



INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

THE SOCIETY FOR THE STUDY OF ALL ASPECTS OF THE CLIMACTERIC IN MEN AND WOMEN

Recomendaciones actualizadas sobre la terapia hormonal en la posmenopausia

27 de Febrero, 2007

Publicado en nombre de la Junta Directiva de la Sociedad Internacional de Menopausia por

Amos Pines (Presidente), David W. Sturdee (Secretario General), Martin H. Birkhäuser (Tesorero), Hermann P. G. Schneider, Marco Gambacciani y Nick Panay

INTRODUCCIÓN

La última década ha visto fluctuaciones marcadas en las opiniones con respecto a los méritos y riesgos de la terapia hormonal en la menopausia. En julio del año 2002, el manejo de la menopausia enfrentó un momento decisivo cuando los primeros datos del estudio “*Women’s Health Initiative (WHI)*” fueron divulgados. El estudio fue categorizado como un estudio de prevención primaria para padecimientos coronarios del corazón, el hecho de que la edad de reclutamiento promedio era de 63 años no recibió la suficiente importancia en ese momento. Los investigadores del *WHI* concluyeron que la Terapia Hormonal (TH) no tiene un efecto cardioprotector y de hecho, su relación de riesgo-beneficio no favorecía el uso de hormonas posmenopáusicas para la prevención de enfermedades crónicas. Como resultado, se dio un cambio dramático en los hábitos de prescripción de recetas médicas, reservando la TH para mujeres muy sintomáticas y limitando su uso a la “Duración más corta necesaria” y bajo “la menor dosis efectiva”. Esta era la atmósfera en la cual la Sociedad Internacional de Menopausia inicio el taller de la IMS en Viena (Diciembre 2003) y el reporte sobre la posición de la IMS estaba basado en las discusiones del Taller de la SIM. Observando las perspectivas globales y siendo independientes de las limitaciones de autoridades oficiales de salud locales y regionales, este informe de la IMS llamaba a utilizar un acercamiento más balanceado en la interpretación de los datos científicos del uso de hormonas que estaban disponibles en el año 2003. Desde entonces, información adicional ha sido acumulada de ambos brazos del estudio de *WHI*, estudios observacionales y de otros estudios, permitiendo un análisis más comprensivo de todos los asuntos relacionados al uso de hormonas en el periodo posmenopáusico. En vista de lo anterior, la Junta Directiva de la IMS decidió que era el

momento de actualizar el informe del 2004 e incrementar su ámbito a manejo de la menopausia y la salud de las mujeres adultas en general. Más de 30 expertos de los distintos campos de la medicina de la menopausia analizaron la información actual en un taller que se llevó a cabo en Budapest en febrero del 2007.

Las siguientes recomendaciones expresan las posiciones de la IMS en los principios de la terapia hormonal en los periodos perimenopáusicos y posmenopáusicos. A lo largo de todas las recomendaciones, el término TH será utilizado para cubrir todas las terapias, incluyendo estrógenos, progestágenos, terapias combinadas y tibolona.

El informe previo de la IMS del año 2004, aún es válido y sirve como una base para las recomendaciones actualizadas actuales.

Estamos al tanto de las variaciones geográficas relacionadas a las diferentes prioridades de los servicios médicos, diferentes prevalencias de enfermedades y actitudes específicas del público, la comunidad médica y las autoridades de salud en los diferentes países sobre el manejo de la menopausia, las cuales podrían en su totalidad impactar a la terapia hormonal. Por lo tanto, las siguientes recomendaciones ofrecen una apreciación global y simple, la cual sirve como una plataforma común para los asuntos relacionados a los varios aspectos del tratamiento hormonal. Estas recomendaciones fueron analizadas y discutidas por representantes de más de 60 Sociedades de Menopausia regionales y nacionales de todos los continentes. Estas recomendaciones pueden ser fácilmente adaptadas y modificadas de acuerdo a las necesidades locales.

PRINCIPIOS QUE RIGEN

La terapia hormonal debe ser parte de una estrategia general, incluyendo recomendaciones sobre la dieta, el ejercicio, el fumado y el alcohol a razón de mantener la salud de las mujeres posmenopáusicas. La TH debe de ser individualizada y personalizada de acuerdo a los síntomas y la necesidad de prevención, tomando en cuenta también los antecedentes familiares y personales, resultados de investigaciones relevantes y las preferencias y expectativas de la mujer. Los riesgos y beneficios de la TH difieren en las mujeres cercanas al momento de la menopausia de los riesgos y beneficios en mujeres mayores.

La TH incluye un amplio rango de productos hormonales y vías de administración, con riesgos y beneficios potencialmente diferentes. Por ende, el término “Efecto de clase” es confuso e inapropiado.

Las mujeres que experimentan una menopausia iatrogénica o espontánea antes de los 45 años de edad y particularmente antes de los 40 están en una posición de mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y osteoporosis. Ellas se beneficiarían de terapias de reemplazo hormonal, las cuales deben de ser administradas por lo menos hasta la edad común de la menopausia.

El asesoramiento debe de incluir los beneficios y riesgos de la TH en términos sencillos. Por ejemplo, números absolutos en lugar de cambios porcentuales desde el punto de inicio expresados como riesgo relativo. Esto permite que la mujer y su médico tomen una decisión informada acerca de la TH.

La TH no debe ser recomendada sin una indicación clara para su uso.

Las mujeres que se encuentran bajo TH deben de contar con al menos una consulta anual, la cual debe de incluir un examen físico, una actualización de sus antecedentes médicos, investigaciones relevantes de laboratorio e imaginología y una discusión acerca de su estilo de vida.

No existen razones para establecer limitaciones obligatorias sobre la duración del tratamiento. La decisión de continuar o no la terapia debe de ser tomada a discreción de la usuaria de hormonas, debidamente informada y su profesional de salud, dependiendo de las metas específicas y una estimación objetiva de riesgos y beneficios.

La TH debe de ser indicada a la dosis efectiva más baja. Las dosis bajas de TH, que se han utilizado de manera rutinaria pueden mantener la calidad de vida en una gran proporción de usuarios. Datos a largo plazo de las dosis menores con respecto al riesgo de fracturas e implicaciones cardiovasculares aun necesitan mayor soporte con estudios.

En general, los progestógenos deben de ser agregados al estrógeno sistémico para todas las mujeres con útero a razón de prevenir la hiperplasia endometrial. Sin embargo, la progesterona natural y algunas progestinas tienen efectos benéficos específicos que pudiesen justificar su uso, además de las acciones esperadas en el endometrio. Estrógenos vaginales de baja dosis administrados para el alivio de la atrofia urogenital no requieren de la co-medicación con progestágenos. La administración directa de progestágenos a la cavidad endometrial desde la vagina o por medio de un sistema intrauterino es lógica y puede minimizar los efectos sistémicos.

El reemplazo de andrógeno debe de estar reservado para mujeres con signos y síntomas de insuficiencia de andrógeno. En mujeres con ooforectomía bilateral o una insuficiencia adrenal, el reemplazo de andrógeno tiene efectos benéficos significativos, en particular cuando se trata de la calidad de vida con respecto a salud y la función sexual.

