

A photograph of two women smiling and embracing each other. The woman on the left is older, with short blonde hair, wearing a white lace top and a pearl necklace. The woman on the right is younger, with brown hair, wearing a white top. They are both smiling warmly at the camera.

TERAPIA HORMONAL DE LA *Menopausia*

Cuando iniciarla
Como prescribirla
y hasta cuando usarla.

Simposio Flascym, EMAS 2019



Federación Latinoamericana
de Sociedades de Climaterio
y Menopausia



Dra. Zully Benítez Roa
Presidenta FLASCYM
2019-2022

Introducción

La Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM) tiene como meta la educación médica continua. La recomendación de las conductas clínicas comunes enfocadas al manejo del climaterio es uno de sus objetivos centrales.

Es para mí un honor presentar esta primera guía que resume las experiencias de varios años en la búsqueda de los esquemas ideales para el tratamiento eficaz y oportuno del climaterio.

Para su elaboración se han tenido en cuenta las últimas recomendaciones de las sociedades científicas internacionales, así como las nuevas evidencias científicas disponibles hasta el momento. Además, y gracias a su planteamiento eminentemente clínico, puede llegar a convertirse en una herramienta útil y ágil en la práctica médica diaria.

Por último, debo reconocer la labor realizada por el Comité de Publicaciones de FLASCYM en la elaboración de esta guía, así como también, el trabajo desarrollado por los autores. Igualmente, agradecer el apoyo de Laboratorio Grünenthal para su edición.

Solo me queda confiar en que esta Guía, ayude a mejorar la asistencia a nuestras pacientes que son, sin duda, nuestro objetivo final.



Federación Latinoamericana
de Sociedades de Climaterio
y Menopausia

Cuando iniciar la Terapia Hormonal de la Menopausia (THM)

Dr. Pablo Lavín, Profesor de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Chile

Introducción:

Antes de la definición del tema planteado, hay que comprender que los profesionales de la salud, incluidos médicos, matronas (u obstetrices, parteras, comadronas, etc. en otros países de América), kinesiólogos, psicólogos, dentistas, etc., somos parte del equipo de agentes de salud que tienen la responsabilidad de mantener los mejores niveles de salud en la población a su cargo. Desde 1948, la Organización Mundial de la Salud define la salud como: “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no meramente la ausencia del mal o la enfermedad” o el “estado en que un ser vivo no tiene ninguna lesión ni padece ninguna enfermedad y ejerce con normalidad todas sus funciones”.

Esta definición incorpora en ella la mantención de un estado saludable de la persona que le permite tener una **calidad de vida** aceptable y no simplemente desde la manifestación de síntomas o el padecimiento de enfermedades. La salud no es sólo algo que se tiene, sino que es algo de lo que se debe disfrutar (Calidad de Vida). Por años el esfuerzo de los planificadores de acciones de salud (ministerios y agencias de salud), no del todo comprendido por los “clínicos”, ha estado enfocado en que la medicina debe procurar, no sólo tratar de sanar a las personas de sus dolencias o enfermedades, sino también: preservar, potenciar y mejorar la salud. Lo que a todas luces es mucho más rentable para de la sociedad en su conjunto y más aún para el individuo mismo.

En 1946, Henry E Sigerist, muy poco antes de la definición de salud por parte de la OMS, postuló cuatro tareas o niveles esenciales en el cuidado de la salud: promoción de la salud; prevención de la enfermedad; restablecimiento de la salud y rehabilitación de las funciones. Primero promover y prevenir, antes que tratar.

En el tema del síndrome climatérico que nos convoca, las cuatro tareas o niveles del cuidado de la salud son de nuestra entera responsabilidad profesional, y si el modelo de atención sanitaria tiene como objetivo lograr una mejor calidad de vida para las personas, las familias y las comunidades, el “compromiso de los Agentes de Salud” está en poner el énfasis en la anticipación a los problemas. Es decir, acentuar la promoción de la salud y la prevención de la enfermedad, las que son acciones sanitarias preferentemente anticipatorias al daño.

¿Cuándo iniciar la THM?

Por lo señalado en la introducción nos parece que la respuesta obvia es “empezar antes que el daño ocurra en magnitud relevante”. Entonces, deberíamos explicitar las herramientas que disponemos, si es que las hubiese, para que en lo posible podamos definir o demarcar, para cada persona en particular, cuál es el momento elegido para iniciar nuestra acción preventiva antes de que se llegue a un nivel de daño que comprometa la calidad de vida o que sea irreversible, aunque aún sea asintomático.

Sin embargo, aun siendo la pregunta que se nos planteó, ¿cuándo iniciar la terapia hormonal?, antes nos parece muy importante resolver, dos situaciones que deben darse sinérgicamente con el momento de inicio:

1. **¿Cómo hacemos para que se inicie el uso de la THM?**

2. **¿Cómo hacemos para que se mantenga su uso todo el tiempo que definamos, usuaria y tratante, como necesario o útil?**

Prevalencia de uso de Terapia Hormonal

La historia nos muestra que el uso de hormonas sexuales exógenas por parte de la población y la prevalencia de uso de estas terapias en las mujeres climatéricas han tenido fuertes fluctuaciones. El concepto de Terapia hormonal para atenuar síntomas del envejecimiento y mejorar el rendimiento en la actividad cotidiana y sexual, iniciada fundamentalmente en hombres, surge en 1889 con los trabajos de auto inyección de espermios y extractos de hormonas sexuales (elixir de la eterna juventud) provenientes de monos por parte de Charles Edouard Brown-Sequard (discípulo de Claude Bernard) y su colega Serge Voronoff. Poco después, se usa inyecciones de extracto de ovarios y en 1906 se suministran oralmente por primera vez extractos ováricos. En 1922 se descubre la estrona, un año después Allen y Doisy aíslan la “hormona ovárica primaria” de folículos ováricos de cerdas, más tarde denominada estrógeno, y en 1935 Mac-Corquodale aísla el β -estradiol. Marker, en 1940, da el gran paso para la industrialización de las hormonas sexuales con la síntesis de esteroides sexuales, fundamentalmente progesterona y testosterona, a partir de un tubérculo mexicano permitiendo el desarrollo de la anticoncepción oral.

El uso propiamente tal de TH se había reanudado experimentalmente para la “deficiencia ovárica” en 1930 con el extracto de ovario denominado “oestrin” por parte de Dodds y Robertson y en 1941 el laboratorio holandés Organon desarrolla implantes de estradiol (luego en 1952 tabletas de estriol) y la firma canadiense Ayerst, McKenna & Harrison introduce los estrógenos conjugados equinos (Premarin®) extraídos de orina de yeguas preñadas. En 1966 se publica el libro “Femenine Forever” de Robert Wilson a quien se le atribuye haber dicho

a las mujeres “No permitas nunca que los estrógenos te abandonen” y también “una mujer debe tomar estrógenos desde los 9 a los 90 años”. Diez años más tarde, se produce un freno parcial cuando se establece que los estrógenos sin oposición son un factor de riesgos para el carcinoma endometrial^{1,2,3}, y luego repuntan gracias al conocimiento desarrollado por Gambrel sobre el uso profiláctico de la progesterona asociada al estrógeno (TH secuencial o continua) para evitar el cáncer de endometrio.⁴

En los años 1990, con la aparición de varias publicaciones de datos que surgen de la primera cohorte de 121.700 enfermeras del estudio NHS (nurses health study), iniciado en Boston en 1976, comienza el impulso más importante del uso de la TH. Llevando entonces al ACOG a decir en 1994 que “mujeres con enfermedad arterial coronaria, o en riesgo de ella, probablemente se beneficiarían con la TH” y que “todas las mujeres deberían considerar la TH”, con lo que se alcanza en esos años las tasas de uso de TH más altas registradas hasta ahora. Llegando a un 35% en los Estados Unidos de Norteamérica, a un 36% en el Reino Unido y a un 16% global en Europa (Fig. 1). Las mujeres entre 45 y 54 años de edad usaban la TH en una alta proporción: Suecia 26,0%, Noruega 31,0%, Dinamarca 39,0% y Finlandia 22,0% (Jolleys 1976).

