

El renacer de la TH y la importancia en la sintomatología vasomotora (Parte I)

Recibido para publicación: diciembre 20 de 2011. Revisado y aceptado: febrero 28 de 2012

Consenso Rionegro sobre Terapia Hormonal (TH) 2011

Asociación Colombiana de Menopausia

Presidenta:

Dra. Martha Lucía Marrugo Flórez

Vicepresidenta:

Dra. Beatriz Sierra Londoño

Secretario:

Dr. Germán Barón Castañeda

Tesorero:

Dr. Camilo Rueda Beltz

Fiscal:

Dr. Enrique Herrera Castañeda

Vocal:

Dr. Sergio Alvernia González

Vocal:

Dr. Frank Ospina Morales

Expositores

Sergio Alvernia González

Frank Ospina Morales

Gustavo Gómez Tabares

Camilo Rueda Beltz

Comité de Consenso

Coordinador del Comité:

William Onatra Herrera

Revisores

Ángela María Ruiz Stermberg

Camilo Rueda Beltz

William Onatra Herrera

Gustavo Gómez Tabares

Miembros Comité de Consenso

Sergio Alvernia González

Germán Barón Castañeda

Hoover Canaval Erazo

Gustavo Gómez Tabares

Martha Lucía Marrugo Flórez

Álvaro Monterrosa Castro

Isabel Jáuregui Durán

Silvia Helena Martínez Gómez

Frank Ospina Morales

Francisco Pardo Vargas

Carlos Pérez Niño

Camilo Rueda Beltz

Ángela María Ruiz Stermberg

Javier Emilio Salas

Fabio Sánchez Escobar

David Vásquez Awad

Jaime Urdinola Moreno

Fabio Zarama Márquez

Objetivos

1. Revisar la mejor evidencia disponible en la actualidad sobre las indicaciones de la terapia hormonal (TH) en la menopausia.
2. Establecer las diferencias en cuanto a riesgos asociados al uso de la terapia hormonal con base en edad, tipo de menopausia y comorbilidad coexistente.
3. Analizar los resultados de las diferentes dosis, moléculas, esquemas y vías de administración de terapia hormonal.
4. Desarrollar una opinión de consenso de la Asociación Colombiana de Menopausia sobre la Terapia Hormonal con base en la evidencia actual bajo un criterio propio, crítico y *adaptado* a nuestro medio.

Metodología

La Junta Directiva de la Asociación Colombiana de Menopausia, dentro de sus objetivos, incluyó en su programación de Educación Médica Continua un simposio relacionado con la actualización y conceptos sobre Terapia Hormonal de Reemplazo (TH), siguiendo los lineamientos de la CAMS (Colegio de Sociedades Mundiales de Menopausia), entidad a la que pertenece nuestra asociación desde mayo de 2011. Con base en el grupo que asistió al Congreso Mundial de Menopausia en Roma, 2011, se programa la presentación de un resumen sobre varios temas de menopausia con el fin de actualizar a los miembros activos de la Asociación. Se invitó a 100 médicos especialistas del país, todos miembros de Asomenopausia y líderes de la comunidad médica. Se seleccionaron los temas de síntomas vasomotores, su efecto sobre el área cardiovascular, el papel de los estrógenos sobre el cerebro y un resumen de la posición de la IMS sobre la TH. Se escogieron cuatro miembros de diferentes capítulos para su presentación. Se seleccionaron temas con nivel de evidencia sobre los síntomas vasomotores, sistema cardiovascular y osteoarticular, algunas patologías especiales y cáncer. Se evaluó y asignó el nivel de evidencia científica en cada tema.

La organización de este temario se publicará en la Revista de la Asociación y sus separatas se enviarán al cuerpo médico del país.

I. Introducción

La calidad de vida de las mujeres usualmente se afecta tras la menopausia debido a la aparición de síntomas asociados a la misma. El tratamiento hormonal ha demostrado no solo mejorar la sintomatología sino también la calidad de vida de las mujeres menopáusicas.

Como parte de sus actividades académicas y objetivos, la Asociación Colombiana de Menopausia reunió en Rionegro (Antioquia) a un grupo de especialistas en diversos campos de la medicina de la menopausia para debatir y desarrollar el Consenso Colombiano sobre Terapia de Reemplazo Hormonal (TH) con el propósito de estudiar, debatir, actualizar y generar una posición acerca del papel que hoy juega la terapia hormonal en la sintomatología climatórica y el efecto sobre la deficiencia estrogénica en la menopausia, contando con una herramienta valiosa que es el cuidado primario de la mujer.

Partiendo de los pronunciamientos de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) y la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) y basados en los análisis de los resultados de estudios observacionales y aleatorizados, hemos obtenido las conclusiones para este consenso.

Conscientes de los beneficios de la terapia de reemplazo hormonal, este consenso se publica bajo una atmósfera mucha más racional y basado en experiencias expresadas en estudios aleatorizados y controlados que han sido revisados y corregidos para sesgos que hicieron, de manera equivocada, casi proscribir la TH.

La “retoma de la terapia hormonal” es llamada la reunión para la elaboración de este consenso lo que para muchos en el mundo ha sido llamado “el péndulo osciló”, regresando desde una atmósfera negativa luego del debatido estudio WHI, que al final nos ayudó a dilucidar dos aspectos importantes al momento de indicar la TH teniendo en cuenta:

- Edad de inicio.
- Perfil de seguridad de esta en mujeres menores de 60 años.

Este consenso tiene en cuenta los principios de la TH en los períodos peri y posmenopáusicos.

El término TH será usado para diversas terapias, incluyendo estrógenos, progestágenos, terapias combinadas, andrógenos y tibolona.

Es muy importante dejar claro, que mantener la salud de las mujeres peri y posmenopáusicas, debe ser parte de una estrategia global que incluya recomendaciones de estilo de vida, enfatizando una alimentación adecuada, un plan de ejercicio físico y evitar el cigarrillo y el consumo de alcohol.

Es un principio fundamental, al momento de prescribir TH, que esta sea individualizada y ajustada teniendo en cuenta los síntomas y la necesidad de prevención, haciendo énfasis en la historia personal y familiar, y las preferencias y expectativas de la mujer.

Evaluación de la evidencia científica

La medicina basada en la evidencia busca aplicar los elementos de la mejor evidencia científica disponible, para la toma de decisiones clínicas relacionadas con el manejo de pacientes individuales.

Existen diversas escalas de valoración de la calidad de la evidencia científica, a partir de las cuales se han generado también grados de recomendación para la adopción de una determinada intervención terapéutica; la primera de ellas fue formulada en 1979 por la *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination*, y a esta

la han seguido otras como las propuestas por la *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) o por el *Centre for Evidence-Based Medicine of Oxford* (CEBM).

Esta valoración de la evidencia científica basada en la calidad de los estudios que han generado dicho conocimiento es un elemento esencial para la toma de decisiones clínicas. En la valoración de la calidad de la evidencia se tiene en cuenta, entre otros factores, el tipo de diseño metodológico empleado en los estudios, el hecho de que se hayan utilizado estrategias para controlar sesgos, la “generalizabilidad” y la reproducibilidad de los datos y el manejo estadístico de los mismos.

La práctica clínica basada en la evidencia hace uso de elementos proporcionados por las ciencias afines como la epidemiología y la estadística, indispensable en la valoración de la evidencia científica, así como también del mejor criterio clínico y de las expectativas y preferencias de los pacientes para hacer recomendaciones frente al manejo médico.

Para el presente consenso se tuvieron en cuenta las guías producidas por el grupo de trabajo “Ad hoc” para la producción estandarizada de Guías de Práctica Clínica de la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos¹ que se presentan a continuación (tablas 1 y 2).

Niveles de evidencia

Tabla 1. Definiciones de los niveles de evidencia en la evaluación de la literatura, nivel de definición

Nivel	Definición
1	Ensayo clínico controlado aleatorizado adecuadamente.
2a	Ensayo clínico controlado bien diseñado pero sin aleatorización.
2b	Estudios analíticos de cohorte o de casos y controles bien diseñados, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación.
2c	Series temporales múltiples con o sin intervención (corte transversal y estudios de investigación no controlados); experimentos no controlados con resultados dramáticos también podrían ser considerados como este tipo de evidencia.
3	Opiniones de autoridades respetables que se basan en la experiencia clínica, estudios descriptivos y reportes de casos, informes de comités de expertos.

Tabla 2. Criterios para determinar grados de recomendación

Grados de recomendación	Descripción
A	Evidencia homogénea a partir de múltiples ensayos clínicos controlados aleatorizados bien diseñados y con poder estadístico suficiente. Evidencia homogénea a partir de múltiples estudios controlados de cohorte bien diseñados y con poder estadístico suficiente. ≥ 1 publicación conclusiva de nivel 1 que demuestra beneficio >> riesgo.
B	Evidencia de al menos un ensayo clínico grande bien diseñado o de estudios analíticos grandes y bien diseñados de cohortes o de casos y controles o un meta-análisis. No hay publicaciones de nivel 1 conclusivas; = 1 publicación conclusiva de nivel 2 que demuestran beneficio >> riesgo.
C	Evidencia basada en experiencia clínica, estudios descriptivos u opinión de consenso de expertos. No hay publicaciones de nivel 1 y 2 conclusivas; ≥ 1 publicación conclusiva de nivel 3 que demuestra beneficio >> riesgo. No hay riesgo concluyente en absoluto, y ningún beneficio demostrado por pruebas concluyentes.
D	Sin clasificar. No hay publicaciones de nivel 1, 2 o 3 conclusivas que demuestran beneficio >> riesgo. Publicaciones conclusivas de nivel 1, 2 o 3 que demuestran riesgo >> beneficio.

1. American Association of Clinical Endocrinologists Ad Hoc Task Force for Standardized Production of Clinical Practice Guidelines. American Association of Clinical Endocrinologists protocol for standardized production of clinical practice guidelines. *Endocr Pract* 2004;10:353-361.

II. Generalidades

2.1. Lineamientos

La TH no es más que una alternativa dentro de toda la estrategia global de manejo de la mujer posmenopáusica. Esta debe ser individualizada de acuerdo con las necesidades y expectativas de cada mujer.

- Entre más temprana sea la menopausia, mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y osteoporosis; posiblemente también la demencia y trastornos afectivos.
- No se deben imponer limitaciones en cuanto al tiempo de uso de la TH.
- La dosis usada debe ser la dosis efectiva más baja.
- Se deben adicionar progestágenos a todas las mujeres con útero, y algunos de estos compuestos podrían tener beneficios adicionales, como por ejemplo la drospirenona sobre la TA.
- La adición del progestágeno debe individualizarse de acuerdo con las propiedades de cada uno en particular, v. gr. progesterona natural, drospirenona, didrogestrona, etc.
- Los estrógenos vaginales no requieren la adición de progestágenos.
- La suplencia con andrógenos se reserva tan solo para las mujeres que presentan deficiencia de esta hormona.

2.2. Definiciones

A. Estrógenos: hace referencia a las acciones de los estrógenos naturales (los producidos en el organismo) como estradiol (específicamente 17β estradiol), estrona y estriol. Igualmente los estrógenos sintéticos como los estrógenos equinos conjugados y el etinil-estradiol.

Progestágenos: hace referencia a la progesterona y a las progestinas.

Terapia hormonal: es el uso hormonal de reemplazo en la menopausia: con solo estrógenos o terapia combinada estrógeno-progestágeno.

Terapia local: reposición vaginal de estrógenos que se supone no alcanza niveles sistémicos importantes y, por lo tanto, no genera efectos clínicos por absorción sistémica.

Terapia estrogénica: terapia de reposición solo con estrógenos, que presentan acciones sistémicas: oral, transdérmica, percutánea, intramuscular, intranasal.

Terapia combinada: terapia sistémica que combina estrógenos con progestágenos: oral, transdérmica, percutánea.

B. Menopausia natural: etapa que inicia a partir de doce meses consecutivos de amenorrea sin causa patológica.

Menopausia inducida: cese definitivo de la menstruación posterior a ooforectomía bilateral (menopausia quirúrgica) o a pérdida de la función ovárica iatrogénica (quimioterapia- radiación pélvica).

Posmenopausia temprana: período que comprende los cinco primeros años después del cese de la menstruación, bien sea espontánea o inducida.

Menopausia prematura: pérdida de la función ovárica y la menstruación antes de los 40 años, bien sea espontánea o inducida.

Transición menopáusica/perimenopausia: período de tiempo pocos años antes del cese definitivo de manera espontánea de la menstruación caracterizado por trastornos menstruales/período inmediatamente después de la menopausia hasta alrededor de un año.

2.3. Tiempo duración de la terapia

No existen razones para limitar arbitrariamente el tiempo de duración de la terapia. Es razonable pensar que después de los 65 años de edad, las pacientes asintomáticas no deberían recibir TH.

El tiempo de uso de la terapia varía según la paciente, el tipo de menopausia, la edad de llegada a la menopausia y los objetivos a buscar con la terapia y el efecto individual de la TH en la paciente.

En mujeres con menopausia prematura idealmente se debería indicar la terapia hasta mínimo la edad promedio de aparición de la menopausia natural (hasta los 50 años). **Evidencia 3. Recomendación C.**

En mujeres sanas entre 50 y 59 años o aquellas con menos de diez años en posmenopausia los beneficios superan los riesgos si se utiliza la terapia por cinco o más años. **Evidencia 3. Recomendación C.**

2.4. Dosis de la terapia hormonal

Las dosis más bajas efectivas deben ser el principio en aplicar al uso de la terapia hormonal cuando se trate de mejorar los síntomas del hipoestrogenismo. Las dosis serán adaptadas según la necesidad de cada paciente.

Las dosis bajas han demostrado eficacia en la corrección de los síntomas vasomotores y en la mejoría de la calidad de vida. **Evidencia 2. Recomendación A.**

No existen datos con dosis bajas a largo plazo en la prevención de fracturas, riesgo cardiovascular y/o riesgo de cáncer.

Las dosis bajas de estrógenos son: 0.3 mg de estrógenos equinos conjugados (EEC), 0.5 mg de estradiol micronizado oral, 1 mg de 17β estradiol oral, 25 ug de estradiol transdérmico y 150 ug de estradiol percutáneo. Las dosis bajas de progestágenos son: 1.5 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP), 0.5 mg de drospirenona, 10 mg de didrogesterona y 50 mg de progesterona natural micronizada.

Algunas mujeres requieren la adición de terapia estrogénica local vaginal para el alivio de los síntomas urogenitales aún recibiendo terapia hormonal sistémica.

