

Endocrinología **Ginecológica**: Claves para la práctica en la actualidad

Compiladoras

María Patricia Hormaza Ángel

Laura Isabel Jaramillo Jaramillo



618.1
H812

Hormaza Ángel, María Patricia, Jaramillo Jaramillo, Laura Isabel, Compiladoras / Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad / María Patricia Hormaza Ángel, Laura Isabel Jaramillo Jaramillo, Compiladoras -- Medellín: UPB, 2024
317 p.; 16,5x23,5 cm.
ISBN: 978-628-500-147-5

1. Endocrinología – 2. Ginecología – 3. Ciclo Menstrual – 4. Síndrome del Ovario Poliquístico – 5. Endometriosis – 6. Disfunciones Sexuales Psicológicas

CO-MdUPB / spa / rda
SCDD 21 / Cutter-Sanborn

© Varios autores
© Editorial Universidad Pontificia Bolivariana
Vigilada Mineducación

Endocrinología Ginecológica: Claves para la práctica en la actualidad

ISBN: 978-628-500-147-5 (versión digital)
Primera edición, 2024
Escuela Ciencias de la Salud

Gran Canciller UPB y Arzobispo de Medellín: Mons. Ricardo Tobón Restrepo

Rector General: Padre Diego Marulanda Díaz

Vicerrector Académico: Álvaro Gómez Fernández

Decano de la Escuela de Ciencias de la Salud y Director de la Facultad de Medicina: Marco Antonio González Agudelo

Coordinadora (e) Editorial: Maricela Gómez Vargas

Producción: Ana Milena Gómez Correa

Corrección de Estilo: Alexis Arbey Ramírez López

Diagramación: María Isabel Arango Franco

Imagen portada: Shutterstock 2231112609

Dirección Editorial:

Editorial Universidad Pontificia Bolivariana, 2024

Correo electrónico: editorial@upb.edu.co

www.upb.edu.co

Medellín - Colombia

Radicado: 2314-18-06-24

Prohibida la reproducción total o parcial, en cualquier medio o para cualquier propósito sin la autorización escrita de la Editorial Universidad Pontificia Bolivariana.



Abordaje de la paciente en la menopausia

María Patricia Hormaza Ángel

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Subespecialista de Endocrinología Ginecológica y Reproducción Humana de la Universidad Católica de Chile.

Eliana Carolina Saldarriaga Hernández

Médica, Especialista en Ginecología y Obstetricia de la Universidad Pontificia Bolivariana. Proceso de Entrenamiento y profundización en Endocrinología Ginecológica de la Universidad Pontificia Bolivariana.

Introducción

En las mujeres que menstrúan el umbral clínico para definir menopausia es el cese de la menstruación durante 12 meses, mientras que en las mujeres que no experimentan sangrado menstrual por tener histerectomía, los criterios serán clínicos por los síntomas propios de la condición clínica o bioquímicos. La menopausia refleja la pérdida de la función folicular ovárica con la consiguiente disminución de la concentración de estrógeno y un aumento de la concentración de la hormona folículo estimulante (FSH).

Se define retrospectivamente por el último periodo menstrual y ocurre en la edad promedio de 51 años. Sin embargo, el proceso de envejecimiento reproductivo es gradual, comienza mucho antes que el último período menstrual y puede conceptualizarse como un período inicial con cambios compensatorios en el hipotálamo, la hipófisis y el ovario, que ayudan a mantener tanto la competencia reproductiva como la secreción de hormonas gonadales; un segundo período caracterizado por una marcada variabilidad en el desarrollo del folículo, la secreción ovárica y la consiguiente sintomatología que conduce al último período menstrual; y un tercer periodo donde la secreción hormonal ovárica es baja y estable¹.

El período anterior a la menopausia, en el que las mujeres comienzan a experimentar cambios en los patrones de sangrado menstrual y fluctuaciones hormonales, se conoce como transición menopáusica o perimenopausia y comienza entre los 3 y 7 años antes de la menopausia, a una edad promedio de 47 años².

La menopausia inducida se refiere al cese de la función reproductiva después de una ooforectomía bilateral u otra razón iatrogénica que finalice la función ovárica, como la quimioterapia o la radiación pélvica. La menopausia temprana se refiere a un agotamiento folicular ovárico completo o casi completo, con la consiguiente hipoestrogenemia y altas concentraciones de FSH entre los 40 y los 45 años. Cuando la menopausia ocurre de manera natural antes de los 40 años se conoce como insuficiencia ovárica primaria y se asocia con una variedad de condiciones genéticas, enfermedades autoinmunes, medicamentos y toxinas³.

La esperanza de vida de las mujeres ha aumentado casi 10 años durante el último medio siglo y ahora es de aproximadamente 75 a 80 años en la mayoría de los países de América Latina y el Caribe (datos de la OCDE abril 2023). Por lo tanto, una mujer puede pasar casi la mitad de su vida en la posmenopausia, con un riesgo constante a desarrollar una variedad de síntomas y enfermedades relacionadas con la deficiencia de estrógenos⁴.

A pesar de la universalidad de la menopausia y el importante papel que desempeñan las mujeres como parte de la sociedad y como contribuyentes a la economía global, sigue habiendo escasez de literatura sobre el impacto de la menopausia en las diferentes esferas de la vida de la mujer. Las mujeres con síntomas vasomotores moderados a graves presentan interferencia con el sueño en un 94 % de los casos, la concentración (84 %), el estado de ánimo, incluyendo estados severos de depresión (85 %), la energía (77 %) y la actividad sexual (61 %) ⁵. Los estudios disponibles han demostrado efectos adversos de los síntomas de la menopausia en el lugar de trabajo, incluida una capacidad de trabajo comprometida, menor satisfacción laboral, productividad laboral reducida, reducción de horas de trabajo o incluso pérdida de empleo⁶. Cuanto más graves son los síntomas vasomotores, más se ven afectadas las actividades diarias, lo que lleva a las mujeres a buscar tratamiento para mejorar la calidad de vida.

En este sentido, la terapia hormonal (TH) se ha propuesto como una estrategia para aliviar los síntomas de la menopausia. A pesar de los efectos beneficiosos de la TH en la menopausia temprana, para aliviar los síntomas vasomotores y



mejorar la salud esquelética, ha sido, en las últimas dos décadas, uno de los temas más controvertidos en la salud de la mujer⁷.

La menopausia y los síntomas relacionados con esta pueden ser experimentados por todas las personas que nacen con útero y ovarios, incluidas mujeres cisgénero, hombres transgénero, personas de género no binario y otras personas de todo el espectro de diversidad de género. Usaremos el término mujer en el resto de este artículo, pero reconocemos que este término no abarca todo el espectro de personas que experimentan la menopausia.

■ Fisiopatología de la perimenopausia y la menopausia

El desarrollo ovárico normal depende de una cascada de acontecimientos cuidadosamente programada; como resultado, se conoce que el momento de la menopausia natural, con el cese de la función folicular y el agotamiento completo de folículos primordiales en el ovario, está determinado desde el momento del nacer.

