



International Menopause Society

promoting education and research on all aspects of adult women's health

www.imsociety.org

Recomendaciones actualizadas sobre terapia hormonal de la postmenopausia y estrategias preventivas para la salud de la mediana edad

D. W. Sturdee y A. Pines, en representación del Grupo de Redacción de la Sociedad Internacional de Menopausia

Grupo de Redacción: D. F. Archer, R. J. Baber, D. Barlow, M. H. Birkhäuser, M. Brincat, L. Cardozo, T. J. de Villiers, M. Gambacciani, A. A. Gompel, V. W. Henderson, C. Kluff, R. A. Lobo, A. H. MacLennan, J. Marsden, R. E. Nappi, N. Panay, J. H. Pickar, D. Robinson, J. Simon, R. L. Sitruk-Ware y J. C. Stevenson

INTRODUCCION

La última década ha mostrado importantes fluctuaciones en las opiniones sobre los beneficios y riesgos de la terapia hormonal de reemplazo (THR) en la postmenopausia. En julio del año 2002, la publicación de los primeros datos del ensayo clínico Women's Health Initiative (WHI) marcó un importante punto de inflexión en el manejo de la menopausia. Este se categorizó como un estudio de prevención primaria para enfermedad coronaria. No obstante, los investigadores del WHI concluyeron que la THR no era cardioprotectora y que la relación riesgo-beneficio no era favorable para el uso de hormonas en la postmenopausia en prevención de enfermedades crónicas. Esto probablemente se debió a que la edad promedio de reclutamiento fue de 63 años, cuando los síntomas de la menopausia generalmente ya han terminado y rara vez se inicia THR, siendo ésta una diferencia importante con la práctica clínica habitual que no fue considerada. Como resultado, hubo un cambio dramático en la prescripción, obedeciendo a las recomendaciones de reservar la THR para mujeres muy sintomáticas, y limitar su uso al 'menor tiempo necesario' y a la 'mínima dosis efectiva'. En esta atmósfera, la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) inició un Taller en Viena (diciembre 2003), de cuya discusión se obtuvo un Artículo de Postura de la IMS sobre el tema. Fundamentalmente, la IMS no aceptó algunas interpretaciones atribuidas a los resultados del WHI e, independiente de las limitantes impuestas por autoridades oficiales de salud locales o regionales, pidió un enfoque más equilibrado de los datos científicos. Debido al aumento de

información adicional proveniente de ambas ramas del estudio WHI, ya sea en evaluaciones observacionales u otras formas de estudio posteriores, el año 2007 se actualizó la primera Postura Oficial de la IMS, ampliando las aplicaciones al manejo de la menopausia y al manejo de la salud de la mujer adulta en general. Esta Postura Oficial revisada se formuló en un Taller en Budapest en febrero del año 2007, en que 30 expertos de los diversos campos de la medicina de la menopausia presentaron la información actualizada, y delegados de las 60 Sociedades de Menopausia Nacionales y Regionales de todos los continentes participaron en las discusiones.

La revisión actual (2011) de las Recomendaciones de la IMS se publica en una atmósfera bastante más racional relativa a la THR en la postmenopausia. El péndulo osciló, regresando desde su máximo sentimiento negativo luego de la liberación detallada de los datos del estudio WHI, que demostraron la importancia de la edad de inicio de THR y del perfil de seguridad de ésta en mujeres menores de 60 años. Siendo estas perspectivas exactamente las mismas que las expresadas por la IMS en las Recomendaciones previas, la presente actualización es similar a la versión del 2007, pero con la información clínica adicional donde fuere necesario. Esta fue elaborada por un pequeño grupo de expertos en la redacción y no en un Taller formal; no obstante, se trata de los puntos de vista considerados por la IMS sobre los principios de la THR en los períodos peri y postmenopáusicos. En el texto de las Recomendaciones, el término THR será usado para diversas terapias incluyendo estrógenos, progestágenos, terapias combinadas, andrógenos y tibolona. La IMS tiene conciencia de las variaciones geográficas en relación a las diferentes prioridades de necesidad de cuidado médico y diferencias de prevalencia de enfermedades; también de las actitudes de las personas, de la comunidad médica y de las autoridades de salud específicas en cada país hacia el manejo de la menopausia; y de las diferencias en la disponibilidad y concesión de licencias de productos, todo lo cual puede repercutir en la THR. Por ende, estas Recomendaciones y los mensajes clave subsecuentes ofrecen una visión global y simple, que sirve como plataforma común en temas relacionados a los diversos aspectos del tratamiento hormonal, y que puede adaptarse y modificarse fácilmente de acuerdo a las necesidades locales.

PRINCIPIOS FUNDAMENTALES

El considerar la posibilidad de THR para mantener la salud de mujeres peri y postmenopáusicas debe ser parte de una estrategia global que incluya recomendaciones de estilo de vida en materia de alimentación y ejercicio, no fumar y consumo de alcohol en rangos seguros. La THR debe ser individualizada y ajustada según los síntomas y la necesidad de prevención y también según la historia personal y familiar, según los resultados de investigaciones relevantes y las preferencias y

expectativas de la mujer. Los riesgos y beneficios de la THR difieren en mujeres que se encuentran en la transición menopáusica comparados con los de mujeres mayores. La THR incluye una amplia diversidad de productos hormonales y vías de administración, con riesgos y beneficios potencialmente diferentes. Por lo tanto, el término 'efecto de clase' es confuso e inapropiado. Sin embargo, la evidencia respecto a las diferencias en los riesgos y beneficios entre los distintos productos es limitada.

Las mujeres que experimentan una menopausia espontánea o iatrogénica previa a los 45 años de edad, y en particular antes de los 40 años, tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y de osteoporosis y pueden estar en mayor riesgo de trastornos afectivos y de demencia. El uso de THR podría reducir estos riesgos, pero la evidencia es limitada a este respecto. La THR es capaz de reducir los síntomas climatéricos y de preservar la densidad ósea, y se recomienda por lo menos hasta la edad promedio de la menopausia.

La consejería debe transmitir los beneficios y riesgos de la THR en términos claros y comprensibles, por ejemplo en números absolutos más que en cambios porcentuales respecto a la basal (como es el riesgo relativo). Esto permite a la mujer y a su médico tomar una decisión bien informada acerca de la THR. Puede también ser útil el disponer de información escrita sobre los riesgos y beneficios, así como de panfletos de toma de decisiones.

La THR no debe recomendarse sin una indicación clara, ya sean síntomas o efectos físicos significativos de deficiencia de estrógenos.

Las mujeres usuarias de THR debieran tener al menos una consulta anual que incluya examen físico, actualización de los antecedentes médicos y familiares, evaluación pertinente de laboratorio y de imágenes, análisis del estilo de vida, y estrategias para prevenir o disminuir enfermedades crónicas. No se requiere de aumentar el tamizaje mamográfico o de citología cervical.

No hay razones para imponer limitaciones obligatorias a la duración de la THR. La decisión de continuar o no la terapia debe ser a discreción de la mujer bien informada y de su profesional de salud, dependiendo de los objetivos específicos y de una estimación objetiva de los beneficios y riesgos en curso.

La dosis debe ajustarse a la más baja que sea efectiva. Dosis de THR más bajas que las usadas con anterioridad, pueden atenuar los síntomas de manera suficiente y mantener la calidad de vida de muchas mujeres. Aún falta información sobre los tratamientos de dosis bajas a largo plazo, en cuanto a sus implicancias cardiovasculares y al riesgo de fracturas o de cáncer.

En general, se deben agregar progestágenos a los estrógenos sistémicos en todas las mujeres con útero, para prevenir hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio. Sin embargo, la progesterona natural y algunos progestágenos tienen efectos beneficiosos específicos que pudieren justificar su uso más allá de las acciones previstas para el endometrio, por ejemplo, el efecto documentado de la drospirenona de bajar la presión sanguínea. Además, los progestágenos pueden no ser iguales en lo que respecta a posibles efectos metabólicos adversos, o al riesgo de cáncer de mama asociado a su combinación con estrógenoterapia prolongada. Los estrógenos vaginales en dosis bajas, administrados para el alivio de la atrofia urogenital, son absorbidos sistémicamente, pero no a niveles que estimulen el endometrio y, por lo tanto, no se requieren progestágenos concurrentes. La liberación directa del progestágeno a la cavidad endometrial, ya sea desde la vagina o desde un dispositivo intrauterino, provee protección endometrial pudiendo causar menos efectos progestativos sistémicos que otras vías de administración.

El reemplazo de andrógenos debe reservarse para mujeres con signos y síntomas clínicos de insuficiencia androgénica. El reemplazo de andrógenos frecuentemente tiene efectos beneficiosos significativos en mujeres con ooforectomía bilateral o con insuficiencia suprarrenal, en particular para una buena función sexual y calidad de vida relacionada a la salud.

THR: BENEFICIOS

Generales

La THR sigue siendo la terapia más efectiva para los síntomas vasomotores y para la atrofia urogenital. Con THR pueden mejorar otras molestias relacionadas a la menopausia tales como dolores articulares y musculares, cambios del ánimo, trastornos del sueño y disfunción sexual (incluyendo disminución de la libido). La calidad de vida y la disfunción sexual también pueden mejorar. La administración de THR individualizada (incluyendo preparados androgénicos cuando corresponda) puede mejorar tanto la sexualidad como la calidad de vida global.

Osteoporosis postmenopáusica

La THR es eficaz para prevenir la pérdida ósea asociada a la menopausia y disminuir la incidencia de cualquier fractura osteoporótica, incluyendo fracturas vertebrales y de cadera, incluso en mujeres sin alto riesgo de fractura. Con base en la evidencia de la eficacia, costo y seguridad, la THR puede ser considerada como una de las terapias de primera línea para la prevención y tratamiento de fracturas en mujeres postmenopáusicas, menores de 60 años, con riesgo aumentado de fractura. Después de los 60 años, el inicio de THR con el único propósito de prevención de fracturas no es recomendable. El continuar la THR después de los 60 años, con el único propósito de prevención de fracturas, debe considerar los posibles efectos a largo plazo de la dosis específica y del método de administración de la THR comparado con otros tratamientos no-hormonales de eficacia probada.

El efecto protector de la THR sobre la densidad mineral ósea (DMO) declina a velocidad impredecible luego de la suspensión de la terapia, aunque puede permanecer algún grado de protección de fracturas luego de la interrupción. Si la paciente aún se considera en riesgo de fractura luego del cese de la THR, se debe administrar una terapia adicional comprobada de preservación ósea.

La evidencia del efecto protector de fracturas de la THR es con dosis estándar de estrógenos conjugados de equino (ECE) y acetato de medroxiprogesterona (AMP), administrados por vía oral. La evidencia de protección contra la pérdida de densidad mineral ósea existe para dosis menores que la estándar en administración oral (ECE y 17β -estradiol) y transdérmica (17β -estradiol). La tibolona, molécula sintética con afinidad por los receptores de estrógenos, de progesterona y de andrógenos, ha probado ser eficaz contra fracturas vertebrales y no-vertebrales. Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs), raloxifeno, lasofoxifeno y bazedoxifeno, reducen el riesgo de fractura vertebral en mujeres postmenopáusicas con o sin fracturas vertebrales previas.

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de morbilidad y mortalidad en mujeres postmenopáusicas. Las principales medidas de prevención primaria (aparte de dejar de fumar y controlar la dieta) son la baja de peso, disminución de la presión sanguínea, ejercicio regular, y control de diabetes y de lípidos. La THR tiene el potencial de mejorar el perfil de riesgo cardiovascular mediante sus efectos beneficiosos sobre la función vascular, los niveles de colesterol, el metabolismo de la glucosa, y la presión sanguínea.

Existe evidencia que la terapia estrogénica puede ser cardioprotectora si se inicia en torno a la menopausia y es continuada por largo plazo (concepto a menudo referido como ‘ventana de oportunidad de tratamiento’). La THR disminuye el riesgo de diabetes y, mediante la mejoría de la acción de la insulina en mujeres con resistencia a la insulina, tiene efectos positivos sobre otros factores de riesgo relacionados a enfermedad cardiovascular, tales como el perfil lipídico y síndrome metabólico.