2.5. Consentimiento informado

Uno de los principios rectores de la Ética Médica es el de la autonomía del paciente, entendida como “la libertad que tiene una persona para gobernarse a sí misma, basada en su propio sistema de valores y principios”¹, y “simboliza el derecho moral y legal de los pacientes a adoptar sus propias decisiones sin restricción ni coerción por más bienhechoras que sean las intenciones del médico”². Pero para que una persona ejerza con responsabilidad ese derecho, es preciso que se ejecute “con intencionalidad, con conocimiento y sin control externo”³. Y la llave para lograrlo es una *comunicación efectiva* entre el médico y su paciente, desarrollada sin premura, en forma clara, adecuada y comprensible, basada en la valoración clínica y social, única forma de aplicar el concepto de la Individualización de la terapia. Se entiende así que el consentimiento informado representa un proceso de comunicación y por lo tanto debe considerarse como parte esencial del acto médico, que como tal debe constar en la historia clínica del paciente dando así cumplimiento a lo establecido en nuestro país por la Ley de Ética Médica⁴.

2.6. Progestágenos y TH

La evidencia científica ha demostrado que el uso de estrógenos sin oposición conduce al incremento en el riesgo de cáncer de endometrio, aumento que se relaciona con dosis y tiempo de exposición. Ello hace que hoy se considere que toda mujer que tiene útero presente y que va a recibir terapia de reemplazo hormonal lo haga con un esquema combinado con un progestágeno (nivel de evidencia 1, recomendación A).

Estudios tan grandes como el Women's Health Initiative (WHI) han demostrado que con el uso de terapia combinada, incluso se puede esperar una pequeña reducción en el riesgo de cáncer de endometrio. Aunque pareciera más cómodo utilizar esquemas en los que el progestágeno se administre cada seis meses, no se cuenta con respaldo científico para recomendarlos. Hoy en día se evalúa la posibilidad de utilizar el progestágeno tan solo por vía local para evitar la hiperplasia endometrial.

Definitivamente en cuanto a los progestágenos no puede hablarse de un efecto de clase,

ya que estos compuestos tienen efectos clínicos distintos, dependiendo de los receptores que ocupen y sobre los cuales pueden tener efectos parcialmente agonistas o antagonistas. Eso explica por qué se han demostrado diferencias en cuanto a efectos secundarios y riesgos como el de cáncer de mama. Por ejemplo, el estudio EPIC-E3N ha sugerido que algunos progestágenos más parecidos a la progesterona, como la progesterona natural micronizada y la didrogesterona, no se asocian a incremento en el riesgo de cáncer de mama, mientras que otro tipo de esteroides sintéticos derivados de la nortestosterona sí. Incluso algunos progestágenos pueden tener efectos benéficos adicionales, como la drospirenona, reduciendo la tensión arterial.

2.7. Andrógenos y TH

Durante la posmenopausia los niveles de androstenediona se reducen en un 50% ante la disminución de los esteroides suprarrenales y de la testosterona. Además, hay disminución de la conversión periférica de androstendiona a testosterona. Por otra parte, a medida que pasan los años, independiente de la menopausia, existe una disminución fisiológica de los niveles de otros andrógenos como la dehidroepiandrosterona (DHEA) y del DHEA sulfato con niveles reducidos a la mitad de las mujeres jóvenes¹.

Nivel de evidencia 2b.

De los varios efectos atribuidos a la disminución de los andrógenos se describen la disminución de la libido, disminución de la respuesta sexual, el no sentirse bien, falta de atención y concentración, fatiga y caída del cabello –que también pueden ser atribuidos a la deficiencia de estrógenos–². **Nivel de evidencia 3.**

El uso de andrógenos en mujeres posmenopáusicas ha sido controversial, encontrándose que el uso de testosterona por diferentes vías –especialmente por el uso de parches transdérmicos en dosis fisiológicas– mejora el síndrome de hipoandrogenismo y el síndrome de deseo sexual hipoactivo con aumento de la libido, el deseo y las fantasías sexuales, la fuerza muscular, la calidad de vida y el sentirse bien, en comparación con el uso de estrógenos solos³. El uso de DHEA ha sido más controversial³. **Nivel de evidencia 2C.**

Diferentes estudios con el uso de andrógenos han demostrado que existe una buena respuesta en cuanto a densidad mineral ósea (DMO) en dosis promedio más elevadas que las fisiológicas. Se esperan los resultados de estudios a largo plazo⁴. **Nivel de evidencia 2.**

Con dosis suprafisiológicas se han descrito efectos secundarios como acné, hirsutismo y disminución de la lipoproteína de alta densidad (HDL). **Nivel de evidencia 2b.**

Su uso en gel está recientemente aprobado por la FDA. **Recomendación C.**

2.8. Tibolona

La tibolona es un tratamiento efectivo y bien tolerado, para el manejo de los síntomas vasomotores moderados a severos, tanto en dosis de 1.25 mg/día como en dosis 2.5 mg/día. **Recomendación A.**

El tratamiento con tibolona mejora la atrofia genital posmenopáusica.

La tibolona aumenta el índice de maduración vaginal en dosis de 1.25 mg/día, así como en dosis de 2.5 mg/día. **Recomendación A.**

En mujeres mayores de 60 años con osteoporosis, el tratamiento con tibolona en dosis de 1.25 mg/día reduce significativamente la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales. **Recomendación A.**

La tibolona en dosis de 2.5 mg/día aumenta significativamente el riesgo de recurrencia del cáncer de mama y el riesgo de metástasis a distancia, en pacientes posmenopáusicas con diagnóstico previo de cáncer de mama. **Recomendación A.**

El tratamiento con tibolona en mujeres posmenopáusicas, en dosis de 1.25 mg/día, así como en dosis de 2.5 mg/día, no induce hiperplasia del endometrio ni carcinoma endometrial. **Recomendación A.**

El tratamiento con tibolona en mujeres mayores de 60 años, en dosis de 1.25 mg/día, aumenta significativamente el riesgo de accidente cerebrovascular. **Recomendación A.**

El tratamiento con tibolona en mujeres posmenopáusicas, en dosis de 2.5 mg/día, no

aumenta la densidad mamográfica, valorada objetivamente por un método cuantitativo automatizado, a partir de mamografías digitales. **Recomendación B.**

El tratamiento con tibolona en mujeres mayores de 60 años, en dosis de 1.25 mg/día, reduce significativamente el riesgo de cáncer de mama primario (recomendación B); sin embargo, aunque estos datos son recopilados a partir del estudio LIFT (Long-Term Intervention on Fractures with Tibolone), un estudio comparativo prospectivo aleatorizado placebo-controlado, el nivel de evidencia es B, dado que la prevención del cáncer de mama no fue el objetivo primario del estudio.

La terapia con tibolona, en dosis de 2.5 mg/día en pacientes posmenopáusicas con disminución de la libido, mejora significativamente la función sexual, específicamente el deseo sexual, la excitación, la satisfacción, y el bienestar psico-sexual asociado, comparado con la terapia transdérmica estrógeno-progestágeno. **Recomendación B.**

La tibolona en dosis de 1.25 mg/día, en mujeres mayores de 60 años, está asociada a una reducción en la incidencia de cáncer de colon. **Recomendación B.**

El tratamiento con tibolona en mujeres mayores de 60 años, en dosis de 1.25 mg/día, no aumenta el riesgo de eventos coronarios, ni el riesgo de tromboembolismo venoso. **Recomendación B.**

La terapia con tibolona en pacientes posmenopáusicas en dosis de 2.5 mg/día tiene un mejor perfil de sangrado vaginal comparada con la terapia hormonal convencional; específicamente, reduce significativamente el reporte de hemorragia uterina anormal como efecto adverso. **Recomendación B.**

III. Efectos de la TH en el sistema nervioso central

3.1. Origen de los síntomas vasomotores. Teorías actuales

La fisiopatología de los síntomas vasomotores propios del síndrome climatérico, se explica por un trastorno hormonal, que conlleva a un desbalance de neurotransmisores y neuroesteroide

en el nivel del sistema nervioso central (SNC), que a su vez produce las reacciones autonómicas características de esta sintomatología.

Es de vital importancia entender el concepto de la zona de termorregulación, la cual se encuentra comprendida entre el umbral de sudoración y el umbral de escalofrío. En la paciente asintomática la zona de termorregulación es amplia, lo cual se traduce en que los cambios normales de la temperatura corporal central no activan los umbrales descritos; sin embargo, el desbalance hormonal estrógeno/progestágeno propio del climaterio produce un estrechamiento de la zona de termorregulación, lo cual se traduce en activación de los umbrales de sudoración con leves aumentos de la temperatura corporal central, desencadenando los síntomas vasomotores (fogajes y sudoración), que son una reacción autonómica originada en el nivel del hipotálamo a través de un desbalance entre los neurotransmisores: noradrenalina, serotonina y dopamina, los cuales activan los centros de regulación neurovascular y cardiovascular en el nivel del tallo cerebral, produciendo cambios en la reactividad vascular periférica, que llevan a vasodilatación de la microvasculatura de la piel.

Las terapias para el manejo de los síntomas vasomotores deben tener como objetivo ampliar nuevamente la zona de termorregulación, lo cual se logra corrigiendo tanto el desbalance hormonal como el de neurotransmisores (gráfico 1).

3.2. Cerebro y estrógenos

Un estimado de 5.4 millones de estadounidenses de 65 años de edad o más tienen la enfermedad de Alzheimer, la causa más común de demencia y la sexta causa de muerte en los Estados Unidos. El número se elevará a 7,7 millones en el 2030, a medida que la generación del Baby Boom envejece, y habrá entre 11 millones y 16 millones en el 2050. El gasto de este año por los programas federales de Medicare y Medicaid para las personas con Alzheimer se estima en \$ 130 mil millones, según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. Los graves pronósticos del aumento del costo de la atención de la enfermedad de Alzheimer —que pueden superar los US \$ 1 trillón para el 2050— han hecho que se exija una planificación en todos los niveles del gobierno de los Estados Unidos para la identificación de estrategias con miras a reducir los costos.

Entre el 10% y el 11% de personas de 70 a 89 años de edad sufren de demencia, de acuerdo con el Consejo Asesor de Investigación Cuidados y Servicios de Alzheimer (el nuevo panel encargado de desarrollar un plan Nacional de Alzheimer).

Los expertos dicen que la falta de los médicos de hacer o registrar se debe a la carencia de educación sobre el reconocimiento de deterioro cognitivo temprano, así como el estigma, el

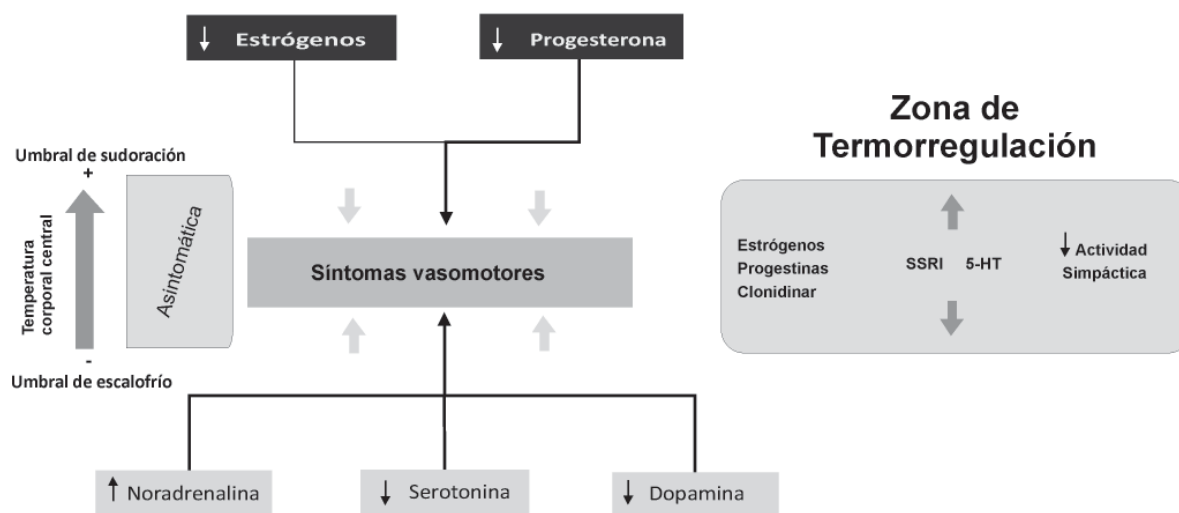


Gráfico 1.

miedo y la desesperanza que provoca la demencia en los sectores públicos y en los médicos¹.

A pesar del progreso sustancial durante las últimas décadas en la comprensión de las bases neuronales de las funciones de la memoria y cómo estas funciones cambian con la edad, este entendimiento no se ha traducido en intervenciones terapéuticas, para mejorar la función cognitiva. La observación que une la acetilcolina con la memoria episódica llevó a los tratamientos con inhibidores de la colinesterasa en pacientes con enfermedad de Alzheimer. Los efectos terapéuticos de estos medicamentos son moderados, quizá porque la enfermedad de Alzheimer afecta a múltiples neurotransmisores.

No hay medicina para la pérdida de memoria asociada con la edad, aunque la Guanfacina se está probando actualmente en un ensayo clínico para el tratamiento de los déficit en la función cognitiva². Las intervenciones farmacológicas, acompañadas por las intervenciones de entrenamiento cognitivo, pueden ser eficaces en la recuperación de la disminución de las capacidades cognitivas. Al menos dos estudios han demostrado que la memoria puede mejorarse mediante el entrenamiento cognitivo y que hay cambios cerebrales detectables que acompañan esta mejoría^{4,5}. Sin embargo, queda por ver si el tratamiento farmacológico y los enfoques cognitivo-formación tienen un efecto sinérgico, el uno puede sustituir al otro, o si uno podría eclipsar al otro. Mientras tanto, Wang et al. han ofrecido ideas sobre los cambios fundamentales fisiológicos que se producen en el envejecimiento normal y sus correlatos moleculares subyacentes. Su caracterización detallada de estos cambios en la corteza prefrontal, tal vez la región del cerebro humano más vulnerable a los cambios relacionados con la edad, es fundamental para la comprensión de las bases neuronales del envejecimiento cognitivo y el desarrollo de nuevos enfoques experimentales para el tratamiento de la pérdida de memoria asociada con la edad.

La patología de la enfermedad de Alzheimer incluye la hiperfosforilación de la proteína Tau y la formación de beta amiloide. Esta se produce a partir del péptido precursor de amiloide (APP) que entra a las células neuronales, microglia, astrocitos y neuronas e

inicia una cascada de inflamación, excitotoxicidad, agregación de β amiloide, inflamación y fosforilación de la proteína Tau, fenómenos de inflamación y neuritis que llevan al deterioro de la célula, aumentan la apoptosis y finalmente provocan la muerte celular. La mitocondria también se ve afectada por el efecto del β amiloide (β A) que hace que sus paredes se debiliten aumentando el ingreso exagerado de calcio, y trastornando los ciclos de metabolismo de la citocromo oxidasa, el metabolismo de Krebs con consecuente inflamación y daño de DNA mitocondrial, con apoptosis, proteólisis y muerte celular^{3,4}.