BENEFICIOS DE LA TERAPIA HORMONAL

General

La TH continúa siendo la terapia más efectiva para el tratamiento de los síntomas vasomotores y urogenitales debidos a deficiencias de estrógenos. Otras dolencias relacionadas a la menopausia tales como los dolores musculares y de las articulaciones, cambios en el estado de ánimo, problemas en los patrones de sueño y la disfunción sexual (Incluyendo los deterioros en la libido) pueden mejorar durante la TH. La calidad de vida y la sexualidad son los factores claves a considerar en el manejo de individuos durante el

envejecimiento. La administración de la TH individualizada (Incluyendo preparaciones de andrógenos cuando sean adecuadas) mejora la sexualidad, además de la calidad de vida en general.

Osteoporosis posmenopáusicas

La TH es efectiva en la prevención de los desgastes óseos asociados con la menopausia y disminuye la incidencia de todas las fracturas relacionadas con la osteoporosis, incluyendo las fracturas vertebrales y de cadera inclusive en pacientes de bajo riesgo. Aunque la magnitud de la disminución en la renovación ósea esta correlacionada con las dosis de estrógenos, inclusive las preparaciones con dosificaciones menores a la estándar, mantienen en la mayoría de las mujeres una influencia positiva en los índices óseos. Basándose en evidencia actualizada de efectividad, costo y seguridad, la TH es la terapia de primera línea apropiada en mujeres posmenopáusicas que presentan un riesgo incrementado de fracturas, particularmente antes de los 60 años de edad y para la prevención de la pérdida ósea en mujeres con menopausia prematura. El efecto protector de la TH sobre la densidad mineral en los huesos disminuye luego de la discontinuación de la terapia en una tasa impredecible, aunque algún grado de protección de las fracturas puede permanecer luego de la discontinuación del la TH.

La iniciación de la TH con dosis estándar no se recomienda para el propósito único de prevención de fracturas luego de los 60 años. La continuación de la TH después de los 60 años para el propósito único de prevención de fracturas, debe de tomar en consideración: los efectos posibles a largo plazo de la dosis específica, el método de administración de la TH, comparada a otras terapias existentes probadas.

Las autoridades regulatorias deberían de analizar sus recomendaciones actuales de una manera prioritaria.

Enfermedad cardiovascular

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de la morbilidad y mortalidad en mujeres posmenopáusicas. Las mayores medidas primarias de prevención (Además de la discontinuación del fumado y control de la dieta) son la pérdida de peso, reducción de la presión arterial y control de la diabetes y los lípidos. Existe evidencia, la cual indica que la TH puede ser cardio-protectora si se le da inicio en un momento cercano a la menopausia y se le da continuidad a largo plazo (Usualmente se le conoce como el concepto de la “ventana de oportunidad”). La TH reduce el riesgo de diabetes y tiene efectos positivos en otros factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, tales como: el perfil lipídico y el síndrome metabólico.

En mujeres menores a los 60 años de edad, recién menopáusicas y sin enfermedad cardiovascular prevalente, el inicio de la TH no causa el efecto de daño temprano y puede reducir la morbilidad y mortalidad cardiovascular. La continuación de la TH luego de los 60 años debe de ser decidida como parte del análisis general de riesgos y beneficios.

Otros beneficios

La TH tiene beneficios para el tejido conjuntivo, la piel, las articulaciones y los discos intervertebrales. La TH puede reducir el riesgo de cáncer de colon. La TH iniciada de manera cercana al momento de la menopausia o por mujeres posmenopáusicas más jóvenes está asociada a un riesgo reducido de la enfermedad de Alzheimer.

EFFECTOS SERIOS Y ADVERSOS POTENCIALES DE LA TERAPIA HORMONAL

Los estudios sobre los riesgos del uso de hormonas en el periodo posmenopáusicos se han enfocado primordialmente en el cáncer de seno y el cáncer endometrial, el tromboembolismo venoso (Embolia pulmonar o trombosis venosa profunda), infarto y eventos coronarios.

Cáncer de seno

La incidencia del cáncer de seno varía en diferentes países. Por consiguiente, los datos que existen actualmente no pueden ser necesariamente generalizados. El grado de asociación entre el cáncer de seno y la TH posmenopáusica continua siendo controversial.

Las mujeres deben ser reaseguradas de que el riesgo posible de cáncer de seno asociado con la TH es bajo (menos de un 0.1% por año). Para TH combinada, los datos observacionales del "*Million Women Study*" sugirieron que el riesgo de cáncer de seno se incrementó de manera tan temprana como en el primer año, creando dudas serias sobre posibles fallos metodológicos. Por el contrario, datos aleatorizados y controlados del estudio "*Women's Health Initiative (WHI)*" indicaron que no se observó un incremento en el riesgo entre las mujeres que iniciaron la TH, hasta por 7 años. Debe de tomarse en cuenta que la mayoría de los sujetos en el estudio WHI eran obesas o tenían sobrepeso.

Datos del estudio de *WHI* y el estudio *Nurses' Health* sugieren que la administración a largo plazo de estrógenos únicamente por 7 y 15 años respectivamente, no incrementa el riesgo de cáncer de seno en mujeres estadounidenses. Recientes estudios observacionales europeos, sugieren que el riesgo puede incrementar después de los 5 años.

Hay datos insuficientes para evaluar las posibles diferencias en la incidencia de cáncer de seno utilizando diferentes tipos y vías de administración de estrógenos, progesterona natural, progestógenos y andrógenos.

La densidad mamográfica del punto de inicio se correlaciona con el riesgo de cáncer de seno. Esto no necesariamente aplica al incremento en densidad mamográfica inducido por la TH. (La densidad mamográfica y la densidad mineral ósea están relacionadas con el cáncer de mama cuando se realiza screening en mujeres sin uso de hormonales, y se consideran factores no modificables, esto no aplica a modificaciones de estos parámetros por influencia de medicamentos)*

El incremento de la densidad mamográfica relacionado con la terapia combinada de estrógenos y progestógenos puede impedir la interpretación diagnóstica de los mamogramas.

Cáncer endometrial

La administración de estrógenos sin oposición con progestinas induce a una estimulación del endometrio relacionada con la dosis. Las mujeres con útero deben tener un suplemento de progestágenos.

Los regímenes continuos combinados de estrógenos y progestógenos están asociados con una incidencia menor de hiperplasia endometrial y cáncer que la que ocurre en la población normal.

Los sistemas intrauterinos de suministro directo pueden tener ventajas. Los regímenes que contienen estrógenos y progestágenos en dosis bajas/muy bajas causan menos estimulación endometrial y menos sangrado.

Tromboembolismo y eventos cardiovasculares

El riesgo relacionado a la TH para eventos tromboembólicos incrementa con la edad (sin embargo el incremento es mínimo hasta los 60 años) y además, está positivamente asociado a la obesidad y la trombofilia. Al evitar el metabolismo hepático de primer paso, el estrógeno transdérmico puede evitar el riesgo asociado con la TH oral. El impacto en el riesgo de un evento tromboembólico puede también ser afectado por los progestágenos, dependiendo del tipo. Las personas que comienzan tarde la TH de dosis estándar pueden tener un riesgo transitorio incrementado de eventos coronarios. El riesgo de una embolia se correlaciona con la edad. La TH puede incrementar el riesgo de una embolia isquémica.

