la salud que pueden incluir SVM persistente, pérdida ósea, AVV, cambios en el estado de ánimo y un mayor riesgo de enfermedad cardiaca, demencia, enfermedad de Parkinson, trastornos oftálmicos y mortalidad general.
- Los resultados de los estudios de WHI en mujeres mayores no aplican a mujeres con menopausia temprana, y evidencia observacional sugiere un beneficio con TH tomada a la edad promedio de la menopausia.
- La terapia hormonal, como el estradiol transdérmico en dosis altas con adecuadas

protección endometrial es superior a la terapia anticonceptiva oral para restaurar o mantener la densidad mineral ósea (DMO).

Ooforectomía en mujeres premenopáusicas

La extirpación quirúrgica de ambos ovarios conduce a una pérdida abrupta de esteroides ováricos al contrario de la menopausia natural e incluye la pérdida de estrógeno, progesterona y testosterona. Los síntomas vasomotores, así como una variedad de síntomas y las enfermedades relacionadas con la deficiencia de estrógenos son frecuentes y más graves después de la ooforectomía y pueden tener efecto importante en CDV[100-102] y +EA potenciales en el sistema CV, hueso, estado de ánimo, salud sexual y cognición; se ha demostrado en los estudios observacionales que debe ser disminuido por TE.[103] A menos que estén presentes contraindicaciones, la TE está indicado para mujeres que han tenido una ooforectomía bilateral hipoestrogénismo para reducir el riesgo de AVV y dispareunia[104] y osteoporosis,[105] con datos observacionales que sugieren sobre la aterosclerosis y las ECV, [106], el deterioro cognitivo y demencia.[107]

Puntos clave

- En mujeres con menopausia natural o quirúrgica temprana o IOP el inicio temprano de ET, con protección endometrial si el útero se conserva, reduce el riesgo de osteoporosis y fracturas relacionadas, AVV y dispareunia, con beneficio visto en estudios observacionales para la aterosclerosis y ECV, cognición y demencia.
- Las mujeres más jóvenes pueden requerir dosis más altas para el alivio o protección de los síntomas contra la pérdida ósea? Se recomienda la conservación de los ovarios, si es posible en las histerectomía para las indicaciones benignas que se realizan en mujeres premenopáusicas en riesgo promedio de cáncer de ovario.

Piel, pelo y sentidos especiales

La terapia con estrógenos puede beneficiar la cicatrización de heridas mediante la modificación de la inflamación, estimulación de la formación de tejido de granulación, y la aceleración de la re-epitelización. En los estudios, la TE aumentó el espesor epidérmico y dérmico, acentuación del contenido de colágeno y elastina y mejor hidratación de la piel, con menos arrugas.[108] La terapia hormonal parece ampliar el riesgo de síntomas de ojo seco[109], pero puede disminuir el riesgo de cataratas[110] y glaucoma primario de ángulo abierto.[111] La terapia hormonal puede jugar un papel en la pérdida de audición[112] y cambios olfatorios.[113] En pequeños estudios la TH, parece disminuir el mareo o el vértigo[114] y mejorar el equilibrio postural.[115]

Puntos clave

- La terapia de estrógeno parece tener efectos beneficiosos sobre el espesor y elasticidad y colágeno de la piel cuando se administra en la menopausia.
- Cambios en la densidad del cabello y la pérdida de cabello femenino empeoran después de la menopausia, pero no se ha identificado ningún papel positivo para la TH.
- La terapia hormonal parece aumentar el riesgo de ojo seco pero puede disminuir el riesgo de cataratas y glaucoma primario de ángulo abierto.
- La terapia hormonal puede desempeñar un papel importante en la pérdida auditiva y cambios olfatorios.
- En ensayos pequeños, la TH parece disminuir el mareo o el vértigo y mejorar el equilibrio postural.

Terapia hormonal y calidad de vida

Las mujeres que presentan síntomas graves en la los ensayos clínicos muestran una mejora significativa en CDV y la CDV específica de la menopausia con TH cuando se utilizan instrumentos de medición de la calidad de vida. No se observa una mejoría significativa en las mujeres sin síntomas en la línea de base.[116]

Puntos clave

- El efecto de los síntomas severos de la menopausia sobre la CDV puede ser ser sustancial.

- El deseo de mejorar la calidad de vida puede hacer que las mujeres y los proveedores acepten un mayor grado de riesgo para obtener mejora.

Osteoporosis

Las dosis estándar de TE y TH previenen la pérdida ósea en mujeres en la posmenopausia por la inhibición de la resorción ósea impulsada por osteoclastos y una tasa reducida de remodelación ósea.[117-120] Los ensayos aleatorios, controlados y observacionales muestran que la dosis estándar de TH reduce fracturas osteoporóticas en la posmenopausia, incluyendo cadera, columna vertebral, y todas las fracturas no-vertebrales, incluso en mujeres sin osteoporosis.[24,25,121-124] En la fase de intervención del WHI, los EEC-solos y los grupos EEC/AMP combinados tuvieron significativa reducción estadística de la incidencia de fractura de cadera del 33% (P = 0,03), con menos de 6 fracturas por cada 10.000 años-persona en general (Figura 1). [14,25,124]

La respuesta de la densidad mineral ósea al estrógeno está relacionada con la dosis, con menor protección contra la pérdida ósea a dosis más bajas, particularmente mujeres menores de 40 años. Las dosis bajas (dosis EEC 0,3 mg; 17b-estradiol oral 0,5 mg; o parche de estradiol 0,025 mg) en tratamiento con dosis ultralarga (parche de estradiol 0,014 mg) ha demostrado reducir el riesgo de fracturas, aunque no han sido adecuadamente empoderados para este punto final. La protección ósea se disipa rápidamente después de suspender el tratamiento.[14,125-128] Aunque se encontró un beneficio persistente con EEC/AMP para reducir las fracturas en los datos acumulativos del WHI (intervención más 13 años de seguimiento), 14 de ellos, posintervención mostraron que después de 5 años de discontinuación, el beneficio residual fue visto en fracturas totales en el brazo de CEE-solo, pero no fracturas totales o de cadera con EEC/AMP, y no se encontró riesgo de fractura de rebote para cualquiera de los dos.[129] No hay estudios de fracturas comparando la eficacia de TH en la prevención de fracturas con otras terapias farmacológicas aprobadas.

