



Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010

RESUMEN

La expectativa de vida de la mujer mexicana ha aumentado a 80 años y, con ello también la posibilidad de enfermedades. Esta situación obliga a los profesionales de la salud a permanecer actualizados en los conocimientos necesarios para ofrecerles un servicio óptimo. Ha pasado más de un siglo desde que se dio a conocer el primer reporte de tratamiento eficaz para disminuir o eliminar los síntomas del hipoeestrogenismo con terapia restitutiva; desde entonces, mucho se ha avanzado en el estudio de la fisiología y fisiopatología; se han realizado muchísimos estudios observacionales y controlados con asignación al azar que han demostrado que los tratamientos han prolongado la expectativa de vida de las mujeres. La prescripción de la terapia hormonal de reemplazo debe hacerse con base en el conocimiento de los antecedentes clínicos de cada paciente, del mecanismo de acción de cada fármaco, del riesgo-beneficio de éste y de la verdadera necesidad de indicarlos. El objetivo de dar a conocer este "punto de vista", derivado de la opinión de un grupo de estudiosos en esta área del conocimiento médico, es poner a la disposición de la comunidad médica mexicana una puesta al día en todo lo relacionado con la atención de la mujer en la etapa del climaterio.

Palabras clave: climaterio, menopausia, terapia hormonal de reemplazo, Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio.

ABSTRACT

The life expectancy of Mexican women has increased to 80 years and thus the possibility of disease. This requires health professionals to remain current in the skills needed to provide optimal service. He has spent more than a century since released the first report of effective treatment to reduce or eliminate the symptoms of restorative therapy hypoestrogenism since then, much progress has been made in the study of the physiology and pathophysiology, there have been many observational studies and randomized controlled have shown that treatment have prolonged the life expectancy of women. The prescription of hormone replacement therapy should be based on knowledge of the clinical history of each patient, the mechanism of action of each drug, the risk-benefit of this and the real need to indicate them. The purpose of publicizing this "point view", derived from the opinions of a group of scholars in this area of medical knowledge, is put at the disposal of the Mexican medical community an update on all aspects of care of women in the climacteric stage.

Key words: menopause, menopause, hormone replacement therapy, Mexican Association for the Study of Menopause.

RÉSUMÉ

L'expectative de vie de la femme mexicaine est augmentée jusqu'à 80 ans et, avec cela la possibilité de maladies. Cette situation force aux professionnels de la santé à rester actualisés sur les connaissances nécessaires pour leur offrir un service optimal. Plus d'un siècle s'est déroulé depuis qu'on a fait connaître le premier rapport de traitement efficace pour diminuer ou écarter les symptômes de l'hypo-œstrogenisme avec thérapie restitutive; depuis lors, on a beaucoup avancé dans l'étude de la physiologie et la physiopathologie; on a réalisé beaucoup d'études observationnelles et contrôlées avec assignation au hasard qui ont démontré que les traitements ont prolongé l'expectative de vie des femmes. La prescription de la thérapie hormonale de remplacement doit se faire basée sur la connaissance des antécédents cliniques de chaque patiente, du mécanisme d'action de chaque médicament, du risque-bénéfice de celui-ci et du véritable besoin de les indiquer. L'objectif de faire connaître ce «point de vue», qui relève de l'opinion d'un groupe de chercheurs de cette partie de la connaissance médicale, est de mettre à disposition de la communauté médicale mexicaine une mise à jour de tout ce qui est lié à l'attention de la femme dans cette étape du climatère.

Mots-clés: climatère, ménopause, thérapie hormonale de remplacement, Association Mexicaine pour l'Étude du Climatère.

RESUMO

A expectativa de vida da mulher mexicana tem sido aumentada desde os anos 80 e também a possibilidade de doenças. Essa situação obriga a profissionais da saúde a permanecer atualizados em conhecimentos necessários para oferecer um serviço otimizado. Passou-se mais de um século desde que se conheceu o primeiro relatório de tratamento eficaz para diminuir ou eliminar os sintomas do hipoeestrogenismo com terapia restitutiva; e a partir daí muito se avançou os estudos de fisiologia e fisiopatologia; foram realizados muitos estudos

observacionais e controlados com asignação ao azar que foram demonstrados que os tratamentos foram prolongando a expectativa de vida das mulheres. A prescrição da terapia hormonal de substituição deve ser feita com base no conhecimento dos antecedentes clínicos de cada paciente, de mecanismo de ação de cada fármaco, do risco benefício deste, e da verdadeira necessidade de indicações. O objetivo de dar a conhecer este "ponto de vista", derivado de opiniões de um grupo de estudios na área do conhecimento medico, é pôr a disposição da comunidade médica mexicana uma prova ao dia em todo o relacionado com a atenção da mulher na etapa do climatério.

Palavras chave: Climatério, menopausa, terapia hormonal de substituição, Associação Mexicana para o Estudo do Climatério.

En México, la esperanza de vida ha aumentado de 52 años en 1950 a 77 años en el año 2002 y a 80 años en el 2010. En este último año, la población de mujeres mayores de 50 años llegará a 10,015,562, según datos del Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI).

Esta población femenina, que seguirá en aumento, requiere atención médica; para ello, los profesionales de la salud requieren permanecer actualizados en los conocimientos que les permitan brindar un servicio óptimo en información, prevención, diagnóstico y tratamiento de los problemas médicos más comunes o más graves que, de alguna u otra forma, están influidos o determinados por el crecimiento, la posmenopausia y la terapia hormonal.

Ha pasado más de un siglo desde que se publicó el primer reporte de tratamiento eficaz de los síntomas climatéricos con terapia hormonal sustitutiva. A partir de entonces, durante un siglo y una década, se han realizado muchísimos estudios de fisiología y fisiopatología, observacionales y controlados para conocer el efecto de los tratamientos que han contribuido a aumentar la expectativa de vida en las mujeres.

El objetivo de este punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio es dar a conocer las conclusiones a las que un grupo de expertos llegaron después de analizar la bibliografía y confrontarla con su experiencia.

Correspondencia: Dr. Julio Horacio Morfín Martín. Acueducto Río Hondo 26, colonia Lomas Virreyes, CP 11000, México, DF. Correo electrónico: jmorfinm@hotmail.com
Recibido: julio, 2010. Aprobado: julio, 2010.

Este artículo debe citarse como: Estudio y tratamiento de mujeres en el climaterio y la posmenopausia. Punto de vista de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio en el año 2010. Ginecol Obstet Mex 2010;78(8):423-440.

www.nietoeditores.com.mx

TERMINOLOGÍA

El envejecimiento reproductivo coincide, en cierto momento, con el envejecimiento fisiológico y general; sin embargo, en la mujer este fenómeno se presenta de manera muy distinta que en el varón, por eso desde hace tiempo los médicos e investigadores dedicados al climaterio han expresado la necesidad de establecer una terminología universal y un sistema de estadificación para definir con precisión los años de envejecimiento reproductivo.

Un parteaguas en este punto fue el resultado del trabajo del grupo STRAW (Stages of Reproductive Aging Workshop) efectuado en julio de 2001 en Utah, financiado por la American Society of Reproductive Medicine (ASMR), los National Institutes of Aging (NIA), National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) y la North American Menopause Society (NAMS). Este grupo de trabajo clasifica al periodo reproductivo y posreproductivo en siete etapas, cinco que preceden a la última menstruación (-5 a -1 de la etapa reproductiva a la transición de la menopausia, respectivamente) y dos que le siguen (+1 y +2 que se refieren a la posmenopausia). De acuerdo con esto tenemos:

Transición a la menopausia: se inicia con variaciones en la duración del ciclo menstrual e incremento de la hormona folículo estimulante (FSH), pero no de la hormona luteinizante (LH) y termina con el último periodo menstrual, confirmado luego de transcurridos 12 meses sin menstruaciones.

Transición temprana a la menopausia (etapa -2): los ciclos menstruales previamente regulares se tornan variables en duración y periodicidad por un lapso de siete días o más.

Transición tardía a la menopausia (etapa -1): se caracteriza por la pérdida de dos periodos menstruales o más; por lo menos un intervalo intermenstrual de 60 días o más y concentraciones de FSH superiores a 40 UI/mL.

Menopausia espontánea: cese de las menstruaciones cuando han transcurrido, por lo menos, 12 meses consecutivos sin menstruaciones sin una causa patológica; refleja

la disminución fisiológica, casi completa, de la función ovárica por baja en la cantidad de folículos.

Menopausia inducida: cese permanente de la menstruación después de la ooforectomía bilateral inducida quirúrgicamente o por la aplicación de quimioterapia o radioterapia en la región pélvica. De acuerdo con el Consejo de Sociedades Afiliadas de Menopausia (CAMS) de la International Menopause Society, menopausia inducida es el cese de la menstruación que sigue a la remoción quirúrgica de ambos ovarios (ooforectomía bilateral con o sin histerectomía) o a la resección iatrogénica de la función ovárica por quimioterapia o radioterapia. La ooforectomía bilateral es la causa más común de menopausia inducida. Dependiendo de la edad de la mujer, la insuficiencia ovárica ocasionada por la quimioterapia puede ser transitoria.

Menopausia prematura: es el cese de las menstruaciones antes de los 40 años de edad de manera natural o inducida. De acuerdo con el CAMS es la menopausia natural que ocurre a una edad menor de dos desviaciones estándar por debajo de la media de edad calculada para la población de referencia. En la práctica, el CAMS sostiene que los 40 años de edad son un punto de corte arbitrario por debajo del cual la menopausia es prematura.

Posmenopausia temprana (etapa +1): lapso de cinco años posteriores al último periodo menstrual debido a menopausia natural o inducida.

Posmenopausia tardía (etapa +2): lapso que va desde el final de los primeros cinco años posmenopáusicos, hasta la muerte.

Insuficiencia ovárica prematura: insuficiencia ovárica antes de los 40 años de edad con ausencia menstrual permanente o transitoria.

Climaterio: el STRAW recomienda, indistintamente, el término “climaterio o perimenopausia”; sin embargo, el CAMS define al climaterio como la transición de la etapa reproductiva a la no reproductiva. Es el periodo de transición entre la terminación normal de la capacidad reproductiva y la senescencia, cuyos límites de edad son imprecisos pero que, en general, se acepta que se inicia a los 35 años y termina 30 años después.