Desde la vida fetal el ovario pierde sostenidamente, especialmente por atresia, su masa folicular; siendo el número de folículos residuales el principal determinante de la peri y postmenopausia. Los cambios relacionados con la edad en la calidad de los ovocitos son paralelos a la disminución en el número de folículos, con una disminución en la probabilidad de fertilización, concepción y tasas más altas de pérdida de embarazos. No solo el envejecimiento determina el ritmo de pérdida folicular, sino que también podría estar influyendo durante la perimenopausia en una serie de otros factores como el daño acumulativo de toxinas, fluctuaciones hormonales y variaciones de las citoquinas que regulan el "reloj ovárico" y aceleran la pérdida de folículos a través del daño al ovocito o a las células de la granulosa en división⁸.

La depleción folicular se incrementa fuertemente en los últimos años de la vida fértil de la mujer, encontrando una caída en el número de folículos en el ovario⁹. Esta baja de la masa folicular podría ser una causa determinante de que el área ovárica caiga un 30 % en la perimenopausia y 56 % en la postmenopausia⁸.

Uno de los predictores más poderosos de la edad en la menopausia son los antecedentes familiares; estudios en gemelos estiman que entre el 44-85 % de la

variación en la edad en la menopausia natural es hereditaria. Al menos 17 genes que funcionan en diversas vías, incluida la regulación hormonal, la reparación del ADN y la función inmune, se han asociado con la edad de la menopausia natural en estudios de asociación de todo el genoma (GWAS)¹⁰.

La disminución del número de folículos se refleja en cambios hormonales significativos, con una tendencia a la baja de estradiol e inhibina y un incremento de FSH. El primer evento, cuando comienzan las irregularidades menstruales, es el descenso de los niveles plasmáticos de inhibina B, seguido posteriormente por el descenso de estradiol e inhibina A y un agudo incremento de FSH, evidencia hormonal más temprana del envejecimiento ovárico. Los estudios de autopsia confirman un aumento en la expresión de GnRH en el hipotálamo después de la menopausia y sugieren que este efecto está mediado por un aumento en los neuropéptidos estimuladores, neuroquinina B y kisspeptina, y una disminución en el neuropéptido inhibidor, dinorfina¹. En conjunto, la disminución de los niveles de esteroides y péptidos ováricos con el envejecimiento da como resultado un aumento de 15 veces de FSH y un aumento de 10 veces de LH en mujeres posmenopáusicas en los primeros años después de su FUM. Por otro lado, la existencia de mecanismos compensatorios hormonales e intraováricos que operan en las primeras etapas del envejecimiento ovárico, permiten el mantenimiento de los niveles de estradiol mucho más allá del momento en que otros marcadores indican una función ovárica decreciente (FSH, inhibina B)¹¹.

Otro cambio hormonal que se observa inmediatamente antes de la menopausia es el incremento de los niveles plasmáticos de epinefrina y de la actividad alfa adrenérgica, cambio que se ha vinculado con el incremento de hipertensión arterial que se ve en las mujeres de esta edad⁴.

Clásicamente se ha relacionado a la menopausia con el agotamiento ovárico. Sin embargo, en las últimas décadas, han surgido evidencias experimentales que sugieren que los eventos fisiológicos que conducen a la menopausia no acontecen en un solo órgano, apuntado a la importancia del envejecimiento del sistema nervioso central como un elemento relevante en la presentación de la menopausia. El envejecimiento neuronal y la afectación de la precisión de las señales neuroquímicas que modulan las neuronas de GnRh y una menor respuesta del eje somatotrópico secundaria al déficit estrogénico, se han vinculado con trastornos neuroendocrinos a nivel hipotalámico manifiestos en la menopausia¹².



Otros factores pueden influir para que la menopausia se presente más bien temprano: las fumadoras de cigarrillos llegan a la menopausia aproximadamente dos años antes que las no fumadoras, factores endógenos que se correlacionan con la edad en la menopausia incluyen el peso y el nivel socioeconómico, que la aumentan y, la paridad, que la disminuye^{13,14}.

■ Impacto del hipoestrogenismo en peri y posmenopausia

La causa principal de los cambios metabólicos y los síntomas de la menopausia y la perimenopausia es la disminución de los estrógenos. El hipoestrogenismo explica la alteración de los ciclos menstruales y la posterior amenorrea, la afectación en el termostato hipotalámico que conduce a oleadas de calor, la sequedad, la pérdida de la elasticidad y la turgencia en la mucosa vaginal, también está relacionado con los cambios en el estado de ánimo, el aumento de la grasa corporal de manera compensatoria, la disminución de la densidad ósea y la afectación de la calidad de vida y la función sexual¹⁵.

Adiposidad: el aumento de peso es una de las principales preocupaciones de las mujeres en la transición a la menopausia. La disminución de los niveles de estrógeno resulta en acumulación de tejido adiposo central, lo que provoca una transición de un patrón de distribución de grasa ginoide a uno androide, con un aumento en el tejido adiposo corporal total. El aumento de la adiposidad central es asociado con aumentos en los riesgos de enfermedad cardio metabólica, ciertos cánceres, osteoartritis y demencia¹⁶.

Impacto en sistema cardiovascular y perfil metabólico: el estado de hipoestrogenismo lleva a un aumento en la adiposis central que genera una consecuente inflamación crónica, lo que no solo aumenta los riesgos de enfermedad cardiovascular y Diabetes Mellitus tipo 2 (DM 2), sino también los riesgos de cáncer de mama, útero y colon. Los efectos adversos en el perfil de los lípidos (niveles elevados de triglicéridos y colesterol LDL y niveles reducidos de Colesterol HDL), la activación del sistema renina-angiotensina y el deterioro de la función endotelial arterial encontrada en las pacientes en la posmenopausia podría explicar el aumento en el riesgo cardiovascular¹⁷.

La insuficiencia de estrógenos se asocia con una reducción de la eliminación de glucosa en el músculo, un aumento de la ingesta de alimentos y una actividad física reducida (generalmente mediada por fatiga), predispone a las mujeres a resistencia a la insulina y desarrollo de DM 2. La falta de sueño en la peri y posmenopausia también contribuye a la acumulación de tejido adiposo visceral y resistencia a la insulina¹⁷.

Hueso: la menopausia provoca una resorción ósea acelerada, que excede la formación ósea mediante activación directa de los osteoclastos y efectos indirectos mediados a través osteoblastos y células T4. El estrógeno suprime el receptor activador del ligando NF- κ B (RANKL), que estimula diferenciación de osteoclastos y, al disminuir la apoptosis, mejora la actividad de los osteoblastos y prolonga su esperanza de vida. La caída de los niveles de estrógeno en la menopausia permite una mayor producción de RANKL por parte de los osteoblastos, linfocitos T y linfocitos B en el hueso, lo que lleva a un mayor reclutamiento y activación de osteoclastos, así como a una disminución de la apoptosis de los osteoclastos. El estrógeno también protege contra la reabsorción ósea, inhibiendo la producción de sustancias de reabsorción ósea como las citocinas IL-1 y TNF α . Por lo tanto, la pérdida en la menopausia parece estar mediada por citoquinas. La pérdida ósea neta comienza aproximadamente 2 años antes del último periodo menstrual y alcanza su punto máximo aproximadamente 2 años después de la menopausia. Esta pérdida se ve atenuada en mujeres con obesidad⁷.