Tasa de aceptación de THM a nivel mundial pre WHI

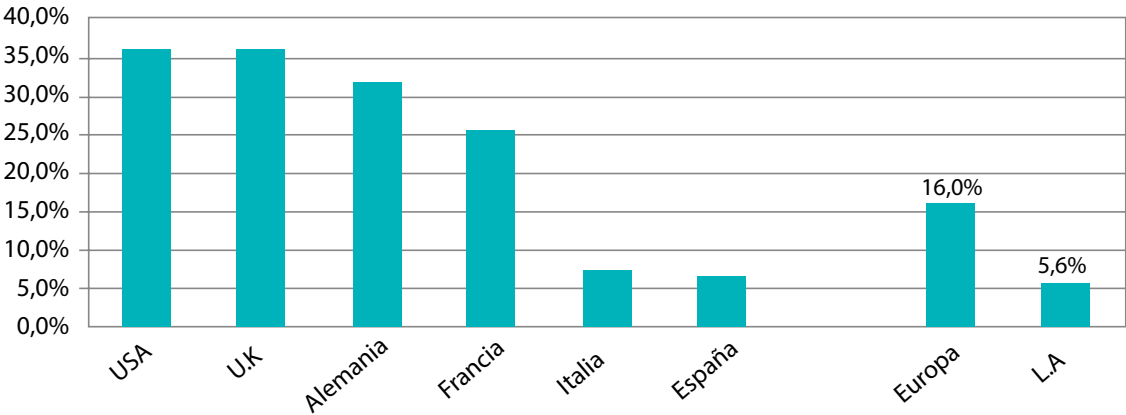


Figura 1.

En Latinoamérica (Fig. 2) la prevalencia de uso global llegó a un 5,5%; siendo Chile el de la mayor tasa con un 11%.

Tasa de aceptación de THM en Latinoamérica (1998)

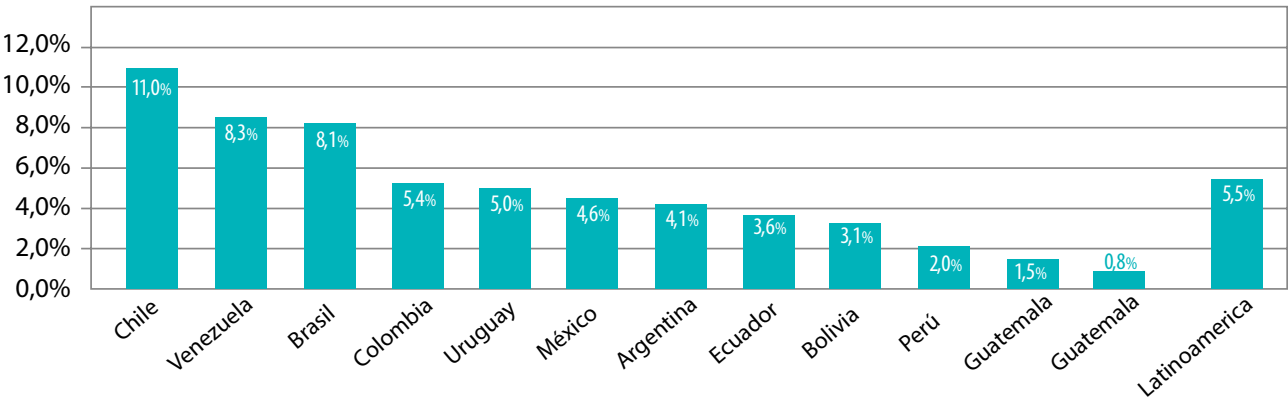


Figura 2.

La situación cambia dramáticamente entre 1999 y 2010, según podemos ver en los informes anuales de la encuesta permanente NHANES en los EE.UU. de Norteamérica, luego de que en el año 2002 se publicitaran por los medios de comunicación masiva (TV, periódicos y revista) antes de la publicación científica los resultados del estudio WHI realizado en ese mismo país⁵, causando gran impacto en las usuarias de THM. La proporción de mujeres usando Terapia Hormonal para el climaterio bajó notablemente en la población estadounidense, mostrando en menores de 40 años una baja desde 22,4% a un 4,7% y en el grupo de 50-59 años desde 38,3% a 6,7%.

Como consecuencia de la publicación de los datos globales (casi crudos) del WHI, y sin que consideraran las publicaciones científicas posteriores con los nuevos análisis más equilibrados, el uso de terapia hormonal de la menopausia descendió en forma muy importante en todo el mundo. En España el uso de THM en mujeres mayores de 40 años bajó desde 7% a un 2%. ¿Por qué? Según encuesta española por: hormono-fobia (del público y de los profesionales sanitarios), inseguridad en los agentes sanitarios y déficit en la formación de los profesionales de la salud. Las mismas consecuencias se han visto en los países de América Latina.

Entonces también deberíamos buscar respuesta a una pregunta que afecta a dos universos distintos, pero que sufren del mismo mal, el temor a la terapia hormonal o lo llamado por los españoles como “hormonofobia”. ¿Cómo hacemos para vencer los temores de las eventuales usuarias y de los profesionales a la THM? ¿Cómo los educamos, o al menos informamos?

Hay que dar mensajes claros.

Las preguntas que surgen de ¿cómo hacemos para vencer los temores de las eventuales usuarias y de los colegas? y ¿cómo hacemos que se eduquen adecuadamente (que incorporen conocimientos que lleven a cambios de conductas)?, solo se pueden contestar diciendo que hay que emitir mensajes claros y consistentes, por parte de los expertos y desde las organizaciones sanitarias (ministerios), docentes (universidades), científicas (sociedades) y gremiales (asociaciones) de los agentes de salud.

Un ejemplo de un mensaje equívoco a mi entender, es ponerle como título a un capítulo de un libro o a una charla en un congreso científico de la especialidad “**¿Cuándo iniciar la terapia hormonal de la menopausia?**”, o bien titular así una noticia o artículo periodístico.

¿Qué se quiere decir con terapia hormonal para la menopausia? es que ¿se necesita o se puede tratar la menopausia? La pregunta que surge es que siendo técnicamente la menopausia el momento de la última menstruación ¿se puede tratar?, ¿se necesita hacerlo? Obviamente que no, puesto que ese momento en la vida de las mujeres ya postmenopáusicas, está siempre en su pasado. Por otro lado, con ese título estamos condicionando a las potenciales usuarias y a los agentes de salud a esperar hasta la menopausia para iniciar el tratamiento de molestias que muchas veces ya aparecieron y de los daños que soterradamente ya se iniciaron sin dar ninguna manifestación evidente. Restringiendo así equivocadamente el uso de la terapia en solo mujeres postmenopáusicas.

