

Terapia hormonal en los años posmenopáusicos: considerando beneficios y riesgos en la práctica clínica. I

ANDREA R. GENAZZANI¹, PATRIZIA MONTELEONE², ANDREA GIANNINI¹, Y TOMMASO SIMONCINI¹

Resumen

Antecedentes: Los síntomas de la menopausia pueden ser muy angustiantes y afectar considerablemente la vida personal y social de la mujer. Se está haciendo cada vez más evidente que dejar los síntomas molestos sin tratamiento en la mediana edad puede provocar una alteración de la calidad de vida y una reducción de la productividad del trabajo y, posiblemente, deterioro general de la salud. Sin embargo, la terapia hormonal (TH) para el alivio de los síntomas de la menopausia ha sido objeto de mucha controversia durante las dos últimas décadas. En efecto, a principios de siglo, se ensombreció el uso de la TH debido a la preocupación por las enfermedades cardiovasculares y los riesgos cerebrovasculares y el cáncer de mama, que surgen después de la publicación de un gran ensayo aleatorizado controlado con placebo.

No obstante, resultados de un subanálisis de los datos del ensayo y estudios de seguimiento extendidos, junto con otros ensayos clínicos y estudios observacionales más modernos, han proporcionado nueva evidencia sobre los efectos de la TH.

Objetivo y justificación: El objetivo del siguiente artículo es evaluar la literatura clínica más significativa sobre los efectos de las hormonas en mujeres posmenopáusicas, para informar los beneficios y riesgos de la TH para el alivio de los síntomas de la menopausia.

Métodos de búsqueda: Se realizó una búsqueda en Pubmed de ensayos clínicos, utilizando los siguientes términos: estrógenos, progestágenos, bazedoxifeno, tibolona, moduladores selectivos del receptor de estrógenos, complejo de estrógenos selectivos de tejidos, andrógenos y menopausia.

Resultados: La TH es un tratamiento eficaz para los molestos síntomas vasomotores de la menopausia, el síndrome genitourinario y la prevención de fracturas osteoporóticas. Las mujeres deben ser conscientes de que existe un pequeño aumento del riesgo de accidente cerebrovascular que tiende a persistir a lo largo de los años así como el riesgo de cáncer de mama con el uso prolongado de estrógeno-progestina. Sin embargo, las mujeres sanas que comienzan la TH poco después de la menopausia probablemente obtengan más beneficios que daños del tratamiento con TH que puede mejorar los síntomas molestos, al mismo tiempo que confiere beneficios de compensación como la reducción del riesgo cardiovascular, un aumento de la densidad mineral ósea y una reducción del riesgo de fractura ósea. Además, se ha observado que una disminución en el riesgo de cáncer colorrectal se puede obtener en mujeres tratadas con terapia de estrógeno-progestina, y una reducción general pero no significativa de la mortalidad en mujeres tratadas con estrógenos equinos conjugados solos o combinados con terapia de estrógeno-progestina donde, posiblemente, se deben preferir las vías transdérmicas

1 Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy

2 Azienda USL Toscana Nord Ovest, Pisa, Italy.

de administración de TH, ya que tienen el menor impacto sobre la coagulación. Con tratamiento combinado se debe favorecer la progesterona natural, ya que carece de las propiedades antiapoptóticas de otros progestágenos en las células mamarias.

Al comenzar la TH, se deben usar dosis bajas y aumentar gradualmente hasta lograr un control efectivo de los síntomas. Salvo desarrollar contraindicaciones, las pacientes pueden optar por continuar con la TH siempre que los beneficios superen los riesgos. Es obligatoria la reevaluación periódica del estado de salud de la mujer. Las mujeres con menopausia prematura que comienzan la TH antes de los 50 años parecen tener la ventaja más significativa en términos de longevidad.

Implicaciones más amplias: En mujeres con síntomas menopáusicos molestos, la TH debe considerarse uno de los pilares del tratamiento.

Los médicos clínicos deben adaptar la TH según el historial de la paciente, las características físicas y el estado de salud actual para que los beneficios superen los riesgos.

Palabras clave: menopausia, estrógenos, progestágenos, andrógenos, tibolona, complejo estrogénico selectivo de tejidos.

Abstract

Background: Menopausal symptoms can be very distressing and considerably affect a woman's personal and social life. It is becoming more and more evident that leaving bothersome symptoms untreated in midlife may lead to altered quality of life, reduced work productivity and, possibly, overall impaired health. Hormone therapy (HT) for the relief of menopausal symptoms has been the object of much controversy over the past two decades. At the beginning of the century, a shadow was cast on the use of HT owing to the concern for cardiovascular and cerebrovascular risks, and breast cancer, arising following publication of a large randomized placebo-controlled trial.

Findings of a subanalysis of the trial data and extended follow-up studies, along with other more modern clinical trials and observational studies, have provided new evidence on the effects of HT.

Objective and rationale: The goal of the following paper is to appraise the most significant clinical literature on the effects of hormones in postmenopausal women, and to report the benefits and risks of HT for the relief of menopausal symptoms.

Search methods: A Pubmed search of clinical trials was performed using the following terms: estrogens, progestogens, bazedoxifene, tibolone, selective estrogen receptor modulators, tissue-selective estrogen complex, andropause, and menopause.

Outcomes: HT is an effective treatment for bothersome menopausal vasomotor symptoms, genitourinary syndrome, and prevention of osteoporotic fractures. Women should be made aware that there is a small increased risk of stroke that tends to persist over the years as well as breast cancer risk with long-term estrogen-progestin use. However, healthy women who begin HT soon after menopause will probably earn more benefit than harm from the treatment. HT can improve bothersome symptoms, all the while conferring offset benefits such as cardiovascular risk reduction, an increase in bone mineral density and a reduction in bone fracture risk. Moreover, a decrease in colorectal cancer risk is obtainable in women treated with estrogen-progestin therapy, and an overall but nonsignificant reduction in mortality has been observed in women treated with conjugated equine estrogens alone or combined with estrogen-progestin therapy. Where possible, transdermal routes of HT administration should be preferred as they have the least impact on coagulation. With combined treatment, natural progesterone should be favored as it is devoid of the antiapoptotic

properties of other progestogens on breast cells. When beginning HT, low doses should be used and increased gradually until effective control of symptoms is achieved. Unless contraindications develop, patients may choose to continue HT as long as the benefits outweigh the risks. Regular reassessment of the woman's health status is mandatory. Women with premature menopause who begin HT before 50 years of age seem to have the most significant advantage in terms of longevity.

Wider implications: In women with bothersome menopausal symptoms, HT should be considered one of the mainstays of treatment. Clinical practitioners should tailor HT based on patient history, physical characteristics, and current health status so that benefits outweigh the risks.

Key words: menopause, estrogens, progestogens, androgens, tibolone, tissue-selective estrogen complex.

Introducción

La historia de la terapia hormonal (TH) para la menopausia comenzó en 1942, cuando la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) aprobó el uso de estrógenos equinos conjugados (EEC), una mezcla de más de diez compuestos estrogénicos aislados de la orina de yeguas preñadas, para el tratamiento de los síntomas resultantes de la deficiencia de estrógenos (Stefanick, 2005). Durante las siguientes tres décadas, la droga se convirtió en un tratamiento establecido para el alivio de los síntomas de la menopausia, apoyado por estudios independientes. En 1972, la FDA publicó un Aviso Federal de registro que indica que los productos de estrógenos, incluido el EEC, fueron eficaces en el tratamiento de los síntomas de la menopausia (Stefanick, 2005).

Sin embargo, en 1975 estudios críticos asociaron el uso de estrógenos con cáncer de endometrio (Ziel y Finkle, 1975), lo que hizo que la FDA emitiera un boletín de advertencia de este riesgo con el uso prolongado de estas hormonas.

Este problema se superó fácilmente combinando estrógenos con una molécula de progestina en mujeres con útero. Durante las décadas que siguieron, varios productos que contienen diferentes compuestos estrogénicos y diferentes progestinas, usando diferentes vías de administración, fueron desarrollados para tratar no solo las consecuencias a corto plazo sino también a largo plazo de la menopausia. La TH se propuso

como tratamiento para una amplia gama de las dolencias asociadas al envejecimiento.

Datos de estudios observacionales de la posmenopausia en 1995

El ensayo Postmenopausal Estrogens Progestins Interventions (PEPI) sugirió beneficios de la TH sobre marcadores de enfermedades cardiovasculares (The Writing Group for the PEPI Trial, 1995). El ensayo PEPI incluyó a mujeres sanas con útero, de 45 a 64 años, que tenían al menos 1, pero no más de 10, años de posmenopausia y probaron cuatro regímenes diferentes (EEC 0,625 mg diariamente; EEC 0,625 al día más acetato de medroxiprogesterona [AMP] 10 mg los días 1 a 12 por ciclo de 28 días; EEC 0,625 al día más AMP 2,5 mg al día, o 0,625 de EEC al día más progesterona micronizada [PM] 200 mg los días 1 a 12 por ciclo de 28 días) frente a placebo. En el PEPI, el estrógeno solo o combinado con una progestina mejoró el perfil lipídico y redujo los niveles de fibrinógeno (dos factores de riesgo importantes para enfermedad cardiovascular) en comparación con placebo (The Writing Group para el ensayo PEPI, 1995). La lección más importante aprendida del PEPI fue que los regímenes que utilizan progesterona natural fueron los mejor tolerados metabólicamente y causaron los cambios más beneficiosos en los lípidos y las lipoproteínas, ya que dieron como resultado un nivel de lipoproteína de alta densidad (HDL) –C comparable al de la CEE oral sola, pero que carecía del «efecto de atenuación» del AMP en este aumento (The Writing Group for

the PEPI Trial, 1995). La teoría de que la TH podría ser beneficiosa para la prevención de enfermedades cardíacas fue desafiada por el estudio Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) (4), en el que mujeres mayores no histerectomizadas y con enfermedad cardiovascular establecida fueron aleatorizadas a TH oral (0,625 mg de CEE más 2,5 mg de AMP al día) o placebo.

Durante un seguimiento medio de 4,1 años al tratamiento con EEC oral plus, el AMP no redujo la tasa general de eventos de enfermedad coronaria (ECV) en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria (Hulley et al., 1988) y un aumento en la tasa de eventos tromboembólicos. Aunque este fue un ensayo de prevención secundaria, la publicación del estudio HERS por Hulley et al. (1998) afectó fuertemente las recomendaciones clínicas sobre el uso de TH para la prevención de la cardiopatía coronaria.

Mientras tanto, en 1993, se lanzó un estudio nacional en EE. UU.: el Women's Health Initiative (WHI). Esta investigación inscribió a 161.808 mujeres, de 50 a 79 años, en un estudio nacional de salud a largo plazo que se concentra en estrategias para prevenir enfermedades del corazón, cáncer de mama y colorrectal, y osteoporosis en pacientes mujeres posmenopáusicas. Un componente del WHI, el WHI TH, consistió en dos ensayos controlados con placebo de EEC-AMP oral (0,625 mg de EEC más 2,5 mg de AMP al día) en mujeres no histerectomizadas (n=16.608) y EEC solo en mujeres histerectomizadas (n=10.739), en la prevención de enfermedades cardíacas y fracturas osteoporóticas, y riesgo asociado para cáncer de mama. La edad promedio de las mujeres en el WHI TH fue de 63 años, con una media de 12 años desde la menopausia (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002). En julio de 2002, el grupo de estrógeno más progestina del estudio fue detenido, 3 años antes de su conclusión programada, debido a un pequeño aumento de enfermedad cardíaca, accidente cerebrovascular y tromboembolismo venoso (TEV) en las mujeres que tomaron el TH (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002). Se encontró también un ligero aumento en el cáncer de mama,

aunque no estadísticamente significativo (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002). En este punto, muchos médicos aconsejaron a sus pacientes abandonar la TH, tal vez demasiado influenciados por titulares de miedo a la salud en los medios. En marzo de 2004, también se dio por terminado el ensayo de estrógenos solos prematuramente debido a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y porque extender el ensayo a su duración total no resultaría en un hallazgo estadísticamente significativo para un criterio de valoración primario o compuesto (The Women's Health Initiative Steering Committee, 2004).

Además, en ambos estudios, se demostró que la TH previene las fracturas osteoporóticas, con beneficios para muchas mujeres. Sin embargo, la consecuencia de la extrema atención ofrecida por los medios de comunicación a los peligros declarados de TH afectó profundamente no solo a la opinión pública sino también a los patrones de prescripción médicos, y el uso de TH continuó disminuyendo de manera importante.

Entre 2004 y 2007, hubo un cambio crucial gracias a la publicación de análisis adicionales del ensayo WHI, lo que indica que se habían sobrestimado los riesgos para determinados aspectos. Estratificando la cohorte WHI por edad, encontraron que los datos apuntaban hacia una reducción del riesgo de enfermedad cardíaca, menor riesgo de muerte por cualquier causa, y no aumento aparente del riesgo de accidente cerebrovascular en mujeres que inician TH entre las edades de 50 y 59 años, o menos de 10 años después de la menopausia a diferencia de las mujeres que comienzan la TH después de los 60 años (Rossouw et al., 2007). Estos hallazgos llevaron a la base de la «hipótesis del tiempo», según el cual hay una ventana de oportunidad donde el inicio de la TH podría influir positivamente en el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres más jóvenes. Incluso estudios prolongados de seguimiento postintervención mostraron resultados favorables para el infarto de miocardio, todas las causas de mortalidad, y un índice global en mujeres en los países de Europa central y oriental, en el grupo 50-59 años (Harman, 2014). Además, y muy importante,

los autores de las publicaciones de WHI afirmaron que el uso de EEC solo no afectó la incidencia global de cáncer de mama invasivo y se asoció con tasas reducidas estadísticamente significativas en el cáncer de mama ductal (Manson et al., 2013). El WHI sigue siendo el más significativo y el único ensayo aleatorizado controlado con placebo hasta la fecha sobre los resultados de enfermedad y muerte después de TH, y los datos deben tenerse en cuenta.

Con el tiempo, se diseñaron dos estudios más esenciales para evaluar la seguridad de la TH en mujeres sanas posmenopáusicas tempranas: el Kronos Early Estrogen Preventin (KEEPS) (Miller et al., 2009) y el ensayo de intervención temprana versus tardía con estradiol (ELITE) (Hodis et al., 2016). En el KEEPS, un estudio de 4 años aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, ensayo prospectivo, no hubo efectos beneficiosos o dañinos de TH (CEE 0,45 mg/día oral o estradiol transdérmico 50 mg semanales, ambos en combinación con PM oral cíclico 200 mg durante 12 días por 28 días ciclo) sobre la progresión de la aterosclerosis evaluada por la íntima-media espesor de la carótida o calcificación arterial coronaria. El estudio ELITE fue explícitamente con la intención de probar la hipótesis del tiempo, comparando mujeres en posmenopausia temprana y mujeres mayores tratadas con TH (estradiol oral 1 mg por día, más gel vaginal de progesterona [45 mg] administrado secuencialmente una vez al día durante 10 días por ciclo de 28 días) versus placebo (Hodis et al., 2016). Durante 5 años, la progresión de la aterosclerosis fue más lenta para el grupo de mujeres con menos de 6 años después de la menopausia tratadas con estradiol (E2), en comparación con sus contrapartes que tomaban placebo, mientras que no hubo ningún beneficio para las mujeres que se encontraban 10 años después de la menopausia.