■ Etapas de la menopausia

El sistema de estadificación de Etapas del Envejecimiento Reproductivo (STRAW) establece un sistema para caracterizar el envejecimiento desde los años reproductivos hasta la menopausia. STRAW divide la vida femenina adulta en tres grandes fases: reproductiva, transición menopáusica y posmenopausia (ver figura 1).

Las tres fases se subdividen en siete etapas totales centradas en el período menstrual final (FMP), que es la Etapa 0. La transición menopáusica temprana (Etapa -2) está marcada por el inicio de la irregularidad del ciclo menstrual, con diferencias persistentes de más de 7 días entre ciclos consecutivos. La transición menopáusica tardía (Etapa -1) está marcada por intervalos de al menos 60 días de amenorrea entre ciclos. La perimenopausia se compone de la transición menopáusica y los 12 meses posteriores al último período menstrual (etapa posmenopáusica temprana)¹⁸.

● **Figura 1.** Sistema de estadificación STRAW.

Etapas	Menarquia				Último periodo menstrual				2	
	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	1a	1b		1c
Terminología	Reproductiva				Transición menopausia		Postmenopausia			
	Temprana	Máxima	Tardía		Temprana	Tardía	Temprana			Tardía
Duración	Variable				Variable	1-3 años	2 años		3-6 años	Vida útil
Criterios principales										
Ciclos menstruales	Variable a regular	Regular		Cambios sutiles en el flujo	Duración del ciclo (variable > 7 días de lo normal)	Intervalo de amenorreas > 60 días	Amenorrea			
Criterios de soporte										
Endocrinos FSH AMH Inhibina B		Bajo Bajo	Variable Bajo Bajo	> 25 IU/L Bajo Bajo	Variable muy bajo Bajo	Variable muy bajo Bajo	Estabilizado Muy bajo			
Contenido de folículos antrales	Bajo				Muy bajo					
Características descriptivas										
Síntomas					Probablemente vasomotores	Muy probablemente síntomas vasomotores		Incremento de atrofia urogenital, alteración en lípidos y hueso		

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la referencia².



La utilidad de la clasificación STRAW radica en su capacidad para ayudar a los profesionales de la salud a identificar y comprender mejor las diferentes etapas de la menopausia, lo que permite ofrecer un enfoque más personalizado en el manejo de los síntomas y el tratamiento de las mujeres que atraviesan esta transición; sin embargo, es importante tener en cuenta que la clasificación STRAW es solo una herramienta y no debe considerarse como el único factor determinante para el diagnóstico o el tratamiento de la menopausia, además, la gran variabilidad de los niveles hormonales en las mujeres de 40 años, aún con ciclos regulares, hacen que las determinaciones de estradiol y FSH sean poco confiables para definir la situación ovárica¹⁸.

■ Síntomas clínicos en la paciente en la peri y posmenopausia

Los síntomas característicos de la transición menopáusica y los primeros años posmenopáusicos son los síntomas vasomotores (SVM), que incluyen oleadas de calor y sudores nocturnos. Las mujeres pueden experimentar varios otros síntomas, incluidos síntomas genitourinarios (SGU), fatiga, depresión, alteraciones cognitivas y del sueño. En el período posmenopáusico, hay una mayor pérdida ósea y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV).

La intensidad de los síntomas y la afectación de la calidad de vida es variable entre las mujeres. El nivel educativo más bajo, la presencia de trastornos de ansiedad y depresión no controlados, un índice de masa corporal aumentado y el tabaquismo se asocian con síntomas vasomotores más graves y frecuentes¹⁶.

Síntomas vasomotores: la frecuencia de oleadas de calor o los llamados sofocos pueden variar desde un promedio de 1 por día hasta 1 por hora, afectando la calidad de vida, la productividad y la calidad de sueño. Los VMS ocurren en hasta el 80% de las mujeres, con una frecuencia del 40% en la transición menopáusica temprana que aumenta hasta del 6% al 80% en la transición menopáusica tardía y la posmenopausia temprana. La duración media del SVM es de 7,4 años y los síntomas persisten por lo menos en promedio 4,5 años después del último periodo menstrual. Las mujeres que experimentan VMS al principio de la transición menopáusica tienen una duración total de los síntomas significativamente mayor¹⁹.



Síntomas genitourinarios: el síndrome genitourinario de la menopausia (SGU) es un conjunto de síntomas causados por cambios en los labios, la vagina, el clítoris, la uretra y la vejiga que se producen debido a la disminución de los estrógenos y la posterior disminución del flujo sanguíneo²⁰. Los síntomas pueden incluir sequedad vulvovaginal, dispareunia, sangrado vulvovaginal, ardor, irritación o picazón vulvovaginal y flujo vaginal. Alrededor del 50 % al 70 % de las mujeres posmenopáusicas presentan síntomas genitourinarios que se desarrollan más tarde en la transición menopáusica que los SVM y, generalmente, empeoran progresivamente en respuesta a una mayor duración del hipoestrogenismo¹⁸.

Sexualidad: a medida que aumenta la edad, generalmente existe una pérdida del interés sexual. Las diversas revisiones disponibles concluyen que existe una asociación entre determinados aspectos de la sexualidad (disminución del interés sexual, la frecuencia del coito y la lubricación vaginal) y la menopausia, pero los factores que influyen en esta pérdida del interés son complejos y múltiples. De estos factores, los más importantes son los psicosociales y, entre ellos, la experiencia sexual previa de cada mujer, su personalidad, el nivel educativo, el nivel de estrés, la situación física y psicológica, los cambios en la relación de pareja y los sentimientos hacia la misma¹⁵.

Esfera cognitiva y estado del ánimo: si bien las oleadas de calor pueden representar un porcentaje importante en la presentación de los síntomas de la menopausia (72%), alteraciones del sueño en general (64%) y los despertares nocturnos en relación con las oleadas de calor (58%), representan una queja frecuente en esta población. Además, en 6 de cada 10 mujeres afectadas por síntomas de menopausia, el 65% mencionan alteraciones de la concentración y más de la mitad han experimentado más estrés y menos paciencia con sus compañeros de trabajo⁶. Según la Encuesta de Salud de Nuffield (2014) de 3725 mujeres del Reino Unido de entre 40 y 65 años, casi la mitad (47%) de las mujeres menopáusicas informaron sentirse deprimidas y el 37% sufría de ansiedad. Estos síntomas del estado de ánimo también podrían afectar la concentración y la memoria. Hay pruebas biológicas sustanciales de que se produzcan tales asociaciones, ya que existen muchos mecanismos a través de los cuales la caída de los estrógenos puede afectar al cerebro: alteración del metabolismo, disminución del flujo sanguíneo cerebral y freno en el crecimiento dendrítico y recambio de neurotransmisores. Sin embargo, la evidencia de cambios objetivos y a largo plazo en la función cognitiva y la salud mental durante la transición menopáusica y más allá, no es tan clara.