En mujeres menores de 60 años, recientemente menopáusicas y sin evidencia de enfermedad cardiovascular, el inicio de THR no causa daño temprano y puede reducir la morbilidad y la mortalidad por enfermedad coronaria. La continuación de la THR más allá de los 60 años de edad debe decidirse como parte de un análisis global de riesgos y beneficios.

El inicio de THR en mujeres de edad avanzada o en aquellas que tienen más de 10 años de postmenopausia, puede asociarse con un riesgo aumentado de eventos coronarios, principalmente en los primeros 2 años de uso. Por lo tanto, no es recomendable iniciar THR después de los 60 años de edad con el único fin de prevención primaria de enfermedad coronaria. Además, está establecido que el inicio de THR en mujeres mayores con enfermedad coronaria, en forma rutinaria, no es apropiado.

Otros beneficios

La THR sistémica y especialmente los estrógenos locales, pueden corregir los cambios del tracto urogenital por deficiencia estrogénica y mantener la salud vaginal. La THR tiene beneficios para el tejido conectivo, piel, articulaciones y discos intervertebrales. La combinación de ECE + AMP durante más de 4 años puede reducir el riesgo de cáncer de colon. La THR iniciada cercana a la menopausia o en mujeres postmenopáusicas más jóvenes, se asocia a disminución del riesgo de enfermedad de Alzheimer.

THR: POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS GRAVES

Los estudios sobre los riesgos del uso de hormonas en la postmenopausia se han centrado principalmente en cáncer de mama y de endometrio, tromboembolismo venoso (embolía pulmonar o trombosis venosa profunda), accidentes vasculares encefálicos y eventos coronarios.

Cáncer de mama

La incidencia de cáncer de mama varía en los diferentes países. Por ello, los datos disponibles pueden no ser aplicables a todas partes. El grado de asociación entre cáncer de mama y THR postmenopáusica sigue siendo controversial.

Se debe asegurar a las mujeres en cuanto a que el posible aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con THR es bajo (menos que 0,1% anual, o una incidencia < 1,0 cada 1000 mujeres por año de uso), y menor que el riesgo aumentado asociado a factores habituales de estilo de vida, como obesidad y consumo de alcohol. Los datos del estudio aleatorizado y controlado WHI, demostraron que no había aumento de riesgo en las nuevas usuarias de THR durante los 5–7 años del inicio de tratamiento. La mayoría de los sujetos en el estudio WHI tenían sobrepeso o eran obesas, pudiendo estar afectado su riesgo basal de cáncer de mama.

Datos del estudio WHI y del Estudio de Salud de las Enfermeras (Nurses' Health Study) sugieren que la administración a largo plazo de estrógenos solos - 7 y 15 años, respectivamente-, no aumenta el riesgo de cáncer de mama en mujeres de América del Norte. Estudios observacionales europeos recientes sugieren que el riesgo puede aumentar luego de 5 años de terapia.

Post WHI, la concomitancia de la dramática disminución en el uso de THR con la reducción inmediata en la incidencia de cáncer de mama descrita en algunos estudios, se presentó como prueba del efecto carcinogénico de los estrógenos. Sin embargo, datos recientes indican que existe un aumento en la incidencia de cáncer de mama a pesar de la estabilización en el número de usuarias de THR, sugiriendo que la THR puede ser un promotor de un tumor mamario ya existente, más que un iniciador de cáncer.

No hay información suficiente para evaluar las diferencias posibles en la incidencia de cáncer de mama utilizando diferentes tipos, dosis y vías de administración de estrógenos, de progesterona natural, de progestágenos y de andrógenos. No obstante, grandes estudios observacionales europeos sugieren que la diferencia de riesgo entre la terapia con estrógenos solos y la terapia combinada de estrógenos con progestágeno, se manifiesta con ciertas categorías de progestágenos y no con los derivados naturales de progesterona.

La densidad mamográfica basal se correlaciona con riesgo de cáncer de mama. Esto no necesariamente aplica para el aumento de densidad mamográfica inducido por THR. El aumento en

densidad mamográfica relacionado a la terapia combinada de estrógenos y progestágenos puede dificultar la interpretación diagnóstica de las mamografías.

Cáncer de endometrio

La administración de estrógenos sin oposición progestativa induce una estimulación dosis-dependiente del endometrio. Las mujeres con útero deben usar suplementos de progestágeno para contrarrestar este efecto.

Los esquemas combinados continuos de estrógeno/progestágeno se asocian a una menor incidencia de hiperplasia y de cáncer endometrial que la población general.

Los sistemas de liberación intrauterina directa de progestágenos pueden tener ventajas. Los regímenes que contienen dosis bajas o ultra-bajas de estrógenos y progestágenos causan menor estímulo endometrial y menor sangrado.

Los esquemas de ciclo largo, y el uso a largo plazo de esquemas secuenciales mensuales, no ofrecen protección óptima al endometrio.

Salvo el tamoxifeno, los otros SERMs no estimulan el endometrio y no aumentan la incidencia de goteo o de sangrado endometrial comparado con mujeres que no usan terapia hormonal alguna.

Tromboembolismo y eventos cardiovasculares

El riesgo de eventos tromboembólicos venosos graves relacionado a la THR aumenta con la edad (aunque se mantiene mínimo en mujeres de bajo riesgo y menores de 60 años de edad), y además se correlaciona positivamente con obesidad y trombofilia. Los estrógenos transdérmicos pueden evitar el riesgo asociado a THR oral evitando la primera pasada de metabolismo hepático. El tipo de progestágeno puede afectar al impacto en el riesgo de eventos tromboembólicos.

El riesgo de accidente vascular encefálico se correlaciona con la edad, pero raramente ocurre antes de los 60 años. La THR puede aumentar el riesgo, siendo éste significativo después de los 60 años. Los preparados transdérmicos de dosis bajas no se asocian a un aumento en el riesgo de accidente vascular encefálico. Los datos de seguridad en estudios de regímenes con dosis bajas y ultra-bajas de estrógenos y progestágenos son alentadores, con menos eventos adversos, pero aún se requieren datos de estudios grandes y prospectivos.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

La eficacia y seguridad de medicinas complementarias y alternativas no ha sido demostrada y se requieren estudios de buena calidad con ellas.

Los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (SSRIs), inhibidores selectivos de recaptura de noradrenalina (SNRIs) y gabapentina, son eficaces para reducir la sintomatología vasomotora en estudios de corto plazo. Su seguridad a largo plazo requiere de mayor evaluación.

No existen razones médicas o científicas para recomendar ‘hormonas bioidénticas’ no registradas. La medición de niveles hormonales en la saliva no es útil en clínica. Estos preparados hormonales ‘personalizados’ no han sido testeados con estudios adecuados y se desconocen su pureza y sus riesgos.

INVESTIGACIÓN

Existe una necesidad urgente de mayor investigación, especialmente en lo que se refiere a riesgos y beneficios de las dosis bajas, esquemas y vías de administración de THR, y sobre los efectos cognitivos en la vida tardía del uso de THR en la mediana edad.

CONCLUSIÓN

La THR postmenopáusica no se trata de un régimen único ofrecido a una mujer estándar. Los beneficios y riesgos varían importantemente según las circunstancias individuales y la investigación en la última década ha enseñado que los riesgos pueden ser minimizados y los beneficios maximizados con la selección de un régimen óptimo en el momento óptimo.

La seguridad de la THR depende en gran parte de la edad. Las mujeres sanas y menores de 60 años de edad no debieran preocuparse indebidamente en cuanto al perfil de seguridad de la THR. Nuevos datos y el re-análisis de los estudios antiguos según edad, muestran que en la mayoría de las mujeres los beneficios potenciales de la THR son muchos cuando ésta es ofrecida con una indicación precisa, y los riesgos son pocos cuando la THR se inicia dentro de algunos años de cercanía a la menopausia.

El WHI y otros estudios sugieren fuertemente que el componente progestativo de la THR es más significativo para el aumento de riesgo de cáncer de mama que el componente estrogénico. Por lo tanto, parece prudente minimizar el uso del progestágeno cuando fuere posible de hacer en forma segura y, en un futuro cercano, los progestágenos pudieren reemplazarse por SERMs que no afecten las mamas adversamente, pero sí inhiban la proliferación endometrial.

Existe evidencia creciente que la vía parenteral de administración de estrógeno y que la tibolona tienen poco o ningún aumento del riesgo de tromboembolismo y, por lo tanto, serían los regímenes de elección en mujeres con factores de riesgo tromboembólico si la THR fuere pertinente.

También hay evidencia creciente – desde estudios de laboratorio y en animales, estudios observacionales y ensayos clínicos controlados aleatoriamente–, que probablemente exista una ventana terapéutica de beneficio de cardioprotección y neuroprotección a largo plazo si la THR se prescribe en la mediana edad y cerca de la menopausia en mujeres sintomáticas.

Las mujeres pueden tener la opción de recibir THR durante largo tiempo mientras obtengan beneficios para sus síntomas, teniendo conciencia de los riesgos para su régimen de tratamiento y para sus circunstancias personales. Pueden intentar interrumpir la THR cada ciertos años, pero los síntomas climatéricos en algunas mujeres pueden persistir por mucho tiempo, en cuyo caso debieran ser tratadas con la dosis efectiva más baja.

Es poco probable que a futuro se financien o sean posibles ensayos clínicos de largo plazo, aleatorizados y controlados, tales como el estudio WHI que se terminó prematuramente. Por lo tanto, los clínicos de cualquier área deben decidir tratar o no tratar a una mujer balanceando la información existente. En el futuro próximo, dichos datos provendrán de estudios aleatorizados de corta duración, utilizando criterios de valoración indirectos para morbilidades de largo plazo (por ejemplo, el Estudio Kronos de Estrógeno Precoz en Prevención (KEEPS) y el Estudio de Evaluación de Losartan en Personas Mayores (ELITE)); o provendrán de estudios de cohorte no aleatorios de largo plazo (por ejemplo, el Estudio de Salud de las Enfermeras), o de revisiones sistemáticas de literatura de calidad.

El conservadurismo excesivo gestado por la presentación a los medios de comunicación de los primeros resultados del estudio WHI el año 2002, ha desfavorecido durante una década a mujeres que pueden haber sufrido importantes síntomas menopáusicos en forma innecesaria, y que pueden

haber perdido la potencial ventana terapéutica para reducir futuros riesgos cardiovasculares, de fractura y de demencia.

La IMS entrega estas recomendaciones basadas en evidencia con la intención de fomentar una mejor atención de todas las mujeres en la etapa mediana de la vida.

APENDICE: Mensajes clave

EJERCICIO EN LA MENOPAUSIA

- El hacer ejercicio regularmente disminuye la mortalidad cardiovascular y global.
- Las personas físicamente activas tienen un mejor perfil metabólico, mejor equilibrio, fuerza muscular, cognición y calidad de vida. Y tienen significativamente menor frecuencia de eventos cardíacos, de accidente vascular encefálico, de fracturas, y de cáncer de mama y de colon.
- Los beneficios del ejercicio sobrepasan por lejos sus posibles consecuencias adversas: mientras más ejercicio es mejor, pero demasiado puede causar daño.
- La prescripción óptima de ejercicio es de al menos 150 minutos de intensidad moderada por semana. Dos sesiones semanales de ejercicios de resistencia pueden otorgar beneficios extra. Sin embargo, la intensidad de actividad aeróbica recomendada debe tomar en consideración la capacidad aeróbica del adulto mayor.

ESTILO DE VIDA SALUDABLE

- La obesidad (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) afecta a más del 20% de la población en muchas partes del mundo, y se está convirtiendo en un problema creciente en los sectores socioeconómicos más bajos y también entre los niños.
- Una pérdida de peso de sólo 5–10% es suficiente para mejorar las anomalías asociadas con el síndrome de resistencia a la insulina.
- Los componentes básicos de una dieta saludable son: varias porciones al día de frutas y vegetales, fibras integrales, pescado dos veces por semana, y bajo contenido en grasa total (si bien se recomienda el uso de aceite de oliva). El consumo de sal debe ser limitado y la cantidad diaria de alcohol no debe exceder los 30 g en hombres y 20 g en mujeres.
- Debe prohibirse el fumar.