Abreviaturas y terminología propuestas para la terapia hormonal

TH: terapia hormonal, incluye a la terapia con estrógenos solos y estrógenos con progestágenos

TE: terapia con estrógenos

TEP: terapia con estrógenos y progestágenos

TEPcs: terapia con estrógenos y progestágenos combinados y administrados en forma secuencial.

TEPcc: terapia con estrógenos y progestágenos combinados y administrados en forma continua.

Progestágenos: los que contienen progesterona y progestinas.

Terapia sistémica: la que se absorbe y llega al torrente circulatorio desde donde ejerce efectos clínicos significativos.

Terapia local (tópica): estrógenos que se aplican localmente pero que su absorción no es sistémica, pero sus efectos sí son clínicamente significativos.

Tiempo de inicio de la terapia hormonal: fecha en la que comienza la administración de la terapia hormonal.

SÍNTOMAS

Tratamiento hormonal de los síntomas vasomotores

Los estrógenos actúan como neuromoduladores en el centro termorregulador del hipotálamo de los neurotransmisores serotonina y norepinefrina, por lo que intervienen en la homeostasia de la temperatura normal.

La terapia con estrógenos solos o con progestágenos es la más efectiva y es la indicación primaria en el tratamiento de los síntomas vasomotores, pero no se recomienda en pacientes con riesgo elevado para enfermedad cardiovascular y cáncer de mama.

Tratamiento no hormonal de los síntomas vasomotores

Está demostrado que en algunas mujeres la clonidina, veraliprida, paroxetina, venlafaxina, desvenlafaxina y gabapentina pueden ser útiles para aminorar o controlar los síntomas vasomotores.

Existen pruebas, pero no suficientes, para apoyar la indicación de: fluoxetina, cimicifuga racemosa, fitoestrógenos, ginseng, evening primrose, dong quai y vitamina E para aminorar o controlar los síntomas vasomotores.

Deben considerarse los efectos colaterales de estos productos.

Atrofia urogenital y efecto de la terapia hormonal

En las mujeres posmenopáusicas la prevalencia de síntomas urogenitales, como la resequeidad vaginal, dispareunia, pobre control de la micción e infecciones recurrentes de las vías urinarias, son extremadamente comunes.

Está demostrado que la terapia local puede disminuir los síntomas urogenitales y la recurrencia de infecciones urinarias en mujeres posmenopáusicas.

No se han identificado riesgos sistémicos ni locales originados por la terapia local.

A las mujeres con atrofia urogenital puede indicárseles la administración de estrógenos vaginales.

PSICOSEXUALIDAD

Estado psicoemocional, cognición y efecto de la terapia hormonal

El antecedente de disforia premenstrual tiene una relación significativa con una transición a la menopausia más sintomática.

El estrés, más las creencias culturales y personales acerca del climaterio, influyen de manera decisiva en la manifestación e intensidad de los síntomas psicoemocionales.

Los síntomas vasomotores pueden ocasionar trastornos del sueño y gran estrés, como consecuencia de la intensidad de los síntomas psicoemocionales.

Durante la posmenopausia temprana existe un riesgo elevado, hasta 14 veces mayor, de que sobrevenga un episodio depresivo mayor.

La terapia hormonal es efectiva para tratar los síntomas vasomotores, con una repercusión positiva en los síntomas psicoemocionales.

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y noradrenalina (ISRSN) son una alternativa eficaz en el tratamiento de los síntomas vasomotores y la depresión.

Al parecer, los estrógenos brindan neuroprotección porque se han asociado con regeneración axonal, sinaptogénesis, factores de crecimiento y con una acción antioxidante, con el potencial de mejorar la función cognoscitiva.

Cuando la terapia hormonal se inicia tempranamente, se asocia con mejoramiento de la memoria verbal y con retraso de la declinación de la función cognoscitiva en mujeres posmenopáusicas sanas.

Hay estudios observacionales que sugieren la participación de los estrógenos en el retraso de la aparición de la enfermedad de Alzheimer; sin embargo, quizá no reduzcan la progresión ni disminuyan los síntomas.

La terapia hormonal no está indicada como tratamiento primario en la prevención de la declinación cognoscitiva ni de la enfermedad de Alzheimer.

Sexualidad y efecto de la terapia hormonal

Las disfunciones sexuales son comunes durante el climaterio debido a la deficiencia hormonal, y aunque su causa puede ser multifactorial y la terapia sola con estrógenos por vía oral aumenta la SHBG, que es causa de deseo sexual hipoactivo, la terapia hormonal con efecto androgénico tiene efectos positivos en el deseo sexual hipoactivo, excitación y orgasmo.

La terapia local con estrógenos ha demostrado revertir el trofismo vulvovaginal; por eso mejora la función sexual.

MASA CORPORAL, ALIMENTACIÓN Y EJERCICIO

Durante el climaterio las mujeres suelen aumentar, aproximadamente, 2.1 kg por año y entre los 50 y 59 años suelen sufrir un aumento agudo del índice de masa corporal de alrededor de 14%.

La menopausia suele traer consigo una disminución aproximada de 30% en el gasto energético, de ahí la recomendación de reducir el consumo de energía e incrementar el gasto de ésta para alcanzar el equilibrio entre aquél y ésta.

Durante la posmenopausia disminuye la masa magra y aumenta la masa grasa; esta última se redistribuye, preferentemente, en la región abdominal y se convierte en un factor asociado con el síndrome metabólico.

La alimentación es decisiva para la prevención de las complicaciones de la menopausia, por lo que es muy importante evitar el sobrepeso y la obesidad mediante la disminución del consumo de grasas animales y favorecer la ingestión de alimentos con fibra y de productos lácteos.

El ejercicio es indispensable para permanecer en buena salud. Lo aconsejable es realizar, como mínimo, 30 minutos continuos, al menos tres veces a la semana, de ejercicio aeróbico alternado con ejercicios antigraedad y con resistencia.

No se ha demostrado que exista una diferencia en la ganancia media de peso o en el IMC en las mujeres que reciben terapia hormonal y las que no.

MASA ÓSEA

Efecto de la menopausia y la terapia hormonal en el metabolismo óseo y riesgo de fractura

El hipostrogenismo característico de la transición a la menopausia y la postmenopausia acelera la tasa de resorción ósea

o disminuye la reposición ósea, o ambas, que aumentan el riesgo de osteoporosis y, consecuentemente, de fracturas.

Una cantidad importante de estudios epidemiológicos, clínicos, controlados con placebo, aleatorizados, doble ciego y multicéntricos ha confirmado el efecto de la terapia hormonal y la tibolona a dosis convencionales en la prevención de la osteoporosis y en la reducción del riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera con dosis convencionales diarias de estrógenos conjugados equinos, solos o asociados a 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona y de tibolona a dosis de 1.25 mg diarios.

Aún no se ha demostrado el efecto antifractura de otras combinaciones hormonales a dosis convencionales, o de cualquier combinación estrógeno-progestágeno a dosis bajas.

Tratamiento no hormonal

Los diferentes tratamientos contra la osteopenia y la osteoporosis tienen como objetivo principal prevenir las fracturas por fragilidad y como objetivos intermedios la evaluación de la densidad mineral ósea, los marcadores bioquímicos del remodelado óseo y la calidad de vida, entre otros (Cuadro 1).

El tratamiento debe planearse, a largo plazo, por lo menos para 12 meses, inicialmente, prescribiendo las dosis recomendadas para prevención, tratamiento o ambos; su alteración puede conducir a fracasos terapéuticos o a efectos secundarios, o los dos.

Es necesario prescribir complementos de calcio y vitamina D para ingestión diaria, recomendar la práctica diaria de ejercicio y, antes, identificar y eliminar los factores de riesgo.

Seleccionar adecuadamente a la paciente que debe ser tratada de acuerdo con su riesgo de fracturarse y sus posibilidades de adquirir y medicarse de manera correcta.

ÓRGANOS BLANCO

Efecto de la terapia hormonal en el miometrio y endometrio

La adición de un progestágeno a la terapia de reemplazo estrogénica, para protección endometrial de la acción de los estrógenos sin oposición, indicada a mujeres con útero intacto, es un concepto elemental, universalmente aceptado.

No existe consenso acerca del efecto que ejerce la terapia estrogénica sola o combinada en la formación, *de novo*, de lesiones uterinas benignas del endometrio y miometrio.

Existe controversia acerca del efecto de la tibolona en el riesgo de padecer cáncer de endometrio en mujeres tratadas.

Efecto de la terapia hormonal en la glándula mamaria

Si bien aún se requieren más ensayos clínicos que demuestren la seguridad de la terapia estrogénica, la evidencia actual, en investigación básica y clínica, apunta que el estrógeno no puede ser señalado como iniciador de cáncer de mama, porque su origen se relaciona con muchos otros factores genéticos y del medio ambiente.

Los progestágenos, en cambio, con base en la información existente, parecen tener mayores posibilidades de considerarse un factor que aumenta el riesgo de cáncer de mama.

De acuerdo con la evidencia existente, todo indica que la testosterona es segura.

Cuadro 1. Eficacia antifractura de los principales fármacos prescritos para prevenir la osteoporosis

Medicamento	Vía de administración	Intervalo entre las dosis	Fracturas vertebrales	Fracturas no vertebrales
Alendronato	Oral	Diario o semanal	Sí	Sí
Risedronato	Oral	Diario o semanal	Sí	Sí
Ibandronato	Oral	Mensual	Sí	No demostrado
Ibandronato	Intravenosa	Cada 3 meses	Sí	No demostrado
Ácido zolendrónico	Intravenosa	Cada 12 meses	Sí	Sí
Raloxifeno	Oral	Diario	Sí	No demostrado
Calcitonina	Intranasal	Diario	Sí	No demostrado
Ranelato de estroncio	Oral	Diario	Sí	Sí
Teriparatide	Subcutánea	Diario	Sí	Sí
PTHr 1-84	Subcutánea	Diario	Sí	No demostrado

Evaluación del riesgo de cáncer mamario y quimioprevención

Los factores de riesgo identificados para cáncer de mama incluyen: sexo femenino, mayor edad, menarquia temprana, menopausia tardía, nuliparidad, primer parto después de los 35 años, antecedentes familiares de cáncer de mama y personales de enfermedad proliferativa benigna de la mama, exposición a radiaciones antes de los 20 años, mutaciones de los genes BRCA1 y 2, p53 y PTEN, terapia hormonal de reemplazo actual o anterior, alto índice de masa corporal, consumo de alcohol y alta densidad mamaria (Cuadro 2).

