Menopausia
Posición del American College of Physicians 2021*

MELISSA A. MCNEIL, MD, MPH**, SARAH B. MERRIAM, MD, MS VA***

El manejo de los síntomas y las condiciones asociadas con la menopausia es un reto. La variedad de síntomas y su naturaleza fluctuante, efecto de la menopausia en diversas condiciones, y la incertidumbre sobre la seguridad y la eficacia de los tratamientos disponibles contribuyen a la confusión. También la demanda de tratamientos no hormonales en cuanto a formulaciones alternativas y rutas de administración de hormonas y medicamentos ha aumentado desde la publicación del Women's Health Initiative (WHI)[1,2]. La importancia de considerar preferencias y valores de la paciente además de sus síntomas y los riesgos para la salud complica aún más el cuidado de las mujeres menopáusicas.

¿Qué es la menopausia?

La menopausia es el cese del ciclo menstrual y el final de los años reproductivos de la mujer. Es un diagnóstico clínico que se define retrospectivamente, 12 meses después el período menstrual final.

El agotamiento progresivo de oocitos, a través de la atresia o la ovulación, conduce al proceso normal de la menopausia. Menstruaciones irregulares marcan la transición menopáusica, que normalmente comienza 4 años antes del último período menstrual[3]. El período menstrual final ocurre a una edad media de 51,4 años[4]. Varios factores genéticos y ambientales, como edad materna en la menopausia, tabaquismo actual, paridad, y uso de anticonceptivos orales, se han asociado con el inicio de la menopausia[4]. La cirugía, la quimioterapia o la radiación pueden inducir menopausia prematura (antes de los 40 años) o menopausia precoz (inicio antes de los 45 años años).

¿Qué síntomas caracterizan la menopausia?

El momento, la prevalencia, la gravedad, el rango y la duración de los síntomas varían notablemente entre individuos y cultivos[5,6]. Los cambios en el ciclo menstrual son comunes y variados. En el período reproductivo tardío, los cambios hormonales se caracterizan por una disminución en la inhibina sérica y los niveles de hormona antimulleriana y un ligero aumento de la hormona estimulante de los folículos (FSH).

Los niveles de estradiol permanecen sin cambios, pero los niveles de progesterona en fase lútea disminuyen con potencial de fertilidad. Sin embargo los ciclos inicialmente permanecen ovulatorios, pero la fase folicular comienza a acortarse. Así, el primer cambio visto en los ciclos menstruales es una disminución en el intervalo entre ellos. A esto le sigue un alargamiento en el intervalo entre ciclos, que pueden aumentar a 40 o 50 días. Durante este tiempo, los niveles de FSH son altos pero variables y pueden ser normales un mes y anormales el

* Este artículo fue publicado en Annals.org el 13 de julio de 2021. Esta revisión se centra en el diagnóstico y el tratamiento de la menopausia, destacando opciones de tratamiento hormonal y no hormonal. En particular, el artículo se centra en datos sobre los riesgos y beneficios de la terapia hormonal para ayudar a los médicos a orientar mejor a sus pacientes sobre la toma de decisiones con respecto a la comprensión y el tratamiento de los síntomas de la menopausia.

** University of Pittsburgh. Medical School, Pittsburgh, Pennsylvania
*** Pittsburgh Healthcare System, Pittsburgh, Pennsylvania doi:10.7326/AITC202107200

siguiente. Debido a esta variabilidad durante la transición menopaúsica, las mediciones de FSH no son recomendadas de forma rutinaria para el diagnóstico[7].

Las mujeres posteriormente desarrollan ciclos anovulatorios intercalados con ciclos ovulatorios. Los ciclos anovulatorios se caracterizan por sangrado irregular intermitente y que a veces puede ser pesado debido a la prolongada acción de estrógenos sin oposición. Los síntomas vasomotores (por ejemplo, sofocos) son los más comunes durante la menopausia, informados por el 80% de las mujeres menopáusicas. Un sofoco o rubor es la sensación repentina de calor intenso que suele empezar en la cara o el pecho y se extiende por todo el cuerpo, a menudo con sudoración coincidente y palpitaciones. Los sofocos pueden durar de 2 a 30 minutos. En la noche los sudores son sofocos que ocurren y pueden interrumpir el sueño.

Los síntomas vasomotores típicamente tienen su pico alrededor del período menstrual final y luego disminuyen en prevalencia y severidad. Aunque ellos generalmente se resuelven sin tratamiento, persisten durante una media de 7,4 años, y aproximadamente el 10% de las mujeres tienen molestias persistentes de síntomas vasomotores 7 a 10 años después del último período menstrual[8]. Los síntomas vasomotores se han relacionado con un aumento de riesgo cardiovascular y pérdida ósea[9,10].

El síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) resulta en atrofia vaginal y sequedad y puede llevar a malestar, picazón y coito doloroso (dispareunia). Estudios sugieren que la sequedad vaginal afecta desde un tercio hasta casi la mitad de las mujeres menopáusicas, con síntomas que aumentan durante la posmenopausia tardía[11].

Las alteraciones del sueño son comunes durante la transición menopáusica[12] y pueden estar relacionadas con sudores y severidad de síntomas vasomotores en la noche[13]. Otros síntomas reportados incluyen trastornos del estado de ánimo (síntomas depresivos, ansiedad, irritabilidad), alteraciones cognitivas (olvido, dificultad para pensar), síntomas somáticos (dolor de espalda, rigidez o dolor en las articulaciones, cansancio, mialgia), incontinencia urinaria, vértigo, dolor de cabeza, palpitaciones y disfunción sexual que no está relacionada a la dispareunia[11]. Sin embargo, estos síntomas se consideran atípicos porque no han sido concluyentes en relación con los cambios hormonales de la menopausia.

¿Cuáles son las etapas de la transición menopáusica?

La transición menopáusica se manifiesta como una serie de síntomas complejos que siguen un patrón poco predecible sobre un curso de tiempo variable. El Taller de Envejecimiento Reproductivo —Shaw 10— describe las etapas la menopausia como una serie de distintas fases (tabla 1)[14]. La posmenopausia temprana es el intervalo dentro de los 4 años del período menstrual final , y la posmenopausia tardía es cinco o más años después del período menstrual final . La perimenopausia precoz resulta de ciclos anovulatorios menstruales y se caracteriza por la irregularidad en la duración del ciclo. La perimenopausia tardía está marcada por irregularidad menstrual progresiva y aparición de síntomas vasomotores y termina un año después del período menstrual final. Aunque los patrones de sangrado pueden cambiar durante la perimenopausia, las mujeres permanecen en riesgo de embarazo.

Predecir el período menstrual final es un reto. Investigadores del SWAN (Study of Women's Health Across the Nation) —un estudio multisitio, longitudinal, epidemiológico diseñado para examinar la salud y la experiencia de vida de una cohorte multiétnica de mujeres de mediana edad de EE. UU.— han desarrollado un algoritmo que utiliza un nivel sérico actual y uno anterior de estradiol y FSH para estimar si una mujer está dentro de 1 a 2 años de su período menstrual final [15]. Los datos sugieren que las mujeres que han tenido al menos 2 meses de amenorrea pueden esperar su último período menstrual dentro de los próximos 5 años[16].