- Las modificaciones de estilo de vida incluyen sociabilización, y estar física y mentalmente activo.
- El enfoque de salud pública hacia la promoción de un buen estilo de vida requiere de un enfoque multidisciplinario, comenzando en los colegios y continuando en los lugares de trabajo, involucrando la industria de alimentos y la de publicidad, así como a compañías de seguros médicos y a las autoridades de salud. Se requiere de un nuevo paradigma en la relación médico-paciente, en que el médico haga más consejería y la paciente asuma la responsabilidad de su propia salud.

UROGINECOLOGIA

- Síntomas como sequedad vaginal, dolor, dispareunia, aumento de frecuencia urinaria, nicturia y urgencia miccional, son extremadamente frecuentes en mujeres postmenopáusicas. La prevalencia de incontinencia urinaria aumenta con la edad. Globalmente, el 25% de las mujeres reportan incontinencia urinaria, de las cuales 7% la consideran importante; 50% de las mujeres presentan incontinencia urinaria de esfuerzo, 11% incontinencia de urgencia y 36% incontinencia mixta.
- Sin embargo, hay una amplia variedad en los síntomas y signos de envejecimiento urogenital.
- La pérdida de lubricación y los cambios hormonales pueden llevar a una disfunción sexual. El tratamiento de esta condición mejora la calidad de vida, no sólo en la mujer sino también en su pareja.
- Los síntomas urogenitales responden bien a los estrógenos. Frecuentemente se requiere tratamiento a largo plazo, debido a que los síntomas pueden recurrir con el cese de tratamiento. No se han identificado riesgos sistémicos con estrógenos locales de baja potencia/baja dosis.
- El uso de THR sistémica para el manejo de la atrofia urogenital o de infecciones urinarias bajas recurrentes, no parece prevenir la incontinencia urinaria y no es preferible sobre el uso de estrógenos locales en dosis bajas.
- Luego de cambios en el estilo de vida y de reeducación vesical, las drogas antimuscarínicas combinadas con estrógenos locales constituyen el tratamiento de primera línea en mujeres postmenopáusicas con síntomas sugerentes de vejiga hiperactiva.
- Todas las mujeres que presentan incontinencia urinaria por estrés, se beneficiarán con el entrenamiento de la musculatura pélvica en primera instancia. La duloxetina puede actuar sinérgicamente con una terapia conservadora. Sin embargo, muchas mujeres serán finalmente

intervenidas quirúrgicamente, siendo las cintas retropúbicas y transobturatriz los procedimientos preferidos.

- Actualmente no existe un rol para terapia estrogénica sistémica en mujeres con incontinencia urinaria de esfuerzo pura.

OSTEOPOROSIS

Directrices generales

La enfermedad

- La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica en que la disminución de la resistencia ósea resulta en fracturas ante caídas desde la altura del propio cuerpo. La fuerza o resistencia ósea está determinada por una combinación de densidad ósea y de integridad microarquitectural.
- La osteoporosis postmenopáusica puede ser causada por la falta en alcanzar la densidad ósea máxima o por pérdida ósea acelerada luego de la menopausia.
- Si bien la salud esquelética es función de una determinada predisposición genética, ésta puede ser modificada por factores de estilo de vida como la dieta, ejercicio con peso, y evitar sustancias tóxicas para los huesos.
- La fractura de cadera es responsable de gran parte de la carga financiera por osteoporosis en los sistemas de atención de salud; otras fracturas osteoporóticas, en particular las fracturas vertebrales, causan una morbilidad considerable que puede ser de larga duración.

Diagnóstico y evaluación

- El diagnóstico de osteoporosis se basa en la evaluación de la DMO con absorciometría dual de rayos X (DXA) expresada como score T, o por la presencia de fracturas por fragilidad.
- La DMO, herramienta de tamizaje poblacional, no es costo-efectiva sino que se aplica mejor en una base selectiva, basada en la edad y en otros factores de riesgo.
- La probabilidad de fractura a 10 años en un individuo puede ser estimada usando un modelo que integra diversos factores de riesgo de fractura, como es el FRAX, desarrollado desde la Organización Mundial de la Salud, y se encuentra disponible en línea en www.sheffield.ac.uk/FRAX/.
- Las decisiones terapéuticas deben ser precedidas de una evaluación adecuada de fracturas prevalentes y de causas secundarias de osteoporosis.

Tratamiento

- El objetivo en el manejo de la osteoporosis es la prevención de fracturas. La elección de la terapia debe basarse en un equilibrio entre eficacia, riesgo y costo.
- Los umbrales de intervención para tratamiento pueden basarse en la probabilidad de fractura a 10 años, y deben ser específicos para cada país.
- Alternativamente, el tratamiento puede ser ofrecido a todas los pacientes con fracturas por fragilidad o con T-score $\leq -2,5$ (osteoporosis), o T-score $< -1,0 > -2,5$ (osteopenia) con factores de riesgo adicionales, debido a que una gran proporción de las fracturas ocurre en individuos con osteopenia.
- El seguimiento de la terapia con DXA seriada debe interpretarse con detención, considerando el sitio que está siendo controlado, el intervalo de tiempo de seguimiento, las expectativas específicas para el medicamento, y el valor del cambio significativo mínimo calculado en específico para el equipo y operador.
- Actualmente, el seguimiento del tratamiento con marcadores bioquímicos de recambio óseo no se recomienda en la práctica clínica de rutina.
- La relación costo-eficacia de las terapias para prevenir fracturas osteoporóticas es de máxima eficacia en mujeres con riesgo de fractura aumentado. El umbral relevante de riesgo de fractura será específico para el sistema de atención de salud local.

Terapia hormonal

- La THR es efectiva en la prevención de pérdida ósea asociada a la menopausia o a amenorrea secundaria.
- La THR disminuye la incidencia de todas las fracturas relacionadas a osteoporosis, incluyendo fracturas vertebrales y de cadera, incluso en poblaciones de mujeres con bajo riesgo de fractura.
- La THR es una de las opciones terapéuticas de primera línea en mujeres postmenopáusicas en el grupo de edad entre los 50–60 años que se presentan con un riesgo sustancial de fractura.
- El efecto protector de la THR sobre la densidad ósea se pierde a una velocidad impredecible luego del cese de tratamiento. Si bien se mantiene cierto grado de protección contra fracturas, la paciente con alto riesgo de fractura puede ser candidata a terapia adicional con medicamentos de preservación ósea comprobada.
- La continuación de la THR posterior a los 60 años de edad con el único propósito de prevención de fracturas, debiera considerar los posibles efectos secundarios de la dosis y vía de administración específica de THR en el caso individual, en comparación con otros tratamientos de eficacia comprobada.

- El inicio de THR con el único propósito de prevención de fracturas no es recomendable pasados los 60 años de edad.

Terapia no-hormonal

Calcio y vitamina D

- Las mujeres postmenopáusicas requieren una ingesta dietética de referencia (IDR) de 1000–1200 mg de calcio elemental.
- Los suplementos de calcio deben limitarse a cubrir el déficit entre el consumo de la dieta y la IDR, y a pacientes que están siendo tratadas por alto riesgo de fractura. La suplementación rutinaria de calcio no se justifica en términos de eficacia y costo. Los suplementos de calcio que superan la IDR (ingesta total) pueden inducir daño cardiovascular.
- La IDR para vitamina D es 800–1000 UI/día en el período postmenopáusico.
- La IDR para vitamina D depende de la exposición solar, por lo tanto la necesidad de suplementación es variable. La medición de niveles sanguíneos de 25-hidroxi-vitamina D puede ser útil en individuos seleccionados.
- La suplementación de vitamina D ha demostrado, en forma independiente, disminuir el riesgo de fractura y de caídas en pacientes de edad avanzada.

Bisfosfonatos

- Los bisfosfonatos son inhibidores potentes de la resorción ósea y disminuyen la velocidad de recambio óseo, con eficacia comprobada en la prevención de fracturas vertebrales y de cadera.
- Se puede considerar un descanso de bisfosfonatos luego de 3–5 años de terapia en pacientes con buena respuesta de la DMO, y sin antecedentes de fracturas previas.
- Los bisfosfonatos ofrecen beneficios en algunos cánceres y pueden prevenir metástasis óseas originadas de un cáncer de mama.
- La osteonecrosis de mandíbula relacionada a bisfosfonatos es una complicación que ocurre raramente con la dosis recomendada para prevención de fracturas. Se ha sugerido una asociación entre fracturas atípicas del eje del fémur con la sobre-supresión de recambio óseo en pacientes expuestos a bisfosfonatos durante más de 3–5 años.

SERMs

- Los SERMs aprobados, raloxifeno, lasofoxifeno y bazedoxifeno, disminuyen el riesgo de fractura vertebral en mujeres postmenopáusicas con o sin fracturas vertebrales previas. Una combinación de bazedoxifeno y ECE ha demostrado preservar la DMO.

- El raloxifeno también se indica para disminuir el riesgo de cáncer mamario invasor en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, pero se asocia con un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso (ETE), similar al de la THR.

Hormona paratiroidea

- La hormona paratiroidea (PTH) logra una disminución significativa del riesgo de fracturas vertebrales y no-vertebrales debido a la estimulación de formación ósea. La combinación de PTH con un antiresortivo óseo no ha demostrado otorgar beneficios adicionales que con el uso aislado de cada terapia. El tratamiento previo con bisfosfonatos mitiga el efecto de la PTH subsecuente.
- La PTH se administra en una inyección subcutánea diaria durante un máximo de 18 meses. El uso es limitado por su alto costo.

Ranelato de estroncio

- El ranelato de estroncio, administrado en una dosis oral diaria, disminuye significativamente el riesgo de fracturas vertebrales y no-vertebrales en pacientes con osteoporosis y osteopenia, independiente de la presencia de alguna fractura o de la edad. El mecanismo de acción del ranelato de estroncio involucra tanto la estimulación de formación ósea como inhibición de la resorción.

Denosumab

- El anticuerpo monoclonal humano para el ligando del activador del receptor del factor nuclear kappa B (RANKL), en dosis de 60 mg vía subcutánea cada 6 meses, disminuye significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera. Como ocurre con otras terapias biológicas, el denosumab puede tener efectos adversos inmunológicos.

PIEL, CARTILAGO Y OTROS TEJIDOS CONECTIVOS

Piel, arteria carótida, y discos intervertebrales

- Los estrógenos protegen el metabolismo del tejido conectivo en todo el cuerpo.
- Luego de la menopausia existe una pérdida de tejido conectivo en la dermis de la piel, que se puede revertir con terapia estrogénica en algunos casos.
- Se observan cambios similares en el tejido conectivo de la túnica media de las arterias.
- Los discos intervertebrales se hacen más delgados luego de la menopausia, pudiendo prevenirse este cambio con terapia con estrógenos.

Articulaciones y menopausia

- El marcado predominio de osteoartritis poliarticular en mujeres y, en particular, el marcado aumento de osteoartritis en mujeres después de la menopausia, sugieren que los esteroides sexuales femeninos son importantes para la homeostasis del cartílago.
- El inicio oportuno de tratamiento con estrógenos/SERMs puede prevenir eficazmente la pérdida ósea y de cartílago que acompaña a la menopausia, involucrando mecanismos directos e indirectos.

SISTEMA CARDIOVASCULAR

Características específicas de género de la aterosclerosis en mujeres menopáusicas

- El curso clínico de la enfermedad cardiovascular tiene características específicas de género.
- La menopausia puede considerarse un factor de riesgo para enfermedad coronaria en mujeres debido a los potenciales efectos de la falla ovárica sobre la función cardiovascular, la presión sanguínea y sobre diversos parámetros metabólicos (tolerancia a la glucosa, perfil lipídico).
- La hipertensión arterial, hipertrigliceridemia y diabetes son factores de riesgo cardiovascular más importantes en mujeres que en hombres.
- Las estrategias preventivas en mujeres deben enfocarse en disminuir la presión sanguínea y controlar el peso y el metabolismo de la glucosa. Las mujeres pueden presentar angina sin tener obstrucción coronaria, pero cuando desarrollan un infarto su pronóstico es significativamente peor que en hombres.