Datos de seguridad de estudios de regímenes de estrógenos y progestógeno en dosis bajas/muy bajas, son alentadores.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

La eficacia y seguridad de medicamentos alternativos complementarios no han sido demostradas y se requiere de estudios adicionales.

Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, los inhibidores selectivos de recaptación de noradrenalina y gabapentina son efectivos en la reducción de síntomas vasomotores en estudios de corto plazo. Su seguridad a largo plazo necesita de más evaluación.

No existen razones médicas o científicas para recomendar “hormonas bio-idénticas” no registradas. La medida de los niveles hormonales no es clínicamente útil. Estas preparaciones de hormonas “A la medida” no han sido probadas en estudios y su nivel de pureza y sus riesgos, son desconocidos.

INVESTIGACIÓN

Existe una necesidad urgente de más investigación especialmente sobre los méritos de las dosis menores, regímenes y vías de administración.

CONCLUSIÓN

Los nuevos datos y el reanálisis de estudios anteriores por la edad de las mujeres establecen que para la mayoría de las mujeres, los beneficios potenciales de la terapia hormonal utilizada para una indicación clara, son muchos y los riesgos son pocos cuando se inicia dentro de un periodo pequeño luego de la menopausia.

*El informe original sobre la posición de la SIM se publicó en
Climacteric 2004;7:8–11.*

Apéndice: Mensajes clave de las conferencias sobre salud de las mujeres adultas presentadas en el taller de la SIM en Budapest en Febrero del 2007

ESTILO DE VIDA SALUDABLE

El ejercicio en la menopausia - una actualización

- Cualquier actividad física es mejor que el sedentarismo.
- El ejercicio regular reduce la mortalidad total y cardiovascular.
- En las personas físicamente activas se observan mejores perfiles metabólicos, balance, fuerza muscular, cognición y calidad de vida. Los eventos del corazón, embolias, fracturas y cáncer de seno son significativamente menores en frecuencia.
- Los beneficios tienen mucho mayor peso que las consecuencias adversas posibles: Mientras más ejercicio se realice, mejor, pero el ejercicio excesivo puede causar dolencias. Las lesiones al sistema musculoesquelético-articular se deben de evitar.
- La recomendación óptima de ejercicio es de al menos 30 minutos de ejercicios con intensidad moderada, al menos 3 veces por semana. Dos sesiones adicionales por semana de ejercicios de resistencia pueden proveer de beneficios adicionales.

Estilo de vida saludable

- La obesidad (índice de masa corporal $> 30 \text{ kg/m}^2$) afecta a más del 20% de la población y se está convirtiendo en un creciente problema en los sectores socioeconómicos bajos y también entre los niños.
- La pérdida de peso de solamente el 5–10% es suficiente para mejorar muchas de las anormalidades asociadas con el síndrome de resistencia a la insulina.

- Los componentes básicos de una dieta saludable son: Cuatro o cinco porciones diarias de frutas y vegetales, fibras integrales, pescado dos veces por semana y poca grasa total (pero el uso del aceite de oliva está recomendado). El consumo de sal debe de limitarse y el monto diario de alcohol no debe de sobrepasar los 30 g en los hombres y los 20 g en las mujeres. Se debe de prohibir el fumado.
- Las modificaciones del estilo de vida incluyen la socialización y el ser activo física y mentalmente.
- El acercamiento de la salud pública a la promoción del estilo de vida, requiere de un enfoque multidisciplinario, comenzando desde las escuelas y llegando hasta los trabajos e incluyendo a la industria de los alimentos y de promoción además de los aseguradores médicos y las autoridades de salud. Se requiere de un nuevo paradigma en las relaciones entre el médico y el paciente, un paradigma en el cual el médico se convierte en un consejero y el paciente debe de tomar la responsabilidad de su propia salud.

Uroginecología

- Los síntomas como la sequedad vaginal, dolor, la dispareunia, la frecuencia y urgencia urinaria son extremadamente comunes en las mujeres posmenopáusicas. La incontinencia urinaria en las mujeres parece incrementar de acuerdo con la edad, de un 3 - 5% a los 20 años, un 8 - 9% a los 30 años y un 12 - 15% a los 50 años de edad.
- Sin embargo, hay una gran sensibilidad interindividual a estos cambios y por ende, los síntomas y señales del envejecimiento urogenital son altamente variables en un individuo, así como entre varios individuos.
- La pérdida de la lubricación y las funciones glandulares, deterioran severamente el deseo sexual. El tratamiento de esta condición, mejora la calidad de vida, no solamente para las mujeres pero también para su pareja.
- Los síntomas urogenitales responden bien a los estrógenos. El tratamiento a largo plazo usualmente es requerido, ya que los síntomas pueden recurrir en una discontinuación de la terapia. Los riesgos sistémicos no han sido identificados con estrógenos locales de baja potencia/bajas dosis.
- El uso de la terapia hormonal sistémica no parece prevenir la incontinencia urinaria.
- Los medicamentos antimuscarínicos combinados con estrógenos locales, constituyen un tratamiento de primera línea en mujeres con incontinencia de urgencia y/o una vejiga hiperactiva.
- La cirugía continua siendo la primera opción para mujeres peri-menopáusicas con incontinencia de esfuerzo pura en las cuales la terapia hormonal podría inclusive empeorar la situación.

OSTEOPOROSIS

Terapia Hormonal (TH)

- La TH es efectiva en la prevención del desgaste óseo asociado con la menopausia.

- La TH disminuye la incidencia de todas las fracturas relacionadas a la osteoporosis, incluyendo las fracturas vertebrales y de cadera inclusive en pacientes con bajo riesgo de fracturas.
- La TH está indicada para la prevención del desgaste óseo para mujeres con menopausia prematura y amenorrea secundaria.
- La TH está indicada en mujeres posmenopáusicas que presentan riesgo de fracturas en el grupo de edad de los 50 a los 60 años.
- Los efectos adversos potenciales de la TH pueden ser limitados por medio del uso de dosis menores a las dosis estándar o evitando la administración oral, sin comprometer el efecto beneficioso de la TH en los huesos.
- El efecto protector de la TH en la densidad mineral ósea se pierde luego de la discontinuación de la terapia a una tasa de pérdida impredecible. Aunque algún grado de protección a las fracturas puede permanecer luego de la discontinuación de la TH, el paciente que se encuentra en riesgo de fracturas debe de recibir terapia adicional con medicamentos comprobados para la conservación ósea.
- La continuación de la TH luego de los 60 años de edad para el propósito único de la prevención de fracturas debe de tomar en consideración los posibles efectos secundarios en el individuo de la dosis específica y el medio de administración de la TH, comparados con otras terapias probadas.
- El inicio de la TH para el propósito único de la prevención de fracturas, no está recomendado después de los 60 años de edad.