¿Qué otras condiciones deberían considerar los médicos en las pacientes con síntomas vasomotores, irregularidad menstrual o sangrado vaginal anormal?

Aunque los síntomas vasomotores son muy sugerentes, no son específicos para la menopausia. Fogajes y sudores nocturnos también pueden ocurrir con estrés emocional, ataques de pánico, alcohol, ciertos medicamentos (como tamoxifeno; raloxifeno; danazol; agonistas de la liberación de gonadotropinas, como leuprolida, nafarelina y goserelina, e inhibidores de la aromatasa), enfermedad tiroidea, infecciones, síndrome carcinoide, feocromocitoma, mastocitosis sistémica, leucemia y otras enfermedades malignas[17].

Sin embargo, los síntomas vasomotores sin otros síntomas preocupantes en una mujer sana de edad menopáusica en el contexto de irregularidad menstrual progresiva o amenorrea no suelen requerir una evaluación adicional. Otras condiciones que pueden causar irregularidad menstrual o sangrado vaginal incluyen enfermedad de la tiroides; embarazo; patología vaginal, cervical o endometrial; uso de anticonceptivos hormonales; hiperprolactinemia; tumores virilizantes, y elevados niveles de andrógenos en suero.

Los niveles de hormona estimulante de la tiroides anormal tienen alta prevalencia entre mujeres de mediana edad (9,6% en un estudio[18]) y están asociados con irregularidad menstrual. Sin embargo, las mediciones de hormona estimulante de la tiroides no están indicadas en mujeres con síntomas menopaúsicos típicos sin evidencia de enfermedad de la tiroides.

El SGM se diagnostica clínicamente mediante un examen pélvico con un espéculo. En efecto, los hallazgos incluyen pérdida de rugosidad de la vagina, con tejido vaginal fino, brillante o friable.

Síntomas comunes en mujeres durante la transición menopáusica

Síntomas definitivamente asociados con los cambios hormonales de la menopausia:

- Sofocos
- Sudores nocturnos
- Sequedad vaginal

Síntomas que no están definitivamente relacionados con los cambios hormonales:

- Depresión, ansiedad e irritabilidad
- Trastornos cognitivos
- Dolor de espalda, articulaciones rígidas o dolorosas, mialgia
- Fatiga
- Incontinencia urinaria
- Vértigo
- Dolor de cabeza
- Palpitaciones
- Disfunción sexual

¿Cuándo deberían los médicos considerar estudios de laboratorio para confirmar la menopausia?

La menopausia es un diagnóstico clínico que generalmente se hace obteniendo un historial de cambios menstruales y síntomas típicos. Los estudios de laboratorio rara vez son necesarios dada su variabilidad[7]. Sin embargo, en mujeres con problemas menstruales subyacentes (como síndrome ovario poliquístico), histerectomía o historia de ablación endometrial, la medición de los niveles de FSH puede ayudar a confirmar la menopausia y diferenciarla de otras condiciones[14]. Un nivel elevado de FSH (mayor de 30 mUI/ml) es una evidencia objetiva de la menopausia. Los niveles de FSH aumentan gradualmente a lo largo de la transición menopáusica, pero pueden variar mucho durante la perimenopausia. En mujeres prescritas con hormonas exógenas (por ejemplo, anticonceptivos hormonales), los niveles de FSH no son fiables y deberían medirse de 2 a 4 semanas después de suspender los anticonceptivos orales (y reemplazarlos con una forma de anticoncepción alternativa). Aunque los niveles de hormona antimulleriana disminuyen a través de toda la vida reproductiva, no existen datos suficientes para respaldar su uso[19]. Los médicos pueden considerar la realización de pruebas de laboratorio adicionales para excluir causas de disfunción menstrual no relacionadas con la

menopausia en pacientes que carecen de síntomas típicos.

La MENOPAUSIA es un diagnóstico clínico que se define retrospectivamente, 12 meses después del último período menstrual. La transición menopáusica se manifiesta como una serie de complejos de síntomas que siguen un patrón predecible a lo largo de un curso de tiempo variable. Sofocos, sudores nocturnos y sequedad vaginal se asocian constantemente con los cambios hormonales de la menopausia. Los estudios de laboratorio rara vez son necesarios para el diagnóstico, pero la medición de los niveles de FSH (niveles sostenidos mayores de 30 mUI/ml) puede confirmar la menopausia y ayudar a diferenciarla de otras condiciones.

¿Cuál es el enfoque inicial para el tratamiento?

El enfoque de tratamiento inicial para una mujer con síntomas de la menopausia es determinar si ella tiene síntomas vasomotores, síntomas de resequedad vaginal, o ambos. La terapia hormonal (TH) es el tratamiento más eficaz para síntomas vasomotores moderados a severos y debe ser considerada como tratamiento de primera línea en la menopausia temprana, asumiendo que no existen contraindicaciones.

Recomendamos un enfoque algorítmico (figura) para determinar si una paciente con síntomas vasomotores es candidata para TH. Si una mujer no está interesada o no es una candidata, varios tratamientos sin TH pueden ser considerados. Para mujeres con SGM solo, tratamientos sin TH (lubricantes y humectantes) se consideran tratamiento de primera línea; los estrógenos vaginales deben reservarse para las pacientes que no responden a tratamientos no TH.

¿Qué modificaciones de estilo de vida deberían recomendar los médicos para mujeres con síntomas vasomotores?

Las modificaciones en el estilo de vida pueden ser un primer paso apropiado a considerar antes del inicio de o en conjunto con terapias farmacológicas para síntomas vasomotores leves. Los médicos deben explicar a las mujeres que los sofocos son parte del proceso normal de ausencia o disminución de estrógenos. Fumar es asociado constantemente con empeoramiento de los síntomas vasomotores[20,21], y las mujeres pueden disminuir el número y la gravedad de los síntomas al dejar de fumar o disminuir el tabaquismo.

Aunque el alcohol no se ha asociado con síntomas vasomotores, limitar su consumo es prudente, ya que es un vasodilatador. Algunos estudios han demostrado asociación entre obesidad y síntomas vasomotores[6,21-23], pero otros no[24,25]. Aunque algunos datos sugieren que la pérdida de peso en sobrepeso o en mujeres obesas puede mejorar los síntomas vasomotores, la evidencia disponible no ha mostrado una reducción consistente de los síntomas vasomotores con el ejercicio[26,27]. Sin embargo, ejercitarse afecta favorablemente al estado de ánimo, la percepción de estrés y la imagen corporal[28]. Pero si los síntomas no se reducen con cambios de estilo de vida, los médicos deben considerar la terapia farmacológica. Una revisión sistemática de 2.014 de ensayos controlados aleatorios (ECA) comparó intervenciones con ejercicios versus otros tratamientos o ningún tratamiento en el manejo de los síntomas vasomotores menopáusicos[29]. Solo un pequeño ensayo que comparó ejercicio con TH sugirió una tendencia que favorece el ejercicio. En tres ensayos que compararon el ejercicio con no tratamiento activo, todos los estudios favorecieron el ejercicio, pero los efectos estimados no fueron significativos. Los autores concluyeron que la evidencia fue insuficiente para sugerir que el ejercicio fue efectivo en reducir los síntomas vasomotores. Se hizo un análisis agrupado de 8 estudios de cohortes, siguiendo de forma prospectiva a 11.986 mujeres, para investigar asociaciones del índice de masa corporal (IMC) y el fumar con el riesgo de síntomas vasomotores[30]. En efecto, un IMC más alto y el tabaquismo más intenso se asociaron con más síntomas vasomotores frecuentes y graves, con una dosis dependiente e interacción entre el tabaquismo y la obesidad (es decir, el efecto adverso de la obesidad fue peor al fumar más paquetes