Si bien las quejas menopáusicas sobre problemas de salud psicológica, como confusión mental y síntomas depresivos son comunes durante la transición menopáusica, hay menos evidencia de una disminución objetiva acelerada a largo plazo en la salud mental y el funcionamiento cognitivo después de la menopausia²¹.

Músculo-esqueléticos: a pesar de que numerosas mujeres refieren fatiga, dolor, y rigidez articular, los estudios de cohortes no han mostrado una asociación clara entre la menopausia y las manifestaciones músculo-esqueléticas (algias articulares), por lo que se considera que la alteración en la función osteomuscular varía en relación con el estado de salud física que tenga la paciente antes de la transición a la menopausia. Durante la menopausia los síntomas pueden aumentar en relación con el sedentarismo que lleva a una disminución de la movilidad articular, con mayor limitación y fatiga, la obesidad y la sarcopenia¹⁸.

■ Diagnóstico

El diagnóstico de la transición menopáusica se realiza en función de la edad, la irregularidad menstrual y la presencia de síntomas vasomotores. En mujeres mayores de 45 años, el diagnóstico de transición menopáusica se puede realizar si existe la presencia de estos síntomas y no es necesaria la evaluación de laboratorio. Las pruebas de embarazo son indicadas porque las mujeres perimenopáusicas pueden ovular de forma intermitente¹⁸.

En mujeres menores de 45 años, primero se deben descartar otras causas de irregularidad del ciclo menstrual, como embarazo, hiperprolactinemia y anomalías de la hormona tiroidea. En mujeres con trastornos subyacentes del ciclo menstrual, como el síndrome de ovario poliquístico, el diagnóstico de menopausia puede ser más difícil y es útil medir la FSH. Un nivel de FSH superior a 25 UI/L indica que es probable que la paciente haya entrado en la transición menopáusica. Es importante recordar que las mujeres que toman anticonceptivos orales combinados a menudo no desarrollan sangrado irregular ni síntomas de menopausia. Si se encuentra una FSH elevada en esta paciente, se confirma menopausia, sin embargo, la medición de FSH puede ser poco confiable porque el eje hipotalámico-pituitario está suprimido por el estrógeno exógeno, por lo que se sugiere medir el nivel de FSH al menos 2 a 4 semanas después de suspender la píldora anticonceptiva.

El diagnóstico diferencial de los síntomas vasomotores incluye hipertiroidismo, algunas infecciones como la tuberculosis, neoplasia maligna, feocromocitoma y



síndrome carcinoide. Se deben realizar pruebas de laboratorio específicas para estas afecciones según la sospecha clínica. Los signos y síntomas que pueden justificar una evaluación adicional incluyen palpitaciones, intolerancia al calor y temblores (hipertiroidismo), fiebre o tos (infección, cáncer), dolor de cabeza episódico, sudoración y taquicardia (feocromocitoma) y enrojecimiento, diarrea o sibilancias episódicas (síndrome carcinoide). Es necesario garantizar que la paciente esté al día con los exámenes de detección de cáncer de rutina (citología y mamografía)²².

La transición menopáusica se asocia con tasas más altas de depresión mayor y síntomas depresivos. Aproximadamente el 10 % de las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas experimentan un episodio de depresión mayor²³. Los síntomas depresivos y ansiosos deben evaluarse cuidadosamente, indicando la remisión oportuna al especialista, indicado para cada caso.

Desde un enfoque integral, se sugiere solicitar estudios de laboratorio a las mujeres que se encuentren en la peri y posmenopausia, con la finalidad de identificar factores de riesgo para patologías que se sobreexpresan en esta etapa por la disminución de la influencia hormonal de estrógenos²⁴.

Tabla 1. Estudios de laboratorio y tamizaje en la perimenopausia

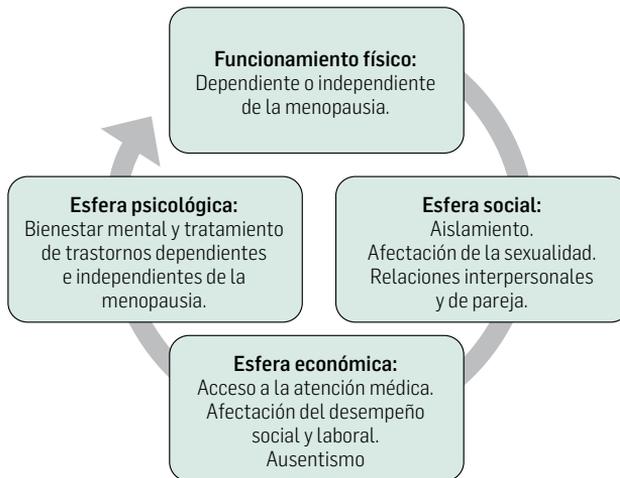
Estudio	Justificación
Citología cervical y mamografía	Detección oportuna de cáncer cervicouterino y de mama, según protocolo nacional. La mamografía inicial nos permite el estado basal de seguimiento para la paciente llevada a terapia hormonal.
Perfil de lípidos y estudio de glucosa	Detección oportuna de riesgo elevado de enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina y la presencia de síndrome metabólico.
Ecografía transvaginal	Descartar patología uterina, ovárica, endometrial. Permite el seguimiento endometrial de la paciente con TH.
TSH y T4L	Descartar hipotiroidismo en el enfoque de la paciente con amenorrea secundaria.
Estudios complementarios	Descartar diagnósticos diferenciales en pacientes con síntomas sospechosos.

Fuente: Elaboración propia de los autores.

■ Tratamiento en la paciente en menopausia

La atención y el cuidado integral de las pacientes en la peri y posmenopausia, debe considerar que las manifestaciones a largo plazo de la menopausia están influenciadas por la personalidad de cada paciente, su salud física y mental subyacente y sus circunstancias socioeconómicas individuales interactúan entre ellas y, a la vez, están moduladas por los cambios hormonales de la menopausia¹⁶ (Esquema 1). Es importante ofrecer un tratamiento integral y multidisciplinario, de requerirse, para asegurar el bienestar de la paciente en todas las esferas afectadas.

● **Figura 1.** Cuestiones que deben considerarse para brindar atención integral en la menopausia.



Fuente: Elaboración propia de los autores.

La indicación principal de la terapia en la paciente en la peri y posmenopausia es el alivio de los síntomas vasomotores de moderados a graves, sin embargo, existe la discusión acerca de la relevancia del inicio de la terapia hormonal en las pacientes asintomáticas en quienes se evidencia la afectación ósea o aquella paciente quien presenta fatiga crónica y trastornos emocionales como único síntoma relacionado. La determinación del inicio de la terapia estará en relación con la severidad de los síntomas y la interferencia con las actividades diarias.