Terapia no hormonal

- *Calcio y Vitamina D:* Algunos estudios sugieren que la combinación de calcio y vitamina D es capaz de reducir el riesgo de caídas y disminuye el riesgo de fracturas de la cadera, siempre y cuando la dosis de vitamina D utilizada sea mayor a los 700 IU por día. Otros datos sugieren que la eficacia de un régimen combinado de calcio y vitamina D depende primordialmente en el componente de calcio.
- *Bifosfonatos:* Con bifosfonatos, la renovación ósea se normaliza en semanas y no se observa supresión adicional durante el uso a largo plazo de hasta 10 años de administración continua. La eficacia de prevención de fracturas vertebrales y no-vertebrales son detectables luego de 6 meses de tratamiento. La eficacia para prevención de fracturas parece durar más de 5 años luego de la discontinuación del tratamiento.
- *SERMS:* El modulador selectivo de receptores de estrógenos (SERMS) raloxifeno reduce el riesgo de fractura vertebral en mujeres posmenopáusicas con o sin fracturas vertebrales prevalentes. Nuevos SERMS y una combinación de SERMS con TH se encuentran en las últimas etapas de desarrollo.
- La *Hormona paratiroidea* produce una reducción significativa en el riesgo de fracturas vertebrales y no-vertebrales. No existe indicación de que la combinación de Hormona paratiroidea con un inhibidor de resorción ósea provea beneficios adicionales a la ingesta de cualquiera de esos medicamentos por sí solos.
- El *Ranelato de estroncio* es un nuevo agente para el tratamiento de la osteoporosis, el cual combina una resorción ósea disminuida y una formación ósea

mantenida. Disminuye significativamente el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y también reduce el riesgo relativo de fracturas no-vertebrales.

- *Nuevas posibilidades terapéuticas* tales como el anticuerpo monoclonal humanizado al receptor activador del factor nuclear kappa B (*RANK*) ligando (*RANKL*) denosumab se encuentran bajo investigación. Los resultados iniciales son prometedores.

Pautas para osteoporosis

- La salud esquelética óptima depende de un balance vitalicio apropiado de calcio/vitamina D, ejercicio y nutrición.
- El análisis de la densidad mineral ósea (DMO) por medio de DXA es la base para el diagnóstico de la osteoporosis.
- Las diversas técnicas de análisis óseo, incluyendo la DXA, los ultrasonidos y la tomografía computarizada, ofrecen herramientas complementarias para el análisis del riesgo de fractura, pero la medida individual más importante es la DXA total de cadera.
- Los análisis específicos de sitio proveen la mejor guía para el riesgo de fractura en dicho sitio.
- Una gran proporción de fracturas ocurren en individuos que no cuentan con un diagnóstico de osteoporosis por DMO definida.
- La DMO es una herramienta de análisis rentable para la población, pero se aplica mejor de una manera selectiva, basándose en la edad y otros factores de riesgo, algunos de los cuales tienen una influencia en el riesgo de fractura que es independiente de la DMO.
- La meta del manejo de la osteoporosis es la prevención de fracturas.
- La probabilidad de fractura en diez años es el estimado más útil para la intervención terapéutica.
- La probabilidad individual de fractura debe de estar basada en la combinación de la densidad mineral ósea, la edad y otros factores clínicos de riesgo.
- La fractura de cadera es responsable de una gran proporción del costo financiero de la osteoporosis para los sistemas de salud pero otras fracturas relacionadas a la osteoporosis particularmente las fracturas vertebrales también causan una morbilidad considerable, la cual puede ser crónica.
- La escogencia de la terapia debe de estar basada en un balance de efectividad, costo y riesgo.

PIEL, CARTÍLAGO Y OTROS TEJIDOS CONJUNTIVOS

Piel, la arteria carótida y los discos intervertebrales: Haciendo la conexión

- La menopausia causa un efecto negativo en el tejido conjuntivo en la capa fundamental de la piel. Tal efecto se puede prevenir y en algunos casos invertir con la terapia de estrógenos.
- Cambios similares en tejidos conjuntivos se observan en la capa media arterial.
- Además de su efecto positivo en los huesos, se descubrió recientemente que el estrógeno induce a cambios favorables en los discos intervertebrales. La menopausia por otro lado, tiene un efecto negativo en los discos, así como en la estructura ósea.

- La privación de estrógenos por un lado y la terapia de estrógenos por otro lado, probablemente conlleva a cambios en la matriz de tejidos conjuntivos en muchos otros sitios y órganos además de los tejidos mencionados anteriormente.

Articulaciones y la menopausia

- Ambas, la predominancia definida de osteoartritis poliarticular en las mujeres y en particular el incremento definido de la osteoartritis en las mujeres luego de la menopausia apuntan a la relación de los esteroides sexuales femeninos en el mantenimiento de la homeostasis del cartílago.
- En las mujeres posmenopáusicas tratadas con levormeloxifene, la excreción por medio de la orina de el C-telopeptide de tipo II (CTX-II), un bio-marcador de la renovación del cartílago, se disminuye aproximadamente en un 50%. Los niveles de CTX-II se restauran al rango pre-menopáusico. La reabsorción ósea es similarmente restaurada a niveles pre-menopáusicos.
- El inicio oportuno de un tratamiento de estradiol/MSRE puede prevenir efectivamente, tanto la pérdida de cartílago como la pérdida ósea que acompañan a la menopausia, incluyendo los mecanismos directos e indirectos.

PROBLEMAS CARDIOVASCULARES

Características específicas por género de la arterosclerosis en mujeres menopáusicas

- La evolución clínica de las enfermedades cardiovasculares tiene características específicas por género.
- La menopausia puede ser considerada un factor de riesgo de la enfermedad coronaria en las mujeres debido a los efectos potenciales de la senescencia ovárica sobre la función cardiaca, la presión arterial y varios parámetros metabólicos (tolerancia a la glucosa, perfil lipídico).
- La hipertensión arterial y la diabetes son factores de riesgo cardiovascular más importantes en las mujeres que en los hombres.
- Las estrategias preventivas se deben de enfocar en que las mujeres reduzcan la presión arterial y controlen el peso y el metabolismo de la glucosa.
- Las mujeres usualmente padecen de angina con arterias coronarias normales, pero cuando desarrollan un infarto, su pronóstico es significativamente peor que el de los hombres.

Las hormonas posmenopáusicas y la enfermedad coronaria

- La mayoría de los datos pre-clínicos y los estudios observacionales soportan los beneficios potenciales de la TH en la reducción del riesgo de la enfermedad coronaria.
- Estudios aleatorizados controlados han reportado resultados mixtos. Los estudios aleatorizados controlados que exploran principalmente la posible asociación entre la cardio-protección y el uso de hormonas incluyeron mujeres con enfermedad coronaria o que potencialmente pueden tener aterosclerosis. Estos estudios aleatorizados controlados carecían del suficiente poder para analizar los efectos de las hormonas en el riesgo

coronario en mujeres más jóvenes que experimentaban síntomas cuando iniciaban la terapia al comienzo de la menopausia.