La evaluación del riesgo de cáncer de mama mediante modelos matemáticos (modelo de Gail) provee un medio para identificar poblaciones de mujeres sanas con riesgo futuro de padecer la enfermedad.

Está demostrado que el tamoxifeno o raloxifeno tomados durante cinco años disminuyen el riesgo de cáncer mamario futuro en cerca de 50%.

Los riesgos y beneficios de la farmacoprevención deben discutirse ampliamente con las pacientes para que la toma de decisión sea compartida.

Las pacientes en tratamientos para prevención deben vigilarse estrechamente para advertir, y revertir, los efectos secundarios relacionados con los medicamentos.

METABOLISMO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Efecto del envejecimiento y de la terapia hormonal en los lípidos, insulina y glucosa

La deficiencia estrogénica ocasiona cambios desfavorables en el perfil de lípidos.

El efecto final de la terapia hormonal en los lípidos dependerá de la paciente, la dosis utilizada, la vía de administración,

el tiempo de administración, de su periodicidad cíclica o continua y de si contiene, además, progesterona o progestina.

La deficiencia estrogénica disminuye la sensibilidad a la insulina, que se corrige con la restitución estrogénica.

El tipo de progestágeno utilizado en la terapia hormonal determinará su repercusión en los carbohidratos.

La prescripción de la terapia hormonal debe individualizarse de acuerdo con las características y riesgos de cada paciente.

En pacientes con dislipidemia puede agregarse un hipolipemiente específico.

Efecto del envejecimiento y de la terapia hormonal en la enfermedad coronaria

La terapia hormonal, a diferencia de otros tratamientos, no cura ninguna enfermedad, pero disminuye los síntomas del hipoestrogenismo, la mortalidad total y el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas jóvenes, pero no en las mayores de 60 años de edad.

La duración de la terapia hormonal determina las ventajas de menor mortalidad total y enfermedad cardiovascular.

La terapia hormonal tiene varias ventajas en cuanto a disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular porque:

- Altera favorablemente el perfil de lípidos.
- Disminuye las lipoproteínas(a).
- Inhibe la oxidación de LDL.
- Tiene efecto vasodilatador.
- Mejora la contractilidad cardiaca.
- Mejora el flujo sanguíneo coronario.
- Promueve la angiogénesis.
- Mejora el metabolismo de los carbohidratos.
- Disminuye la formación y la agregación plaquetarias.

Cuadro 2. Clasificación de factores de riesgo por riesgo relativo

<i>Riesgo relativo < 2</i>	<i>Riesgo relativo 2-4</i>	<i>Riesgo relativo > 4</i>
Menarca temprana Menopausia tardía Nuliparidad Primer parto después de los 35 años	Un familiar de primer grado con cáncer de mama Exposición a radiaciones Cáncer de mama previo Mama densa	Dos familiares de primer grado con cáncer de mama Mutaciones genéticas CLIS CDIS
Reemplazo hormonal Obesidad Ingestión de alcohol Enfermedad mamaria benigna proliferativa		

El hecho de que la terapia hormonal prevenga la progresión de la enfermedad cardíaca establecida (prevención secundaria) sigue siendo motivo de controversia.

La terapia hormonal modula y mejora los cambios en el perfil de lípidos causados por la deficiencia estrogénica, pero su papel es secundario en el tratamiento de la dislipidemia. Cuando la terapia hormonal se inicia durante los cinco primeros años de posmenopausia, previene o retarda la progresión de la enfermedad aterosclerosa.

La terapia hormonal en mujeres mayores de 60 años con enfermedad establecida puede producir efectos adversos tempranos (durante el primer año).

Las mujeres con padecimientos relacionados con enfermedades cardiovasculares (hipertensión, diabetes, dislipidemia) deben tratarse con fármacos y medidas específicas para este fin.

Efecto del envejecimiento y de la terapia hormonal en la enfermedad vascular cerebral

El riesgo de enfermedad vascular cerebral aumenta con la edad y la posmenopausia, pero de forma más marcada a partir de los 70 años de edad.

El número de eventos cerebrovasculares es bajo en mujeres con menopausia reciente, por lo que el riesgo absoluto es muy pequeño, incluso ante la coexistencia de un cierto aumento del riesgo relativo atribuido a la terapia hormonal de reemplazo.

Los resultados de estudios observacionales y controlados con asignación al azar son contradictorios, aunque parece haber un riesgo menor con el uso de estradiol solo.

No existe evidencia concluyente de que la terapia hormonal de reemplazo disminuya el riesgo de enfermedad vascular cerebral, por lo que no se recomienda su indicación para prevención primaria o secundaria de enfermedad vascular cerebral.

Efecto del envejecimiento y de la terapia hormonal en la coagulación y enfermedad trombovenosa

En gran medida, el incremento en el riesgo de la trombosis venosa se relaciona con la edad. En mujeres sanas, mayores de 40 años de edad, es de uno a dos nuevos casos por cada 10,000 mujeres por año.

En mujeres usuarias de terapia hormonal la incidencia se incrementa entre 1 a 6 casos por cada 10,000 mujeres por año.

El riesgo es mayor en mujeres obesas usuarias de terapia hormonal.

El riesgo es mayor en el primer año de tratamiento.

El riesgo es menor en usuarias de estrógenos solos y esterificados que los estrógenos equinos conjugados, así como con la administración transdérmica comparada con la vía oral.

Se requieren más estudios para establecer la participación en la causa de la trombosis de cada una de las progestinas en las terapias combinadas.

El consumo pasado de terapia con estrógenos no incrementa el riesgo comparado con las nunca tratadas.

En mujeres a quienes se efectuarán procedimientos quirúrgicos mayores, o tienen problemas médicos asociados con la inmovilización o trombofilia y en las que deberán recibir anticoagulación, se recomienda suspender la terapia hormonal.

Efecto del envejecimiento y de la terapia hormonal en el síndrome metabólico

Existe una relación directa entre la armonía de las hormonas sexuales y el metabolismo.

Los esteroides sexuales tienen una función anaboliante; su déficit perturba el uso y depósito de recursos energéticos.

Después de la menopausia se incrementa la prevalencia de todos los componentes del síndrome metabólico (aumento de la circunferencia abdominal, de la presión arterial, de las concentraciones séricas de colesterol LDL y de glucosa, y disminución de las de colesterol HDL) y esto se relaciona con aumento del riesgo de padecer diabetes y enfermedad cardiovascular.

La terapia estrogénica sola o con progestina modifican favorablemente los componentes del síndrome metabólico, por lo que llega a evitarlo, retrasar su aparición o corregirlo.

TRATAMIENTO

Evaluación clínica pretratamiento hormonal

La prescripción de la terapia hormonal requiere una minuciosa evaluación de la indicación para su uso, del tiempo estimado de tratamiento, de los tipos disponibles y de los riesgos-beneficios que se obtendrán, así como de la paciente idónea para recibirla. La terapia hormonal debe ser consistente para lograr las metas de cada paciente, tomando en cuenta sus riesgos y beneficios. Asimismo deberán explicarse estos factores detalladamente a la paciente y

obtener su consentimiento informado. En este escrito se especifican los estudios que se consideran necesarios para *iniciar* una terapia hormonal; aunque no son todos los sugeridos como parte de la evaluación integral del climaterio. La terapia hormonal deberá ser parte de una estrategia global de salud que incluya recomendaciones acerca del estilo de vida, nutrición y cese de hábitos nocivos.

Esta evaluación incluye, pero no está limitada, a los siguientes parámetros:

- Interrogatorio y examen físico completo, con insistencia en la detección de factores de riesgo de enfermedades crónicas y oncológicas: riesgo cardiovascular, osteoporosis, cáncer mamario y endometrial, enfermedad de Alzheimer, datos de hipostrogenismo, procesos infecciosos e inflamatorios del cuello uterino, etc. Así como de las contraindicaciones absolutas y relativas para el uso de estrógenos y progestágenos: sospecha de embarazo, sangrado uterino sin de mama o endometrial y de enfermedad coronaria.
- Mediciones antropométricas: peso, talla, índice de Quételet, circunferencia de la cadera y la cintura como mínimo. Categorización de la paciente en grupos, según su índice de masa corporal.
- Estudios de laboratorio y gabinete: dirigidos según los datos obtenidos en la historia clínica y determinación de factores de riesgo:
 - a) Para conocer el estado menopáusico de una paciente pocas veces se requieren determinaciones hormonales; excepto de algunas mujeres cercanas a los 50 años con antecedente de histerectomía.
 - b) Mastografía y si hay indicación complementarla, con ultrasonido mamario. Si se plantea la terapia hormonal, el estudio debe ser rutinario, sobre todo si existen factores de riesgo y si no ha transcurrido un año desde el último estudio efectuado. Antes de iniciar la terapia hormonal debe efectuarse o en su defecto durante el primer año de tratamiento. A las mujeres de 40 a 49 años debe realizárseles una mastografía cada dos años y cada año a las de 50 y más años de edad, por indicación médica y con autorización de la interesada. A toda mujer que haya tenido un familiar (madre o hermana) con cáncer de mama antes de los 40 años, se le debe realizar un primer estudio de mastografía diez años antes de la edad en que se diagnosticó el cáncer en el familiar y, posteriormente, según los hallazgos clínicos, el especialista determinará el seguimiento.
 - c) Citología cérvico-vaginal o vaginal (esta última en la mujer histerectomizada).
 - d) Densitometría ósea (DXA) dos regiones: en mujeres con un factor de riesgo de primer orden o dos factores de segundo orden, así como todas las mujeres mayores de 65 años.
 - e) Telerradiografía de tórax: si existe riesgo como tabaquismo o enfermedad crónica de vías respiratorias.
 - f) Ultrasonido pélvico transvaginal con evaluación del grosor endometrial en mujeres con útero intacto.
 - g) Biopsia endometrial en la mujer con útero y en quienes el patrón de sangrado sea anormal, o en las que mediante ultrasonografía se reporte engrosamiento endometrial (mayor de 4 mm).
 - h) Perfil de lípidos completo (colesterol total, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicéridos e índice de riesgo aterogénico).
 - i) Glucosa sérica.