Los estrógenos han mostrado efectos benéficos neuroprotectores en la isquemia cerebral y en la promoción de crecimiento neuronal y espinas dendríticas.

Los EEC han mostrado *in vitro* aumento del número neuronal y la proliferación de ramas sinápticas en el hipocampo de ratas privadas y tratadas⁵.

Por otra parte, se ha demostrado la disminución de la isquemia cerebral en cerebros de ratas sometidas a isquemia, con recuperación neuronal mas rápida⁶ y la preservación de bcl2, un gen de la familia bcl que promueve la supervivencia celular en varios tejidos, incluyendo el cerebro⁶.

Los estrógenos también han mostrado mejoría en la conductividad neuronal a través de la fosforilación del receptor NMDA glutamato con consecuente aumento de paso de Ca^{+} intracelular⁵.

Los estrógenos, finalmente, han mostrado efecto benéfico en los vasos sanguíneos: cuando su endotelio está conservado en buen estado, a través de producción de óxido nítrico y su acción antiadherente, actúan como vasodilatadores, disminuyendo la actividad inflamatoria y la progresión aterogénica, y en el SNC influyen en neurotransmisores y neuromoduladores de procesos inflamatorios. La acción estimulatoria o supresiva depende de la especificidad celular incluyendo tipo de RE, nivel de expresión, y del corregulador⁷.

Los estrógenos con su efecto neuroprotector modifican múltiples aspectos de la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer: 1. Regulan la

generación y toxicidad del β amiloide. 2. Disminuyen el daño inducido por radicales libres generados por β amiloide y microglia. 3. Protegen contra el insulto secundario inducido por exceso de glutamato de neuronas dañadas con reducción de Ca intracelular. 4. Regulan la expresión de genes apoptóticos tales como el aumento de expresión de bcl-2. 5. Aumentan la captación de β amiloide por la microglia, disminuyendo potencialmente la carga β amiloide en el cerebro.

Sin embargo, los estudios clínicos, al contrario de los estudios en animales y en el laboratorio, no han sido tan concluyentes y más bien han sido indicativos de que, al menos en los grupos poblacionales de edad mayor, los estrógenos y los estrógenos más progestágenos son deletéreos para la capacidad cognitiva.

El HERS, un estudio de prevención secundaria cardiovascular, en el 2001 mostró, en un grupo de mujeres de edad promedio de 68 años y antecedente de un evento cardiovascular previo, un aumento del RR de ACV fatal, no fatal e isquemia transitoria (RR, 1.18; IC, 0.83 – 1.66; RR, 1.61; IC, 0.73 – 3.55; RR, 0.90; IC, 0.57-1.42, respectivamente), aunque no estadísticamente significativo⁸.

En el 2003 el WHI TEP en mujeres de promedio de edad de 63 años y “relativamente sanas” mostró RR de ACV isquémico de 1.44 (IC, 1.09-1.90) (significante) y RR de ACV hemorrágico de 0.82 (IC, 0.43-1.56) (no significativo) y las conclusiones: estrógenos más progestinas aumentan el riesgo de ACV isquémico en mujeres posmenopáusicas generalmente sanas⁹.

En el mismo 2003 se publicaron los resultados del WHI-MS (Women's Health Initiative-Mental Study), un estudio ancilar del WHI que tuvo como objetivo determinar los efectos de los estrógenos más progestinas en la incidencia de demencia y trastorno cognitivo leve y los resultados no fueron muy alentadores: incidencia de demencia, RR, 2.05 (IC, 1.21-3.48) (significante) y el efecto del tratamiento de TH en el trastorno cognitivo fue de RR, 1.07 (IC, 0.74-1.55), es decir, no tiene efecto. En conclusión, los estrógenos más progestinas aumentan el riesgo de probable demencia y no previenen el trastorno cognitivo.

Una rama del estudio anterior fue publicado acerca de la función cognitiva global en el mismo número de la revista de JAMA que concluye con los estrógenos progestinas disminución el resultado del Mini Mental State Examination y que en las posmenopáusicas de más de 65 años los estrógenos progestinas no mejoraban el estado cognitivo¹¹.

Ya había aparecido un estudio randomizado controlado de estrógenos en enfermedad de Alzheimer leve o moderada en el cual los estrógenos ni mejoraban ni empeoraban la enfermedad¹².

Por otra parte, la rama de estrógenos solos del WHI, que también fue suspendida prematuramente por aumento de la enfermedad cerebrovascular (RR, 1.39; IC, 95%; 1.10-1.77).

Por último, un estudio prospectivo de incidencia de demencia y TH en 1889 mujeres (también hubo hombres), el Cache County Study¹³, concluyó que las mujeres sufrían más de EA después de los 80 años que los hombres; que la mujeres usuarias de TH tenían un riesgo menor que las que no usuarias (RR, 0.59; IC, 0.36-0.96); que el riesgo variaba a favor a medida que aumentaba el uso de TH, y que después de los 10 años de uso el riesgo fue menor que en las no usuarias (RR, 0.41; IC, 0.17-0.87) y que en los hombres (RR, 0.77; IC, 0.31-1.67).

La razón de los resultados anteriores no está clara, pero lo que se sugiere, como en el caso de la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis, es que la acción benéfica de los estrógenos se consigue usándolos a dosis bajas en la mujer menopáusica joven, cuando no se han instaurado procesos que pueden ser irreversibles como son el daño endotelial, la inflamación crónica, el trastorno conductivo neuronal y la muerte celular.

3.3. Terapia hormonal, función cognitiva y demencia

- La menopausia natural tiene poco efecto sobre la función de la memoria o sobre otras áreas de la función cognitiva. Sin embargo, durante la transición menopáusica algunas mujeres experimentan problemas transitorios, aunque su magnitud generalmente es pequeña.

- La terapia hormonal aumenta el riesgo de demencia si se inicia en mujeres mayores de 65 años. **Recomendación B.**
- Después de la menopausia la terapia hormonal no tiene un efecto importante sobre la función cognitiva de la edad madura. **Recomendación B.**
- No se puede recomendar la terapia hormonal a ninguna edad, con el propósito de mejorar la función cognitiva o para prevenir la demencia. **Recomendación C.**

3.4. *Terapia hormonal e insomnio*

No existe evidencia de mejoría de trastornos del sueño con terapia hormonal. Sin embargo, entendido el insomnio como un síntoma asociado a los síntomas climatéricos, es decir, aquel insomnio producto del efecto dominó que generan los sofocos en horas de la noche y que le impiden a la mujer climática mantener un sueño continuo y reparador, sí mejora con TH. **Nivel de evidencia 1, recomendación B.**

3.5. *Terapia hormonal y depresión*

La prevalencia de síntomas depresivos es similar antes y después de la menopausia. Sin embargo, el trastorno depresivo mayor puede incrementarse durante la etapa de transición de la menopausia.

Es fundamental diferenciar entre la presencia de síntomas afectivos derivados del hipogonadismo en la menopausia y los síntomas presentes en el trastorno depresivo mayor.

La evidencia clínica no confirma la eficacia de la terapia hormonal como tratamiento del trastorno depresivo mayor durante la menopausia. **Nivel de evidencia 1, recomendación B.**

La terapia hormonal mejora los síntomas afectivos del síndrome climatérico. **Nivel de evidencia 1, recomendación A.**

Las pacientes con trastorno depresivo mayor y síntomas derivados del hipoestrogenismo responden mejor a la terapia con psicofármacos y terapia hormonal concomitante que aquellas que solo reciben psicofármacos. **Nivel de evidencia 2a, recomendación B.**

IV. Efectos en el nivel cardiovascular

4.1. *¿Qué hay más allá de los síntomas vasomotores y consecuencias cardiovasculares?*

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte entre las mujeres en los Estados Unidos, lo que representa aproximadamente el 40% de las muertes, en particular entre las mujeres posmenopáusicas¹. Ha habido interés en el uso en pronósticos de los bochornos moderados a severos en las mujeres posmenopáusicas. El interés se despertó después de un análisis de subgrupos de terapia hormonal de los ensayos del estudio Women's Health Initiative (WHI)². El estudio muestra un aumento del riesgo cardiovascular en mujeres menopáusicas con síntomas vasomotores más intensos. Debido a ello, estudios epidemiológicos han tratado de demostrar esta asociación pero los resultados han sido contradictorios³⁻⁵. Diversos estudios observacionales han demostrado efecto protector de la terapia de reemplazo hormonal (TH) contra la enfermedad cardiovascular.

Las mujeres con síntomas vasomotores parecen tener una concentración plasmática más baja de actividad antioxidante^{6,7}. Los síntomas vasomotores se correlacionan no solo con un mayor estrés oxidativo, sino también con un aumento en la reactividad cardiovascular a las situaciones estresantes^{6,7}. Las mujeres posmenopáusicas sintomáticas que tienen bochornos muestran un estado basal total antioxidante más bajo en plasma, menores concentraciones de grupos sulfidrilo y concentraciones más altas de lipoperóxidos que las mujeres sin sofocos⁷.

Los estudios EPOS y WHILA muestran que las mujeres con sudores nocturnos tienen un riesgo significativamente mayor de enfermedad coronaria moderada, que no puede explicarse totalmente por los niveles de factores de riesgo cardiovasculares tradicionales⁸.

En el estudio Swan Heart, se evidenció que las pacientes menopáusicas sintomáticas tenían cambios subclínicos de enfermedad cardiovascular representados en una alteración en la dilatación mediada por flujo así como calcificaciones aórticas, lo que representa un mayor compromiso endotelial y arterioesclerótico. En

este estudio también se evidencia un engrosamiento de la intima media de la carótida⁹.

También fueron demostrados cambios a nivel de acumulación de calcio en las arterias coronarias por el subestudio WHI-CASC, donde el brazo de solo estrógenos mostró una disminución de la concentración de calcio, comparando con el grupo control (placebo)¹⁰.

Además son bien conocidas, las asociaciones entre riesgo cardiovascular y perfil lipídico, incremento del IMC y de la acumulación de grasa abdominal, así como la relación entre incremento en las cifras tensionales, todo en asociación a la disminución de los estrógenos en esta época de la vida.

Todos los hallazgos disponibles indican que los bochornos pueden verse como un marcador para los cambios vasculares subyacentes en mujeres adultas y sanas, en la menopausia. De acuerdo con el perfil de riesgo individual, la intensidad de los síntomas de la menopausia y su efecto en la calidad de vida pueden verse como un marcador para el riesgo futuro de enfermedad cardiovascular y también deben incluirse en la ecuación del riesgo-beneficio en el escenario de una clínica de primer contacto. Las implicaciones para las mujeres en la perimenopausia comprenden la posibilidad de que las que padecen bochornos tendrán cambios vasculares adversos e indicadores subclínicos de enfermedad cardiovascular para un riesgo significativamente alto de eventos cardiovasculares a lo largo de la vida¹¹.

En la práctica clínica, necesitamos un algoritmo simple e integral para iniciar la TH en la menopausia temprana, que incluya síntomas vasomotores como un marcador de la susceptibilidad a la enfermedad cardiovascular.

4.2. Terapia hormonal y riesgo cardiovascular

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la primera causa de morbilidad y mortalidad en mujeres posmenopáusicas¹. Una de las preocupaciones médicas es la de asesorar las mujeres en su periodo de transición menopáusica mejorando su estilo de vida que incluye dieta balanceada, bajar de peso, ejercicio regular, dejar de fumar, disminuir la cifras tensionales, y control de la diabetes y los lípidos. **Recomendación B.**

Los estudios en biología molecular, en modelos experimentales, y los estudios observacionales apoyan la hipótesis de que la TH puede prevenir la arterioesclerosis y disminuye los eventos cardiovasculares. **Recomendación B.**

El estudio Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group², doble ciego, aleatorizado, de prevención de la arterioesclerosis con estrógenos, controlado con placebo, evidenció que los estrógenos tienen un efecto protector en el adelgazamiento de la intima media de la carótida y son útiles en la prevención primaria arterioesclerótica. **Nivel de evidencia 1.**

El Nurse's Health Study³ fue consistente en la reducción del riesgo de infarto no fatal y la mortalidad en usuarias y no usuarias de la TH. **Nivel de evidencia 2b.**

En el estudio HERS (Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study)⁴ de prevención secundaria, recomendación A, donde participaron 2.763 mujeres posmenopáusicas entre 55 y 80 años, el grupo tratado (EEC 0.625 mg + 2,5 de AMP), similar al WHI seguido a cuatro años, no tuvo efecto sobre infarto del miocardio o muerte por enfermedad cardíaca coronaria (ECC) (RR, 0,99; IC, 95%; 0.80-1.22) con aumento significativo de infarto al inicio del estudio, nivel de evidencia 1, similar al del WHI⁵. **Evidencia nivel 1.**

Recientemente el análisis de subgrupos del WHI⁶ demostró un riesgo no significativo de ECC con un RR 1,24 (IC 95%: 1,00-1,54) Grado A. El riesgo absoluto fue de siete eventos de ECC por cada 10.000 mujeres año en comparación con el grupo placebo. **Evidencia nivel 1.**

También se observó que los efectos negativos de la TH se presentaban en mujeres mayores de 60 años mientras que en mujeres con reciente pérdida de la función ovárica se beneficiaban de los eventos cardiovasculares. **Recomendación B.**

Conclusiones

1. Estudios epidemiológicos y observacionales sugieren que la TH con estrógenos solos (TE) ofrece cardioprotección cuando se prescribe al inicio de la transición menopáusica. **Nivel de evidencia 2b.**

2. El inicio de TH después de diez años de la menopausia se asocia a un riesgo mayor de eventos coronarios, especialmente en los dos primeros años. No se recomienda para prevención cardiovascular primaria ni secundaria. **Nivel de evidencia 1.**
3. No hay evidencia de un aumento de enfermedad cardiovascular en ensayos aleatorizados controlados cuando se inician en la transición menopáusica (ventana de la oportunidad). **Recomendación B.**
4. No se recomienda la TH en prevención secundaria. **Recomendación C.**
5. La TH mejora el perfil de riesgo cardiovascular mediante acciones a nivel vascular, niveles de colesterol, metabolismo de la glucosa, y la presión sanguínea. **Recomendación C.**
6. La TH disminuye el riesgo de diabetes por mejoría en la acción de la insulina en mujeres con resistencia a la insulina e indirectamente sobre el perfil lípido y el síndrome metabólico. **Recomendación C.**

4.3. *Terapia hormonal y riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC)*

Diferentes estudios observacionales en la década del ochenta mostraban una reducción del 35% de los eventos cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas que utilizaban la TH¹. Cuatro estudios de la época, de corte transver-

sal, utilizando la arteriografía coronaria para demostrar la extensión de la arterioesclerosis, mostraron que la TH reducía el riesgo de enfermedad coronaria en mujeres posmenopáusicas².