al año). El riesgo de síntomas vasomotores en quienes dejaron de fumar antes de los 40 años era similar al de las que nunca habían fumado. Aunque un IMC más alto se asoció con mayor riesgo de síntomas vasomotores en mujeres premenopáusicas, se asoció con síntomas reducidos después de la menopausia. Los autores concluyeron que mantener un peso corporal normal antes de la transición menopáusica y dejar de fumar antes de los 40 años podría mitigar el exceso de riesgo de síntomas vasomotores más adelante, en la edad mediana.

¿Cuándo deberían considerar los médicos la TH para tratar los síntomas de la menopausia?

Porque el mayor beneficio de la TH es para síntomas vasomotores, la decisión del tratamiento descansa principalmente sobre la severidad de los fogajes y los sudores nocturnos y la preferencia personal. Aproximadamente 15 a 20% de las mujeres tienen síntomas vasomotores moderados a severos que justifican la terapia farmacológica. El estrógeno reduce la gravedad y la frecuencia de los síntomas vasomotoras en más del 70%, generalmente dentro de un mes[11]. Al tomar decisiones sobre el tratamiento, las mujeres deben equilibrar los beneficios contra los riesgos. Hay algunos riesgos a largo plazo de la TH. El grado de riesgo depende de la dosis, la duración, la vía de administración, el momento de la iniciación, y si se necesita progestágeno. Cuando se asesore a la paciente para TH, los médicos deben presentar riesgos absolutos, haciendo la distinción entre TH combinada y estrógeno solo.

¿Cuáles son los efectos adversos de la TH a corto plazo?

Los efectos adversos agudos asociados con terapia de estrógenos más comúnmente reportados son de sensibilidad mamaria y sangrado uterino[31]. Otros efectos adversos incluyen sangrado atípico e hipertrofia endometrial (pero no con uso adecuado de progestágenos), náuseas y vómitos, dolor de cabeza, cambio de peso, mareos, tromboembolismo venoso (TEV) y eventos cardiovasculares, erupción y prurito, colecistitis y efectos hepáticos[32]. Tabla 1.

Tabla 1. Preparaciones hormonales seleccionadas para el tratamiento de síntomas vasomotores.

Preparación	Norme genérico	Dosis diaria
Terapia hormonal combinada (para mujeres con útero)		
Oral continuo	CE y MPA	0,625 mg de CE más 2,5 o 5,0 mg de MPA; 0,45 mg de CE más 2,5 mg de MPA; o 0,3 o 0,45 mg de CE más 1,5 mg de MPA
Oral continuo	Estradiol y norgestimato	1 mg de estradil (días 1-3) 1 mg de estradiol y 0,09 mg de norgestimato (días 4-6)
Secuencial oral	CE y MPA	0,625 mg de CE más 5,0 mg de MPA
Transdérmico continuo	Acetato de 17β-estradiol-noretindrona	1,0 mg de estradiol más 0,5 mg de noretindrona 0,05 mg de estradiol más 0,14 o 0,25 mg de noretindrona (vía de aplicación semanal)
Transdérmico continuo	17b-estradiol-levonorgestrel	0,045 mg de estradiol más 0,015 mg de levonorgestrel (parche aplicado semanalmente)
Estrógenos sin oposición (para mujeres sin útero)		
Oral	CE	0,3 mg, 0,45 mg, 0,625 mg, 0,9 mg, 1,25 mg
Oral	17β-estradiol	0,5 mg, 1,0 mg, 2,0 mg
Transdérmico	17β-estradiol	0.025 mg, 0.05 mg, 0.075 mg, 0.1 mg (el parche se aplica dos veces por semana)
Transdérmico	Parche de estradiol	0.025 mg, 0.0375 mg, 0.05 mg, 0.075 mg, 0.1 mg (parche aplicado semanalmente)

¿Cuáles son los riesgos y beneficios a largo plazo de la TH?

Además de las consideraciones a corto plazo, los riesgos y los beneficios a más largo plazo (tabla 3) influyen en las decisiones sobre el tratamiento con TH. Para determinar el balance de riesgos y beneficios de la posmenopausia de la TH en mujeres sanas, el WHI (Womens Health Initiative) asignó al azar a 16.608 mujeres posmenopáusicas de 50 a 79 años con un útero intacto al inicio del estudio a estrógenos equinos conjugados (CEE), 0,625 mg/d, más acetato de medroxiprogesterona, 2,5 mg/d, en un comprimido oral o a placebo. El ensayo fue terminado temprano, después de una media de 5,2 años de seguimiento, porque los resultados intermedios indicaron que los riesgos de la TH superaron sus beneficios. El exceso absoluto de riesgos por 10.000 personas-año atribuible al estrógeno más progestina fueron 6 eventos cardiacos coronarios más (CHD), 9 accidentes cerebrovasculares más, 9 embolias pulmonares más, 9 casos más de cáncer invasivo de mama; en cuanto a reducciones de riesgo absoluto por 10.000 personas-año hubo 6 casos de cáncer colorrectal menos y 6 fracturas de cadera menos[1,33]. El WHI también asignó al azar 10.739 mujeres sin un útero intacto al estrógeno solo (n = 5.310) o placebo (n = 5.429). El exceso absoluto de riesgos por 10.000 personas-año atribuible a la terapia de estrógeno solo fueron 11 accidentes cerebrovasculares más y 4 embolias pulmonares más, sin aumento de eventos de cardiopatía coronaria o cáncer de mama. Reanálisis posteriores de estos datos han apoyado la «hipótesis de sincronización» (es decir, la TH es más segura y la relación beneficio-riesgo es más favorable en menopáusicas más jóvenes vs. mujeres mayores[34]).

Mortalidad

Datos a largo plazo del WHI no encontraron ninguna diferencia entre todas las causas de mortalidad, cáncer de mama o mortalidad por cardiopatía coronaria entre usuarias de TH y no usuarias. Dos análisis recientes de 18 y 20 años de seguimiento de datos del WHI, respectivamente[35,36], no encontraron diferencias en la mortalidad por todas las causas para terapia de estrógeno más progestina versus placebo o terapia con estrógenos solos versus placebo, proporcionando tranquilidad en cuanto a que en el uso a corto plazo de TH el régimen no aumenta el riesgo de mortalidad general más adelante en la vida.