Puntos clave

- La terapia hormonal previene la pérdida ósea en pacientes posmenopáusicas sanas, con efectos relacionados con la dosis.
- A menos que estén contraindicadas, las mujeres con menopausia prematura que requieren la prevención de la pérdida ósea con TH o anticonceptivos orales (que son menos efectivos que TH) en lugar de otros tratamientos específicos de hueso hasta la edad media de la menopausia, cuando el tratamiento puede ser reevaluado.
- La terapia hormonal evita eficazmente la osteoporosis y fracturas posmenopáusicas, y algunas formulaciones de TE, TEP y EEC combinados con bazedoxifeno son aprobados para esta indicación.
- Mujeres en las cohortes de TE y TEP en la intervención WHI en el ensayo en general tuvieron reducción de fractura de cadera.
- La protección ósea se disipa rápidamente después de la suspensión de TH, pero no se ha encontrado un rebote en el riesgo de fractura.
- Para mujeres con SVM menores de 60 años o en los 10 años posteriores a la aparición de la menopausia, TH (TE, TEP o EEC combinado con bazedoxifeno) es probablemente la terapia apropiada con hueso activo en ausencia de contraindicaciones.
- Cuando las terapias alternativas de osteoporosis no son apropiadas o causan EAs, el uso extendido de TH es una opción para mujeres que están en alto riesgo de fractura osteoporótica.
- La decisión de detener la TH debe hacerse sobre los beneficios y riesgos extraesqueléticos.

Dolor en las articulaciones

La unión directa del estrógeno a los RE actúa sobre los tejidos de las articulaciones, protegiendo su estructura y función biomecánica, y mantener la salud general de las articulaciones, pero el efecto del estrógeno en la osteoartritis

sigue siendo controvertido.[130-132] Los estudios preclínicos y los ensayos clínicos de TE han informado resultados inconsistentes de los efectos del estrógeno sobre la osteoartritis y artralgia, con evidencia sugestiva de que el estrógeno y los SERM pueden tener beneficios.[133] En el WHI, las mujeres en el EEC dolor en las articulaciones o rigidez en comparación con los que recibieron placebo (47,1% vs 38,4%; OR, 1,43; IC del 95%, 1,24-1,64) y más molestias cuando se detiene.[134] En el brazo de EEC-solo, las mujeres asignadas al azar a EEC tuvieron una reducción estadísticamente significativa en la frecuencia del dolor articular después de un año en comparación con el grupo placebo (76,3% vs79,2%, P =0,001).[135]

Puntos clave

- Las mujeres del WHI y otros estudios han demostrado dolor o rigidez en comparación con los que recibieron placebo.

Sarcopenia

La fragilidad se asocia con EAs tales como caídas, hospitalización, discapacidad y muerte.[136] Se ha demostrado que el músculo esquelético tiene RE pero hay una escasez de estudios que evalúan la interacción entre el estrógeno y el músculo. La regulación de la ingesta energética y el gasto de los estrógenos en mujeres no ha sido bien estudiado con evidencia limitada básica y preclínica que apoya el concepto de que la pérdida de estrógeno a causa de la menopausia u ooforectomía perturba el equilibrio energético a través del gasto energético en reposo y la actividad física.[137] Reseñas de estudios preclínicos y estudios clínicos limitados de TH en mujeres posmenopáusicas sugieren un beneficio en mantener el aumento de la masa muscular y tejido conectivo relacionado, mejorar la fuerza y mejorar la recuperación muscular postraumática o pos atrofia cuando se combina con el ejercicio.

Puntos clave

- El desarrollo de la fragilidad con el envejecimiento es un riesgo para la salud.
- La sarcopenia y la osteoporosis están relacionadas con el envejecimiento, la depleción de estrógeno y la transición de la menopausia.
- Se necesita Intervención para mejorar la bioenergética y prevenir la pérdida de masa muscular, fuerza y rendimiento.
- Los estudios preclínicos sugieren un posible beneficio de TE combinado con ejercicio para prevenir la pérdida de masa muscular, fuerza y rendimiento.

Vesícula e hígado

Colelitiasis, colecistitis y colecistectomía ocurre más frecuentemente en mujeres que toman estrógeno oral, presumiblemente debido al efecto hepático de primer paso después de la ingestión oral. Los estrógenos aumentan la secreción y saturación de colesterol biliar, promueven la precipitación del colesterol en la bilis y reducen la motilidad de la vesícula biliar, con aumento de la cristalización de la bilis.[141,142] La administración por vía transdérmica evita la participación del hígado, con menor riesgo de enfermedad de la vesícula biliar. El riesgo de enfermedad atribuible a la vesícula biliar autoinformada en el WHI fue un adicional de 47 casos por 10.000 mujeres por año para EEC/AMP y 58 casos por 10.000 mujeres por año para EEC solos, ambos estadísticamente significantes (P <0,001).[14] Los estudios preclínicos y observacionales sugieren beneficios de TH sobre la fibrosis hepática y el hígado graso[144], pero es necesario la investigación antes de que se puedan hacer recomendaciones definitivas.

Puntos clave

- El riesgo de cálculos biliares, colecistitis y colecistectomía es aumentado con el estrógeno oral solo y la TH combinada.
- Los estudios observacionales reportan un menor riesgo con TH transdérmica que con el oral y con estradiol oral en comparación con EEC, pero no se confirma ninguna observación en ECAs.
- Una asociación de TH con disminución de la progresión de la fibrosis más lenta en la hepatitis C y con hígado graso, pero se necesitan ensayos aleatorios para estable-

cer cualquier potencial beneficio y riesgo de TH en mujeres posmenopáusicas con enfermedad del hígado.

Diabetes mellitus, síndrome metabólico y composición corporal

En el WHI, las mujeres que reciben EEC/MAP tuvieron una reducción estadísticamente significativa del 19% (HR, 0,81, IC del 95%, 0,70-0,94, P 0,005) en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM), traduciéndose a 16 casos menos por 10.000 años-persona de terapia.[14] En la cohorte EEC-solo, hubo una reducción del 14% en nuevos diagnósticos de DM tipo 2 (HR, 0,86; IC del 95%, 0,76 - 0,98), traduciendo a 21 casos menos por 10.000 años-persona. Meta-análisis de estudios publicados encontraron que la combinación de TH (TEP) redujo la incidencia de DM tipo 2 casi en el 40%, con glucosa en ayunas y niveles de hemoglobina A1C más baja.[145.146] El beneficio se invierte cuando se suspende la TH.