El uso de la terapia hormonal disminuyó drásticamente después de 2002, tras la publicación del ensayo Women's Health Initiative (WHI); el ensayo de control aleatorio prospectivo más grande que utiliza TH oral. El estudio finalizó prematuramente después de que un análisis intermedio mostrara un mayor riesgo de tromboembolismo venoso y accidente cerebrovascular asociado con el uso de estrógenos equinos conjugados (EEC), con o sin acetato de medroxiprogesterona (AMP) y un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo con uso de EEC más AMP²⁵. En los años posteriores, las limitaciones del diseño del estudio y su interpretación en el contexto de otros estudios clínicos han contribuido a una apreciación más matizada del perfil riesgo-beneficio de los diferentes regímenes de TH. Aunque los riesgos de cáncer de mama y enfermedades cardíacas observados en mujeres mayores en el ensayo WHI eran reales, análisis posteriores estratificados por edad encontraron que, más allá de los efectos beneficiosos de la TH para aliviar los síntomas vasomotores, cuando se inicia dentro de los 5 a 10 años posteriores a la menopausia y antes de los 60 años, también previene la osteoporosis, disminuye las enfermedades cardiovasculares y tiende a una disminución del cáncer de mama cuando solo se administra estrógeno, sin progestinas sistémicas²⁶.

Como recomendaciones generales se indican los cambios en los estilos de vida como la base fundamental en el tratamiento de las pacientes y debe ser la primera pauta médica en la consulta. Los cambios de vida incluyen una alimentación balanceada y saludable, evitando las dietas estrictas y permitiendo la ingesta adecuada de proteína en la dieta. La actividad física en un promedio de 150 minutos a la semana, que incluya ejercicios de fuerza, flexibilidad y actividad aeróbica, además, se indica prestar atención importante a la higiene del sueño. La pérdida de peso puede ayudar a reducir las oleadas de calor en las pacientes con sobrepeso y obesidad¹⁹.

■ Tratamiento no farmacológico

Entre el 50% y el 75% de las mujeres posmenopáusicas utilizan terapias complementarias y alternativas para el manejo de los síntomas de la menopausia. La seguridad y eficacia de la mayoría de estas terapias no están bien establecidas, sin embargo, dada la prevalencia de su uso, es importante saber cómo asesorar al paciente. Las terapias no farmacológicas para el tratamiento de SVM que tienen evidencia de nivel I o II para la Sociedad Americana de Menopausia, para respaldar su uso incluyen terapia cognitivo-conductual, hipnosis clínica, reducción del estrés

basada en la atención plena, bloqueo del ganglio estrellado e isoflavonas de soya¹⁸. Estas últimas merecen mención especial, ya que su consumo a través de la dieta o mediante suplementos, pueden ser una opción razonable para las mujeres que estén interesadas en probarlas, siempre y cuando no tengan antecedentes de alergia o intolerancia a la soya.

En el tratamiento del SGU, el uso de humectantes y lubricantes vaginales sin hormonas, pueden brindar alivio a la mayoría de las mujeres con síntomas leves.

■ Tratamiento con terapia hormonal

La terapia hormonal (TH) es la más eficaz para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, con una mejora del 70 % en la frecuencia y gravedad de los VMS a las pocas semanas de iniciar el tratamiento. Es también llamada terapia hormonal de reemplazo porque busca reemplazar los esteroides sexuales que no se producen en la mujer durante la posmenopausia. La TH comprende el estrógeno, como el "compuesto activo", y en mujeres con un útero, se agrega progesterona para proteger la paciente contra la hiperplasia y el cáncer endometrial²⁷.

Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder al artículo de la Sociedad Norteamericana de Menopausia sobre la terapia hormonal.



La TH trata los síntomas vasomotores y vaginales de la menopausia y debe considerarse como la primera línea de atención en todas las mujeres con SVM moderados a graves que estén afectando su calidad de vida y que no tengan contraindicación para la terapia. Para mujeres con SVM leves o mujeres con contraindicación para la TH, se pueden considerar tratamientos farmacológicos no hormonales o tratamientos no farmacológicos.

Las contraindicaciones absolutas para la TH incluyen embarazo, antecedentes de ECV (que incluye enfermedad de las arterias coronarias o accidente cerebrovascular) o ECV activa, antecedentes de tromboembolismo venoso (TEV), sangrado vaginal inexplicable, enfermedad hepática aguda o descompensada,



antecedentes de cáncer de mama o de endometrio, inmovilización prolongada e hipertrigliceridemia severa. Las contraindicaciones relativas de la TH incluyen un mayor riesgo de cáncer de mama, según las características personales o los antecedentes familiares, un mayor riesgo de ECV, migraña con aura y enfermedad activa de la vesícula biliar⁷.

Los beneficios médicos de la TH van más allá del alivio de los síntomas de la menopausia. En pacientes jóvenes y sanas, la TH reduce el riesgo de mortalidad por todas las causas entre un 20% y un 40%. Es probable que este hallazgo esté en relación con la disminución del estado inflamatorio crónico y a la reducción de las enfermedades cardiovasculares en este grupo de edad. Sin embargo, a pesar de tratarse de una evidencia sólida, la TH no está indicada para el tratamiento primario o la prevención de ECV⁷.

La TH está aprobada para la prevención de la osteoporosis en pacientes menopáusicas, en las que se ha demostrado la reducción del riesgo de fracturas de cadera y columna. Una vez se interrumpe la terapia, los beneficios cesan y la DMO y el riesgo de fractura regresan a los niveles previos al tratamiento. Por el contrario, en mujeres con osteoporosis, la TH no está aprobada para el tratamiento, ya que no disminuye el riesgo de fractura²⁸.

Se han mostrado beneficios en el perfil lipídico y el control glucémico, con una disminución de la resistencia a la insulina y la DM tipo 2 en un 30%. Al igual que en la protección ósea, una vez se suspende la TH el beneficio cesa y los niveles regresan²⁹.

■ Controversias en TH en pacientes en la menopausia

La seguridad de la TH: ha sido tema de discusión durante décadas. Tras la revaloración del WHI, los nuevos análisis han examinado el momento del inicio de la TH, con lo que ha surgido un consenso en torno a una "hipótesis del momento" o "ventana de oportunidad", según la cual la TH en mujeres sanas, más jóvenes y recientemente menopáusicas es segura y conlleva una relación beneficio/riesgo favorable. Se considera que la TH es más segura en mujeres que se encuentran dentro de los 10 años posteriores al inicio de la menopausia o menores de 60 años. La edad y el momento del inicio de la TH influyen fuertemente en el impacto

de la TH en la enfermedad coronaria, el accidente cerebrovascular y el TEV. Las mujeres que inician la terapia hormonal dentro de los 10 años posteriores al inicio de la menopausia no tienen un mayor riesgo de enfermedad coronaria. En mujeres tratadas con TH después de los primeros diez años del inicio de la menopausia, aumenta el riesgo de ECV, pero no aumenta la tasa de mortalidad²⁸. El seguimiento de los datos a largo plazo del WHI no demuestra ninguna diferencia en la mortalidad (por todas las causas, cáncer de mama o enfermedad coronaria) entre los usuarios de HT y los no usuarios²⁶.