Hormonas postmenopáusicas y enfermedad coronaria

- La mayoría de los datos preclínicos y de los estudios observacionales avalan los potenciales beneficios de la THR en la reducción del riesgo de enfermedad coronaria. Los estrógenos pueden inducir efectos beneficiosos en diversos factores de riesgo metabólicos para enfermedad coronaria. La THR se asocia a un menor riesgo de diabetes de nueva aparición.
- Los estudios clínicos controlados aleatorizados (ECCA) (Clinical Randomized Controlled Trials (RCTs)) reportaron resultados mixtos. Los ECCA que exploraron una posible asociación entre cardioprotección y uso de hormonas incluyeron principalmente a mujeres con enfermedad coronaria conocida o con potencial aterosclerosis subclínica. Estos estudios no tenían poder suficiente para evaluar el efecto de hormonas sobre riesgo coronario en mujeres sintomáticas jóvenes que inician terapia en torno al comienzo de la menopausia.

- Tanto los estudios aleatorizados como los observacionales del WHI muestran una tendencia significativa hacia la disminución de enfermedad coronaria en el tiempo, a pesar que los datos globales no fueron significativos para beneficio o daño.
- La selección de pacientes y el momento de inicio de tratamiento pueden explicar estos resultados aparentemente contradictorios. La evidencia de los principales estudios aleatorizados y observacionales destaca la importancia de la edad del inicio de hormonas. El beneficio coronario se restringe a mujeres que inician tratamiento < 10 años desde el inicio de la menopausia.
- En mujeres más jóvenes al momento de iniciar la THR, se observa una disminución de la mortalidad global, en particular debido a la disminución de enfermedad cardiovascular. Existen dos estudios prospectivos en curso (KEEPS y ELITE), con medición del espesor íntima-media carotídea y cuantificación de calcio coronario como criterios de valoración, que proveerán datos que podrían apoyar este beneficio.
- El inicio de la THR se ha relacionado con más eventos coronarios durante el primer año de uso (denominado ‘daño temprano’). Sin embargo, este aumento del riesgo parece aplicarse sólo a mujeres de edad mayor con enfermedad coronaria pre-existente y puede relacionarse a la dosis de estrógenos de iniciación de tratamiento. No se ha establecido aún la posibilidad de que haya diferencia en los efectos coronarios con la adición de un progestágeno en comparación con el uso de estrógenos solos.
- Basándose en la evidencia actualmente disponible, es claro que el inicio de THR no tiene cabida en el tratamiento de rutina de mujeres de edad avanzada con enfermedad coronaria, y esta evidencia incluye a raloxifeno.

El impacto de THR sobre accidente vascular encefálico (AVE)

- Si bien la enfermedad coronaria y los accidentes vasculares encefálicos son enfermedades vasculares, los efectos de las hormonas postmenopáusicas sobre estas frecuentes enfermedades no es necesariamente igual.
- La hipertensión arterial aumenta significativamente el riesgo de AVE.
- La terapia oral, tanto con estrógenos solos como la de estrógenos combinados con progestágeno, aumenta el riesgo de AVE isquémico en un tercio, en mujeres postmenopáusicas relativamente sanas. En el estudio WHI, el exceso de riesgo fue de 1 AVE adicional por 1000 personas/año. Los hallazgos del gran protocolo observacional ‘Estudio de Salud de las Enfermeras’ son consistentes con esto. En otro gran estudio observacional, el estradiol transdérmico en dosis $\leq 50 \mu\text{g}$ no aumentó el riesgo de AVE.

- Es esperable que el exceso de riesgo absoluto de AVE con THR fuere menor en mujeres menores de 60 años, porque la incidencia de AVE es menor en mujeres de este grupo etario. Después de la menopausia, el riesgo relativo de AVE no varía significativamente por edad o por la proximidad temporal a la menopausia.
- La evidencia de estudios de ciencias básicas reafirma los efectos de protección neuronal de los estrógenos en el marco de un infarto experimental.
- Basándose en los resultados de un único ensayo clínico bien diseñado en mujeres postmenopáusicas con historia de AVE isquémico o de accidente transitorio isquémico, la terapia con estrógenos no debe prescribirse para prevención secundaria de AVE.
- El agregado de progestágenos versus el uso de estrógenos solos no ha aportado información consistente.

COAGULACION

Tromboembolismo venoso (ETE): seguridad

- La ETE es uno de los más graves eventos adversos posibles durante el uso de THR oral y SERMs. El riesgo aumenta con la dosis de estrógeno, con la edad y con el índice de masa corporal, y es mayor durante los primeros años de terapia.
- El 17 β -estradiol no-oral (no así el etinilestradiol no-oral) evita los efectos de la primera pasada hepática, por lo que sería preferible de usar en personas con alto riesgo de ETE.
- El tamizaje poblacional para trombofilia no está indicado previo al uso de THR. El tamizaje selectivo puede estar indicado en base a antecedentes personales y familiares.

Enfermedad arterial: seguridad

- La THR oral induce tanto efectos pro-inflamatorios (biomarcadores hepáticos) como anti-inflamatorios (biomarcadores vasculares). La modificación de la inflamación en cualquier sentido puede ser positiva o negativa para enfermedad arterial, dependiente del estado de inflamación de la pared vascular del individuo, lo que potencialmente se relaciona a la edad y al tiempo desde de la menopausia.
- Los efectos hepáticos pro-inflamatorios de los estrógenos pueden evitarse con la administración de 17 β -estradiol por vía no-oral.
- Es probable que diferentes progestágenos modulen los efectos inflamatorios hepáticos y vasculares, pero la evidencia es limitada a este respecto.

CEREBRO

General

- Durante el desarrollo y la adultez, el cerebro humano es blanco de estrógenos y de otras hormonas esteroidales gonadales. Los estrógenos ejercen influencia directa en la función neural y en enfermedades neurológicas mediante efectos en neuronas y en la glia, e indirectamente mediante efectos sobre estrés oxidativo, inflamación, vasculatura cerebral y sistema inmune.
- Con la menopausia, el cese de producción ovárica de estrógenos y progesterona potencia procesos relevantes para patologías neurológicas y psiquiátricas en el sistema nervioso central. Es destacable que algunas neuronas cerebrales son capaces de sintetizar cantidades pequeñas de estradiol.
- Muchas mujeres perciben síntomas cognitivos y emocionales en períodos asociados a cambios en los niveles circulantes de esteroides gonadales. No obstante, ha sido difícil demostrar efectos consistentes del tratamiento hormonal en los aspectos cognitivos y afectivos.

Cognición y envejecimiento cognitivo

- En mujeres de mediana edad, la evidencia observacional indica que no hay persistencia de efectos de la menopausia natural sobre la memoria u otras funciones cognitivas. Sin embargo, durante la transición menopáusica, algunas mujeres experimentan problemas transitorios, generalmente de pequeña magnitud.
- Estudios clínicos de corto plazo en mujeres de mediana edad entregan evidencia limitada que sugiere que la THR no tiene un efecto sustancial sobre la cognición luego de la menopausia natural.
- Para mujeres de edad más avanzada sin impedimentos cognitivos, existe evidencia convincente de estudios clínicos que revelan que la THR iniciada en la postmenopausia tardía no tiene impacto sustancial en las habilidades cognitivas.
- En mujeres con menopausia quirúrgica existe evidencia limitada de estudios clínicos pequeños, que sugieren que la terapia estrogénica podría tener beneficios cognitivos a corto plazo si se inicia al momento de la ooforectomía.
- Se desconoce el impacto de la THR, iniciada durante la transición menopáusica o en la postmenopausia temprana, sobre la cognición a largo plazo. Existe una necesidad urgente de continuidad de investigación en esta área.

Enfermedad de Alzheimer

- En mujeres con demencia por enfermedad de Alzheimer hay evidencia limitada de ensayos clínicos, que indica que la THR no mejora los síntomas de demencia ni enlentece la progresión de la enfermedad.
- Existe evidencia limitada de estudios clínicos que indica que la THR aumenta el riesgo de demencia por cualquier causa, cuando ésta se inicia en la postmenopausia tardía. En mujeres entre 65–79 años de edad, el exceso de riesgo de demencia atribuible al uso de hormonas es de aproximadamente 1,2 por 1000 personas/año para la terapia con estrógenos solos, y 2,3 por 1000 personas/año para la terapia con estrógenos combinados con progestágenos. En este grupo etario, el riesgo con THR puede ser mayor en mujeres con menor función cognitiva basal.
- La evidencia observacional indica que la THR usada en mujeres menopáusicas más jóvenes e iniciada en torno a ésta, se asocia con un menor riesgo de enfermedad de Alzheimer. Los hallazgos de un estudio observacional reciente apoyan el concepto de ventana de oportunidad de tratamiento, sugiriendo que sólo el uso de THR en la edad mediana otorga beneficios en relación al riesgo de demencia, mientras que el inicio de THR más tardío es dañino. En este estudio, el usar THR desde la edad mediana hacia edades mayores, mostró un efecto neutro sobre el riesgo de demencia.

Depresión

- La prevalencia de síntomas depresivos es similar antes y después de la menopausia. Sin embargo, el riesgo de depresión puede aumentar durante la transición menopáusica y en la postmenopausia temprana.
- Existe evidencia limitada desde ensayos clínicos que sugiere que la terapia estrogénica no tiene efecto sobre la depresión en la postmenopausia tardía.
- Evidencia limitada de ensayos clínicos sugiere que la terapia estrogénica de corto plazo pudiere otorgar beneficios sobre la depresión durante la transición menopáusica.
- La evidencia es insuficiente como para recomendar THR, ya sea exclusiva o como complemento, en el tratamiento de depresión.

Otros desórdenes neurológicos

- Los efectos potenciales de la THR en la incidencia o síntomas de la enfermedad de Parkinson son en gran parte desconocidos.
- Basado en la evidencia de un único estudio clínico pequeño, la THR combinada puede aumentar la frecuencia de convulsiones en mujeres postmenopáusicas con epilepsia.

- La prevalencia de cefalea es menor luego de la menopausia. Evidencia observacional sugiere que el uso actual de THR se asocia positivamente con cefalea.
- Los síntomas de esclerosis múltiple pueden ser influenciados por el estatus hormonal. Se desconoce si la THR influye en los síntomas o la progresión de esclerosis múltiple.

ONCOLOGIA

THR y cáncer de mama

- El estudio WHI demostró que el tratamiento con ECE solos, durante 7,1 años, no aumenta el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas. La cohorte prospectiva en el Estudio de Salud de las Enfermeras también reportó que los estrógenos solos no aumentan el riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta después de 15 años de exposición a estrógenos (principalmente ECE). Los datos con estradiol solo, son conflictivos debido a que algunos estudios reportan un aumento en el riesgo de diagnóstico al corto plazo, pero en otros no hay aumento de riesgo.
- Los resultados de la rama de tratamiento con estrógenos y progestina del estudio WHI mostraron un aumento en el diagnóstico de cáncer de mama con una media de 5,6 años de seguimiento; sin embargo, luego del ajuste de variables confundentes, este aumento no fue estadísticamente significativo. En las mujeres que no habían usado THR previo al reclutamiento, no hubo aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama al menos hasta los 7 años de iniciada la terapia.
- La progesterona micronizada y la didrogesterona utilizadas en asociación con estradiol oral o percutáneo podrían asociarse a un mejor perfil de riesgo para cáncer de mama que con progestinas sintéticas, por al menos 5 años, pero aún no existen estudios clínicos potenciados de manera adecuada.
- El riesgo de diagnóstico de cáncer de mama disminuye rápidamente luego del cese de THR; luego de 5 años, el riesgo no sería mayor que el de mujeres sin historia de exposición a THR.
- Los factores de estilo de vida asociados a aumento de riesgo para diagnóstico de cáncer de mama incluyen obesidad postmenopáusica, consumo de alcohol aumentado, y escasa actividad física.
- Factores no-modificables de riesgo aumentado son: historia familiar, densidad mamaria aumentada, e hiperplasia ductal atípica.
- El aumento de riesgo de este diagnóstico observado con THR, pudiere disminuirse parcialmente seleccionando mujeres con menor riesgo basal individual y proporcionando educación sobre las medidas preventivas de estilo de vida. No obstante, se debe advertir que la THR no parece

aumentar el riesgo de diagnóstico en mujeres con sobrepeso, y sí lo hace en mujeres que no tienen sobrepeso. Esto se puede deber a diferencias en los niveles circulantes de estrógenos relacionados a la adiposidad.