Riesgo cardiovascular

El efecto de la TH sobre la cardiopatía coronaria varía dependiendo de cuando se inicie la TH con respecto a la edad o años desde el inicio de la menopausia. Datos de metaanálisis sugieren un riesgo reducido de cardiopatía coronaria en mujeres que inician TH en los 10 años de inicio de la menopausia[33,35]. Sin embargo, no hay ninguna recomendación para TH como prevención primaria o secundaria de la cardiopatía coronaria debida a otros riesgos. El inicio de TH más de 10 años desde la menopausia tiene mayor riesgo potencial de cardiopatía coronaria pero no de mortalidad[37]. Un análisis del 2017 de 18 años de seguimiento de datos de la WHI evaluó los resultados de mortalidad en 27.347 mujeres[35] y no encontraron diferencia en mortalidad debida a la enfermedad cardiovascular (ECV) debido a TH con tasas de muerte por ECV cohorte agrupada del 8,9% en el grupo TH versus 9,0% en el grupo placebo (cociente de riesgo, 1,00 [IC del 95%, 0,92 a 1,08]).

Riesgo de accidente cerebrovascular y TEV

Datos del programa WHI mostraron mayor riesgo de accidente cerebrovascular y TEV en mujeres tratadas con ambos TH sistémicos con estrógeno solo y TH combinado. El riesgo absoluto más alto fue en mujeres de más de 10 años desde el inicio de la menopausia. No hay evidencia de aumento de riesgo de estas afecciones con terapia de dosis bajas de estrógenos vaginales. Los estudios observacionales han encontrado que las formulaciones de estrógeno transdérmico conllevan un menor riesgo de accidente cerebrovascular y TEV que las formulaciones orales[38], pero ensayos aleatorios a gran escala de TH transdérmica en relación con los eventos clínicos de ECV no están disponibles.

Riesgo de cáncer de mama

La evaluación del riesgo de cáncer de mama debe incluirse como parte de la rutina de asesoramiento sobre la menopausia. Los predictores más fuertes de cáncer de mama son la mayor edad, antecedentes familiares de cáncer de mama, edad más joven en menarca, edad avanzada en la menopausia, y haber tenido una biopsia de mama. Es importante observar que mujeres sin útero recibiendo el estrógeno solo no tienen un riesgo aumentado significativo de cáncer de mama. Sin embargo, el uso de la TH combinada aumenta el riesgo de cáncer de mama invasivo diagnosticado a un nivel más avanzado.

Un análisis de 2020 de 20 años de seguimiento de los datos del WHI[36] descubrió que las mujeres asignados al azar a la TH combinada tenían una incidencia estadística significativamente más alta de cáncer de mama que las asignadas al azar al placebo; hubo 584 casos entre 8.506 mujeres en el grupo TH combinada (tasa anualizada,0,45%) frente a 447 casos en 8102 usuarios de placebo (tasa anualizada, 0,36%) (índice de riesgo, 1,28 [IC, 1,13 a 1,45]). Sin embargo, no hubo aumento significativo de fallecidas por cáncer de mama. Comparadas estadísticamente con mujeres asignadas al azar a placebo, las asignadas aleatoriamente al estrógeno solo tuvieron una incidencia significativamente menor de cáncer de mama, con 238 casos entre 5.310 mujeres (tasa anualizada, 0,30%) en comparación con 396 casos entre 5.429 usuarias de placebo (tasa anualizada, 0,37%) (relación de riesgo, 0,78 [IC, 0,65 a 0,93]).

Un metaanálisis reciente también mostró que el riesgo de cáncer de mama depende del tipo y la duración de la TH[39]. El aumento del riesgo fue significativo en mujeres con útero recibiendo TH combinada (estrógeno más progestágeno) (razón de riesgo, 1,60 [CI, 1,52 a 1,69]). El riesgo aumentaba con la duración del uso y fue mayor para tumores de receptor de estrógeno positivos. Cinco años de TH comenzado a la edad de 50 años aumentan el riesgo absoluto de cáncer de mama en 1 de cada 50 para el estrógeno combinado con progestágeno diario, 1 de cada 70 para el estrógeno combinado con progestágeno cíclico, y 1 en 200 por estrógeno solo.

Cognición

Aunque las mujeres a menudo informan dificultades de concentración u olvido durante la menopausia, los datos sobre el efecto de la TH en la cognición son mixtos[40]. En el WHI, la TH fue asociada con un mayor riesgo de demencia en mujeres asignadas al azar a la edad de 65 años o más. Sin embargo, el inicio temprano de la TH en mujeres posmenopáusicas jóvenes con valores cognitivos basales normales no pareció afectar la cognición[40].

Densidad ósea y osteoporosis

La TH previene la pérdida ósea y reduce las fracturas osteoporóticas en mujeres posmenopáusicas[41-44]. En el WHI, tanto la TH combinada como sola con CEE se asoció con riesgo reducido de fractura de cadera. Sin embargo, el efecto protector fue de corta duración después de la discontinuación del tratamiento.

¿Cuáles son las contraindicaciones al uso de TH?

Las contraindicaciones absolutas para TH incluyen embarazo, sangrado vaginal inexplicable, enfermedad hepática activa, ECV aguda o inmovilización, antecedentes de cáncer mama o endometrio, antecedentes de ECV, antecedentes de TEV relacionado con TH, trombosis vascular reciente e hipertrigliceridemia.

Las contraindicaciones relativas de la terapia hormonalincluyen un mayor riesgo de cáncer de mama o ECV, enfermedad de la vesícula biliar activa y migraña con aura.

Contraindicaciones de la terapia hormonal

Contraindicaciones absolutas:

- El embarazo.
- Sangrado vaginal inexplicable.
- Enfermedad hepática activa.

- Enfermedad cardiovascular aguda.
- Inmovilización.
- Historial de mama o endometrio cáncer.
- Historia de enfermedad de arteria coronaria o accidente cerebrovascular.
- Historia de tromboembolia, enfermedad
- Hipertrigliceridemia (estrógeno oral).

Contraindicaciones relativas:

- Mayor riesgo de cáncer de mama.
- Mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. Enfermedad.
- Enfermedad activa de la vesícula biliar
- Hipertrigliceridemia (estrógeno transdérmico).
- Migraña con aura.

¿Qué opciones de TH sistémicas son apropiadas para el tratamiento de síntomas vasomotores?

Una vez que se ha tomado la decisión para iniciar la TH, los médicos deben determinar primero si la TH combinada (estrógeno combinado con un progestina) o terapia de estrógeno sin oposición (estrógeno sin progestina) está justificada. Las mujeres con un útero intacto deben usar TH en combinación para evitar el mayor riesgo de cáncer de endometrio asociado con estrógeno sin oposición. A las mujeres sin útero se puede recetar de forma segura estrógeno solo[11,45].