Vía de administración: Los estrógenos orales y transdérmicos reducen el colesterol total y el LDL. Los orales se asocian con una reducción del LDL y la resistencia a la insulina y un aumento de los niveles de HDL, triglicéridos y proteína C reactiva en comparación con el placebo; mientras que la terapia transdérmica reduce el colesterol total, la resistencia a la insulina y los niveles de triglicéridos en comparación con el placebo. A pesar de estas diferencias, la función endotelial no difiere entre los regímenes y los niveles elevados de la proteína C reactiva no parecen ser clínicamente relevantes³⁰.

En conclusión, todos los preparados hormonales son igualmente eficaces en el tratamiento de los síntomas de la menopausia. El estrógeno oral tiene un mayor efecto sobre el hígado, debido al efecto del primer paso; la absorción intestinal conduce a concentraciones de estrógeno en la vena porta que son inicialmente más altas que las obtenidas después de las formulaciones transdérmicas. Debido a que el estrógeno transdérmico conlleva un riesgo menor de TEV y accidente cerebrovascular que el estrógeno oral, se prefiere, considerando la predilección del paciente²⁸.

Riesgo de cáncer de mama: depende del tipo y duración de la TH. Las mujeres sin útero que reciben TH sólo con estrógenos no tienen un mayor riesgo clínicamente significativo de cáncer de mama. Las mujeres con útero intacto que reciben TH combinada tienen un mayor riesgo de cáncer de mama invasivo, que aumenta con la duración del tratamiento, pero no conlleva diferencias en la mortalidad por cáncer de mama en la población general. Este aumento de riesgo también se ha relacionado con el tipo de progestina con la cuál se combina la terapia, siendo mayor con el acetato de medroxiprogesterona. Los datos del WHI indican un riesgo atribuible de cáncer de mama de aproximadamente 1 caso adicional por cada 1000 usuarias de TH combinada durante 1 año. Este riesgo es similar al asociado con el consumo de 2 bebidas alcohólicas al día, la obesidad y la baja actividad²⁵.



¿Cuándo suspender la terapia hormonal? La decisión sobre la duración del tratamiento y cuándo suspender la TH debe considerarse de manera individual valorando riesgo/beneficio, así como de las preferencias personales del paciente. No se sabe si el uso continuo de TH por parte de mujeres que iniciaron el tratamiento temprano, pero que ahora tienen más de 60 años conlleva los mismos riesgos que iniciar TH en mujeres mayores de 60 años o que han pasado más de 10 años desde el inicio de la menopausia. Al considerar la continuación del tratamiento, es importante revisar los síntomas que llevaron al inicio de la TH, así como considerar cualquier cambio de intervalo en el estado de salud de cada mujer. Para mujeres, por lo demás sanas, con SVM persistentes, continuar con la terapia hormonal es una opción razonable siempre que se tengan en cuenta el asesoramiento y la toma de decisiones compartida. Se debe realizar la estratificación del riesgo en cada visita al consultorio y mitigarlo con el cambio de estrógenos orales a transdérmicos y la reducción de la dosis de tratamiento a las menores toleradas. Si se toma la decisión de suspender la terapia hormonal, los datos existentes no respaldan una mayor tolerabilidad de la reducción gradual en comparación con una interrupción abrupta de la terapia. Se prefiere una reducción gradual, disminuyendo la dosis de estrógeno durante semanas o meses según la tolerancia. Si los SVM persisten, se puede considerar la farmacoterapia no hormonal o estrategias de medicación alternativa complementaria²⁸.

Pautas para la prescripción de terapia hormonal¹⁸

- Iniciar con la dosis más baja de estrógeno (estrógenos conjugados orales 0,625 mg/día o estradiol 2 mg, un parche de estradiol de 50 mcg/semanalmente o anillo vaginal de 0,05 a 0,1 mg de estradiol/ día cambiándolo de manera mensual) o su equivalente, ya sea en gel de estradiol o pulverizador.
- La progesterona es necesaria en las mujeres con útero y puede ser indicada en preparaciones orales y transdérmicas (esta última, no se consigue en Colombia).
- El progestágeno se puede dosificar de forma cíclica o en régimen continuo. Los regímenes cíclicos provocan sangrado por privación mensual, lo que puede limitar la aceptabilidad del régimen. El régimen cíclico comúnmente recetado incluye acetato de medroxiprogesterona (AMP) de 5 a 10 mg/día o 200 mg de progesterona micronizada 12 días al mes. Los regímenes continuos eventualmente provocan amenorrea en la mayoría, los comúnmente recetados incluyen AMP de 1,25 a 2,5 mg/ día o de progesterona micronizada de 100 a 200 mg /día. El principal inconveniente de los regímenes continuos es el sangrado irregular poco después de iniciar el tratamiento, que puede durar meses.

- Los efectos secundarios comunes de la terapia con progesterona oral incluyen hinchazón y cambios de humor.
- Los dispositivos intrauterinos (DIU) que contienen levonorgestrel se pueden combinar con formulaciones de estrógeno para brindar protección endometrial, pero no están aprobados por la FDA para esta indicación.
- Para la población perimenopáusica más joven (40 a 45 años) que buscan efectos anticonceptivos o experimentan menstruaciones irregulares, el uso de anticonceptivos orales combinados en dosis bajas de 20 mcg de etinilestradiol o de anticonceptivos combinados con estradiol, puede ofrecer alivio sintomático y garantizan una anticoncepción fiable, siempre que no existan contraindicaciones para su uso. La decisión de hacer la transición de los anticonceptivos a la TH puede ocurrir cerca de la edad promedio de la menopausia (alrededor de los 52 años) o en función de los antecedentes del perfil individual de riesgo.
- En pacientes con SGU, se puede considerar la adición de dosis bajas de estrógeno conjugado vaginal, estriol, DHEA u ospemifeno intravaginal si los síntomas focales persisten a pesar de la mejoría en VMS con HT sistémica.
- El estrógeno solo, en combinación con progesterona o la combinación de bazedoxifeno/ estrógenos conjugados, están aprobados para la prevención de fracturas y de osteoporosis en la paciente en la posmenopausia. Las mujeres posmenopáusicas de edad avanzada o aquellas con contraindicaciones para la TH, se encuentran disponibles varias opciones de tratamiento no hormonal para reducir el riesgo de fracturas y se deben considerar (los agentes antirresortivos, los formadores de hueso y el romosozumab).
- La ingesta de calcio (1000-1200 mg en total proveniente de la dieta o suplementos) y vitamina D (800-1000 UI) ayudan en la prevención de fracturas.

Es importante ser conscientes de las interacciones entre medicamentos y la terapia con estrógenos. El estrógeno oral, pero no el transdérmico, aumenta la globulina transportadora de tiroides y, como resultado, las mujeres a las que se les receta levotiroxina pueden necesitar aumentos de dosis. De manera similar, el estrógeno incrementa la globulina fijadora de hormonas sexuales, lo que provoca una disminución de los niveles de testosterona libre. Esta puede ser una consideración importante en mujeres que reciben tratamiento por disfunción sexual o libido baja, quienes pueden preferir preparaciones transdérmicas. Los anticonvulsivantes aumentan el metabolismo hepático de los estrógenos, por tanto, las pacientes que requieren el uso de estos medicamentos pueden necesitar dosis mayores para lograr el alivio de los síntomas⁷.