Dos estudios extensos también fueron vitales para cambiar el punto de vista sobre la TH. El ensayo danés de prevención de la osteoporosis (Schierbeck et al., 2012) fue un estudio longitudinal de etiqueta abierta y no controlado con placebo, con un período de seguimiento de 10 años. En este ensayo, las mujeres que recibían TH (E2 oral 2 mg/día o acetato de estró-

geno-noretisterona oral, en terapia trisecucional [2 mg de E2 durante 12 días, 2 mg de E2 más 1 mg de acetato de noretisterona durante 10 días, y 1 mg de E2 durante 6 días]) tuvieron una reducción significativa de riesgo de eventos cardiovasculares como insuficiencia cardíaca e infarto de miocardio.

Un gran estudio finlandés basado en el Registro Nacional de Defunciones encontró un índice de riesgo elevado (HR) para muerte cardíaca y accidente cerebrovascular en el primer año para las mujeres que dejaron de tomar la TH en comparación con las mujeres que continuaron usándola (Mikkola et al., 2015). Las mujeres en TH habían usado uno de los siguientes regímenes: E2 asociado con una liberación de levonorgestrel en dispositivo intrauterino (DIU), o varias progestinas, de las cuales las más comunes fueron acetato de noretisterona (44%), MPA (27%), didrogesterona (12%), durante 10 a 14 días al mes, o en intervalos de 3 meses, o continuamente. Sin embargo, no hubo un aumento similar en las enfermedades cardiovasculares (ECV) que ocurrieron después de suspender la TH en los ensayos del WHI (Manson et al., 2013).

En los últimos 5 años, las principales sociedades científicas han emitido nuevas recomendaciones con respecto al tratamiento de los síntomas de la menopausia con TH (Sarri et al., 2015; Baber et al., 2016; NAMS, 2017 [Panel Asesor de Declaración de Posición de Terapia Hormonal, 2017]) basadas en datos de los ensayos mencionados anteriormente, entre otros, para orientar a los médicos en la práctica de la medicina menopáusica. Estas recomendaciones tranquilizan sobre el hecho de que, con el uso adecuado de TH, los beneficios de las hormonas generalmente superan los riesgos. Los estudios europeos han abierto el camino a vías alternativas de administración, principalmente la ruta transdérmica, que puede influir positivamente en el riesgo cardiovascular.

Además, en los últimos 70 años, la historia también ha cambiado para las mujeres en los países de Occidente. En primer lugar, la esperanza de vida de las mujeres ha aumentado en aproximadamente 18 años en el siglo pasado,

extendiendo así la vida más allá del último período menstrual de manera significativa. Es más, el papel social de la mujer ha evolucionado. En la mayoría de los países occidentalizados, las mujeres representan un componente significativo de la fuerza laboral. La maternidad también se ha pospuesto a una edad más avanzada.

De manera que, en el momento de la menopausia, una mujer a menudo tiene un trabajo de tiempo completo, cuida la familia y, muchas veces, también se ocupa de los padres ancianos. Y en medio de todo esto, dicha menopausia provoca casi siempre síntomas vasomotores y urogenitales que pueden ser muy angustiantes y afectan considerablemente la vida personal y social; pueden sobrevenir, entonces, cambios negativos en el estado de ánimo, el sueño, la memoria y la calidad de vida en general.

Además, aproximadamente el 30 al 40% de las mujeres informan que los síntomas de la menopausia reducen el rendimiento en el lugar de trabajo, además de producir sentimientos de vergüenza o agravar la discapacidad social (Griffiths et al., 2016). Así, los proveedores de atención médica que atienden a mujeres en todos los niveles del sistema sanitario deben estar bien preparados para orientar a las pacientes y brindarles consejos para mejorar su calidad de vida. La TH podría ser una opción. La elección de una mujer de usar hormonas debe ser un asunto personal y plenamente informado sobre los posibles riesgos y beneficios.

La decisión de continuar con la TH a largo plazo debe revisarse periódicamente con base basado en el estado de salud.

Los objetivos de esta revisión son evaluar la literatura clínica más significativa sobre los efectos de las hormonas en mujeres posmenopáusicas e informar sobre los beneficios y riesgos de la TH para el alivio de los síntomas de la menopausia.

Indicaciones de terapia hormonal

Los estrógenos ejercen una señalización crítica en una variedad de órganos diana y tejidos

humanos. En consecuencia, la caída de los niveles de estrógeno que acompaña a la menopausia desencadena una serie de molestias, y en ocasiones síntomas angustiosos. Primero, el 75% de las mujeres experimentan síntomas vasomotores (SVM) frente a la menopausia (Woods y Mitchell, 2005), los cuales comienzan tan solo 11 años antes del último período menstrual (FMP) y continúan hasta 11 o 12 años después de la fecha del último parto, FUP (Politi et al., 2008; Freeman et al., 2011; Gartoulla et al., 2018), hasta bien entrados los sesenta (Gartoulla et al., 2018). Los sofocos y la sudoración disminuyen el funcionamiento del día de la mujer; sin embargo, muchas mujeres también se lamentan de síntomas por la noche, con mayor inquietud en la cama, menos eficiencia del sueño y una menor sensación de descanso por la mañana (Pien et al., 2008). Una disminución en la calidad del sueño se ha relacionado con síntomas relacionados con la menopausia, a saber sofocos y síntomas de depresión, en un estudio poblacional longitudinal (Kravitz y Joffe, 2011). La presencia de SVM moderados a graves parece estar asociada con más quejas de funcionamiento de la memoria (Drogos et al., 2013). Además, porque el sueño es vital para el aprendizaje y la consolidación de la memoria (Medic et al., 2017), los trastornos de él probablemente contribuyan a los lapsos de memoria lamentados por muchas mujeres menopáusicas.

Síntomas que rara vez informan las mujeres, pero que pueden ser muy problemáticos, son la sequedad vaginal, la dispareunia, la picazón y el ardor vulvar, y la disuria, la frecuencia y la urgencia urinaria, y las infecciones recurrentes del tracto urinario (Nappi et al., 2019). Los cambios urogenitales pueden tener un impacto tremendamente negativo en la calidad de vida (Nappi et al., 2016) y, junto con un deseo sexual reducido, impulsado por hormonas (Avis et al., 2009), pueden causar disfunción sexual en mujeres que se enfrentan con la menopausia (Avis et al., 2009).

Uno de los problemas de salud más importantes, causados por la menopausia con la deficiencia de estrógenos, es la pérdida de fuerza ósea, que se vuelve sintomática cuando causa osteoporosis posmenopáusica y, por consiguiente, provoca

fracturas de la columna vertebral, la cadera o la muñeca (Cummings y Melton, 2002). La densidad mineral ósea (DMO) parece cambiar poco durante la perimenopausia, la premenopausia o la menopausia temprana, pero luego disminuye considerablemente durante la perimenopausia tardía, aumentando el riesgo de discapacidad por fracturas óseas (Finkelstein et al., 2008). Una reducción del tropismo y el tono de músculo pueden favorecer estos eventos (Maltais et al., 2009).

Uno de los principios rectores de las principales sociedades de menopausia es que la TH es la terapia más eficaz para SVM y atrofia urogenital (Baber et al., 2016; The NAMS 2017 Hormone

Panel Asesor de Declaración de Posición de Terapia, 2017). Además, la TH tiene un efecto positivo probado sobre la osteoporosis y la prevención del riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas (Baber et al., 2016).

Los beneficios fuera del objetivo de la TH pueden incluir una mejoría en cambios de humor, trastornos del sueño y disfunción sexual y, en general, calidad de vida (Baber et al., 2016; The NAMS 2017, Panel asesor de declaraciones de posición de terapia hormonal, 2017).

Terapia hormonal: riesgos y beneficios

El WHI fue un estudio histórico. Hasta la fecha, no existen otros ensayos clínicos de TH de esa magnitud. Desafortunadamente, la investigación en la medicina menopáusica se vio empañada por la publicidad negativa en torno a la TH producida por el WHI, y la mayoría de los datos sobre los efectos clínicos con otras dosis, preparaciones y vías de administración de TH siguen siendo observacionales. Sin embargo, creemos que grandes estudios de cohortes, especialmente aquellos basados en registros nacionales, pueden proporcionar números suficientes para reducir los sesgos potenciales y reflejar los datos médicos reales en la práctica y, por lo mismo, pueden ayudarnos en la toma de decisiones.

Sistema cardiovascular y metabolismo

La TH tiene el potencial de afectar los sistemas arterial y venoso del sistema cardiovascular a través de efectos sobre la función endotelial, los lípidos, el metabolismo de la glucosa y la coagulación.

Combinaciones de estrógeno y estrógeno-progestágeno

El intento de reducir la ECV con TH en prevención secundaria a finales de la década de 1990 no tuvo éxito. Los resultados del WHI indicando los efectos nocivos de la TH en mujeres posmenopáusicas produjeron confusión en la comunidad científica y las mujeres en todo el mundo (Grupo de redacción para Investigadores de la Iniciativa de Salud de la Mujer, 2002). Subanálisis posteriores y estudios de seguimiento del WHI a los 13 años y a los 18 años postintervención nos permitieron contextualizar mejor los primeros hallazgos en mujeres del rango de edad más joven (Rossouw et al., 2007; Manson et al., 2013, 2017). En verdad, la relación entre la TH y el riesgo de ECV parece ser compleja. Depende de la edad cronológica y la edad menopáusica, el estado de salud individual, la vía de administración de estrógenos y, posiblemente, de la dosis y el tipo de progestágeno.

Mujeres jóvenes posmenopáusicas tempranas vs. mujeres posmenopáusicas mayores

Analizando los datos basados en la edad cronológica, los investigadores del WHI (Rossouw et al., 2007) reconocieron que la TH (datos combinados CEE y CEE 0,625 mg/día más MPA 2,5 mg/día) no causó complicaciones cardiovasculares en la mujeres del grupo de menor edad (50 a 59 años). De hecho, la HR para eventos cardiovasculares en este grupo fue de 0,93, con una reducción absoluta de 2 casos/10.000 personas-año, en comparación con placebo. La HR fue de 0,98 en mujeres de 60 a 69 años, con un riesgo de 1 por 10.000 personas-año, mientras que fue solo mayor (HR 1,26)

en el grupo de mujeres de 70 a 79 años, con un exceso de riesgo de 19 por 10.000 personas-año. ECC solo parecía estar asociado con un menor riesgo de cardiopatía coronaria que EEC-MPA.

Los autores informaron que, aunque la edad y los años desde la menopausia estaban altamente correlacionados, en sus análisis, los años desde la menopausia parecían influir en los efectos hormonales en la cardiopatía coronaria más que la edad cronológica.

De hecho, la HR para la cardiopatía coronaria fue de 0,76 en mujeres con menos de 10 años desde la menopausia, 1,10 para mujeres con 10 a menos de 20 años desde la menopausia y 1,28 para mujeres con más de 20 años desde la menopausia (datos combinados de EEC solo y EEC/MPA).

Por lo tanto, las mujeres más jóvenes, más cercanas a la fecha de la última menstruación (FUM), experimentan síntomas que requieren TH, con la cual pueden tener el beneficio adicional de una reducción en eventos de ECV. De hecho, un subanálisis de los datos originales del WHI mostró que las mujeres que iniciaron TH más cerca de la menopausia tenían entre 50 y 59 años, y dentro de los 10 años de su FUM, tuvieron una tendencia hacia la reducción del riesgo de ECV (cardiopatía coronaria, injerto de derivación de la arteria coronaria) o intervención coronaria percutánea y mortalidad por todas las causas (Rossouw et al., 2007). Mujeres más alejadas de la menopausia, envejecidas (60 a 69 años) y a 10 años o más de la FUM, por el contrario, experimentan un aumento del riesgo (Rossouw et al., 2007). La cohorte general del WHI apenas representó a las mujeres sintomáticas más jóvenes en los estudios observacionales. Fue malinterpretado, pero este primer reanálisis confirmó los robustos datos observacionales previos a favor de la TH como un factor neutral para los eventos de ECV que había impulsado el estudio WHI en el primer lugar (Stampfer et al., 1985; Bush et al., 1987; Henderson et al., 1991). En el seguimiento ampliado del WHI posterior a la intervención de 13 años, las mujeres que habían sido aleatorizadas para el tratamiento con EEC a

una edad más temprana (50 a 59 años) tuvieron mejores resultados para el infarto de miocardio y la mortalidad por todas las causas. En mujeres mayores, de 60 a 69 años, los EEC tuvieron un efecto neutral sobre estos resultados; en mujeres 70 a 79 años de edad, los EEC determinaron una tendencia hacia un mayor riesgo de estos eventos (Manson et al., 2013). Durante el seguimiento de 18 años, los resultados no demostraron diferencias en todas las causas a largo plazo y en las causas específicas de mortalidad en mujeres tratadas con TH versus placebo a cualquier edad (Manson et al., 2017). Según datos de la etiqueta abierta aleatorizada de 2012 El ensayo danés (estudio DOPS), que incluyó a 1006 mujeres, mostró que el criterio de valoración combinado de riesgo de muerte, insuficiencia cardíaca o infarto miocardio disminuyó significativamente cuando se inició TH a principios de la posmenopausia en mujeres sanas (Schierbeck et al., 2012). El beneficio efecto ocurrió en la fase de aleatorización de 10 años y fue mantenido durante 6 años adicionales de seguimiento no aleatorizado (Schierbeck et al., 2012). Un análisis comparativo y reciente entre datos del Nurses'Health Study (NHS) y el WHI demostró que entre las mujeres de 50 a 59 años al inicio de la TH, asociaciones de EEC solos o CEE+MPA fueron altamente concordantes con respecto a la mayoría de los resultados (Bhupathiraju et al., 2017). Sin embargo, para el infarto del miocardio, los resultados para EEC más AMP tendieron a la elevación del riesgo en el WHI y hacia la reducción del mismo en el NHS. Pero cuando se examinó según el número de años desde la FUM (menos de 10 años) en lugar del grupo de edad, los resultados no fueron significativos ni concordantes para ambos estudios (Bhupathiraju et al., 2017). Los médicos, por lo tanto, deben ser conscientes de que la edad, especialmente la menopáusica, es un factor determinante en la decisión de administrar TH a una paciente y que las pacientes más jóvenes, con menos factores de riesgo, pueden disfrutar de más beneficios. Por otro lado, la mujer mayor puede tener más factores de riesgo de ECV (Swica et al., 2018) y eventos relacionados.