El WHI se diseñó para probar la hipótesis de que la TH reducía el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria (ECC). Un análisis reciente informó que en el grupo de mujeres estudiadas con promedio de edad de 63 años, la tasa de eventos coronarios no fue estadísticamente significativa entre quienes tomaron E+P (RR, 1.23, IC 95%, 0.99-1.53) y placebo (RR, 0.95, IC 95%, 0.78-1.16)³. **Nivel de evidencia 1.**

Estudios experimentales realizados por Clarkson⁴ han demostrado que la TH retrasa la progresión de la arteriosclerosis coronaria en monos con menopausia quirúrgica cuando se inicia temprano, después de la menopausia⁴, evento que se confirma en el WHI y es corroborado por el Nurses Health Study (NHS), donde las participantes fueron de 35 a 55 años y el 80% iniciaron el tratamiento dos a tres años después de la menopausia. **Nivel de evidencia 1.**

El estudio WISE (Women's Ischemia Syndrome)⁵, patrocinado por el Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre de California, EUA, reclutó mujeres menopáusicas con sospecha de isquemia desde 1998 hasta 2002, evaluando angiogramas coronarios. El 70% tenían una o varias coronarias con estenosis al inicio del estudio. La TH se asoció a una reducción de la ECV en las que iniciaron TH antes de los 55 años

Tabla 1. RR para ECV por edad y tiempo de menopausia

Edad	Estrógenos conjugados	EEC + AMP
50-59	0.63 (IC, 0.36-1.09)	1.29 (IC, 0.79-2.12)
60-69	0.94 (IC, 0.71-1.24)	1.03 (IC, 0.74-1.43)
70-79	1.13 (IC, 0.82-1.54)	1.48 (IC, 1.04-2.11)
Valor de p	0.12	0.70
Años de menopausia		
<10	0.48 (IC 0.20-1.17)	0.88 (IC 0.54-1.43)
10-19	0.96 (IC 0.64-1.44)	1.23 (IC 0.85-1.77)
>20	1.12 (IC 1.86-1.46)	1.66 (IC 1.14-2.41)
Valor de p	0.15	0.05

que tuvieron menor gravedad en comparación con las no usuarias. Datos similares se obtuvieron en el brazo de solo estrógenos del WHI (tabla 1)³. **Nivel de evidencia 1.**

V. Efectos en el nivel osteomuscular

5.1. Terapia hormonal y masa ósea

La terapia de reemplazo hormonal (TH) ha mostrado eficacia en aumentar la densidad mineral ósea (DMO) tanto en columna como en cadera y antebrazo en mujeres posmenopáusicas. **Recomendación A.**

La TH ha mostrado eficacia en reducir fracturas osteoporóticas tanto en cadera como en columna en pacientes que no están en riesgo de fractura. **Recomendación A.**

La TH puede considerarse medicamento de primera línea en mujeres posmenopáusicas en quienes se desee preservar la DMO y/o reducir el riesgo de fractura osteoporótica y concomitantemente presenten sintomatología vasomotora. **Recomendación A.**

La TH puede considerarse medicamento de elección en pacientes posmenopáusicas menores de 60 años en quienes se desee preservar la DMO y/o reducir el riesgo de fractura osteoporótica y no presenten sintomatología vasomotora, evaluando el riesgo/beneficio con otros medicamentos efectivos en dicha situación, v. g., bisfosfonatos, ranelato de estroncio y SERMs (raloxifeno y bazedoxifeno). **Recomendación A.**

La TH no es recomendable con el único propósito de aumentar la DMO y/o reducir el riesgo de fractura en mujeres mayores de 60 años.

Debe tenerse en cuenta que al suspender la TH, la pérdida de DMO es alta, acelerada y creciente; por tal razón, si se desea preservar la DMO después de suspender la TH, debe pensarse en medicamentos diferentes a la TH que cumplan esta función (**Recomendación B**) esta situación de pérdida acelerada de DMO al suspender la TH es común a los SERMs, el denosumab y el ranelato de estroncio, no así a los bisfosfonatos, los cuales, al ser suspendidos, continúan preservando la DMO por meses o años. **Recomendación A.**

Los efectos protectores de la TH sobre fracturas son evidentes en dosis estándar de estrógenos equinos conjugados (EEC) orales. Dosis menores de EEC o de 17 β estradiol orales o transdérmicos han mostrado evidencia en preservar la DMO. **Recomendación A.**

Siempre que se decida iniciar TH pensando en sus efectos protectores sobre hueso (como en cualquier otra situación), debe individualizarse cada caso y evaluar cuidadosamente la relación riesgo/beneficio tanto de la eventual TH como de las otras terapias eficaces en proteger hueso. **Recomendación A.**

Existe evidencia de que la tibolona y los SERMs (raloxifeno y bazedoxifeno) son eficaces en protección de fractura osteoporótica y en aumento de DMO aunque no en la misma dimensión que la TH; si se decide usar alguno, debe sopesarse el riesgo/beneficio, especialmente en cuanto a riesgo cardiovascular se refiere. Es importante anotar que los SERMs ejercen efecto protector sobre carcinoma mamario.

5.2. Dolor osteoarticular

Los estrógenos están relacionados con los cambios articulares y con los discos intervertebrales y, por ende, con el dolor.

De acuerdo con publicaciones actuales se puede decir que en el nivel de las articulaciones, el estrógeno ejerce un papel protector de las mismas contra la artrosis. **Nivel de evidencia B.**

De acuerdo con los resultados del WHI⁷, se concluye igualmente que los estrógenos reducen la tasa de artroplastias totales, si se tiene en cuenta el grupo de pacientes que recibían estrógenos solos y aquellas pacientes que no recibían estrógenos. Con aquellas pacientes que estaban recibiendo estrógenos y progestágenos, el efecto beneficioso de los estrógenos era contrarrestado por el progestágeno.

Se puede decir que el progestágeno ejerce un efecto contrario al estrógeno a nivel articular. **Nivel de evidencia B.**

Los receptores de estrógeno (RE) han sido identificados en los condrocitos articulares y se

observa que los estrógenos pueden ocasionar cambios genómicos y no genómicos sobre la regulación del metabolismo del cartílago^{1,2}. Igualmente se observa que en los primeros cinco años luego de la menopausia, se advierten unos cambios en los discos intervertebrales ocasionados por la deficiencia estrogénica y son el reflejo del marcador de la condición del cartílago articular³⁻⁶.

La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos se debe administrar en una forma temprana con el fin de lograr mantener una salud articular adecuada, ya que los cambios y la pérdida de cartílago son más marcados en los primeros años luego de la falla estrogénica.

Otro factor importante es la deficiencia de vitamina D, la cual está en relación con la presencia de dolores musculares y dolores articulares así como el aumento de las caídas. Se deberá iniciar vitamina D, igualmente en forma temprana, asociada a la terapia estrogénica, ya que hay evidencia de estudios nacionales⁸ según los cuales dos terceras partes de nuestra población tienen niveles inadecuados de vitamina D.

VI. Estilos de vida saludable

6.1. *Ejercicio, tabaquismo, nutrición y autocuidados*

Datos obtenidos de la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia del Instituto Colombiano de Bienestar Familiar (ICBF), en el 2005, revelan cifras alarmantes para la población mayor:

- Sedentarismo, 79.5%.
- Hipertensión arterial, 9.1%.
- Diabetes mellitus, 4.7%.
- Sobrepeso, 33%.
- Obesidad, 16%.

Toda mujer en riesgo debe ser controlada periódicamente y cerciorarse de que se mantenga dentro de las metas preestablecidas.

Es por ello necesario establecer estrategias en prevención primaria en salud que incluyan:

- Dejar el cigarrillo.
- Hacer ejercicio físico diariamente.
- Mejorar la dieta en contenido de fibra, verduras y frutas.
- Disminuir bebidas alcohólicas.

Aumento de la actividad física

Las guías actuales de actividad física recomiendan la práctica de regímenes regulares y moderados de ejercicios.

La recomendación estándar de ejercicio contempla un mínimo diario de 30 minutos por lo menos cinco días a la semana (150 minutos/semana).

El ejercicio debe ser placentero, divertido y no competitivo. Se estimulan actividades como: caminar en desplazamiento continuo durante 30 minutos como mínimo, evitando emplear un ritmo que desencadene disnea. Una buena medida es recomendar ejercicio hasta sentir calor a nivel de las mejillas.

También son recomendados bailar, labores domésticas, subir y bajar escaleras y ejercicio aeróbico (natación y ciclismo). **Nivel de evidencia C.**

Alcohol y tabaquismo

Debe evitarse el consumo habitual de alcohol no solo por su alto contenido calórico, sino por sus efectos tóxicos. **Nivel de evidencia C.**

Se recomienda la suspensión del tabaquismo, **Nivel de evidencia C.**

Recomendaciones nutricionales

La población colombiana presenta un patrón dietético de pobre consumo de frutas, verduras, leguminosas, cereales integrales, pescados, lácteos y sus derivados.

El sobrepeso y la obesidad afecta con mayor prevalencia a la mujer

El problema se incrementa con la edad y se presenta en todos los estratos socioeconómicos, pero es mayor en los estratos altos y en el área urbana. Con relación a la obesidad abdominal, la cual es un factor de riesgo para desarrollo

de enfermedad cardiovascular y metabólica, se encuentra presente en el 50% de la población femenina.

¿Cuáles serían las recomendaciones calóricas totales? El cálculo del requerimiento calórico diario debe considerar el diagnóstico nutricional, con la meta de lograr mantener un peso saludable. En pacientes con sobrepeso se debe realizar restricción calórica individualizada, adecuando la distribución de nutrientes de acuerdo con los factores de riesgo presentes.

Se recomienda evitar el consumo de ácidos grasos procedentes especialmente de alimentos procesados como margarina y de grasas comerciales para freír y de reutilización.

Se recomienda entre 20 y 30 g/día de fibra soluble (leguminosas, algunas frutas y verduras), lo cual tiene efectos importantes en la regulación de las cifras de glucemia y de los lípidos sanguíneos. La recomendación práctica es incluir de cuatro a seis porciones de frutas al día y mínimo dos porciones de verduras al día, además preferir los cereales integrales más que los refinados.

El consumo de sal debe ser limitado. En hipertensos, se recomienda una ingesta en el rango de 1.5 a 2.5 g de sodio o 4 a 6 g de sal/día. El grado de restricción a la ingesta debe estar acorde con las cifras tensionales. Una recomendación práctica es utilizar muy poca sal en la preparación de los alimentos y evitar el uso de salero en la mesa.

La pérdida de peso de solo 5% a 10% es suficiente para mejorar muchas de las anomalías asociadas con el síndrome de resistencia a la insulina.

Autocuidado

El autocuidado involucra directamente la práctica de actividades que se realizan en beneficio personal, con el fin de mantener o mejorar la salud y el bienestar.

Un aspecto importante a valorar es la salud mental, por lo que se recomienda hacer valer su derecho a tener un espacio propio y generar un equilibrio entre las actividades que realiza en el hogar, en el trabajo y en su tiempo libre,

aprendiendo a delegar tareas y disfrutando de sus horas de descanso para ser utilizadas en beneficio propio y estimular tiempo para actividades lúdicas como el yoga, ejercicios al aire libre, o actividades que enriquezcan su espíritu y mantengan el equilibrio entre mente y cuerpo.

Mantener una buena comunicación con las personas y aprender a manejar los conflictos, lo que ayudará a disminuir el nivel de estrés de la vida cotidiana.

Ampliar su círculo social, por ejemplo incorporándose a grupos de la comunidad para realizar actividades que le agradan.

Debe aprender a quererse y valorarse, dado que una buena autoestima le permite expresar sus sentimientos, decir lo que piensa y siente sin tener que herir a los otros, evitando con ello riesgos para su salud. Por eso debe cuidar su apariencia personal y, algo muy importante, mantener siempre una actitud positiva.

Mantener un cuerpo saludable: alimentación balanceada, ejercicio físico, hidratación adecuada. Y recuerde: es muy importante que duerma entre siete y ocho horas diariamente.

Para prevenir enfermedades o detectarlas a tiempo:

- Examine sus mamas una vez al mes después de su período menstrual. Si encuentra algo anormal, consulte de inmediato a su médico.
- Hágase una vez al año la citología vaginal y una mamografía a partir de los 40 años.

Para las mujeres es de suma importancia reconocerse, valorarse y darse tiempo y espacio para cuidarse a sí mismas. Esto facilitará la expresión de sus necesidades, su desarrollo integral y el fortalecimiento de su autoestima.

Para modificar las conductas de riesgo, no basta que la mujer sepa qué cosas tiene que hacer. Lo importante es que esté convencida de que es capaz de hacer cambios significativos y mantenerlos en el tiempo en beneficio de su salud.

6.2. Medición de la calidad de vida

La atención en salud de las mujeres en etapa de climaterio debe incluir la valoración de la calidad de vida. Dicha valoración debe ir mucho más allá de las enfermedades y los aspectos biológicos. Deben valorarse desde el punto de vista de la percepción de la mujer, aspectos sexuales, psicológicos y sociales. Es importante acercarse al desenvolvimiento de ellas en la sociedad. Hoy día se cuenta con importantes herramientas para valorar calidad de vida, algunas genéricas para aspectos de salud y otras específicas para las mujeres en etapa de climaterio, que exploran las manifestaciones o síntomas asociados a la menopausia y por ende a la deprivación estrogénica. Con la “Menopause Rating Scale” se ha podido señalar que las mujeres colombianas empeoran en su calidad de vida con el paso a través de la pre, peri y posmenopausia. Es una escala sencilla de once preguntas con cuatro opciones de respuesta que permite valorar dimensiones somáticas, psicológicas y urogenitales.

La Escala Cervantes también es de utilidad, explora además la relación de pareja y la sexualidad aunque es más compleja.

Con escalas como la de Atenas se pueden diagnosticar trastornos del sueño e insomnio, que tienen prevalencia del 39% en mujeres climatéricas colombianas, y que se incrementan con los cambios del estado menopáusico. La escala de Pittsburg permite medir la calidad al dormir.

El Índice de Función Sexual Femenino permite, por medio de 19 preguntas, realizar diagnóstico de disfunción sexual. Recientemente se ha propuesto una escala abreviada de seis preguntas que permite establecer calidad sexual.

Identificar y tratar manifestaciones, por ejemplo oleadas de calor, diagnosticar y tratar el deterioro de los órganos y sistemas, por ejemplo urogenital, mejora el bienestar de las mujeres y facilita su permanencia y productividad en el ámbito familiar y social. Los datos del WHI evaluando la calidad de vida con la TH categorizaban un nivel de evidencia B.