- En los estudios hormonales de *WHI* aleatorizados y observacionales, aunque los datos generales no implicaban un beneficio o un daño, a lo largo de los estudios existió una tendencia significativa hacia la disminución de la enfermedad coronaria con el paso del tiempo.
- La selección de pacientes y el tiempo de inicio podría explicar estos resultados aparentemente conflictivos. Evidencia de los mayores estudios aleatorizados y observacionales señalan la importancia de la edad al inicio del uso de hormonas. Un beneficio coronario ha sido mostrado ser exclusivo a mujeres a < 10 años de la aparición de la menopausia.
- La iniciación de la terapia hormonal ha sido relacionada a más eventos coronarios (llamados “daño temprano”) durante el primer año de uso. Sin embargo, este incremento del riesgo parece ser aplicable solamente a mujeres mayores con prevalencia de enfermedad coronaria.
- Nuevos datos sugieren enfáticamente un posible beneficio coronario en mujeres más jóvenes saludables, las cuales tampoco experimentan ningún daño temprano. Estas sugerencias continúan sin confirmar en estudios prospectivos.
- No se ha establecido si existe una diferencia en los efectos coronarios de la adición de progestógenos comparados con estrógenos por sí solo, pero puede ser más favorable con el uso de estrógenos por sí solos.
- Basándose en evidencia actualmente disponible, está claro que la terapia hormonal no tiene cabida en el tratamiento de mujeres mayores con enfermedades coronarias y esto no incluye datos recientes sobre raloxifene.

La menopausia y los accidentes vasculares encefálicos (AVE): características especiales y el impacto de la TH

- Aunque la enfermedad coronaria arterial y los AVE son ambas enfermedades vasculares, los efectos de las hormonas posmenopáusicas en estas condiciones comunes no son necesariamente similares.
- La terapia hormonal ha sido listada como un factor de riesgo para AVE, aunque en los datos sobre mujeres posmenopáusicas no son consistentes. Se ha comprobado que la existencia de hipertensión arterial aumenta significativamente el riesgo.
- El riesgo incrementado para los AVE isquémicos en la población del *WHI* se dio en el orden de 1 caso adicional por cada 1000 mujeres-años, lo que lo convierte por definición en un evento poco frecuente. Sin embargo, el riesgo no se incrementó en el grupo de edad de los 50 a los 59 años, lo cual se asemeja a los datos de estudios observacionales con cohortes más jóvenes normotensas.
- El sub-análisis de los cohortes observacionales sugirió que el riesgo era menor con dosis más pequeñas de estrógenos, particularmente cuando las dosis más bajas eran recetadas al poco tiempo de la aparición de la menopausia. Además, el riesgo es posiblemente aún menor con una terapia no oral.
- Existe evidencia de estudios científicos básicos, la cual reafirma los efectos neuronales y de protección del estrógeno ante los derrames. Por ende, la discrepancia

entre estos datos y los datos clínicos que no muestran ni un beneficio ni un incremento en el riesgo de derrames, continúa sin ser explicada.

- Los datos sobre el uso de progestágenos versus el uso de estrógenos sin oposición no han sido consistentes.

COAGULACIÓN

Seguridad ante tromboembolismo venoso

- El tromboembolismo venoso es uno de los mayores eventos adversos durante la TH. El riesgo incrementa con la edad y con el índice de la masa corporal, pero se incrementa particularmente durante los primeros años de terapia.
- Los estrógenos orales reducen la fibrinólisis.
- Los estrógenos no orales, al evadir el efecto de primer paso hepático, tienen un efecto mínimo en la coagulación y pueden ser preferibles para las personas con un riesgo elevado de tromboembolismo venoso.
- Progestinas específicas son capaces de reducir el impacto de los estrógenos orales en factores anticoagulantes.
- El monitoreo de la población para trombofilia no está indicado. El monitoreo selectivo puede ser indicado en base a los antecedentes familiares y personales.

Seguridad ante enfermedades arteriales

- La TH induce a efectos tanto pro-inflamatorios (biomarcadores del hígado) como anti-inflamatorios (biomarcadores vasculares). La modificación de la inflamación en cualquiera de estas direcciones puede ser bueno o malo para la enfermedad arterial dependiendo del estado individual inflamatorio de la pared vascular.
- Los efectos pro-inflamatorios del estrógeno, derivados del hígado pueden ser evitados por medio de la utilización de una vía de administración no oral. Utilizando dosis bajas de estrógenos orales, potencialmente se disminuyen estos cambios, pero la curva de respuesta a la dosis es cercana a la curva de respuesta a la dosis por eficacia.
- La limitación de los efectos vasculares anti-inflamatorios es una meta que aún no se ha logrado alcanzar. Ambas TH, orales y no orales exhiben acciones anti-inflamatorias derivadas del sistema vascular, aunque posiblemente con una magnitud diferente.
- Existe evidencia limitada de que diferentes progestinas modulan los efectos inflamatorios vasculares y hepáticos.

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL/PSIQUIATRÍA

Cognición y envejecimiento cognitivo

- Para mujeres más jóvenes, la evidencia observacional sugiere que no existen secuelas cognitivas sustanciales de la transición menopáusica natural; existe evidencia

limitada de estudios clínicos, la cual sugiere que la TH no tiene un efecto cognitivo sustancial luego de la menopausia natural, al menos en el corto plazo.

- Para mujeres más jóvenes, existe evidencia limitada de estudios clínicos de que la terapia con estrógenos puede ser cognitivamente beneficiosa en el corto plazo en el caso de una menopausia quirúrgica.
- Para mujeres mayores, cuando se comenzó la TH en la posmenopausia de manera tardía, probablemente no se gozó de un impacto sustancial en las habilidades cognitivas.
- Las consecuencias cognitivas a largo plazo de la TH iniciada durante la transición menopáusica o de manera temprana en la posmenopausia, se desconocen. La necesidad de más investigación en esta área es urgente.

La enfermedad de Alzheimer y otros trastornos neurológicos

- Durante el desarrollo y la adultez, el cerebro humano es un blanco para los estrógenos y otras hormonas esteroides. Los estrógenos influyen a la función neural y a las enfermedades neurológicas de una manera directa a través de efectos en las neuronas y la neuroglia e indirectamente a través de efectos en la vascularización cerebral y el sistema inmune.
- Con la menopausia, la discontinuación de la producción de estrógenos ováricos y el inicio de la TH tienen el potencial de influenciar procesos en el sistema nervioso, los cuales son relevantes para una variedad de trastornos neurológicos.
- Para las mujeres con la enfermedad de Alzheimer, existe evidencia limitada de estudios clínicos, la cual indica que la TH no mejora los síntomas o disminuye el avance de la enfermedad.
- Existe evidencia limitada de estudios clínicos de que la TH incrementa el riesgo de demencia cuando se inicia después de los 64 años.
- Evidencia observacional implica que la TH utilizada por mujeres menores alrededor del momento de la menopausia, está asociada a un riesgo menor de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, los descubrimientos pueden ser imparciales, y se requiere de mayor investigación para determinar si puede existir una ventana temprana durante la cual los efectos de la TH en el riesgo de Alzheimer sean beneficiosos y no sean dañinos.
- Los efectos potenciales de la TH en la incidencia o los síntomas de la enfermedad de Parkinson son desconocidos en su mayoría.
- Basándose en la evidencia de un único estudio clínico, la TH combinada puede incrementar la frecuencia de episodios convulsivos en mujeres posmenopáusicas con epilepsia.
- Los datos de estudios clínicos indican que la TH incrementa el riesgo de derrames isquémicos. La TH probablemente no tiene ningún impacto importante en la prevención secundaria de embolias en mujeres con enfermedad coronaria del corazón establecida o con una historia de embolias.