Sincronización de la terapia hormonal: la ventana de oportunidad. La edad y el tiempo

transcurrido desde la menopausia al inicio de la TH son dos de los factores más críticos que influyen en los efectos de la TH sobre el riesgo de enfermedades crónicas. En nuestra opinión, el tiempo transcurrido desde el inicio de la menopausia es especialmente importante porque transcurre en ausencia de los efectos del estrógeno en el endotelio que marcan la diferencia en términos de riesgo ateroesclerótico (Tuomikoski y Mikkola, 2014). Con la menopausia, el efecto inhibitor de los estrógenos en el crecimiento y la proliferación de músculo liso de los vasos se pierden (Mendelsohn, 2000). Esto conduce a una aceleración del proceso de aterosclerosis y la producción de citocinas y adipocinas proinflamatorias en el tejido adiposo visceral (Pou et al., 2007; Lee et al., 2009). Los perfiles de lípidos en sangre tienden a volverse aterogénicos en mujeres dentro de un año de la FUM, con aumentos significativos en el colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) y apolipoproteína B (ApoB), independientemente del origen étnico, la edad o el peso (Matthews et al., 2009). Los aumentos en los niveles de colesterol HDL están asociados paradójicamente con una progresión más significativa del espesor de la íntima-media carotídea (El Khoudary et al., 2016). Además, los niveles de presión arterial tienden a aumentar en la posmenopausia (Taddei, 2009).

En la proximidad de la menopausia las mujeres todavía tienen arterias sanas, y presentan una «ventana de oportunidad» para que la TH produzca efectos cardiovasculares beneficiosos. Las arterias envejecidas, sin embargo, se vuelven menos sensibles a los efectos beneficiosos de los estrógenos, posiblemente relacionados con una regulación a la baja de los receptores de estrógeno, ER (Smiley y Khalil, 2009). Los estrógenos producen diferentes efectos en las arterias, según la etapa del proceso ateroesclerótico. En una etapa temprana, estos esteroides inhiben o ralentizan el desarrollo de la placa ateroesclerótica al prevenir la acumulación de células espumosas en el endotelio. En etapas más tardías exacerban la inflamación, y precipitan la ruptura de placas vulnerables al aumentar la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP) y promover eventos trombooclusivos (Khalil, 2013). Considerables aumen-

tos de MMP conducen a una remodelación excesiva y a la interrupción de placas de ateroma existentes (Wingrove et al., 1998). Por lo tanto, la condición endotelial anterior de una mujer es el verdadero factor determinante del resultado cardiovascular de la TH. La gran mayoría de las mujeres incluidas en el ensayo original probablemente tenían una vasculatura gravemente enferma por la edad, el número de años desde la menopausia y enfermedades cardiovasculares preexistentes y factores de riesgo (obesidad, colesterol alto e hipertensión). En el WHI, aquellas mujeres que iniciaron TH poco después de la menopausia mostraron mejores resultados cardiovasculares, con aterosclerosis menos avanzada.

De hecho, en WHI-CACS, aproximadamente 8,7 años después de la aleatorización, las mujeres de 50 a 59 años que recibieron CEE solo presentaron una menor prevalencia y cantidad de calcio en las arterias coronarias —un marcador de progresión de la aterosclerosis— que las que recibieron placebo (et al., 2007).

Con base en esta hipótesis, un grupo de investigadores diseñó el Early versus Late Intervention Trial (ELITE), un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, ensayo prospectivo doble ciego para evaluar los efectos de la TH en la progresión de la aterosclerosis, con espesor de la íntima-media carotídea (CIMT) y calcificación arterial coronaria (CAC) como resultados (Hodis et al., 2016). El objetivo del estudio ELITE fue específicamente probar la hipótesis del momento oportuno de la TH, al comparar estos resultados en mujeres en la posmenopausia temprana (menos de 6 años después de la menopausia) y en mujeres en la posmenopausia tardía (10 años después de la menopausia) (Hodis et al., 2016). Se realizaron mediciones del CIMT cada 6 meses, y tomografías cardíacas computarizadas en 643 mujeres posmenopáusicas sanas, aleatorizadas a TH o placebo durante 6 a 7 años. La tasa de progresión de aterosclerosis por CIMT fue similar en los grupos E2 y placebo en mujeres a 10 años después de la menopausia. Al mismo tiempo, fue más lenta en el grupo de mujeres con menos de 6 años después de la menopausia, para las mujeres en TH, en comparación con

placebo. La tomografía computarizada no reveló diferencias para CAC, estenosis total y placa entre E2 y mujeres tratadas con placebo en el grupo de edad menopáusica. Esto puede atribuirse a la corta duración del ensayo con respecto al largo período de incubación de CAC (Loria et al., 2007), y por lo tanto, el estudio puede no ha durado lo suficiente como para observar un cambio (Hodis et al., 2016).

Además, el análisis posterior al ensayo de los datos de ELITE reveló que con niveles plasmáticos más altos de E2 logrados a través de la terapia, la progresión de la tasa CIMT disminuyó entre las mujeres en la posmenopausia temprana pero aumentó entre las mujeres en la posmenopausia tardía. Estos datos están perfectamente en línea con la hipótesis del tiempo (Miller et al., 2020).

El KEEPS también fue diseñado para centrarse en las mujeres más jóvenes y saludables mediante la inclusión de las que se encontraban dentro de los 3 años de la menopausia y excluyendo a aquellas con aterosclerosis clínica y subclínica conocida (Miller et al., 2009). En el KEEPS, el CIMT aumentó de manera comparable en el tratamiento y en las mujeres tratadas con placebo de manera similar durante los 4 años del estudio. La desalineación entre los resultados del KEEPS de ningún beneficio en la progresión del CIMT y los resultados del ensayo ELITE pueden explicarse por un efecto dosis-respuesta de E2 o un efecto dependiente del tiempo (Hodis et al., 2016; Sriprasert et al., 2019). De hecho, el tratamiento consistió en 0,45 mg/día de CEE o por vía transdérmica E2 50 mcg/día, ambos con progesterona oral (200 mg/día para 12 días/mes), o pastillas y parches de placebo. Aunque los niveles circulantes de E2 y E1 aumentaron con ambos tratamientos versus placebo, difirieron entre las mujeres asignadas a E2 transdérmico o CEE oral. Además, la duración del estudio (4 años) fue más corta que la del ELITE.

El CIMT se evaluó después de un período de 3 años de suspender la TH o el placebo en un subgrupo de 76 participantes de KEEPS. No se produjeron cambios acelerados en el grosor arterial y no hubo diferencias entre grupos de

tratamiento a largo del tiempo, aunque para las mujeres asignadas al azar a tratamiento oral de E2, hubo un aumento significativo en el postratamiento CIMT con respecto a los años en tratamiento activo (Miller et al., 2019).

Un informe reciente del registro nacional de recetas de Finlandia informó que la TH reduce el riesgo de muerte relacionado con la cardiopatía coronaria, cuanto antes se inicia (Savolainen-Peltonen et al., 2016).

Ruta de administración. Los estrógenos transdérmicos y vaginales parece que confieren un menor riesgo de eventos de VD, muy probablemente gracias al menor impacto en la función hepática. Los factores hemostáticos hepáticos son significativamente menos afectados por la terapia no oral (Canonico, 2014). Las vías de administración no orales respetan más de cerca la fisiología femenina, ya que las hormonas ováricas se liberan directamente en el torrente sanguíneo. La evidencia observacional muestra que la terapia transdérmica con estrógenos, en la dosis de 50 mg, se asocia con un menor riesgo de trombosis de venas profundas, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio en comparación con el tratamiento oral (Simon et al., 2016). Los datos de TEV se confirmaron en un reciente estudio utilizando datos de QResearch y Clinical Practice Research del Reino Unido y bases de datos de Datalink, CPRD (Vinogradova et al., 2019). Las mujeres incluidas en el estudio habían estado expuestas a preparaciones orales de estrógeno solo (EEC y E2) y preparaciones combinadas (EEC o E2 con AMP, didrogestrona, acetato de noretisterona, norgestrel/levonorgestrel o drospirenona) o E2 transdérmico solo o combinado con una progestina, principalmente acetato de noretisterona. En este estudio, ninguna preparación transdérmica (E2 solo o combinado, combinado cíclico o continuo) se asoció con un mayor riesgo de TEV, y la dosis ($> 50 \mu\text{g}$ E2 transdérmico) no supuso ninguna diferencia (Vinogradova, 2019).

Se observó una menor incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva y TEV en un estudio de cohortes emparejadas en el que participaron 5102 mujeres tratadas con trata-

miento transdérmico, terapia con estrógenos versus uso de terapia con estrógenos orales; los eventos de ECV impulsados en gran parte por eventos de TEV fueron un 19% más bajos en las mujeres tratadas con E2 transdérmico (Sriprasert et al., 2019). En comparación con EEC oral, el E2 transdérmico también se asoció con un menor riesgo de cardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular, aunque no significativamente (Shufelt et al., 2014). Curiosamente, los datos del estudio observacional WHI (Crandall et al., 2017) mostraron que la EEC oral por debajo de 0,625 mg/día resultó ser igualmente segura en comparación a E2 transdérmico, cuando el índice global (definido como ECV, cáncer de mama, accidente cerebrovascular, embolia pulmonar, fractura de cadera, cáncer colorrectal, cáncer de endometrio o muerte) fue considerado. E2 vaginal (25 mg comprimidos dos veces por semana o anillo de 7,5 mg/día) para aliviar la atrofia vaginal también parece ser beneficioso, ya que la mortalidad por ECV se disminuyó significativamente con esta terapia en una cohorte finlandesa a nivel nacional en un estudio de 195.756 mujeres (Mikkola et al., 2016). Estos hallazgos fueron confirmados por los datos del estudio Women's Health Initiative Observational, donde los riesgos de cardiopatía coronaria y mortalidad por todas las causas fueron menores en usuarias que en las no usuarias de estrógenos vaginales en una población de mujeres blancas, delgadas, con una educación e ingresos superiores. Al mismo tiempo, las posibilidades de accidente cerebrovascular y embolia pulmonar/trombosis venosa profunda fueron similares (Crandall et al., 2018). Finalmente, muy recientemente los datos del NHS confirmaron la seguridad cardiovascular de los estrógenos (Bhupathiraju et al., 2018).

Tipo de estrógeno oral utilizado. Entre las preparaciones orales, los EEC se han asociado con mayores riesgos de TEV con respecto al E2 oral en un estudio observacional muy reciente (Vinogradova et al., 2019).

Progestágeno utilizado en terapia combinada. La observación del estudio WHI, de que los resultados cardiovasculares más favorables fueron obtenidos en el brazo de estrógeno solo en comparación con el brazo de estrógeno-

progestágeno provocó la pregunta de si el componente progestágeno podría oponerse a los efectos bien conocidos del estrógeno en el sistema cardiovascular. Por ejemplo, entre las mujeres del grupo de edad de 50 a 59 años, la frecuencia de episodios cardíacos fue menor (FC $\frac{1}{4}$ 0,63 [0,36–1,09]) en el grupo que recibía CEE que en el grupo que recibía CEE/AMP (HR = 1,29 [0,79–2,12]) (Rossouw et al., 2007). Tal como se describió antes, el AMP tiene una amplia variedad de efectos debido a su capacidad para interactuar con varios receptores endocrinos. De hecho, en ensayos controlados (ECA) no aleatorizados AMP y norepregnanos, como nomegestrol acetato y promegestona, determinaron un aumento significativo en el riesgo de complicaciones venosas (Scarabin, 2018; Vinogradova et al., 2019). Derivados de progesterona y pregnano, como la didrogesterona y el acetato de clormadinona, por otro lado, resultaron ser neutrales sobre el riesgo de TEV (Canónico et al., 2010; Vinogradova et al., 2019). Los datos de observación indican que el mayor riesgo de TEV parece estar asociado con el uso de formulaciones TH que contienen AMP (Sweetland et al., 2012; Vinogradova et al., 2019). En el informe de la base de datos CPRD del Reino Unido, el riesgo de TEV con CEE/AMP fue 2.1, muy cercano a ese informado por WHI para la misma formulación (Scarabin, 2018). Para el riesgo de accidente cerebrovascular, no se encontró asociación con el uso de progesterona, pregnano y nortestosterona-progestinas, mientras que una asociación positiva se ha informado para formulaciones que contienen derivados del norepregnano (Canónico et al., 2016).

Dosis. La TH puede tener efectos cardiovasculares beneficiosos en pacientes posmenopáusicas, en mujeres sin enfermedad clínica manifiesta, incluso con dosis más bajas (Casanova et al., 2015). En un subconjunto de 1246 mujeres del estudio WHI observacional seguido durante una mediana de 10,4 años, dosis bajas por vía oral de EEC (<0,625 mg/día) se asociaron con una reducción no significativa de tasas de cardiopatía coronaria, ECV total y mortalidad por ECV en comparación con las mujeres que utilizaron EEC en dosis convencional oral, 0,625 mg/día (Shufelt et al., 2014). Los hallazgos con

respecto al riesgo de accidente cerebrovascular no son homogéneos. Dosis bajas de TH (equivalentes a 0,3 mg de estrógenos conjugados orales [CE] al día) no fueron asociadas con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular en comparación con TH a dosis convencional en el NHS (Grodstein et al., 2000).

Otro estudio de la base de datos del seguro nacional de salud francés identificó un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico dependiente de la dosis con estrógenos orales en una población de mujeres entre 51 y 62 años; el riesgo era significativamente límite con una dosis de estrógeno baja a media (<1 mg/día) y mayor en aquellas mujeres que usaban dosis altas (> 1 mg/día) de estrógeno (Canónico et al., 2016). No se encontró que el riesgo de accidente cerebrovascular se incrementara al aumentar la dosis de estrógenos transdérmicos (Canónico et al., 2016).

En el Estudio observacional WHI, no se encontró ninguna diferencia significativa en el riesgo de accidente cerebrovascular cuando se compararon dosis de EEC orales bajas (0,625 mg) y medias (> 0,625 mg) (Shufelt et al., 2014). Sin embargo, al menos en teoría, comenzar la TH con dosis bajas, especialmente en mujeres mayores y más lejos de la FUM, podría ser un enfoque inteligente, ya que E2 aumenta la actividad de las MMP y posiblemente causa la interrupción de las placas de ateroma de manera dependiente de la dosis (Wingrove et al., 1998).

Los datos sobre la interacción entre las diversas preparaciones de estrógenos-progestágenos y el sistema cardiovascular femenino son muy difíciles de interpretar y muy debatidos; se han ilustrado en detalle para esta razón. Sin embargo, estos hallazgos requieren confirmación a través de ECA.

Modulador selectivo del receptor de estrógenos y complejo de estrógenos tejido selectivos

Raloxifeno. Los resultados múltiples de 4 años de la evaluación de raloxifeno como ensayo de tratamiento de la osteoporosis (MORE) y el seguimiento de 4 años al Continuing

Outcomes Relevant to Evista (CORE), diseñado para determinar el efecto del raloxifeno sobre la incidencia de cáncer de mama invasivo, produjeron un primer conjunto de datos sobre el perfil de seguridad cardiovascular de esta droga. En mujeres posmenopáusicas con riesgo relativamente bajo de eventos de enfermedad cardiovascular que participaron en estos ensayos (Ensrud et al., 2006), no hay evidencia de un impacto del raloxifeno en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, eventos generales o eventos coronarios o cerebrovasculares. En el ensayo histórico sobre el uso de raloxifeno para el corazón (RUTH), las mujeres que tenían 55 años de edad o más, un año o más posmenopáusicas, con enfermedad coronaria establecida o con mayor riesgo de enfermedad coronaria, tratadas con raloxifeno por vía oral a la dosis de 60 mg/día durante una mediana de 5,6 años, no se desarrollaron más eventos coronarios o CHD (Barrett-Connor et al., 2006). El riesgo general de accidente cerebrovascular no aumentó, aunque en mujeres con una puntuación de riesgo de accidente cerebrovascular elevada, la incidencia de accidente cerebrovascular fatal aumentó en 49%. El raloxifeno también provocó un mayor riesgo de TEV. El riesgo general de muerte por causas cardiovasculares o muerte por cualquier motivo no fue significativamente afectado por la administración de raloxifeno durante ese tiempo (Barrett-Connor et al., 2006).