THR y endometrio: seguridad endometrial, sangrado

- La terapia con estrógenos puros se asocia a un aumento de riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial dependiente de la duración y dosis del tratamiento.
- Este aumento de riesgo persiste durante muchos años después del cese de la terapia.
- Los progestágenos previenen la proliferación endometrial inducida por estrógenos.
- La protección endometrial requiere de un progestágeno en dosis y duración adecuada.
- El uso de esquemas combinados secuenciales de THR durante largo plazo puede aumentar el riesgo de hiperplasia y de cáncer endometrial, especialmente con esquemas de ciclo largo en que los progestágenos se usan durante menos de 12 días cada 30 días.
- Los esquemas combinados continuos se asocian a menor riesgo de cáncer endometrial que la población no tratada.
- En los estudios WHI y Million Women no hubo diferencia en el riesgo de cáncer endometrial con esquemas combinados continuos.
- Regímenes nuevos de menor dosis causan menor estimulación endometrial y menos sangrado.
- La liberación intrauterina del progestágeno es una vía lógica de administración y provee supresión endometrial efectiva, pero la inserción ambulatoria puede ser dificultosa en mujeres postmenopáusicas.
- Los datos de ECCAs referentes al efecto de tibolona sobre el endometrio sugieren uno similar al de los esquemas combinados continuos.
- El tamoxifeno tiene efecto estrogénico en el endometrio, mientras que el raloxifeno y otros SERMs modernos no tienen efecto estimulador endometrial aparente.
- Generalmente no se recomienda el uso de THR luego del tratamiento de un cáncer de endometrio, si bien hay pocos datos sobre esto.
- La obesidad aumenta el riesgo de desarrollar patología endometrial.

THR y otros cánceres

Cáncer de ovarios

- El uso premenopáusico de anticonceptivos orales combinados se asocia a una disminución del riesgo de desarrollar cáncer de ovarios.

- El estudio WHI es el único estudio controlado aleatorizado que evalúa la THR y el cáncer de ovario. No hubo un aumento significativo de riesgo en mujeres con THR combinada.
- Diversos estudios de caso-control y de población sugieren un aumento significativo en el riesgo, pero el efecto de la duración o del tipo de terapia varía entre los estudios. En un estudio de gran escala, el aumento de riesgo se normalizó rápidamente tras dos años del cese de terapia, hecho consistente con un efecto promotor más que inductor.
- En resumen, la terapia con estrógenos puros durante largo plazo puede asociarse con un pequeño riesgo atribuible de cáncer de ovario de 0,7 por 1000 mujeres por 5 años de uso, mientras que con terapia combinada de estrógenos y progestágeno el aumento de riesgo es significativamente menor, o incluso nulo.

Cáncer pulmonar

- La incidencia de cáncer pulmonar en mujeres continúa aumentando, principalmente debido a tabaquismo; el cáncer de pulmón es el mayor contribuyente a la mortalidad por cáncer en mujeres.
- Grandes estudios observacionales han reportado un efecto protector de la anticoncepción hormonal y de la THR postmenopáusica sobre el riesgo de cáncer pulmonar.
- En el estudio controlado aleatorizado WHI con terapia de estrógenos puros, no hubo aumento en el riesgo de cáncer pulmonar de células no-pequeñas en las usuarias de THR en comparación con placebo.
- En el estudio controlado aleatorizado WHI con terapia combinada de estrógenos y progestina, hubo una tendencia global no significativa hacia el aumento en el riesgo de cáncer pulmonar por células no-pequeñas.
- El aumento de riesgo fue significativo sólo en mujeres de 60–69 años de edad, donde el riesgo absoluto atribuible fue de 1,8 casos adicionales de cáncer pulmonar cada 1000 mujeres usando THR durante 5 años.
- El riesgo de muerte por cáncer pulmonar también fue mayor en usuarias de THR, y este aumento fue superior entre aquellas mujeres fumadoras.
- En mujeres de 50–59 años de edad, no se observó aumento de riesgo de cáncer pulmonar.

Cáncer colorrectal

- La mayoría de los estudios observacionales muestran una disminución en el riesgo de cáncer colorrectal entre las usuarias de THR oral.

- Tres meta-análisis han reportado una disminución en el riesgo de cáncer colorrectal con el uso de THR, con un beneficio que persiste durante 4 años después de la interrupción de la terapia. Un efecto típico fue un riesgo relativo (RR) de 0,80 (intervalo de confianza (IC) 95% 0,74–0,86) para aquéllas alguna vez usuarias y 0,66 (IC 95% 0,59–0,74) para usuarias actuales.
- Los resultados del estudio aleatorizado WHI con terapia de estrógenos puros, mostró ausencia de efecto sobre el riesgo de cáncer colorrectal con ésta.
- En el estudio controlado aleatorizado WHI con terapia con estrógenos y progestina, disminuyó el riesgo de cáncer colorrectal (RR 0,56; IC 95% 0,38–0,81). Este efecto fue predominante en la enfermedad localizada y, cuando existía diseminación hubo mayor compromiso ganglionar y una etapa más avanzada al momento del diagnóstico entre las usuarias de THR.
- La THR no debiera ser utilizada con el único propósito de prevención de cáncer colorrectal.
- No hay datos sobre el efecto de la THR no-oral sobre el riesgo de cáncer colorrectal.

Cáncer cervical

- Estudios de cohorte a largo plazo han mostrado que no hay aumento de riesgo de cáncer cervical con THR.
- En el estudio controlado aleatorizado WHI no hubo aumento en el riesgo de cáncer cervical con el uso de THR.

Cáncer del tracto gastrointestinal superior

- Los cánceres gástrico y esofágico ocurren predominantemente en hombres. El motivo para esto es incierto y no se han encontrado mecanismos hormonales que lo expliquen.
- Un estudio caso-control cerrado mostró una disminución de cáncer gástrico en usuarias de THR (RR 0,48; IC 95% 0,29–0,79), pero no hubo efecto sobre el cáncer esofágico.
- Se conoce que la THR afecta la función de la vesícula biliar. Estudios observacionales han reportado un aumento en la incidencia de colecistectomía entre usuarias de THR.
- El único reporte de asociación de cáncer vesicular y THR es de un estudio caso-control pequeño en que se encontró un aumento del riesgo asociado con el uso de THR y con la duración de su uso (RR 3,2; IC 95% 1,1–9,3).

ACTITUDES HACIA LA SEXUALIDAD Y LA CALIDAD DE VIDA EN LA MENOPAUSIA

Evaluación clínica/diagnóstico

- Un estado saludable constituye un importante factor determinante de calidad de vida, especialmente en personas de edad avanzada, pero la sexualidad también es un factor importante a toda edad.
- La salud sexual de la mujer es determinada por una compleja interacción de factores biológicos, psicológicos y socio-relacionales. Se puede afectar negativamente el ciclo completo de la respuesta sexual, induciendo cambios importantes en el deseo, excitación, orgasmo y satisfacción durante la perimenopausia y después de ella.
- Tanto la edad como la declinación de las hormonas sexuales tienen efectos perjudiciales en la función sexual, con un aumento significativo en la sequedad vaginal y dispareunia, y una disminución significativa en el deseo y la respuesta sexual.
- La salud general y sexual de la pareja, y la calidad de la relación pueden contribuir significativamente a la relevancia de los síntomas sexuales en mujeres postmenopáusicas.
- La disminución de la libido es la queja sexual más frecuente experimentada por las mujeres y la proporción de ésta aumenta con la edad. Sin embargo, existen cambios relacionados a la edad respecto a aflicciones personales relacionadas a la sexualidad, las que son especialmente evidentes en mujeres con menopausia quirúrgica. Estas mujeres tienen aumento del riesgo de trastorno del deseo sexual hipoactivo.
- Las mujeres pueden no estar dispuestas a iniciar una conversación sobre interés sexual, ni sobre el comportamiento y la actividad sexual, pero generalmente aprecian que los doctores les pregunten por ello.
- Se pueden utilizar herramientas validadas (cuestionarios auto-aplicados/registros diarios y registros de eventos/ entrevistas semi-estructuradas) para el diagnóstico correcto de síntomas sexuales, y para obtener información sobre los constructos sexuales y las relaciones sexuales; la medición de esteroides sexuales generalmente no es de utilidad.
- Una historia sexual precisa y la evaluación clínica focalizada pueden ayudar al clínico en el manejo de síntomas sexuales que estén causando una alteración significativa. La atrofia vaginal siempre debe ser diagnosticada y tratada adecuadamente. Los tratamientos hormonales y no-hormonales y/o las estrategias psicosexuales debieran ser individualizados y adaptados al individuo según la historia de la mujer y sus necesidades actuales.

NUEVAS TERAPIAS Y ESQUEMAS HORMONALES

Medicamentos de reciente aprobación y productos en etapas avanzadas de aprobación

- Nuevos preparados orales y transdérmicos de dosis bajas y ultra bajas parecen mantener los beneficios de alivio sintomático y de prevención de osteoporosis, minimizando al mismo tiempo los efectos colaterales y los riesgos.
- Los sistemas reguladores han aprobado una cantidad de nuevos SERMs para indicaciones relacionadas a osteoporosis, y se está evaluando un SERM para el tratamiento de la atrofia vaginal postmenopáusica.
- Las recientes recomendaciones de la IMS sobre el manejo de la atrofia vaginal destacaron la excelente relación beneficio/riesgo de preparados estrogénicos y de preparados no-hormonales de aplicación vaginal. Recientemente se aprobó una tableta vaginal de dosis ultra baja. Hay estudios clínicos en curso evaluando el posible uso de dehidroepiandrosterona (DHEA) vaginal para el tratamiento de la atrofia vaginal y disminución de la libido.
- Estudios con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRIs) e inhibidores duales de recaptación de serotonina y norepinefrina (SNRIs) continúan buscando un tratamiento no-hormonal adecuado para los bochornos.
- Una combinación de SERM con estrógenos que se está desarrollando para tratar los síntomas menopáusicos y la osteoporosis, se encuentra en estudios de fase III.
- Un nuevo anticuerpo monoclonal inyectable, el cual tiene como blanco el ligando de RANK, se encuentra disponible para la prevención de fracturas en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis y con alto riesgo de fractura.
- La testosterona transdérmica se ha aprobado en varios países para el manejo del trastorno de deseo sexual hipoactivo en mujeres con menopausia quirúrgica y en tratamiento concomitante con estrógenos. Si bien ya existen datos con uso de testosterona en mujeres con menopausia natural, y también sin terapia estrogénica concomitante, estas indicaciones no han sido aprobadas aún por las autoridades reguladoras en espera de más datos.

Vía de administración

- El estradiol y los progestágenos no-orales evitan el metabolismo de la primera pasada hepática y, por lo tanto, tienen un potencial de menor estimulación de proteínas hepáticas y un perfil metabólico neutro.
- El riesgo de tromboembolismo venoso es menor con estradiol transdérmico que oral.
- La primera pasada uterina de progestágenos de liberación vaginal lleva a concentraciones locales adecuadas y buena protección endometrial, pero con niveles sistémicos muy bajos de progestágeno.

- La combinación de estradiol de administración no-oral, y la entrega intrauterina directa de un progestágeno o la liberación de progesterona desde un anillo vaginal, pueden mejorar la adherencia a tratamiento. Aún se requieren estudios de buena calidad y de largo plazo.
- Estudios observacionales recientes han indicado que la administración transdérmica de estrógenos en la postmenopausia no se asocia con un aumento de riesgo de complicaciones cardiovasculares, específicamente AVE y trombosis venosa.

Terapia androgénica en la postmenopausia

- Las mujeres postmenopáusicas con ovarios íntegros usualmente no sufren de deficiencia androgénica y no requieren reemplazo androgénico de rutina.
- La correlación entre la función sexual de la mujer y variables psicosexuales es compleja. Por ende, la deficiencia de andrógenos puede confundirse con otras causas de disfunción sexual, tales como problemas de pareja, angustia emocional, y dispareunia.
- No existe correlación entre disfunción sexual y niveles séricos de andrógenos o actividad androgénica total. La metiltestosterona oral, el undecanoato de testosterona, y el reemplazo transdérmico con testosterona, tanto en mujeres ooforectomizadas como en mujeres postmenopáusicas sanas, con y sin uso concomitante de estrógenos, han demostrado un efecto beneficioso en varios grandes ECCAs. La administración de un parche transdérmico que entrega 300 µg de testosterona al día resultó en un aumento significativo de eventos sexuales satisfactorios auto-reportados por mes, así también aumento del deseo, de la excitación, de la capacidad de respuesta sexual y de orgasmo, todos basalmente disminuidos en las cohortes participantes.
- La DHEA oral no mejora significativamente la función sexual, excepto en mujeres con insuficiencia suprarrenal. No existen datos sobre seguridad mamaria y endometrial con DHEA.
- El rol de la administración vaginal de DHEA para mejorar la función sexual en mujeres postmenopáusicas es controversial.