Síndrome metabólico y peso

En general, ERa protege contra la acumulación de grasa, mientras que ERb promueve la ganancia de grasa. Hay evidencia de trabajos preclínicos que la interrupción de la señalización del estradiol, con deleción de ER (manipulación genética) o ooforectomía quirúrgica, aceleran la acumulación de grasa, lo que parece se acumulan desproporcionadamente en el área abdominal, con aumento de la resistencia a la insulina y dislipidemia.[137] La terapia con estrógeno-progestágeno no tiene ningún efecto en el peso o se asocia con menos aumento de peso en las mujeres que lo están usando que en las mujeres que no.[147-151] En el WHI, las mujeres en el brazo EEC/AMP mostraron disminuciones significativas en el índice de masa corporal y circunferencia de la cintura durante el primer año.[152]

Puntos clave

La terapia hormonal reduce significativamente la aparición de nueva DM tipo 2, pero no es aprobado por el gobierno de EE.UU para este fin.

La terapia hormonal puede ayudar a atenuar la adiposis abdominal, la acumulación y la ganancia de peso que a menudo se asocia con la transición de la menopausia.

Humor, depresión y cognición

Para las mujeres posmenopáusicas sin depresión clínica, los efectos de TH sobre el estado de ánimo, con pequeños ensayos a corto plazo que sugieren que la TH mejora el estado de ánimo, mientras que otros no mostraron ningún cambio.[153] Mujeres posmenopáusicas con antecedentes de depresión relacionada con la perimenopausia con TH pueden experimentar una recurrencia de síntomas depresivos después de la suspensión del estradiol.[154] Pequeños ensayos clínicos apoyan el uso de TE para cuando se inicia inmediatamente después de la cirugía.

Tres grandes ECAs muestran una relación neutra en los efectos de TH sobre la función cognitiva cuando se usan en posmenopausia versus inicio del tratamiento en mujeres mayores de 65 años[7,157,158]. Dos hipótesis: la hipótesis de la ventana crítica[159,160] y la hipótesis del sesgo celular sano[161]-proporcionan un marco para la comprensión de la literatura científica sobre TH y cognición, pero ninguno de ellos ha sido definitivamente apoyado en ECAs de mujeres posmenopáusicas.

Iniciación tardía de la terapia hormonal

Varios grandes ensayos clínicos indican que la TH no mejorar la memoria u otras capacidades cognitivas y que EEC/AMP puede dañar la memoria cuando se inicia en mujeres mayores de 65 años.[162-164]

Enfermedad de Alzheimer

Cuatro estudios observacionales apoyan la visión que el momento de iniciación de la TH es un determinante significativo de riesgo de enfermedad de Alzheimer, con la iniciación temprana disminuyendo el riesgo e iniciación posterior asociada con mayor riesgo.[165-168]

Demencia

En el estudio de la memoria WHI, EEC/AMP, este duplicó el riesgo de demencia de todas las causas (23 casos por cada 10.000 iniciado en mujeres mayores de 65 años,[164

mientras que la EEC solos no aumentó significativamente el riesgo de demencia.[169] El efecto de la TH puede ser modificado por la función cognitiva de base, con efectos más favorables en las mujeres con función cognitiva normal antes de la iniciación de la TH.[170,171]

Puntos clave

- En ausencia de hallazgos más definitivos, la TH no puede ser recomendado a cualquier edad para prevenir o tratar una función cognitiva o demencia.
- Sobre la base del Estudio de la Memoria del WHI, debe ser tomado con cautela el inicio continuo-combinado diario de CEE/MPA en mujeres mayores de 65 años, dado el aumento relativamente pequeño o riesgo poco frecuente de demencia de 23 casos adicionales por cada 10.000 años-persona visto en el WHI, es efectivo.
- ¿La terapia de estrógeno puede tener beneficios cognitivos positivos cuando se inició inmediatamente después de la menopausia quirúrgica temprana, pero TH en el período posmenopáusico natural temprano tiene efectos neutros sobre la función cognitiva actual.
- Solo un apoyo limitado (estudios observacionales) está disponible para una hipótesis de la ventana crítica de TH en la prevención de enfermedad de Alzheimer.
- El efecto de TH puede ser modificado por la función basal cognitiva, con efectos más favorables en mujeres con función cognitiva normal antes de la iniciación de TH.
- La evidencia es insuficiente para apoyar el uso de TH en el tratamiento de la depresión clínica. En ECA pequeños, TE fue eficaz en mejorar la depresión clínica en la perimenopausia pero no en mujeres posmenopáusicas.
- Las progestinas pueden contribuir al trastorno del estado de ánimo.
- Las mujeres cuya depresión mejora con TH son susceptibles a experimentar un empeoramiento del estado de ánimo después de retirar de estrógeno.

AGRADECIMIENTOS

The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel: Chair, JoAnn V. Pinkerton, MD, NCMP, NAMS Executive Director; Professor of Obstetrics and Gynecology; Division Director, Midlife Health Center; University of Virginia Health System, Charlottesville, Virginia. Dr. Fernando Sánchez Aguirre, Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio A.C.; Mexico City, Mexico. Jennifer Blake, MD, MSc, FRCS, Chief Executive Officer, the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada, Ottawa, Ontario, Canada. Felicia Cosman, MD, Professor of Medicine, Columbia University College of Physicians and Surgeons; Medical Director, Clinical Research Center; Helen Hayes Hospital, West Haverstraw, New York. Howard N. Hodis, MD, Harry J. Bauer and Dorothy Bauer Rawlins Professor of Cardiology; Professor of Medicine and Preventive Medicine; Professor of Molecular Pharmacology and Toxicology; Director of the Atherosclerosis Research Unit, Division of Cardiovascular Medicine; Kent School of Medicine; University of Southern California, Los Angeles, California. Susan Hoffstetter, PhD, WHNP-BC, FAANP, Associate Professor, St. Louis University School of Medicine; Department of Obstetrics, Gynecology, and Women's Health; Division of Uro-Gynecology; St. Louis, Missouri. Andrew M. Kaunitz, MD, NCMP, University of Florida Research Foundation Professor and Associate Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, Medical Director and Director, Menopause and Gynecologic Ultrasound Services, UF Southside Women's Health, Jacksonville, Florida. Sheryl A. Kingsberg, PhD, Chief, Division of Behavioral Medicine; University Hospitals Cleveland Medical Center; MacDonald Women's Hospital; Professor, Departments of Reproductive Biology and Psychiatry; Case Western Reserve University School of Medicine; Cleveland, Ohio. Pauline M. Maki, PhD, Associate Professor of Psychiatry and Psychology; Director, Women's Mental Health Research; University of Illinois at Chicago College of Medicine; Chicago, Illinois. JoAnn E. Manson, MD, Dr.PH, NCMP, Chief,