Los efectos secundarios comunes incluyen sensibilidad en los senos, náuseas leves o sangrado uterino poco después del inicio de la terapia hormonal. Cualquier mujer que informe un cambio en el patrón de sangrado, sangrado abundante o persistente o manchado debe ser evaluada para detectar causas estructurales de sangrado y descartar enfermedad endometrial³¹.

Poblaciones especiales: en el 2021 la AEEM (Asociación Española para el Estudio de la Menopausia) publicó los criterios de elegibilidad para el uso de TH en mujeres con condiciones médicas.

Se sugiere al lector escanear el código QR para acceder a la publicación de los criterios de elegibilidad de la TH de la AEEM.



Menopausia precoz: se recomienda considerar el inicio de la TH no solo para mitigar los síntomas resultantes del hipoestrogenismo, sino también para prevenir las consecuencias para la salud a largo plazo asociadas con la aparición prematura de estrógenos (osteoporosis y fracturas por fragilidad, enfermedades cardiovasculares, déficits cognitivos, trastornos del estado de ánimo y una mayor mortalidad por todas las causas). Para este grupo particular de mujeres, la TH es altamente recomendada al menos hasta la edad promedio de la menopausia natural. Para estas pacientes aplica correctamente la terapia de reemplazo hormonal, por lo tanto, la dosis de TH debe ser tal que los niveles de estradiol alcancen 100 pg/mL, que es el nivel sérico habitual en mujeres premenopáusicas. El reemplazo de estrógeno se hace igual a como se describió en la mujer menopáusica. Aunque los anticonceptivos orales pueden ofrecer alivio de los síntomas (y anticoncepción en personas con insuficiencia ovárica prematura que pueden presentar ovulaciones espontáneas hasta en un 30 %), no son ideales para reducir el riesgo de consecuencias para la salud a largo plazo de las afecciones derivadas del hipoestrogenismo²⁸.

Mujeres con antecedentes personales o familiares de tromboembolismo venoso u otra enfermedad cardiovascular: en mujeres con antecedentes personales de TEV idiopático o familiares con antecedentes de TEV, se justifica

una evaluación de laboratorio previo inicio de TH. Esta exploración debe incluir un hemograma completo (descartar malignidad) y descartar causas comunes de trombofilia (factor V Leiden, mutaciones de la protrombina y la antitrombina III). Si bien un historial personal de TEV es una contraindicación absoluta para la TH, en casos raros de SVM intratable que no responde a alternativas, se puede considerar un régimen de dosis muy bajas de estradiol transdérmico, posiblemente concomitante con anticoagulación, pero solo después de un asesoramiento exhaustivo y la asesoría de un hematólogo. Las mujeres posmenopáusicas con lupus eritematoso sistémico que tienen una enfermedad estable sin anticuerpos antifosfolípidos elevados o enfermedad renal también pueden considerar la TH transdérmica en asesoría conjunta con reumatólogo³¹.

Mujeres con antecedentes de cáncer sensible a estrógenos/fuerte historial familiar de cáncer/ positividad BRCA¹⁸: Mujeres con antecedentes de cáncer de endometrio en etapa temprana y tratado quirúrgicamente, se puede utilizar la combinación de estradiol más progestágeno después de consultar con su oncólogo.

En este momento, no se recomienda la TH sistémica para mujeres con antecedentes de cáncer de mama. En aquellas que presentan SGU, se puede considerar estrógenos conjugados en dosis bajas, estriol vaginal o el uso de DHEA vaginal tras consultar con su oncólogo. En mujeres con antecedentes familiares de cáncer de mama, la TH no afecta el riesgo de desarrollo posterior de cáncer de mama. En mujeres con BRCA 1/2 positivo, la TH no presenta un mayor riesgo de cáncer de mama.

En mujeres con antecedentes de cáncer de ovario, no se ha encontrado un mayor riesgo de recurrencia del cáncer cuando usan TH, aunque los datos provienen principalmente de estudios observacionales.

■ Hormonas bioidénticas

Las hormonas bioidénticas son hormonas de plantas, animales o de síntesis química que son química y estructuralmente idénticas a las hormonas producidas por el cuerpo humano. La potencia de estos preparados químicos puede variar considerablemente, siendo algunas muestras subpotentes o superpotentes. Esto último es particularmente preocupante porque las tasas de cáncer de endometrio aumentaron en un 10% cuando el uso de TH aprobada por la FDA disminuyó,



pero el uso de hormonas bioidénticas de síntesis química aumentó²⁸. Si bien la TH aprobada por la FDA requiere que las opciones de TH se sometan a estudios aleatorios controlados con placebo para demostrar su seguridad y eficacia, los compuestos bioidénticos no requieren la misma evaluación rigurosa dada la falta de supervisión de la FDA, por lo que pueden no incluir un etiquetado adecuado sobre las instrucciones de uso, las contraindicaciones y los posibles efectos adversos y carecen de datos confiables para juzgar la seguridad, la eficacia y la relación calidad - precio del producto. La mayoría de las afirmaciones comerciales sobre la seguridad y eficacia de las preparaciones compuestas de hormonas bioidénticas no están respaldadas por estudios adecuadamente controlados.

■ Tratamiento farmacológico no hormonal de los síntomas vasomotores

Aunque la TH es el tratamiento más eficaz para el SVM, existe una variedad de opciones de tratamiento farmacológico no hormonal para mujeres que no son candidatas a la TH o que decidieron no tomarla. La Sociedad Norteamericana de Menopausia recomienda como terapia de nivel I y II los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina como la paroxetina (dosis de 7,5 a 12 mg/día), el escitalopram y el citalopram (en dosis de 10 a 20 mg/día), desvenlafaxina (100 a 150 mg/día) y venlafaxina (37,5 a 150 mg/día) mejoran en un 36% a 40% los SVM y pueden generar un efecto benéfico en los síntomas emocionales¹⁸. Gabapentina (900 a 2400 mg/ día en dosis divididas), un medicamento antiepiléptico reduce los SVM de manera variable, con evidencia I, pero la efectividad más alta está limitada por aumento de los efectos secundarios como mareos, somnolencia y dolor de cabeza. La clonidina (Oral 0,1 a 1 mg/ día en dosis divididas o Parche transdérmico 0,1 a 0,3 mg/día), un antagonista adrenérgico alfa 2 de acción central, reduce el SVM en comparación con el placebo con evidencia de nivel II, pero es menos eficaz que los dos grupos anteriores²⁸.

No se pueden dar recomendaciones claras sobre la eficacia de una terapia prescrita no hormonal sobre otra, porque no existen ensayos de eficacia comparativos directos de alta calidad. La elección del medicamento debe basarse en la preferencia del paciente, las condiciones comórbidas y el perfil de efectos secundarios²⁸.

El Fezolinetant es el primer antagonista de NK3R aprobado por la FDA para tratar los sofocos de moderados a graves de la menopausia. El fezolinetante actúa sobre los NK3R expresados en las neuronas de kisspeptina y las neuronas glutamatérgicas que reciben proyecciones de las neuronas de kisspeptina. Este mecanismo específico permite que el medicamento aborde la desregulación neuroendocrina y termorreguladora subyacente asociada con el SVM, proporcionando un enfoque terapéutico dirigido³². Este medicamento surge como una alternativa en el tratamiento de las pacientes con contraindicación para la TH.