Indicaciones para tratamiento con andrógenos

La prescripción de andrógenos a la mujer posmenopáusicas sigue siendo motivo de discusión. Esto debido a la falta de estudios controlados a mayor plazo para precisar posibles efectos adversos, por lo que la androgenoterapia debe analizarse de manera individual.

Cuando se prescribe testosterona debe combinarse con estrógenos; sin embargo, hay estudios que informan que la testosterona como monoterapia puede mejorar la función sexual.

Si se decide indicar un esquema con testosterona debe ser a la dosis más baja y por el tiempo más corto, vigilando la respuesta clínica y los posibles efectos adversos (alteraciones en las lipoproteínas y acciones androgénicas; se continúa investigando la posible relación entre testosterona exógena y el cáncer de mama). Antes de iniciar la terapia con andrógenos debe efectuarse la determinación de lípidos, pruebas hepáticas y mastografía.

Se prefiere la administración de andrógenos por vía transdérmica.

No hay normas para establecer el diagnóstico de insuficiencia androgénica femenina con determinaciones hormonales. El índice de testosterona libre se llega a utilizar para vigilar la atención médica; no para diagnóstico.

Se sugiere proporcionar amplia información a la paciente respecto a los riesgos y beneficios de la testosterona

y las limitaciones de las formulaciones no aprobadas; documentándolo en el expediente clínico.

La terapia posmenopáusica con testosterona también se investiga en áreas diferentes a la función sexual.

Dosis y vías de administración

Los estrógenos y progestágenos comparten ciertas características comunes, pero con efectos y propiedades potencialmente diferentes, para su uso en la terapia hormonal.

Es importante que el clínico tenga el conocimiento del tipo, dosis, vía de administración y régimen de estrógenos solos o combinados con progestágenos que va a indicar, así como el perfil metabólico de la combinación hormonal, la flexibilidad y experiencia con la terapia, y la satisfacción de la paciente con la terapia hormonal.

Deben prescribirse terapias igualmente efectivas, con menores eventos adversos, menor dosis efectiva y con la protección uterina adecuada que favorezcan el apego al régimen indicado.

La vía oral implica que la dosis habrá de absorberse por el sistema porta, con un primer paso hepático que alcanza una alta concentración de estrógenos y progestágenos en el hepatocito y con mayor efecto en la producción de proteínas de origen hepático.

La vía parenteral permite el ingreso del estrógeno y el progestágeno a la circulación por la vena cava y su efecto en el hígado es mínimo o inexistente.

La decisión respecto a la vía de administración depende de las condiciones de cada paciente.

En mujeres posmenopáusicas no está justificado ningún tratamiento secuencial, por eso se recomienda que la terapia estrogénica y la que contiene, además, un progestágeno, incluida la tibolona, se prescriban de manera continua.

En mujeres sin útero pero con antecedente de endometriosis debe indicarse terapia estrogénica y progestágeno.

Inicio, duración y suspensión de la terapia hormonal

El inicio, duración y suspensión de la terapia hormonal debe decidirse con base en: indicaciones presentes, adecuada evaluación del riesgo-beneficio individual, edad de inicio y de la del inicio de la menopausia.

La eficacia y seguridad de la terapia hormonal variará de acuerdo con el estado de salud basal de la paciente, formulación, dosis, esquema de tratamiento, vía de administración y tiempo de uso.

Se recomienda, con base en la evidencia actual, el inicio temprano en la posmenopausia para aprovechar al máximo el concepto de ventana de oportunidad, lo cual se traduce en una repercusión positiva de protección cardiovascular y en la calidad de vida.

La duración de la terapia hormonal debe proponerse durante el menor tiempo requerido por cada paciente y con las dosis efectivas más bajas.

El tratamiento prolongado está justificado si la indicación es la adecuada y siempre y cuando sea posible evaluar periódicamente los riesgos.

No existen evidencias que determinen la manera de suspender la terapia hormonal; pero la decisión de suspenderla debe efectuarse de común acuerdo entre la paciente y el médico tratante.

Conflicto de intereses

Los participantes en la elaboración de este punto de vista no tienen asociación laboral ni relación financiera con ninguna compañía farmacéutica diferente a los acuerdos consultivos, honorarios por alguna conferencia o investigación, beca para la asistencia a cursos, reuniones y congresos.

Agradecimientos

Agradecemos el apoyo económico para la realización de este punto de vista a la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio, Schering Plough-Organon, Wyeth, Bayer Schering, RIMSA y AF Carnot, sin que su participación implicara compromiso alguno para la AMEC ni sus participantes de mención ni promoción específica de alguno de los productos por ellos fabricados o distribuidos.

Participantes

Alberto Alvarado-García, Luz María Bravo-Marín, Cuauhtémoc Celis-González, Raúl Domínguez-González, Carlos Félix-Arce, Gabriel Gallo-Olvera, José Alberto Hernández-Bueno, Luis Hernández-López, Imelda Hernández-Marín, Deborah Legorreta-Peyton, Armando Montaña-Uzcanga, José de Jesús Montoya-Romero, Lourdes Morato-Hernández, Julio Morfín-Martín, Eduardo Motta-Martínez[†], Alfonso Murillo-Uribe, Fernanda Río de la Loza-Cava, Segismundo Rodríguez-Rodríguez, Alejandro Salazar y Sánchez, Carlos Salinas-Dorantes, Guillermo Santibáñez-Moreno, Javier Santos-González, Gilberto Tena-Alavez, Alejandro Vázquez-Alanís, Efraín Vázquez-Benítez, Gumersindo Vázquez-Castillo, Efraín Vázquez-Martínez de Velasco.

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

1. Fosbery WHS. Severe climacteric flushing successfully treated by ovarian extract. *Br Med J* 1897;i:1039
2. Soules MR, Sherman S, Perot E, Rebar R, et al. Executive Summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001;4:267-272.
3. Randolph JF, Crawford S, Dennerstein L, Cain K, Harlow SD. The value of follicle stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3034-3040.
4. Estrogen and Progestagen use in postmenopausal women: July 2008 position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2008;15(4):584-602.
5. Utian Wulf H y col. Revisión de la Menopausia y el Envejecimiento en: Menopausia. Guía práctica para el médico. Traducción de la 3ª ed. México: Edición y Farmacia, 2007;p:10-12.
6. Septién González JM, Morfín J, y col. Climaterio femenino. En: Programa de actualización continua en Ginecología y Obstetricia-3. Libro 1. México: Intersistemas, 2008;p:1-165.
7. <www.inegi.org.mx 2006 Proyecciones del Consejo Nacional de Población>.

SÍNTOMAS

1. Burger HG, Hale GE, Dennerstein L, Robertson DM. Cycle and hormonal changes during perimenopause: The key role of ovarian function. *Menopause* 2008;15(4):603-612.
2. McLennan A, Moore LS. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes. (Cochrane Review) *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1 CD002978.
3. Utian WH, et al. Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen. *Fertil Steril* 2001;75:1065-1079.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
5. Arriaga M, Arteaga E, Bianchi M y col. Recomendaciones de tratamiento en la menopausia. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2005;70(5):340-345.
6. Birkhauser MH, Panay N, Archer DF, Barlow D. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri-and menopause. *Climacteric* 2008;11:108-123.
7. Lobo RA, Archer DF, Ettinger B, et al. NAMS Position Statement. Estrogen and Progestogen use in postmenopausal women. The North American Menopause Society. *Menopause* 2008;15(4):584-602.
8. Sarduy N, Lugones B. II Consenso Cubano sobre Climaterio y Menopausia. Taller Nacional de Revisión y Actualización. Ciudad Habana, 14 y 15 de diciembre de 2006. Editorial CIMEQ. Sociedad Cubana de Ginecología y Obstetricia, Habana, Cuba, 2007.
9. Carranza-Lira S. Actualidades en terapia hormonal durante el climaterio. México: Ediciones y Distribuciones Universum, 2008.
10. Archer DF, Gambacciani M, Goldstein M, Pinkerton J, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri and postmenopause. *Climacteric* 2008;11:108-123.
11. Panay NUK, Archer DF, Barlow D, Burger H, et al. The IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climacteric* 2007;10:181-194.
12. Guthrie JR, Politi M, Dennerstein L. Duration of vasomotor symptoms in middle-aged women: a longitudinal study. *Menopause* 2009, Feb 2. [Epub ahead of print].
13. Freeman EW, Sammel MD, Lin H. Temporal association of hot flashes and depression in the transition to menopause. *Menopause*. 2009, Feb 2. [Epub ahead of print].
14. Utian W. NAMS confirms its support of FDA warning about custom-compounded bioidentical hormone therapy. *Cleveland, Ohio. Menopause*, February 5, 2009.
15. Grambell RD, Natrajan PK. Moderate dosage estrogen-androgen therapy improves continuation rates in postmenopausal women: impact of the WHI reports. *Climacteric* 2006;9:224-233.
16. Canto de Zetina TE. El tratamiento hormonal para el control de los síntomas. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2006;14(3):171-176.
17. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:47-56.
18. Bruce D, Rymer J. Symptoms of the menopause. *Best Practice and Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2009;23:25-32.
19. Archer DF, Dupont CM, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S, et al. Desvenlafaxine for treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *AJOG* 2009;200:238.e1-238.e10.
20. Million Women Study Collaborators. Breast Cancer, hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-422.
21. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, et al. Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes. Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2006;95(17):2057.
22. <<http://www.emea.europa.eu/pdfs/general/direct/pr/29987307>>. En pdf.
23. Buijs C, Mom CH, Willemse PH, Marike Boezen H, et al. Venlafaxine versus clonidine for the treatment of hot flashes in breast cancer patients: a double-blind, randomized cross-over study. *Breast Cancer Res Treat* 2008 Aug 1.
24. Lolprinzi CL, Barton DL, Sloan JA, Novontny PJ, Wolf S. Newer antidepressants for hot flashes — should their efficacy still be up for debate? *Menopause* 2009;16(1):184.
25. Cheema D, Coomarasamy A, El-Toukhy T. Non-hormonal therapy of post-menopausal vasomotor symptoms: a structured evidence-based review. *Arch Gynecol Obstet* 2007;276(5):463-469.
26. Wong VC, Lim CE, Luo X, Wong WS. Current alternative and complementary therapies used in menopause. *Gynecol Endocrinol* 2009;25(3):166-174.
27. Rees M. Alternative treatments for the menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23(1):151-161.
28. Montoya JJ. Principales problemas urogenitales y sus manifestaciones. En: Septién JM, editor. *Climaterio: estudio, diagnóstico y tratamiento*. México: Intersistemas, 2000;p:158-170.
29. Morfín J. Importancia de los receptores hormonales sobre los órganos pélvicos y el piso perineal. En: Septién JM (ed). *Climaterio: estudio, diagnóstico y tratamiento*. México: Intersistemas, 2000;p:155-157.
30. Samsoie G. Urogenital aging: a hidden problem. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:245-249.
31. Samsoie G. Lower urinary tract symptoms at menopause. Update on Menopause management. *IMS* 2007;p:11-12.