Division of Preventive Medicine; Brigham and Women's Hospital; Professor of Medicine and the Michael and Lee Bell Professor of Women's Health; Harvard Medical School; Boston, Massachusetts. Polly Marchbanks, PhD, MSN, Captain, USPHS (Retired); Epidemiologist; Atlanta, Georgia. Michael R. McClung, MD, Founding Director, Oregon Osteoporosis Center, Portland, Oregon. Lila E. Nachtigall, MD, NCMP, Professor of Obstetrics and Gynecology; New York University School of Medicine; New York. Lawrence M. Nelson, MD, MBA, Director, Strategic Alliances, Mary Elizabeth Conover Foundation, Inc, McLean, Virginia. Diane Todd Pace, PhD, APRN, FNP-BC, NCMP, FAANP, Associate Professor, Department of Advanced Practice and Doctoral Studies; Director, DNP Program; Family Nurse Practitioner and Methodist Teaching Practice; University of Tennessee Health Science Center; College of Nursing; Memphis, Tennessee. Robert L. Reid, MD. Professor of Obstetrics and Gynaecology; Chair, Division of Reproductive Endocrinology and Infertility; Queen's University; Kingston, Ontario, Canada. Philip M. Sarrel, MD, Emeritus Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Services and of Psychiatry; Yale University; New Haven, Connecticut. Jan L. Shifren, MD, NCMP, Professor of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology; Harvard Medical School; Director, Midlife Women's Health Center; Massachusetts General Hospital; Boston, Massachusetts. Cynthia A. Stuenkel, MD, NCMP, Clinical Professor of Medicine; University of California, San Diego, School of Medicine; La Jolla, California. Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc (Med), NCMP, NAMS Honorary Trustee and Executive Director Emeritus; Professor Emeritus, Case Western Reserve University School of Medicine; Scientific Director, Rapid Medical Research; Cleveland, Ohio. NAMS recognizes the contributions of Ms. Carolyn Develen, NAMS Chief Operating Officer, and Ms. Kathy Method, MA, NAMS Communications Manager. The position statement was reviewed and approved by the 2016-2017 NAMS Board of Trustees: President, Marla Shapiro, C.M., MDCM, CCFP, MHSC, FRCPC, FCFP, NCMP, Professor, Department of Family and Community Medicine; University of Toronto; Ontario, Canada. President-Elect, Sheryl A. Kingsberg, PhD, Chief, Division of Behavioral Medicine; University Hospitals Cleveland Medical Center; MacDonald Women's Hospital; Professor, Departments of Reproductive Biology and Psychiatry; Case Western Reserve University School of Medicine; Cleveland, Ohio. Immediate Past President, Peter F. Schnatz, DO, FACOG, FACP, NCMP, Associate Chairman and Residency Program Director; Department of Obstetrics and Gynecology; The Reading Hospital and Medical Center; Reading, Pennsylvania. Treasurer, James H. Liu, MD, NCMP, Arthur H. Bill Professor of Obstetrics and Gynecology; University Hospitals Cleveland Medical Center; MacDonald Women's Hospital; Department of Reproductive Biology; Case Western Reserve University School of Medicine; Cleveland, Ohio. Secretary, Andrew M. Kaunitz, MD, NCMP, University of Florida Research Foundation Professor and Associate Chair, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Florida College of Medicine, Jacksonville, Medical Director and Director, Menopause and Gynecologic Ultrasound Services, UF Southside Women's Health, Jacksonville, Florida. JoAnn V. Pinkerton, MD, NCMP, NAMS Executive Director; Professor of Obstetrics and Gynecology; Division Director of Midlife Health; University of Virginia Health System; Charlottesville, Virginia. Lisa Astalos Chism, DNP, APRN, NCMP, FAANP, Clinical Director, Women's Wellness Clinic; Sexual Health Counselor and Educator, Karmanos Cancer Institute; Adjunct Assistant Professor, Wayne State University School of Medicine; Detroit, Michigan. Howard N. Hodis, MD, Harry J. Bauer and Dorothy Bauer Rawlins Professor of Cardiology; Professor of Medicine and Preventive Medicine; Professor of Molecular Pharmacology and Toxicology; Director, Atherosclerosis Research Unit, Division of Cardiovascular Medicine; Krek School of Medicine; University of Southern California; Los Angeles, California. Michael R. McClung, MD, Founding Director, Oregon Osteoporosis Center, Portland, Oregon. Katherine M. Newton, Senior Investigator, Group Health Research Institute; Metropolitan Park East; Seattle, Washington. Gloria A. Richard-Davis,

MD, FACOG, NCMP, Division Director, Reproductive Endocrinology and Infertility; University of Arkansas Medical Sciences; Department of Obstetrics and Gynecology; Little Rock, Arkansas. Nanette F. Santoro, MD, Professor and E. Stewart Taylor Chair of Obstetrics and Gynecology; University of Colorado School of Medicine; Aurora, Colorado. Rebecca C. Thurston, PhD, Director, Women's Biobehavioral Health Laboratory; Professor of Psychiatry, Psychology, Epidemiology, and Clinical and Translational Science; University of Pittsburgh; Pittsburgh, Pennsylvania. Isaac Schiff, CM, MD, Editor-in-Chief, Menopause; Joe Vincent Meigs Distinguished Professor of Gynecology; Harvard Medical School; Chief, Department of Obstetrics and Gynecology Emeritus, The Women's Care Division, Massachusetts General Hospital; Boston, Massachusetts. Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc (Med), NAMS Honorary Trustee and Executive Director Emeritus; Professor Emeritus, Case Western Reserve University School of Medicine; Scientific Director, Rapid Medical Research; Cleveland, Ohio.