La TH combinada o los estrógenos sin oposición son igualmente efectivos en reducir los sofocos. Varios productos de TH para la menopausia están disponibles (tabla 1). La mayoría de los estudios establecen la eficacia y la seguridad de la TH utilizando estradiol o CEE. Los productos de TH están disponibles para diferentes vías de administración (oral, transdérmica, vaginal). Se prefiere el estrógeno transdérmico para algunas mujeres porque es tan eficaz como el estrógeno oral en el tratamiento de los síntomas menopaúsicos; preserva la densidad ósea y está asociado con un menor riesgo de TEV y accidente cerebrovascular que el estrógeno oral[38]. Sin embargo, la elección debe depender de los síntomas de la paciente, el perfil riesgo-beneficio y la preferencia personal. Debido a que el estrógeno oral aumenta la globulina unida a la tiroides, mujeres tratadas con levotiroxina pueden requerir aumento de la dosificación. Del mismo modo, algunos anticonvulsivos, como carbamazepina y fenitoína, pueden aumentar el aclaramiento hepático de estrógeno, y mujeres tratadas con estos agentes pueden requerir una dosis de estrógeno más alta para controlar los síntomas[46]. Mujeres con baja libido que están siendo tratadas con TH pueden optar por la vía transdérmica sobre preparaciones orales debido a un menor efecto sobre el aumento de globulina transportadora de hormonas sexuales y la disminución de la testosterona libre[47].

Las mujeres con útero requieren una componente de progestágeno. Los progestágenos se pueden dosificar en un régimen cíclico (por ejemplo, 5 a 10 mg de medroxiprogesterona acetato al día o 200 mg de progesterona micronizada 12 días por mes), que está asociado con hemorragia por deprivación periódica, o un régimen continuo (por ejemplo, 2,5 mg de medroxiprogesterona acetato o 100 a 200 mg de progesterona micronizada diariamente), lo que eventualmente resultará en amenorrea. Si una mujer al principio de la posmenopausia tiene molestias por sangrado irregular de régimen de forma continua, un régimen cíclico debe ser considerado. Los dispositivos intrauterinos de levonorgestrel también se han utilizado fuera de etiqueta para protección del endometrio. La terapia de ciclo largo con el uso de una progestina durante 14 días cada 3 meses no ha estado bien probada para la protección del endometrio, pero se ha propuesto para reducir la exposición de las mamas a las progestinas.

Los datos sobre seguridad y eficacia de los regímenes de TH en dosis más bajas son limitados, pero la evidencia preliminar sugiere que son menos efectivos para reducir los fogajes[48]. Sin embargo, las diferencias en eficacia son pequeñas. La TH en dosis estándar (CEE oral a 0,625 mg/d) reduce la frecuencia de los sofocos[48] en aproximadamente el 94% (frente al 44% con placebo), mientras que las dosis más bajas (0,45 o 0,30 mg/d) reducen los síntomas en un 78%[44]. Los datos sobre diferencias en seguridad entre dosis más bajas de TH y dosifi-

cación más tradicional están limitados. La combinación de anticonceptivos orales de dosis baja es una opción para mujeres premenopáusicas saludables con sofocos que necesitan anticoncepción y no fuman. Para evitar sofocos durante el intervalo de placebo, dosis bajas de estrógeno suplementario pueden ser agregadas o el intervalo de placebo puede ser eliminado.

Compuestas a medida, las hormonas bioidénticas no son más efectivas que preparaciones comercialmente disponibles aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de EE. UU. (FDA) y no han sido rigurosamente probadas en ECAs. Por preocupaciones sobre impurezas del producto, inconsistencias en las dosis y falta de rigurosa calidad, se ha elevado el control de calidad. Es más, formulaciones bioidénticas aprobadas por la FDA de estradiol y progesterona están disponibles en una amplia gama de dosis[49].

¿Cuánto tiempo deben las pacientes usar TH?

En general, se debe prescribir TH por el menor tiempo necesario para lograr las metas del tratamiento y en la dosis mínima efectiva. Para mujeres tratadas con TH combinada, y dosis dependiente, el mayor riesgo del cáncer de mama se vuelve clínicamente significativo después de alrededor de 5 años de uso en una mujer de riesgo medio[39]. Como tal, es razonable probar un tratamiento no hormonal (véase la sección sobre drogas y terapias no hormonales) o participar en la toma de decisiones sobre riesgos y beneficios de continuar el tratamiento después de 5 años de uso combinado de TH[50]. En mujeres a las que se les prescribe estrógeno solo como TH sistémica, el riesgo del cáncer de mama es menor y puede ser razonable continuar con TH durante un período más extenso. Es aconsejable participar en la toma de decisiones compartida sobre riesgos y beneficios de la TH después de los 10 años de uso o a la edad de 60 años.

Dado el mayor riesgo de TEV (con estrógeno oral) y accidente cerebrovascular, el uso prolongado de TH para la prevención de enfermedades no se recomienda[50,51]. Con respecto al manejo de los síntomas y la discontinuación exitosa, no existe consenso sobre parar la TH abruptamente o disminuirla gradualmente . Si la decisión es para suspenderla, la dosis puede ser reducida cada 2 a 4 semanas, hasta que se alcance la dosis más baja. Los tratamientos hormonales pueden ser reemplazados con métodos no hormonales si los síntomas vasomotores persisten.

¿Qué es el seguimiento apropiado para mujeres posmenopáusicas tratadas con TH?

Para las mujeres a las que se les prescribió TH, el primer punto de seguimiento debe ocurrir dentro de las 4 a 6 semanas de inicio del tratamiento para evaluar la eficacia y los efectos adversos. Si los síntomas no se reducen satisfactoriamente, la dosis debe ser ajustada. La TH debe suspenderse en pacientes que no responden a la dosis completa. Las pacientes deben tener un seguimiento regular hasta reevaluar los síntomas menopaúsicos y se debe preguntar sobre sangrado vaginal inesperado y efectos adversos. La duración intensa o prolongada de sangrado vaginal o un cambio en el patrón de sangrado, incluido el sangrado persistente leve o el manchado durante más de 12 meses, deberían ser evaluados con un examen pélvico y examinados para cáncer de endometrio con ecografía transvaginal o biopsia endometrial. Los médicos deben evaluar los factores de riesgo para ECV, osteoporosis y cáncer de mama y promover, de acuerdo a la edad, tamizaje apropiado para la detección del cáncer. Deben monitorizarse los perfiles lipídicos después del inicio de la TH porque los estrógenos orales pueden reducir los niveles del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad, pero pueden aumentar el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y niveles de triglicéridos.

Para las mujeres a las que se les prescribió TH, el primer punto de seguimiento debe ocurrir dentro de las 4 a 6 semanas de iniciación del tratamiento para evaluar la eficacia y los efectos adversos. Si los síntomas no se reducen satisfactoriamente, la dosis debe ser revisada. La TH debe suspenderse en pacientes que no responden a la dosis completa. Las pacientes deben tener un seguimiento regular hasta

reevaluar los síntomas menopaúsicos y se debe preguntar sobre sangrado vaginal inesperado y efectos adversos. Pacientes con duración intensa o prolongada de sangrado vaginal o un cambio en el patrón de sangrado, incluido el persistente sangrado leve o manchado durante más de 12 meses, deberían ser evaluadas con un examen pélvico y examinando el endometrio para cáncer con ecografía transvaginal y biopsia endometrial. Los médicos deben evaluar los factores de riesgo para ECV, osteoporosis y cáncer de mama y promover la edad apropiada para la detección del cáncer.

Deben monitorizarse los perfiles lipídicos después del inicio de la TH porque los estrógenos orales pueden reducir los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, pero aumentan el colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y niveles de triglicéridos.