32. Montoya JJ. Cirugía del prolapso genital en la mujer climática. En: 40 años de vida profesional del Dr. Carlos Fernández del Castillo. Libro Homenaje. México: MPM, 1996;p:143-147.
 33. Brubaker L. Urinary urgency and frequency: what should a clinician do? *Obstet Ginecol* 2005;105:666-667.
 34. Danforth KN. Risk factors for urinary incontinence among middle-aged women. *Am J Obstet* 2006;194:339-345.
 35. NAMS. Traducción de la 3ª edición de: Menopausia: guía práctica para el médico. México: Edición y Farmacia, 2007.
 36. Birkhäuser, M. Health Plan for the adult woman. Management handbook. London: Taylor & Francis, 2005.
- PSICOSEXUALIDAD
1. Birkhäuser MH, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008;11:108-123.
 2. Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, Fu R, Nelson HD. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric* 2007;10:448-465.
 3. Morse CA, Dudley E, Guthrie J. Relationships between premenstrual complaints and perimenopausal experience. *J Psychosomatic Obstetric Gynaecology (Australia)* 1998;4:182-191.
 4. Avis NeE, Stellato CR, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2008;4(3):243-249.
 5. Schmidt PJ, Haq N, Rubinow DR. A longitudinal evaluation of the relationship between reproductive status and mood in perimenopausal women. *Am J Psychiatry* 2004;161:2238-2244.
 6. Caspi A, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2004;301:385-389.
 7. Korzun A, et al. Familiality of symptom dimensions in depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61(5):468-474.
 8. Heim C, Plotsky PM, Nemeroff CB. Importance of studying the contributions of early adverse experience to neurobiological findings in depression. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(4):641-648.
 9. Braga MF, et al. Stress impairs α_1 adrenoceptor-mediated noradrenergic facilitation of GABAergic transmission in the basolateral amygdala. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(4):45-58.
 10. Hvas L. Menopausal women's positive experience of growing older. *Maturitas*. 2006;54(3):245-251.
 11. Legorreta D, Tserotas K. Attitudes to ageing of perimenopausal women in Mexico and Panama. A comparative study. *Climacteric* 2008;11(2):187.
 12. Chedraui P, Perez-Lopez FR, Morales B, Hidalgo L. Depressive symptoms in climacteric women are related to menopausal symptom intensity and partner factors. *Climacteric* 2009 (Apr 22):1-9.
 13. Andrikoula M, Prelevic G. Menopausal hot flashes revisited. *Climacteric* 2009;12(1):3 -15.
 14. Moline M, Broch L, Zak R. Sleep problems across the life cycle in women. *Curr Treat Options Neurol* 2004;6(4):319-330.
 15. Becker D, Orr A, Weizman A, Kotler M, Pines A. Depressed mood through women's reproductive cycle: correlation to mood at menopause. *Climacteric*. 2007;10(1):46-50.
 16. Parry BL. Perimenopausal depression. *Am J Psychiatry* 2008:23-27.
 17. APM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-IV-TR. Washington: American Psychiatric Association, 2000.
 18. Palacios S. Advances in hormone replacement therapy: making the menopause manageable. *BMC Women's Health* 2008;p:8-22.
 19. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD002978.
 20. Chedraui P, et al. Impaired quality of life among middle aged women: A multi-centre Latin American study. *Maturitas* 2008;(61):323-329.
 21. Sherwin BB. The impact of different doses of estrogen and progestin on mood and sexual behavior in postmenopausal women. *J Endocrinol Metab* 1991;72:336-343.
 22. Bouchard P, Archer DF, Panay N, Olivier S, Bessac L. Desvenlafaxine succinate is an effective treatment for menopausal vasomotor symptoms: a review of 3 clinical trials. Amsterdam menopause Symposium June 2007.
 23. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Non hormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057-2071.
 24. Marín R, Guerra B, Alonso R, Ramírez CM, Díaz M. Estrogen activates classical and alternative mechanisms to orchestrate neuroprotection. *Curr Neurovasc Res* 2005;2(4): 287-301.
 25. Galea LA, Uban KA, Epp JR, Brummelte S, et al. Endocrine regulation of cognition and neuroplasticity: our pursuit to unveil the complex interaction between hormones, the brain, and behaviour. *Can J Exp Psychol* 2008;62(4):247-260.
 26. Howard M, Kravitz DO, Peter M, Meyer TE, et al. Cognitive functioning and sex steroid hormone gene polymorphisms in women at midlife. *Am J Medicine* 2006;19(9A):S94-S102.
 27. Behl C, Skutella T, Lezohualch F, et al. Neuroprotection against oxidative stress by estrogens structure activity relationship. *Mol Pharmacol* 1997;51:535-541.
 28. Donald GS, Wright DW, Kellermann AL. Does progesterone have neuroprotective properties? *Ann Emerg Med* 2008;51:164-172.
 29. Maki PM, Gast MJ, Vieweg AJ, Burris SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;69:1322-1330.
 30. Jacobs DM, et al. Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause. *Neurology* 1998;50:368-373.
 31. Maki PM, Resnick SM. Longitudinal effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and cognition. *Neurobiol Aging* 2000;21:373-383.
 32. Maki PM, et al. Enhanced verbal memory in nondemented elderly women receiving hormone-replacement therapy. *Am J Psychiatry* 2001;158:227-233.
 33. Resnick SM, et al. Effects of estrogen replacement therapy on PET cerebral blood flow and neuropsychological performance. *Horm Behav* 1998;34:171-182.
 34. Shaywitz SE, et al. Effect of estrogen on brain activation patterns in postmenopausal women during working memory tasks. *JAMA* 1999;281:1197-202.
 35. Henderson VW, et al. Reproductive stage and memory in the Melbourne women's midlife health project. *Neurology* 2003;60:1369-1371.
 36. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al for the WHIMS Investigators. 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;289:2651-2662.
 37. Resnick SM, Espeland MA, Jaramillo SA, Hirsch C, et al. For the Women's Health Initiative Memory Study. Postmenopausal

- hormone therapy and regional brain volumes. The WHIMS-MRI Study. *Neurology* 2009;72:135-142.
38. Shumaker SA, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-2958.
 39. Antonijevic IA, et al. Improvements in Sleep EEG patterns after open-label treatment with estradiol. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:277-282.
 40. Gambacciani M. Estrogen alone improves women's subjective reports of sleep quality. *Maturitas* 2005;50:91-97.
 41. Xu H, et al. Estrogen reduces production of AD-related β -amyloid protein. *Nat Med* 1998;4:447-451.
 42. Henderson VW, et al. Estrogen did not improve cognition or global function in women with Alzheimer disease. *Neurology* 2000;54:295-301.
 43. Mulnard RA, et al. Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a randomized controlled trial. Alzheimer's Disease Cooperative Study. *JAMA* 2000;283:1007-1015.
 44. Zandi PP, et al. Hormonal therapy use is associated with reduced risk or delayed onset of Alzheimer's disease. *JAMA* 2002;288:2123-2129.
 45. Daley A, MacArthur C, Mutrie N, Stokes-Lampard H. Phytoestrogens for vasomotor symptoms and exercise for vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(4):CD001395 and CD006108.
 46. Pfaus JG, Scepkowski LA. The Biologic basis for libido. *Current Sexual Health Reports* 2005;2:95-100.
 47. McCoy N, Davidson M. A longitudinal study of the effects of menopause on sexuality. *Maturitas* 1985;7:203-210.
 48. Myers L. Methodological review and meta-analysis of sexuality and menopause research. *Neurosciences Biobehav Rev* 1995;19(2):331-341.
 49. Bachmann GA, Leiblum SR. Sexuality in sexagenarian women. *JAMA* 1983;249(2): 195-198.
 50. Dennerstein L, Smith AM, Morse CA, et al. Sexuality and the menopause. *J Psychosom Obstetric Gynecology* 1994;15:59-66.
 51. Graziottin A, Leiblum SR. Biological and psychosocial pathophysiology of female sexual dysfunction during the menopausal transition. *J Sex Med* 2005;2(Suppl. 3):133-145.
 52. Bachmann G. Sexual function in the perimenopause. *Perimenopausal Health Care* 1993;20.
 53. Basson R. Female Sexual Response. The role of drugs in the management of its dysfunction. *Obstet Gynecol* 2006;98(2):350-353.
 54. Dennerstein L, Koochaki P, Barton I, Graziottin A. Hypoactive sexual desire disorder in menopausal women: a survey of Western European women. *J Sex Med* 2006;3:212-222;379-389.
 55. García Segura LM, Cardona-Gomez P, Naftolin F, et al. Estradiol up regulates Bcl-2 expression in adult brain neurons. *Neuroreport* 1998;9(4):593-597.
 56. Pearce J. Psychological and sexual symptoms associated with the menopause and effects of HRT. *BJ Psychiatry* 1995;167:163-173.
 57. Goldstein I, Meston C, Davis S, Traish AM, eds. *Women's Sexual Function and Dysfunction. Study, Diagnosis and Treatment*. London: Taylor & Francis, 2005.
 58. Beard MK, Curtis LR. Libido, menopause, and estrogen replacement therapy. *Postgraduate Medicine* 1989;86(1):225-228.
 59. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al, and 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(3):321-333.
 60. Dennerstein L, Dudley E. Sexuality, hormones and the menopausal transition. *Maturitas* 1997;26:83-93.
 61. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *N Engl J Med* 2000;343:682-688.
 62. Simon J, Braunstein G, Nachtigall L, et al. Testosterone patch increases sexual activity and desire in surgically menopausal women with hypoactive sexual desire disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5226-5233.
 63. Castelo-Branco C, Vicente JJ, Figueras F, San Juan A. Comparative effects of estrogens, plus androgens and tibolone on bone, lipid pattern and sexuality and postmenopausal women. *J Menopause European Maturitas* 2000;34:161-168.
 64. Liu JH. Therapeutic effects of progestins, androgens, and tibolone for menopausal symptoms. *Am J Med* 2005;19(118):88-92.
 65. World Health Organization (WHO). *Defining Sexual Health: Report of a Technical Consultation on Sexual Health*. WHO: Geneva, 2006.
 66. Blume EJ. Sexual dysfunction in middle-aged women: a multicenter Latin American study using the Female Sexual Function Index. *Menopause* 2009;16:6-10.
- MASA CORPORAL, ALIMENTACIÓN Y EJERCICIO
1. <<http://www.dramora.com/menopausia.pdf>>.
 2. <<http://www.diariofemenino.com/salud/menopausia.html>>.
 3. Pisabarro R. Metabolismo y climaterio: la visión de un endocrinólogo. *Rev Med Uruguay* 2000;16:144-151.
 4. Lamberts SW, van den Beld AW, Van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997;278(5337):419-424.
 5. Björntorp P. Obesity. A civilization syndrome. *Obes Res* 1993;1:206-222.
 6. Poehlman ET, Toth MJ, Fishman PS, Vaitkevicius P, et al. Sarcopenia in aging humans: the impact of menopause and disease. *J Gerontol Biol Sci Med Sci* 1995;50:73-77.
 7. De Pergola G, Zamboni M, Sciaraffia M, Turcato E, et al. Body fat accumulation is possibly responsible for lower dehydroepiandrosterone circulating levels in premenopausal obese women. *Inter J Obes Rel Met Dis* 1996;20(12):1105-1110.
 8. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272:205-11. (Comments)
 9. Pasquali R, Casimirri F, Labate AM, Tortelli O, et al. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. *Int J Obes* 1994;18:614-621.
 10. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: A controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123:673-675.
 11. Friedman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, Elton CW, et al. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss: Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT 4. *J Clin Invest* 1992;89:701-705.
 12. Hardin D, Azzareli B, Edwards J, Wigglesworth J, et al. Mechanisms of enhanced insulin sensitivity in endurance-trained athletes: effects on blood flow and differential expres-