Enfoque no-hormonal en el manejo de síntomas menopáusicos

Intervenciones no-farmacológicas y de estilo de vida

- No existen datos de buena calidad de estudios no farmacológicos ni de evaluaciones de intervenciones en el estilo de vida para el manejo de la sintomatología vasomotora.
- Las terapias de meditación, relajación, respiración controlada y de conductas cognitivas son prometedoras en el manejo de bochornos, pero aún se requieren estudios aleatorizados adecuadamente potenciados.

- Existe poca evidencia que apoye el que modificaciones en la dieta o en el ejercicio mejoren los bochornos, pero sí pueden mejorar el ánimo y la calidad de vida. El ejercicio regular, la baja de peso, y evitar desencadenantes de bochornos (tales como cafeína o calor directo) pueden ayudar a minimizar los bochornos o su impacto.
- Estudios aleatorizados con acupuntura no han sido consistentes en mostrar un efecto beneficioso de disminución de sintomatología vasomotora.

Terapias complementarias para síntomas vasomotores

- Estudios de alta calidad a la fecha no son consistentes en apoyar la eficacia de terapias complementarias o terapias de venta libre para atenuar la severidad o frecuencia de los bochornos o de las sudoraciones nocturnas.
- Los preparados de black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) y de soya no son mejores que placebo para el tratamiento de bochornos.

Las llamadas hormonas 'bioidénticas' o 'naturales'

- Tal etiquetado y publicidad no tienen base científica sólida para diferenciarlas de muchas formas actuales de THR registradas.
- El estradiol, la estrona o estriol, ya sean producidos farmacéuticamente o destacados como productos 'bioidénticos', son sintetizados usualmente a partir de ñames vegetales y son idénticos a los estrógenos ováricos.
- La progesterona, testosterona, DHEA, tiroxina, hormona de crecimiento y melatonina son otras hormonas humanas denominadas 'naturales' pero que son sintetizadas, las cuales pueden ser mezcladas en preparados 'bioidénticos' no probados.
- Estas hormonas generalmente se administran en comprimidos (pastillas bucales) o como cremas transdérmicas, compuestas por farmacéuticos locales bajo la prescripción de médicos, en combinaciones y dosis que no han sido probadas en ensayos clínicos de calidad.
- Los datos existentes son inadecuados para mostrar la seguridad a largo plazo o la eficacia de cualquiera de estos productos.
- El cáncer endometrial ha sido asociado con hormonas bioidénticas que contienen estrógenos. Si llegara a existir progesterona en la mezcla bioidéntica, puede que ésta no inhiba la hiperplasia endometrial inducida por estrógenos.
- A veces se ocupan ensayos hormonales en saliva como una forma de determinar la necesidad de hormonas y de titrar los compuestos de hormonas 'naturales'. No existen datos que muestren que el ensayo hormonal salival sea confiable en el logro de estos objetivos.

- Las hormonas bioidénticas se promocionan ampliamente y directamente al público vía internet y otros medios, a menudo con afirmaciones no probadas y poco posibles, tales como que no tienen efectos secundarios, que son seguras, que ayudan a la baja de peso y que son anti-envejecimiento.
- Los preparados locales de hormonas ‘bioidénticas’ no son sujeto de evaluación de las entidades farmacéuticas regulatorias en muchos países, y los fabricantes pueden evitar los procesos de prueba de sus productos en control de calidad, seguridad y eficacia.
- Estos productos no-probados y los ensayos salivales inexactos asociados a ellos son promovidos generalmente con fines comerciales y son mucho más caros que las terapias hormonales farmacéuticas registradas y testeadas.
- Todos los principales estamentos científicos, clínicos y regulatorios en salud de la mujer aconsejan en contra de la prescripción y el uso de estas hormonas.
- El médico que prescriba estas hormonas corre el riesgo de demandas médico-legales en el futuro.

Agentes farmacológicos para síntomas vasomotores

- Aún no se comprenden cabalmente los mecanismos que subyacen a los síntomas vasomotores.
- Ha habido muy pocos estudios comparativos cabeza-a-cabeza de terapias no-hormonales.
- Actualmente, el único preparado que ha demostrado eficacia equivalente a los estrógenos es la gabapentina. La gabapentina (300 mg tres veces al día) es equivalente a estrógenos en dosis bajas (0,5 mg de ECE o un parche de estradiol de 25 µg) para los síntomas vasomotores.
- No se han comparado directamente otros agentes con estrógenos, para evaluar su efectividad en la disminución de los síntomas vasomotores.
- ECCAs han mostrado que la venlafaxina, desvenlafaxina, fluoxetina, paroxetina y citalopram reducen los síntomas vasomotores. Un estudio comparativo reciente encontró que la venlafaxina (37,5 mg por día, aumentando a 75 mg en liberación controlada) era igualmente efectiva pero mejor tolerada que la gabapentina (300 mg una vez al día, aumentando a 300 mg tres veces por día) en pacientes con cáncer de mama. Ambos productos disminuyeron la frecuencia y severidad de los bochornos (en un 66%), pero los efectos secundarios fueron mayores con gabapentina.
- En pacientes con cáncer de mama, el antidepresivo dual venlafaxina fue igualmente eficaz que la clonidina en disminuir síntomas vasomotores, pero la clonidina fue mejor tolerada. La eficacia para estos tratamientos está demostrada hasta 12 semanas.

- En general, estos agentes no-hormonales reducen los bochornos en un 50–60%. Esta magnitud de reducción parece ser aceptable para muchas mujeres que prefieren evitar las hormonas.
- Para aquéllas con bochornos leves/moderados, es razonable comenzar tratamiento con clonidina. Para los bochornos moderados a severos, o cuando la clonidina falla o no se encuentra disponible, considerar la venlafaxina o gabapentina. Estos agentes pueden actuar mediante mecanismos diferentes, de manera que si alguno falla o no es bien tolerado, se puede probar otro. Si éstos no son efectivos, considerar la paroxetina, pero ésta se debe evitar en pacientes en tratamiento con tamoxifeno. El citalopram puede considerarse en usuarias de tamoxifeno.
- Una consideración clave en pacientes con cáncer de mama que usan agentes no-hormonales es el uso concomitante de tamoxifeno. Los agentes que inhiben la enzima CYP2B6 pueden afectar el metabolismo de tamoxifeno y así disminuir la eficacia del tamoxifeno en la prevención de nuevos cánceres de mama o su recurrencia. Los agentes que interactúan con el sistema citocromo P450 incluyen a la paroxetina, fluoxetina y bupropion, y no debieran utilizarse conjuntamente con tamoxifeno en el tratamiento de depresión o de síntomas vasomotores. Si debieren usarse antidepresivos junto con tamoxifeno, parecen ser seguros la venlafaxina, desvenlafaxina, citalopram y escitalopram.
- La interrupción repentina de un antidepresivo SNRI o SSRI puede causar síntomas de privación, debiendo éstos discontinuarse en forma gradual reduciendo la dosis en el curso de 2 semanas.

ATROFIA VAGINAL POSTMENOPAUSICA

- La atrofia vaginal se hace aparente clínicamente 4–5 años después de la menopausia, y se presentan tanto cambios objetivos como quejas subjetivas en el 25–50% de las mujeres postmenopáusicas.
- Es fundamental que los profesionales de atención de salud se involucren rutinariamente en discusiones abiertas y receptivas con las mujeres postmenopáusicas sobre su salud urogenital, para asegurar que la atrofia sintomática sea detectada tempranamente y sea manejada de forma apropiada.
- El tratamiento debiera iniciarse tempranamente y antes que ocurran cambios atróficos irreversibles.
- El tratamiento debe ser continuado para que se mantengan los beneficios.
- Todos los preparados de estrógenos locales son eficaces y la preferencia de la paciente será determinante para elegir alguno.

- Todos los estrógenos tópicos actualmente disponibles se absorben en diferentes grados dependiendo de la dosis y la formulación.
- No se requiere indicar una progestina adicional cuando se utilizan estrógenos locales apropiados en dosis bajas, si bien no existen datos a largo plazo (más de 1 año).
- Si los estrógenos son inefectivos o no deseados, los lubricantes y humectantes vaginales pueden aliviar los síntomas causados por sequedad.
- Existen pocos datos sobre el uso de estrógenos vaginales en mujeres con cánceres ginecológicos hormono-dependientes, por lo que debieran ser usados con discreción.
- El uso de estrógenos locales en mujeres en tratamiento con tamoxifeno o inhibidores de la aromataasa requieren de consejería y asesoría cuidadosa en conjunto con la paciente y su equipo oncológico.

INFLUENCIA DE LA METODOLOGIA Y EPIDEMIOLOGIA EN LA PERCEPCION DE LA THR

- Existe una jerarquía de evidencia científica que debiera tenerse en cuenta al momento de sacar conclusiones de cualquier investigación científica. En general (desde el nivel o estándar más alto al más bajo), los estándares de evidencia son: meta-análisis de ECCAs, ECCAs, estudios observacionales, y finalmente, la opinión de expertos. Sin embargo, tanto los ECCAs como los estudios observacionales deben interpretarse cuidadosamente, especialmente referente a la THR.
- Los estudios observacionales (por ejemplo, el Estudio de Salud de las Enfermeras) se usan principalmente para el desarrollo de hipótesis y no para probar causa y efecto. Los sesgos inherentes a los estudios observacionales de THR típicamente son: sesgos de selección – mujeres de hábito más sano usan prescripción de THR; sesgo de prevención – el monitoreo y tratamiento son más intensivos en mujeres con prescripción de THR; sesgo de cumplimiento – las pacientes con mayor adherencia (incluso con placebo) tienen mejores resultados; sesgo de supervivencia – la THR puede ser interrumpida debido a la aparición de una enfermedad; sesgo de prevalencia-incidencia – los efectos adversos tempranos de la THR no se observan si el usuario muere antes de pasar a formar parte de la cohorte.
- Los ECCAs (por ejemplo WHI) se usan principalmente para testear una hipótesis, para aprobar o refutar causa y efecto. Éstos pueden ser degradados en su nivel de evidencia debido a factores atenuantes tales como: una alta tasa de abandono, falta de representación adecuada del grupo apropiado de mujeres, y la influencia modificadora de los resultados del uso previo de hormonas. El estudio WHI fue recientemente degradado a un nivel de evidencia igual al de un estudio observacional.

- El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (Council for International Organizations of Medical Sciences, CIOMS) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica la frecuencia de reacciones a fármacos, e incluyen el impacto de la THR o terapia de estrógenos, como:

Muy común $> 1/10$ ($> 10\%$)

Común (frecuente) $> 1/100$ y $< 1/10$ ($> 1\%$ y $< 10\%$)

Poco común (infrecuente) $> 1/1000$ y $< 1/100$ ($> 0,1\%$ y $< 1\%$)

Raras $> 1/10\ 000$ y $< 1/1000$ ($0,01\%$ y $< 0,1\%$)

Muy raras $< 1/10\ 000$ ($< 0,01\%$)

Sin embargo, estas frecuencias no necesariamente indican relevancia clínica. Hallazgos raros en ECCAs de gran escala y en estudios observacionales pueden ser estadísticamente significativos debido al gran tamaño de la muestra, pero también pueden ser clínicamente irrelevantes en su aplicación a un paciente en particular en su contexto clínico. La falla en proveer un contexto clínico frecuentemente significa un problema en relación a los resultados de un estudio. Esta es una de las razones para la presentación de los riesgos absolutos señalados más arriba. En un estudio, por ejemplo, el uso de manta eléctrica se asoció con un riesgo relativo igual a 5 para cáncer de mama.