¿Qué terapias farmacológicas no TH son eficaces en el tratamiento de síntomas vasomotores?

Tratamientos farmacológicos sin TH son apropiados para mujeres que tienen contraindicaciones o no quieren TH. Medicamentos con receta, incluyendo clonidina y algunos antidepresivos y anticonvulsivos (por ejemplo, gabapentina), pueden mejorar los síntomas vasomotores en mujeres posmenopáusicas que no tienen contraindicaciones específicas.

ISRS y IRSN

Datos de alta calidad soportan el uso los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación serotonina-norepinefrina (IRSN) para el tratamiento de los síntomas vasomotores en la perimenopausia en supervivientes de cáncer de mama[52-54]. Entre el tratamiento sin TH, ISRS y IRSN se consideran tratamientos de primera línea y pueden reducir la carga de síntomas del 25 al 69%[53]. En ensayos cabeza a cabeza se ha comparado directamente la eficacia de los ISRS individuales y los SNRI. Paroxetina, escitalopram, citalopram, venlafaxina y desvenlafaxina se han investigado en estudios grandes, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo; los datos de eficacia son menos consistentes para sertralina y fluoxetina[53].

Gabapentinoides

Un metaanálisis de estudios de 2019 con 7 ECAs comparando gabapentina con placebo para síntomas vasomotores mostró una reducción en la frecuencia, la duración y la severidad de los fogajes. Dosis más bajas (900 a 2400 mg) se asociaron con menos efectos adversos[50]. Los médicos pueden recomendar preferentemente gabapentina en mujeres con síntomas vasomotores nocturnos graves dado que la somnolencia es un efecto secundario de este medicamento. Una revisión sistemática de 2020 y un metaanálisis exploraron la eficacia y la seguridad de la gabapentina en pacientes con síntomas vasomotores y encontraron reducciones significativas en frecuencia y gravedad de los sofocos (diferencias medias, 1,62 [IC, 1,98 a 1,26] a las 4 semanas y 2,77 [IC, 4,29 a 1,24] a las 12 semanas) [55]. Solo 2 ensayos incluidos evaluaron la eficacia de la pregabalina, y ambos informaron mejora en los síntomas.

Clonidina

Aunque se ha demostrado que este agonista ?2-adrenérgico es más eficaz que el placebo en el tratamiento de los sofocos, su eficacia es menor que la de lo discutido anteriormente. Esto, junto con su perfil de efectos adversos, limita su utilidad.

Para todos los medicamentos que no son TH, el tratamiento debería comenzar con una baja dosis y ser titulado hacia arriba según como sea tolerado, equilibrando el balance entre el alivio de los síntomas y los efectos adversos.

¿Qué se sabe sobre la efectividad de la medicina alternativa complementaria (MAC) para tratamiento de los síntomas vasomotores?

Aunque muchas mujeres recurren a la medicina alternativa complementaria (MAC) para

los síntomas de la menopausia, la evidencia de su la eficacia es limitada[56]. Los estudios tienden a ser pequeños, de corta duración, y realizados en muestras seleccionadas. Falta estandarización del producto; preguntas sobre seguridad e interacciones con otros medicamentos indican que la MAC debe usarse con precaución. Los tratamientos de MAC son botánicos, terapia cognitivo-conductual e hipnosis clínica y están respaldados por evidencia de nivel I como efectivos y conllevan poco riesgo[56]; en contraste, falta evidencia sobre suplementos de venta libre; técnicas de enfriamiento; ejercicio; calibración de oscilaciones neurales; acupuntura; intervenciones quiroprácticas; o técnicas de mente y cuerpo, como respiración acelerada, yoga y reducción del estrés basada en la atención plena.

Aunque algunas mujeres pueden encontrar beneficio en la MAC para los síntomas de la menopausia, el retraso en tratamiento farmacológico convencional para mujeres con síntomas severos no se recomienda.

La revisión Cochrane de 2012[57] examinó 16 ECAs de más de 2000 mujeres perimenopáusicas o posmenopáusicas tratadas con cohosh negro (dosis diaria media, 40 mg; duración media, 23 semanas) y no encontró ningún efecto significativo sobre frecuencia de los sofocos.

La declaración de posición 2015 de la sociedad de menopausia norteamericana sobre el manejo no hormonal de síntomas vasomotores asociados a la menopausia[56] cita nivel II o menor de evidencia de ser beneficiosas las terapias de venta libre (incluido crinum, dioscorea, dong quai, prímula de la tarde, linaza, lúpulo de ginseng, omega-3, corteza de pino, extracto de polen, puerperia, suplementos vitamínicos y maca), con orientación general de «no recomendar».

Isoflavonas y extractos de soja reciben orientación de «recomendar con precaución», con base en evidencia nivel II. Tabla 2.

¿Qué tratamientos no farmacológicos deberían recomendar los médicos para mujeres con síntomas urogenitales?

El SGM ocurre en aproximadamente la mitad de las mujeres posmenopáusicas y es asociado con sequedad vaginal, picazón e irritación; dolor al orinar, y dispareunia[58,59]. Las guías no

Tabla 2. Tratamientos no hormonales seleccionados para los síntomas vasomotores.

Tratamiento	Dosis diaria	Contraindicaciones	Perfil de efectos adversos
IRSN / ISRS			
SNRI	Venlafaxina, 37.5-75 mg Desvenlafaxina, 100-150 mg	Síndrome serotoninérgico o neuroléptico previo, uso de inhibidores de la MAO, trastorno convulsivo Precaución en hipertensión no controlada	Sequedad de boca, disminución del apetito, náuseas, estreñimiento.
SNRI	Paroxetina, 7.5-25 mg Escitalopram, 10-20 mg Citalopram, 10-20 mg	Síndrome serotoninérgico o neuroléptico previo, uso de inhibidores de la MAO, hiponatremia no controlada Precaución con los ISRS (especialmente paraxetina y fluoxetina) en mujeres a las que se les prescribe tamoxifeno	Dolor de cabeza, mareos, náuseas, diarrea, insomnio, somnolencia.
Gabapentinoides			
Gabapentina	900-2400 mg en dosis divididas (aumentar de 100 a 300 mg cada noche antes de acostarse)	Precaución en insuficiencia renal	Mareos, somnolencia, inestabilidad Puede ser útil para los sofocos nocturnos que interrumpen el sueño.
Pregabalina	150-300 mg	Menos estudiado	
Antihipertensivos			
Clonidina	Parche transdérmico de 0,1 mg o comprimido oral de 0,1 mg	-	Insomnio, sequedad de boca, dolor de cabeza, hipotensión.

recomiendan TH como tratamiento de primera línea, para ser utilizado antes de TH local o sistémica[60]. Los hidratantes vaginales usados de 2 a 3 veces por semana son tan efectivos como el estrógeno vaginal en estudios con seguimiento a corto plazo arriba[61]. Para las mujeres que informan dolor durante la actividad sexual, los lubricantes vaginales aplicados solo antes de la relación pueden ser útiles. Regular la actividad sexual también puede mejorar los síntomas, presumiblemente por el aumento en el flujo sanguíneo vaginal[58]. No obstante, la investigación documentó una marcada disminución en varias medidas de funcionamiento sexual después de la menopausia[62,63], aunque la función sexual en las mujeres es compleja y varía con factores que incluyen la naturaleza de la relación y la cultura y valores de la mujer[64].