En un análisis *post hoc* de los datos del ensayo RUTH, mujeres posmenopáusicas con factores de riesgo de cardiopatía coronaria o aquellas con cardiopatía coronaria establecida, menores de 60 años, no experimentaron un aumento o disminución en la incidencia de eventos coronarios con el tratamiento con raloxifeno (Barrett-Connor et al., 2006). La incidencia de eventos coronarios fue significativamente menor en mujeres posmenopáusicas con menos de 60 años de edad, asignadas raloxifeno en comparación con placebo. De hecho, el HR fue de 0,59 con una reducción absoluta del riesgo de 36 casos/1000 mujeres (Collins et al., 2009). Es más, el raloxifeno no causó daños tempranos en la cardiopatía coronaria a ninguna edad (Collins et al., 2009). El raloxifeno no afectó la incidencia de eventos coronarios en cualquier otro subgrupo (Collins et al., 2009).

Complejo de estrógenos selectivo de tejidos (BDZ/CE). En mujeres posmenopáusicas saludables, con BZA/EC administrado por vía oral a las dosis diarias de EC 0,45 mg/BZA 20 mg (n=1585) o EC 0,625 mg/BZA 20 mg (n=1583), se demostró que cualquiera de estas dosis del complejo (n=4868) durante 2 años presentó un perfil de seguridad cardiovascular aceptable, con tasas de accidente cerebrovascular y ECV comparables al placebo (n=1241). El riesgo de TEV fue bajo (Komm et al., 2015).

Tibolona

Hay pocos datos de ECA sobre los efectos cardiovasculares de la tibolona. Resultados de la investigación OPAL (Bots et al., 2006), un estudio de tres brazos, aleatorizado, doble ciego controlado con placebo para determinar los efectos de la tibolona administrada por vía oral (2,5 mg al día) y EEC/AMP (0,625/2,5 mg al día) en 866 mujeres posmenopáusicas sanas de 45 a 79 años, han mostrado una progresión más significativa del CIMT de ambos tratamientos hormonales versus placebo. En el LIFT (Cummings et al., 2008) un estudio aleatorizado realizado en 4538 mujeres, de edades comprendidas entre 60 y 85 años, con tibolona administrada por vía oral a la dosis diaria de 1,25 mg/día (edad media 68 años), determinó un aumento en eventos de accidente cerebrovascular. Las mujeres tratadas con tibolona tuvieron un aumento en el valor absoluto de riesgo de accidente cerebrovascular de 2,3 (IC del 95%, 0,4-4,2) por 1000 personas-año y un aumento del riesgo relativo de 2,19 (IC del 95%, 1,14-4,23). El riesgo de accidente cerebrovascular fue mayor (6,6 por 1000 personas-año) en mujeres mayores de 70 años de edad tratadas con tibolona versus 3,4 por 1000 personas año tratadas con placebo.

La conclusión que surgió plantea que, como el riesgo de accidente cerebrovascular aumenta exponencialmente con la edad, la tibolona generalmente no debe utilizarse en mujeres de edad avanzada. Además, no debe administrarse a las mujeres que tienen fuertes factores de riesgo de accidente cerebrovascular, como hipertensión, tabaquismo, diabetes y fibrilación auricular (Cummings, 2008). La tibolona no

parece conferir un mayor riesgo de TEV (Barrett-Connor et al., 2006) o aumento de eventos de cardiopatía coronaria (Cummings et al., 2008).

Andrógenos

El tratamiento de testosterona transdérmica a corto plazo —24 semanas— (300 mg/día) no produce eventos adversos graves (Achilli et al., 2017). Además, en cuanto al efecto sobre el perfil lipídico sérico, el metabolismo de los carbohidratos, y la función renal y hepática según la evaluación de la química sérica y la hematología, los índices parecen ser neutrales (Achilli et al., 2017). El suministro transdérmico de testosterona (300 mg/día) también se evaluó en un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo en mujeres con insuficiencia cardíaca; el tratamiento de 24 semanas se asoció con mejoras funcionales significativas, en comparación con el placebo, en términos de consumo máximo de oxígeno y la distancia recorrida durante la prueba de caminata de 6 minutos (Iellamo et al., 2010). Sin embargo, faltan estudios a largo plazo.

El tratamiento vaginal con dehidroepiandrosterona (DHEA) (6,5 mg/día) no aumenta los niveles circulantes de DHEA, E2 o testosterona por encima del rango posmenopáusico normal y los datos de un ensayo de 52 semanas en mujeres posmenopáusicas, por lo demás sanas, no revelaron efectos adversos (Sauer et al., 2018). Ningún estudio robusto investigó específicamente los efectos cardiovasculares del tratamiento sistémico con DHEA en mujeres posmenopáusicas.

Peso corporal, distribución de la grasa y metabolismo de la glucosa

Combinaciones de estrógeno y estrógeno-progestágeno

La distribución central de la grasa está íntimamente relacionada con la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico y, por tanto, el mayor riesgo de ECV. La menopausia da como resultado un aumento de la grasa visceral

central (Genazzani et al., 2006). Es un hecho conocido que la TH no ayudará con la pérdida de peso, pero puede ayudar a prevenir los cambios menopáusicos en la distribución de la grasa corporal, con una disminución en la masa grasa visceral (Jensen et al., 2003; Papadakis et al., 2018).

El Estudio Danés de Prevención de la Osteoporosis (DOPS) mostró que las mujeres que reciben TH ganan menos grasa que los controles (Jensen et al., 2003). Un estudio observacional, longitudinal de 2 años en mujeres que tomaban predominantemente por vía oral EEC 0,625 mg/día de forma continua combinada con AMP 2,5 mg/día arrojó resultados similares (Gower et al., 2006).

El ensayo PEPI informó niveles medios de insulina en ayunas; eran del 16,1% de glucosa en ayunas: 2,2 mg/dl más bajos en mujeres aleatorizadas a EEC 0,625 mg/día con o sin un agente progestacional con respecto al placebo. Los niveles de glucosa a las dos horas fueron, sin embargo, significativamente más altos, lo que posiblemente indica un aclaramiento sanguíneo de glucosa más lento en mujeres en TH (Espeland et al., 1998).

El WHI mostró una disminución pequeña pero estadísticamente significativa en el IMC y la circunferencia de la cintura durante el primer año de tratamiento en mujeres asignadas a TH (Margolis et al., 2004). Se encontraron resultados similares en el HERS, donde las mujeres asignadas a TH experimentaron leves pero significativas pérdidas de peso, disminución del IMC y una reducción de la relación cintura-cadera, y circunferencia de la cintura, durante el seguimiento, en comparación con placebo (Kanaya et al., 2003). Como consecuencia, la TH mejora la resistencia a la insulina y reduce la incidencia de diabetes en mujeres posmenopáusicas.

En HERS y WHI (Kanaya et al., 2003; Margolis et al., 2004), la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en el brazo de TH se redujo en un 35% y un 21%, respectivamente. Estos datos están de acuerdo con los de extensos estudios observacionales, el NHS (Manson et al., 1992), y el estudio de cohorte francés

E3N en el que las mujeres estuvieron expuestas a E2 transdérmico solo o combinado con progesterona, MPA o didrogesterona (de Lauzon-Guillain et al., 2009). De acuerdo con el efecto de TH, en el seguimiento postintervención de los ensayos WHI, las reducciones del riesgo de diabetes desaparecieron en los años posteriores a la interrupción de TH (Manson, 2013). Así, la TH tiene un efecto favorable sobre el metabolismo de la glucosa, incluso en mujeres con DM2 preexistente (Salpeter et al., 2006; Slopian et al., 2018).

En KEEPS, la resistencia a la insulina tendió a disminuir en ambos grupos de TH (CEE oral (0,45 mg/día) o 17β-E2 transdérmico [50 mg/día]), ambos con progesterona (200 mg/día durante 12 días / mes), lo cual es consistente con los datos reportados previamente (Miller et al., 2019).

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos y complejo de estrógenos tejidos selectivos

En mujeres posmenopáusicas sanas, el tratamiento con raloxifeno (60 mg/día) demostró que administrado durante 12 meses previene el aumento de peso corporal y la distribución de grasa de tipo ginecoide favorecida (Francucci et al., 2005). En otro estudio, el raloxifeno administrado durante el mismo período alteró notablemente la composición corporal al aumentar la masa libre de grasa y el agua total del cuerpo (Jacobsen et al., 2010). Un ensayo pequeño informó que en 12 meses de tratamiento con raloxifeno (60 mg/día) no se modificó la glucosa en ayunas o la tolerancia a la glucosa; sin embargo, disminuyó la sensibilidad a la insulina (Lasco et al., 2004).

En un metaanálisis de cinco RCT, Selective Estrogens, Menopause, and Response to Therapy (SMART) en mujeres posmenopáusicas, el tratamiento oral con bazedoxifeno (BZA) 0,45 mg/EC 0,625 mg durante 2 años no afectó el peso corporal (Black et al., 2016). En el estudio SMART-1, BZA/CE mejoró los parámetros de lípidos y los niveles de homocisteína, y no cambió significativamente los niveles de glucosa en

sangre o insulina en ayunas durante un período de 12 semanas (Lobo et al., 2009). Por otro lado, mujeres obesas tratadas con BZA/CE en un estudio piloto aleatorizado controlado con placebo de 12 semanas, se beneficiaron de una mejora en ayunas de la función de las células beta pancreáticas y las concentraciones de glucosa (Lovre et al., 2019).

Tibolona

En un ensayo aleatorizado controlado con placebo, fue demostrado que la tibolona (2,5 mg/día) reduce la sensibilidad a la insulina. Por tanto, puede que no sea aconsejable recetar tibolona a mujeres con diabetes o con mayor riesgo de padecerla (Manassiev, 2013).

Sistema nervioso central

La ciencia básica y los estudios con animales nos han enseñado que E2 ejerce efectos beneficiosos sobre el cerebro, como el mantenimiento de la integridad sináptica (Tang, 2004), facilitando la producción de β -amiloide soluble y aumentando el número de espinas dendríticas en la corteza prefrontal y el hipocampo (Jaffe et al., 1994; Hara et al., 2015). Sin embargo, los datos clínicos han sido equívocos y controvertidos en cuanto a los beneficios de TH en el cerebro de mujeres posmenopáusicas.

Síntomas vasomotores

Combinaciones de estrógeno y estrógeno-progestágeno. No hay duda de que la TH con estrógeno o estrógeno-progestágeno sea el mejor opción de tratamiento para aliviar los SVM en mujeres (MacLennan et al., 2004), al punto que todas las sociedades científicas importantes recomiendan el uso de TH para este propósito (Sarri et al., 2015; Baber et al., 2016; The NAMS 2017 Panel asesor de declaraciones de posición de terapia hormonal, 2017).

La terapia hormonal combinada de estrógeno y progestágeno es más eficaz que el estrógeno solo en el tratamiento de los fogajes (MacLennan et al., 2004). Datos del KEEPS

confirmaron esto recientemente con décadas de estudios (Santoro et al., 2017).

Se demostró que las dosis bajas son eficaces para resolver el SVM en casi todas las mujeres sintomáticas (Santoro et al., 2017). Por esta razón, en la práctica clínica, es apropiado comenzar la TH a dosis bajas y aumentar gradualmente en caso de persistencia de los síntomas.

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos y complejo de estrógenos tejidos selectivo

Mientras que el raloxifeno empeora los fogajes (Yang et al., 2013), la combinación BZA/EC(BZA 20 mg/día/CE 0,45 mg) es acertada y, gracias al componente EC, es eficaz y homologada para el tratamiento de SVM (Komm et al., 2014).

Tibolona. La tibolona (2,5 mg/día) es más eficaz que un placebo en la reducción de SVM; sin embargo, tiene menos éxito que la TH combinada en pacientes posmenopáusicas (Formoso et al., 2016).

Deterioro cognitivo

Combinaciones de estrógeno y estrógeno-progestágeno. Cognición

Los estudios de mujeres sanas que viven en la comunidad son concordantes sobre la observación de que las mujeres que usan TH (ya sea estrógenos sin oposición o estrógenos más progestágeno) funcionan mejor que los no usuarias en un amplio espectro de habilidades cognitivas (Maki et al., 2001; Miller et al., 2002; Sherwin, 2003; Whitmer et al., 2011). Esto es particularmente cierto para mujeres sometidas a menopausia quirúrgica (Verghese et al., 2000). En el estudio Women's Health Across the Nation (SWAN), las mujeres que iniciaron TH antes de su FUM tuvieron un efecto cognitivo positivo. Por el contrario, aquellas que iniciaron TH mucho después de la FUM tuvieron un efecto peor sobre el rendimiento cognitivo (Greendale et al., 2009). El NHS, sin embargo, no encontró

una mejora significativa en la cognición a largo plazo con el uso de TH (Kang et al., 2004). Además, las mujeres que habían comenzado con TH mucho después de su FUM exhibieron un deterioro cognitivo más rápido (Kang et al., 2004). WHIMS, un estudio complementario del WHI, tuvo como objetivo evaluar el efecto de estrógenos más progestágenos sobre la incidencia de demencia o deterioro cognitivo leve en comparación con placebo (Shumaker et al., 2003). Las tasas de demencia en mujeres de 65 años o más aleatorizadas a EEC más AMP se incrementaron, pero no en las que tomaron EEC solo. Al final temprano del estudio, se diagnosticó a 40 mujeres con probable demencia (HR 2,05) en el grupo de tratamiento, después de un seguimiento promedio de 4,05 años versus 21 en el grupo de placebo.

La incidencia de deterioro cognitivo leve no difirió entre grupos. Sin embargo, las mujeres inscritas en el ensayo clínico WHIMS tenían, en promedio, 72 años en el momento del inicio de la TH, aproximadamente 15 años después de su FUM. Esto nos lleva a plantear la hipótesis de que, como para las enfermedades cardiovasculares, existe una ventana de oportunidad de tratamiento para la prevención del deterioro cognitivo en la posmenopausia temprana. De hecho, los estudios contemporáneos han demostrado un efecto protector de la TH contra el deterioro cognitivo en mujeres sometidas a ooforectomía, cuando comienzan cerca de la menopausia quirúrgica (Bagger et al., 2005; Rocca et al., 2007). Este efecto persiste, incluso años después de la interrupción del tratamiento. En un estudio de sección transversal en el que participaron 428 sujetos, mujeres que recibieron TH antes de la edad de 56 años obtuvieron puntajes más altos en una prueba de función cognitiva global y había mejor atención en comparación con las que comenzaron la terapia después 56 años de edad (MacLennan et al., 2006).