INFLUENCIA DE LOS MEDIOS EN LA PERCEPCION DE LA THR

- Los medios masivos tienen una tremenda influencia sobre el ‘conocimiento’ del público sobre la THR. Las percepciones orientadas por los medios también influyen en la toma de decisiones clínicas, especialmente en aquellos menos familiarizados con los datos principales que están siendo reportados por los medios. Cada nuevo reportaje de noticias es tratado como si fuera lo más importante y de la más alta calidad, frecuentemente excluyendo el grueso de la evidencia científica. Por ejemplo, los resultados iniciales de la rama de estrógenos con progestina del estudio WHI recibieron gran cobertura de los medios – más de 400 artículos periodísticos en periódicos y 2500 historias de televisión o radio sólo en EEUU–, no obstante, los reportes del WHI subsecuentes han recibido mucha menor cobertura de la prensa, conduciendo a la impresión que las mujeres con menopausia quirúrgica que utilizan estrógenos sin progestágeno tuvieron riesgos similares, como se informó en los primeros reportajes (WHI, rama de estrógenos más progestina).

- La prensa tiende a enfocarse en noticias negativas (por ejemplo, cáncer de mama), excluyendo cualquier hallazgo positivo como la disminución de mortalidad por todas las causas, la prevención de enfermedad cardiovascular en mujeres más jóvenes, o la disminución de fracturas.

Además, la cobertura de los medios a veces incluye información totalmente errónea, o evaluaciones superficiales y poco críticas obtenidas de los resúmenes de revistas científicas seleccionadas, sin hacer referencia al artículo completo o a la discusión del propio autor sobre los hallazgos.

- La cobertura de los medios ha realizado un buen trabajo en decirle a las mujeres sobre qué deben preocuparse si utilizan THR, pero un trabajo pobre en proporcionar la información que las mujeres necesitan para determinar si los últimos hallazgos son aplicables para ellas.
- Hay una desconfianza generalizada de las organizaciones grandes, y en especial de la investigación realizada por la industria farmacéutica a pesar de su ajuste y aceptación abierta hacia las autoridades reguladoras, tanto en los EEUU (FDA) como en otros países del mundo (por ejemplo, EMEA). Esta desconfianza conduce a la negación de los hallazgos si no coinciden con las expectativas propias preconcebidas. Incluso cuando los hallazgos son inesperadamente positivos, frecuentemente se asume que son espurios o falsificados en nombre del lucro.

RECONOCIMIENTOS

Agradecemos al Profesor M. Hickey, de Australia, por su ayuda con las secciones sobre las intervenciones no-farmacológicas y de estilo de vida, terapias complementarias para síntomas vasomotores, y agentes farmacológicos para síntomas vasomotores.

A continuación se nombran quiénes asistieron al Taller el 2007 y quiénes contribuyeron a las Recomendaciones previas.

Presidentes y expositores

P. Albertazzi, RU; D. Barlow, RU; E. Berry, Israel; M. H. Birkhäuser, Suiza; W. Böcker, Alemania; M. Brincat, Malta; H. Burger, Australia; C. Christiansen, Dinamarca; T. J. de Villiers, Sudáfrica; J-M. Foidart, Bélgica; M. Gambacciani, Italia; A. R. Genazzani, Italia; V. W. Henderson, EEUU; K-E. Huang, Taiwán; J. Huber, Austria; C. Klufft, Holanda; K. Limpaphayom, Tailandia; R. A. Lobo, EEUU; M. A. Lumsden, RU; A. H. MacLennan, Australia; A. MacLennan, Australia; D. Murphy, RU; F. Naftolin, EEUU; R. E. Nappi, Italia; S. Palacios, España; N. Panay, RU; J. H. Pickar, EEUU; A. Pines, Israel; R. Rizzoli, Suiza; G. Rosano, Italia; J. Russo, EEUU; G. Samsioe, Suecia; H. P. G. Schneider, Alemania; S. Shapiro, Sudáfrica; R. Sitruk-Ware, EEUU; S. Skouby, Dinamarca; J. C. Stevenson, RU; D. W. Sturdee, RU.

Los delegados de las sociedades de la menopausia de los siguientes países participaron en los debates sobre las Recomendaciones: Argentina, Australia, Austria, Bélgica, Bolivia, Brasil, Bulgaria, Chile, Costa Rica, Croacia, Dinamarca, República Dominicana, Ecuador, Egipto, El

Salvador, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Guatemala, Hungría, Hong Kong, India, Indonesia, Israel, Italia, Japón, Lituania, Malasia, México, Holanda, Nicaragua, Noruega, Panamá, Perú, Filipinas, Rumania, Rusia, Serbia, Singapur, Eslovenia, Sudáfrica, Corea del Sur, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Tailandia, Turquía, Reino Unido, Estados Unidos de América, Uruguay.

Conflictos de interés: Los miembros del Grupo de Redacción reportan que no tuvieron ninguna asociación o relación financiera con ninguna compañía farmacéutica, otra que acuerdos de consultorías, honorarios por conferencias en reuniones científicas, y apoyo de investigación. Los detalles de todas estas participaciones han sido actualizadas en un archivo en la Secretaría de la Sociedad Internacional de Menopausia.

Fuentes de financiamiento Los costos de la actualización de las Recomendaciones han sido proporcionados completamente por la Sociedad Internacional de Menopausia.

LECTURAS RECOMENDADAS

General

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progesterone in healthy post-menopausal women. *JAMA* 2002;288:321–33

Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, *et al.* for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures. *JAMA* 2003;290:1739–48

Harman SM, Brinton EA, Cedars M, Lobo R, *et al.* The Kronos Early Estrogen Prevention Study. An ongoing trial of the effects of early initiation of HRT on coronary artery disease. *Climacteric* 2005;8:3–12

Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. Proceedings of the 8th IMS workshop. *Climacteric* 2009;12(Suppl 1)

Center for Media and Public Affairs; commissioned by the Hormone Foundation. Analysis of media coverage of hormone therapy for menopause management: 2002 through 2007. <http://www.hormone.org/Menopause/upload/media-analysis-081309.pdf>

Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, *et al.* Main morbidities recorded in the Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM): a randomised

controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007; doi:10.1136/bmj.39266.425069.AD
<http://www.bmj.com/cgi/content/full/bmj.39266.425069.AD>. Abridged print version *BMJ* 2007;335:239–44

Welton AJ, Vickers MR, Kim J, *et al.* Health related quality of life after combined hormone replacement therapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2008;337:a1190.doi:10.1136/bmj.a1190
Assessment and Management of Cardiovascular Risks in Women; a Short Guide for Menopause Physicians. Worthing, UK: Cambridge Medical Publications, 2008. Available for free download on the IMS website (www.imsociety.org)

Estilo de vida saludable

Evenson KR, Wilcox S, Pettinger M, *et al.* Vigorous leisure activity through women's adult life: the Women's Health Initiative observational cohort study. *Am J Epidemiol* 2002;156:945–53

Asikainen TM, Kukkonen-Harjula K, Miilunpalo S. Exercise for health for early postmenopausal women. A systematic review of randomised controlled trials. *Sports Med* 2004;34:753–78

Dubnov-Raz G, Pines A, Berry EM. Diet and lifestyle in managing postmenopausal obesity. *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):38–41

Haskell WI, Lee IM, Pate RR, *et al.* Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation* 2007;116:1081–93

Moayyeri A. The association between physical activity and osteoporotic fractures: a review of the evidence and implications for future research. *Ann Epidemiol* 2008;18:827–35

Kenfield SA, Stampfer MJ, Rosner BA, Colditz GA. Smoking and smoking cessation in relation to mortality in women. *JAMA* 2008;299:2037–44

Eliassen AH, Hankinson SE, Rosner B, *et al.* Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2010;170:1758–64

Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2010;46:2593–604

Baer HJ, Glynn RJ, Hu FB, *et al.* Risk factors for mortality in the Nurses' Health Study: a competing risks analysis. *Am J Epidemiol* 2011;173:319–29

Hormonas y cáncer de mama

- Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, *et al.* Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647–57
- Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, *et al.* Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027–32
- Fournier A, Fabre A, Mesrine S, *et al.* Use of different postmenopausal hormone therapies and risk of histology- and hormone receptor-defined invasive breast cancer. *Int J Cancer* 2008;26:1260–8
- Fournier A, Mesrine S, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Estrogen-progestagen menopausal hormone therapy and breast cancer: does delay from menopause onset to treatment initiation influence risks? *J Clin Oncol* 2009;27:5138–3
- Kerlikowske K, Cook AJ, Buist DS, *et al.* Breast cancer risk by breast density, menopause, and postmenopausal hormone therapy use. *J Clin Oncol* 2010;28:3830–7
- Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, *et al.* Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684–92
- Gompel A, Plu-Bureau G. Is the decrease in breast cancer incidence related to a decrease in postmenopausal hormone therapy? *Ann NY Acad Sci* 2010;1205:268–76

Cáncer de ovarios, cáncer pulmonar y otros cánceres

- Grodstein F, Newcomb P, Stampfer M. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574–82
- Ritenbaugh C, Stanford J, Wu L, *et al.* Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2609–18
- Marsden J, Sturdee D. Cancer issues. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:87–107
- Morch L, Lokkegaard E, Andreasen A, *et al.* Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009;302:298–305
- Delellis Henderson K, Duan L, Sullivan-Halley J, *et al.* Menopausal hormone therapy use and risk of invasive colon cancer: the California Teachers Study. *Am J Epidemiol* 2010;171:415–25
- Chlebowski R, Anderson G, Manson J, *et al.* Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413–21

Freedman ND, Lacey JV Jr, Hollenbeck AR, *et al.* The association of menstrual and reproductive factors with upper gastrointestinal tract cancers in the NIH-AARP cohort. *Cancer* 2010;116:1572–81

Características específicas de género para la enfermedad cardiovascular en mujeres

Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, *et al.* Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27:994–1005

Collins P, Rosano G, Casey C, *et al.* Management of cardiovascular risk in the perimenopausal women: a consensus statement of European cardiologists and gynecologists. *Climacteric* 2007;10:508–26

Executive Writing Committee, Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, *et al.* Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women – 2011 Update: A Guideline From the American Heart Association. *Circulation* 2011 Feb 16. Epub ahead of print

Hormonas postmenopáusicas y enfermedad coronaria

Hulley S, Grady D, Bush T, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13

Hsia J, Langer RD, Manson JE, *et al.* Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357–65

Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, *et al.* Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006;163:589–99

Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006;15:35–44

Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Salpeter EE. Coronary heart disease events associated with hormone therapy in younger and older women. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2006;21:363–6

Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, *et al.* Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465–77

Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian meta-analysis of hormone therapy and mortality in younger women. *Ann Intern Med* 2009;122:1016–22

Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis* 2009;207:336–40

Toh S, Hernández-Días S, Logan R, Rossouw JE, Hernán MA. Coronary heart disease in postmenopausal recipients of estrogen plus progestin therapy: does the increased risk ever disappear?: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;152:211–17

Coagulación

Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2010;8:979–86

Olie V, Plu-Bureau G, Conard J, *et al.* Hormone therapy and recurrence of venous thromboembolism among postmenopausal women. *Menopause* 2010 Dec 21. Epub ahead of print

Speroff L. Transdermal hormone therapy and the risk of stroke and venous thrombosis. *Climacteric* 2010;13:429–32

Accidente vascular encefálico

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, *et al.* A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243–9

Wassertheil-Smoller S, Hendrix S, Limacher M, *et al.* Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673–84

Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ* 2005;330:342

Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425–34

Arana A, Varas C, Gonzalez-Perez A, *et al.* Hormone therapy and cerebrovascular events: a population-based nested case-control study. *Menopause* 2006;13:1–7

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;168:861–6

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

Lobo RA, Clarkson TB. Different mechanisms for benefit and risk of coronary heart disease and stroke in early postmenopausal women: a hypothetical explanation. *Menopause* 2011;18:237–

Otros desórdenes neurológicos

- Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, *et al.* Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47:1447–51
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR, Kapoor S. Symptoms in the menopausal transition: hormone and behavioral correlates. *Obstet Gynecol* 2008;111:127–36
- MacGregor EA. Estrogen replacement and migraine. *Maturitas* 2009;63:51–5
- Simon KC, Chen H, Gao X, Schwarzschild MA, Ascherio A. Reproductive factors, exogenous estrogen use, and risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2009;24:1359–65
- El-Etr M, Ghomari A, Sitruk-Ware R, Schumacher M. Hormonal influences in multiple sclerosis: new therapeutic benefits for steroids. *Maturitas* 2011;68:47–51