Sabemos que de forma natural el cese de la función ovárica no es abrupto, es gradual, es un período. Y la menopausia es la consecuencia de la declinación natural de la función ovulatoria ovárica. La etapa de la declinación de la función ovárica se llama climaterio [griego κλιμακτήριον (klimakter = escalón, peldaño)] y el último flujo menstrual se llama menopausia [griego μην (men = mes) and παύσις (pauis = pausa o cese)]⁶.

Entonces no diferenciar **menopausia** de **climaterio** ¿es adecuado? o es ¿solo una discusión semántica? o ¿tiene implicancias clínicas? Si lo que queremos tratar o disminuir son las consecuencias de la declinación y cese de la producción estrogénica por la disfunción ovulatoria del ovario (climaterio) y no la menopausia (última menstruación), entonces el lenguaje usado tendrá implicancias clínicas⁷ y debemos ser muy precisos en llamarle “tratamiento para la sintomatología climatérica” o “tratamiento para la prevención de los deterioros orgánicos climatéricos”, o tal vez más inclusiva y simplemente “**tratamiento del síndrome climatérico**”.

Para orientarnos en el tipo y momento de iniciar el tratamiento debemos tener muy claro a lo que se le denomina Climaterio. Es la fase de la vida de las mujeres que marca la transición desde la fase reproductora al estado no reproductor (IMS) y que es más largo que lo denominado por el grupo STRAW 8 como “transición a la menopausia”. Es el período de transición en la vida de una mujer cuando los ovarios:

- *disminuyen la producción de óvulos,*
- *los folículos producen menos estrógeno y progesterona,*
- *la menstruación se vuelve menos frecuente, hasta que finalmente desaparece (menopausia).*

Por lo tanto, queda claro que lo que queremos tratar o disminuir son las consecuencias del cese de la función ovulatoria del ovario con la consecuente declinación de la producción de estrógeno (climaterio), y no la menopausia (última menstruación).

Características del climaterio

La mediana de edad (P_{50}) de comienzo del climaterio más sintomático en países del hemisferio norte se reporta a entre los 45,5 a 47,5 años (Chile, 48 años).

- Síntomas climatéricos afectan a >85% de las mujeres.
- Duración promedio del climaterio más sintomático: cuatro años.

Síntomas vasomotores: bochornos y sudoración nocturna afectan al 85% de las mujeres posmenopáusicas. Se presentan en un 55% de mujeres antes de inicio de las irregularidades menstruales. La etiología de los síntomas vasomotores es incierta, pero las mujeres que presentan bochornos (calorones, tuforadas, sofocos, etc.) tienden a tener una alteración en el proceso de vasoconstricción.⁹

Los cambios hormonales se asocian a:

- síntomas, premenopáusicos y posmenopáusicos, que deterioran la calidad de vida, y
- originan cambios metabólicos que incrementan el riesgo de enfermedades crónicas.

Se debe evaluar el impacto que tiene el hipoestrogenismo en la salud de la mujer y si fuese pertinente hay que ofrecerle:

- Cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio).
- Terapia hormonal (ojo: no existe la píldora mágica).
- Drogas hipolipemiantes.
- todo lo que sea necesario

No parece apropiado tener que esperar al cese de la menstruación para iniciar alguna intervención. El deterioro de la salud de la mujer muchas veces se inicia muchos años antes de la menopausia y la prevención de sus consecuencias debe ser una obligación de los clínicos. Podemos concluir que está claro que cuando mencionamos la palabra “climaterio” nos referimos al fenómeno progresivo que ocurre en un período de tiempo extendido, no a un momento como lo hace la “menopausia”.

¿Cuándo iniciar la THM?

Hasta aquí aún no hemos definido, ni precisado, el momento exacto del inicio de la terapia hormonal, para lo cual habría que preguntarse ¿existe alguna forma de objetivar aproximadamente la magnitud de la sintomatología Climatérica? Hay varias encuestas existentes disponibles que podrían usarse:

- Escala Climatérica de Greene
- Escala de Evaluación Menopáusica
- Lista de Síntomas Menopáusicos
- Puntaje de Calidad de Vida de Utian
- Cuestionario de Salud de la Mujer
- Índice de Kupperman
- Cuestionario Menopause Rating Scale (MRS)

MRS (Menopause Rating Scale)

Me referiré a esta escala, de nuestra preferencia porque es breve, auto administrada, reproducible y está validada en varios países, permitiendo documentar la sintomatología climatérica y comparar efectos clínicos del climaterio en una misma usuaria a través del tiempo y entre diferentes poblaciones.^{10,11,12}

Se compone de 11 preguntas las que se pueden agrupar en tres áreas o ítems: somática, cuatro preguntas (con 0 a 4 puntos cada una, 16 en total), psicológica también con cuatro preguntas (con 0 a 4 puntos cada una, 16 en total), y urogenital con tres preguntas (con 0 a 4 puntos cada una, 12 en total) con un puntaje total entre 0 a 44.

Los autores recomiendan que en concordancia con el puntaje total alcanzado en cada área se valora la THM como de beneficio probado o como muy necesaria si se obtiene alguno de los puntajes indicados en el siguiente cuadro:

Criterio para prescribir TH para síntomas que afectan la calidad de vida

Beneficio Probado

MRS puntaje total ≥ 8
 MRS dominio somático ≥ 8
 MRS dominio psicológico ≥ 6
 MRS dominio urogenital ≥ 3

Muy necesario

MRS puntaje total ≥ 15
 Voluntad de la paciente
 Ausencia de contraindicaciones

Un estudio multicéntrico latinoamericano¹³ mostró que encuestas en Argentina (378 mujeres) y Bolivia (1.132 mujeres) hubo un puntaje total mayor de 8 puntos en un poco más del 50% de las encuestadas, en Uruguay (380 mujeres) sobre 65% y en Chile (370 mujeres) 80%. En un estudio en Chile¹⁴ usando la técnica de análisis de la curva ROC (receiver operating characteristic curve) se buscó un punto de corte que diera el máximo de concordancia con el deseo expresado por la paciente de recibir tratamiento por cada uno de los 11 ítems de la encuesta MRS. De 427 mujeres encuestadas 378 (88,5%) consideraron que ellas requerían algún tipo de terapia dada la severidad de sus síntomas. El 97,1% de ellas sería tratada sobre la base de un punto de corte de 14 puntos en la puntuación MRS con una sensibilidad del 76,5% y una especificidad del 83,6%. Esta capacidad de discriminación fue similar para todos los 11 ítems de la escala MRS.

En 18 ciudades de 12 países de Latinoamérica¹⁵ 8.373 mujeres sanas menores de 45 años no necesariamente posmenopáusicas respondieron la encuesta MRS, y se vio que en ellas los síntomas comienzan temprano, aún antes de las irregularidades menstruales:

1. Síntomas vasomotores	29,7%
2. Molestias cardíacas	26,1%
3. Trastornos del dormir	49,6%
4. Malestar articular y muscular	45,9%
5. Alguna molestia	77,0%.

Mujeres premenopáusicas de 40 a 44 años evaluadas con la escala MRS tuvieron un 12,9% con compromiso severo de la calidad de vida; esta proporción aumenta progresivamente alcanzando su pico de 31,6% en los primeros 4 años posmenopausia y solo declina levemente en la posmenopausia tardía (¹³).

La sintomatología climatérica-menopáusica aparece ya en mujeres de 40-44 años de edad, aunque tengan **ciclos absolutamente regulares** y afecta a un creciente número de mujeres a medida que aumenta la edad y van cursando las diferentes etapas del climaterio. Esta sintomatología puede durar por muchos años¹⁵.