Además, las mujeres que comenzaron la terapia después de los 56 años se desempeñaron peor que aquellas que nunca usaron TH (MacLennan et al., 2006). La plausibilidad biológica del fenómeno radica en la evidencia de la ciencia básica de que la densidad de RE cere-

bral disminuye después de la menopausia y con el envejecimiento (Jaffe et al., 1994), y que los efectos benéficos metabólicos y endoteliales de E2 sobre la función celular de los tejidos sanos en el cerebro son suplantados por efectos perjudiciales de tejido no saludables en personas afectadas por la edad (Clarkson, 2007; Brinton, 2008). Hasta ahora, los ensayos aleatorizados controlados con placebo para probar esta hipótesis han demostrado un efecto neutral de la TH sobre cognición en mujeres que comenzaron el tratamiento cerca de la menopausia. El KEEPS-Cog, otro ECA, reclutó a mujeres más jóvenes (Gleason et al., 2015) —edad media 52,6 años, edad media de la menopausia 1,4 años—. Seiscientas noventa y tres mujeres fueron asignadas al azar a E2 oral o E2 transdérmico más AMP (12 días al mes), o placebo. No hubo ningún beneficio o daño; por lo tanto, el efecto fue neutral, según se informó sobre las medidas cognitivas de las mujeres tratadas con TH en comparación al placebo. El estudio WHIMS-Young (WHIMS-Y) investigó 1326 mujeres que habían participado en los ECA basados en WHI CEE a la edad de 50 a 55 años (Espeland et al., 2013). Un promedio de 14,2 años después de la aleatorización al tratamiento y 7,2 años después de la interrupción del tratamiento, cuando las mujeres tenían 67,2 años de edad en promedio, una batería de las pruebas se administró a través de una entrevista telefónica.

Contrariamente a los resultados iniciales de WHI, estos datos no indicaron ni daño ni beneficio a la capacidad cognitiva en mujeres que inician TH en la posmenopausia temprana. La ausencia de efectos cognitivos durante e inmediatamente después de la TH también es consistente con el Early versus Late Intervention with Estradiol en mujeres recientemente menopáusicas (Henderson, 2016). Muchos factores pueden afectar la cognición en las mujeres, y esta área de la medicina de género todavía necesita mucha investigación para aclarar los conflictivos resultados obtenidos de ensayos observacionales y controlados aleatorizados. Hasta la fecha, ningún ECA ha confirmado la ventana de oportunidad para la cognición. Sin embargo, en un análisis más reciente de los datos del estudio Cache County 12-year longitudinal population-based, en una pobla-

ción de más de 2000 mujeres sanas, se encontró que el mayor beneficio de la TH sobre las medidas objetivas de la cognición fue obtenido cuando la exposición a la terapia, ya fuera con estrógenos solos o combinados, comenzó dentro de los 5 años posteriores a la menopausia. De acuerdo con esta hipótesis (Matyi et al., 2019), la TH que se inició más de 5 años después de la menopausia todavía producía efectos beneficiosos en comparación con quienes nunca la usaron (Matyi et al., 2019).

Enfermedad de Alzheimer. Los estudios observacionales también han proporcionado indicaciones de que el momento del inicio de la TH podría ser protector contra el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer (Zandi et al., 2002; Henderson et al., 2005; Imtiaz et al., 2017), un trastorno típicamente relacionado con el género.

En un extenso estudio observacional, el Cache County (Matyi et al., 2019), la exposición a TH se asoció con una mejor cognición global y disminución atenuada durante un intervalo de 3 años. En mujeres que recibieron TH durante más de 10 años en el mismo estudio, el exceso de riesgo de enfermedad de Alzheimer relacionado con el género desapareció. Un reanálisis post-WHI (Shao et al., 2012) de los mismos datos, con seguimiento extendido, mostró que las mujeres que habían usado cualquier tipo de TH en 5 años de la menopausia tenían un 30% menos de riesgo de enfermedad de Alzheimer, especialmente si la terapia se prolongó durante 10 años o más. El riesgo de enfermedad de Alzheimer no se redujo entre los que habían iniciado TH a los 5 años o más después de la menopausia (Shao et al., 2012). Investigadores finlandeses informaron recientemente que la exposición prolongada a E2, especialmente durante más de 10 años después de la menopausia natural con el uso de TH, podría determinar un pequeño aumento en el riesgo de enfermedad de Alzheimer (Savolainen-Peltonen et al., 2019). Sin embargo, este estudio adolece de varios sesgos importantes, entre los que se destaca, en nuestra opinión, que las mujeres a las que se les prescribió TH tenían SVM y, debido a esto, eran más propensas a desarrollar disfunción cognitiva independientemente del uso de TH (Maki y Henderson,

2016). La asociación entre el uso de TH y la enfermedad de Alzheimer en este estudio, por tanto, no implica una relación causal.

Estrés y cognición. La exposición al estrés alrededor de la menopausia puede interferir con procesos cognitivos prefrontales, como la memoria de trabajo (Kudielka y Kirschbaum, 2005; Ycaza Herrera y Mather, 2015), y esto está mediado por una respuesta en la secreción de cortisol (Oei et al., 2006). Un subestudio del ensayo ELITE demostró que la TH limita los efectos del estrés en la memoria de trabajo, tal vez ayudando en el mantenimiento de reactividad adecuada del eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (Herrera et al., 2017). La TH a largo plazo parece reducir el cortisol libre en respuesta al estrés físico, independientemente del momento de inicio de la TH —menos o más de 6 años después de la menopausia— (Ycaza Herrera et al., 2015). Además, parece beneficiar el rendimiento cognitivo después de un episodio de estrés agudo en comparación con el placebo (Greendale et al., 2009).

Dehidroepiandrosterona. Niveles de dehidroepiandrosterona (DHEAS sulfato) endógena más altos están asociados de forma independiente y positiva con varias medidas de la función cognitiva, como la función ejecutiva, la concentración y la memoria de trabajo (Genazzani et al., 2006).

En consecuencia, la suplementación con DHEA puede parecer una oportunidad de tratamiento emocionante. El tratamiento con DHEA en mujeres posmenopáusicas puede inducir la síntesis de esteroides neuroactivos, particularmente alopregnanolona, y neuropéptidos, como la β -endorfina, que son cruciales para la modulación del estado de ánimo, la memoria y la sensación de bienestar durante el envejecimiento reproductivo (Genazzani et al., 2006). Además, bajo suplementación con DHEA, las mujeres muestran una menor respuesta a ACTH en términos de la producción de cortisol, mientras que las respuestas de otros esteroides suprarrenales están conservadas (Pluchino et al., 2008). Nuestros datos más recientes muestran que en mujeres posmenopáusicas con DHEAS basal más bajo (percentil 5), incluso la

administración oral de DHEA en dosis bajas (10 mg/día) mejora los síntomas climatéricos (Genazzani et al., 2006) y revierte algunos síntomas relacionados con los cambios de las vías enzimáticas adrenales (Genazzani et al., 2006). En nuestro estudio, la secreción de cortisol se redujo en mayor medida en mujeres tratadas con DHEA (DHEA oral 25 mg/día) que en las tratadas con TH (E2 transdérmico 50 mg/día más MP 100 mg/día); en efecto, creemos que podría ser beneficioso para el funcionamiento cognitivo a largo plazo, de acuerdo con los datos descritos anteriormente (Herrera et al., 2017).

Estado anímico

Hasta hace solo unos años, los datos de los ECA apuntaban hacia la eficacia de E2 como antidepresivo solo en perimenopáusicas deprimidas, pero no en mujeres posmenopáusicas (Rubinow et al., 2015). Por otro lado, el uso de estrógenos para tratar a mujeres deprimidas con más de varios años después de la menopausia está destinado a ser un fracaso (Rubinow et al., 2015). Este hallazgo es consistente con la «hipótesis de la ventana crítica», lo que sugiere que E2 ejerce efectos beneficiosos solo si se administra cerca del cese de la actividad ovárica. En el ensayo KEEPS, los EEC (0,45 mg/día, con progesterona cíclica) pero no E2 transdérmico (50 mg/día, con progesterona cíclica) mejoraron los síntomas depresivos en comparación con placebo (Gleason et al., 2015). Un ensayo muy reciente, por primera vez, demostró que una administración de 12 meses de E2 (0,1 mg/día) y PM (200 mg/día transdérmica durante 12 días cada 3 meses) fue más eficaz que el placebo incluso para prevenir el desarrollo de síntomas depresivos clínicamente significativos entre mujeres perimenopáusicas eutímicas y posmenopáusicas tempranas (Gordon et al., 2018).

Efecto del componente progestágeno de la terapia hormonal sobre el estado de ánimo

Los progestágenos pueden atenuar el efecto antidepresivo de la terapia con estrógenos en mujeres no deprimidas (Sherwin, 1991; Zweifel y O'Brien, 1997). En una encuesta transversal realizada en 176 mujeres sanas, en su mayoría

posmenopáusicas, progesterona micronizada, PM, oral demostró ser más neutral en el estado de ánimo que AMP (Fitzpatrick et al., 2000). En un cruce de un estudio doble ciego, AMP cíclico oral (10 mg/día durante 12 días por ciclo de 28 días), a su vez, era mejor para el estado de ánimo que el acetato de noretisterona oral cíclico (1 mg/día durante 12 días por ciclo de 28 días) en mujeres sin antecedentes del síndrome premenstrual recibiendo 2 mg/día de E2 de forma continua (Björn et al., 2000). Las mujeres con antecedentes de síndrome premenstrual experimentaron efectos adversos del estado de ánimo con ambos progestágenos (Björn et al., 2000).

La vía de administración puede afectar la influencia de la progesterona en el estado anímico. En un estudio sobre mujeres posmenopáusicas que viven en la comunidad, el E2 transdérmico asociado con la progestina sintética causó un aumento del riesgo de síntomas depresivos, mientras que el E2 transdérmico solo o en combinación con progesterona natural tuvo un efecto neutro (Scali et al., 2010).

La dosis de progestina puede influir en la respuesta a los síntomas del estado de ánimo. En un estudio aleatorio, doble ciego, cruzado, mujeres tanto con antecedentes como sin antecedentes de síndrome premenstrual, que recibieron 2 mg por vía oral de E2 combinado de forma continua con 10 mg o 20 mg de AMP oral de forma secuencial durante 12 días por ciclo, respondieron con más síntomas negativos del estado de ánimo con la dosis más baja de AMP. En mujeres con antecedentes del síndrome premenstrual, la dosis más alta de AMP aumentó los síntomas positivos del estado de ánimo (Björn et al., 2002). En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, estudio cruzado, la progesterona vaginal natural causó de manera similar efectos adversos del estado de ánimo en mujeres sin síndrome premenstrual previo, cuando se administraba en una dosis de menos de 400 mg en comparación con una dosis de más de 800 mg (Andréen et al., 2003). En contraste, las mujeres con síndrome premenstrual previo no informaron ciclicidad de los síntomas inducidos por progesterona (Andréen et al., 2003).

Sueño

Combinaciones de estrógeno y estrógeno-progestágeno. La gran mayoría de los ECA que comparan la TH con placebo han encontrado que la TH mejora la calidad del sueño percibida y los problemas de sueño autoinformados más que el placebo (Hays et al., 2003; Brunner et al., 2005; Welton et al., 2008; Cintron et al., 2017). Un metaanálisis reciente de la literatura reveló que la TH se asocia con una mejor calidad del sueño en mujeres con perturbación del sueño asociada con SVM (Hays et al., 2003), pero que el efecto de TH en mujeres sin SVM no está claro (Cintron et al., 2017). En el reciente informe KEEPS (Cintron et al., 2018), la calidad general del sueño mejoró con ambos regímenes de TH (EEC 0,45 mg/día por vía oral versus E2 transdérmico 50 mg/día) en comparación con placebo. Sin embargo, el E2 transdérmico se desempeñó modestamente mejor que el EEC oral. El alivio de los SVM se asoció positivamente con mejoras en la calidad del sueño en general, confirmando informes anteriores (Cintron et al., 2018). Por lo tanto, parece que son las alteraciones del sueño acompañadas de fogajes nocturnos las que responden mejor a la TH. Pequeños estudios han sugerido que la progesterona natural mejora la calidad y los beneficios subjetivos del sueño basados en parámetros de polisomnografía más que AMP en terapias combinadas (Montplaisir et al., 2001; Gambacciani et al., 2005). Este efecto biológico es plausible debido a la pronta metabolización de la progesterona natural a la alopregnanolona, un GABAnergic agonista de inducción hipnótica.

Complejo estrogénico tejido selectivo. Datos del ensayo SMART-5 indican que la combinación de BZA 20 mg/EC 0,45 mg/día tiene efectos favorables sobre el sueño. Estos efectos se observaron en mujeres posmenopáusicas con SVM moderado a grave y más leve (Pinkerton et al., 2014).

Sistema musculoesquelético

Hueso

Combinaciones de estrógeno y estrógeno-progestágeno. La dosis convencional de TH previene todas las

fracturas, incluidas las vertebrales y de cadera (Marjoribanks et al., 2017). Los datos del WHI fueron los primeros en proporcionar evidencia sustancial de este hecho (Grupo de Redacción para mujeres. Investigadores de iniciativas de salud, 2002; Cauley et al., 2003, 2006). En efecto, mujeres sometidas a TH se beneficiaron de una reducción del 34% en las fracturas de cadera y del 24% en el total de fracturas (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002). La TH también provoca una disminución de fracturas vertebrales (Zhu et al., 2016). Esto es paralelo a un aumento en la DMO (Manson et al., 2013), efecto que ya se había demostrado en PEPI (The Writing Group for the PEPI Trial, 1995) y otros ensayos.

La TH es la única terapia disponible con eficacia probada para la reducción de fracturas en pacientes sin osteoporosis en los primeros años posmenopáusicos (Bagger et al., 2004). El efecto preventivo de la TH, sin embargo, es probablemente atenuado cuando se inicia después de los 60 años (Zhu et al., 2016). En el seguimiento postintervención se ha informado que, para exusuarias de TH en comparación con exusuarias de placebo, detener la TH no tiene un efecto de rebote en el hueso, ya que no aumenta el riesgo de fractura, ya sea sostenido o transitorio (Watts et al., 2017). Aunque algunos estudios han informado una pérdida en la DMO después de suspender la TH (Karim et al., 2011; Zhu et al., 2016), los datos de WHI indican un beneficio residual significativo para el total de fracturas que persistieron durante 13 años en los años posteriores al cese de la terapia en mujeres asignadas a EEC más AMP (Manson et al., 2013).

La TH en dosis bajas puede mejorar la DMO en mujeres tratadas (1 mg E2 ± 0,5 mg de acetato de noretisterona o 0,5 mg de 17beta-E2 y 0,25 mg de acetato de noretisterona); sin embargo, no hay resultados hasta la fecha sobre la prevención de fracturas (Gambacciani et al., 2008; Zang et al., 2010).

Raloxifeno y complejo estrogénico tejido selectivo. El raloxifeno y los BZA son agonistas de ER en el hueso. En cuanto al raloxifeno, dos grandes estudios, los ensayos MORE y RUTH,

mostraron una reducción en el riesgo de fractura, pero no en la incidencia de fractura de cadera (Delmas et al., 2002; Collins et al., 2009). Se ha demostrado que BZA 20 mg/día reduce de manera similar el riesgo de fractura vertebral, especialmente en mujeres con mayor riesgo de fractura (Reginster et al., 2014; Palacios et al., 2015). No hay datos sobre el riesgo de fractura con BZA 20 mg/EC 0,45 mg/día, pero se observó mejora en la DMO total de cadera y cuello femoral en un gran ECA versus placebo (Lindsay et al., 2009). En comparación con la terapia estrógeno-progestina, complejo estrogénico selectivo tisular (BZA oral 20 mg/EC 0,45), las mejoras en la DMO fueron menores que en las mujeres tratadas con EEC 0,45 mg/MPA 1,5 mg (Pinkerton et al., 2014).