- sion of GLUT 4 in skeletal muscles. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(8):2437-2446.
13. Maron DJ, Fair JM, Haskell WL. Saturated fat intake and insulin resistance in men with coronary artery disease. *Circulation* 1991;84:2020-2027.
 14. Storlien LH, Kriketos AD, Calvert GD, Baur LA, Jenkins AB. Fatty acids, triglycerides and syndromes of insulin resistance. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1997;57(4-5): 379-385.
 15. The 7th IMS WORKSHOP, Update on Menopause Management. A global consensus meeting for the development of a revised IMS Position Statement. Budapest February 17-19, 2007.
 16. Sanchez-Castillo CP, Velazquez-Monroy O, Lara-Esqueda A, Berber A, et al. Diabetes and hypertension increases in a society with abdominal obesity: results of the Mexican National Health Survey 2000. *Pub Health Nutr* 2004;8:53-60.
 17. González-Barranco J. Obesidad: problema de salud pública en México. *Nutrición Clínica* 2002;5:213-218.
 18. OECD health data 2007, statistics and indicators for 30 countries. http://www.oecd.org/document/30/0,2340,en_2649_37407_12968734_1_1_1_37407,00.html.
 19. O'Sullivan AJ, Ho KKY. A comparison of the effects of oral and transdermal estrogen replacement on insulin sensitivity in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1783-1788.
 20. Estrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1, 2009. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, DOI: 10.1002/14651858.CD001018.
 21. Arellano-Montaño S, Bastarrachea-Sosa RA, Bourges-Rodríguez H, Calzada-León R, y col. La obesidad en México. *Rev End Nut* 2004;12:S80-S87.
 22. Despres JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* 2006;444:881-887.
 23. Reeder BA, Senthiselvan A, Despres JP. The association of cardiovascular disease risk factors with abdominal obesity in Canada. *Can Med Assoc J* 1997;157:S39-45.
 24. Chen MM, Lear SA, Frohlich JJ, Birmingham CL. Intraobserver and interobserver reliability of waist circumference and the waist-to-hip ratio. *Obes Res* 2001;9:651.
 25. Pouliot MC, Despres JP, Lemieux S, Moorjani S, et al. Waist circumference and abdominal sagittal diameter: best simple anthropometric indexes of abdominal visceral adipose tissue accumulation and related cardiovascular risk in men and women. *Am J Cardiol* 1994;73:460-468.
 26. Secretaría de Salud (México). Norma Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2005, Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. Diario Oficial de la Federación, 23 de enero del 2006.
 27. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Effect of menopausal status on body composition and abdominal fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24:226-231.
 28. Wu SI, Chou P, Tsai ST. The impact of years since menopause on the development of impaired glucose tolerance. *J Clin Epidemiol* 2001;54:117-120.
 29. Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body fat distribution. *Am J Clin Nutr* 1992;5:950-954.
 30. Svendsen OL, Hassager C, Christiansen C. Age and menopause-associated variations in body composition and fat distribution in healthy women as measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *Metabolism* 1995;44:369-373.
 31. Cagnacci A, Soldani R, Carriero PL, Paoletti AM, et al. Effects of low doses of transdermal 17[beta]-estradiol on carbohydrate metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1396-1400.
 32. Kimmeler R, Heinemann L, Heise T, Bender R, et al. Influence of continuous combined estradiol-norethisterone acetate preparations on insulin sensitivity in postmenopausal nondiabetic women. *Menopause* 1999;6:36-42.
 33. Duncan AC, Lyall H, Roberts RN, Petrie JR, et al. The effect of estradiol and a combined estradiol/progestagen preparation on insulin sensitivity in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:2402-2407.
 34. Cucinelli F, Paparella P, Soranna L, Barini A, et al. Differential effect of transdermal estrogen plus progestagen replacement therapy on insulin metabolism in postmenopausal women: relation to their insulinemic secretion. *Eur J Endocrinol* 1999;140:215-223.
 35. Mattiasson I, Rendell M, Tornquist C, Jeppsson S, Hulthen UL. Effects of estrogen replacement therapy on abdominal fat compartments as related to glucose and lipid metabolism in early postmenopausal women. *Horm Metab Res* 2002;34:583-588.
 36. Walker RJ, Lewis-Barned NJ, Sutherland WH, Goulding A, et al. The effects of sequential combined oral 17[beta]-estradiol and norethisterone acetate on insulin sensitivity and body composition in healthy postmenopausal women: a randomized single blind placebo-controlled study. *Menopause* 2001;8:27-32.
 37. NAMS. Menopausia: guía práctica para el médico. Riesgo de enfermedad. Traducción de la 3a edición. México: Edición y Farmacia, 2007:p:125-143.
 38. NAMS Position Statement. *Menopause* 2008;15:584-602.
- MASA ÓSEA
1. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to prevention and treatment of osteoporosis 2008. Disponible en http://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm. Consultado el 18 de marzo, 2009.
 2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001;85:785-795.
 3. Allbright F. Postmenopausal osteoporosis. *Trans Assoc Am Physicians* 1940;55:298-305.
 4. Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94:646-650.
 5. Woolf AD, Akesson K. Osteoporosis. Atlas de investigación y tratamiento. Oxford: Atlas Medical Publishing, 2008;p:1-22.
 6. Chesnut CH. Osteoporosis, an undiagnosed disease. *JAMA* 2001;286:2865-2866.
 7. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005;16:229-238.
 8. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, et al. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005-2025. *J Bone Miner Res* 2007;22:465-475.
 9. Delmas PD. Hormone replacement therapy in the prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997;7(Suppl.):s3-s7.
 10. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis of osteoporosis. *Endocr Rev* 2001;21:115-137.
 11. Srivastava S, Weitzmann MN, Kimble RB, et al. Estrogen blocks M-CSF gene expression and osteoclast formation by

- regulating phosphorylation of Egr-1 and its interaction with Sp-1. *J Clin Invest* 1998;102:1850-1859.
12. Srivastava S, Weitzmann MN, Cenci S, et al. Estrogen decreases TNF expression by blocking JNK activity and the resulting production of c-Jun and Jun D. *J Clin Invest* 1999;104:503-513.
 13. Sunyer T, Lewis J, Collin-Osdoby P, et al. Estrogen's bone-protective effects may involve differential IL-1 receptor regulation in human osteoclast-like cells. *J Clin Invest* 1999;103:1409-1418.
 14. Simonnet WS, Lacey DL, Dunstan CR, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997;89:309-319.
 15. Srivastava S, Toraldo G, Weitzmann MN, et al. Estrogen decreases osteoclast formation by down-regulating receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL)-induced JNK activation. *J Biol Chem* 2001;276:8836-8840.
 16. Manolagas SC, Kousteni S, Jilka RI. Sex steroids and bone. *Rec Prog Horm Res* 2002;57:385-409.
 17. Hernández Bueno JA, Bujalil Montenegro K. Terapia de reemplazo hormonal, terapia estrogénica. En: García Hernández PA, Barreira Mercado E, Cons Molina F y col (eds). *Avances en osteoporosis*. México: AMMOM-Grupo Editorial M&M, 2008;p:265-282.
 18. 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.
 19. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of non-vertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2001;285:2891-2897.
 20. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1729-1738.
 21. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, for the Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
 22. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al for the LIFT Study Investigators. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
 23. NAMS Position Statement. *Menopause* 2008;15:584-602.
 24. Birkhauser M, et al. Updated practical recommendations for hormonal replacement therapy in the peri and postmenopause. *Climacteric* 2008;11:108-123.
 25. Kanis J, Burlet N, Cooper C, et al. On behalf of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008;19:399-428.
 26. Black DM, et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996;348:1535-41.
 27. Cummings SR, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA* 1998;280:2077-82.
 28. Harris ST, et al. Effects of risendronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 1999;282:1344-1352.
 29. Reginster JY, et al. Randomized trial of the effects of risendronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2000;11:83-91.
 30. Mc Clung MR, Geusens P, Miller P, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344:333-340.
 31. Chesnut IC, et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19:1241-1249.
 32. Delmas PD, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporosis Int* 2004;15:792-798.
 33. Delmas PD, et al. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from Dosing Intravenous Administration Study. *Arthritis Rheum* 2006;54:1838-1846.
 34. Black DM y col once yearly Zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *NEJM* 2007;356:1809-1822.
 35. Lyles KW, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *NEJM* 2007;357:1799-1809.
 36. Delmas PD, et al. Effects of Raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *NEJM* 1997;337:1641-1647.
 37. Meunier PJ, et al. Treatment of postmenopausal women with osteoporosis for low bone density with Raloxifene. *Osteoporosis Int* 1999;10:330-336.
 38. Ettinger B, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with Raloxifene. *JAMA* 1999;282:637-645.
 39. Siris ES. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Mine Res* 2005;20(9):1514-1524.
 40. Cummings SR, et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial: Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* 1999;281:2189-2197.
 41. Vogel VG, et al. Effects of Tamoxifen vs Raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727-2741.
 42. Meunier PJ, et al. The effect of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *New Engl J Med* 2004;350:459-468.
 43. Reginster JY, et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of peripheral osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:2816-2822.
 44. Neer RM, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Eng J Med* 2001;344:1434-1441.
 45. Shrader SP, et al. Parathyroid hormone (1-84) and treatment of osteoporosis. *Ann Pharmacother* 2005;39:1511-1516.
 46. Prince R, et al. Sustained nor vertebral fragility fracture risk reduction after discontinuation of teriparatide treatment. *J Bone Mine Res* 2005;20:1507-1513.
 47. Chestnut CH, Silverman S, Andriano K, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109:267-276.
 48. Punnett KK, Chan LWL. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989;11:205-209.