Los síntomas climatéricos muchos años antes de la menopausia deterioran la Calidad de Vida severamente en una significativa proporción de mujeres. Se ha observado que la severidad de los bochornos, frecuentemente presentes en mujeres premenopáusicas, es el principal determinante de la disfunción endotelial en mujeres premenopáusicas tempranas¹⁶. Estudios sugieren que el riesgo cardiovascular aumenta durante la etapa premenopáusica conjuntamente con los cambios hormonales característicos de la etapa.

En monas la disminución de los niveles de estradiol durante la pre menopausia está asociada con una disfunción endotelial, lo que es un marcador temprano de riesgo aterosclerótico.¹⁷ Cabe entonces preguntarse si ¿el tamaño del riesgo está relacionado con el tiempo vivido con déficit estrogénico (tiempo acumulado de menopausia)? El impacto del déficit de estrógenos es fácil de entender. El estradiol es un importante participante en la salud cardiovascular ejerciendo su acción a través de:

- 1) Receptores estrogénicos
 - mejorando los lípidos
 - metabolismo de carbohidratos
 - fibrinólisis
 -
- 2) Vía no genómica
 - gatillando una rápida vasodilatación
 - ejerciendo acciones anti-inflamatorias,

- regulando el crecimiento y migración de células vasculares
- dando protección a los cardiomiocitos.¹⁸

¿Cuándo comienza la declinación de los estrógenos?

Sabemos que para que un folículo produzca estrógeno necesita tener células de granulosa y teca ("dos células dos hormonas"). Los folículos antrales cumplen con este precepto (Fig. 3)

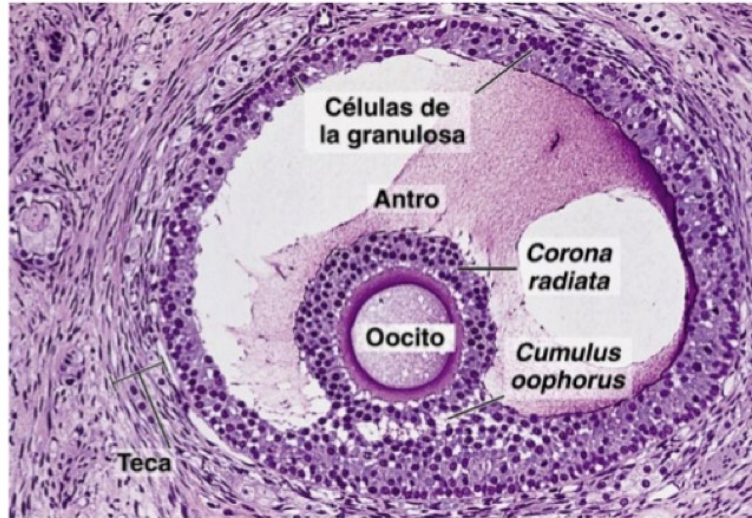
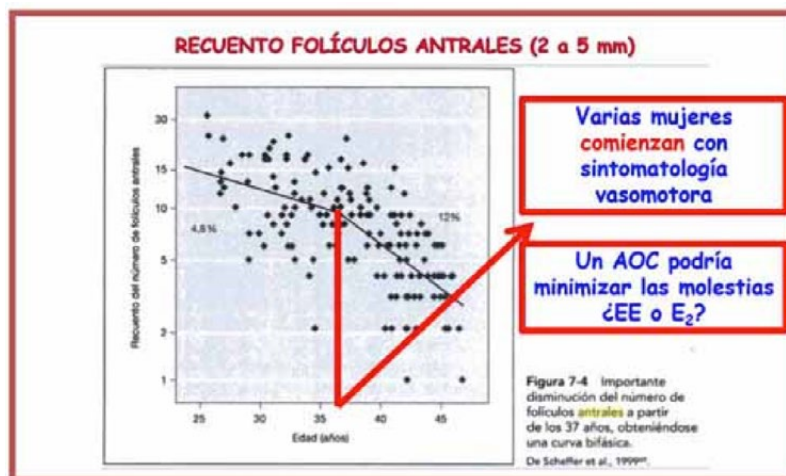


Figura 22-10. Folículo antral que contiene un oocito rodeado por un conjunto de células de la granulosa que forman la *corona radiata* y se apoya en las células de la granulosa que conforman el *cumulus oophorus*. Las células restantes de la granulosa forman la pared del folículo y rodean un gran antro. El folículo está rodeado por una teca. Microfotografía. Tinción de pararrosanilina y azul de toluidina. Aumento mediano.

Junqueira y Carneiro: Histología básica® Mass on, Barcelona, 2005

El conteo del número de folículos antrales (2 a 5 mm de diámetro) en un momento dado de la vida de las mujeres es considerado un marcador de la reserva ovárica. Se ha visto que cuando se hace un medición de esta variable en un grupo grande de mujeres de diversas edades y se grafican los puntos que representa el valor de cada sujeto (N° de folículos antrales en el eje "y", o de las ordenadas,) acorde a su edad (en el eje "x", o de las abscisas) el promedio por edad de esta nube de puntos tiene una declinación permanente asociada a una mayor edad, y a contar de los 37 años en adelante hay un quiebre significativo en su declinación (Fig. 4). Varias de estas mujeres, aun siendo menores o cercanas a los 40 años, comienzan con algunas molestias vasomotoras como consecuencia de una menor producción de estradiol.



Si las molestias afectan la calidad de vida de la mujer podría ser prudente tratarlas, pero ¿con qué? Una manera no tan evidente de usar una terapia de reposición es usar un anticonceptivo combinado con una dosis suficiente de estradiol vía oral, transdérmica o inyectable:

Oral (diarios):

- etinilestradiol (30 microgramos, 20 microgramos) o
- estradiol (1 a 3 mg de valerato estradiol o 1,5 mg de 17- β estradiol).

Injectable (mensual):

- cipionato o valerato de estradiol, 5 mg.

Envejecimiento ovárico

La declinación en la producción de estradiol por parte de las mujeres es la consecuencia de lo que se denomina el envejecimiento ovárico que es más que solo la disminución en el número de folículos antrales

- Los ovarios comienzan a disminuir en tamaño.
- El número de folículos disminuye sustancialmente
- Disminuye la producción de inhibina y AMH (hormona anti mülleriana) por los ovarios
- Los folículos remanentes responden pobremente a la elevación de FSH y LH
- Ovulación errática con doble ovulación ocasional, resultando en irregularidad del ciclo menstrual y potencialmente en niveles altos de estradiol ¹⁹.

Este desorden ovulatorio que repercute en los niveles de estrógeno y por ende puede generar molestias y síntomas ¿se trata? Sin duda que podría ser susceptible de mejoría con el uso de un anticonceptivo hormonal combinado según el mismo esquema señalado anteriormente.

Por lo tanto, el cese de la función ovárica es un proceso gradual y toma años, según nos muestra el estudio SWAN 6 (Fig 6) 20. Demarcando claramente que la baja de estrógenos plasmáticos en promedio toma cuatro años para volver a estabilizarse en niveles posmenopáusicos, con los consecuentes cambios en los niveles de la FSH en imagen en espejo.