Tibolona. Los estudios controlados aleatorios muestran que la tibolona, incluso en dosis bajas (1,25 mg/día), aumenta la DMO y reduce el riesgo de fracturas (Ettinger 2007; Cummings et al., 2008; Biglia et al., 2010; Zang et al., 2010). Se demostró que la tibolona (2,5 mg/día) tiene la misma eficacia que la terapia combinada de estrógeno-progestina (Biglia et al., 2010) a largo plazo (Rymer et al., 2002) —más de 10 años—, tanto al comienzo como al final de la posmenopausia y en mujeres con osteoporosis establecida. En mujeres mayores de 60 años tratadas con tibolona (Cummings et al., 2008), este beneficio se ve ensombrecido por el aumento de riesgo de accidentes cerebrovasculares.

Músculos

En las mujeres de mediana edad, la masa muscular magra, contrariamente a la masa grasa, parece disminuir, contribuyendo así al cambio en la composición corporal. La sarcopenia es más manifiesta en mujeres de edad avanzada que en hombres de edad avanzada y, aunque no se puede atribuir a la menopausia, este proceso degenerativo parece evolucionar más rápidamente después de la FUP (Bondarev et al., 2018). Sin embargo, la TH no parece conferir un beneficio en términos de ganancia de masa corporal magra. Aunque estudios anteriores habían indicado preservación de músculo en mujeres tratadas con TH (E2 oral/noretisterona acetato) en comparación con placebo (Sipila et al., 2001; Sorensen et

al., 2001), los datos de ensayos grandes más recientes no han confirmado estos resultados (Kenny et al., 2005; Sites et al., 2005; Thorneycroft et al., 2007; Bea et al., 2011). Datos de los centros WHI BMD (Bea et al., 2011) mostraron que la pérdida de masa corporal magra era menor con estrógenos o tratamiento con estrógeno-progestágeno en comparación con placebo a los 3 años. Sin embargo, el resultado se perdió en 6 años, lo que no dio lugar a diferencias entre grupos de tratamiento con placebo y TH. El DOPS, igualmente, no encontró diferencia significativa para el cambio en la masa corporal magra entre tratamientos y control durante 5 años (Jensen et al., 2003).

Articulaciones

Los datos del WHI han revelado que los tratamientos con estrógeno y estrógeno-progestina dan como resultado menos dolor en las articulaciones en comparación con el placebo (Barnabei et al., 2005; Chlebowsky et al., 2018). Además, las mujeres tratadas con TH desarrollan menos síndrome del túnel carpiano (Al-Rousan et al., 2018). Los datos del WHI también han demostrado una reducción en el porcentaje de mujeres que se someten a una cirugía de reemplazo de articulaciones entre las mujeres que toman TH comparado con placebo, lo que posiblemente indica un papel de la TH en la preservación de cartílago (Cirillo et al., 2006).

Discos intervertebrales

El tratamiento con estrógeno-progestágeno parece tener un efecto positivo en la altura del disco intervertebral, que se correlaciona con la puntuación T (Muscat Baron et al., 2007; Baron et al., 2009). La altura adecuada del disco es vital para el mantenimiento de las propiedades de absorción de impactos del disco intervertebral y proteger la columna de las fracturas vertebrales por compresión (Muscat Baron et al., 2007; Baron et al., 2009).

Piel y cabello

El uso de estrógenos después de la menopausia aumenta el contenido de colágeno, y por tanto, la capacidad de retener agua, con mayor

grosor dérmico y elasticidad (Calleja-Agius et al., 2013). La prevención del envejecimiento cutáneo parece ser máxima con el uso de TH durante la perimenopausia (Phillips et al., 2008). La TH puede ejercer un efecto beneficioso sobre la piel del rostro y la apariencia aumentando las propiedades reológicas; sin embargo, no limita el número y la profundidad de las arrugas (Phillips et al., 2008; Owen et al., 2016). A través de una mejora del flujo sanguíneo de la piel, la TH puede afectar positivamente la cicatrización y la prevención de heridas. Las usuarias de TH de edad avanzada, en un estudio de la Base de datos de Investigación de Práctica General del Reino Unido, manifestaron desarrollar menos úlceras crónicas en las piernas y úlceras inducidas por la presión que las no usuarias (Margolis et al., 2002).

Sistema urogenital

La menopausia conduce inevitablemente a una constelación de síntomas urogenitales, como sequedad vaginal, dispareunia, picazón y ardor vulvar, disuria, incontinencia urinaria e infecciones recurrentes del tracto urinario inferior, denominado síndrome genitourinario de la menopausia. A pesar de que el impacto de los síntomas genitourinarios es comparable al de los síntomas graves de condiciones médicas (Di Bonaventura et al., 2015), las mujeres son reacias a informar de estas perturbaciones, por lo que a menudo se descuidan.

Atrofia vulvovaginal

Combinaciones de estrógeno o estrógeno-progestágeno. Los síntomas de atrofia vulvovaginal se pueden tratar con estrógenos tópicos o sistémicos (Rahn et al., 2014). La terapia con estrógenos restaura la normalidad de la flora vaginal, reduce el pH y espesa y revasculariza el revestimiento vaginal. Gracias a su eficacia y excelente perfil de seguridad (Marjoribanks et al., 2017; Crandall et al., 2018), el estrógeno vaginal es generalmente el enfoque de primera línea para tratar los síntomas de la atrofia vulvovaginal en la mayoría de las mujeres. De hecho, mientras que la TH sistémica elimina los síntomas de atrofia vulvovaginal en

el 75% de los casos, la terapia vaginal tiene éxito en el 80 al 90% de los casos (Goldstein, 2010).

Compuestos estrogénicos locales para el síndrome genitourinario incluyen E2, estriol, EEC y promestriene. Es preferible el estrógeno vaginal en dosis bajas, y está disponible en la forma de insertos vaginales de 4 µg, un anillo vaginal E2 de 7,5 µg o una tableta de E2 de 10 µg (Zdravkovic et al., 2001; Constantine et al., 2018). Por definición, la dosis baja del estrógeno vaginal se caracteriza por la absorción sistémica dentro niveles normales de E2 posmenopáusico y, lo que es más importante, no induce hiperplasia endometrial (Zdravkovic et al., 2001).

Moduladores selectivos del receptor de estrógenos y complejo estrogénico tejido selectivo

Ospemifeno. El ospemifeno es el primer tratamiento no estrogénico aprobado para la dispareunia moderada a grave en mujeres con atrofia vulvovaginal (Paton, 2014). El efecto del ospemifeno sobre los síntomas de atrofia vaginal y dispareunia, el epitelio vaginal y el pH de la vagina es comparable al de los estrógenos vaginales (Goldstein, 2010). Características histológicas mejoradas del revestimiento vaginal con una reducción de las células parabasales y un aumento de las células superficiales son alcanzables con esta terapia (Di Donato et al., 2019). En mujeres posmenopáusicas saludables el ospemifeno administrado por vía oral 60 mg/día hasta 52 semanas es seguro. Aunque se han realizado estudios sobre ospemifeno de corta duración, no se ha informado aumento de eventos de cardiovasculares, tromboembólicos, con respecto al placebo durante un período de 52 semanas (Di Donato et al., 2019). El tratamiento con ospemifeno es estadísticamente asociado con un mayor grosor del endometrio en mujeres con un útero intacto tanto a las 12 semanas como a las 52 semanas; sin embargo, este aumento no es clínicamente relevante y no ha resultado en patología endometrial en mujeres tratadas durante este período (Di Donato et al., 2019).

Andrógenos: DHEA y testosterona. **DHEA vaginal.** DHEA vaginal pasa por conversión local

por enzimas (metabolismo intracrino) a estrógenos y andrógenos como androstenediol, androstenediona, testosterona y DHT (Labrie et al., 2015). En ensayos clínicos controlados con placebo (Parish, 2013; Archer, 2015; Labrie et al., 2015; Sauer et al., 2018), la aplicación diaria de 0,50% (6,5 mg) de DHEA mejoró el parámetro objetivo de atrofia vaginal: pH vaginal, índice de maduración epitelial vaginal, espesor e integridad epitelial y lubricación (Labrie et al., 2016). La activación de los receptores de estrógenos y andrógenos a través de los metabolitos de la DHEA en la vagina afecta las tres capas de la pared vaginal, incluidas las fibras del colágeno de la membrana basal y la pared muscular, y da como resultado una mejora significativa de la dispareunia (Labrie et al., 2016).

Testosterona vaginal. Los investigadores están evaluando la testosterona intravaginal para mejorar la atrofia vulvovaginal; esto puede ser una nueva opción, prometedora, para sobrevivientes de cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa (Santen et al., 2017; Davis et al., 2018), para quienes las opciones disponibles son muy escasas. En un ensayo aleatorizado controlado con placebo (Davis et al., 2018), se probó la testosterona intravaginal en forma de una crema autoadministrada (300 lg por dosis) al día durante 2 semanas y luego tres veces por semana durante 24 semanas.

Tibolona. Reduce los síntomas de atrofia vulvovaginal a un grado de nivel similar como la terapia con hormonas combinadas continuas de dosis bajas convencionales, ambas a la dosis de 2,5 mg (Swanson et al., 2006; Hammar et al., 2007) y 1,25 mg/día (Swanson et al., 2006).

Incontinencia urinaria

Se prefiere la vía vaginal para el tratamiento estrogénico de síntomas urinarios como frecuencia, nicturia, vejiga hiperactiva, urgencia e incontinencia (Nappi y Davis, 2012). La terapia vaginal con estrógenos también puede ayudar a prevenir infecciones recurrentes del tracto urinario con estrógenos vaginales (Constantine et al., 2018). Ningún beneficio, por otro lado, es alcanzable en incontinencia de esfuerzo (Townsend et al., 2010; Cody et al., 2012; Nappi y Davis, 2012).

Como para el tratamiento sistémico de TH, los resultados del ensayo HERS revelaron un resultado negativo del impacto de 0,625 mg de EC más 2,5 mg de AMP en pacientes posmenopáusicas mayores con incontinencia, que ya se hizo evidente a los 4 meses de tratamiento (Grady et al., 2001). Los datos de seguimiento del WHI confirmaron los datos en mujeres asignadas a EEC más AMP (Hendrix et al., 2005) y mostraron que la misma tendencia ocurrió con EEC solo (Manson et al., 2013). Los efectos negativos se atenuaron, pero persistieron después de suspender ambos ensayos (Manson et al., 2013).

Un estudio observacional reciente mostró que la exposición a agentes sistémicos de regímenes de TH, así como E2 vaginal, pueden favorecer el desarrollo de novo o el empeoramiento de la incontinencia urinaria de esfuerzo preexistente (Rahkola-Soisalo et al., 2019). La TH puede debilitar los músculos del suelo pélvico y también provocar prolapsos de órganos pélvicos (Rahkola-Soisalo et al., 2019). Las mujeres con este problema que buscan alivio para los síntomas de la menopausia deben ser conscientes de este riesgo.

Roles de los autores

Andrea R. Genazzani es la autora principal y responsable de la redacción del manuscrito y la discusión crítica.

Patrizia Monteleone es responsable de la búsqueda de literatura, la redacción del manuscrito y la discusión crítica.

Andrea Giannini es responsable de la búsqueda de la literatura, la discusión crítica, las figuras y las tablas.

Tommaso Simoncini es responsable de la discusión crítica.

Fondos

Los autores declaran no tener ninguna fuente de financiación.

Conflicto de intereses

El profesor Tommaso Simoncini declara haber recibido subvenciones de Shionogi y Gedeon Richter, honorarios de consultoría de Astellas, Gedeon Richter, Mitsubishi Tanabe, Sojournix, Estetra, Actavis y honorarios por conferencias, manuscrito, escritura o eventos educativos de Shionogi e Intuitive Quirúrgico. La profesora Andrea R. Genazzani, la Dra. Patrizia Monteleone y la Dra. Andrea Giannini declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, Sabatini L, Hamoda H, Panay N. Efficacy and safety of transdermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2017;107:475–482.e15.
- Aedo AR, Landgren BM, Diczfalusy E. Pharmacokinetics and biotransformation of orally administered oestrone sulphate and oestradiol valerate in postmenopausal women. *Maturitas* 1990;12:333–343.
- Al-Rousan T, Sparks JA, Pettinger M, Chlebowski R, Manson JE, Kauntiz AM, Wallace R. Menopausal hormone therapy and the incidence of carpal tunnel syndrome in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *PLoS One* 2018;13:e0207509.
- Farrell R; American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Gynecologic Practice. ACOG Committee Opinion No. 659: the use of vaginal estrogen in women with a history of estrogen-dependent breast cancer. *Obstet Gynecol* 2016;127:e93–e96.
- Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, Rodabough RJ, McTiernan A, Margolis KL, Aggerwal A, David Curb J, Hendrix SL, Allan Hubbell F. et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103–115.
- Andréen L, Bixo M, Nyberg S, Sundström-Poromaa I, Bäckström T. Progesterone effects during sequential hormone replacement therapy. *Eur J Endocrinol* 2003;148:571–577.
- Archer DF. Dehydroepiandrosterone intravaginal administration for the management of postmenopausal vulvovaginal atrophy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2015;145:139–143.
- Avis NE, Brockwell S, Randolph JF Jr, Shen S, Cain VS, Ory M, Greendale GA. Longitudinal changes in sexual functioning as women transition through menopause: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16(3):442–452.
- Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Hess R, Joffe H, Kravitz HM, Tepper PG. 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.
- Avis NE, Colvin A, Karlamangla AS, Crawford S, Hess R, Waetjen LE, Brooks M, Tepper PG, Greendale GA. Change in sexual functioning over the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2017;24:379–390.
- Baber RJ, Panay N, Fenton A. IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016;19:109–150.
- Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, Hansen HB, Møllgaard A, Ravn P, Qvist P, Kanis JA, Christiansen C. Two to three years of hormone replacement treatment in healthy women have longterm preventive effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728–735.
- Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Qin G, Christiansen GC; PERF Study Group. Early postmenopausal hormone therapy may prevent cognitive impairment later in life. *Menopause* 2005;12:12–17.
- Bakken K, Fournier A, Lund E, Waaseth M, Dumeaux V, Clavel-Chapelon F, Fabre A, Hémon B, Rinaldi S, Chajes V. et al. Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011;128:144–156.
- Barginear MF, Muss H, Kimmick G, Owusu C, Mrozek E, Shahrokni A, Ballman K, Hurria A. Breast cancer and aging: results of the U13 conference breast cancer panel. *Breast Cancer Res Treat* 2014;146:1–6.

- Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG, Young RL, Wells EC, O'Sullivan MJ, Chen B. 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.
- Baron YM, Brincat MP, Calleja-Agius J, Calleja N. Intervertebral disc height correlates with vertebral body T-scores in premenopausal and postmenopausal women. *Menopause Int* 2009;15:58–62.
- Barrett-Connor E, Mosca L, Collins P, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, McNabb MA, Wenger NK; Raloxifene Use for The Heart (RUTH) Trial Investigators. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2006;355:125–137.
- Bassuk SS, Manson JE. Menopausal hormone therapy and cardiovascular disease risk: utility of biomarkers and clinical factors for risk stratification. *Clin Chem* 2014;60:68–77.
- Bea JW, Zhao Q, Cauley JA, LaCroix AZ, Bassford T, Lewis CE, Jackson RD, Tylavsky FA, Chen Z. Effect of hormone therapy on lean body mass, falls, and fractures: 6-year results from the Women's Health Initiative hormone trials. *Menopause* 2011;18:44–52.
- Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–427.
- Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543–1551.
- Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385:1835–1842.
- Bernardi F, Pluchino N, Pieri M, Begliuomini S, Lenzi E, Puccetti S, Casarosa E, Luisi M, Genazzani AR. Progesterone and medroxyprogesterone acetate effects on central and peripheral allopregnanolone and beta-endorphin levels. *Neuroendocrinology* 2006;83:348–359.
- Bhupathiraju SN, Grodstein F, Rosner BA, Stampfer MJ, Hu FB, Willett WC, Manson JE. Hormone therapy use and risk of chronic disease in the Nurses' Health Study: a comparative analysis with the women's health initiative. *Am J Epidemiol* 2017;186:696–708.
- Bhupathiraju SN, Grodstein F, Stampfer MJ, Willett WC, Crandall CJ, Shifren JL, Manson JE. Vaginal estrogen use and chronic disease risk in the Nurses' Health Study. *Menopause* 2018;26:603–610.
- Biglia N, Maffei S, Lello S, Nappi RE. Tibolone in postmenopausal women: a review based on recent randomised controlled clinical trials. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:804–814.
- Björn I, Bixo M, Nöjd KS, Nyberg S, Bäckström T. Negative mood changes during hormone replacement therapy: a comparison between two progestogens. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1419–1426.
- Björn I, Bixo M, Nöjd KS, Collberg P, Nyberg S, Sundström-Poromaa I, Bäckström T. The impact of different doses of medroxyprogesterone acetate on mood symptoms in sequential hormonal therapy. *Gynecol Endocrinol* 2002;16:1–8.
- Black D, Messig M, Yu CR, Assaf AR, Komm BS, Mirkin S, Boucher M. The effect of conjugated estrogens/bazedoxifene therapy on body weight of postmenopausal women: pooled analysis of five randomized, placebo-controlled trials. *Menopause* 2016;23:376–382.
- Blackburn EH, Epel ES, Lin J. Human telomere biology: a contributory and interactive factor in aging, disease risks, and protection. *Science* 2015;350:1193–1198.
- Bluming AZ, Tavri C. What are the real risks for breast cancer? *Climacteric* 2012;15:133–138.
- Bondarev D, Laakkonen EK, Finni T, Kokko K, Kujala UM, Aukee P, Kovanen V, Sipilä S. Physical performance in relation to menopause status and physical activity. *Menopause* 2018;25:1432–1441.
- Bots ML, Evans GW, Riley W, McBride KH, Paskett ED, Helmond FA, Grobbee DE, Investigators OPAL. The effect of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogens plus medroxyprogesterone acetate on progression of carotid intima/media thickness: the osteoporosis prevention and arterial effects of tibolone (OPAL) study. *Eur Heart J* 2006;27:746–755.
- Brandts L, van Poppel FWA, van den Brandt PA. Female reproductive factors and the likelihood of reaching the age of 90 years. The Netherlands Cohort Study. *Maturitas* 2019;125:70–80.

- Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, Shifren JL, Buster JE, Simon JA, Bachman G, Aguirre OA, Lucas JD, Rodenberg C. et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1582–1589.
- Bray PF, Larson JC, Lacroix AZ, Manson J, Limacher MC, Rossouw JE, Lasser NL, Lawson WE, Stefanick ML, Langer RD. et al.; Women's Health Initiative Investigators. Usefulness of baseline lipids and C-reactive protein in women receiving menopausal hormone therapy as predictors of treatment-related coronary events. *Am J Cardiol* 2008;101:1599–1605.
- Brinton RD. The healthy cell bias of estrogen action: mitochondrial bioenergetics and neurological implications. *Trends Neurosci* 2008;31:529–537.
- Brunner RL, Gass M, Aragaki A, Hays J, Granek I, Woods N, Mason E, Brzyski R, Ockene J, Assaf A. et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of conjugated equine estrogen on health-related quality of life in postmenopausal women with hysterectomy: results from the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trial. *Arch Intern Med* 2005;165:1976–1986.
- Brunner RL, Aragaki A, Barnabei V, Cochrane BB, Gass M, Hendrix S, Lane D, Ockene J, Woods NF, Yasmien S. 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.
- Brzezinski A, Brzezinski-Sinai NA, Seeman MV. Treating schizophrenia during menopause. *Menopause* 2017;24:582–588.
- Bundred NJ, Kenemans P, Yip CH, Beckmann MW, Foidart JM, Sismondi P, Schoultz B, Vassilopoulou-Sellin R, Galta RE, Lieshout EV. et al. Tibolone increases bone mineral density but also relapse in breast cancer survivors: LIBERATE trial bone substudy. *Breast Cancer Res* 2012;14:R13.
- Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, Tyroler HA, Rifkind BM. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program Follow-up Study. *Circulation* 1987;75:1102–1109.
- Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, Brown C, Breaux JG, Buch A, Rodenberg CA, Wekselman K, Casson P. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;105:944–952.
- Calleja-Agius J, Brincat M, Borg M. Skin connective tissue and ageing. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2013;27:727–740.
- Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J. et al.; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER study. *Circulation* 2007;115:840–845.
- Canonico M. Hormone therapy and hemostasis among postmenopausal women: a review. *Menopause* 2014;21:753–762.
- Canonico M, Carcaillon L, Plu-Bureau G, Oger E, Singh-Manoux A, Tubert-Bitter P, Elbaz A, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: impact of the route of estrogen administration and type of progestogen. *Stroke* 2016;47:1734–1741.
- Canonico M, Fournier A, Carcaillon L, Olié V, Plu-Bureau G, Oger E, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Clavel-Chapelon FOISE, Scarabin P-Y. Postmenopausal hormone therapy and risk of idiopathic venous thromboembolism. Results from the E3N cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:340–345.
- Carpenter JS, Woods NF, Otte JL, Guthrie KA, Hohensee C, Newton KM, Joffe H, Cohen L, Sternfeld B, Lau RJ. et al. MsFLASH participants' priorities for alleviating menopausal symptoms. *Climacteric* 2015;18:859–866.
- Casanova G, Bossardi Ramos R, Ziegelmann P, Spritzer PM. Effects of low-dose versus placebo or conventional-dose postmenopausal hormone therapy on variables related to cardiovascular risk: a systematic review and meta-analyses of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1028–1037.
- Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J. 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.

- Cauley JA, Chlebowski RT, Cummings SR, Granek I, Hays J, Heiss G, Hendrix SL, Howard BV, Hsia J, Hubbell FA. et al.; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669–683.
- Cheek J, Lacy J, Toth-Fejel S, Morris K, Calhoun K, Pommier RF. The impact of hormone replacement therapy on the detection and stage of breast cancer. *Arch Surg* 2002;137:1015–1019. Discussion 1019–21.
- Chen WY, Colditz GA, Rosner B, Hankinson SE, Hunter DJ, Manson JE, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE. Use of postmenopausal hormones, alcohol, and risk for invasive breast cancer. *Ann Intern Med* 2002;137:798–804.
- Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, Rosner B, Holmes MD, Willett WC, Colditz GA. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027–1032.
- Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, Manson JE, Stefanick ML, Ockene J, Sarto GE. et al.; WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684–1692.
- Chlebowski RT, Rohan TE, Manson JE, Aragaki AK, Kaunitz A, Stefanick ML, Simon MS, Johnson KC, Wactawski-Wende J, O'Sullivan MJ. et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin and estrogen alone: analyses of data from 2 Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2015;1:296–305.
- Chlebowski RT, Anderson GL, Sarto GE, Haque R, Runowicz CD, Aragaki AK, Thomson CA, Howard BV, Wactawski-Wende J, Chen C. et al. Continuous combined estrogen plus progestin and endometrial cancer: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *Jncij* 2015;108:djv350
- Chlebowski RT, Cirillo DJ, Eaton CB, Stefanick ML, Pettinger M, Carbone LD, Johnson KC, Simon MS, Woods NF, Wactawski-Wende J. Estrogen alone and joint symptoms in the Women's Health Initiative randomized trial. *Menopause* 2018;25:1313–1320.
- Ciccone MA, Whitman SA, Conturie CL, Brown N, Dancz CE, Özel B, Matsuo K. Effectiveness of progestin-based therapy for morbidly obese women with complex atypical hyperplasia. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299:801–808.
- Cintron D, Lipford M, Larrea-Mantilla L, Spencer-Bonilla G, Lloyd R, Gionfriddo MR, Gunjal S, Farrell AM, Miller VM, Murad MH. Efficacy of menopausal hormone therapy on sleep quality: systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55:702–711.
- Cintron D, Lahr BD, Bailey KR, Santoro N, Lloyd R, Manson JE, Neal-Perry G, Pal L, Taylor HS, Wharton W. et al. Effects of oral versus transdermal menopausal hormone treatments on self-reported sleep domains and their association with vasomotor symptoms in recently menopausal women enrolled in the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *Menopause* 2018;25:145–153.
- Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006;54:3194–3204.
- Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause N* *Menopause* 2007;14:373–384.
- Cody JD, Jacobs ML, Richardson K, Moehrer B, Hextall A. Estrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;10:CD001405.
- 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;394:1159–1168.
- Collins P, Mosca L, Geiger MJ, Grady D, Kornitzer M, Amewou-Atisso MG, Effron MB, Dowsett SA, Barrett-Connor E, Wenger NK. Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on coronary outcomes in the Raloxifene Use for The Heart trial: results of subgroup analyses by age and other factors. *Circulation* 2009;119:922–930.
- Constantine GD, Simon JA, Pickar JH, Archer DF, Bernick B, Graham S, Mirkin S. Estradiol vaginal inserts (4 mg and 10 mg) for treating moderate to severe vulvar and vaginal atrophy: a review of phase 3 safety, efficacy and pharmacokinetic data. *Curr Med Res Opin* 2018;34:2131–2136.
- Constantine GD, Kessler G, Graham S, Goldstein SR. Increased incidence of endometrial cancer following the Women's Health Initiative: an assessment of risk factors. *J Womens Health (Larchmt)* 2019;28:237–243.

- Courtin A, Communal L, Vilasco M, Cimino D, Mourra N, de Bortoli M, Taverna D, Faussat AM, Chaouat M, Forgez P. et al. Glucocorticoid receptor activity discriminates between progesterone and medroxyprogesterone acetate effects in breast cells. *Breast Cancer Res Treat* 2012;131:49–63.
- Crandall CJ, Aragaki A, Cauley JA, Manson JE, LeBlanc E, Wallace R, Wactawski-Wende J, LaCroix A, O'Sullivan MJ, Vitolins M. et al. Associations of menopausal vasomotor symptoms with fracture incidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:524–534.
- Crandall CJ, Hovey KM, Andrews C, Cauley JA, Stefanick ML, Shufelt C, Prentice RL, Kaunitz AM, Eaton C, Wactawski-Wende J. et al. Comparison of clinical outcomes among users of oral and transdermal estrogen therapy in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2017;24:1145–1153.
- Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS, Shifren J, Chen C, Kaunitz AM, Cauley JA. et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2018;25:11–20.
- Cray LA, Woods NF, Herting JR, Mitchell ES. Symptom clusters during the late reproductive stage through the early postmenopause: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause* 2012;19:864–869.
- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359:1761–1767.
- Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, Mol-Arts M, Kloosterboer L, Mosca L, Christiansen C. et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697–708.
- Cushman M, Larson JC, Rosendaal FR, Heckbert SR, Curb JD, Phillips LS, Baird AE, Eaton CB, Stafford RS. Biomarkers, menopausal hormone therapy and risk of venous thrombosis: the Women's Health Initiative. *Res Pract Thromb Haemost* 2018;2:310–319.
- Cuzick J, Sestak I, Bonanni B, Costantino JP, Cummings S, DeCensi A, Dowsett M, Forbes JF, Ford L, LaCroix AZ. et al. SERM Chemoprevention of Breast Cancer Overview Group. Selective oestrogen receptor modulators in prevention of breast cancer: an updated meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2013;381:1827–1834.
- Dalgård C, Benetos A, Verhulst S, Labat C, Kark JD, Christensen K, Kimura M, Kyvik KO, Aviv A. Leukocyte telomere length dynamics in women and men: menopause vs age effects. *Int J Epidemiol* 2015;44:1688–1695.
- Davis SR, Robinson PJ, Jane F, White S, White M, Bell RJ. Intravaginal testosterone improves sexual satisfaction and vaginal symptoms associated with aromatase inhibitors. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:4146–4154.
- Davis SR, Baber R, Panay N, Bitzer J, Cerdas Perez S, Islam RM, Kaunitz AM, Kingsberg SA, Lambri-noudaki I, Liu J. et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric* 2019;22:429–434.
- de Lauzon-Guillain B, Fournier A, Fabre A, Simon N, Mesrine S, Boutron-Ruault M-C, Balkau B, Clavel-Chapelon F. Menopausal hormone therapy and new-onset diabetes in the French Etude Epidemiologique de Femmes de la Mutuelle Generale de l'Education Nationale (E3N) cohort. *Diabetologia* 2009;52:2092–2100.
- Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, Reginster JY, Pols HA, Recker RR, Harris ST. et al.; Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3609–3617.
- de Kruif M, Spijker AT, Molendijk ML. Depression during the perimenopause: a meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;206:174–180.
- Di Bonaventura M, Luo X, Moffatt M, Bushmakina AG, Kumar M, Bobula J. The association between vulvovaginal atrophy symptoms and quality of life among postmenopausal women in the United States and western Europe. *J Womens Health (Larchmt)* 2015;24:713–722.
- Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, D'oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, Muzii L, Benedetti Panici P. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: a meta-analysis of randomized trials. Part I: evaluation of efficacy. *Maturitas* 2019;121:86–92.
- Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, D'oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, Muzii L, Benedetti