VII. Efectos de la TH en situaciones especiales

7.1. Hipertensión

La hipertensión arterial controlada médicamente no contraindica el uso de terapia hormonal en la menopausia. El hipoestrogenismo es un factor asociado al incremento de la presión arterial. Por cada 2 mm Hg de reducción en la presión arterial sistólica hay un descenso en la mortalidad por hemorragia cerebral del 10% y del 7% de mortalidad por accidente vascular isquémico. **Nivel de evidencia B.**

Se han investigado algunas acciones de la terapia hormonal sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona y estudios observacionales muestran diferencias en este aspecto con diferentes estrógenos y progestágenos.

En mujeres tanto hipertensas como normotensas los estrógenos por vía transdérmica y percutánea han demostrado disminuir tanto la presión arterial sistólica como diastólica, pero es más pronunciado su efecto sobre la presión sistólica. **Nivel de evidencia C.**

Dentro de los progestágenos, la drospirenona ha demostrado acciones directas sobre el eje renina-aldosterona y, por lo mismo, facultades en disminuir las cifras de presión arterial en mujeres hipertensas con y sin tratamiento médico antihipertensivo concomitante. **Nivel de evidencia B.**

7.2. Síndrome metabólico

El síndrome metabólico (SM) es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes en menopausia, su elevado factor de riesgo cardiovascular y de mortalidad hacen necesario que el médico haga una evaluación cuidadosa y exhaustiva de las pacientes antes de decidir la indicación de la TH, dosis y vía de administración.

En el estudio NHANES III, en 3423 adultos entre 20 y 79 años, la prevalencia de SM fue de 34%. En mujeres de 40 a 59 años de edad es casi tres veces más: RR. 3.20 (IC 95%: 2.32-4.43). En mayores de 60 años fue seis veces más probable: RR. 6.44 (IC 95%: 4.75 a 8.72). Las mujeres obesas tuvieron 17 veces más riesgo de SM que las mujeres de peso normal: RR. 17.14 (IC 95%: 12.54-23.44)¹. **Nivel de evidencia II b.**

La prevalencia según el Framingham Offspring Study en 3224 personas es de 26.7%; en la población total según el ATP III, entre los 40 y 49 años es 37.0 ± 3.4 y entre 50 y 59 años de 47.4 ± 3.6 , porcentaje que se incrementa en un 8% cuando se clasifica según IDF². **Nivel de evidencia II b.**

En Latinoamérica, según el estudio CARMELA en 11.502 participantes, la prevalencia en mujeres es 22% y en mujeres mayores osciló en entre 25% y 49%³. **Nivel de evidencia II b.**

En el estudio latinoamericano de REDLINC en 3965 mujeres en menopausia entre 40 y 44 años la prevalencia del SM es del 28,1% y entre los 45 y 64 años del 42.9%⁴. **Nivel de evidencia II b.**

En Colombia, Gómez G. en 2005 informa un 31% en 300 mujeres en menopausia⁵, **nivel de evidencia II b**, y Sánchez F. un 20.8% en mujeres entre 40 y 64 años, porcentaje que se incrementó al 26.1% en mayores de 65 años⁶. **Nivel de evidencia II b.**

Estos estudios de prevalencia confirman incremento del síndrome metabólico con la edad y la obesidad. El 46.5% de las mujeres obesas y con sobrepeso tienen síndrome metabólico⁷. **Nivel de evidencia I.**

En el estudio del NHANES 2003-2004, el 38.5% de las pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico tenían un riesgo global de enfermedad coronaria, moderadamente alto del 15.8% y riesgo alto del 3.5% a 10 años⁸.

El SM en mujeres representa un riesgo de morbilidad cardiovascular que se incrementa en pacientes con SM y diabetes tipo II. Dekker J. describe un riesgo de morbilidad cardiovascular en mujeres europeas con diabetes tipo II no fatal de dos veces RR, 2.05 (IC 95%: 1.29-3.26)⁹. **Nivel de evidencia Ia.**

El RR de ECV en pacientes con SM es de 2.35 (IC, 95%: 2.02-2.73), mucho menor que la suma de los demás componentes. La hipertensión y los niveles bajos de HDL sumados son más fuertes predictores individualmente de ECV que el SM, lo que confirma que el SM no es más que un grupo de factores de riesgo¹⁰. **Nivel de evidencia Ia.**

Evento	Riesgo CV	IC 95%
Hipertensión	2.89	2.18 - 3.80
HDL bajo	1.70	1.30 - 2.22
Triglicéridos elevados	1.22	0.84 - 1.50
Perímetro abdominal	1.05	0.79 - 1.39
Hiperglicemia	0.99	0.69 - 1.42

La mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con SM es el doble con respecto a la población general: RR, 2.4 (IC, 95%: 1.87-3.08). La mortalidad es mayor en mujeres que en hombres, el RR de mortalidad es de 2.55 en mujeres frente a 1.94 en hombres¹¹. **Nivel de evidencia Ia.**

El SM en mujeres representa un riesgo de mortalidad muy alto para enfermedad cardio y cerebrovascular: por todas las causas, RR, 1.27 (IC, 95%: 0.90 a 1.78); por enfermedad coronaria, RR, 1.82 (IC, 95%: 1.38-2.38) según ATP III. Este riesgo es más grave si se clasifica por los parámetros de la OMS en donde la mortalidad por todas causas es de 1.37 (IC, 95%: 1.09-1.74) y la mortalidad por enfermedad coronaria es de 2.60 (IC, 95%: 1.55-4.38)¹². **Nivel de evidencia Ia.**

En un estudio de cohorte de 2.815 pacientes, el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular con síndrome metabólico según NCEP es de RR, 2.53 (IC, 95%: 1.74-3.67), en tanto el riesgo es mayor asociado al SM e hiperglicemia en ayunas RR, 2.87 (IC, 95%: 1.96-4.20), y a hipertensión arterial sistémica RR, 1.71 (IC, 95%: 1.15-2.54)¹¹. **Nivel de evidencia Ia.**

El estudio del corazón de San Antonio demostró en pacientes con SM que el riesgo de mortalidad por enfermedad cardiovascular es mayor en mujeres 4.65 (IC, 95%: 2.35-9.21) que en hombres 1.82 (IC, del 95%: 1.14-2.91). Según los parámetros de la OMS el RR fue bajo, 2.83 (IC, 95%: 1.55- 5.17) en las mujeres y 1.15 (IC, 95%: 0.72-1.86) en hombres. En conclusión, la morbilidad y la mortalidad son más altas en mujeres en menopausia con SM que en las que no lo presentan¹³. **Nivel de evidencia Ia.**

Un meta-análisis y RCT en 87 estudios describen los riesgos de mortalidad, con relación al género, en pacientes con SM y muestran que son mayores en las mujeres¹¹.

SM	ECV	Mortalidad CV	Mortalidad por todas las causas	IM	ACV
Total	2.35 (2.02-2.73)	2.40 (1.87-3.08)	1.58 (1.39-1.78)	1.99 (1.61-2.46)	2.27 (1.80-2.85)
Hombres	2.14 (1.62-2.83)	1.94 (1.20-3.14)	1.42 (1.16-1.74)	2.01 (1.52-2.67)	2.00 (1.38-2.88)
Mujeres	2.87 (2.40-3.43)	2.55 (1.41-4.60)	1.86 (1.37-2.52)	2.57 (0.87-7.57)	2.59 (1.94-3.46)
Sin diab	—————	1.75 (1.19-2.58)	1.32 (0.65-2.67)	1.62 (1.31-2.01)	1.86 (1.10-3.17)

Los mecanismos que explican el mayor riesgo cardiovascular en el síndrome metabólico en mujeres con respecto a los hombres no son claros; sin embargo varias teorías han sido postuladas por expertos:

1. La obesidad central suele ser mayor en mujeres posmenopáusicas que en hombres de su edad.
2. El perfil de colesterol es diferente. En la posmenopausia el HDL-colesterol disminuye y el LDL-colesterol se aumenta en partículas pequeñas y densas, por lo tanto más aterogénicas.
3. Hay evidencias de que los triglicéridos elevados en mujeres están más asociados a ECV que en el hombre. En un meta-análisis se mostró que el aumento de 18 mg/dL de triglicéridos en las mujeres se asocia a aumento del 76% de riesgo cardiovascular, en comparación con un 32% de riesgo en hombres.
4. Hay factores únicos de riesgo para las mujeres como son el síndrome de ovario androgénico, el uso de anticonceptivos orales, la diabetes gestacional, la preeclampsia, además de la menopausia, que pueden ser responsables de una asociación más fuerte entre el síndrome metabólico y el riesgo cardiovascular¹¹.

Nivel de evidencia III.

Terapia hormonal

En el estudio multicéntrico ESTHER, en mujeres posmenopáusicas de 45 a 70 años de

edad, y con historia de un primer episodio de tromboembolismo venoso (TEV) idiopático, se apreció mayor riesgo de tromboembolismo: RR, 4.2 (IC, 95%: 1.5-11.6) para estradiol oral, frente a RR, 0.9 (IC, 95%: 0.4-2.1) en usuarias de transdérmicos (estradiol 50 g/d). El uso de progesterona micronizada el RR, 0.7 (IC, 95%, 0.3-1.9) y para los derivados didrogesterona, medrogestona, acetato clormadinona, acetato ciproterona o acetato de medroxiprogesterona el RR, 0.9 (IC, 95%: 0.4-2.3) en tanto para los nor-pregnanos se incrementa el riesgo más de tres veces, el RR fue de 3.9 (IC, 95%: 1.5-10.0).

En conclusión: los estrógenos orales y los nor-pregnanos se asocian a mayor riesgo de TEV. En tanto la terapia transdérmica ha demostrado en numerosos estudios menos riesgos¹⁴. **Nivel de evidencia IIb.**

Terapia hormonal en pacientes con síndrome metabólico

En estudio prospectivo randomizado a corto plazo sugiere que el E2 por vía oral en pacientes con SM puede empeorar los parámetros de resistencia a la insulina y riesgo cardiovascular en tanto el E2 transdérmico tuvo mínimos efectos¹⁵. **Nivel de evidencia Ib.**

Los dos estudios del WHI en 1176 mujeres, compararon las pacientes con y sin SM y evaluaron el riesgo de la TH: se aprecia mayor riesgo de ECV en las 172 pacientes con diagnóstico de SM y TH de 1.72 (IC, 1.20-1.47), en tanto en 243 pacientes sin síndrome metabólico y terapia hormonal el RR de 0.98 (IC, 0.66-1.48) fue no significativo.

Concluye que la TH incrementa el riesgo de enfermedad coronaria en mujeres que tienen SM y que los resultados de los ensayos clínicos no se pueden generalizar a todas las poblaciones y que es necesario hacer estudios selectivos de la población estudiada¹⁶. **Nivel de evidencia Ia.**

Basados en estos hallazgos se propuso, en la reunión 21 de NAMS, que la terapia ideal eran dosis bajas de estrógenos con progestágenos, tal como la terapia transdérmica para los síntomas menopáusicos y la disminución del riesgo cardiovascular¹⁷. **Nivel de evidencia 4.**

Se carece de estudios RCT o meta-análisis y sus efectos relacionados de tibolona y microdosis de estrógenos conjugados con el síndrome metabólico.

Conclusión

Es necesario evaluar el riesgo global de cardiopatía coronaria que tiene cada paciente, efectuar un tratamiento adecuado de su patología cardiovascular antes de prescribirle terapia hormonal y solo se pudieran considerar la TH al momento de estar controlados todos sus factores de riesgo o cuando la paciente esté gravemente incapacitada por su sintomatología menopáusica⁸.

De acuerdo con esta posición, se propone el tratamiento para el SM basado en las conclusiones de Mottillo sobre los riesgos de cada uno de sus elementos¹¹. **Nivel de evidencia IV.**

Evento	Riesgo CV	IC 95%	Se aconseja terapia
Hipertensión	2.89	2.18-3.80	Transdérmica
HDL bajo	1.70	1.30-2.22	Terapia oral
Triglicéridos elevados	1.22	0.84-1.50	Transdérmica
Perímetro abdominal	1.05	0.79-1.39	Terapia oral
Hiperglicemia	0.99	0.69-1.42	Terapia oral

7.3. Diabetes

El envejecimiento se asocia a mayor riesgo de diabetes mellitus tipo II o del adulto (DM2). Se incrementa en mujeres en edad media de la vida^{1,2}. **Nivel de evidencia 3.**

Factores de riesgo

Edad avanzada, disminución en la actividad física, aumento de la adiposidad total y central, y disminución de los niveles de hormonas ováricas.

Hay posiciones contradictorias con respecto a la TH y las hormonas ováricas. Estas últimas pueden jugar un papel al aumentar la resistencia a la insulina^{1,2}. **Nivel de evidencia 3.**

Efecto benéfico de la TH en la diabetes mellitus

1. La TH disminuye el riesgo de diabetes por acción directa sobre el páncreas o a nivel del músculo esquelético o indirecta por reducción de la acumulación de grasa total o visceral, por mejoría en la acción de la insulina en mujeres con resistencia a la insulina, puede ejercer acciones opuestas en varios tejidos.
2. Las discrepancias entre los estudios pueden ser debido a diferencias específicas de la población estudiada, específicas de los estudios, o a estudios indirectos del riesgo de diabetes.
3. Los estudios hasta la fecha no han sido diseñados específicamente para evaluar el papel de TH en prevención de la diabetes, por lo que los datos existentes no son óptimos.
4. Los efectos de TH pueden diferir del efecto de las hormonas ováricas endógenas^{1,2}.

Indicaciones de su uso

Actualmente ningún medicamento de TH en la menopausia tiene aprobación por la FDA para prevenir la aparición de DM2.