■ Conclusiones

La esperanza de vida de las mujeres ha aumentado casi 10 años durante el último medio siglo, por lo tanto, una mujer puede pasar casi la mitad de su vida en la peri y posmenopausia, con un riesgo constante de desarrollar una variedad de síntomas y enfermedades de deficiencia de estrógenos.

Un abordaje clínico que incluya la estratificación de riesgo y la valoración integral de la salud de la paciente, permiten un enfoque personalizado, basado en el perfil y las características individuales, permitiendo ofrecer opciones terapéuticas que se adapten a cada caso.

Disponemos de diversas opciones de manejo para aliviar los SVM, SGU y mejorar la calidad de vida de las mujeres en esta etapa. Los cambios hacia un estilo de vida saludable juegan un papel fundamental en el manejo de la menopausia. La adopción de una dieta balanceada y la práctica regular de ejercicio físico pueden ayudar a controlar el aumento de peso, mantener la salud ósea y mejorar el bienestar general. Asimismo, es importante destacar que actividades como la meditación, el yoga y la terapia cognitivo-conductual pueden ser útiles para reducir el estrés y la ansiedad asociados con la menopausia.

La TH menopáusica es uno de los tratamientos más eficaces disponibles para aliviar los síntomas de la menopausia. Los beneficios de la TH van más allá del control de SVM y SGU, incluyendo reducciones en el riesgo de fractura y diabetes tipo 2. Los riesgos de la TH deben considerarse en el contexto del riesgo atribuible al avance de la edad y a las comorbilidades existentes. En ausencia de comorbilidades (como enfermedades cardiovasculares, diabetes mal controlada e hipertensión) y en ausencia de factores de riesgo de accidente cerebrovascular



(hipertensión mal controlada, tabaquismo) y TEV (obesidad mórbida, trastornos de la coagulación), las mujeres posmenopáusicas sintomáticas sanas menores de 60 años o dentro de los 10 años desde el inicio de la menopausia son excelentes candidatas para la TH. Para aquellas pacientes con contraindicación absoluta para la terapia, existen opciones terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas que han demostrado en grados variables la mejoría sintomática.

Referencias bibliográficas

1. Hall JE. Endocrinology of the Menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Sep 2015;44(3):485–96.
2. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* Abr 2012;97(4):1159–68.
3. Nelson HD. Menopause. *Lancet.* Mar 2008;371(9614):760–70.
4. Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas.* Feb 2010;65(2):161–6.
5. Williams RE, Levine KB, Kalilani L, Lewis J, Clark RV. Menopause-specific questionnaire assessment in US population-based study shows negative impact on health-related quality of life. *Maturitas.* Feb 2009;62(2):153–9.
6. Faubion SS, Enders F, Hedges MS, Chaudhry R, Kling JM, Shufelt CL, et al. Impact of Menopause Symptoms on Women in the Workplace. *Mayo Clin Proc.* Jun 2023;98(6):833–45.
7. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N, et al. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation.* Feb 2023;147(7):597–610.
8. Dorland M, van Kooij RJ, Velde ER. General ageing and ovarian ageing. *Maturitas.* Oct 1998;30(2):113–8.
9. Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Follicular depletion during the menopausal transition: evidence for accelerated loss and ultimate exhaustion. *J Clin Endocrinol Metab.* Dic 1987;65(6):1231–7.
10. He C, Kraft P, Chen C, Buring JE, Paré G, Hankinson SE, et al. Genome-wide association studies identify loci associated with age at menarche and age at natural menopause. *Nat Genet.* Jun 2009;41(6):724–8.
11. Hall JE. Neuroendocrine physiology of the early and late menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am.* Dic 2004;33(4):637–59.

12. Unal D, Halici Z, Altunkaynak Z, Keles ON, Oral E, Unal B. A new hypothesis about neuronal degeneration appeared after a rat model of menopause. *Neurodegener Dis*. 2012;9(1):25–30.
13. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, Lipnick R, Speizer FE, Rosner B, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol*. Jun 1983;117(6):651–8.
14. Stanford JL, Hartge P, Brinton LA, Hoover RN, Brookmeyer R. Factors influencing the age at natural menopause. *J Chronic Dis*. 1987;40(11):995–1002.
15. Thornton K, Chervenak J, Neal-Perry G. Menopause and Sexuality. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Sep 2015;44(3):649–61.
16. Davis SR, Baber RJ. Treating menopause - MHT and beyond. *Nat Rev Endocrinol*. Ago 2022;18(8):490–502.
17. McCarthy M, Raval AP. The peri-menopause in a woman's life: a systemic inflammatory phase that enables later neurodegenerative disease. *J Neuroinflammation*. Oct 2020;17(1):317.
18. Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms: A Review. *JAMA*. Feb 2023;329(5):405–20.
19. Talaulikar V. Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. May 2022;81:3–7.
20. Palacios S, Hidalgo MJC, González SP, Manubens M, Sánchez-Borrego R. Síndrome genitourinario de la menopausia: recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. *Progresos de obstetricia y Ginecología*. 2019;62(2):141-148.
21. Hogervorst E, Craig J, O'Donnell E. Cognition and mental health in menopause: A review. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. May 2022;81:69–84.
22. Guía de Práctica Clínica sobre el abordaje de síntomas vasomotores y vaginales asociados a la menopausia y la postmenopausia. *GuíaSalud [Internet]*. 2019 [citado el 16 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/gpc/menopausia-postmenopausia/>
23. Bromberger JT, Kravitz HM, Chang YF, Cyranowski JM, Brown C, Matthews KA. Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Psychol Med*. Sep 2011;41(9):1879–88.
24. Torres AP, Torres JM, Torres JM. Climaterio y menopausia. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*. Abr 2018;61(2):51–8.
25. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, 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*. Jul 2002;288(3):321–33.
26. Stute P, Marsden J, Salih N, Cagnacci A. Reappraising 21 years of the WHI study: Putting the findings in context for clinical practice. *Maturitas*. Ago 2023;174:8–13.



27. The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society" Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. Jul 2022;29(7):767–94.
28. Flores VA, Pal L, Manson JE. Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. *Endocr Rev*. Nov 2021;42(6):720–52.
29. Voedisch AJ. Counseling on hormone replacement therapy: the real risks and benefits. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. *Curr Opin Obstet Gynecol*. Abr 2023;35(2):154.
30. Miller VM, Naftolin F, Asthana S, Black DM, Brinton EA, Budoff MJ, et al. The Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS): what have we learned? *Menopause*. Sep 2019;26(9):1071–84.
31. Voedisch AJ, Dunsmoor-Su R, Kasirsky J. Menopause: A Global Perspective and Clinical Guide for Practice. *Clin Obstet Gynecol*. Sep 2021;64(3):528–54.
32. González-García I, López M. Fezolinetant for menopausal hot flashes and night sweats. *Trends Pharmacol Sci*. Sep 2023;44(9):635–6.