Estrógenos: efectos en las funciones cerebrales normales y los trastornos neuro-siquiátricos

- Muchas mujeres se quejan de dificultades en la memoria y otras dificultades emocionales o cognitivas, las cuales están asociadas con cambios en niveles de estrógenos.
- Sin embargo, los mecanismos biológicos a través de los cuales los estrógenos pudiesen ejercer esos efectos continúan sin entenderse apropiadamente. Además, el efecto del tratamiento con estrógenos sobre la cognición y la función cerebral en mujeres saludables y mujeres con la enfermedad de Alzheimer sigue siendo controversial.
- Existe evidencia de que en las mujeres saludables, los estrógenos afectan los sistemas dopaminérgicos, serotoninérgicos y colinérgicos y además a las regiones del cerebro cruciales para las funciones elevadas cognitivas y el estado de ánimo.
- Nuevos resultados de experimentos *in vivo*, aleatorizados, controlados sobre imagenología neurológica demuestran que en las mujeres jóvenes y de mediana edad:
 - La función cerebral está modulada por una variación normal en las funciones ováricas;
 - La pérdida aguda de hormonas ováricas incrementa la degradación de la membrana neuronal;
 - La supresión aguda de las funciones ováricas está asociada a la activación reducida de las regiones cerebrales críticas para la memoria.

ONCOLOGÍA

Prevención del cáncer de seno

- El seno lobular obtiene su máximo desarrollo durante el embarazo y la lactancia (Lob. 4). Después de la menopausia, los lóbulos mamarios en ambas, las mujeres nulíparas y las mujeres que han dado a luz regresan a estructuras designadas como Lob.1.
- Los lóbulos no diferenciados (Lob.1) en los senos de las mujeres nulíparas retienen una gran concentración de células epiteliales (Células madre1) que son los blancos para los carcinógenos y por ende son susceptibles a experimentar transformaciones neoplasias.
- Durante el primer embarazo de término completo, se imprime una firma genómica en el seno epitelial (Células madre 2), haciendo que se adquieran características refractarias al cambio.
- Las Células madre 2 contienen genes específicos para el control de la transcripción, procesamiento de ARN, respuesta inmunológica, apoptosis, reparación de ADN y recombinación de ADN. Sus proteínas codificadas pueden funcionar como biomarcadores para la protección al cáncer de seno.
- Estudios clínicos se están realizando para inducir la firma genética de las Células madre 2 en los senos humanos y por ende proveer protección al cáncer de seno. Este concepto podría establecer un nuevo camino para la prevención oncológica a largo plazo.

Terapia hormonal y el cáncer de seno

- Los estrógenos asociados con el desarrollo del cáncer de seno, no son estrógenos circulantes, sino estrógenos que son producidos localmente dentro del seno.
- La formación excesiva de catecol estrógeno quinones da inicio a una serie de eventos, los cuales conducen al cáncer de seno por medio de la reacción con el ADN. El estrógeno endógeno es dañino, primordialmente en las mujeres que presentan una susceptibilidad genética.
- El estudio de *WHI* demostró que 7.1 años de tratamiento con únicamente estrógenos no incrementó el riesgo de cáncer de seno en mujeres a las cuales se les había practicado una histerectomía. El cohorte prospectivo en el estudio de *Nurses' Health* también reportó que el estrógeno sin oposición no incrementó el riesgo de cáncer de seno hasta los 15 años de exposición a los estrógenos.
- Datos de la rama de estrógeno más progestógeno del estudio *WHI* mostró un incremento en el riesgo de cáncer de seno con un seguimiento promedio de 5.6 años. Sin embargo, las mujeres que no habían utilizado la TH antes del estudio, no se encontraban en una posición de mayor riesgo de cáncer de seno por al menos 7 años después del inicio de la terapia.
- La progesterona micronizada o la didrogestrona utilizada en asociación con estradiol percutáneo puede no ser asociada con un incremento o una disminución de riesgo comparada con el uso de progestógenos sintéticos por al menos 4 años y tal vez hasta 8 años de tratamiento.
- El riesgo de cáncer de seno disminuye rápidamente luego de la discontinuación del la TH; luego de 5 años, el riesgo puede no ser más grande que el riesgo en las mujeres con ningún antecedente de exposición.

Seguridad endometrial, sangrado, terapia hormonal y el endometrio

- El progestágeno previene la proliferación endometrial de estrógenos.
- Los regímenes combinados y continuos están asociados a un riesgo más bajo de cáncer endometrial que en la población sin tratamiento.
- Nuevos regímenes de dosis bajas causan menos estimulación endometrial y menos sangrado.
- La administración intrauterina de progestinas es una vía de administración adecuada y lógica.
- El efecto protector del progestágeno sobre el endometrio debe de ser balanceado de acuerdo con el aparente efecto negativo sobre el riesgo de cáncer de seno.
- Datos sobre el efecto de la tibolona sobre el endometrio de estudios aleatorizados y controlados sugieren un efecto similar a los regímenes combinados continuos.

NUEVAS ACTITUDES SOBRE LA SEXUALIDAD Y LA CALIDAD DE VIDA EN LA MENOPAUSIA

Evaluación y diagnóstico clínico

- Una compleja interacción de factores biológicos, psicológicos y socio-relacionales determinan la salud sexual de una mujer. Esto puede afectar negativamente el ciclo completo de respuesta sexual, induciendo cambios significativos en el deseo sexual, excitación, orgasmo y la satisfacción durante y después de la menopausia.
- La edad y además las hormonas sexuales en decadencia tienen efectos dañinos sobre el funcionamiento sexual, con un incremento significativo en la sequedad/dispareunia y una disminución significativa en el deseo y la respuesta sexual.
- La falta de deseo es la queja más común experimentada por las mujeres y la proporción de mujeres con niveles bajos de deseo aumenta con la edad. Sin embargo, existen cambios relacionados a la edad en el sufrimiento personal relacionado al sexo, los cuales son especialmente evidentes en las mujeres con menopausia producida quirúrgicamente. Estas mujeres se encuentran en un riesgo elevado de trastorno de deseo sexual hipoactivo.
- Puede ser que las mujeres no deseen iniciar una conversación sobre el interés, comportamiento y actividad sexual, pero usualmente, ellas aprecian el cuestionamiento por parte de los médicos.
- Herramientas validadas (Cuestionarios auto-administrados/diarios y registros de eventos/entrevistas semi-estructuradas) pueden ser utilizados apropiadamente para diagnosticar síntomas sexuales y obtener información sobre principios y relaciones sexuales, mientras que los estudios hormonales actualmente no son considerados un estándar de práctica rutinaria.
- Un análisis preciso de antecedentes sexuales y una evaluación clínica orientada podría ayudar a los proveedores de salud en el manejo de síntomas sexuales que están causando sufrimiento significativo. Tratamientos hormonales y no hormonales y/o estrategias psicosexuales deben de ser individualizados y creados de acuerdo al historial y las necesidades actuales de la mujer.

La menopausia y el envejecimiento, calidad de vida y sexualidad

- Un estado saludable representa un gran determinante de la calidad de vida, particularmente en personas mayores, pero la sexualidad también es un factor importante para todas las edades.
- La sexualidad es usualmente un problema de menor importancia para las mujeres que para los hombres.
- Los cambios hormonales que están asociados al envejecimiento o a la menopausia pueden afectar la calidad de vida significativamente.
- Las intervenciones terapéuticas, tales como los tratamientos hormonales y no hormonales, dirigidos a enfermedades selectivas o componentes del proceso de envejecimiento, pueden mejorar la calidad de vida y la sexualidad en ambos sexos.