El mecanismo protector de la TEP no es únicamente por disminución de la resistencia a la insulina, puede ser a través de otros mecanismos como la disminución del peso o el perímetro abdominal³. **Nivel de evidencia 1.**

En el WHI, el efecto protector de la TH sobre el riesgo de diabetes es menos evidente en mujeres con perímetro abdominal bajo, sugiriendo que son las mujeres obesas las que se benefician de la TH, que modifican su estado metabólico, independiente de la ligera reducción en el IMC o del perímetro abdominal⁴. **Nivel de evidencia I.**

En el WHI, la utilización de EEC más AMP en mujeres en menopausia obtuvo reducción estadísticamente significativa de DM en el 21% (RR, 0.79; IC, 95%: 0.67-0.93). **Nivel de evidencia I.** En el estudio HERS del 35% (RR, 0.65; IC, 95%: 0.48-0.89)⁶. **Nivel de evidencia I.**

En el WHI con reducción de TE del 12% (RR, 0.88; IC, 95%: 0.77-1.01) no es estadísticamente significativa⁷. **Nivel de evidencia I.**

En el Nurse's Health Study (NSH) la reducción con TEP fue de 0.80 (IC, 95%: 0.67-0.96)⁸. **Nivel de evidencia II.**

Dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, indican que los EEC más AMP tuvieron efectos adversos sobre la sensibilidad a la insulina en mujeres posmenopáusicas con peso normal⁹. **Nivel de evidencia I.**

Estudios seccionados transversales sugieren que en mujeres con adiposidad visceral baja pueden tener efectos adversos sobre la sensibilidad a la insulina y la TH¹⁰. **Nivel de evidencia II-2.**

En estudio seccionado transversal en mujeres menopáusicas se observa como los estrógenos endógenos se asocian a mayor riesgo de resistencia a la insulina en contraste con la TH, efecto que puede ser debido a la asociación inversa entre la sensibilidad de la insulina endógena y estrógenos¹¹. **Nivel de evidencia II-2.**

Un meta-análisis en 107 estudios mostró en mujeres sin diabetes que la TH reduce la grasa abdominal en -6.8% (IC, -11.8 a -1.9%), el HOMA-IR en -12.9% (IC, -17.1 a -8.6%) y la aparición de diabetes, riesgo relativo 0.7 (IC, 0.6-0.9). En las mujeres con diabetes, la TH reduce la glucosa en ayunas -11.5% (IC, -18.0 a -5.1%) y HOMA-IR -35.8% (IC, -51.7 a -19.8%)¹². **Nivel de evidencia I.**

Un meta-análisis en mujeres menopáusicas mayores sin enfermedad cardiovascular y con

TH presenta mejoría en la resistencia a la insulina y reducción en la incidencia en la aparición de diabetes tipo 2 en un 17%, en tanto en mujeres con ECV la reducción es del 35%^{4,6}.

Nivel de evidencia I.

El objetivo primordial con la TH es el control óptimo de la glucosa en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2. Por lo que no hay evidencia suficiente para recomendar TH como indicación única o primaria en la prevención de la DM en mujeres peri o posmenopáusicas. **Nivel de evidencia III.**

Hay evidencia sobre el uso de dosis más bajas de medicamentos para el control de la glicemia en mujeres posmenopáusicas con DM2 y TE oral.

Con la terapia transdérmica no se incrementan los niveles séricos de triglicéridos y factores trombóticos que a menudo son mayores en pacientes con DM, a diferencia de la vía oral.

Los resultados obtenidos en los estudios RCT no pueden ser generalizados a otros medicamentos de TH. **Nivel de evidencia III.**

El Preventive Services Task Force (USPSTF) concluye que los efectos nocivos de la combinación de estrógeno y progestina son superiores a los beneficios para la prevención de enfermedades crónicas en la mayoría de las mujeres, por lo cual no deben recibir TH las mujeres posmenopáusicas para prevención de enfermedades crónicas¹³. **Grado de recomendación D.**

7.4. Endometriosis y TH

La endometriosis es una enfermedad frecuente en la vida reproductiva de la mujer, especialmente en aquellas que consultan por infertilidad. Usualmente los síntomas desaparecen después de la menopausia natural o quirúrgica. La TH se recomienda en los casos de falla ovárica prematura, en los casos de ooforectomía en mujeres jóvenes y en pacientes con severos síntomas del síndrome climatérico. En pacientes con antecedentes de endometriosis que presentan de nuevo dolor pélvico con TH después de la menopausia se debe sospechar una recurrencia de la enfermedad o una transformación maligna de endometriosis residual¹. Algunos autores contraindican la TH². **Nivel de evidencia 2c.**

En una revisión de la literatura de Chocrane 2009 sobre el tema³ existen dos estudios aleatorizados controlados por Fedele 1999⁴, que comparó la aplicación de β estradiol transdérmico 0.05 mg/día combinado con AMP 10 mg por 12 días, o tibolona 2.5 mg/día (pacientes con útero) durante un año, y Matorras 2002 aplicando la vía transdérmica más 200 mg de progesterona micronizada por 14 días por 45 meses⁵. En estos estudios Fedele reportó aumento del dolor y dispareunia 4/10 con E+P y 1/11 en el brazo con tibolona. No hubo diferencias en los dos grupos (RR, 6.67; IC, 95%: 0.60-74.51). Para Matorras la recurrencia del dolor fue 4/115 con E2 o E+P comparado 0/57 en las que no recibieron tratamiento. Feldene no reportó exacerbación de la endometriosis confirmado histológicamente y Matorras 2/115. En resumen, podemos afirmar que las pacientes con antecedentes de endometriosis o menopausia quirúrgica a quienes se les administra TH pueden presentar exacerbación del dolor y recurrencia de la enfermedad. **Recomendación B.**

7.5. Colecistitis, colelitiasis y TH

La colecistitis es una enfermedad que es más frecuente en mujeres en edad media de la vida que en hombres. La TH incrementa el riesgo de colecistitis y colecistectomía, es por ello que a la paciente a quien se le va a prescribir TH se le debe hacer una evaluación adecuada de su estado de salud, interrogarla sobre los factores de riesgo y complementar con estudio de ultrasonido si se sospecha enfermedad vesicular, con el fin de evitar complicaciones posteriores y principalmente en aquellas pacientes que tienen situaciones especiales de salud.

Prevalencia

La prevalencia de la enfermedad vesicular viene en aumento posiblemente por el incremento en la expectativa de vida, cambios en el estilo de vida, incluyendo factores nutricionales, sedentarismo y obesidad. En la literatura hay prevalencias que oscilan entre 10% y 20% en estudios americanos y europeos. En la población de NHANES III el 11% de la población encuestada tiene historia de enfermedad clínica de vías biliares o colecistectomía previa y en la población del HERS asciende al 38%. En el

Reino Unido se estima que el 1.1% de mujeres de mediana edad y que nunca han usado la TH ingresan al hospital para colecistectomía.

Factores de riesgo:

- Mujeres blancas³
- Edad avanzada^{3-4,6}
- Obesidad^{2-4,6}
- Síndrome metabólico³
- Aumento del perímetro abdominal^{2,6}
- Aumento de la relación cintura/cadera^{2,6}
- Descenso rápido de peso en pacientes obesas^{1,3}
- Embarazo
- Multíparas
- Posmenopausia
- Cambios en el estilo de vida
- Tabaquismo
- Hiperinsulinemia en ayunas^{2,6}
- HOMA elevado⁶
- Colesterol HDL bajo²⁻⁶
- Triglicéridos elevados²
- Diuréticos²
- Uso de derivados del ácido fíbrico (fibratos)¹
- Terapia de reemplazo hormonal²
- Factores de protección
- Actividad física³
- HDL colesterol elevado^{1,4}
- Ingesta de alcohol^{1,4}
- Uso de estatinas (45%)¹
- Proteínas vegetales³
- Fibra³
- Café³
- Alcohol³

Fisiopatología

El hígado tiene receptores de estrógenos que permiten que los estrógenos provoquen saturación de colesterol en la bilis, inhibición de secreción del ácido quenodeoxicólico y aumento de ácido cólico.

La formación de cálculos de colesterol es el resultado de varios procesos fisiológicos:

1. Sobresaturación de colesterol y lecitina en la bilis, alterando su composición, hipersecreción hepática y precipitación de las sales de colesterol⁷. **Nivel de evidencia I.**

2. Disminución del flujo, estasis biliar y formación de cristales de colesterol debido a la disminución de la nucleación del colesterol en la bilis⁷. **Nivel de evidencia I.**
3. Crecimiento de microcristales individuales y cálculos biliares macroscópicos.
4. Hipomotilidad vesicular.
5. Parece que intervienen otros factores que aumentan las glicoproteínas, como el incremento del ácido araquidónico y PGE₂.

Las progestinas inhiben la contracción de la vesícula, incrementan la estasis biliar y disminuyen la respuesta de cálculos a la acción de la colecistokinina⁸. **Nivel de evidencia 3.**

Estudios prospectivos de cohortes como el Nurse's Health Study (NHS) indican incremento del riesgo de la enfermedad biliar de 2,5 veces más que el grupo control con la TH, pero no todos los estudios observacionales informan incremento del riesgo de enfermedad biliar². **Nivel de evidencia II-1.**

El estudio Nurse's Health Study (NHS) encontró mayor riesgo de colecistectomía en usuarias de estrógenos de más de 10 años RR, 2.6 (IC, 95%: 2.2-3.1). En pacientes que utilizan dosis mayores de estrógenos (1.25 mg de EEC) no se incrementó la colecistectomía (RR, 2.4 [IC, 95%: 2.0-2.9] en relación con los controles. El riesgo disminuyó considerablemente en mujeres luego de haber suspendido la terapia por 1 a 2.9 años (RR, 1.6; IC, 95%: 1.2-2.0), aunque persistió un pequeño riesgo⁹. **Nivel de evidencia II-2.**

El estudio RCT del WHI en mujeres sanas sugiere incremento en el riesgo de colecistitis en mujeres posmenopáusicas de edad promedio de 63 años y con terapia de estrógenos, con relación al placebo. EEC: (RR, 1.80; IC, 95%: 1.42-2.28) y E + P (RR, 1.54; IC, 95%: 1.22-1.94)¹⁰. **Nivel de evidencia I.**

El riesgo de colecistitis se incrementa con el uso de la TH y con el mayor tiempo de ingesta en comparación con mujeres quienes nunca han utilizado la TH: RR, 1.94 (IC, 95%: 1.17-3.22) comparado con utilización de menos de 1 año, RR, 2.04 (IC, 95%: 0.79-5.30) y más de 1 año: RR, 4.05; (IC, 95%: 1.12-14.76)¹¹. **Nivel de evidencia I.**

Los estrógenos solos y los estrógenos progestágenos en pacientes en menopausia aumentan el riesgo de colecistitis^{1,10,12,13}. **Nivel de evidencia I.**

Estudios RCT como el WHI sugieren incremento en el riesgo de colecistectomía tanto en mujeres posmenopáusicas de edad promedio de 63 años y con terapia de EEC: RR, 1.93; (IC, 95%: 1.52-2.44) y E + P: RR, 1.67; (IC, 95%: 1.32-2.11) y el HERS en pacientes menopáusicas con enfermedad cardiovascular demostró mayor riesgo de colecistectomía en el primer año, luego del ajuste del uso de estatinas: RR, 2.12 (IC, 95%: 1.04-4.32). El estudio del millón de mujeres informó un RR, 1.64 (IC, 95%: 1.58-1.69). En resumen, el tratamiento con TEP oral aumenta el riesgo de colecistectomía^{1,10,12}. **Nivel de evidencia I.**

El RR para colecistitis no se modificó con la paridad, el uso de anticonceptivos orales, el ejercicio, el cigarrillo, el alcohol, la HTA, la histerectomía, o el HSDL elevado¹². WHI **Nivel de evidencia I.**

Las mujeres que usan estrógenos equinos conjugados tienen un riesgo significativamente mayor de colecistitis que las que usan estradiol: RR, 1.79 (IC, 95%: 1.72-1.87) frente a 1.62 (IC, 95%: 1.54-1.70)¹². **Nivel de evidencia I.**

El riesgo de colecistitis se incrementa significativamente más en las usuarias actuales (RR, 1.64, (IC, 95%: 1.58-1.69) que en las usuarias en el pasado; sin embargo, el riesgo persiste 1.27 (IC, 95%: 1.22-1.32); hasta los 10 años con relación al grupo control¹². **Nivel de evidencia I.**

El riesgo relativo de colecistectomía en usuarias actuales fue de 1.69 (IC, 95%, 1.63-1.75) y disminuyó en las usuarias en el pasado, RR, 1.29 (IC, 95%: 1.23-1.34), prevalencia que es mayor que el grupo control¹². **Nivel de evidencia I.**

El uso de estrógenos equinos conjugados se asoció a un RR ligeramente mayor de colecistitis que el estradiol: RR, 1.79 (IC, 95%: 1.72-1.87) frente a RR, 1.62 (IC, 95% 1.54-1.70)¹². **Nivel de evidencia I.**

La utilización de EEC y estradiol en dosis altas se asocia a mayor riesgo de colecistitis que con dosis bajas: con EEC, el RR fue 1.76 (IC, 95%:

1.68-1.84) para 0.625 mg y 1.91 (IC, 95%: 1.78-2.04) para más de 0.625 mg; con estradiol es de 1.44 (IC, 95%: 1.31-1.59) para 1 mg y 1.68 (IC, 95%: 1.59-1.77) para más de 1 mg. En conclusión, la TH se debe utilizar en la menor dosis y durante el menor tiempo posible¹². **Nivel de evidencia I.**

Los estrógenos transdérmicos, como los estrógenos equinos conjugados administrados por vía oral, favorecen la formación de cálculos biliares al alterar significativamente los lípidos biliares incrementando el índice de saturación y reduciendo el tiempo de nucleación del colesterol^{7,13}. **Nivel de evidencia I.**

El tratamiento transdérmico confiere un riesgo sustancialmente menor de colecistitis que la terapia oral RR, 1.17 (IC, 95%: 1.10-1.24) frente a 1.74 (IC, 95%: 1.68-1.80)^{7,12}. **Nivel de evidencia I.**

Los estrógenos transdérmicos tienen un menor RR de colecistitis que los orales 1.17 (IC, 95%: 1.10-1.24 frente a 1.74 (IC, 95%: 1.68-1.80)¹². **Nivel de evidencia I.**

La terapia transdérmica confiere un riesgo menor de colecistectomía que la terapia oral: RR 1.18 (IC, 95%: 1.10-1.27) frente a 1,80 (IC, 95%: 1.74-1.87), respectivamente¹². **Nivel de evidencia I.**

La adición de progestágenos a la terapia estrogénica no tiene un efecto importante sobre el RR de la colecistitis¹². **Nivel de evidencia I.**

La tibolona tiene un RR elevado de colecistitis con relación a los estrógenos transdérmicos 1.84 (IC, 95%: 1.69-2.00) frente a 1.17 (IC, 95%: 1.10-1.24)¹². **Nivel de evidencia I.**

Con el aumento en el tiempo de ingesta de TH no hay incremento del RR de colecistitis, el cual permanece estable: menos de 5 años: 1.76 (IC, 95%: 1.68-1.85), de 5 a 9 años: 1.72 (IC, 95%: 0.64 a 1.80) y más de 9 años: 1.77 (IC, 95%: 1.67-1.86)¹². **Nivel de evidencia I.**

Los diferentes RCT muestran mayor riesgo de enfermedad vesicular en mujeres de mayor edad, con sobrepeso y obesas que en pacientes en las que usualmente se prescribe la TH, lo que puede ser un sesgo de selección¹². **Nivel de evidencia III.**

Se deben considerar las decisiones sobre el uso de la TH a raíz de los resultados obtenidos sobre morbilidad y costos generados en la patología vesicular¹⁰. **Nivel de evidencia III.**

Los resultados obtenidos en estos estudios no necesariamente pueden extrapolarse a otros tipos de terapia de estrógenos y otras vías de administración¹⁰. **Nivel de evidencia III.**

Mujeres que presentan cálculos biliares asintomáticos no deben recibir TH debido a la posibilidad de desarrollar una colecistitis¹². **Nivel de evidencia III.**

Según la Preventive Services Task Force (USPSTF), que afirma los efectos nocivos de los estrógenos sin oposición en mujeres histerectomizadas con enfermedades crónicas, es probable que los riesgos superen beneficios en la mayoría de las mujeres¹⁴. **Nivel de evidencia III, grado recomendación D.**

La Preventive Services Task Force (USPSTF) concluye que los efectos nocivos de la combinación de estrógeno y progestina son superiores a los beneficios para la prevención de enfermedades crónicas en la mayoría de las mujeres, por lo cual no deben recibir TH las mujeres posmenopáusicas para prevención de enfermedades crónicas¹⁴. **Grado de recomendación D.**

De acuerdo con los resultados obtenidos en la literatura, se aconseja que a toda mujer en menopausia a quien se le vaya iniciar TH se le debe interrogar sobre enfermedad vesicular, y si hay sospecha se le debe solicitar previamente una ecografía abdominal.