Cognición y envejecimiento cognitivo

- Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, *et al.* Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802–10
- Maki PM, Gast MJ, Vieweg A, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;69:1322–30
- Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD003122
- Resnick SM, Espeland MA, An Y, *et al.* Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4152–61
- Greendale GA, Huang M-H, Wight RG, *et al.* Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009;72:1850–7
- Henderson VW. Action of estrogens in the aging brain: dementia and cognitive aging. *Biochim Biophys Acta* 2010;1800:1077–83
- Henderson VW. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Health (Lond Engl)* 2011;7:81–93

Enfermedad de Alzheimer y otros trastornos de demencia

- Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, *et al.* Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1007–15
- Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, *et al.* Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer's disease in older women: the Cache County study. *JAMA* 2002;288:2123–9

- Shumaker SA, Legault C, Kuller L, *et al.* Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947–58
- Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103–5
- Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FA. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database of Syst Rev* 2009;1:CD003799
- Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: The critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011;69:163–9

Depresión

- Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004;161:2238–44
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Nelson DB. Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:375–82
- Ryan J, Burger HG, Szoek C, *et al.* A prospective study of the association between endogenous hormones and depressive symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009;6:509–17
- Bromberger JT, Schott LL, Kravitz HM, *et al.* Longitudinal change in reproductive hormones and depressive symptoms across the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:598–607
- Maki PM, Freeman EW, Greendale GA, *et al.* Summary of the National Institute on Aging-sponsored conference on depressive symptoms and cognitive complaints in the menopausal transition. *Menopause* 2010;17:815–22

Osteoporosis

General

- Genazzani AR, Gambacciani M, Schneider HP, Christiansen C; International Menopause Society Expert Workshop. Postmenopausal osteoporosis: therapeutic options. *Climacteric* 2005;8:99–109
- Lewiecki EM. Current and emerging pharmacologic therapies for the management of postmenopausal osteoporosis. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18:1615–26

Trémollières FA, Pouillès JM, Drewniak N, *et al.* Fracture risk prediction using BMD and clinical risk factors in early postmenopausal women: sensitivity of the WHO FRAX tool. *J Bone Miner Res* 2010;25:1002–9

Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:25–54

Lyrītis GP, Georgoulas T, Zafeiris CP. Bone anabolic versus bone anticatabolic treatment of postmenopausal osteoporosis. *Ann NY Acad Sci* 2010;1205:277–83

Gallagher JC, Levine JP. Preventing osteoporosis in symptomatic postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:109–18

THR

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729–38

Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12

BaggerYZ, Tanko LB, Alexandersen P, *et al.* Two to three years of hormone replacement therapy in healthy women have long-term prevention effects on bone mass and osteoporotic fractures: the PERF study. *Bone* 2004;34:728–31

Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, *et al.* Bone response to treatment with lower dosages of conjugated estrogens with and without medroxyprogesterone acetate in early postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;4:372–9

Stevenson JC; International Consensus Group on HRT and Regulatory Issues. HRT, osteoporosis and regulatory authorities Quis custodiet ipsos custodes? *Hum Reprod* 2006;21:1668–71

Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, *et al.* for the LIFT Trial Investigators. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697–708

Lindsay R, Gallagher JC, Kagan R, *et al.* Efficacy of tissue-selective estrogen complex of bazedoxifene/conjugated estrogens for osteoporosis prevention in at-risk postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009;92:1045–52

Calcio y vitamina D

Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, *et al.* Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med* 2006;354:669–83

Boonen S, Lips P, Bouillon R, *et al.* Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1415–23

Rizzoli R, Boonen S, Brandi ML, *et al.* The role of calcium and vitamin D in the management of osteoporosis. *Bone* 2008;42:246–9

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, *et al.* Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br Med J* 2009;339:b3692

The DIPART (vitamin D Individual Patient Analysis of Randomized Trials) Group. Patient level pooled analysis of 68500 patients from seven major vitamin D fracture trials in US and Europe. *BMJ* 2010;340:b5463

Bolland MJ, Avenell A, Baron JA, *et al.* Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3691

SERMs

Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, *et al.* 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;87:3609–17

Ensrud KE, Stock JL, Barrett-Connor E, *et al.* Effects of raloxifene on fracture risk in postmenopausal women: the Raloxifene Use for the Heart Trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:112–20

Silverman SL, Christiansen C, Genant HK, *et al.* Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3-year, randomized, placebo-, and active-controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2008;23:1923–34

Goldstein SR, Duvernoy CS, Calaf J, *et al.* Raloxifene use in clinical practice: efficacy and safety. *Menopause* 2009;16:413–21

Denosumab

Cummings SR, Martin S, McClung MR, *et al.* Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756–65

Piel, articulaciones y cartilago

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;54:3194–204

- Holinka CF, Christiansen C, Tian XW, Ausmanas MK. Ethnic differences in levels of bone and cartilage biomarkers and hormonal responsiveness in nine groups of postmenopausal Asian women: the Pan-Asia Menopause (PAM) study. *Climacteric* 2008;11:44–54
- Calleja-Agius J, Brincat MP. Effects of hormone replacement therapy on connective tissue: why is this important? *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:121
- Calleja-Agius J, Muscat-Baron Y, Brincat MP. Estrogens and the intervertebral disc. *Menopause Int* 2009;15:127–30
- Pullerits R, d'Elia HF, Tarkowski A, Carlsten H. The decrease of soluble RAGE levels in rheumatoid arthritis patients following hormone replacement therapy is associated with increased bone mineral density and diminished bone/cartilage turnover: a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48:785–90
- Sniekers YH, Weinans H, van Osch GJ, van Leeuwen JP. Oestrogen is important for maintenance of cartilage and subchondral bone in a murine model of knee osteoarthritis. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R182

Nuevos productos hormonales

- Pinkerton JV, Utian WH, Constantine GD, Olivier S, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms with the tissue-selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens: a randomized, controlled trial. *Menopause* 2009;16:1116–24
- De Villiers TJ. Bazedoxifene: a novel selective estrogen receptor modulator for postmenopausal osteoporosis. *Climacteric* 2010;13:210–18

Atrofia vaginal postmenopáusica

- Suckling J, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local estrogen therapy for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Issue 4 CD 001500
- Sturdee DW, Panay N, on behalf of the IMS Writing Group. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:509–22
- Archer DF. Efficacy and tolerability of local estrogen therapy for urogenital atrophy. *Menopause* 2010;17:194–203
- Ulrich LS, Naessen T, Elia D, Goldstein JA, Eugster-Hausmann M. VAG-1748 trial investigators. Endometrial safety of ultra-low-dose Vagifem 10 µg in postmenopausal women with vaginal atrophy. *Climacteric* 2010;13:228–37
- Labrie F, Archer DF, Bouchard C, *et al.* Intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone), a highly efficient treatment of dyspareunia. *Climacteric* 2011;14:282–8

Las llamadas hormonas ‘bioidénticas’ o ‘naturales’

- Boothby LA, Doering PL, Kipersztok S. Bioidentical hormone therapy: a review. *Menopause* 2004;11:356–67
- MacLennan AH, Sturdee DW. The ‘bioidentical/bioequivalent’ hormone scam. *Climacteric* 2006;9:1–3
- Fugh-Berman A, Bythrow J. Bioidentical hormones for menopausal hormone therapy: variation on a theme. *J Gen Intern Med* 2007;22:1030–4
- Sites CK. Bioidentical hormones for menopausal therapy. *Womens Health (London Engl)* 2008;4:163–71

Terapia no-hormonal

- Nedrow A, Miller J, Walker M, *et al.* Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006;166:1453–65
- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, *et al.* Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057–71
- Sassarini J, Lumsden MA. Hot flushes: are there effective alternatives to estrogen? *Menopause Int* 2010;16:81–8

Seguridad endometrial y sangrado

- Wiederpass E. Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131–7
- Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, *et al.* The effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women’s Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739–48
- Lethaby A, Suckling J, Barlow DH, *et al.* Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;3:CD000402
- Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543–51
- Langer RD, Landgren B-M, Rymer J, Helmond FA: OPAL investigators. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate on the

endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:1320–7

Sturdee DW, Archer DF, Rakov V, Lang E, on behalf of the CHOICE Investigators. Ultra-low-dose continuous combined estradiol and norethisterone acetate: improved bleeding profile in postmenopausal women. *Climacteric* 2008;11:63–73

Chin J, Konje JC, Hickey M. Levonorgestrel intrauterine system for endometrial protection in women with breast cancer on adjuvant tamoxifen. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;4:CD007245

Bednarek PH, Jenesn JT. Safety, efficacy and patient acceptability of the contraceptive and non-contraceptive uses of the LNG-IUS. *Int J Women Hlth* 2009; 1; 45-58

Andrógenos

Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:3847–53

Warnock JK, Swanson SG, Borel RW, *et al.* for ESTRATEST Clinical Study Group. Combined esterified estrogens and methyltestosterone versus esterified estrogens alone in the treatment of loss of sexual interest in surgically menopausal women. *Menopause* 2005;12:374–84

Burger HG, Papalia M. A clinical update on female androgen insufficiency – testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sexual Health* 2006;3:73–78

Davis SR, Moreau M, Kroll R, *et al.* Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause* 2006;13:770–9

Hirschberg AL, Rodenberg C, Pack S, *et al.*, for the APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *N Engl J Med* 2008;359:2005–17

Panay N, Al-Azzawi F, Bouchard C, *et al.* Testosterone treatment of HSDD in naturally menopausal women: the ADORE study. *Climacteric* 2010;13:121–31

Panjari N, Davis SR. DHEA for postmenopausal women: a review of the evidence. *Maturitas* 2010;66:172–9

Nachtigall L, Casson P, Lucas J, *et al.* Safety and tolerability of testosterone patch therapy up to 4 years in surgically menopausal women receiving oral or transdermal estrogen. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:39–48

Uroginecología

- Cardozo LD, Bachmann G, McClish D, *et al.* Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: Second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998;92:722–7
- Cardozo L, Lose G, McClish D, *et al.* A systematic review of estrogens for recurrent urinary tract infections: Third report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2001;12:15–20
- Hendrix SL, Cochrane BR, Nygaard IE, *et al.* Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA* 2005;293:935–48
- Andersson KE, Chapple CR, Cardozo L, *et al.* Pharmacological treatment of urinary incontinence. In Abrams P, Cardozo L, Khoury S, Wein A, eds. *Incontinence*. Paris: Health Publications Ltd, 2009:633–99
- Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No: CD001405

Actitudes hacia la sexualidad en la menopausia

- Genazzani AR, Gambacciani M, Simoncini T. Menopause and aging, quality of life and sexuality. IMS Statement following 6th IMS Workshop, Pisa, December 2006. *Climacteric* 2007;10:88–96
- Hayes RD, Dennerstein L, Bennett CM, *et al.* Risk factors for female sexual dysfunction in the general population: exploring factors associated with low sexual function and sexual distress. *J Sex Med* 2008;5:1681–93
- Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual function. *J Sex Med* 2009;6:603–16

Influencia de la metodología y epidemiología en la percepción de la THR

- Knobe J. Intentional action and side effects in ordinary language. *Analysis* 2003;63:190–3
- Schwartz LM, Woloshin S. The media matter: a call for straightforward medical reporting. *Ann Intern Med* 2004;140:226–8
- Kolata G. Health risk to older women is seen in hormone therapy. *The New York Times*, April 4, 2007
- Specter M. *Denialism: How Irrational Thinking Hinders Scientific Progress, Harms the Planet, and Threatens Our Lives*. London: Duckworth Overlook Press, 2009

Bluming AZ, Tavriss C. Hormone replacement therapy: real concerns and false alarms. *Cancer J* 2009;15:93–104

Recomendaciones recientes de otras sociedades

Gompel A, Rozenberg S, Barlow DH; EMAS board members. The EMAS 2008 update on clinical recommendations on postmenopausal hormone replacement therapy. *Maturitas* 2008;61:227–32

Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, *et al.* Executive summary: Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl 1):s1–66

North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242–55