- Panici P. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: a meta-analysis of randomized trials. Part II: evaluation of tolerability and safety. *Maturitas* 2019;121:93–100.
- Domchek SM, Mitchell G, Lindeman GJ, Tung NM, Balmaña J, Isakoff SJ, Schmutzler R, Audeh MW, Loman N, Scott C. et al. Challenges to the development of new agents for molecularly defined patient subsets: lessons from BRCA1/2-associated breast cancer. *J Clin Oncol* 2011;29:4224–4226.
- Dören M, Rübig A, Coelingh Bennink HJ, Holzgreve W. Differential effects on the androgen status of postmenopausal women treated with tibolone and continuous combined estradiol and norethindrone acetate replacement therapy. *Fertil Steril* 2001;75:554–558.
- Drogos LL, Rubin LH, Geller SE, Banuvar S, Shulman LP, Maki PM. Objective cognitive performance is related to subjective memory complaints in midlife women with moderate to severe vasomotor symptoms. *Menopause* 2013;20:1236–1242.
- Dubaut JP, Dong F, Tjaden BL, Grainger DA, Duong J, Tatpati LL. Prescribing bioidentical menopausal hormone therapy: a survey of physician views and practices. *J Womens Health (Larchmt)* 2018;27:859–866. doi: 10.1089/jwh.2017.6637.
- Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, Lynch HT, Klijn J, Kim-Sing C, Neuhausen SL, Gilbert L, Ghadirian P et al. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1361–1367.
- El Khoudary SR, Wang L, Brooks MM, Thurston RC, Derby CA, Matthews KA. Increase HDL-C level over the menopausal transition is associated with greater atherosclerotic progression. *J Clin Lipidol* 2016;10:962–969.
- Ensrud K, Genazzani AR, Geiger MJ, McNabb M, Dowsett SA, Cox DA, Barrett-Connor E. Effect of raloxifene on cardiovascular adverse events in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Cardiol* 2006;97:520–527.
- Espeland MA, Hogan PE, Fineberg SE, Howard G, Schrott H, Waclawiw MA, Bush TL; The Pepi Investigators. Effect of postmenopausal hormone therapy on glucose and insulin concentrations. *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions*. *Diabetes Care* 1998;21:1589–1595.
- Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, Manson JE, Brown CM, LeBlanc ES, Vaughan L, Robinson J, Rapp SR, Goveas JS. 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;173:1429–1436.
- Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, Johnson KC, Cummings SR, Yankov V, Vittinghoff E, Grady D. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2004;104:443–451.
- Ettinger B. Tibolone for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Maturitas* 2007;57:35–38.
- Ewertz M, Mellekjaer L, Poulsen AH, Friis S, Sørensen HT, Pedersen L, McLaughlin JK, Olsen JH. Hormone use for menopausal symptoms and risk of breast cancer. A Danish cohort study. *Br J Cancer* 2005;92:1293–1297.
- Finkelstein JS, Brockwell SE, Mehta V, Greendale GA, Sowers MR, Ettinger B, Lo JC, Johnston JM, Cauley JA, Danielson ME. et al. Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:861–868.
- Fitzpatrick LA, Pace C, Wiita B. Comparison of regimens containing oral micronized progesterone or medroxyprogesterone acetate on quality of life in postmenopausal women: a cross-sectional survey. *J Womens Health Gend Based Med* 2000;9:381–387.
- Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, Wilkinson J, Basevi V, Marata AM, Magrini N, D'Amico R, Bassi C. et al. Short-term and long-term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;10:CD008536.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103–111.
- 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.
- Francucci CM, Pantaleo D, Iori N, Camilletti A, Massi F, Boscaro M. Effects of raloxifene on

- body fat distribution and lipid profile in healthy post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2005;28:623–631.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. *Obstet Gynecol* 2011;117:1095–1104.
- Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Monteleone P, Benussi C, Bevilacqua G, Vacca F, Genazzani AR. Effects of low-dose, continuous combined hormone replacement therapy on sleep in symptomatic postmenopausal women. *Maturitas* 2005;50:91–97.
- Gambacciani M, Cappagli B, Ciaponi M, Pepe A, Vacca F, Genazzani AR. Ultra-low-dose hormone replacement therapy and bone protection in postmenopausal women. *Maturitas* 2008;59:2–6.
- Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, Davis SR. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause* 2018;25:1331–1338.
- Gass ML, Cochrane BB, Larson JC, Manson JE, Barnabei VM, Brzyski RG, Lane DS, LaValleur J, Ockene JK, Mouton CP. et al. Patterns and predictors of sexual activity among women in the Hormone Therapy trials of the Women's Health Initiative. *Menopause* 2011;18:1160–1171.
- Gass M, Larson J, Cochrane B, Manson JE, Lane D, Barnabei V, Ockene J, Stefanick ML, Mouton C. Sexual activity and vaginal symptoms in the postintervention phase of the Women's Health Initiative Hormone Therapy Trials. *Menopause* 2018;25:252–264.
- Gemmell LC, Webster KE, Kirtley S, Vincent K, Zondervan KT, Becker CM. The management of menopause in women with a history of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2017;23:481–500.
- Genazzani AR, Gambacciani M. Effect of climacteric transition and hormone replacement therapy on body weight and body fat distribution. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:145–150.
- Genazzani AR, Pluchino N, Begliuomini S, Stomati M, Bernardi F, Pieri M, Casarosa E, Palumbo M, Genazzani AD, Luisi M. Longterm low-dose oral administration of dehydroepiandrosterone modulates adrenal response to adrenocorticotrophic hormone in early and late postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:627–635.
- Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update* 2007;13:175–187.
- Genazzani AR, Stomati M, Valentino V, Pluchino N, Pot E, Casarosa E, Merlini S, Giannini A, Luisi M. Effect of 1-year, low-dose DHEA therapy on climacteric symptoms and female sexuality. *Climacteric* 2011;14:661–668.
- Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, Manson JE, Miller VM, Atwood CS, Brinton EA, Cedars MI, Lobo RA, Merriam GR. 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.
- Goldstein I. Recognizing and treating urogenital atrophy in postmenopausal women. *J Womens Health* 2010;19:425–432.
- Gordhandas S, Norquist BM, Pennington KP, Yung RL, Laya MB, Swisher EM. Hormone replacement therapy after risk reducing salpingo-oophorectomy in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations; a systematic review of risks and benefits. *Gynecol Oncol* 2019;153:192–200.
- Gordon JL, Eisenlohr-Moul TA, Rubinow DR, Schrubbe L, Girdler SS. Naturally occurring changes in estradiol concentrations in the menopause transition predict morning cortisol and negative mood in perimenopausal depression. *Clin Psychol Sci* 2016;4:919–935.
- Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of transdermal estradiol and micronized progesterone in the prevention of depressive symptoms in the menopause transition: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 2018;75:149–157.
- Gower BA, Muñoz J, Desmond R, Hilario-Hailey T, Jiao X. Changes in intra-abdominal fat in early postmenopausal women: effects of hormone use. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1046–1055.
- Grady D, Brown JS, Vittinghoff E, Applegate W, Varner E, Snyder T, HERS, Research G. Postmenopausal hormones and incontinence: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. *Obstet Gynecol* 2001;97:116–120.
- Grady D, Ettinger B, Tosteson ANA, Pressman A, Macer JL. Predictors of difficulty when discontinuing postmenopausal hormone therapy. *Obstet Gynecol* 2003;102:1233–1239.

- Grady D, Cauley JA, Geiger MJ, Kornitzer M, Mosca L, Collins P, Wenger NK, Song J, Mershon J, Barrett-Connor E; Raloxifene Use for The Heart Trial Investigators. Reduced incidence of invasive breast cancer with raloxifene among women at increased coronary risk. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:854–861.
- Greendale GA, Huang M-H, Wight RG, Seeman T, Luetters C, Avis NE, Johnston J, Karlamangla AS. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009;72:1850–1857.
- Griffiths A, Ceausu I, Depypere H, Lambrinoudaki I, Mueck A, Pérez-López FR, van der Schouw YT, Senturk LM, Simoncini T, Stevenson JC. et al. EMAS recommendations for conditions in the workplace for menopausal women. *Maturitas* 2016;85:79–81.
- Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M, Fuchs C, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998; 128:705–712.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933–941.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:861–866.
- Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA; TOTAL Study Investigators Group. Tibolone and lowdose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG* 2007;114:1522–1529.
- Hara Y, Waters EM, McEwen BS, Morrison JH. Estrogen effects on cognitive and synaptic health over the lifecourse. *Physiol Rev* 2015;95:785–807.
- Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAWp10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop p10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric* 2012;15:105–114.
- Harman SM, Black DM, Naftolin F, Brinton EA, Budoff MJ, Cedars MI, Hopkins PN, Lobo RA, Manson JE, Merriam GR. et al. Arterial imaging outcomes and cardiovascular risk factors in recently menopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014;161:249–260.
- Haskell SG, Bean-Mayberry B, Gordon K. Discontinuing postmenopausal hormone therapy: an observational study of tapering versus quitting cold turkey: is there a difference in recurrence of menopausal symptoms? *Menopause* 2009;16: 494–499.
- Hays J, Ockene JK, Brunner RL, Kotchen JM, Manson RE, Aragaki AK, Shumaker SA, Brzyski RG, LaCroix AZ. et al.; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on health-related quality of life. *N Engl J Med* 2003;348:1839–1854.
- Heit JA. Epidemiology of venous thromboembolism. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:464–474.
- Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991;151:75–78.
- 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.
- Henderson VW, St John JA, Hodis HN, McCleary CA, Stanczyk FZ, Shoupe D, Kono N, Dustin L, Allayee H, Mack WJ. Cognitive effects of estradiol after menopause: a randomized trial of the timing hypothesis. *Neurology* 2016;87:699–708.
- Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesia C, Aragaki A, Naughton MJ, Wallace RB, McNealey SG. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935–948.
- Herrera AY, Hodis HN, Mack WJ, Mather M. Estradiol therapy after menopause mitigates effects of stress on cortisol and working memory. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:4457–4466.
- Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, Li Y, Feng M, Dustin L, Kono N. et al.; ELITE Research Group. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016;374:1221–1231.
- Holm M, Olsen A, Au Yeung SL, Overvad K, Lidegaard Ø, Kroman N, Tjønneland A. Pattern of mortality after menopausal hormone therapy: long-term follow up in a population-based cohort. *BJOG* 2019;126:55–63.

- Honigberg MC, Zekavat SM, Aragam K, Finneran P, Klarin D, Bhatt DL, Januzzi JL Jr, Scott NS, Natarajan P. Association of premature natural and surgical menopause with incident cardiovascular disease. *JAMA* 2019;322:2411.
- Horvath S, Raj K. DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet* 2018;19:371–384.
- Huang AJ, Ettinger B, Vittinghoff E, Ensrud KE, Johnson KC, Cummings SR. Endogenous estrogen levels and the effects of ultralow-dose transdermal estradiol therapy on bone turnover and BMD in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 2007;22:1791–1797.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605–613.
- Iellamo F, Volterrani M, Caminiti G, Karam R, Massaro R, Fini M, Collins P, Rosano GM. Testosterone therapy in women with chronic heart failure: a pilot double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1310–1316.
- Imtiaz B, Tuppurainen M, Rikonen T, Kivipelto M, Soininen H, Kröger H, Tolppanen AM. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer disease: a prospective cohort study. *Neurology* 2017;88:1062–1068.
- Jacobs EG, Kroenke C, Lin J, Epel ES, Kenna HA, Blackburn EH, Rasgon NL. Accelerated cell aging in female APOE-e4 carriers: implications for hormone therapy use. *PLoS One* 2013;8:e54713.
- Jacobsen DE, Samson MM, Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJ. Raloxifene and body composition and muscle strength in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol* 2010;162:371–376.
- Jaffe AB, Toran-Allerand CD, Greengard P, Gandy SE. Estrogen regulates metabolism of Alzheimer amyloid beta precursor protein. *J Biol Chem* 1994;269:13065–13068.
- Jensen LB, Vestergaard P, Hermann AP, Gram J, Eiken P, Abrahamsen B, Brot C, Kolthoff N, Sørensen OH, Beck-Nielsen H. 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.
- Jones ME, Schoemaker MJ, Wright L, McFadden E, Griffin J, Thomas D, Hemming J, Wright K, Ashworth A, Swerdlow AJ. Menopausal hormone therapy and breast cancer: what is the true size of the increased risk? *Br J Cancer* 2016;115:607–615.
- Jordan VC. The new biology of estrogen-induced apoptosis applied to treat and prevent breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2015;22:R1–R31.
- Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1–9.
- Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology* 2004;63:101–107.
- 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.
- Kenny AM, Kleppinger A, Wang Y, Prestwood KM. Effects of ultralow-dose estrogen therapy on muscle and physical function in older women. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1973–1977.
- Kerlikowske K, Miglioretti DL, Ballard-Barbash R, Weaver DL, Buist DSM, Barlow WE, Cutter G, Geller BM, Yankaskas B, Taplin SH. et al. Prognostic characteristics of breast cancer among postmenopausal hormone users in a screened population. *J Clin Oncol* 2003;21:4314–4321.
- Khalil RA. Estrogen, vascular estrogen receptor and hormone therapy in postmenopausal vascular disease. *Biochem Pharmacol* 2013;86:1627–1642.
- Kling JM, Manson JE, Naughton MJ, Temkit M, Sullivan SD, Gower EW, Hale L, Weitlauf JC, Nowakowski S, Crandall CJ. Association of sleep disturbance and sexual function in postmenopausal women. *Menopause* 2017;24:604–612.
- Knuuti J, Kalliokoski R, Janatuinen T, Hannukainen J, Kalliokoski KK, Koskenvuo J, Lundt S. Effect of estradiol-drospirenone hormone treatment

- on myocardial perfusion reserve in postmenopausal women with angina pectoris. *Am J Cardiol* 2007;99:1648–1652.
- 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.
- Komm BS, Thompson JR, Mirkin S. Cardiovascular safety of conjugated estrogens plus bazedoxifene: meta-analysis of the SMART trials. *Climacteric* 2015;18:503–511.
- Kotsopoulos J, Gronwald J, Karlan BY, Huzarski T, Tung N, Moller P, Armel S, Lynch HT, Senter L, Eisen A. et al.; Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone replacement therapy after oophorectomy and breast cancer risk among BRCA1 mutation carriers. *JAMA Oncol* 2018;4:1059–1065.
- Kravitz HM, Joffe H. Sleep during the perimenopause: a SWAN story. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:567–586.
- Kudielka BM, Kirschbaum C. Sex differences in HPA axis responses to stress: a review. *Biol Psychol* 2005;69:113–132.
- Kresovich JK, Parks CG, Sandler DP, Taylor JA. Reproductive history and blood cell telomere length. *Aging (Albany NY)* 2018;10:2383–2393.
- Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, Girard G, Baron M, Ayotte N, Moreau M. et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:923–931.
- Labrie F, Derogatis L, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, Portman D, Montesino M, Côté I, Parent J. et al.; Members of the VVA Prasterone Research Group. Effect of intravaginal prasterone on sexual dysfunction in postmenopausal women with vulvovaginal atrophy. *J Sex Med* 2015;12:2401–2412.
- Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, Portman D, Montesino M, Côté I, Parent J. 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.
- Laliberté F, Dea K, Duh MS, Kahler KH, Rolli M, Lefebvre P. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause* 2018;25:1297–1305.
- Lasco A, Gaudio A, Morabito N, Previti M, Mileto A, Frisina N, Cucinotta D. Effects of a long-term treatment with raloxifene on insulin sensitivity in postmenopausal women. *Diabetologia* 2004;47:571–574.
- Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, Chandler WL, Boyko EJ, Brunzell JD. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1104–1110.
- Levine ME, Lu AT, Chen BH, Hernandez DG, Singleton AB, Ferrucci L, Bandinelli S, Salfati E, Manson JE, Quach A. et al. Menopause accelerates biological aging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:9327–9332.
- Lin J, Kroenke CH, Epel E, Kenna HA, Wolkowitz OM, Blackburn E, Rasgon NL. Greater endogenous estrogen exposure is associated with longer telomeres in postmenopausal women at risk for cognitive decline. *Brain Res* 2011;1379:224–231.