Conflicto de intereses: Los colaboradores de este consenso manifiestan no estar asociados ni tener relaciones económicas con ninguna compañía farmacéutica, aparte de los acuerdos de consultoría, honorarios por disertaciones en reuniones científicas y respaldo de la investigación.

Fuente de financiación. Los costos de redacción de este artículo se han financiado por completo con fondos de la Asociación Colombiana de Menopausia.

Bibliografía

Consentimiento informado

1. Sánchez Torres, Fernando. *Temas de ética médica*. Giro Editores. Bogotá, Colombia. 1995;46-52.
2. Pellegrini E.D. The Relationship of Anatomy and Integrity in Medical Ethics. *Bulletin PAHO* 1990;24:361.

3. Faden I Beauchamp. "A History and Theory of Informed Consent", citado por Sánchez Torres, Fernando. Op. cit.
4. Ley 23 de 1981, Artículo 16 y Decreto Reglamentario 3380 de 1981, Artículo 12.

Progestágenos

1. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The NorthGiro Editores. Bogotá, Colombia, American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242-255.
2. Santen, RJ, Craig DA., Stacy P. Archer DF, et al. Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl):S1-S66.

Andrógenos

1. Lasley BL, Santoro N, Randolph JF, et al. The relationship of circulating dehydroepiandrosterone, testosterone, and estradiol to stages of the menopausal transition and ethnicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3760-3767.
2. 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;90:3847-3853.
3. Arlt W. Dehydroepiandrosterone and ageing. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004;18:363-380.
4. Bachmann G, Bancroft J, Braunstein G, Burger H, Dabis S, et al. Female androgen insufficiency: the Princeton consensus statement on definition, classification, and assessment. *Fertil Steril* 2002;77:660-665.
5. Basson R, Desindes S, Graves G, et al. Canadian Consensus Conference on Menopause, 2006 Update. *J Obstet Gynecol Canadian* 2006;28(Suppl 1):S51-S92.

Tibolona

1. Swanson SG, Drosman S, Helmond FA, Stathopoulos VM. Tibolone for the treatment of moderate to severe vasomotor symptoms and genital atrophy in postmenopausal women: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2006;13:917-925.
2. Hammar M, Christiau S, Nathorst-Böös J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement

therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynecol* 1998;105:904-911.

3. Nelson H, Fu R, Griffin J, Nygren P, Smith B, Humphrey L. Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer. *Ann Intern Med* 2009;151:703-715.
4. Delmas PD, Davis SR, Hensen J, Adami S, van OS S, Nijland EA. Effects of tibolone and raloxifene on bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2008;19:1153-1160.
5. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, Kenemans P, Stathopoulos V, Verweij P, et al. The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
6. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, Rymer J, Skouby S, Ferenczy A, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:911-918.
7. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, Kubista E, von Schoultz B, Sismondi P, et al. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135-146.
8. Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst-Böös J, Helmon FA, van Lunsen RH, et al. Tibolone and transdermal E2/NETA for the treatment of female sexual dysfunction in naturally menopausal women: results of a randomized active-controlled trial. *J Sex Med* 2008;5:646-656.
9. Demiroglu A, Guven S, Guvendag Guven ES, Kirazil S, Gurgan T, Ayhan A. Comparison of the effects of tibolone and estrogen therapy on hemostasis in surgical menopause: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2007;87:842-848.
10. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, Helmond FA, Coelingh Bennink HJ. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertil Steril* 2000;74:10-19.
11. Langer RD, Landgren BM, Rymer J, Helmond FA. Effects of tibolone and continuous combined conjugated equine estrogen/medroxyprogesterone acetate on the endometrium and vaginal bleeding: results of the OPAL study. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195(5):1320-1327.

12. Eilertsen AL, Karssemeijer N, Skaane P, Qvigstad E, Sandset PM. Differential impact of conventional and low-dose oral hormone therapy, tibolone, and raloxifene on mammographics breast density, assessed by an automated quantitative method. *BJOG* 2008;115:773-779.

Origen de los síntomas vasomotores. Teorías actuales

1. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climateric* 2011;14:515-528.
2. Hay DL, Poyner DR. Calcitonin gene-related peptide, adrenomedullin and flushing. *Maturitas* 2009;64:104-108.
3. Rupprecht R, di Michele F, Hermann B, et al. Neuroactive steroids: molecular mechanisms of action and implications for neuropsychopharmacology. *Brain Res Brain Res Rev* 2001;37:59-67.
4. Lambert JJ, Cooper MA, Simmons RD, et al. Neurosteroids. Endogenous allosteric modulators of GABA(A) receptors. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34(Suppl 1):S48-S58.
5. Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Human Reproduction Update* 2007;13:175-187.
6. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, et al. Hot flushes. *Lancet* 2002;360:1851-1861.
7. Rapkin AJ. Vasomotor symptoms in menopause: physiologic condition and central nervous system approaches to treatment. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:97-106.
8. Slopian R, Meczekalski B, Warenik-Szymankiewicz A. Relationship between climacteric symptoms and serum serotonin levels in postmenopausal women. *Climateric* 2003;6: 53-57.
9. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005;23:117-125.
10. Frey BN, Lord C, Soares CN. Depression during menopausal transition: a review of treatments strategies and pathophysiological correlates. *Menopause int* 2008;14:123-128.
11. Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health* 2007;10:247-257.

12. Gupta P, Harte AL, da Silva NF, et al. Expression of calcitonin gene-related peptide, adrenomedullin, and receptor modifying proteins in human adipose tissue and alteration in their expression with menopause status. *Menopause* 2007;14:1031-1038.
13. Dormire SL. The potential role of glucose transport changes in hot flash physiology: a hypothesis. *Biol Res Nurs* 2009;10:241-247.

Cerebros y estrógenos

1. Okie S. How to deal with Alzheimer disease. *N Engl J Med* 2011;365:1069-1072.
2. D'Esposito M, Gazzaley A. May be lost of memory age related be treated? *N Engl J Med* 2011;365:1346-1347.
3. Cummings JL. Alzheimer's Disease. *N England J Med* 2004;351:56-67.
4. Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's Disease. *N England J Med* 2010;362:329-344.
5. Brinton RD. *Learn Mem* 2001;8:121-133.
6. Wise PM, Bubai DB, Rau SW, Suzuki S. Are Estrogens Protective or Risk Factors in Brain Injury and Neurodegeneration? Reevaluation after the Women's Health Initiative. *Endocrine Reviews* 2005;26:308-312.
7. Turgeon JL, Carr MC, Maki PM, Mendelson ME, Wise PM. Complex Actions of Sex Steroids in Adipose Tissue, the Cardiovascular System, and Brain: Insights from Basic Science and Clinical Studies. *Endocrine Reviews* 2006;27:575-605.
8. Joel A. Simon. Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke: The Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001;103:638-642.
9. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators. Effect of Estrogen Plus Progestin on Stroke in Postmenopausal Women: The Women's Health Initiative: A Randomized Trial. *JAMA* 2003;289(20):2673-2684.
10. Shumake SA, Sterner RT, Gaddis SE. Estrogen Plus Progestin and the Incidence of Dementia and Mild Cognitive Impairment in Postmenopausal women. The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003;289:2651-2654.

11. Stephen RR, Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, Heiss G, Kooperberg C, Baird A, Kotchen T, Curb JD, Black H, Rossouw JE, Aragaki A, Safford M, Stein E, Laowattana S, Mysiw WJ; WHI Investigators. Effect of Estrogen Plus Progestin on Global Cognitive Function in Postmenopausal Women The Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003;289:2663-2672.
12. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, van Dyck CH, Sano M, Doody R, Koss E, Pfeiffer E, Jin S, Gamst A, Grundman M, Thomas R, Thal LJ. Estrogen Replacement Therapy for Treatment of Mild to Moderate Alzheimer Disease A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2000; 283:1007-1015.
3. D. W. Sturdee and A. Pines. Writing Group: D. F. Archer, R. J. Baber, D. Barlow, M. H. Birkhäuser, M. Brincat, L. Cardozo, T. J. de Villiers, M. Gambacciani, A. A. Gompel, V. W. Henderson, C. Kluft, R. A. Lobo, A. H. MacLennan, J. Marsden, R. E. Nappi, N. Panay, J. H. Pickar, D. Robinson, J. Simon, R. L. Sitruk-Ware and J. C. Stevenson Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health on behalf of the International Menopause Society. *Climacteric* 2011;14:302-320.

Síntomas vasomotores y consecuencias cardiovasculares

Terapia hormonal, función cognitiva y demencia

1. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:242-255.
2. Santen RJ, Allred DC, Ardoyn SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, Burger HG, Codiltz GA, Davis SR, Gambacciani M, Gower BA, Enderson VW, Jarjour WN, Karas RH, Kleerekoper M, Lobo RA, Manson JE, Marsden J, Martin KA, Martin L, Pinkerton JV, Rubinow DR, Teede H, Thiboutot DM, Utian WH. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(Suppl 1):s1-s66.
3. Sturdee DW, Pines A; International Menopause Society Writing Group, Archer DF, Baber RJ, Barlow D, Birkhäuser MH, Brincat M, Cardozo L, de Villiers TJ, Gambacciani M, Gompel AA, Henderson VW, Kluft C, Lobo RA, MacLennan AH, Marsden J, Nappi RE, Panay N, Pickar JH, Robinson D, Simon J, Sitruk-Ware RL, Stevenson JC. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011;14:302-320.

Terapia hormonal e insomnio-depresión

1. Postmenopausal Hormone Therapy. An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:s1-s66 originally published online Jun 21, 2010; doi: 10.1210/jc.2009-2509.
2. Position Statement. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010. *Menopause*: 2010;17:242-255.

1. Gorodeski EZ, Gorodeski GI. Epidemiology and risk factors of cardiovascular disease in postmenopausal women. In: Lobo RA, ed. **Treatment of the Postmenopausal Woman: Basic and Clinical Aspects**, 3rd ed. Burlington, MA: Academic Press; 2007;405-452.
2. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
3. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, Samsioe GN, Nilsson PM, van der Schouw YT. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008;51:1492-1498.
4. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008;118: 1234-1240.
5. Svartberg J, von Muhlen D, Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E. Vasomotor symptoms and mortality: the Rancho Bernardo Study. *Menopause* 2009;16:888-891.
6. Leal M, Díaz J, Serrano E, Abellán J, Carbonell LF. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 2000;95:804-809.
7. Leal M, Díaz J, Serrano E, Abellán J, Carbonell LF. Hormone replacement therapy for oxidative stress in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 2000;95:804-809.
8. Van der Schouw YT, Grobbee DE. Menopausal complaints, oestrogens, and heart disease risk: an explanation for discrepant findings on

the benefits of postmenopausal hormone therapy. *Eur Heart J* 2005;26:1358-1361.

9. Gast GC, Pop VJ, Samsioe GN, Grobbee DE, Nilsson PM, Keyzer JJ, Wijnands-van Gent CJ, van der Schouw YT. Vasomotor menopausal symptoms are associated with increased risk of coronary heart disease. *Menopause* 2011 Feb;18(2):146-151.
10. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: Findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation*. 2008 Sep 16;118(12):1234-1240. *Epub* 2008 Sep 2.
11. Manson JE, Allison MA, Rossouw JE, Carr JJ, Langer RD, Hsia J, Kuller LH, Cochrane BB, Hunt JR, Ludlam SE, Pettinger MB, Gass M, Margolis KL, Nathan L, Ockene JK, Prentice RL, Robbins J, Stefanick ML; WHI and WHI-CACS Investigators. Estrogen Therapy and Coronary-Artery Calcification. *N Engl J Med* 2007;356(25):2591-2602.

Terapia hormonal y riesgo cardiovascular

1. Writing Group on behalf of the Workshop Consensus Group. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. International Menopause Society Consensus Statement. *Climateric* 2009;12:368-377.
2. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. (Estrogen in the prevention of Atherosclerosis Trial Research Group). Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;135:939-953. Nivel de evidencia 1.
3. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the Nurses' Health Study: a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001;135:1-8. Nivel de evidencia 2b.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. (Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study [HERS] Research Group). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-613. Nivel de evidencia 1.
5. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-534. Nivel de evidencia 1.

6. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333. Nivel de evidencia 1.

Terapia hormonal y riesgo de enfermedad coronaria

1. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992;117:1016-1037.
2. JM Sullivan. Coronary arteriography in estrogen-treated postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995;38:211-222.
3. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Wu L, Barad D, Barnabei VM, Ko M, LaCroix AZ, Margolis KL, Stefanick ML. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-1477.
4. Clarkson TB. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression. *Menopause* 2007;14:373-384.
5. Shufelt CL, Johnson BD, Berga SL, Braunstein GD, Reis SE, Bittner V, Yang Y, Pepine CJ, Sharaf BL, Sopko G, Kelsey SF, Merz CN; Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study Group. Timing of hormone therapy, type of menopause, and coronary disease in women: data from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Menopause* 2011;18:943-950.

Efectos en el nivel osteomuscular

1. Health Care Guideline. Diagnosis and treatment of Osteoporosis. Institute for clinical Systems Improvement. Seventh Edition. 2011.
2. Cooper C, Reginster JY, Cortes B, Dias-Curiel M, Lorenc RS, Kanis JA, Rizzoli R. Long-term treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Curr Med Res Opin* 2012.

3. Management of osteoporosis. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. 2003. www.sing.ac.uk
4. Sturdee DW, Pines A. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. International Menopause Society. *Climacteric* 2001;14:302-320.