NUEVAS TERAPIAS HORMONALES Y REGÍMENES

Declaraciones de las autoridades regulatorias

- Las autoridades regulatorias se han constituido para el interés de la Salud Pública y no para los pacientes individuales.
- La composición de los comités es de importancia fundamental para la determinación de los resultados.
- Las publicaciones desde el 2003 no han impactado mucho en las recomendaciones y en la información publicada.
- Un mayor análisis por parte de una organización independiente se debe de recomendar.

Nuevos productos y regímenes desde el 2003

- Existen nuevos productos en desarrollo, los cuales mantienen los beneficios y reducen los riesgos. Sin embargo, algunos productos útiles han sido retirados del mercado por parte de las empresas farmacéuticas debido a decisiones basadas en rentabilidad.
- Nuevas preparaciones de muy bajas dosis orales, parecen mantener los beneficios del alivio de síntomas y la osteoporosis, y al mismo tiempo minimizando los efectos secundarios y los riesgos.
- Las nuevas progestinas pueden minimizar los efectos secundarios a través de efectos anti-andrógenos y anti-mineral corticoides, como por ejemplo, la drospirenona.
- La protección endometrial puede no ser necesaria con el sistema transdérmico de muy baja dosis (14 µg por día).
- Un nuevo parche andrógeno femenino será autorizado para el tratamiento de deficiencias de andrógenos en las mujeres, las cuales causan sufrimiento (trastorno de deseo sexual hipoactivo).
- Actualmente se encuentra en desarrollo una opción no-hormonal, inhibidor selectivo de recaptación de noradrenalina, para el manejo de síntomas. Este se encuentra en estudios clínicos de fase III.
- Una terapia combinada de SERMS/estrógenos se encuentra en estudios clínicos de fase III y ha demostrado datos alentadores de eficacia/riesgos.

Vía de administración y tiempo de iniciación

- El estradiol no-oral y progestinas que esquivan el metabolismo de primer paso tienen el potencial para una menor estimulación de las proteínas del hígado y un perfil metabólico neutral relevante, lo que puede ser favorable en términos de riesgo cardiovascular y tromboembolia venosa.
- Se ha demostrado que el riesgo de tromboembolia venosa difiere significativamente cuando el estradiol transdérmico fue comparado con el estradiol oral. Sin embargo, no se ha confirmado si esto está relacionado a un impacto diferencial del estradiol sobre factores de coagulación sintetizados en el hígado.
- Se asume que niveles más bajos de progestinas circulantes, en el caso de que exista un riesgo, tendrán un menor impacto en el riesgo de cáncer de seno.

- El primer paso uterino de administración vaginal de los progestógenos, conduce a concentraciones locales adecuadas y buena protección endometrial pero con niveles sistémicos de progestágeno muy bajos.
- La combinación de la administración de estradiol no-oral y la administración intrauterina directa de progestágeno puede mejorar la conformidad y minimizar los riesgos del reemplazo hormonal. Sin embargo, estudios de buena calidad y largo plazo se requieren para confirmar esta hipótesis.
- Un mayor análisis de estudios prospectivos, aleatorizados y controlados indica que la administración temprana de terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas más jóvenes pueden proveer la protección de enfermedades cardiovasculares, mientras que la iniciación de la terapia a una edad mayor, luego de 10 años sin estrógenos endógenos, es perjudicial.

Andrógenos

- La producción de andrógenos usualmente se conserva en la menopausia y por ende, las mujeres posmenopáusicas usualmente no padecen de deficiencias de andrógenos y no requieren de un reemplazo rutinario de andrógenos.
- La definición de la deficiencia de andrógenos femenina no es lo suficientemente precisa y puede conllevar a diagnósticos infundados.
- El reemplazo de andrógenos en mujeres posmenopáusicas saludables, ha probado no producir ningún efecto beneficioso en los estudios publicados y actualmente no puede ser recomendado.
- El reemplazo de andrógenos debe de estar reservado para mujeres con deficiencia de andrógenos severa debido a una causa establecida y signos y síntomas clínicos concordantes.
- Estudios clínicos aleatorizados y controlados sobre el reemplazo de andrógenos en mujeres con ooforectomía bilateral o deficiencia adrenal han mostrado efectos beneficiosos significativos, en particular relacionados con la calidad de vida con respecto a la salud y la función sexual, las cuales se encontraban deterioradas en el punto de inicio del estudio en los cohortes participantes.

Acercamientos no estrogénicos para el manejo de los síntomas menopáusicos

- Las modificaciones de estilo de vida y dieta pueden mejorar el humor y las sofocaciones. El ejercicio regular, la reducción de peso, el evitar consumir mucha cafeína y el dejar de fumar aparentemente producen una mejoría en las sofocaciones. Las técnicas de relajación, meditación y respiración pausada pueden ayudar también, aunque hay muy poco soporte para ese propósito de estudios clínicos buenos.
- Los compuestos derivados de las plantas (por ejemplo, isoflavonas, onagra, cohosh negro y ginseng) son muy populares como remedios para los síntomas vasomotores, la deprivación del sueño y el mal temperamento. Aunque algunos de los estudios encontraron que esos productos eran útiles, la magnitud del efecto - cuando existía - es pequeña y no mayor al efecto del placebo.

- Las alternativas farmacológicas para los estrógenos más probadas son los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS). Como máximo, los ISRS reducen las sofocaciones en un 50% y un 60% y su efecto parece ser solamente de corto plazo. Los resultados más positivos se observaron en las sobrevivientes de cáncer de seno, mientras que la posibilidad de efectos negativos fue mayor en las mujeres saludables. Los ISRS mejoran el estado de ánimo independientemente de su efecto sobre las sofocaciones. Cuando se utilizan para el tratamiento del síndrome climatérico, los ISRS no afectan negativamente a la libido. Síntomas de abstinencia pueden aparecer luego del uso a largo plazo; por ende los ISRS no deben de discontinuarse abruptamente.

OBTENCIÓN DE HUELLAS GENÉTICAS - SU ROL EN LA TH

- La variabilidad genética puede ser importante al determinar la eficacia de la terapia, así como la susceptibilidad a los eventos adversos. Las implicaciones clínicas de la medicina genómica han sido investigadas también en la medicina de la menopausia.
- La actividad enzimática puede depender de un solo polimorfismo nucleótido. Esto se demostró con respecto a las enzimas sintetizadoras de esteroides y las enzimas de metabolismo de estrógenos (Por ejemplo, cepas del sistema del citocromo P).
- Los polimorfismos de factor 5 y factor 2 están reconocidos como pronosticadores de riesgo para trombosis en usuarios de hormonas.

RECONOCIMIENTOS

Los oficiales de la IMS agradecen las contribuciones al taller y a estas recomendaciones a los siguientes miembros del comité, presidentes de comisión y oradores:

Miembros del comité

Mark Brincat, Malta; Tobie de Villiers, Suráfrica; Marco Gambacciani, Italia; Kobchitt Limpaphayom, Tailandia; Frederick Naftolin, EUA; Santiago Palacios, España; James Pickar, EUA; Regine Sitruk-Ware, EUA; Sven Skouby, Dinamarca; Hermann Schneider, Alemania; Alice MacLennan, Australia.