Referencias

1. Relative risk reduction, absolute risk reduction and number needed to treat. CMAJ 2004;171:353-358.
2. Grimes DA, Schulz KF. False alarms and pseudo-epidemics: the limitations of observational epidemiology. Obstet Gynecol 2012;120: 920-927.
3. Council for International Organizations of Medical Science (CIOMS). Benefit-Risk Balance for Marketed Drugs: Evaluating Safety Signals. Report of CIOMS Working Group IV. Geneva, Switzerland: CIOMS; 1998. Available at: www.cioms.ch/publications/g4-benefit-risk.pdf. Accessed March 29, 2017.
4. Gaudard AM, Silva de Souza S, Puga ME, Marjoribanks J, da Silva EM, Torloni MR. Bioidentical hormones for women with vasomotor symptoms. Cochrane Database Syst Rev 2016;8:CD010407.
5. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climacteric 2005;8:3-63.
6. Hiroi R, Weyrich G, Koebele SV, et al. Benefits of hormone therapy estrogens depend on estrogen type: 17b-estradiol and conjugated equine estrogens have differential effects on cognitive, anxiety-like, and depressive-like behaviors and increase tryptophan hydroxylase-2 mRNA levels in dorsal raphe nucleus subregions. Front Neurosci 2016;10:517.
7. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, et al. Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. PLoS Med 2015;12:e1001833.
8. Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. Cochrane Database Syst Rev 2012;(8): CD000402.
9. Sjögren LL, Mørch LS, Løkkegaard E. Hormone replacement therapy and the risk of endometrial cancer: a systematic review. Maturitas 2016;91:25-35.
10. Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakin AG, et al. Evaluation of the efficacy and safety of bazedoxifene/conjugated estrogens for secondary outcomes including vasomotor symptoms in postmenopausal women by years since menopause in the Selective estrogens, Menopause and Response to Therapy (SMART) trials. J Womens Health (Larchmt) 2014;23:18-28.
11. Mirkin S, Ryan KA, Chandran AB, Komma BS. Bazedoxifene/ conjugated estrogens for managing the burden of estrogen deficiency symptoms. Maturitas 2014;77:24-31.
12. Pinkerton JV, Harvey JA, Lindsay R, et al; SMART-5 Investigators. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on the endometrium and bone: a randomized trial. J Clin Endocrinol Metab 2014;99:E189-E198.
13. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al; 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.
14. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and exten-

ded poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA 2013;310:1353-1368.

15. Fournier A, Mesrine S, Dossus L, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Chabbert-Buffet N. Risk of breast cancer after stopping menopausal hormone therapy in the E3N cohort. Breast Cancer Res Treat 2014;145:535-543.

16. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among postmenopausal women in France. PLoS One 2013;8:e78016.

17. Fournier A, Dossus L, Mesrine S, et al. Risks of endometrial cancer associated with different hormone replacement therapies in the E3N cohort, 1992-2008. Am J Epidemiol 2014;180:508-517.

18. Stute P, Neulen J,Wildt L. The impact of micronized progesterone on the endometrium: a systematic review. Climacteric 2016;19:316-328.

19. Lobo RA, Archer DF, Kagan R, et al. Replenish trial: 17b-estradiol and progesterone combined in a single capsule (TX-001HR) significantly improved moderate-to-severe hot flushes in postmenopausal women. Presented at: 99th Annual Meeting of the Endocrine Society; April 1-4, 2017; Orlando, Florida. Abstract LB OR16.

20. Stanczyk FZ, Hapgood JP, Winer S, Mishell DR Jr. Progestogens used in postmenopausal hormone therapy: differences in their pharmacological properties, intracellular actions, and clinical effects. Endocr Rev 2013;34:171-208.

21. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. Fertil Steril 2009;92:1018-1024.

22. Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. Obstet Gynecol 2009;114:1197-1204.

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

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

25. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al; Women's Health Initiative 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. Faubion SS, Kuhle CL, Shuster LT, Rocca WA. Long-term health consequences of premature or early menopause and considerations for management. Climacteric 2015;18:483-491.

27. Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB. Effects of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. Climacteric 2016;19:27-36.

28. Kovanci E, Schutt AK. Premature ovarian failure: clinical presentation and treatment. Obstet Gynecol Clin North Am 2015;42:153-161.

29. Popat VB, Calis KA, Kalantaridou SN, et al. Bone mineral density in young women with primary ovarian insufficiency: results of a three-year randomized controlled trial of physiological transdermal estradiol and testosterone replacement. J Clin Endocrinol Metab 2014;99: 3418-3426.

30. Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. Fertil Steril 2016;106:1588-1599.

31. Sarrel PM, Sullivan SD, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with surgical primary ovarian insufficiency. Fertil Steril 2016;106:1580-1587.

32. Lethaby A, Ayeleke RO, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. Cochrane Database Sys Rev 2016;8: CD001500.

33. Cirigliano M. Bioidentical hormone therapy: a review of the evidence. J Womens Health 2007;16:600-631.

34. Files JA, Ko MG, Pruthi S. Bioidentical hormone therapy. Mayo Clin Proc 2011;86:673-680.

35. Sites CK. Bioidentical hormones for menopausal therapy. Womens Health (Lond Engl) 2008;4:163-171.

36. Bhavnani BR, Stanczyk FZ. Misconception and concerns about bioidentical hormones used for custom-compounded hormone therapy. J Clin Endocrinol Metab 2012;97:756-759.

37. Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. Menopause 2004;11:356-367.

38. Committee on Gynecologic Practice and the American Society for Reproductive Medicine Practice Committee. Committee opinion No. 532: compounded bioidentical menopausal hormone therapy. Obstet Gynecol 2012;120: 411-415.

39. FDA Consumer Health Information. US Food and Drug Administration. Bio-Identicals: Sorting Myth From Fact. www.fda.gov/For Consumers/ConsumerUpdates/ucm049311. htm. April 8, 2008. Accessed March 29, 2017.

40. US Food and Drug Administration. Interim Policy on Compounding Using Bulk Drug Substances Under Section 503A of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act: Guidance for Industry. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services; 2016. www.fda. gov/downloads/Drugs/Guidance Compliance RegulatoryInformation/Guidances/ UCM4 69120.pdf. Accessed March 28, 2017.

41. Nelson HD. Menopause. Lancet 2008;371: 760-770.

42. Whiteley J, Wagner JS, Bushmakin A, Kopenhafer L, Dibonaventura M, Racketa J. Impact of the severity of vasomotor symptoms on health status, resource use, and productivity. Menopause 2013;20:518-524.

43. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, et al; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. JAMA Intern Med 2015;175: 531-539.

44. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. Circulation 2008;118: 1234-1240.

45. Thurston RC, Kuller LH, Edmundowicz D, Matthews KA. History of hot flashes and aortic calcification among postmenopausal women. Menopause 2010;17:256-261.

46. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. Menopause 2011;18: 352-358.

47. Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. J Clin Endocrinol Metab 2015;100:524-534.

48. Maki PM. Verbal memory and menopause. Maturitas 2015;82: 288-290.

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

50. 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.

51. Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate on endometrial bleeding. Fertil Steril 2001;75:1080-1087.

52. Ettinger B. Rationale for use of lower estrogen doses for postmenopausal hormone therapy. Maturitas 2007;57:81-84.

53. Schiff I, Tulchinsky D, Cramer D, Ryan KJ. Oral medroxyprogesterone in the treatment of postmenopausal symptoms. JAMA 1980;244: 1443-1445.

54. Hitchcock CL, Prior JC. Oral micronized progesterone for vasomotor symptoms-a placebo-controlled randomized trial in healthy postmenopausal women. Menopause 2012;19: 886-893.

55. Prior JC, Nielsen JD, Hitchcock CL, Williams LA, Vigna YM, Dean CB. Medroxyprogesterone and conjugated oestrogen are equivalent for hot flushes: a 1-year randomized double-blind trial following premenopausal ovariectomy. Clin Sci (Lond) 2007;112:517-525.

56. Goodwin JW, Green SJ, Moinpour CM, et al. Phase III randomized placebo-controlled trial of two doses of megestrol acetate as treatment for menopausal symptoms in women with

breast cancer: Southwest Oncology Group Study 9626. J Clin Oncol 2008;26:1650-1656.

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

58. 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.

59. Attarian H, Hachul H, Guttuso T, Phillips B. Treatment of chronic insomnia disorder in menopause: evaluation of literature. Menopause 2015;22:674-684.

60. Joffe H, Massler A, Sharkey KM. Evaluation and management of sleep disturbance during the menopause transition. Semin Reprod Med 2010;28:404-421.

61. Schu¨ssler P, Kluge M, Yassouridis A, et al. Progesterone reduces wakefulness in sleep EEG and has no effect on cognition in healthy postmenopausal women. Psychoneuroendo crinology 2008;33:1124-1131.

62. 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. Menopause 2014;21:1063-1068.

63. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, et al; Society of Gynecologic Surgeons Systematic Review Group. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: a systematic review. Obstet Gynecol 2014;124: 1147-1156.

64. Nappi RE, Davis SR. The use of hormone therapy for the maintenance of urogynecological and sexual health post WHI. Climacteric 2012;15: 267-274.

65. Santen RJ. Vaginal administration of estradiol: effects of dose, preparation and timing on plasma estradiol levels. Climacteric 2015;18: 121-134.

66. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2013;20:888-902.

67. Kendall A, Dowsett M, Folkerd E, Smith I. Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. Ann Oncol 2006;17:584-587.

68. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice, Farrell R. ACOG Committee Opinion No. 659 summary: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. Obstet Gynecol 2016;127:618-619.

69. Dixon JM, Renshaw L, Young O, et al. Letrozole suppresses plasma estradiol and estrone sulphate more completely than anastrozole in postmenopausal women with breast cancer. J Clin Oncol 2008;26:1671-1676.

70. Le Ray I, Dell 0Aniello S, Bonnetain F, Azoulay L, Suissa S. Local estrogen therapy and risk of breast cancer recurrence among hormonetreated patients: a nested case-control study. Breast Cancer Res Treat 2012;135:603-609.

71. 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;18:226-232.

72. Labrie F, Archer DF, Koltun W, et al; VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. Menopause 2016;23:243-256.

73. Long CY, Liu CM, Hsu SC, Chen YH, Wu CH, Tsai EM. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the lower urinary tract of hysterectomized postmenopausal women. Fertil Steril 2006;85-155-160.

74. Robinson D, Cardozo L, Milsom I, et al. Oestrogens and overactive bladder. Neurourol Urodyn 2014;33:1086-1091.

75. Matsubara S, Okada H, Shirakawa T, Gotoh A, Kuno T, Kamidono S. Estrogen levels influence beta-3-adrenoceptor-mediated relaxation of the female rat detrusor muscle. Urology 2002;59:621-625.

76. Ismail SI, Bain C, Hagen S. Oestrogens for treatment or prevention of pelvic organ

prolapse in postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2010;(9):CD007063.

77. Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T; HERS Research Group. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study. Obstet Gynecol 2001;97:116-120.

78. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. JAMA 2005;293: 935-948.

79. Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2012;10: CD001405.

80. Duen˜as-Garcia OF, Sullivan G, Hall CD, Flynn MK, O'Dell K. Pharmacological agents to decrease new episodes of recurrent lower urinary tract infections in postmenopausal women. A systematic review. Female Pelvic Med Reconstr Surg 2016;22:63-69.

81. Long CY, Liu CM, Hsu SC, Wu CH, Wang CL, Tsai EM. A randomized comparative study of the effects of oral and topical estrogen therapy on the vaginal vascularization and sexual function in hysterectomized postmenopausal women. Menopause 2006;13:737-743.

82. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. Obstet Gynecol 2008;112:970-978.

83. Santoro N, Worsley R, Miller KK, Parish SJ, Davis SR. Role of estrogens and estrogen-like compounds in female sexual function and dysfunction. J Sex Med 2016;13:305-316.

84. Wierman ME, Nappi RE, Avis N, et al. Endocrine aspects of women's sexual function. J Sex Med 2010;7:561-585.

85. Shifren JL, Desindes S, McIlwain M, Doros G, Mazer NA. A randomized, open-label crossover study comparing the effects of oral versus transdermal estrogen therapy on serum androgens, thyroid hormones, and adrenal hormones in naturally menopausal women. Menopause 2007;14:985-994.

86. Taylor HS, Harman SM, Pal L, et al. Effects of oral vs transdermal estrogen vs placebo on sexual function over time in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). Menopause 2012;19:1373. Abstract S-9.

87. Komm BS, Mirkin S, Jenkins SN. Development of conjugated estrogens/ bazedoxifene, the first tissue selective estrogen complex (TSEC) for management of menopausal hot flashes and postmenopausal bone loss. Steroids 2014;90:71-81.