Dolor osteoarticular y muscular

1. Christiansen C. An update review of cellular mechanisms conferring the indirect and direct effects of estrogen on articular cartilage. *Climacteric* 2008;11:4-16.
2. Bay-Jensen AC, Tabassi NC, Sondergaard LV, Andersen TL, Dagnaes-Hansen F, Garner P, Kassem M, Delaisse JM. The response to estrogen deprivation on cartilage collagen degradation markers; CTX-II is unique compared to other markers of collagen turnover. *Arthritis Res Ther* 2009;11:R9.
3. Baron YM, Brincat MP, Galea R, Calleja N. Intervertebral disc height in treated and untreated overweight post-menopausal women. *Hum Reprod* 2005;20:3566-3570.
4. Gambacciani M, Pepe A, Cappagli B, Palmieri E, Genazzani AR. The relative contributions of menopause and aging to postmenopausal reduction in intervertebral disk height. *Climacteric* 2007;10:298-305.
5. Cirillo DJ, Wallace RB, Wu L, Yood RA. Effect of hormone therapy on risk of hip and knee joint replacement in the Women's Health Initiative. *Arthritis Rheum* 2006;54:3194-3204.
6. Muscat Baron Y, Brincat MP, Galea R, Calleja N. Low intervertebral disc height in postmenopausal women with osteoporotic vertebral fractures compared to hormone-treated and untreated postmenopausal women and premenopausal women without fractures. *Climacteric* 2007;10:314-319.
7. Writing Group for the Women's Health Initiative. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
8. Molina JF, Escoba JA, Batancourt JF, Giraldo A. Niveles de 25 hidroxivitamina D y su correlación clínica con diferentes variables metabólicas y cardiovasculares en una población de mujeres posmenopáusicas. *Acta Médica Colombiana* 2011;36:18-23.

Ejercicio, tabaquismo, nutrición y autocuidados

1. Schneider HJ, Frieddrich N, Klotsche J, et al. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular events and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1777-1785.
2. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-1638.
3. Rodríguez J, Ruiz F, Peñaloza E, Eslava J, Gómez LC, Sánchez H, Amaya JL, Arenas R, Botiva Y. Encuesta Nacional de Salud 2007. Resultados Nacionales Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología, Colciencias y el Ministerio de Protección Social. Fundación Cultural Javeriana Artes Gráficas. Bogotá, Colombia. 2009.
4. Thurston RC, Joffe H, Soares CN, Harlow BL. Physical activity and risk of vasomotor symptoms in women with and without a history of depression: results from the Harvard Study of Moods and Cycles. *Menopause* 2006;13:533-560.
5. Daley A, Mac Arthur C, Mutrie N, Stokes-Lampard H. Exercise for Vasomotor Menopausal Symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007(4):CD 006108.
6. Orzano AJ, Scott JG. Diagnosis and Treatment of Obesity in Adults: an applied evidence-based review. *J Am Board Fam Pract* 2004;17:359-360.
7. Schneider HJ, Friedrich N, Klotsche J, et al. The predictive value of different measures of obesity for incident cardiovascular event and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1777-1785.

Calidad de vida en el climaterio

1. Monterrosa A, Ángel PC, Romero Pérez IP. Calidad de vida en la menopausia y etnias colombianas. Primeros resultados del estudio CAVIMEC. *Rev Col Menopausia* 2011; 17:270-281.
2. Utian WH Quality of life (QOL) in menopause. *Maturitas* 2007;57:100-102.

Síndrome metabólico

1. Ervin RB. Prevalence of Metabolic Syndrome among Adults 20 Years of Age and Over, by Sex, Age, Race and Ethnicity, and Body Mass Index United States, 2003-2006. *Natl Health Stat Report* 2009;(13):1-7. Nivel de evidencia IIB.

2. Meigs JB, Wilson P.W.F, Nathan DM, D'Agostino RB, Williams K. and Haffner S. M. Prevalence and Characteristics of the Metabolic Syndrome in the San Antonio Heart and Framingham Offspring Studies. *Diabetes* 2003;52:2160-2167. Nivel de evidencia I Ib.
3. Escobedo J, Schargrotsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet CP, Vinueza R, Torres M, Hernandez R, Wilson E. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovascular Diabetology* 2009;8:52:1-9. Nivel de evidencia I Ib.
4. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women and for the Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric* 2007;10:164-70. Nivel de evidencia I Ib.
5. Gómez G, Carvajal JA, Benavides JP. Síndrome metabólico en la menopausia. *Rev Colomb Menopausia* 2005;11. Nivel de evidencia I Ib.
6. Sánchez F, Jaramillo N, Vanegas A, Echeverri JG, Alviar CL, Echavarría E, Montoya L, Torres Y. Prevalencia y comportamiento de los factores de riesgo del síndrome metabólico según los diferentes intervalos de edad, en una población femenina del área de influencia de la Clínica Las Américas, en Medellín, Colombia. *Rev Colomb Cardiol* 2008;15:102-110. Nivel de evidencia I Ib.
7. Wyatt SB, Winters KP, Dubbert PM. Overweight and obesity: prevalence, consequences, and causes of a growing public health problem. *Am J Med Sci* 2006;331:166-174. Nivel de evidencia I.
8. Hoang KC, Ghandehari H, Lopez VA, Barboza MG and Wong ND. Global Coronary Heart Disease Risk Assessment of Individuals With the Metabolic Syndrome in the U.S. *Diabetes Care* 2008;31:1405-1409. Nivel de evidencia.
9. Dekker JM, Girman C, Rhodes T, Nijpels G, Stehouwer CD, Bouter LM, Heine RJ. Metabolic syndrome and 10-year cardiovascular disease risk in the horn study. *Circulation* 2005;112:666-673. Nivel de evidencia Ia.
10. McNeill A.M. The Metabolic Syndrome and 11-Year Risk of Incident Cardiovascular Disease in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Diabetes Care* 2005;28:385-390. Nivel de evidencia Ia.
11. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1113-1132. Nivel de evidencia Ia.
12. Ford ES. Prevalence of the Metabolic Syndrome Defined by the International Diabetes Federation Among Adults in the U.S. *Diabetes Care* 2005;28:2745-2749. Nivel de evidencia Ia.
13. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The Metabolic Syndrome and Cardiovascular Risk. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56:1113-1132. Nivel de evidencia Ia.
14. Hunt KJ, Resendez RG, Williams K, Haffner SM and Stern MP. Metabolic Syndrome in Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in National Cholesterol Education Program Versus World Health Organization the San Antonio Heart Study. *Circulation* 2004;110:1251-1257. Nivel de evidencia Ia.
15. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G, Conard, J, Meyer G, Lévesque H, Trillot N, Barrellier MT, Wahl D, Emmerich J, Scarabin PY. Hormone Therapy and Venous Thromboembolism Among Postmenopausal Women Impact of the Route of Estrogen Administration and Progestogens: The ESTHER Study. *Circulation* 2007;115:840-845. Nivel de evidencia I Ib.
16. Chu MC, Cosper P, Nakhuda GS, and Lobo RA. A comparison of oral and transdermal short-term estrogen therapy in postmenopausal women with metabolic syndrome *Fertil Steril* 2006;86:1669-1675. Nivel de evidencia I Ib.
17. Wild RA. North American Menopause Society 21st Annual Meeting; Oct. 6-9, 2010; Chicago. Lowry F. Hormone Therapy Raises CHD Risk in Women With Metabolic Syndrome. North American Menopause Society 21st Annual Meeting; Abstract 3

<http://www.medscape.com/viewarticle/730307> Nivel de evidencia IV.

18. Lower Doses of Estrogen in Hormone Therapy Carry Less Cardiovascular Risk. North American Menopause Society 21st Annual Meeting; Oct. 6-9, 2010; Chicago.
19. <http://www.medscape.com/viewarticle/730361> Nivel de evidencia IV.

Diabetes

1. Endocrine Society Scientific Statement. Postmenopausal Hormone Therapy: J. Clinic. Endocrinol. Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(Suppl 1):S1-S66. Nivel de evidencia III.
2. 2010 Position statement of The North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: *Menopause* 2010;17:242-255. Nivel de evidencia III.
3. Cynthia K, Sites Georgia D. L'Hommedieu, Michael J, Toth Martin Brochu, Brian C. Cooper, and Penny A. Fairhurst. The Effect of Hormone replacement Therapy on Body Composition, Body Fat Distribution, and Insulin sensitivity in Menopausal Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metabolism* 2005;90:2701-2707. Nivel de evidencia I.
4. Margolis KL, Bonds DE, Rodabough RJ, Tinker L, Phillips LS, Allen C, Bassford T, Burke G, Torrens J, Howard BV. Effect of oestrogen plus progestin on the incidence of diabetes in postmenopausal women: results from the Women's Health Initiative Hormone Trial. *Diabetología* 2004;47:1175-1187. Nivel de evidencia I.
5. Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, Limacher MC, Liu JH, Mason E, Oberman A, O'Sullivan MJ, Phillips LS, Prineas RJ, Tinker L. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: the Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetología* 2006;49:459-468. Nivel de evidencia I.
6. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, Lin F, Grady D, Bittner V, Cauley JA, Barrett-Connor E. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:1-9. Nivel de evidencia I.
7. Bonds DE, Lasser N, Qi L, Brzyski R, Caan B, Heiss G, Limacher MC, Liu JH, Mason E, Oberman A, O'Sullivan MJ, Phillips LS, Prineas RJ, Tinker L. The effect of conjugated equine oestrogen on diabetes incidence: The Women's Health Initiative randomised trial. *Diabetología* 2006;49:459-468. Nivel de evidencia I.
8. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, Willett WC, Nathan DM, Arky RA, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and subsequent incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol* 1992;2:665-673. Nivel de evidencia 2.
9. Sites CK, L'Hommedieu GD, Toth MJ, Brochu M, Cooper BC, Fairhurst PA. The effect of hormone replacement therapy on body composition, body fat distribution, and insulin sensitivity in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2701-2707. Nivel de evidencia I.
10. Munoz J, Derstine A, Gower BA. Fat distribution and insulin sensitivity in postmenopausal women: influence of hormone replacement. *Obes Res* 2002;10:424-431. Nivel de evidencia II-2.
11. Kalish GM, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Gulanski BI. Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. Association of endogenous sex hormones and insulin resistance among postmenopausal women: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1646-1652. Nivel de evidencia II-2.
12. Salpeter SR, Walsh JM, Ormiston TM, Greyber E, Buckley NS, Salpeter EE. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006;8:538-554. Nivel de evidencia I.
13. U.S. Preventive Services Task Force. Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;142:855-860. Nivel de evidencia I. Grado de recomendación D.

Endometriosis

1. Moen MH, Rees M, Brincat M, Erel T, Gambacciani M, Lambrinoudaki I, Schenck-

- Gustafsson K, Tremollieres F, Vujovic S, Rozenberg S; European Menopause and Andropause Society. EMAS position statement: Managing the menopause in women with past history of endometriosis. *Maturitas* 2010;67:94-97.
2. MacLennan AH. HRT in difficult circumstances: are there any absolute contraindications? *Climacteric* 2011;14:409-417.
 3. Al Kadri H, Hassan S, Al Fozan HM, Hajjer A. Hormone therapy for endometriosis and surgical Menopause. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, Issue 1. Art. No.: CD005997. DOI: 10.1002/14651858. CD005997.pub2.
 4. Fedele L, Bianchi S, Rafaelli R, Zanconato G. Comparison of transdermal estradiol and tibolone for the treatment of oophorectomized women with deep residual endometriosis. *Maturitas* 1999;32:189-193.
 5. Matorras R, Elorriaga MA, Pijoan JI, Ramon O, Rodriguez- Escudero FJ. Recurrence of endometriosis in women with bilateral adnexectomy (with or without total hysterectomy) who received hormone replacement therapy. *Fertility and Sterility* 2002;77(2):303-308.
- Colelitiasis**
1. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Effect of Estrogen plus Progestin on Risk for Biliary Tract Surgery in Postmenopausal Women with Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med* 2001;135:493-501. Nivel de evidencia I.
 2. Boland LL, Folsom AR, Rosamond WD. Atherosclerosis Risk in Communities Study I: hyperinsulinemia, dyslipidemia, and obesity as risk factors for hospitalized gallbladder disease: a prospective study. *Ann Epidemiol* 2002;12:131-140. Nivel de evidencia II-1.
 3. Shaffer EA. Gallstone disease: Epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20(6):981-996. Nivel de evidencia II-2.
 4. Schwarz S, Völzke H, Baumeister S. E., Hampe J. and Dören M. Menopausal hormone therapy and gallbladder disease: the Study of Health in Pomerania (SHIP). *Clinical Endocrinology* 2007;67:51-59. Nivel de evidencia II-1.
 5. Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:1-9. Nivel de evidencia I.
 6. Kim SS, Lee JG, Kim DW, Kim BH, Jeon YK, Kim MR, Huh JE, Mok JY, Kim S-J, Kim YK, and Kim IJ. Insulin Resistance as a Risk Factor for Gallbladder Stone Formation in Korean Postmenopausal Women. *Korean J Intern Med* 2011;26:285-293. Nivel de evidencia II-1.
 7. Uhler, M.L., Marks, J.W. & Judd, H.L. Estrogen replacement therapy and gallbladder disease in postmenopausal women. *Menopause* 2000;7:162-167. Nivel de evidencia.
 8. George ED, Schluger LK. Special women's health issues in hepatobiliary diseases. *Clinics in Family Practice* 2000;2:155-169.
 9. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone use and cholecystectomy in a large prospective study. *Obstet Gynecol* 1994;83:5-11. Nivel de evidencia II-2.
 10. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA* 2005;293:330-339. WHI. Nivel de evidencia I.
 11. Hart AR, Luben R, Welch A, Bingham S, Khaw KT. Hormone replacement therapy and symptomatic gallstones - a prospective population study in the EPIC-Norfolk cohort. *Digestion* 2008;77(1):4-9. Nivel de evidencia I.
 12. Million Women Study Collaborators. Gallbladder disease and use of transdermal versus oral hormone replacement therapy in postmenopausal women: prospective cohort study. *BMJ* 2008;337:1-9. Nivel de evidencia I.
 13. Uhler ML, Marks JW, Voigt BJ, Judd HL. Comparison of the impact of transdermal versus oral estrogens on biliary markers of gallstone formation in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:410-414. Nivel de evidencia I.
 14. U.S. Preventive Services Task Force. Hormone Therapy for the Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: Recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2005;142:855-860. Nivel de evidencia I. Grado de recomendación D.
 15. An Endocrine Society Scientific Statement. Postmenopausal Hormone Therapy: J. Clin. Endocrinol. Metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95(Suppl 1):S1-S66 WHI. Nivel de evidencia I.