¿Qué opciones de TH son apropiadas para el tratamiento del SGM?

Los estrógenos vaginales deben reservarse para pacientes que no responden a los tratamientos sin TH de primera línea. Estrógenos vaginales en dosis bajas pueden ser recetados como una crema, tableta o anillo.

Contrario a las tabletas vaginales y anillos, las cremas de estrógeno pueden tener cierto grado de absorción sistémica porque la cantidad aplicada puede ser variable. Las preparaciones de dosis bajas de estrógeno vaginal no aumentan el riesgo de cáncer de mama o endometrio si se dosifican según lo prescrito. Sin embargo, los datos de seguridad para estrógeno vaginal en dosis bajas en las supervivientes de cáncer de mama no son robustos; como tal, debe prescribirse en consulta con el oncólogo tratante de la paciente y evitarse en pacientes que usan inhibidores de aromatasa[65]. Se debe advertir a las pacientes que estos productos pueden tardar de varias semanas a un mes para alcanzar su efecto pleno.

Una nueva opción para el SGM es la dehidroepiandrosterona vaginal (DHEA o prasterona). El ospemifeno es un modulador selectivo del receptor de estrógeno oral que está aprobado por la FDA para el tratamiento de atrofia y dispareunia vaginal moderada a severa en mujeres posmenopáusicas. Es recomendado para atrofia vulvovaginal sintomática que no es aliviada con humectantes vaginales y lubricantes y en mujeres que prefieren no usar un producto vaginal.

Se debe asesorar a las pacientes acerca de que este tratamiento requiere dosificación a diario y conlleva el riesgo de efectos adversos, como sofocos y tromboembolismo.

¿Qué tratamiento no farmacológico deberían recomendar los médicos para mujeres con menopausia relacionada con trastorno psicológico?

Aunque el estrés psicológico, incluyendo depresión, ansiedad e irritabilidad, es relativamente común entre las mujeres en edad de la menopausia, no parece estar directamente relacionado con la menopausia[11]. Asesoramiento y psicoterapia son enfoques apropiados, no farmacológicos, con muchos ECA que documentan su eficacia[66]. Otras terapias no farmacológicas dirigidas a la mejora de los síntomas psicológicos incluyen ejercicio, relajación muscular progresiva, técnicas de respiración y relajación, educación para la reducción del estrés, y educación sobre los cambios en la menopausia. Con la excepción del ejercicio, estos tratamientos no han sido consistentemente eficaces en ensayos clínicos. Del mismo modo, la evidencia es limitada sobre la eficacia de las terapias con hierbas, acupuntura, y otras terapias alternativas en el tratamiento de la angustia psicológica en mujeres menopáusicas.

Resumen clínico

Tratamiento

La TH es el estándar de oro para el tratamiento de los síntomas vasomotores y tiene un perfil de riesgo-beneficio complejo que es más favorable para las mujeres más jóvenes que inician el tratamiento al principio de la menopausia. En general, se debe prescribir TH durante el menor

tiempo necesario para lograr los objetivos del tratamiento y con la dosis efectiva más baja. Para las mujeres que no son candidatas o rechazan la TH, los tratamientos no hormonales (como antidepresivos y gabapentina) son moderadamente eficaces en el tratamiento de los síntomas vasomotores. Se recomienda un enfoque algorítmico para determinar la administración de TH. Las intervenciones no farmacológicas (como humectantes y lubricantes vaginales) son apropiadas antes del inicio de la terapia con estrógenos vaginales en dosis bajas para los síntomas genitourinarios de la menopausia.

Referencias

1. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002;288:321-33. [PMID: 12117397]
2. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. JAMA. 2004;291:47-53. [PMID: 14709575]
3. McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. Maturitas. 1996;23: 137-45. [PMID: 8735352]
4. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. Am J Epidemiol. 2001;153:865-74. [PMID:11323317]
5. Avis NE, Stellato R, Crawford S, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. Soc Sci Med. 2001;52:345-56. [PMID: 11330770]
6. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to Symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40–55 years of age. Am J Epidemiol. 2000;152:463-73. [PMID: 10981461]
7. Freeman EW, Sammel MD, Gracia CR, et al. Follicular phase hormone levels and menstrual bleeding status in the approach to menopause. Fertil Steril. 2005;83:383-92. [PMID: 15705379]
8. 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;175:531-9. [PMID: 25686030] .
9. Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100:524-34. [PMID: 25522264]
10. Zhu D, Chung HF, Dobson AJ, et al. Vasomotor menopausal symptoms and risk of cardiovascular disease: a pooled analysis of six prospective studies. Am J Obstet Gynecol. 2020;223:898.e1-898. e16. [PMID: 32585222]
11. Nelson HD, Haney E, Humphrey L, et al. Management of menopause-related symptoms. Evidence Report/Technology Assessment no. 120. AHRQ Publication no. 05-E016-2. Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
12. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, Trajectory, and significance in women's lives. Am J Med. 2005;118 Suppl 12B:14-24. [PMID: 16414323]
13. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, et al. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. Am J Obstet Gynecol. 1993;168:772-80. [PMID: 8456878]
14. Soules MR, Sherman S, Parrott E, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). Climacteric. 2001;4:267-72. [PMID: 11770182]
15. Santoro N, Brockwell S, Johnston J, et al. Helping midlife women predict the onset of the final menses: SWAN, the Study of Women's Health Across the Nation. Menopause. 2007;14:415-24. [PMID: 17303963]
16. Taffe JR, Cain KC, Mitchell ES, et al. "Persistence" improves the 60-day amenorrea marker of entry to latestage menopausal transition for women aged 40 to 44 years. Menopause. 2010;17:191-3. [PMID: 19713872
17. Wilkin JK. Flushing reactions: consequences and mechanisms. Ann Intern Med. 1981;95: 468-76. [PMID: 6169300]
18. Sowers M, Luborsky J, Perdue C, et al; SWAN. Thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations and menopausal status in women at

the mid-life: SWAN. Clin Endocrinol (Oxf). 2003;58:340-7. [PMID: 12608940]

19. ACOG committee opinion no. 773 summary: the use of antimüllerian hormone in women not seeking fertility care. Obstet Gynecol. 2019;133:840-1. [PMID:30913192]

20. Gold EB, Block G, Crawford S, et al. Lifestyle and demographic factors in relation to Vasomotor symptoms: baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation. Am J Epidemiol. 2004;159:1189-99. [PMID: 15191936]

21. Gold EB, Colvin A, Avis N, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation. Am J Public Health. 2006;96:1226-35. [PMID: 16735636]

22. Thurston RC, Sowers MR, Chang Y, et al. Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation. Am J Epidemiol. 2008;167:78-85. [PMID: 17881385]

23. Thurston RC, Sowers MR, Sutton-Tyrrell K, et al. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. Menopause. 2008;15: 429-34. [PMID:18204407]