Presidentes de comisión y oradores

Paola Albertazzi, Reino Unido; David Barlow, Reino Unido; Elliot Berry, Israel; Martin Birkhäuser, Suiza; Werner Böcker, Alemania; Mark Brincat, Malta; Henry Burger, Australia; Claus Christiansen, Dinamarca; Tobie de Villiers, Suráfrica; Jean-Michel Foidart, Bélgica; Marco Gambacciani, Italia; Andrea R. Genazzani, Italia; Victor Henderson, EUA; Ko-En Huang, Taiwán; Johannes Huber, Austria; Cornelius Kluft, Holanda; Kobchitt Limpaphayom, Tailandia; Rogerio Lobo, EUA; Mary Ann Lumsden, Reino Unido; Alastair MacLennan, Australia; Alice MacLennan, Australia; Declan Murphy, Reino Unido; Frederick Naftolin, EUA; Rossella Nappi, Italia; Santiago Palacios, España; Nick Panay, Reino Unido; James Pickar, EUA; Amos Pines, Israel; Rene Rizzoli, Suiza; Giuseppe Rosano, Italia; Jose Russo, EUA; Goran Samsioe, Suecia;

Hermann Schneider, Alemania; Samuel Shapiro, Suráfrica; Regine Sitruk-Ware, EUA; John Stevenson, Reino Unido; David Sturdee, Reino Unido.

Los delegados de las sociedades de menopausia de los siguientes países participaron en las discusiones 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, Suráfrica, Corea del Sur, España, Suecia, Suiza, Taiwán, Tailandia, Turquía, Reino Unido, Estados Unidos de América, Uruguay.

LECTURA SUGERIDA

Una lista más comprensiva de referencias se podrá encontrar en un suplemento especial en *Climacteric*; este será publicado en Agosto del 2007 e incluirá artículos completos escritos por los oradores del sétimo taller de la SIM en Budapest.

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

Ejercicio

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

Warburton DER, Nicol CW, Bredin SSD. Health benefits of physical activity. *CMAJ* 2006;174:801-809

Hormonas y Cáncer de seno

Russo J, Lareef MH, Balogh G, Guo S, Russo IH. Estrogen and its metabolites are carcinogenic in human breast epithelial cells. *J Steroid Biochem Molec Biol* 2003;87:1–25

Kuhl H. Is the elevated breast cancer risk observed in the WHI study an artifact? *Climacteric* 2004;7:319–23

- Fournier A, Berrino F, Riboli E, Avenel V, Clavel-Chapelon F. Breast cancer risk in relation to different types of hormone replacement therapy in the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer* 2005;114:448–54
- Anderson GL, Chlebowski RT, Roussouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in The Women's Health Initiative randomized trial of estrogen and progestin. *Maturitas* 2006;5:103–15
- Garcia-Closas M, Sherman M, Brinton L. Clarifying breast cancer risks associated with menopausal hormone therapy. *Lancet Oncol* 2006;7:885–6
- Russo J, Fernandez SV, Russo PA, et al. 17 beta estradiol induces transformation and tumorigenesis in human breast epithelial cells. *FASEB J* 2006;20:1622–34
- 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

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
- 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

Vía de administración y tiempo de inicio

- Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, Matteo MG, Schonauer LM, Galantino P. Direct transport of progesterone from vagina to uterus. *Obstet Gynecol* 2000;95:403–6
- Maruo T, Mishell DR, Ben-Chetrit A, Hochner-Celnikier D, Hamada AL, Nash HA. Vaginal rings delivering progesterone and estradiol may be a new method of hormone replacement therapy. *Fertil Steril* 2002;78:1010–16
- Riphagen FE. Intrauterine application of progestins in hormone replacement therapy: a review. *Climacteric* 2000;3:199–211

Nuevos productos y regímenes desde el 2003

- White WB, Hanes V, Chauhan V, Pitt B. Effects of a new HT, drospirenone and 17 β -estradiol, in postmenopausal women with hypertension. *Hypertension* 2006;48:246–53
- Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopause symptom relief. *Climacteric* 2007;10:120–31

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–
- 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

Uroginecología

- Teleman PM, Lidfeldt J, Nerbrand C, Samsioe G, Mattiasson A; WHILA study group. Overactive bladder: prevalence, risk factors and relation to stress incontinence in middle-aged women. *Br J Obstet Gynaecol* 2004;111:600–4
- Monz B, Pons ME, Hampel C, Hunskaar S, Quail D, Samsioe G, Sykes D, Wagg A, Papanicolaou S. Patient-reported impact of urinary incontinence – results from treatment seeking women in 14 European countries. *Maturitas* 2005;52(Suppl 2):S24–34

Cognición y envejecimiento cognitivo

- Henderson VW, Dudley EC, Guthrie JR, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. *Neurology* 2003;60:1369–71
- 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

Enfermedad de Alzheimer

- 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. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006;138:1031–9

Osteoporosis

- Kanis JA, Black D, Cooper C, *et al.* A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. A position paper of the IOF and NOF. *Osteoporos Int* 2002;13:527–36
- 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
- Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Treatment of patients with postmenopausal osteoporosis is worthwhile. The position of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2005;16:1–5
- 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
- Boonen S, Lips P, Bouillon R, Bischoff-Ferrari HA, Vanderschueren D, Haentjens P. 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 Jan 30; ahead of publication
- Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, *et al.* HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial. *Maturitas* 1998;31:45–54

Coagulación

Straczek C, Oger E, Yon de Jonage-Canonico MB, *et al.*; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Prothrombotic mutations, hormone therapy, and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration. *Circulation* 2005;112:3495–500

Kluft C, Jespersen J, de Maat MPM, Bladbjerg E-M, Skouby SO. Effect of genomics on venous thrombosis: relation to sex steroids. *Menopausal Med* 2006;13:1–5

Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, *et al.*; Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women: impact of the route of estrogen administration and progestogens: The ESTHER Study. *Circulation* 2007;115:840–5

Características de la aterosclerosis en mujeres menopáusicas específicas al género

Pyorala K, Lehto S, De Bacquer D, *et al.*; EUROASPIRE I and II Groups. Risk factor management in diabetic and non-diabetic patients with coronary heart disease. Findings from the EUROASPIRE I AND II surveys. *Diabetologia* 2004;47:1257–65

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

Menopausia y los accidentes vasculares encefálicos

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

Bushnell CD, Hurn P, Colton C, *et al.* Advancing the study of stroke in women: summary and recommendations for future research from an NINDS-Sponsored Multidisciplinary Working Group. *Stroke* 2006;37:2387–99

Hormonas posmenopáusicas y enfermedad coronaria arterial

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

Terapia no-hormonal

Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. 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

Nuevas actitudes sobre la sexualidad en la menopausia

Basson R. Introduction to Special Issue on Women's sexuality and outline of assessment of sexual problems. *Menopause* 2004;11:709–13

Hayes R, Dennerstein L. The impact of aging on sexual function and sexual dysfunction in women: a review of population-based studies. *J Sex Med* 2005;2:317–30

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

*Nota del traductor.