88. Kagan R, Williams RS, Pan K, Mirkin S, Pickar JH. A randomized, placebo- and active-controlled trial of bazedoxifene/conjugated estrogens for treatment of moderate to severe vulvar/vaginal atrophy in postmenopausal women. Menopause 2010;17:281-289.

89. Bachmann G, Bobula J, Mirkin S. Effects of bazedoxifene/conjugated estrogens on quality of life in postmenopausal women with symptoms of vulvar/vaginal atrophy. Climacteric 2010;13:132-140.

90. Abraham L, Pinkerton JV, Messig M, Ryan KA, Komm BS, Mirkin S. Menopause-specific quality of life across varying menopausal populations with conjugated estrogens/ bazedoxifene. Maturitas 2014;78: 212-218. Erratum in: Maturitas 2014;79:488.

91. Moorman PG, Myers ER, Schildkraut JM, Iversen ES, Wang F, Warren N. Effect of hysterectomy with ovarian preservation on ovarian function. Obstet Gynecol 2011;118: 1271-1279.

92. Trabuco EC, Moorman PG, Algeciras-Schimnich A, Weaver AL, Cliby WA. Association of ovary-sparing hysterectomy with ovarian reserve. Obstet Gynecol 2016;127:819-827.

93. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw Y. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. Menopause 2006;13:265-279.

94. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle EE.Age at natural menopause and cause-specific mortality. Am J Epidemiol 2005;162: 1089-1097.

95. Muka T, Oliver-Williams C, Kunutsor S, et al. Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. JAMA Cardiol 2016;1:767-776.

96. Hong JS, Yi SW, Kang HC, et al. Age at menopause and cause-specific mortality in South Korean women: Kangwha Cohort Study. Maturitas 2007;56:411-419.

97. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, et al. Age at menopause, causespecific mortality and total life expectancy. Epidemiology 2005;16: 556-562.

98. Biason TP, Goldberg TB, Kurokawa CS, Moretto MR, Teixeira AS, Nunes HR. Low-dose combined oral contraceptive use is associated with lower bone mineral content variation in adolescents over a 1-year period. BMC Endocr Disord 2015;15:15.

99. Cibula D, Skrenkova J, HillM, Stepan JJ. Low-dose estrogen combined oral contraceptives may negatively influence physiological bone mineral density acquisition during adolescence. Eur J Endocrinol 2012;166:1003-1011.

100. Castelo-Branco C, Martinez de Osaba MJ, Vanrezc JA, Fortuny A, González-Merlo J. Effects of oophorectomy and hormone replacement therapy on pituitary-gonadal function. Maturitas 1993;17:101-111.

101. Kronenberg F. Menopausal hot flashes: a review of physiology and biosociocultural perspective on methods of assessment. J Nutr 2010;140:1380S-1385S.

102. Gallicchio L, Whiteman MK, Tomic D, Miller KP, Langenberg P, Flaws JA. Type of menopause, patterns of hormone therapy use, and hot flashes. Fertil Steril 2006;85:1432-1440.

103. Tucker PE, Bulsara MK, Salfinger SG, Tan JJ, Green H, Cohen PA. The effects of pre-operative menopausal status and hormone replacement therapy (HRT) on sexuality and quality of life after risk-reducing salpingo-oophorectomy. Maturitas 2016;85:42-48.

104. Graziottin A, Basson R. Sexual dysfunction in women with premature menopause. Menopause 2004;11:766-777.

105. Lindsay R. The menopause: sex steroids and osteoporosis. Clin Obstet Gynecol 1987;30: 847-859.

106. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, et al; ELITE Research Group. Effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. N Engl J Med 2016;374:1221-1231.

107. Rocca WA, Grosshardt BR, Shuster LT. Oophorectomy, estrogen, and dementia: a 2014 update. Mol Cell Endocrinol 2014;389:7-12.

108. Emmerson E, Hardman MJ. The role of estrogen deficiency in skin ageing and wound healing. Biogerontology 2012;13:3-20.

109. Golebiowski B, Badarudin N, Eden J, et al. The effects of transdermal testosterone and oestrogen therapy on dry eye in postmenopausal women: a randomised, placebo-controlled, pilot study [published online ahead of print November 3, 2016]. Br J Ophthalmol.

110. Zetterberg M. Age-related eye disease and gender. Maturitas 2016;83:19-26.

111. Dewundara SS, Wiggs JL, Sullivan DA, Pasquale LR. Is estrogen a therapeutic target for glaucoma? Semin Ophthalmol 2016;31: 140-146.

112. Svedbrant J, Bark R, Hultcrantz M, Hederstierna C. Hearing decline in menopausal women-a 10-year follow-up. Acta Otolaryngol 2015;135: 807-813.

113. Doty RL, Tourbier I, Ng V, et al. Influences of hormone replacement therapy on olfactory and cognitive function in postmenopausal women. Neurobiol Aging 2015;36:2053-2059.

114. Coksuer H, Koplay M, Oghan F, Coksuer C, Keskin N, Ozveren O. Effects of estradiol-drospirenone hormone treatment on carotid artery intima-media thickness and vertigo/dizziness in postmenopausal women. Arch Gynecol Obstet 2011;283:1045-1051.

115. Naessen T, Lindmark B, Lagerstro¨m C, Larsen HC, Persson I. Early postmenopausal hormone therapy improves postural balance. Menopause 2007;14:14-19.

116. Utian WH, Woods NF. Impact of hormone therapy on quality of life after menopause. Menopause 2013;20:1098-1105.

117. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. The Writing Group for the PEPI. JAMA 1996;276:1389-1396.

118. Ravn P, Bidstrup M, Wasnich RD, et al. Alendronate and estrogenprogestin in the long-term prevention of bone loss: four-year results from the early postmenopausal intervention cohort study. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 1999;131:935-942.

119. Christiansen C, Riis BJ. 17 Beta-estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:836-841.

120. Greenwald MW, Gluck OS, Lang E, Rakov V. Oral hormone therapy with 17beta-estradiol and 17beta-estradiol in combination with norethindrone acetate in the prevention of bone loss in early postmenopausal women: dose-dependent effects. Menopause 2005;12: 741-748.

121. Grodstein F, Stampfer MJ, Falkeborn M, Naessen T, Persson I. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease and hip fracture in a cohort of Swedish women. Epidemiology 1999;10:476-480.

122. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, Wilson PW, Moskowitz MA. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. N Engl J Med 1987;317: 1169-1174.

123. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, Ettinger B, Black D, Cummings SR. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med 1995;122:9-16.

124. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004;291:1701-1712.

125. Wasnich RD, Bagger YZ, Hosking DJ, et al; Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. Changes in bone density and turnover after alendronate or estrogen withdrawal. Menopause 2004;11:622-630.

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

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

128. 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.

129. Watts NB, Cauley JA, Jackson RD, et al; Women's Health Initiative Investigators. No increase in fractures after stopping hormone therapy: results from the women's health initiative. J Clin Endocrinol Metab 2017;102: 302-308.

130. Xiao YP, Tian FM, Dai MW, Wang WY, Shao LT, Zhang L. Are estrogen-related drugs new alternatives for the management of osteoarthritis? Arthritis Res Ther 2016;18:151.

131. de Klerk BM, Schiphof D, Groeneveld FP, et al. Limited evidence for a protective effect of unopposed oestrogen therapy for osteoarthritis of the hip: a systematic review. Rheumatology (Oxford) 2009;48: 104-112.

132. Watt FE. Hand osteoarthritis, menopause and menopausal hormone therapy. Maturitas 2016;83:13-18.

133. Tanamas SK,Wijethilake P,Wluka AE, et al. Sex hormones and structural changes in osteoarthritis: a systematic review. Maturitas 2011;69:141-156.

134. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, et al; Women's Health Initiative Investigators. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. Obstet Gynecol 2005;105:1063-1073.

135. Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, et al. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. Menopause 2013;20:600-608.

136. Ahmed N, Mandel R, Fain MJ. Frailty: an emerging geriatric syndrome. Am J Med 2007;120:748-753.

137. Van Pelt RE, Gavin KM, Kohrt WM. Regulation of body composition and bioenergetics by estrogens. Endocrinol Metab Clin North Am 2015;44:663-676.

138. Nedergaard A, Henriksen K, Karsdal MA, Christiansen C. Menopause, estrogens and frailty. Gynecol Endocrinol 2013;29:418-423.

139. Lightfoot AP, Cooper RG. The role of myokines in muscle health and disease. Curr Opin Rheumatol 2016;28:661-666.

140. Tiidus PM, Lowe DA, Brown M. Estrogen replacement and skeletal muscle: mechanisms

and population health. J Appl Physiol (1985) 2013;115:569-578.

141. Everson GT, McKinley C, Kern F Jr. Mechanisms of gallstone formation in women. Effects of exogenous estrogen (Premarin) and dietary cholesterol on hepatic lipid metabolism. J Clin Invest 1991;87:237-246.

142. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. JAMA 2005;293:330-339.

143. Marjoribanks J, Farquhar C, Roberts H, Lethaby A, Lee J. Long-term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. Cochrane Database Syst Rev 2017;1:CD004143.

144. Brady CW. Liver disease in menopause. World J Gastroenterol 2015; 21:7613-7620.

145. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greybar E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. Diabetes Obes Metab 2006;8:538-554.

146. Xu Y, Lin J, Wang S, Xiong J, Zhu Q. Combined estrogen replacement therapy on metabolic control in postmenopausal women with diabetes mellitus. Kaohsiung J Med Soc 2014;30:350-361.

147. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. Cochrane Database Syst Rev 2000;CD001018.

148. Jensen LB, Vestergaard P, Hermann AP, et al. Hormone replacement therapy dissociates fat mass and bone mass, and tends to reduce weight gain in early postmenopausal women: a randomized controlled 5-year clinical trial of the Danish Osteoporosis Prevention Study. J Bone Miner Res 2003;18:333-342.

149. Guthrie JR, Dennerstein L, Dudley EC. Weight gain and the menopause: a 5-year prospective study. Climacteric 1999;2:205-211.

150. Chen Z, Bassford T, Green SB, et al. Postmenopausal hormone therapy and body composition-a substudy of the estrogen plus progestin trial of the Women's Health Initiative. Am J Clin Nutr 2005;82:651-656.

151. Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. Postmenopausal Estrogen-Progestin Investigations Study Investigators. J Clin Endocrinol Metab 1997;82:1549-1556.

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

153. Rubinow DR, Johnson SL, Schmidt PJ, Girdler S, Gaynes B. Efficacy of estradiol in perimenopausal depression: so much promise and so few answers. Depress Anxiety 2015;32:539-549.

154. Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, et al. Effects of estradiol withdrawal on mood in women with past perimenopausal depression: a randomized clinical trial. JAMA Psychiatry 2015;72:714-726.

155. Phillips SM, Sherwin BB. Effects of estrogen onmemory function in surgically menopausal women. Psychoneuroendocrinology 1992;17: 485-495.

156. Sherwin BB. Estrogen and/or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. Psycho-neuroendocrinology 1988;13:345-357.

157. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, et al; WHIMSY Study Group. Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. JAMA Intern Med 2013;1429-1436.

158. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause: a randomized trial of the timing hypothesis. Neurology 2016;87:699-708.

159. Marder K, Sano M. Estrogen to treat Alzheimer's disease: too little, too late? So what's a woman to do? Neurology 2000;54: 2035-2037.

160. Resnick SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: a critical time. JAMA 2002;288:2170-2172.

161. Brinton LA, Richesson D, Leitzmann MF, et al. Menopausal hormone therapy and breast

cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17:3150-3160.

162. 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.

163. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, et al; Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:1802-1810.

164. Shumaker S, Legault C, Rapp S, et al; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003;289: 2651-2662.

165. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. Ann Neurol 2011;69:163-169.

166. Shao H, Breitner JC, Whitmer RA, et al; Cache County Investigators. Hormone therapy and Alzheimer disease dementia: new findings from the Cache County Study. Neurology 2012;79:1846-1852.

167. Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA; MIRAGE Study Group. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005;76:103-105.

168. Imtiaz B, Tuppurainen M, Rikkonen T, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: a prospective cohort study. Neurology 2017;88:1062-1068.

169. Shumaker S, Legault C, Kuller L, et al; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. JAMA 2004;291: 2947-2958.

170. Resnick SM, Espeland MA, Jaramillo SA, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. Neurology 2009;72:135-142.

171. Coker LH, Espeland MA, Hogan PE, et al; WHIMS-MRI Study Group. Change in brain and lesion volumes after CEE therapies: the WHIMSMRI studies. Neurology 2014;82: 427-434.