24. Schwingl PJ, Hulka BS, Harlow SD. Risk factors for menopausal hot flashes. Obstet Gynecol. 1994;84:29-34. [PMID: 8008318]

25. Avis NE, Stellato R, Crawford S, et al. Is there an association between menopause status and sexual functioning? Menopause. 2000;7:297-309. [PMID: 10993029]

26. Huang AJ, Subak LL, Wing R, et al; Program to Reduce Incontinence by Diet and Exercise Investigators. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flushes in women. Arch Intern Med. 2010;170:1161-7. [PMID: 20625026]

27. Thurston RC, Ewing LJ, Low CA, et al. Behavioral weight loss for the management of menopausal hot flashes: a pilot study. Menopause. 2015;22:59-65. [PMID: 24977456]

28. Col NF, Guthrie JR, Politi M, et al. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. Menopause. 2009;16:453-7. [PMID: 19188852]

29. Daley A, Stokes-Lampard H, Thomas A, et al. Exercise for vasomotor menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2014: CD006108. [PMID: 25431132]

30. Anderson DJ, Chung HF, Seib CA, et al. Obesity, smoking, and risk of vasomotor menopausal symptoms: a pooled analysis of eight cohort studies. Am J Obstet Gynecol. 2020;222:478. e1-478.e17. [PMID: 31705884]

31. Maclennan AH, Broadbent JL, Lester S, et al. Oral oestrogen and combined oestrogen/ progestogen therapy versus placebo for hot flushes. Cochrane Database Syst Rev. 2004:CD002978. [PMID: 15495039]

32. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. JAMA. 2004;291: 1610-20.

33. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. JAMA. 2007;297:1465-77. [PMID: 17405972]

34. Manson JE, Kaunitz AM. Menopause management —getting clinical care back on track. N Engl J Med. 2016;374:803-6. [PMID: 26962899]

35. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al; WHI Investigators. Menopausal hormone therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. JAMA. 017;318:927-38. [PMID: 28898378]

36. Chlebowski RT, Anderson GL, Aragaki AK, et al. Association of menopausal hormone therapy with breast cancer incidence and mortality during long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. JAMA. 2020;324:369-80.[PMID: 32721007]

37. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. Cochrane Database Syst Rev. 2015:CD002229. [PMID: 25754617

38. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case–control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ. 2019;364:k4810. [PMID: 30626577]

39. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of

menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet. 2019;394:1159-68. [PMID: 31474332]

40. Georgakis MK, Kalogirou EI, Diamantaras AA, et al. Age at menopause and duration of reproductive period in association with dementia and cognitive function: a systematic review and meta-analysis. Psychoneuroendocrinology. 2016;73:224-43. [PMID: 27543884]

41. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. JAMA. 2001;285:2891-7. [PMID: 11401611]

42. 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: 1729-38. [PMID: 14519707]

43. Kiel DP, Felson DT, Anderson JJ, et al. Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women. The Framingham Study. N Engl J Med. 1987;317:1169-74. [PMID: 3657888]

44. Cauley JA, Seeley DG, Ensrud K, et al. Estrogen replacement therapy and fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Ann Intern Med. 1995;122:9-16. [PMID: 7985914]

45. Wren BG, Champion SM, Willetts K, et al. Transdermal progesterone and its effect on vasomotor symptoms, blood lipid levels, bone metabolic markers, moods, and quality of life for postmenopausal women. Menopause. 2003;10:13-8. [PMID: 12544672]

46. Mattson RH, Cramer JA, Darney PD, et al. Use of oral contraceptives by women with epilepsy. JAMA. 1986;256:238-40. [PMID: 3723710]

47. Taylor HS, Tal A, Pal L, et al. Effects of oral vs transdermal estrogen therapy on sexual function in early postmenopause: ancillary study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). JAMA Intern Med. 2017;177: 1471-9. [PMID: 28846767]

48. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, et al. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril. 2001;75:1065-79. [PMID: 11384629]

49. Pinkerton JV, Faubion SS, Kaunitz AM, et al. The National Academies of Science, Engineering, and Medicine (NASEM) report on compounded bioidentical hormone therapy [Editorial]. Menopause. 2020;27:1199-201. [PMID: 33110032]

50. The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2017;24:728-53. [PMID: 28650869]

51. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, et al; US Preventive Services Task Force. Hormone therapy for the primary prevention of chronic conditions in postmenopausal women: US Preventive Services Task Force recommendation statement. JAMA. 2017;318:2224-33. [PMID: 29234814]

52. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010: CD004923. [PMID: 20824841]

53. Shams T, Firwana B, Habib F, et al. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. J Gen Intern Med. 2014;29:204-13. [PMID: 23888328]

54. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. J Clin Oncol. 2009;27:2831-7. [PMID:19332723]

55. Shan D, Zou L, Liu X, et al. Efficacy and safety of gabapentin and pregabalin in patients with vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 2020;222:564-579.e12. [PMID: 31870736]

56. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. Menopause. 2015;22:1155-72. [PMID: 26382310]

57. Leach MJ, Moore V. Black cohosh (Cimicifuga spp.) for menopausal symptoms. Cochrane Database Syst Rev. 2012:CD007244. [PMID: 2972105]

58. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. SOGC clinical practice guidelines. The

detection and management of vaginal atrophy. Number 145, May 2004. Int J Gynaecol Obstet. 2005;88:222-8. [PMID:15779109]

59. Levine KB, Williams RE, Hartmann KE. Vulvovaginal trophy is strongly associated with female sexual dysfunction among sexually active postmenopausal women. Menopause. 2008;15:661-6. [PMID: 18698279]

60. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of the North American Menopause Society. Menopause. 2020;27:976-92.[PMID: 32852449]

61. Mitchell CM, Reed SD, Diem S, et al. Efficacy of vaginal estradiol or vaginal moisturizer vs placebo for treating postmenopausal vulvovaginal symptoms: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2018;178:681-90.[PMID: 29554173]

62. Dennerstein L, Alexander JL, Kotz K. The menopause and sexual functioning: a review of the population- based studies. Annu Rev Sex Res. 2003;14:64-82. [PMID: 15287158]

63. Dennerstein L, Lehert P, Burger H, et al. Sexuality. Am J Med. 2005;118 Suppl 12B:59-63. [PMID: 16414328]

64. Avis NE, Zhao X, Johannes CB, et al. Correlates of sexual function mong multi-ethnic middle-aged women: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Menopause. 2005;12:385-98. [PMID: 16037753]

65. Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, et al. Managing menopausal symptoms and associated clinical issues in breast cancer survivors. J Clin Endocrinol Metab. 2017;102:3647-61. [PMID: 28934376]

66. Rowland N, Bower P, Mellor C, et al. Effectiveness and cost effectiveness of counselling in primary care. Cochrane Database Syst Rev. 2001:CD001025. [PMID: 1686973]

67. Shifren JL, Crandall CJ, Manson JE. Menopausal hormone therapy. JAMA. 2019;321:2458-9. [PMID: 31145419]

68. ACOG practice bulletin no. 141: management of menopausal symptoms. Obstet Gynecol. 2014;123:202-16. [PMID: 24463691]

69. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel , et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society Clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100: 3975-4011. [PMID: 26444994