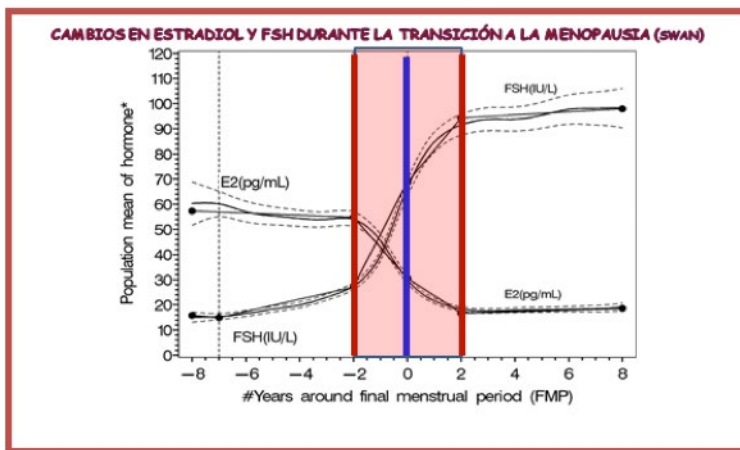


Fig 6. (modificado de Randolph JF JCEM 2011;96:746-54)

No hay duda que durante el climaterio, producto de la variabilidad estrogénica ya señalada, se gatillan síntomas que deterioran la calidad de vida de la mujer y dilucidar con certeza cuáles son de exclusiva responsabilidad del climaterio y no de la edad no es tarea sencilla, pero de poca relevancia, porque el tratamiento con moléculas con acción estrogénica va a atenuar la mayoría de ellos y no tendrá repercusiones negativas en los otros.

Consecuencias del Hipoestrogenismo

Síntomas y signos asociados con el climaterio:

Resulta ya absolutamente conocido que habrá manifestaciones sintomatológica de aparición temprana y otros intermedios o tardíos.

Tempranos

- Bochornos
- Sudoraciones nocturnas
- Insomnio
- Ansiedad/Irritabilidad
- Pérdida de memoria
- Mala concentración
- Cambios Estado de ánimo

La pregunta que surge es que si los tratamos aunque no haya ocurrido aún la menopausia. Mi posición es que si son suficientemente molestos hay que ofrecer tratamiento indistintamente si estamos en la pre o postmenopausia.

Intermedios/Tardíos

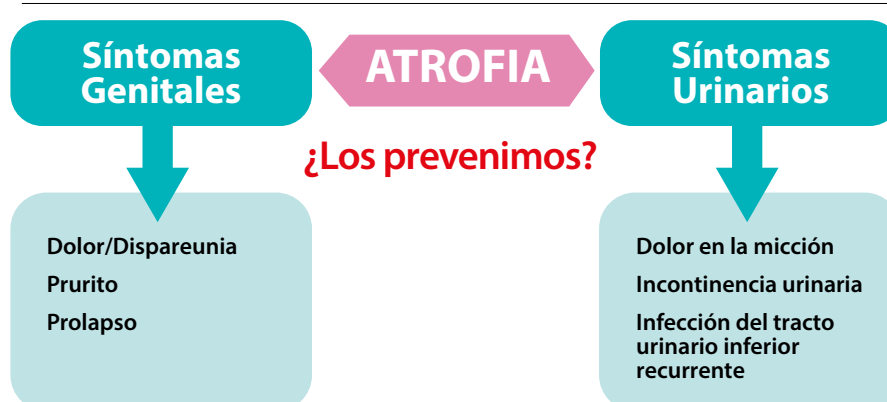
- Dispareunia
- Pérdida de la libido
- Síndrome uretral
- Síndrome genitourinario de la menopausia
- Enfermedad cardiovascular
- Osteoporosis.

Respecto de los intermedios y tardíos, los que no tienen necesariamente una aparición en fecha fija pero son de aparición casi universal si se les da el tiempo suficiente para que se manifiesten, la pregunta sería distinta, ¿esperamos hasta que aparezcan y los tratamos o más bien los prevenimos?

Siguiendo la lógica del pensamiento planteado desde un comienzo **“ANTICIPACIÓN AL DAÑO”** y contando con el conocimiento fisiopatológico, es decir sabiendo lo que va a pasar más temprano o más tarde, no queda más que postular que la prevención o tratamiento debe comenzar lo más precozmente posible en cuanto se haga el diagnóstico del déficit de estrógeno o este sea suficientemente molesto para la mujer. Obviamente que con todas las precauciones necesarias según la condición de salud de ella. Basándose en la clínica, la edad y el resultado de los exámenes pertinentes.

Sabemos que después el pico de masa ósea de la mujer a los 30 años ya no se gana más hueso si no que se pierde lentamente (calcio y matriz), 1% anual, lo que se acelera con la llegada de la menopausia a un 4 a 7% anual y recién sus consecuencias como dolor, disminución de la talla y movilidad, y luego fracturas vertebrales ocurrirán 10 a 20 años después. El síndrome genitourinario (Fig. 8) con sus manifestaciones de dolor, incontinencia e infecciones tomara un poco menos tiempo que lo óseo pero ambos cuadros son irreversibles y progresivos si no se tratan.

Atrofia genital fisiopatología infecciones recurrentes



Por último, el concepto de “Ventana de Oportunidad” (hoy día expandido mucho más allá de los 10 años) enfatiza la importancia de un comienzo precoz de la terapia hormonal en períodos cercano a la menopausia para una cardio prevención y apoya la diferencia entre climaterio y otras etapas que siguen a la menopausia.²¹

Tal vez en forma demasiado entusiasta el ACOG señalo en 1994:

- Que todas las mujeres deberían considerar la terapia hormonal.
- Mujeres con enfermedad arterial coronaria o en riesgo probablemente se beneficiarán de la terapia hormonal

Siendo contradicho por los resultados mayoritariamente espurios del estudio WHI (2002), pero reafirmados en muchas de sus aseveraciones una década después del WHI por los expertos de 15 sociedades científicas incluidas NAMS, ASRM y Endocrine Society afirmando:

“... no hay duda que la terapia hormonal tiene un importante rol en el manejo de los síntomas para las mujeres “durante la transición menopáusica” y en la “menopausia temprana”.

“Cumplir años es obligatorio, envejecer es opcional.”

Bibliografía:

1. Gambrell, R.D, (1976) Estrogens, progestogens, and endometrial cancer. In: Con-sensus on menopause research, pp. 152-163. Editors: P.A. van Keep, R.B. Green-blatt and M. Albeaux- Femet. M.T.P. Press, Lancaster.
2. Smith, D.C., Prentice, R., Thompson, D.J. and Herrman, W.L. Association of ex-ogenous estrogen and endometrial carcinoma. N. Engl. J. Med. 1975; 293: 1164-67.
3. Ziel, H.K. and Finkle, W.D. Increased risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. N. Engl. J. Med. 1975; 293: 1167-70.
4. Gambrell RD., Jr. Elsevier/North-Holland Biomedical Press The prevention of en-dometrial cancer in postmenopausal women with progestogens. Maturitas, 1978; 107:107-12.
5. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Cronin KA. A sustained decline in postmenopausal hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2010. Obstet Gynecol 2012; 120:595-603.
6. <http://etimologias.dechile.net/?menopause>. Accessed 08/04/2013
7. Blümel JE, Lavin P, Vallejo MS, Sarrá S. Menopause or climacteric, just a semantic discussion or has it clinical implications? Climacteric 2014; 17:235-241.
8. Harlow SD et al. EXECUTIVE SUMMARY of STRAW+10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging Menopause 2012; 19:387-95.
9. Santoro et al. Endocrinol Metab Clin North Am 2015; 44:497-515.
10. Hauser GA, Huber IC, Keller PJ, Lauritzen C, Schneider HP. Evaluation of climacteric symptoms (Menopause Rating Scale). Zentralbl Gynakol 1994; 116:16 - 23.
11. Hauser GA. A new rating scale for the climacteric syndrome (Menopause Rating Scale (MRS). Schweiz Med Wochenschr 1997; 127: 122-7.
12. Schneider HPG, Behre HM. Contemporary evaluation of climacteric complaints: Its impact on quality of life. In: Hormone replacement therapy and quality of life. The Parthenon Publishing Group. (Edited by: Schneider HPG) Boca Raton, London, New York, Washington. 2002: 45-61.
13. Chedraui P et al. Impaired quality of life among middle aged women: A multicentre Latin American study. Maturitas 2008; 61: 323-329.
14. Lavin P (Speaker)1, Blümel J2, Parra J2, et al. Setting of a global cut off point in the Menopause Rating Scale to start MHT. Abstract id: 7352 The 16th World Congress on Menopause Vancouver Canada junio 2018.
15. Blümel J E, Chedraui P, Baron G, et al., Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: detailed analysis of two multinational studies. Climacteric 2012; 15: 542-51.
16. Bechlioulis A, Kalantaridou S N, Naka K K, et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flashes. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1199-206.
17. Williams J K, S hively C A, Clarkson T B. Determinants of coronary artery reactivity in premenopausal female cynomolgus monkeys with diet-induced atherosclerosis. Circulation 1994; 90: 983-7.
18. Simoncini T. Mechanisms of action of estrogen receptors in vascular cells: relevance for menopause and aging. Climacteric 2009; 12: 6 - 11.
19. Hale GE, Burger HG. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. Menopause 2009; 16:50-9.
20. Randolph JF, Zheng H, Sowers MR, et al. Change in follicle stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. J Clin Endocrinol Metab 2011; 96:746-54.
21. Hodis HN Mack W J. Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: Clinical application of the timing hypothesis. J Steroid Biochem Mol Biol 2013 Jul 9. Epub ahead of print.

Como indicar la terapia hormonal de la menopausia

Dra. M. Soledad Vallejo M, ginecóloga Clínica Quilín, Universidad de Chile

En la actualidad cuando prescribimos terapia hormonal de la menopausia desearíamos tener la terapia “ideal”. Esta, debería tener las siguientes características:

1. Eficaz. Que mejore los síntomas climatéricos.
2. Segura. Que no conlleve efectos adversos.
3. Posología. Cómoda. Que permita el cumplimiento de la paciente, recordando que es un tratamiento a largo plazo.
4. Económica. Que sea accesible a la mayoría de pacientes.

Pero hasta hoy no existe esta terapia hormonal ideal, Sin embargo, analizaremos las opciones farmacológicas disponibles.

El uso de la terapia hormonal de la menopausia es controversial. En 1966, cuando Robert Wilson publicó su libro “Feminine forever” decía que todas las mujeres deberían usar hormonas para sentirse por siempre bellas. Y así se inicia el uso masivo de terapia hormonal; sin embargo, años más tarde se observó que las mujeres que usaban estrógenos presentaban un mayor riesgo de cáncer de endometrio. Posteriormente, este riesgo disminuyó al añadir un progestágeno a la terapia estrogénica. Así comenzó la época de oro del uso de terapia hormonal de la menopausia, indicada por todos los médicos y por muchos años. Este “boom” duró hasta el año 2002 en que la publicación del estudio WHI reportó un mayor riesgo de cáncer de mama, y stroke entre las usuarias de terapia de estrógenos equinos orales y medroxiprogesterona. Esta publicación alejó a los médicos y a las pacientes del uso de la terapia hormonal.

Un error en la interpretación de los datos del WHI es haber traspasados sus resultados a otras terapias con estrógenos más fisiológicos y administrados por vías diferentes a la vía oral. Han pasado casi dos décadas y aún el uso de la terapia hormonal se mantiene deprimido. A pesar de las múltiples críticas a este estudio realizadas por las sociedades científicas internacionales la terapia hormonal no se indica aún a las mujeres que lo requieren. Ello, las ha privado de los beneficios de la terapia hormonal de la menopausia en relación al deterioro de la calidad de vida que sufren las mujeres durante el climaterio y les ha negado la disminución del riesgo de enfermedades crónicas que induce esta terapia en las ancianas.

Pautas terapéuticas

La terapia hormonal es necesaria para toda mujer con sintomatología climatérica que tenga una intensidad tal que le deteriore la calidad de vida. No sólo se debe indicar una terapia farmacológica, sino que también cambios que mejoren los estilos de vida son fundamentales para lograr una mejor calidad de vida y menor riesgo de enfermedades crónicas. La actividad física debe ser un pilar central del manejo clínico de la mujer climatérica, mejora el ánimo y el riesgo de enfermedades crónicas. La dieta debe tener con una cantidad de calorías que le permita tener un peso adecuado y las cantidades necesarias de calcio para tener una buena salud ósea. La baja de peso en la mujer obesa es otro target terapéutico importante, no sólo disminuye el riesgo cardiovascular, sino que también el de cáncer, especialmente el de mama. El cigarrillo no sólo tiene efectos negativos cardiovasculares y oncogénicos, en las terapias orales aumenta el catabolismo de estrógenos, lo que le hace perder efecto en la mejoría de los síntomas climatéricos. Mejorar los estilos de vida es uno de los objetivos más importantes del manejo clínico de la mujer climatérica

A continuación consideramos el uso de terapia hormonal en distintos grupos de mujeres:

- Mujeres sin útero
- Con útero
- Con insuficiencia ovárica prematura
- Condiciones especiales

Mujeres sin útero

El brazo de estrógeno solo del WHI, luego de un seguimiento de 10.7 años reportó una disminución significativa del riesgo de cáncer de mama de 23% (HR 0.77; 95% CI, 0.62-0.95)¹. Después de 18 años de seguimiento, la mortalidad por cáncer de mama fue reducida significativamente en 45% (HR 0.55; IC 95% 0.33-0.92)². Esto, que debía ser lo más importante del WHI, no ha sido considerado adecuadamente. Otro aspecto a considerar es que el uso de estradiol transdérmico se asocia con menor riesgo de trombosis al compararlo con el estradiol oral. Al evitar el primer paso hepático no se transforma en estrona y no aumenta la síntesis de factores procoagulantes³.

Para la elección del estrógeno a usar tenemos:

Estradiol transdérmico.

- Gel de 0,5 mg o 0,75mg.
- Spray 1.53mg.
-

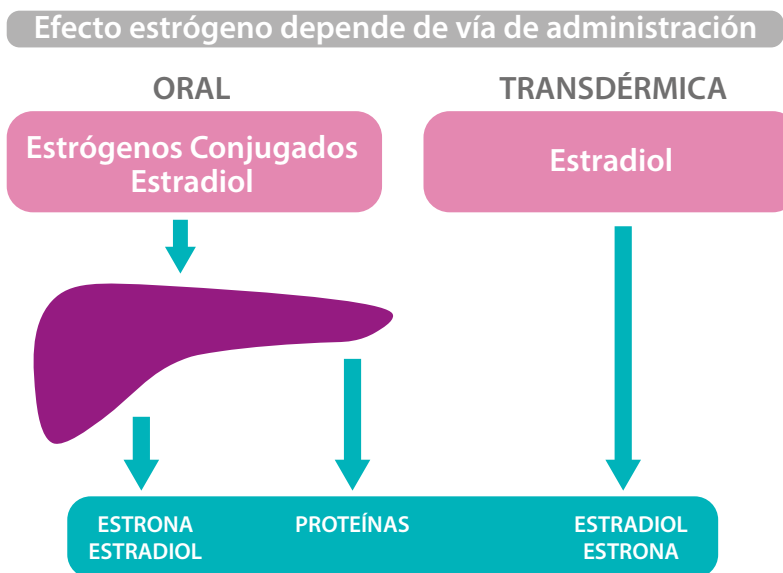
Estradiol oral

- 1 ó 2 mg. (sólo en menores de 60 años por riesgo trombótico).