ÓRGANOS BLANCO

1. Doherty JA, Cushing-Haugen KL, Saltzman SS, et al. Long-term use of postmenopausal estrogen and progestin hormone therapies and the risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(2):139.e1-7.
2. The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial biopsy in postmenopausal women. *JAMA* 1996;275:370-375.
3. Anderson GL, Judd HL, Kaunius AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;290:1739-1748.
4. Reid RL. Progestins in hormone replacement therapy: impact on endometrial and breast cancer. *J SOGC* 2000;22:677-681.
5. Hill DA, Weiss NA, Beresford SA, et al. Continuous combined hormone replacement therapy and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1456-1461.
6. Jirecek S, Lee A, Pavo I, et al. Raloxifene prevents the growth of uterine leiomyomas in premenopausal women. *Fertil Steril* 2004;81:132-136.
7. Barakatt RR, Bundy BH, Spirtos NM, et al. Randomized double-blind trial of estrogen replacement therapy versus placebo in stage I or II endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2006;24:587-592.
8. Committee on Gynecologic Practice. Hormone replacement therapy in women treated for endometrial cancer. ACOG Committee Opinion (No. 234). *Int J Gynaecol Obstet* 2001;73:283-284.
9. Bertelli G, Vemurini M, Del Mastro L, et al. Tamoxifen and the endometrium: findings of pelvic examination and endometrial biopsy in asymptomatic breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47:41-46.
10. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365:1543-1551.
11. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, et al. Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007;92:911-918.
12. Wright PK, May F, Darby S, Saif R, et al. Estrogen Regulates Vesicle Trafficking Gene Expression in EFF-3, EFM-19 and MCF-7 Breast Cancer Cells. *Int J Clin Exp Pathol* 2009;2(5):463-475.
13. Santen R, et al. Steroid enzymes and cancer. *Ann NY Acad Sci* 2009;55:132-140.
14. Bulun SE, et al. Steroid enzymes and cancer. *Ann NY Acad Sci* 2009;55:121-131.
15. Sepkovic DW, Bradlow HL. Steroid enzymes and cancer. *Ann NY Acad Sci* 2009;55:57-67.
16. Vazquez-Memije ME, et al. Cellular and functional analysis of four mutations located in the mitochondrial ATPase6 gene. *J Cell Biochem* 2009;106(5):878-886.
17. Giamas G, et al. CK1 modulates the transcriptional activity of ER via AIB1 in an estrogen-dependent manner and regulates ER-AIB1 interactions. *Nucleic Acids Res* 2009;37:3110-3123.
18. Warren R. Hormones and mammographic breast density. *Maturitas* 2004;49:67-78.
19. 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.
20. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. IMS update recommendations on postmenopausal hormone therapy. *Climateric* 2007;10(3):181-194.
21. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. The Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-3253.
22. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, et al. Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103-115.
23. Scheele F, Burger CW, Kenemans P. Postmenopausal hormone replacement in the woman with a reproductive risk factor for breast cancer. *Maturitas* 1999;33:191-196.
24. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997;350:1047-1059.
25. Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362(9382):419-427.
26. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of Conjugated Equine Estrogen in Postmenopausal Women With Hysterectomy: The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
27. Graham JD, et al. DNA Replication Licensing and Progenitor Numbers Are Increased by Progesterone in Normal Human Breast. *Endocrinology* 2009;150:3318-3326.
28. Singletary E. Rating the risk factors for breast cancer. *Annals of Surgery* 2003;237:474-482.
29. Gareth ER, Howell A. Breast cancer risk assessment models. *Breast Cancer Research* 2007;9:213-220.
30. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:1879-1886.
31. Spiegelman D, Colditz GA, Hunter D, et al. Validation of the Gail model for predicting individual breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:600-607.
32. Costantino JP, Gail MH, Pee M, et al. Validation studies for models projecting the risk of invasive and total breast cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1541-1548.
33. Rockhill B, Spiegelman D, Byrne C, et al. Validation of the Gail model of breast cancer risk prediction and implications for chemoprevention. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:358-366.
34. Gail MH, Costantino JP. Validating and improving models for projecting the absolute risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:334-335.
35. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1371-1388.
36. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:1652-1662.
37. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial. *Lancet* 1998;352:98-101.
38. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomized women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998;352:93-97.

39. Veronesi U, Maisonneuve P, Rotmensz N, et al. Italian randomized trial among women with hysterectomy: tamoxifen and hormone-dependent breast cancer in high-risk women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:160-165.
40. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial. *Lancet* 2002;360:817-824.
41. Vogel VG, Costantini JP, Wickerham DL, et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* 2006;295:2727-2741.
42. Decensi A, Robertson C, Viale G. A randomized trial of low dose tamoxifen on breast cancer proliferation and circulating estrogenic biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:779-790.
43. Bevers TB. Breast cancer chemoprevention: current clinical practice and future direction. *Biomed Pharmacother* 2001;55:559-564.

METABOLISMO Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

1. Posadas RC, Yamamoto KL, Tapia CR. Epidemiología de las dislipidemias en México. En: Posadas RC. *Dislipidemias y aterosclerosis*. México:Interamericana, 1995;p:117.
2. Morato HL, Lerman GI. Dislipidemias en el climaterio femenino y en ancianos. En: Posadas RC. *Dislipidemias y aterosclerosis*. México:Interamericana, 1995;p:159-170.
3. Lobo RA. Effects of hormonal replacement on lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *J Clin Endoc Metab* 1991;73:925-931.
4. O'Brien T, Nguyen TT. Lipids and lipoproteins in women. *Mayo Clin Proc* 1997;72(3): 235-244.
5. The Writing Group for the PEPi Trial. Effects of estrogen or estrogen-progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPi) Trial. *JAMA* 1995;273:199-204.
6. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the WHI randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333.
7. Shilipak MG, Chaput LA, Vittinghoff E, et al. Lipids changes on hormone therapy and coronary heart disease events in HERS Study. *Am Heart J* 2003;146(5): 870-875.
8. Gaspard UJ, Gottal JM, van den Breele FA. Postmenopausal changes of lipid and glucose metabolism; a review of their main aspects. *Maturitas* 1995;21:171-178.
9. Crespo CJ, Smit E, Snelling A, Sempos CT, Andersen RE. Hormone Replacement Therapy and its Relationship to lipid and glucose metabolism in diabetic and non-diabetic Postmenopausal Women. *Diabetes Care* 2002;25(10).
10. Howard N, Hodis MD, Wendy JM. Postmenopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Disease in Perspective. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2008;51(3):564-580.
11. Katherine MN, Buist DSN, Yu O, et al. Hormone Therapy initiation after the Women's Health Initiative. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 2008;15(3):487-493.
12. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;166:357-365.
13. Prentice RL, Langer RD, Stefanick ML, et al. Combined analysis of Women's Health Initiative observational and clinical trial data on postmenopausal hormone treatment and cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 2006;163:589-599.
14. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006;15:35-44.
15. Bonita R. Epidemiology of stroke. *Lancet* 1992;339:342-344.
16. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861-1867.
17. Wenger N, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993;329:247-256.
18. Bushnell CD, Hum P, Colton C, et al. Advancing the study of stroke in women: summary and recommendations for future research from a NINDS-Sponsored Multidisciplinary Working Group. *Stroke* 2006;37:2387-2399.
19. Estadísticas de mortalidad. <www.inegi.org.mx>.
20. Birge S. Hormone therapy and stroke. *Clin Obst Gynecol* 2008;51:581-591.
21. Bath PM, Gray LJ. Association between hormone replacement therapy and subsequent Stroke; a meta-analysis. *BMJ* 2005;330:342-345.
22. Lobo RA. Menopause and stroke and the effects of hormonal therapy. *Climateric* 2007;10(Suppl. 2):27-31.
23. Grodstein F, Manson EL, et al. Postmenopausal Hormone Therapy and Stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:861-866.
24. Rossouw J, Prentice R, Manson J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297:1465-77.
25. Hendrix SL, Wassertheil-Smoller S, Johnson KC, et al. Effects of conjugated equine Estrogen on stroke in the Women's Health Initiative. *Circulation* 2006;113:2425-2434.
26. Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. *JAMA* 2003;289:2673-2684.
27. Lemaitre RN, Weiss NS, Smith NL, et al. Esterified estrogen and conjugated equine estrogen and the risk of incident myocardial infarction and stroke. *Arch Intern Med* 2006;166:389-399.
28. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. For the LIFT Trial Investigators. The Effects of Tibolone in Older Postmenopausal Women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.
29. Koh KK. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation. *Cardiovasc Res* 2002;55:714-726.
30. Koh KK, Home MKI, Canon RO III. Effects of hormone replacement therapy on coagulation, fibrinolysis, and thrombosis risk in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1999;82:626-633.
31. Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The Worcester DT Study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-938.
32. Gerstman BB, Piper JM, Tomita DK, et al. Oral contraceptive estrogen dose and the risk of deep venous thromboembolic disease. *Am J Epidemiol* 1991;133:32-37.
33. Grodstein F, Stampfer M, Goldhaber S, et al. Prospective study of exogenous hormones and risk of pulmonary embolism in women. *Lancet* 1996;348:983-987.
34. Daly E, Vessey MP, Painter R, Manson I, et al. Case-control study of venous thromboembolism risk in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996;348:1027.
35. Jick H, Derby L, Myers M, Vasilaskis C. Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 1996;348:981-983.

36. Varas-Lorenzo C, García Rodríguez L, Cattaruzzi C, et al. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thrombolism: a population-based study in Southern Europe. *Am J Epidemiol* 1998;147:387-390.
37. Douketis JD, Julian JA, Keaton C, et al. Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study. *J Thromb Haemostasis* 2005;3:943-948.
38. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *J Am Med Assoc* 2004;292:1573-1580.
39. Smith NL, Heckbert SR, Lemaitre RN, et al. Esterified estrogens and conjugated equine estrogens and the risk of venous thrombosis. *J Am Med Assoc* 2004;292:1581-1587.
40. Scarabin P, Oger E, Plus-Bureau G, on behalf of the Estrogen and THromboEmbolic Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. *Lancet* 2003;362:428-432.
41. Grady D, Wenger NK, Herrington D, et al, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Research Group. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* 2000;132:689-696.
42. Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe G, Scarabin PS. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta analysis. *BMJ* 2008;336:1227-1231. Originally published online 20 May 2008.
43. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome, 2005. <http://www.idf.org>.
44. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factor: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1979;59:8.
45. Lorenzo C, Williams K, González-Villalpando C, Haffner SM. The prevalence of the metabolic syndrome did not increase in Mexico city between 1990-1992 and 1997-1999 despite more central obesity. *Diabetes Care* 2005;28:2480.
46. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005;112(17):2735-52.
47. González A, y col. Posición de Consenso. Recomendaciones para el diagnóstico, estratificación del riesgo cardiovascular, prevención y tratamiento del síndrome metabólico. *Rev Mex Cardiol* 2006;17(1).
48. Shifren JL. Androgens, estrogens, and metabolic syndrome at midlife. Editorials. *Menopause* 2009;16(2):226-228.
49. Salpeter SRJ, Walsh TM, Ormiston E, Greyber NS. Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2006;8:538-554.
50. Janssen I, Powell LH, Crawford S, Lasley B, Sutton-Tyrrell K. Menopause and the metabolic syndrome: the Study of Women's Health Across the Nation. *Arch Intern Med* 2008;168:1568-1575.
51. Lobo RA. Metabolic syndrome and the menopause. *Maturitas* 2008;60(1):10-8. Date of Electronic Publication: 2008 Apr 14.
52. Kuczmarski RJ, Flegal KM, Campbell SM, Johnson CL. Increasing prevalence of overweight among US adults: The National Health and Nutrition Examination Surveys, 1960 to 1991. *JAMA* 1994;272:205-211.
53. Kaaja RJ. The metabolic syndrome in postmenopausal women. Clinical implications. *Menopause* 2008;14(1): 21-25.
54. Royer M. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climateric* 2007;10:164-170.
55. Gambacciani M, et al. Body weight, body fat distribution, and hormonal replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):414.
56. Burger HG, et al. The endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3537.
57. Haarbø J, et al. Postmenopause hormonal replacement therapy prevent central distribution of body fat alter menopause. *Metabolism* 1991;40(12):1323.
58. Gambacciani M, et al. Prospective evaluation of body weight and body fat distribution in early postmenopausal women with and without hormonal replacement therapy. *Maturitas* 2001;39:125.

TRATAMIENTO

1. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008;15:584-602.
2. International Menopause Society. Recommendations on postmenopausal hormone therapy. 2007. www.imsociety.org. Consultado el 20 de marzo del 2009.
3. Norma Oficial Mexicana NOM-035-SS2-2002. Prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Criterios para brindar atención médica.
4. Basaria S, Dobs AS. Safety and adverse effects of androgens: how to counsel patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79(4 Suppl.):S25-S32.
5. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Canadian Consensus Conference on Menopause, 2006 Update. *JOGC* 2006;28.
6. National Institutes of Health. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation and Treatment of overweight and obesity in adults-the evidence report. National Institutes of Health. *Obes Res* 1999;6(Suppl. 2):51s.
7. The American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical Updates in Women's Health Care. Weight Control: Assessment and Management. *The American College of Obstetricians and Gynecologists* 2006;5(5).
8. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Menopause and hormone therapy: collaborative decision-making and management. 2006. www.icsi.org. Accesado 20 mar 09.
9. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano, 2004.
10. Humphrey LL, Helfand M, Chan BK, et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002;137:347-360.
11. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2002 para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama, 2003.

12. Modificación a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino, 2007.
13. National Heart, Lung and Blood Institute. Third report on the National Cholesterol Education Program expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (adult treatment poanel III). Bethesda: NHLBI 2002 publication No 02-5215.
14. Burger HG. Testosterone changes in women with age and menopause. *Menopausal Medicine ASRM* 2005;13:1-4.
15. Rodríguez RS. Libro salud posmenopáusica. 1a ed. México, 2005;p:125-129.
16. North American Menopause Society. *Menopause Practice: a clinician Guide*. 3th ed. EUA, 2007;p:59.
17. Wierman ME, Basson R, Davis SR, et al. Clinical Practice Guideline. Androgen therapy in women: an Endocrine Society Clinical Practice guideline. *J Clin Endocrinol & Metab* 2006;91:3697-3710.
18. North American Menopause Society. Position statement the role of testosterone therapy in postmenopausal women. *Menopause* 2005;12:497-511.
19. Braunstein GD, Sundwall DA, Katz M, et al. Safety and efficacy of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women. *Arch Intern Med* 2005;165:1582-1589.
20. Shifren JL, Braunstein GD, Simon JA, et al. Transdermal testosterone treatment in women with impaired sexual function after oophorectomy. *NEJM* 2000;343:682-688.
21. Buster JE, Kingsberg SA, Aguirre O, et al. Testosterone patch for low sexual desire in surgically menopausal women: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2005;105:944-952.
22. Shifren JL, Davis SR, Moreau M, et al. Testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in naturally menopausal women: results from the INTIMATE NM1 Study. *Menopause*. 2006;13:770-779.
23. Davis SR, Van der Mooren MJ, Van Lunsen RH, et al. Efficacy and safety of a testosterone patch for the treatment of hypoactive sexual desire disorder in surgically menopausal women: a randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2006;13:387-396.
24. Schover LR. Androgen therapy for loss of desire in women: is the benefit worth the breast cancer risk? *Fertil Steril* 2008;90:129-140.
25. Davis SR, Monreau M, Kroll R, et al. For the APHRODITE Study Team. Testosterone for low libido in postmenopausal women not taking estrogen. *NEJM* 2008;359:2005-2007.
26. Maia H Jr, Casoy J, Valente J. Testosterone replacement therapy in the climacteric: benefits beyond sexuality. *Gynecol Endocrinol* 2009;25:12-20.
27. Ravnkar VA. Use of DHEA in menopause practice. *Menopausal Medicine ASRM* 2004;12:10-12.
28. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005;8(Suppl. 1):3-63.
29. Sitruk-Ware R. New hormonal therapies and regimens in the postmenopause: routes of Administration and timing of initiation. *Climacteric* 2007;10:358-370.
30. Utian WH, Archer DF, Bachmann GA, et al. North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women. July 2008 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2008;15:584-602.
31. Hsia J, Langer RD, Manson JE, et al. Conjugated equine estrogens and coronary heart disease: the Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2006;13:166(3):357-365.
32. Grodstein, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J Women's Health* 2006;15:35-44.
33. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser M. International Menopause Society. More data on hormone therapy and coronary heart disease: Comments on recent publications from the WHI and nurses' health study. *Climacteric* 2006;9:75-76.
34. Herjan JT, CoelinghBennink. Are all estrogens the same? *Maturitas* 2008;61:(1-2)195-201.
35. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997;350:1047-59.
36. Burger H. WHI risks: any relevance to menopause management? *Maturitas* 2007;57:6-10.
37. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-1712.
38. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, et al. Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027-1032.
39. Lyytinen H, Ukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol* 2006;108(6):1354-1360.
40. Gompel A, Barlow D, Rozenberg S, et al. Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Maturitas* 2007;56:227-229.
41. Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, et al. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 15;(2):CD004143.
42. Birkhäuser MH, Panay N, Archer DF, et al. Updated practical recommendations for hormone replacement therapy in the peri- and postmenopause. *Climacteric* 2008;11:108-123.
43. Menon DV, Vongpatanasin W. Effects of transdermal estrogen replacement therapy on cardiovascular risk factors. *Treat Endocrinol* 2006;5(1):37-51.
44. Pines A, Sturdee DW, Birkhäuser MH, et al. IMS Updated Recommendations. *Climacteric* 2007;10(3):181-194.
45. Beral V, Banks E, Reeves G. Evidence from randomised trials on the long-term effects of hormone replacement therapy. *Lancet* 2002;360:942-944.
46. Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Arbel R, et al. Gradual discontinuation of hormone therapy does not prevent the reappearance of climacteric symptoms: a randomized prospective study. *Menopause* 2006;13:370-376.
47. Aslan E, Bagis T, Kilicdag EB, et al. How best is to discontinue postmenopausal hormone therapy: immediate or tapered? *Maturitas* 2007;56(1):78-83.
48. Haimov-Kochman R, Barak-Glantz E, Ein-Mor E, et al. Duration not severity of the climacteric syndrome predicts resumption of hormone therapy after discontinuation: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2006;21(9):2450-2454.
49. Simon JA, Wehren LE, Ascott-Evans BH, et al. Skeletal consequences of HT discontinuation. A systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(2):115-124.