Se inicia con dosis bajas (Estradiol tabletas de 1,0 mg o Gel 0,5 mg). Preferir estrógenos transdérmicos. Subir la dosis después de 6 meses si no hay control de la sintomatología climatérica. Se sugiere evaluar los síntomas considerados en la escala MRS.

Mujeres con útero

En una revisión sistemática, al valorar el impacto de la progesterona micronizada en el endometrio en mujeres con menopausia natural, se concluyó que la progesterona oral proporciona protección endometrial si se administra 12-14 días al mes en dosis de 200mg/día. Para evitar los efectos negativos de la progesterona oral, también la progesterona se puede administrar por vía vaginal y proporciona protección endometrial si se aplica 10 días al mes en dosis de 100mg/ día. En esquemas combinados continuos se puede administrar progesterona micronizada 100 mg dos veces por semana. La progesterona transdérmica no brinda suficiente protección endometrial⁴.



También el sistema intrauterino de levonorgestrel (Mirena) proporciona adecuada protección endometrial y se asocia con menos efectos colaterales.

El incremento no significativo de riesgo de cáncer de mama descrito en las primeras publicaciones del WHI con el uso de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona oral (HR 1.26; IC 95% 1.00-1.59) y la ausencia, e incluso protección de este riesgo con los estrógenos solos (HR 0.77; IC 95% 0.59-1.01), ha llevado a plantear que dicho supuesto riesgo oncogénico se encontraría relacionado con el uso de la medroxiprogesterona. Esta hipótesis es concordante con un estudio de Franke que observó que algunas progestinas favorecen la apoptosis celular en mama (progesterona natural, dihidroprogesterona y tibolona), mientras que estrógeno, medroxiprogesterona y norestisterona favorecen la proliferación celular⁵.

Esquema terapéutico. Nuestra elección en progestinas sería:

Progesterona micronizada:

Vía transvaginal (evita efectos secundarios):

- Transición menopáusica: 100mg x 10-12 días
- Postmenopausia: 100mg x 10-12 días cada 3 meses
- 100 mg x 2 veces a la semana (Cano A. Climacteric 2012)

Vía oral

- Transición menopáusica: 200mg x 10-12 días
- Postmenopausia: 200mg x 10-12 días cada 3 meses.

Otras progestinas:

- Dihydrogesterona (10mg).
- Nomegestrol (5mg).
- Dienogest (2mg)

El esquema terapéutico para mujeres con útero sería:

Transición menopáusica:

- Estradiol transdérmico y Progesterona micronizada 10 - 12/mes
- Estradiol oral + dihidroprogesterona cíclico 1/10

Postmenopausia:

- Estradiol transdérmico y progesterona micronizada
- Estradiol + dihidroprogesterona continuo
- Estradiol + dienogest continuo
- Estradiol + drospiridona continuo
- Tibolona 2.5mg

Mujeres con insuficiencia ovárica prematura

El diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura se basa en la combinación de oligo-amenorrea por más de cuatro meses con elevación de gonadotropinas (FSH >40UI/l) por lo menos en dos ocasiones con un intervalo de 4 a 6 semanas en mujeres menores de 40 años. Se estima que el 1% de mujeres podrían tener menopausia antes de los 40 años y 0,1% antes de los 30. La etiología en el 85-90% es idiopática.

Las mujeres con insuficiencia ovárica prematura pueden presentar insomnio, dolor articular, labilidad emocional, cansancio, baja libido y síntomas vasomotores. Sin embargo un 12-14% de mujeres pueden no tener sintomatología sin embargo deberían ser informadas de la importancia de usar terapia hormonal para la prevención a largo plazo del riesgo cardiovascular, deterioro óseo y cognitivo, y prácticamente todas las sociedades recomiendan su uso hasta la edad natural de menopausia.

Las opciones de tratamiento en estas mujeres son terapia hormonal y anticonceptivos. El etinil-estradiol (10 ug) es equivalente a 1-2mg de estradiol. Sin embargo la píldora anticonceptiva estándar contiene 21 días activos y 7 días placebo. Esto significa que la mujer no recibirá estrógeno por 7 días cada mes y algunas mujeres pueden experimentar sintomatología en este periodo libre de estrógeno. Solo hay una presentación con 21 días activos, 2 días de placebo y 5 días de etinilestradiol solo.

Los contraceptivos que contienen valerato de estradiol en dosis de 3 mg-2 mg y 1 mg con dienogest 2 mg y 3 mg por 26 días y dos píldoras inactivas y otros con (1.5 mg estradiol hemihidrato y 2,5 mg de nomegestrol por 24 días y 4 placebo son los que se recomiendan en mujeres con insuficiencia ovárica prematura que requieran anticoncepción. En una revisión de Van Kasteren y Schoemaker⁶ se observó que el 5-10% de estas mujeres pueden recuperar la fertilidad y en un 80% llegar a término.

El uso de terapia hormonal vía transdérmica evita el paso hepático, dando niveles preferentemente de estradiol; en cambio en las mujeres que usan estradiol oral se alcanzan niveles más altos de estrona. El objetivo de la terapia hormonal en mujeres con insuficiencia ovárica prematura debería ser alcanzar niveles fisiológicos de estradiol⁷. La dosis sugerida es 2 mg de gel (3-4 puff), pudiendo ser otras alternati-

vas, 2mg de estradiol oral o 10ug de etinil-estradiol.

Como progestágeno se recomienda progesterona natural micronizada en dosis de 200mg/día por 10-12 días al mes vía oral o 100mg /día vía vaginal. La progesterona natural y la dihidroprogesterona tienen un efecto más selectivo en los receptores de progesterona y menos interacción con receptores androgénicos y mineralocorticoides comparado con otra progestina y por consiguientemente menos efectos colaterales⁸.

El diagnóstico de insuficiencia ovárica prematura puede tener un efecto negativo en el bienestar emocional y fisiológico de la mujer al sentir que su fertilidad ha terminado por lo cual es importante que el ginecólogo informe adecuadamente de los efectos positivos del uso de terapia hormonal y las opciones disponibles hasta la edad de menopausia

Mujeres con condiciones especiales.

Hay un grupo de mujeres con condiciones especiales pero no por ello se les debe privar de la terapia hormonal de la menopausia como:

Mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama:

- Estrógeno conjugado equino y bazedoxifeno.
- Tibolona.

Mujeres hipertensas

- Estradiol transdérmico y progesterona o dihidroprogesterona.

Mujeres con diabetes

- Estradiol transdérmico y progesterona.
- Tibolona.

Mujeres fumadoras:

- Estradiol transdérmico y progesterona natural micronizada.

Mujeres obesas:

- Estradiol transdérmico y progesterona.

Conclusiones

La THM ideal hoy, es el estradiol por vía transdérmica. En la mujer no histerectomizada se debe asociar progesterona micronizada (secuencial o continua). No olvidar mejorar los estilos de vida.

Bibliografía:

1. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, et al; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. JAMA 2011; 305:1305-14.
2. Manson JE. JAMA 2017; 380:927-38.
3. Laliberté F. Menopause 2018; 25:1297-1305.
4. Hamoda H. The British Menopause Society and Womens health concern recommendations on the management of women with premature ovarian insufficiency. Post Reproductive Health 2017; 23:22-35.
5. Franke HR. Maturitas 2003; 46S1: S55-S58.
6. Van Kasteren YM and Schoemaker J. Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. Human Reprod Update 1999; 5:483-92.
7. O'Donnell RL, Warner P, Lee RJ, et al. Physiological sex steroid replacement in premature ovarian failure: randomized crossover trial of effect on uterine volumen, endometrial thickness and blood flow, compared with a standard regimen. Hum Reprod 2012; 27:1130-38.
8. The writing group for the PEPI trial. JAMA 1996;275:370-75

¿Cuánto Tiempo utilizar la Terapia Hormonal para la Menopausia?

Dra. Sonia Cerdas Pérez, Endocrinóloga. Costa Rica

Dentro de las controversias seculares en medicina, el uso de la Terapia Hormonal para la Menopausia (THM), ocupa un lugar preponderante.

En la era post- WHI, se han producido muchos cambios en relación con el uso de la THM (Fig 1). Hemos pasado de indicar esta terapia en forma indiscriminada para todas las mujeres sin distinción de edad o condición médica subyacente, a prácticamente no indicársela a ninguna, por posibles efectos secundarios.

Poco a poco, durante estos últimos 19 años, el acúmulo de información, el análisis medurado de la misma, el re-análisis de los primeros datos y el seguimiento de los desenlaces en las participantes en el Estudio WHI y las consecuencias de la suspensión masiva de las THM, han permitido conocer las bondades de diferentes intervenciones: administración oral versus uso transdérmico de los estrógenos, dosis alta versus dosis bajas y ultrabajas, estrógenos conjugados equinos versus 17 beta estradiol, el impacto metabólico, cardiovascular y oncológico de las diferentes progestinas y sobretudo el concepto de “Ventana de oportunidad para el inicio de la THM y su impacto cardiovascular.

La Era posterior al estudio WHI

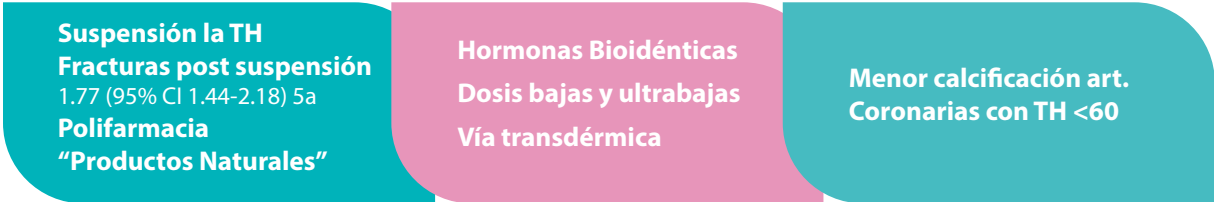


Figura 1

Sin embargo, en el campo de cuánto tiempo debemos prolongar la THM, encontramos poca evidencia sustentada científicamente y la mayor parte de las recomendaciones disponibles en las Guías Internacionales, se basan más que todo, en opiniones de expertos y no en estudios aleatorizados controlados, doble ciegos realizados en poblaciones extensas y con prolongado tiempo de observación. En este ámbito podemos citar el “Estudio Danés”, de Schierback y cols, 2012 (Fig 2), el cual ofrece evidencia positiva, con una adecuada ecuación riesgo/beneficio, con el uso de THM durante 10 y 16 años.

ESTUDIO DANÉS

Figura 2

Mortalidad a 10 años			Mortalidad a 16 años		
	Riesgo relativo (95% IC)	Intervalo de Confianza		Riesgo relativo (95% IC)	Intervalo de Confianza
Mortalidad, Fallo cardíaco, Infarto del Miocardio	0,48	0,26 - 0,87	Mortalidad, Fallo cardíaco, Infarto del Miocardio	0,61	0,39 - 0,94

Igualmente, los consensos de la International Menopause Society (IMS, 2016; Fig 3), de la Norteamerican Menopause Society (NAMS, 2017), y de la British Menopause Society (BMS, 2018), los cuales basan sus recomendaciones en el juicio clínico individualizado, en el análisis de los beneficios y riesgos determinados en cada consulta, sin límite claro de edad.



Duration of treatment should be consistent with the treatment goals of the individual, and the benefit/risk profile needs to be individually reassessed annually. This is important in view of new data indicating longer duration of VMS in some women.

Figura 3

De esta forma, es indiscutible la importancia de un inicio temprano y oportuno de la THM, un seguimiento prolongado con una evaluación pertinente de los beneficios y los potenciales riesgos de su uso, a la luz de las características individuales de cada paciente.

Es ineludible comprender que este perfil individualizado es dinámico y cambiante en el tiempo y que la prescripción de la THM deberá adaptarse paulatinamente, según las necesidades y preferencias de nuestras pacientes.

Debemos educar, informar e involucrar a nuestras pacientes en la toma de decisiones en relación a su terapia y una vez alcanzada la edad de 60-65 años, junto a ella, tomar la determinación de continuar, reducir las dosis, cambiar la vía de administración de oral a transdérmica o de suspender la misma.

No hay una receta que se adapte a todas las pacientes por igual, el juicio clínico debe prevalecer en el balance potencial de riesgos y beneficios, sin olvidar tomar en cuenta las preferencias de la paciente y la expectativa de vida que presente.

Bibliografía:

1. Rossouw JE, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288:321-33.
2. Heiss G, et al. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. JAMA 2008; 299:1036-45.
3. Karim R, et al. Hip fracture in postmenopausal women after cessation of hormone therapy: results from a prospective study in a large health management organization. Menopause 2011; 18:1172-77.
4. Ettinger B, et al. Effects of ultralow-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clinical trial. Obstet Gynecol 2004; 104:443-51.
5. Renoux C, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. BMJ 2010; 340:2519.
6. Manson JE, et al. Estrogen therapy and coronary-artery calcification. N Engl J Med 2007; 356:2591-2602.
7. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, et al, for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Circulation 2007; 115:840-45.
8. Estudio Keeps. S. Mitchell Harman et al. Ann Intern Med 2014; 161:249-60.
9. Schierback L.L. et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular vents in recently postmenopausal women: randomised trial. BMJ 2012; 345:6409.
10. Mendelsohn ME, Karas RH. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences. Science 2005; 308:1583-7.
11. Manson JE, et al. JAMA 2013; 310, 13:1353-68.
12. De Villiers, T.J., et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. Maturitas 2016; 91: 153-55.
13. NAMS position Statement 2017. Menopause: The Journal of The North American Menopause Society. Menopause 2017; 24:728-53.
14. The British Menopause Society & Women's Health Concern 2016 recommendations on hormone replacement therapy in menopausal women. <https://doi.org/10.1177/2053369116680501>.

TERAPIA HORMONAL DE LA *Menopausia*

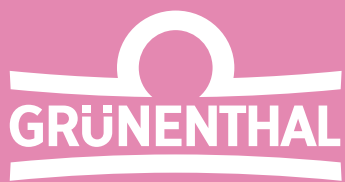
Edición:

Dra. María Soledad Vallejo M.
Comité de Publicaciones de Flascym
Agosto, 2019



Federación Latinoamericana
de Sociedades de Climaterio
y Menopausia

Auspicio:





TERAPIA HORMONAL DE LA *Menopausia*



Federación Latinoamericana
de Sociedades de Climaterio
y Menopausia

Auspicio:

