

## El kit de herramientas para profesionales de 2023 para gestionar la menopausia

**S. R. Davis, S. Taylor, C. Hemachandra, K. Magraith, P. R. Ebeling, F. Jane & r. M. Islam**

**Para citar este artículo:** S. R. Davis, S. Taylor, C. Hemachandra, K. Magraith, P. R. Ebeling, F. Jane & r. M. Islam (2023) Conjunto de herramientas para profesionales de 2023 para el manejo de la menopausia climática, 26:6, 517-536, DOI: [10.1080/13697137.2023.2258783](https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2258783)

**Para vincular a este artículo:** <https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2258783>



© 2023 El autor(es). Publicado por Informa UK Limited, comercializada como Taylor & Grupo Francisco.



Publicado en línea: 01 de diciembre de 2023.



Envíe su artículo a esta revista. [↗](#)



Vistas del artículo: 17155



Ver artículos relacionados [↗](#)



Ver datos de Crossmark [↗](#)



Artículos que citan: 1 Ver artículos que citan [↗](#)

REVISAR

 OPEN ACCESS

 Check for updates

## El kit de herramientas para profesionales de 2023 para gestionar la menopausia

SR Davis<sup>a, b</sup> , S. Taylor<sup>a</sup>, C. Hemachandra<sup>c, A</sup>, K. Magraith<sup>Delaware</sup>, P. R. Ebeling<sup>F</sup>, F. Jane<sup>a, y</sup> RM Islama 

<sup>a</sup>Programa de investigación sobre la salud de la mujer, Facultad de salud pública y medicina preventiva, Universidad de Monash, Melbourne, Vic (Australia);  
<sup>b</sup>Departamento de Endocrinología y Diabetes, Alfred Health, Melbourne, VIC, Australia; <sup>c</sup>Ministerio de Salud, Colombo (Sri Lanka); <sup>d</sup>Cascade Road General Practice, TAS, Australia; <sup>e</sup>Facultad de Salud y Medicina, Universidad de Tasmania, Hobart, TaS, Australia; <sup>f</sup>Departamento de medicina, Facultad de Ciencias Clínicas de Monash Health, Universidad de Monash, Clayton, Vic, Australia

### ABSTRACTO

**Objetivo:** El kit de herramientas para profesionales para el manejo de la menopausia, desarrollado en 2014, proporcionó una herramienta de escritorio accesible para los profesionales de la salud que atienden a mujeres de mediana edad. Para garantizar que los algoritmos del kit de herramientas y la información de respaldo reflejen las mejores prácticas actuales, el kit de herramientas se revisó de acuerdo con la literatura publicada.

**Métodos:** Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de directrices, posiciones y declaraciones de consenso relacionadas con la menopausia y publicadas después de 2014, y se determinó que las recomendaciones clave extraídas de las Guías de Práctica Clínica eran las más sólidas mediante una evaluación formal. Se buscó adicionalmente en la literatura revisada por pares las lagunas de información identificadas.

**Resultados:** El kit de herramientas revisado proporciona algoritmos que guían la evaluación clínica y la atención de las mujeres relevantes a la menopausia. Se incluyen las razones por las que las mujeres se presentan, la información que debe determinarse, los problemas que pueden influir en la toma de decisiones compartida y los algoritmos que ayudan con la determinación del estado menopáusico, la terapia hormonal de la menopausia (MHT) y las opciones de tratamiento no hormonal para el alivio de los síntomas. Como se descubrió que faltaban pautas claras sobre cuándo podría estar indicada la THM para prevenir la pérdida ósea y la posterior osteoporosis en mujeres asintomáticas, el conjunto de herramientas se ha ampliado para respaldar la toma de decisiones compartida con respecto a la salud ósea. **Conclusiones:** El kit de herramientas 2023 y el documento de respaldo brindan información de escritorio accesible

para apoyar a los proveedores de atención médica que atienden a mujeres de mediana edad.

El kit de herramientas ha sido respaldado por la Sociedad Internacional de Menopausia, la Sociedad Australasia de Menopausia, la Sociedad Británica de Menopausia, la Sociedad Endocrina de Australia y Jean Hailes for Women's Health.

### HISTORIA DEL ARTÍCULO

Recibido el 10 de septiembre de 2023  
Aceptado el 11 de septiembre de 2023  
Publicado en línea el 31 de octubre de 2023

### PALABRAS CLAVE

Menopausia; menopáusico  
Terapia hormonal; Terapia de  
reemplazamiento de hormonas;  
Sofocos

## Introducción

El kit de herramientas para profesionales para el manejo de la menopausia se desarrolló para proporcionar a los proveedores de atención médica una herramienta sencilla de evaluación y toma de decisiones para su uso durante una consulta clínica.<sup>1]</sup> El kit de herramientas alertó a los médicos que las mujeres podrían presentar síntomas o preocupaciones, e incluyó un algoritmo pragmático para evaluar el estado menopáusico de una mujer, incluida la evaluación de mujeres que tuvieron una histerectomía o ablación endometrial previa y aquellas que usan anticonceptivos hormonales.<sup>2]</sup> La evaluación, las opciones de tratamiento y los algoritmos de manejo de los síntomas se derivaron de la literatura publicada, y el kit de herramientas, respaldado por la Sociedad Internacional de Menopausia, ha tenido aceptación y uso global. Basado en investigaciones posteriores y la disponibilidad de opciones terapéuticas adicionales, se revisó y revisó el kit de herramientas original. Nuevamente, las terapias incluidas son integrales para respaldar la aplicación global, con la salvedad de que no todas las opciones de terapia hormonal para la menopausia (MHT) y de tratamiento no hormonal están disponibles universalmente, y las indicaciones para su uso por parte de los organismos reguladores varían según los países. Similarmente,

Las recomendaciones para las investigaciones pueden variar entre regiones, dependiendo de la disponibilidad y el costo. Nuestro enfoque ha sido recomendar la mejor atención mínima para todas las mujeres.

Los algoritmos de evaluación y atención son para uso durante una consulta clínica. Este artículo no pretende ser una revisión exhaustiva de la menopausia y su tratamiento, sino que proporciona a los médicos un texto breve para respaldar el uso de los algoritmos. El artículo no aborda la atención de la menopausia precoz o la insuficiencia ovárica prematura (IOP). Si bien el término "mujer" se utiliza en todas partes, debe interpretarse que incluye a personas no binarias, de género diverso y transgénero que experimentan la menopausia.

Hasta donde sabemos, esta sigue siendo la única herramienta de práctica clínica para la atención relacionada con la menopausia que tiene aplicación internacional.

## Métodos

Realizamos una búsqueda sistemática en Ovid MEDLINE, EMBASE, PsycINFO y Web of Science en busca de directrices, recomendaciones, declaraciones de posición y declaraciones de consenso sobre

**CONTACTO** Susan r. davis  [susan.davis@monash.edu](mailto:susan.davis@monash.edu)  Programa de investigación sobre salud de la mujer, Facultad de salud pública y medicina preventiva, monash Universidad, 553 St Kilda rd, Melbourne 3004, Australia

Este artículo se ha vuelto a publicar con cambios menores. Estos cambios no afectan el contenido académico del artículo.

© 2023 el autor(es). Publicado por informa UK Limited, comercializado como Taylor & Grupo Franciscó.

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), que permite la reutilización, distribución y reproducción no comercial en cualquier medio, siempre que la obra original esté debidamente citada y no sea alterada, transformada o construida de ninguna manera. Los términos en los que se ha publicado este artículo permiten la publicación del manuscrito aceptado en un repositorio por parte del autor o con su consentimiento.

menopausia publicados desde 2015. Los 25 artículos de orientación sobre la menopausia identificados fueron evaluados por cuatro revisores independientes utilizando la herramienta de Evaluación de Directrices para la Investigación y Evaluación II (AGREE II) para evaluar la calidad de las directrices [3]. Extrajimos las recomendaciones sobre MHT y terapia no hormonal de los documentos de orientación que AGREE II determinó que son al menos de calidad moderada [4–10]. Como una versión actualizada de la declaración de posición de la Sociedad Norteamericana de Menopausia sobre la terapia no hormonal estuvo disponible después de este proceso [11], se incorporaron las recomendaciones actualizadas. La mayoría de las guías recomiendan la THM para prevenir la osteoporosis y las fracturas por fragilidad.4,5,7,9]. Como la orientación específica sobre cuándo recomendar MHT para este propósito es escasa, buscamos en la literatura la mejor evidencia para respaldar las recomendaciones.

#### *Notas de apoyo del kit de herramientas para profesionales para el manejo de la menopausia de 2023*

La menopausia es un proceso fisiológico que experimentan todas las mujeres que viven más allá de la mediana edad. La percepción y la experiencia de la transición a la menopausia y los años posteriores a la menopausia son únicas para cada mujer y estarán influenciadas por la edad en la que ocurre la menopausia, ya sea natural o iatrogénica, la salud y el bienestar físico y psicológico pasado y actual, y el origen étnico, medio ambiente y cultura. El uso de terapia hormonal o no hormonal estará determinado por la gravedad de los síntomas, la ponderación de los beneficios y riesgos y las expectativas y deseos de cada mujer.

#### Definiciones

La menopausia es el cese permanente de la menstruación en una mujer no hysterectomizada. Como es posible que muchas mujeres no estén menstruando de forma natural cuando comienza la transición a la menopausia, por ejemplo debido a la anticoncepción hormonal, al haber tenido una ablación endometrial o una hysterectomía o una oligomenorrea preexistente, una definición pragmática de menopausia es el cese permanente de la función ovárica.

Se ha informado que la edad promedio de la menopausia natural es de 51,5 años en los países de ingresos altos, con un rango entre las edades de 45 y 55 años.12]. Sin embargo, se ha informado que la menopausia ocurre antes en países como la India, donde la edad promedio de la menopausia es de 46 años.13]. Por lo tanto, las definiciones de edad de menopausia precoz y POI que se proporcionan a continuación pueden no ser apropiadas en todas las poblaciones.

- La perimenopausia es el tiempo desde el inicio de la irregularidad del ciclo hasta 12 meses después del último período menstrual.
- La transición a la menopausia se define como el tiempo desde el inicio de la irregularidad del ciclo hasta el momento del último período menstrual.
- La posmenopausia comienza 12 meses después del último período menstrual.
- La menopausia quirúrgica es la extirpación de ambos ovarios.
- La menopausia precoz es la menopausia antes de los 45 años (puede no ser apropiada en todas las poblaciones).

- IOP es el cese de la función ovárica antes de los 40 años (puede no ser apropiado en todas las poblaciones).

Los factores asociados con una menopausia más temprana incluyen la hysterectomía, el tabaquismo, un nivel educativo más bajo, vivir a una altitud superior a los 2.000 metros y algunas afecciones médicas como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Los factores que se han asociado con una menopausia tardía incluyen la paridad, un mayor índice de masa corporal (IMC) y el uso de anticonceptivos orales.14-16].

#### Fisiología básica

La menopausia ocurre cuando finaliza la función ovulatoria y relacionada del ovario. La unidad reproductiva básica del ovario es el folículo y cada folículo ovárico contiene un solo ovocito. Una niña al nacer tiene aproximadamente 300.000 folículos ováricos. Aproximadamente a los 37 años, este número se reduce a aproximadamente 25.000, y en la menopausia quedan pocos o ninguno.17,18].

La pérdida de folículos ováricos se asocia con una disminución de la producción de estradiol e inhibina ovárica y una mayor producción de hormona estimulante del folículo (FSH) hipofisaria. La pérdida de folículos también provoca una caída en la producción de la hormona antimülleriana (AMH), que se produce durante el desarrollo de los folículos ováricos. Por tanto, las concentraciones de AMH disminuyen con la edad e indican envejecimiento ovárico. La medición de AMH es útil para predecir la respuesta ovárica de una mujer a la inducción de la ovulación (los niveles bajos en sangre predicen una respuesta deficiente), pero no es clínicamente útil para predecir la menopausia en mujeres <40 años.19]. El valor predictivo de la AMH para la menopausia aumenta con la edad, pero aún carece de precisión en mujeres antes de la edad promedio de 48 años.19]. Los cambios en FSH, estradiol, inhibina B y AMH pueden preceder o coincidir con el desarrollo de irregularidades o síntomas menstruales.

Las etapas de la menopausia fueron clasificadas originalmente por el Taller de Etapas del Envejecimiento Reproductivo (STRAW), actualizado posteriormente como STRAW + 10, que se basa únicamente en las características del ciclo menstrual para clasificar a las mujeres.20]. Las etapas se resumen en [tabla 1](#), modificado para permitir la inclusión de mujeres sin menstruación regular antes de la menopausia.

#### Los andrógenos y la menopausia

- La testosterona y el preandrógeno androstenediona son producidos por los ovarios, y los preandrógenos dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de DHEA (DHEAS) y androstenediona son producidos por la corteza suprarrenal. Los niveles sanguíneos circulantes de testosterona y la

Tabla 1. etapas de la menopausia.

Característica	reproductivo tardío fase	Menopausia transición	Post menopausia
ciclo menstrual flujo/longitud	Cambios sutiles	Variabilidad aumentó	Cesado
FSH sérica, estradiol	Variable	FSH aumentó, estradiol variable	FSH elevada, estradiol bajo
amH sérica, inhibina B	bajo	bajo	bajo
Síntomas	pueden ocurrir y son intermitente	más como	Muy probable

amH, hormona antimülleriana; FSH, hormona folículo estimulante.

Los preandrógenos disminuyen con la edad, comenzando en los primeros años reproductivos.<sup>21</sup>].

- No hay cambios agudos en la testosterona o los preandrógenos durante la transición natural a la menopausia o la perimenopausia [22,23].
- La menopausia quirúrgica se asocia con una reducción significativa de la testosterona [22,24], y se han informado concentraciones más bajas de testosterona en mujeres con IOP [25].

### *Síntomas perimenopáusicos*

Debido a la producción fluctuante de hormonas ováricas durante la transición a la menopausia, las mujeres pueden presentar síntomas de exceso relativo de estrógeno, insuficiencia de estrógeno o una combinación aleatoria de ambos. Los síntomas típicos del exceso de estrógeno incluyen sensibilidad en los senos, menorragia, migraña, náuseas, ciclos más cortos y una fase folicular más corta.<sup>26</sup>]. Los síntomas de insuficiencia de estrógenos se describen a continuación.

### *Síntomas de la menopausia*

Existe una variabilidad sustancial entre las mujeres en la aparición de síntomas debido a los cambios hormonales de la menopausia. Muchos síntomas no son específicos y pueden deberse a otras afecciones. Se reconoce que los síntomas cardinales enumerados a continuación ocurren como resultado de una insuficiencia sistémica de estrógenos y la mayoría se alivia con la terapia con estrógenos.<sup>4-9</sup>].

Síntomas de la menopausia que se consideran indicaciones de MHT [4-9] Incluya lo siguiente:

- Síntomas vasomotores (VMS)
  - Sofocos (sofocos).
  - Sudores y/o sudores nocturnos.
- Síntomas urogenitales
  - Irritación vaginal, ardor, sequedad y dispareunia.
  - Frecuencia urinaria, urgencia, infecciones urinarias recurrentes.

Los síntomas que pueden estar asociados con la menopausia incluyen los siguientes:

- Síntomas psicológicos
  - Estado de ánimo bajo, pero no depresión clínica.
  - Ansiedad/irritabilidad.
- Sueño perturbado con despertares frecuentes
- Disminución del deseo sexual

A pesar de que las mujeres asiáticas tienen más probabilidades de experimentar nuevos síntomas musculoesqueléticos en la menopausia que el VMS [27], hasta la fecha no se han incluido en directrices recientes como indicación principal para la THM [4-9]. Sin embargo, muchas mujeres con síntomas musculoesqueléticos de nueva aparición obtendrán alivio con la MHT.

Otros síntomas comúnmente reportados que se consideran menos específicos de la menopausia incluyen fatiga, dolores de cabeza y problemas de memoria y concentración.<sup>4-9</sup>]. En general, las molestias cognitivas por sí solas no se consideran una indicación para la THM.<sup>4-9</sup>]. Esto es

porque los ensayos clínicos hasta la fecha no han demostrado una mejora objetiva en el rendimiento cognitivo con MHT en comparación con placebo después de la menopausia [28]. Faltan investigaciones sobre los efectos cognitivos de la THM durante la perimenopausia y se necesitan con urgencia. Las mujeres con frecuencia experimentan una variedad de otros síntomas que no figuran en la lista y que pueden mejorar o no con MHT.

### *Prevalencia de síntomas*

La mayoría de las mujeres experimentarán síntomas asociados con la menopausia. Los hallazgos de grandes estudios epidemiológicos australianos han revelado que el 74% de las mujeres posmenopáusicas <55 años tienen VMS [29], el 28% de las mujeres posmenopáusicas <55 años tienen VMS de moderada a gravemente molesto [29], y el 42% y el 33% de las mujeres de 60 a 64 años y de 65 a 79 años, respectivamente, todavía tienen VMS [30]. Los VMS impactan gravemente el bienestar, siendo el efecto similar al de tener una vivienda insegura [31].

Las mujeres con VMS de moderado a grave tienen hasta tres veces más probabilidades de tener síntomas depresivos de moderados a graves que otras mujeres.<sup>32,33</sup>]. Otros síntomas comunes asociados a la menopausia incluyen ansiedad, alteraciones del sueño, dolor en las articulaciones y sequedad vaginal.<sup>29</sup>]. Se han reportado prevalencias similares de VMS en todo el mundo, por ejemplo en Japón.<sup>34</sup>], Bangladesh [27] e Irán [32], disipando la creencia de que los síntomas de la menopausia son fenómenos propios de los países occidentalizados. Sin embargo, en muchos países el dolor musculoesquelético asociado a la menopausia es más problemático que el VMS.<sup>27,35-37</sup>]. Los síntomas de la atrofia urogenital incluyen irritación vaginal, picazón, sequedad, dispareunia, irritabilidad de la vejiga, frecuencia y urgencia urinaria e infecciones del tracto urinario. Estos síntomas, cuando se deben a una deficiencia de estrógeno, persisten a menos que se traten y potencialmente todas las mujeres posmenopáusicas que no reciben tratamiento se ven afectadas.

### *Diagnóstico de la menopausia*

El diagnóstico de menopausia es más sencillo en mujeres mayores de 45 años que informan un cese de la menstruación durante más de 12 meses, con o sin síntomas. Si una mujer se ha sometido a una histerectomía y tiene los síntomas menopáusicos clásicos, se puede iniciar el tratamiento sin un diagnóstico firme, ya que el sangrado menstrual no es un problema si se recetan estrógenos. Las situaciones desafiantes, en términos de diagnóstico, incluyen mujeres que se han sometido a una ablación endometrial, tienen un dispositivo intrauterino (DIU) liberador de progestina, están usando anticoncepción hormonal sistémica, tienen oligomenorrea preexistente o tienen síntomas atípicos y son <45 años. En el kit de herramientas de 2014, el algoritmo de diagnóstico clasificó a las mujeres como posmenopáusicas si tenían >56 años [1]. Sin embargo, hay evidencia de que la edad de la menopausia está aumentando [38, 39]. Por lo tanto, para ser conservador, el algoritmo actualizado ahora clasifica a las mujeres como posmenopáusicas si tienen >58 años, independientemente de los síntomas.

### *Medición de hormonas, cuándo y por qué.*

No se deben realizar pruebas hormonales para diagnosticar la menopausia en la mayoría de las mujeres de 45 años o más.<sup>4-9</sup>].

- DIU de progestina in situ: la paciente normalmente puede ser tratada con estrógenos si presenta síntomas sin realizar análisis de sangre para el diagnóstico.
- Ablación endometrial: aún es necesario prescribir progestágenos como protección del endometrio. Es apropiado instaurar tratamiento si el paciente presenta síntomas sin realizar pruebas hormonales.
- Utilizar anticonceptivos hormonales sistémicos que supriman la ovulación: las pruebas hormonales no son informativas. La única forma de determinar el estado menopáusico es suspender la anticoncepción hormonal.
- No se debe medir la testosterona para diagnosticar insuficiencia, ya que no existe ningún nivel en sangre por debajo del cual se pueda considerar que una mujer tiene testosterona insuficiente [40]. La única indicación diagnóstica para la medición de testosterona es la investigación del exceso de andrógenos.

La medición hormonal puede ser útil para lo siguiente:

- Mujeres amenorreicas con síntomas sutiles/fluctuantes, por ejemplo, cambios de humor predominantes y pocos o ningún VMS. Una sola observación de FSH y estradiol normales no excluye la perimenopausia, ya que los niveles hormonales fluctúan en este momento.
- Mujeres de 40 a 45 años.

Se requieren mediciones hormonales para lo siguiente:

- Diagnóstico de IOP: requiere que la FSH esté elevada y el estradiol esté bajo al menos en dos ocasiones con un intervalo de al menos 4 a 6 semanas. Por lo general, están indicadas otras investigaciones una vez que se diagnostica el IOP.

Otras investigaciones bioquímicas basadas en evaluación clínica:

- Excluir otras causas de amenorrea si el diagnóstico es incierto (embarazo, hiperprolactinemia, enfermedad de la tiroides, amenorrea hipotalámica [41]).
- Excluya otras causas comunes de fatiga, cambios de humor y calor (enfermedad de la tiroides: mida la hormona estimulante de la tiroides; deficiencia de hierro: mida las reservas de hemoglobina/hierro; diabetes tipo 2: mida la glucosa en sangre en ayunas).
- Considere si es necesario medir los lípidos en ayunas o la vitamina D.

### **Otras consecuencias para la salud del cambio hormonal en la menopausia**

La caída del estradiol en la menopausia tiene una serie de efectos metabólicos adversos y efectos para la salud. [12,28,42]:

#### **i) metabólico**

- Aumento del depósito de grasa abdominal central (incluso en mujeres delgadas).
- Resistencia a la insulina y mayor riesgo de diabetes tipo 2.

#### **ii) cardiovasculares**

- Deterioro de la función endotelial (deterioro de la integridad vascular).
- Un perfil lipídico más adverso.

#### **iii) esquelético**

- Pérdida ósea acelerada que comienza antes del último período menstrual.
- Contribución directa/indirecta a la sarcopenia.
- Mayor riesgo de fractura.

#### **iv) Neurológico**

- Algunas mujeres pueden experimentar problemas con la memoria verbal durante la perimenopausia que pueden mejorar después de la menopausia.

## **Gestión**

### **Consideraciones para todas las mujeres en la menopausia**

Cabe destacar la importancia de mejorar factores del estilo de vida como una buena nutrición, ser físicamente activo, dejar de fumar, limitar el consumo de alcohol y controlar el estrés, ya que los comportamientos saludables confieren beneficios a todas las mujeres.

Todas las mujeres deben ser revisadas en términos de lo siguiente:

- Riesgo de enfermedades cardiovasculares (presión arterial y lípidos).
- Diabetes (glucemia en ayunas).
- Salud urogenital (considerar terapia hormonal/no hormonal local).
- Detección de cáncer: control de mamas, detección de cáncer de cuello uterino, mamografía (la disponibilidad y la frecuencia recomendada varían entre países).

### **Consejos generales para el manejo de los síntomas.**

- El sobrepeso, la obesidad y el tabaquismo son factores de riesgo para el VMS [43]. La reducción de peso puede resultar en una reducción del VMS en mujeres con sobrepeso [11,44], y se debe fomentar el abandono del hábito de fumar.
- No se ha descubierto que los métodos de ejercicio, yoga y relajación sean efectivos para el VMS [11], pero estas actividades pueden mejorar el sueño y el bienestar general.

### **Terapia hormonal menopáusica**

Las Guías de práctica clínica (GPC) sobre menopausia más sólidas respaldan la THM como el tratamiento más eficaz para aliviar el VMS. [4-9].

Hay un consenso general [4-9] sobre lo siguiente:

- La protección endometrial con un progestágeno es esencial en mujeres no hysterectomizadas.
- A las mujeres hysterectomizadas se les debe prescribir terapia con estrógenos solos a menos que tengan antecedentes de endometriosis moderada a grave o hysterectomía subtotal con endometrio residual en el muñón cervical.
- El estrógeno oral se asocia con un mayor riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (TEV), aunque el riesgo absoluto es pequeño en mujeres <60 años. El riesgo es menor o nulo con estradiol transdérmico,

que se prefiere para las mujeres con mayor riesgo de TEV (es decir, fumadoras, mujeres obesas y diabéticas).

- El cáncer de mama es una contraindicación para el uso de MHT.
- No se recomienda la prescripción de preparados hormonales compuestos y formulados individualmente.
- La MHT previene la pérdida ósea y las fracturas en mujeres posmenopáusicas.

Con respecto a la terapia con andrógenos, la Declaración de Posición del Consenso Global [40] aconseja lo siguiente:

- La terapia transdérmica con testosterona para mujeres posmenopáusicas con disfunción del deseo sexual, administrada en una dosis apropiada para la mujer, puede mejorar el deseo sexual, la excitación, el orgasmo y el placer.
- Actualmente no existe ninguna otra indicación basada en evidencia para la terapia con testosterona en mujeres.
- La DHEA oral no es eficaz para el tratamiento de la disfunción sexual posmenopáusica. Además, no se ha descubierto que la DHEA sistémica sea clínicamente beneficiosa para el tratamiento o la prevención de otros síntomas o afecciones.[45].

### Mujeres perimenopáusicas

Los objetivos del tratamiento son el control del ciclo, la anticoncepción y alivio de los síntomas

**Píldora anticonceptiva oral combinada.** Para la perimenopáusica mujer que necesita anticonceptivos, el oral combinado que incluye anticonceptiva (AOC) proporciona anticonceptivos, menstruales control del ciclo y alivio del VMS y otros síntomas. También previene la pérdida ósea y trata el acné que puede presentarse en esta época. Se deben evaluar los riesgos de cada mujer, incluido el tabaquismo, la presión arterial, el perfil lipídico, la migraña con antecedentes de aura, el riesgo de trombosis y enfermedades cardiovasculares y los antecedentes familiares.

- Se pueden usar AOC de etinilestradiol en dosis bajas (20 µg) y probablemente se pueda usar un AOC de 30 µg con la misma seguridad (Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos en el Reino Unido: <https://www.fsrh.org/documents/ukmec-2016/>). Sin embargo, algunas mujeres tienen VMS cuando usan etinilestradiol, lo que puede aliviarse cuando se cambia a un AOC que contiene estradiol.
- Hay disponibles AOC que contienen estradiol, así como AOC que contienen estetrol. El estradiol parece tener efectos más neutros sobre la presión arterial [46], y el estetrol tienen efectos lipídicos más favorables [47]. Por lo tanto, estos pueden preferirse a los AOC con etinilestradiol.
- El VMS en la semana sin píldoras se puede controlar eliminando las tabletas de placebo o agregando una dosis baja de estrógeno suplementario.
- En algunos países, las opciones anticonceptivas transdérmicas semanales, inyectables mensuales o intravaginales mensuales proporcionarán los mismos beneficios con el sangrado cíclico.
- Las mujeres pueden hacer la transición de la terapia hormonal anticonceptiva a la THM cuando ya no se requiera la anticoncepción.

**Regímenes con progestágeno solo.** El dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) proporciona anticoncepción y suprime el endometrio, y es una excelente opción para el tratamiento del sangrado abundante. Aunque puede ocurrir sangrado intermenstrual inicial, el 80% de las mujeres presentan amenorrea al año.[48]. El DIU-LNG de 52 mg se puede combinar con estrógeno oral/transdérmico y se puede dejar *en el lugar* por hasta 8 años como anticonceptivo y proporciona protección endometrial por hasta 5 años [48].

Se encuentran disponibles anticonceptivos orales de progestina sola que suprimen la ovulación (por ejemplo, 4 mg de drospirenona o pastillas de 75 µg de desogestrel), y los no aprobados pueden usarse potencialmente con estradiol transdérmico para aliviar los síntomas cuando el estrógeno oral está contraindicado (por ejemplo, migraña con aura).

Los regímenes de dosis altas de progestágeno oral solo (acetato de medroxiprogesterona o progesterona micronizada) pueden aliviar el VMS y tratar la hiperplasia endometrial. Sin embargo, con estas dosis pueden producirse efectos secundarios (aumento de peso, mastalgia, retención de líquidos, flujo vaginal y sequedad de boca). Se pueden probar dosis más bajas, pero pueden ser menos efectivas. El uso a corto plazo puede ser aplicable en mujeres que no desean tomar estrógeno. Puede usarse cíclicamente durante los primeros 12 a 14 días del ciclo y produce un sangrado predecible en la mayoría de las mujeres.

**MHT cíclica.** Esto puede iniciarse durante la perimenopausia, con la dosis de progestágeno programada para comenzar 14 días después del primer día de sangrado del propio ciclo de la mujer. Sin embargo, estos regímenes no suprimen la ovulación y no son anticonceptivos. Las mujeres experimentan con frecuencia síntomas de exceso de estrógenos. mastalgia y sangrado errático debido a su píldora función ovárica subyacente.

### Terapia hormonal menopáusica después de la perimenopausia

#### Terapia con estrógenos ± progestágenos

La MHT está indicada para aliviar los síntomas de la menopausia, a saber, VMS, alteraciones del sueño o cambios de humor asociados a la menopausia y sequedad vaginal.[4-9]. Como ya se sugirió, el alivio del dolor musculoesquelético asociado a la menopausia merece una prueba de terapia.

- Para las mujeres con un útero intacto, se requiere terapia de progestágeno con estrógeno para proteger el revestimiento del útero de la sobreestimulación (engrosamiento) por parte del estrógeno. Esto puede ser estrógeno continuo con progestágeno cíclico durante 12 a 14 días de un ciclo mensual (que puede ser un mes calendario para simplificar), o THM combinada continua donde tanto el estrógeno como el progestágeno se toman todos los días/ se requiere un DIU-LNG. *en el lugar*. La THM cíclica produce un sangrado menstrual programado una vez que se suspende el progestágeno. La THM combinada continua no produce sangrado en el 90% de las mujeres a los 12 meses. El sangrado intermenstrual es común en los primeros meses de este tipo de régimen. Es necesario investigar el sangrado intermenstrual persistente y prolongado o el sangrado de nueva aparición después de varios meses de tratamiento. Si un sangrado inesperado va precedido de síntomas premenstruales clásicos en los primeros años posmenopáusicos, esto puede deberse a una ovulación aleatoria.

- Para las mujeres que se han sometido a una histerectomía, la terapia con estrógenos solos es apropiada, sin necesidad de progestágenos a menos que haya endometriosis grave reciente o una histerectomía subtotal con posible tejido endometrial en el cuello uterino retenido.

### Formulaciones y opciones de MHT.

#### Terapia de estrógeno

El estrógeno se puede utilizar sistémicamente como estrógeno equino conjugado oral, valerato de estradiol, sulfato de estrona o estradiol micronizado; estradiol transdérmico (parches, geles, aerosoles); un anillo vaginal de estradiol; y gránulos de estradiol implantados (en su mayoría no aprobados por los reguladores). Los pesarios y cremas vaginales se utilizan para tratar los síntomas urogenitales.

#### Preparaciones orales de estrógeno.

##### Ventajas:

- Comodidad y absorción fiable para la mayoría de los usuarios.

##### Desventajas:

- Mayor riesgo de eventos de TEV y colelitiasis.
- Aumento de la globulina transportadora de tiroideos (TBG): es posible que sea necesario ajustar la dosis de tiroxina.
- Puede aumentar significativamente los niveles de triglicéridos en sangre.

#### Preparaciones transdérmicas de estradiol.

##### Ventajas:

- Evitación del metabolismo intestinal y hepático de primer paso: sin cambios en TBG, efecto nulo sobre las proteínas de la coagulación hepática en dosis estándar.
- Poco o ningún aumento de la enfermedad TEV con dosis estándar.
- Comodidad (por ejemplo, parche una o dos veces por semana).
- Efecto neutro de los lípidos sanguíneos.

##### Desventajas:

- Las preparaciones tópicas pueden causar irritación de la piel y, rara vez, una reacción alérgica general. La irritación de la piel es menos probable con los geles tópicos.
- Mala absorción ocasional.
- Las mujeres pueden olvidarse de cambiar el parche dos veces por semana.

#### Terapia con progestágenos

Se requiere terapia con progestágenos para todas las mujeres que toman estrógenos, a menos que se hayan sometido a una histerectomía.<sup>4-9</sup>

Los progestágenos incluyen progesterona micronizada y progestinas sintéticas que pueden combinarse con estradiol en una tableta o parche, o tomarse además de la terapia con estrógenos. El DIU-LNG de 52 mg es una alternativa al tratamiento sistémico con progestágenos. No se recomiendan las preparaciones compuestas de progesterona ya que falta evidencia de protección endometrial.<sup>4-9</sup>

#### Estrógeno ± bazedoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógeno

Los estrógenos conjugados 0,45 mg/día combinados con 20 mg de bazedoxifeno (BZE) proporcionan una alternativa al estrógeno-progestágeno

terapia en una combinación de dosis fija [49,50]. La dosis de estrógeno no se puede modificar si no se logra el alivio de los síntomas.

#### tibolona

La tibolona ofrece una alternativa al tratamiento con estrógenos y progestágenos. No se debe iniciar el tratamiento con tibolona hasta 12 meses después del último período menstrual natural. En el caso de las mujeres histerectomizadas, el tratamiento puede iniciarse cuando aparecen síntomas molestos. No debe prescribirse con otras THM y, al igual que el estrógeno, está contraindicado en mujeres con cáncer de mama. La tibolona se metaboliza en el tracto gastrointestinal y en los tejidos diana en metabolitos que tienen efectos estrogénicos, progestágenos y androgénicos. Como la tibolona no estimula el endometrio, no requiere tratamiento simultáneo con progestágenos.<sup>51</sup> Puede mejorar el interés sexual y la capacidad de respuesta [51]. La sensibilidad mamaria es poco común y la tibolona no aumenta la densidad mamográfica.

#### Ospemifeno para la atrofia urogenital

El ospemifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos oral indicado para los síntomas de atrofia vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas (60 mg/día). El ospemifeno tiene un efecto similar al del estrógeno en la vagina (aumenta las células superficiales, disminuye las células parabasales y reduce el pH vaginal) y alivia la dispareunia.<sup>52</sup> El efecto adverso más común es el VMS, que ocurre en el 10% de las mujeres tratadas.<sup>53</sup>

#### Testosterona

La testosterona no es un componente estándar de MHT [40]. La única indicación basada en evidencia para la terapia con testosterona es el tratamiento de mujeres posmenopáusicas que experimentan pérdida del deseo sexual que les causa preocupación/angustia.<sup>54</sup> Cuando se prescribe para esta indicación, el tratamiento debe ser transdérmico e idealmente con una preparación formulada para mujeres.<sup>40</sup> Alternativamente, se podría utilizar una dosis modificada de una terapia con testosterona masculina aprobada por las autoridades.<sup>40</sup> Con ambas opciones, las mujeres deben ser monitoreadas para detectar evidencia de exceso de andrógenos clínico o bioquímico. Las formulaciones compuestas de testosterona no se recomiendan debido a la falta de evidencia de seguridad o eficacia.<sup>40</sup> Se puede encontrar orientación detallada sobre el uso de testosterona en mujeres en la Declaración de posición del consenso global para el uso de testosterona en mujeres [40].

#### Eficacia

La terapia con estrógenos o tibolona alivia el VMS en la mayoría de las mujeres [55-57]. La terapia con estrógenos en dosis bajas puede ser muy eficaz.

Hay evidencia de una mejor calidad del sueño con MHT, incluida la tibolona [56,57].

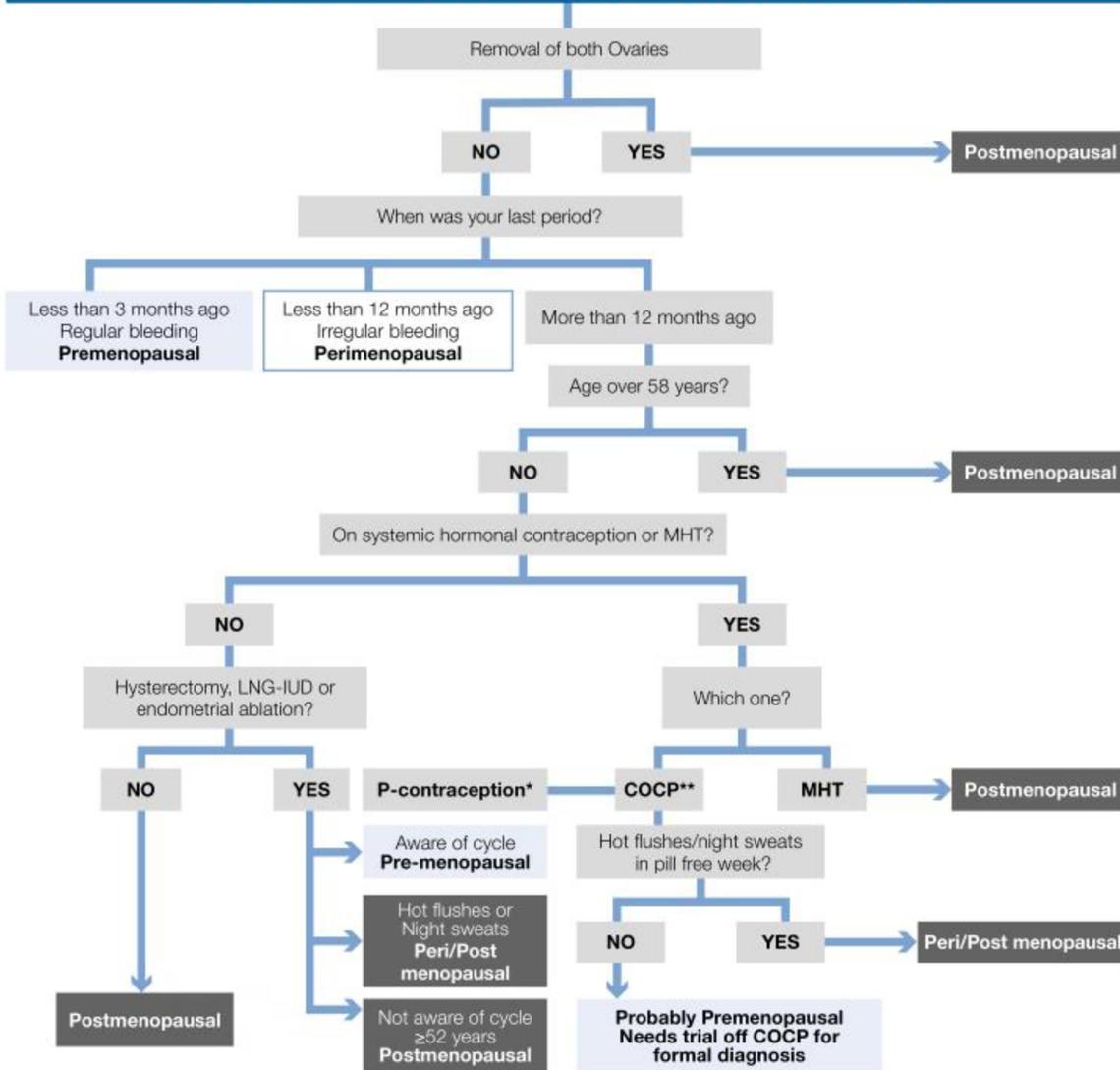
En cuanto al estado de ánimo, aunque la ansiedad y los síntomas depresivos asociados a la menopausia (pero no la depresión clínica) generalmente se consideran indicaciones para la THM, las revisiones sistemáticas y los metanálisis de ensayos controlados aleatorios no encontraron ningún beneficio de la terapia con estrógenos sobre los síntomas depresivos, solos o con un progestágeno. sobre placebo en posmenopáusicas

## A Practitioner's toolkit for the Menopause

### A Woman# (40 years+) presents with:

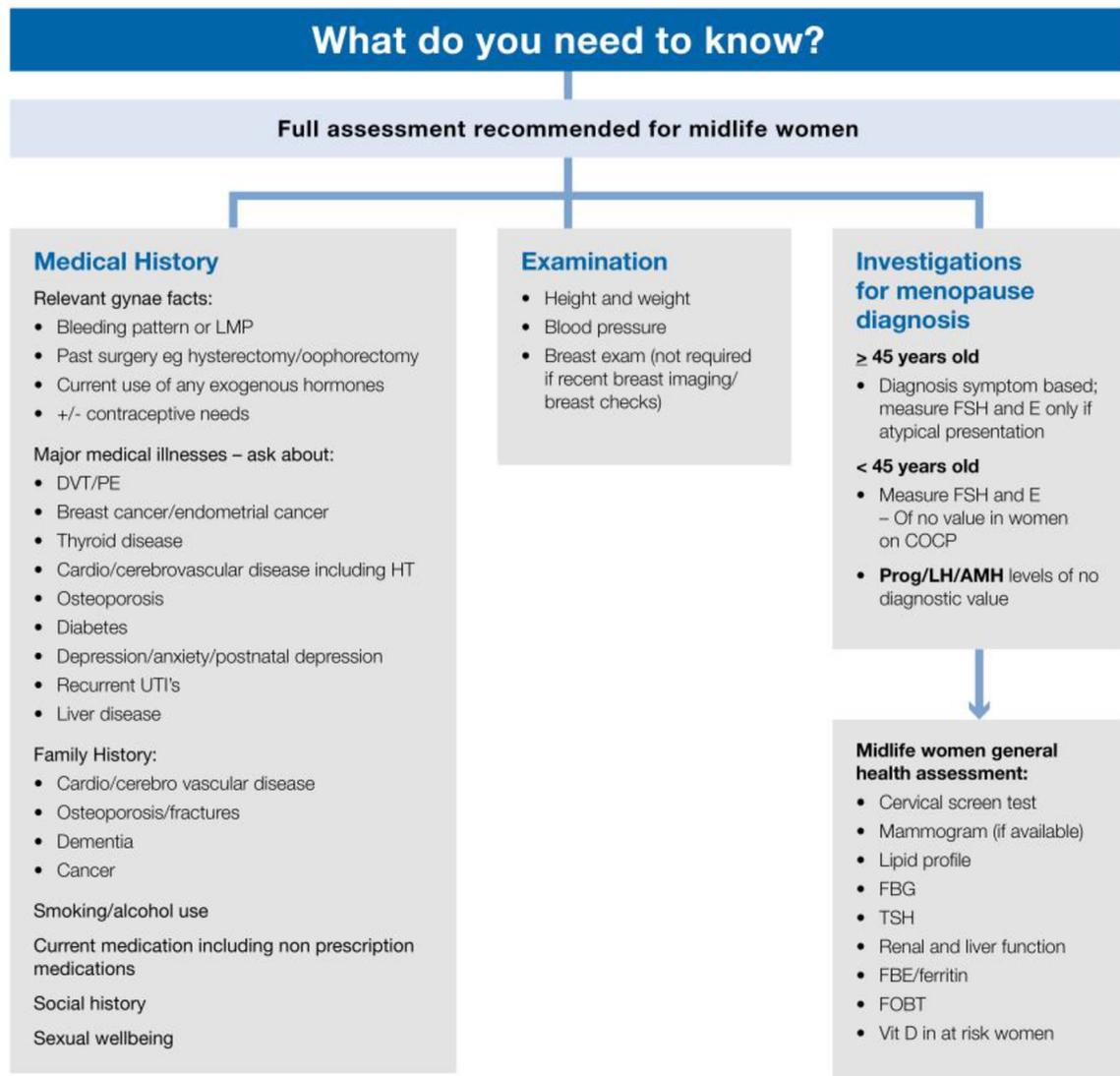
<p><b>Symptoms</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Irregular bleeding</li> <li>• Vasomotor                     <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hot flushes</li> <li>- Night sweats</li> </ul> </li> <li>• Poor sleep</li> <li>• Joint pain</li> <li>• Anxiety/low mood</li> </ul>	<p><b>AND/OR</b></p>	<p><b>Concerns</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporosis</li> <li>• Cardiovascular risk</li> <li>• Dementia</li> <li>• Diabetes</li> <li>• Obesity</li> </ul>
---	----------------------	---

### Is this Patient Pre/Peri/Postmenopausal?

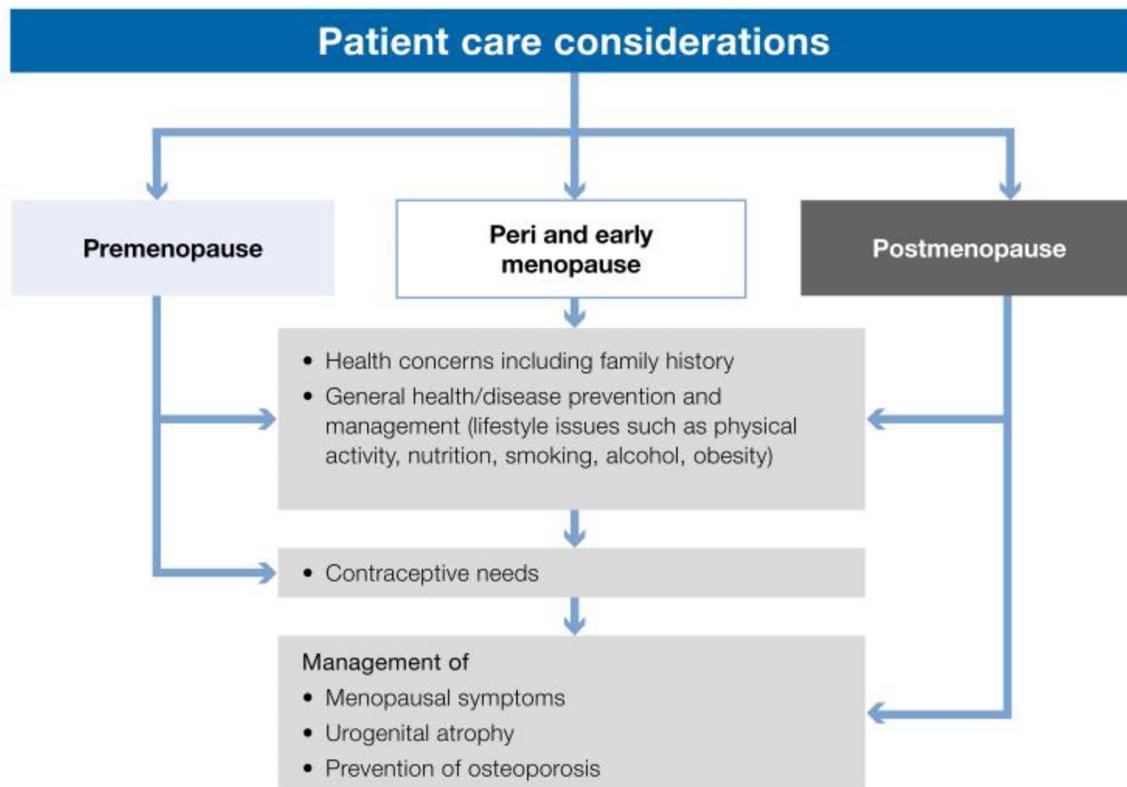


# assigned female at birth; \*diagnosis of menopausal status requires detailed reproductive history; \*\* In some women an option is to cease the COCP and then review

## A Practitioner's toolkit for the Menopause



## A Practitioner's toolkit for the Menopause



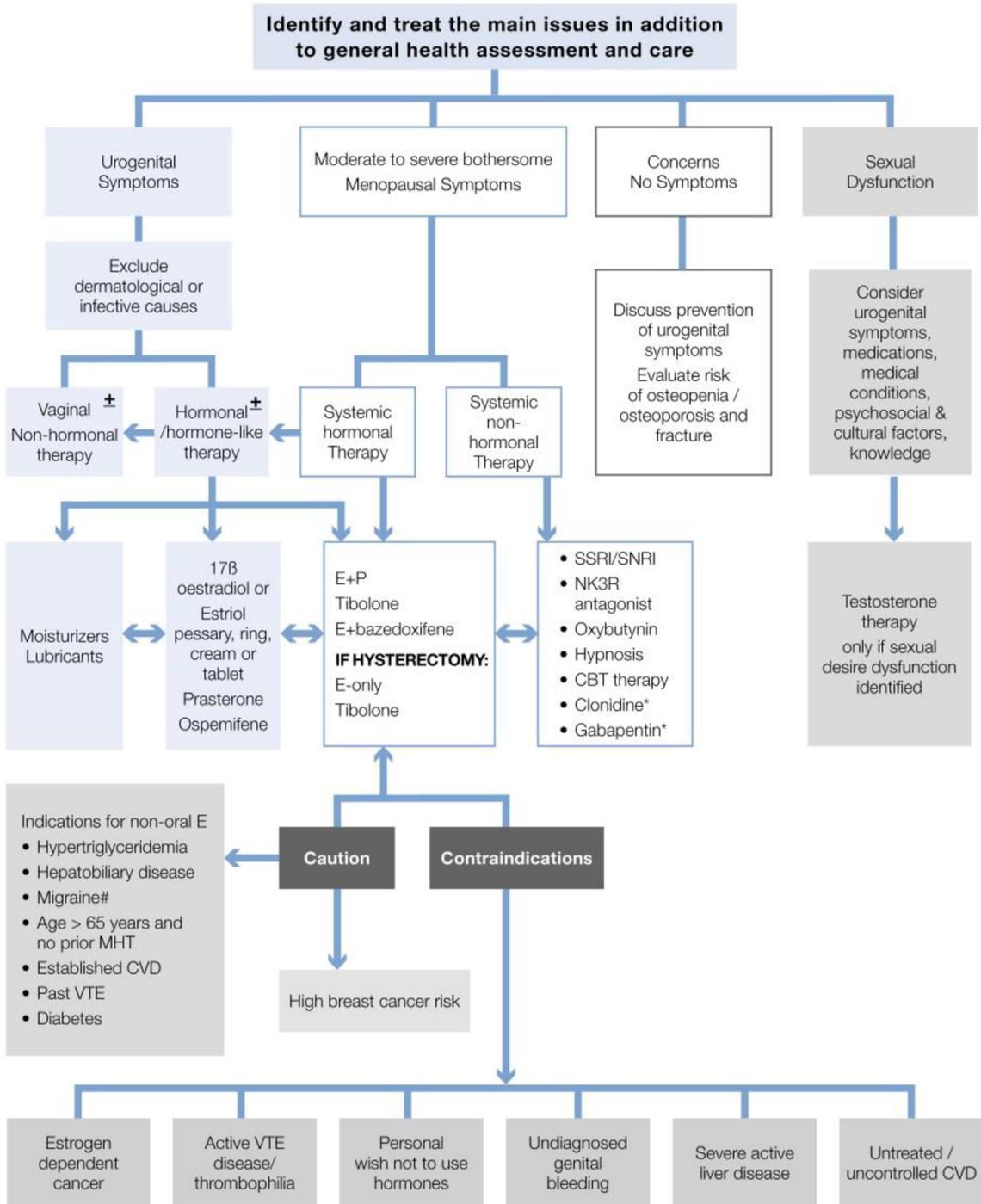
**Management of Perimenopause**

<b>COCP</b>	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Review contraindications to COCP</li> <li>• May control PMS/mastalgia/bleeding</li> <li>• Low dose EE and 17βE/estetrol COCP preferred</li> </ul>
<b>Continuous E and LNG-IUD</b>	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reduces/eliminates bleeding but not cyclical symptoms</li> </ul>
<b>Continuous E and cyclical P</b>	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Irregular bleeding may occur</li> <li>• Cyclical symptoms may occur</li> <li>• Not contraceptive</li> </ul>
<b>Continuous E and cyclical 4mg drospirinone<sup>#</sup> / 75 mcg desogestrel OCP<sup>#</sup></b>	→	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Provides contraception</li> <li>• Amenorrhea or irregular bleeding may occur</li> </ul>

<sup>#</sup>off-label use, <sup>#</sup> desogestrel may not give adequate endometrial protection.

## A Practitioner's toolkit for the Menopause

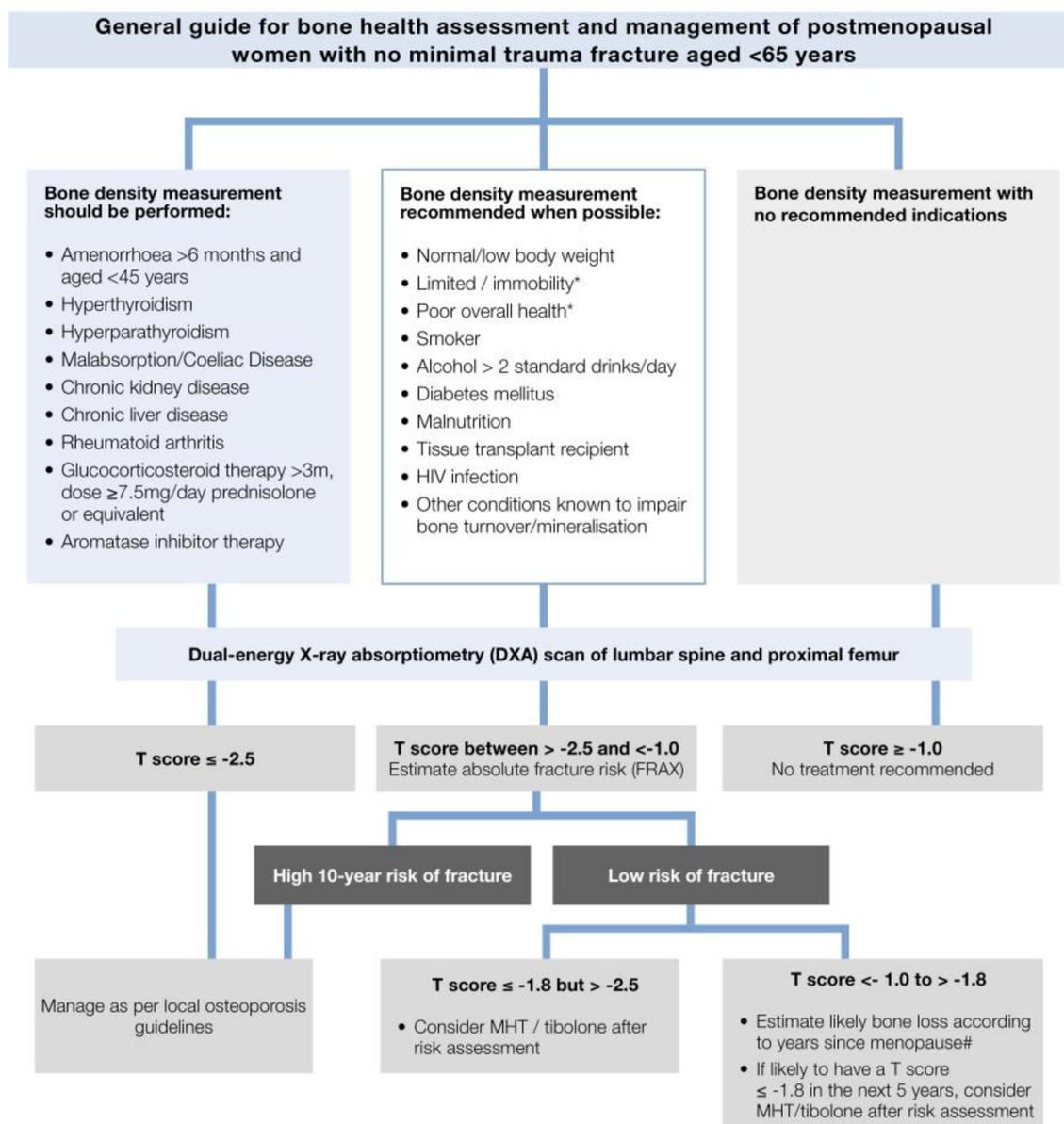
# Menopausal management



\*Caution due to side effects at therapeutic doses

# Migraine with aura requires early review to ensure no increase in migraine symptoms

## A Practitioner's toolkit for the Menopause



For all women: Review adequate vitamin D, calcium, magnesium and protein intake; vegans at risk of zinc deficiency. Encourage physical activity, minimising alcohol, and smoking cessation.

\* Strong independent risk predictors and encompass other risk factors in the list (Miller et al Arch Intern Med. 2004)

# In women with BMI 27 kg/m<sup>2</sup> (loss greater with lower BMI and less with higher BMI)

Lumbar spine loss  $\sim 2.5\%$ /year for first 2 years post final menstrual period/estimated menopause,  $\sim 1\%$ /years 2 to 5 years postmenopause, then  $\sim 0.7\%$ /year with age.

Femoral neck loss  $\sim 1.8\%$ /year for first 2 years post final menstrual period/estimated menopause,  $\sim 1\%$ /years 2-5 years post menopause, then  $\sim 0.5\%$ /year with age.

(Greendale G et al JCEM 2012; Writing Group for PEPI Trial JAMA 1996).

## A Practitioner's toolkit for the Menopause

### MHT Dosing\*

	Low dose	Mid-range dose	Highest dose <sup>#</sup>
<b>CEE</b>	0.3-0.45 mg	0.625 mg	1.25 mg
<b>17β estradiol</b>	0.5 mg	1.0 mg	1.5-2.0 mg
<b>Estradiol valerate</b>	0.5 mg	1.0 mg	2.0 mg
<b>Estriol</b>	1.0-2.0 mg		
<b>Transdermal estradiol patch</b>	25-37.5 mcg	50 mcg	75-100 mcg
<b>Estradiol gel</b>	0.5 mg	1.0 mg	1.5 mg
<b>Estradiol hemihydrate gel</b>	0.75 mg (1 pump)	1.5 mg (2 pumps)	2.25-3.0 mg (3-4 pumps)
<b>Estradiol hemihydrate skin spray</b>	1.53 mg (1 spray)	3.06 mg (2 sprays)	4.50 mg (3 sprays)

#### Sequential P – daily dose for 12-14 days per month for endometrial protection:

	With Low dose E	With mid to highest dose E
<b>Dydrogesterone (oral)</b>	5 mg	10 mg
<b>Micronized progesterone (oral)</b>	200 mg (efficacy of lower dose not established)	200 mg
<b>Medroxyprogesterone acetate (oral)</b>	5 mg	5-10 mg
<b>Norethisterone acetate (oral)</b>	1.25 mg-2.5 mg	2.5-5 mg
<b>Transdermal norethisterone acetate (with estradiol) patch</b>		releases 0.140-0.250 mg / day

#### Continuous P – daily dose for endometrial protection:

	Low dose E	With mid to highest dose E
<b>Dydrogesterone (oral)</b>	2.5-5 mg	5-10 mg
<b>Drospirenone (oral)</b>	2.0 mg	
<b>Micronized progesterone (oral)<sup>^</sup></b>	100 mg	100 mg for mid dose E; (however, this dose may not always provide sufficient endometrial protection with highest dose E)
<b>Medroxyprogesterone acetate (oral)</b>	2.5 mg	2.5-5 mg
<b>Norethisterone acetate (oral)</b>	0.1 mg with 0.5 mg estradiol 0.5 mg with 1.0 mg estradiol	1.0 mg - 2.5 mg
<b>Transdermal norethisterone acetate (with estradiol) patch</b>		releases 0.140-0.250 mg/day
<b>Levonorgestrel (with estradiol) patch</b>		releases 0.015 mg/day
<b>LNG-IUD</b>	Device initially releasing 20 mcg/day	

#### Other options:

<b>Tibolone</b>	1.25 - 2.5 mg/day
<b>CEE + bazedoxifene</b>	0.45 + 20 mg/day

\* Availability of hormonal/non hormonal treatment and indications for use from regulatory bodies vary between countries; #“highest dose” refers to the highest approved prescription doses; ^ is occasionally prescribed to be use vaginally off-label.

## A Practitioner's toolkit for the Menopause

### MHT Dosing\* for vaginal symptoms

<b>Inserts</b>	Estradiol vaginal tablet	0.01 mg	Nightly for 2 weeks then 2-3 x/week
	Estriol	0.5 mg	Nightly for 3 weeks then 2 x/week
	Prasterone (DHEA)	6.5 mg	Nightly
<b>Creams</b>	Estradiol 0.01% cream	0.1 mg estradiol/g	2- 4 g daily for 1-2 weeks, then 1 g, 1-2 x/week
	Estriol	0.5 mg	Nightly for 3 weeks, then 2 x/week
	CEE 0.625mg/g	0.625 mg/g	Cyclic use of 0.5 - 2 g intravaginally, daily for 21 days then off for 7 days
<b>Gel</b>	Estriol	0.050/g	Nightly for 3 weeks then 2 x/week
<b>Vaginal Ring</b>	Estradiol 2 mg	.0075 mg/day	3 monthly
	Estradiol acetate 12.5 mg, 24.8 mg	0.05, 0.1 mg/day	3 monthly
<b>Oral</b>	Ospemifene tab	60 mg daily	daily

### Evidence-based Non-Hormonal Treatments for vasomotor symptoms

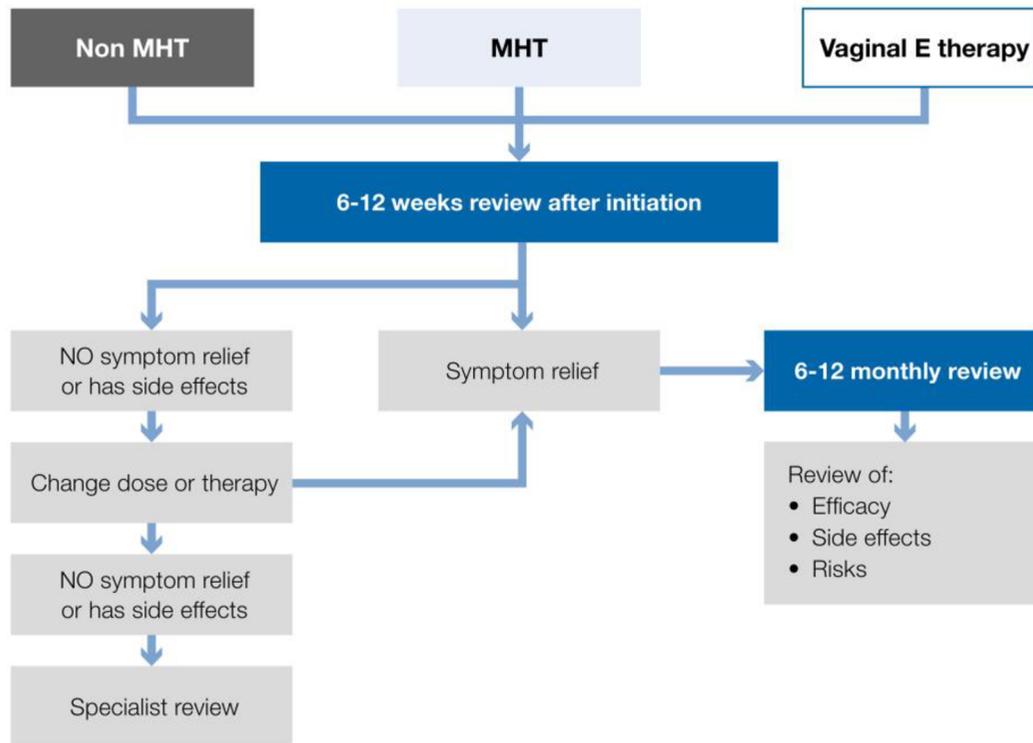
<b>SSRI or SSRI/SNRI-low dose</b>	Generally effective daily doses: venlafaxine 75mg, desvenlafaxine 100mg, citalopram 20mg, paroxetine 7.5*-20mg, escitalopram 10-20mg/day
<b>Fezolinetant*</b>	45 mg daily
<b>Clonidine*</b>	25 to 100 mcg daily
<b>Oxybutynin</b>	2.5mg-5mg bd (oral); the dose of transdermal patch for VMS not established
<b>Gabapentin</b>	Start 100mg nocte up to 900mg/day <sup>†</sup>
<b>Hypnosis</b>	
<b>Cognitive behaviour therapy</b>	
<b>Weight loss for women with obesity</b>	
<b>Stellate ganglion blockade – for treatment resistant VMS; requires expertise</b>	

\* has regulatory approval for VMS in some countries † higher doses can be used but side effects more likely

Availability of hormonal/non hormonal treatment and indications for use from regulatory bodies vary between countries

## A Practitioner's toolkit for the Menopause

### Review of Treatment



### Abbreviations

<b>AMH</b>	Anti-mullerian hormone
<b>β</b>	Beta
<b>BMI</b>	Body mass index
<b>CBT</b>	Cognitive behaviour therapy
<b>CEE</b>	Conjugated equine estrogen
<b>COCP</b>	Combined oral contraceptive pill
<b>CVD</b>	Cardiovascular disease
<b>DHEA</b>	Dehydroepiandrosterone
<b>DVT</b>	Deep vein thrombosis
<b>E</b>	Estrogen
<b>EE</b>	Ethinylestradiol
<b>FBE</b>	Full blood examination
<b>FBG</b>	Fasting blood glucose
<b>FOBT</b>	Faecal occult blood test
<b>FRAX</b>	Fracture risk assesment tool
<b>FSH</b>	Follicle stimulating hormone
<b>g</b>	Gram
<b>HIV</b>	Human immunodeficiency virus
<b>HT</b>	Hypertension
<b>inc</b>	including

<b>IUD</b>	Intrauterine device
<b>LH</b>	Luteinizing hormone
<b>LMP</b>	Last menstrual period
<b>LNG-IUD</b>	Levonorgestrel IUD
<b>mcg</b>	microgram
<b>mg</b>	milligram
<b>MHT</b>	Menopausal Hormone Therapy
<b>NK3R</b>	Neurokinin 3 receptor
<b>OCP</b>	Oral contraceptive pill
<b>P</b>	Progestogen
<b>PE</b>	Pulmonary embolism
<b>PMS</b>	Premenstrual syndrome
<b>Prog</b>	Progesterone
<b>SNRI</b>	Selective noradrenaline reuptake inhibitor
<b>SSRI</b>	Selective serotonin reuptake inhibitor
<b>Sx</b>	Symptoms
<b>TSH</b>	Thyroid stimulating hormone
<b>UTI</b>	Urinary tract infection
<b>VMS</b>	Vasomotor symptoms
<b>VTE</b>	Venous thromboembolism

mujer [58,59]. Si bien se han sugerido beneficios para las mujeres perimenopáusicas [59], los datos que respaldan esto son demasiado escasos para sacar conclusiones [58,59].

### **Precaución con MHT sistémica**

Los estrógenos orales aumentan el riesgo de TEV, pero existe un acuerdo general de que los estrógenos no orales se asocian con poco o ningún aumento en el riesgo de TEV.4-9]. Sin embargo, como el riesgo absoluto de TEV es bajo en mujeres sanas en la edad promedio de la menopausia, la vía de administración se determina mejor según la preferencia de la paciente. Los ensayos clínicos han demostrado un mayor riesgo de cáncer de mama con la terapia con estrógenos orales más progestágenos.60] que no se observó con la terapia oral conjugada con estrógeno equino solo [61]. En ensayos clínicos aleatorios no se ha establecido si el riesgo de cáncer de mama difiere entre los regímenes de THM oral y no oral. Además, los estudios observacionales implican que la progesterona es más segura que los progestágenos sintéticos (progestinas) con respecto al riesgo de cáncer de mama.62,63]. Hay pocos datos de observación a largo plazo (> 5 años) y no hay evidencia de ensayos controlados aleatorios que informen si la progesterona es más segura que las progestinas. Sin embargo, la opinión de los expertos es que la progesterona puede conferir menos riesgo de cáncer de mama.4,6].

La tibolona no aumentó el riesgo de cáncer de mama ni de TEV en ensayos controlados aleatorios de mujeres en su mayoría <65 años [57]. La tibolona no se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de endometrio o enfermedad cardiovascular en mujeres <60 años [57] (y datos no publicados [64]). En mujeres mayores de 60 años, 1,25 mg/día de tibolona se asoció con un pequeño aumento en el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico, mientras que el cáncer de mama invasivo y el cáncer de colon se redujeron significativamente en un 68% y un 69%, respectivamente.65 y cinco].

Las circunstancias que requieren precaución en la prescripción e, idealmente, revisión de un especialista incluyen la prescripción para mujeres con alto riesgo de TEV o cáncer de mama, enfermedades cardiovasculares no tratadas, sangrado vaginal no diagnosticado, enfermedad hepática activa y migraña, en particular migraña con aura.

### **Manejo de los efectos secundarios clínicos de la terapia MHT**

Iniciar el tratamiento con MHT en dosis bajas minimizará la probabilidad de efectos adversos. Los efectos adversos comunes de los estrógenos incluyen náuseas (en su mayoría limitadas a la terapia oral) y sensibilidad en los senos. El sangrado intermenstrual no es inesperado en los primeros tres meses de tratamiento combinado continuo de estrógenos y progestágenos y, en ocasiones, puede ocurrir sangrado abundante. La terapia con progestágenos puede causar mal humor o irritabilidad. Cuando esto ocurre, es necesario reducir la dosis o probar con otro progestágeno. La progesterona micronizada puede mejorar el sueño y a veces causa somnolencia, por lo que debe tomarse antes de acostarse.66]. Cambiar de un régimen a otro en muchos casos aliviará los efectos adversos.

Los posibles efectos adversos de la tibolona incluyen retención de líquidos, aumento leve de peso y sangrado o manchado vaginal inicial.

De manera óptima, las mujeres que usan THM sistémica deben someterse a una revisión médica a los 3 meses para evaluar el alivio de los síntomas y los efectos secundarios. Esta también es una oportunidad para hablar sobre cualquier paciente.

inquietudes y garantizar el uso correcto de la terapia prescrita. El seguimiento adicional estará determinado por si se realizan ajustes en el tratamiento o se inician investigaciones. El seguimiento a largo plazo debe ser al menos una vez al año. La revisión debe incluir la actualización de la historia clínica y un examen médico general y evaluación de las mamas según se indique. Las investigaciones deben determinarse individualmente, con la frecuencia de las mamografías de acuerdo con las recomendaciones locales. El sangrado no programado o prolongado 3 a 6 meses después de comenzar la THM requiere investigación (ultrasonido y/o biopsia) y, cuando esté indicado, derivación a un especialista. Se debe revisar la necesidad de una THM continua, la formulación y los requisitos de dosis.

### **Consejos de tratamiento**

Si los síntomas persisten con el tratamiento oral en dosis altas, no tiene mucho sentido aumentar más allá de la dosis superior recomendada. Cambie a no oral. Si los síntomas persisten con la terapia no oral en dosis altas, verifique el estradiol sérico como evidencia de que el paciente está absorbiendo parte de la dosis administrada. Tenga en cuenta que diferentes ensayos tienen diferentes rangos de referencia. Cuando un paciente no responde a la dosis adecuada, se debe buscar otra causa de los síntomas.

### **Tratamiento local de la atrofia urogenital.**

Los síntomas urogenitales debidos a la insuficiencia de estrógenos no se reconocen ni se tratan lo suficiente. Estos síntomas se pueden tratar eficazmente con una variedad de terapias locales que incluyen preparaciones de estrógeno intravaginales o DHEA (prasterona) y humectantes intravaginales. No se requiere tratamiento simultáneo con progestágenos. Muchas mujeres requieren terapia local, además de MHT sistémica, para aliviar los síntomas urogenitales. Es importante que los pacientes comprendan que el tratamiento debe ser continuo y no ser simplemente un tratamiento breve.

### **Opciones no hormonales con evidencia que respalda la eficacia**

Si bien a las mujeres comúnmente se les dice que eviten los desencadenantes del VMS y que se vistan en capas, no hay evidencia de que ese consejo sea valioso con respecto a la gravedad o frecuencia del VMS. Actividades como el yoga, la atención plena, la relajación y el ejercicio tienen beneficios para la salud, pero no se ha demostrado que sean tratamientos significativos para el VMS.4-9,11]. De manera similar, en ensayos clínicos sólidos no se ha encontrado que los suplementos nutricionales y los productos botánicos sean más efectivos que el placebo para el VMS con molestias de moderadas a severas.4-9,11].

Las siguientes terapias no hormonales tienen evidencia que respalda su uso para aliviar el VMS [4-9,11].

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina son eficaces en algunas, pero no en todas, las mujeres con VMS. La paroxetina, 7,5 mg/día, tiene aprobación regulatoria para VMS en EE. UU. [11].

Fezolinetant es un antagonista del receptor de neuroquinina 3B que actúa centralmente en el cerebro para reducir el VMS.67]. Puede mejorar la calidad del sueño al reducir el VMS nocturno. Fezolinetant ha sido aprobado para el tratamiento del VMS en una dosis de 45 mg/día en algunos países.11].

Se ha descubierto que la oxibutinina en dosis bajas es eficaz para el tratamiento del VMS, ya sea como formulación estándar de dosis baja o de liberación prolongada.[11,68](#)].

Otras opciones potenciales, pero probablemente menos efectivas, incluyen la clonidina y la gabapentina/pregabalina. Se puede recetar clonidina para el VMS a mujeres que no pueden tomar estrógenos en dosis de 100 a 150 µg/día, aunque el efecto es modesto.[4-9,69,70](#)] y no se recomienda sistemáticamente [\[11\]](#). El efecto secundario más común, la sequedad de boca, está relacionado con la dosis. Gabapentina (300 a 900 mg/día [\[71,72\]](#) puede aliviar el VMS, pero los efectos secundarios como dolor de cabeza, mareos y somnolencia, que están relacionados con la dosis, no son infrecuentes y puede producirse abstinencia [\[4-8\]](#).

La hipnosis puede disminuir la frecuencia y la gravedad de los VMS en mujeres posmenopáusicas y puede considerarse una opción de tratamiento para mujeres que no pueden tomar MHT.[11,73](#)].

La terapia cognitivo-conductual emplea la modificación psicoterapéutica del comportamiento para ayudar a las mujeres a lidiar con el VMS. Se ha demostrado que la terapia cognitivo-conductual reduce significativamente el VMS.[4-9,11](#)].

El bloqueo del ganglio estrellado en la cara anterolateral de la vértebra C6 en el lado derecho bajo fluoroscopia puede aliviar el VMS grave durante hasta 12 semanas.[74](#)]. Este procedimiento requiere un médico altamente calificado y la disponibilidad es escasa.

#### *Orientaciones generales para prevenir la fractura por fragilidad*

La mayoría de las mujeres posmenopáusicas que sufren una fractura por fragilidad tienen una densidad mineral ósea (DMO).  $t$ -puntuación que los categoriza como con "osteopenia" ( $t$ -puntuación entre  $-2,5$  y  $-1,0$ ) o lo que se considera DMO normal ( $t$ -puntuación  $> -1,0$ ) [\[75\]](#). Un estudio australiano ha demostrado que las fracturas que ocurren en personas con osteopenia representaron el 50% de los costos directos del tratamiento de fracturas.[76](#)]. Por lo tanto, un diagnóstico de osteoporosis con DMO ( $t$ -puntuación  $\leq -2,5$ ) pasarán por alto a la mayoría de las mujeres posmenopáusicas que se beneficiarían de la prevención de fracturas.

La directriz NICE del Reino Unido [\[9\]](#) y otras directrices de alta calidad [\[4,5\]](#), recomiendan la MHT para la prevención de la osteoporosis y las fracturas por fragilidad, y la MHT está autorizada en muchos países para este fin [\[77,78\]](#). Sin embargo, en las directrices sobre osteoporosis no existe orientación sobre cuándo las mujeres posmenopáusicas que no requieren THM para los síntomas, pero que tienen osteopenia, merecen THM para proteger contra las fracturas por fragilidad. Hemos creado un algoritmo para proporcionar orientación general para la evaluación y atención de mujeres posmenopáusicas asintomáticas sin fractura por fragilidad previa. Esta guía debe usarse entendiendo que el riesgo general de fractura está influenciado por otros factores que determinan la resistencia ósea, incluidos factores intrínsecos al hueso (geometría y grado de mineralización), así como la edad, el IMC, la movilidad y el equilibrio, y una variedad de factores. factores iatrogénicos.

#### *¿Qué mujeres asintomáticas deberían realizarse un estudio de DMO?*

Si bien se han desarrollado varias herramientas para identificar a las mujeres con probabilidades de tener osteoporosis en el estudio de DMO [\[79-82\]](#),

aquellos que no tienen en cuenta el estado de la menopausia obtienen malos resultados en mujeres de 50 a 64 años [\[79,80\]](#). El algoritmo de evaluación y manejo de la salud ósea resume las condiciones clínicas ampliamente aceptadas que indican que se debe realizar un estudio de DMO, y las características adicionales que identifican a las mujeres con mayor probabilidad de tener baja densidad ósea.[83](#)].

#### *Cuándo instituir la terapia de prevención de fracturas*

Si bien el inicio de la terapia de prevención de fracturas en algunas pautas depende de la probabilidad de una fractura importante estimada por la herramienta de evaluación del riesgo de fractura (FRAX) [\[84\]](#), lamentablemente este enfoque carece de validez en muchas mujeres posmenopáusicas sanas de  $<65$  años [\[79,85\]](#). La pérdida ósea se acelera desde el inicio de la transición a la menopausia en mujeres con menopausia natural y alcanza su punto máximo aproximadamente 2 años después del último período menstrual.[86](#)]. La pérdida ósea vertebral global desde 1 año antes hasta 2 años después del último período menstrual es del orden del 7,4% para la columna lumbar y del 5,8% para el cuello femoral.[86](#)]. La utilidad de FRAX es limitada en mujeres  $<65$  años, ya que no tiene en cuenta el estado menopáusico ni el uso de MHT.

La recomendación de 2023 del Colegio Americano de Médicos es que la terapia de prevención de fracturas óseas específicas esté indicada para mujeres posmenopáusicas con DMO.  $t$ -puntuación  $\leq -2,5$  y mujeres mayores de 65 años con masa ósea baja [\[87\]](#). Hay pocos datos para guiar la intervención en mujeres posmenopáusicas  $<65$  años con osteopenia que FRAX no identifica como de alto riesgo de fractura.

El análisis de los datos del Estudio Nacional de Evaluación del Riesgo de Osteoporosis (NORA) mostró que una DMO periférica  $t$ -La puntuación de  $-1,8$  o menos se asoció con una mayor probabilidad de fractura a corto plazo en mujeres posmenopáusicas de 50 años o más. Las mujeres de 50 a 64 años sufrieron un tercio de todas las fracturas y una quinta parte de las fracturas de cadera.[83](#)]. Independientemente de la  $t$ -puntuación, una fractura previa se asoció con un riesgo del 4,1% en 12 meses y un  $t$ -puntuación de  $-1,8$  o menos con un riesgo del 2,2 % en 12 meses [\[88\]](#). Otros factores de riesgo independientes de fractura fueron la mala movilidad (riesgo del 1,9%) y el mal estado de salud (riesgo del 2,2%).[88](#)]. Curiosamente, el riesgo de fractura a 1 año fue similar para mujeres de 50 a 59 años y de 60 a 69 años. [88](#)]. Una limitación de los datos del estudio NORA es que la DMO se evaluó en sitios periféricos mediante absorciometría de rayos X única y ultrasonido, de modo que la densidad absoluta  $t$ -Las puntuaciones obtenidas con estos métodos pueden no equivaler a  $t$ -puntuaciones para la exploración por absorciometría de rayos X de energía dual de cadera y columna. Sin embargo, hasta donde sabemos, este artículo sigue siendo el único que proporciona una  $t$ -Puntuación del punto de corte que mejor diferencia a las mujeres con mayor riesgo de fractura entre aquellas sin fractura previa.

Un hallazgo consistente proviene del grupo de placebo de un ensayo clínico que incluyó a 309 mujeres posmenopáusicas, con una edad promedio de 64 años, no tratadas con estrógenos o medicamentos similares a los estrógenos dentro de los 3 meses posteriores al ingreso al estudio o durante más de 1 mes dentro de los 6 meses, con un cuello femoral basal.  $t$ -puntuación de  $-1,84$ , y que estaban repletos de calcio y vitamina D, en los que la incidencia acumulada de fracturas por fragilidad a 3 años fue del 6,9% [\[89\]](#). La fractura acumulativa vertebral y no vertebral.

las incidencias fueron del 4,2% y 5,4%, respectivamente [89]. Si bien estos datos son imperfectos, en conjunto estos estudios respaldan una enfermedad periférica o de cadera. *t*-Una puntuación de -1,8 es un indicador útil de un mayor riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas de <65 años.

El estudio Women's Health Initiative (WHI) demostró claramente que la MHT redujo la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en un 34% en 16.608 mujeres de 50 años o más no seleccionadas para DMO. La MHT redujo el total de fracturas en un subconjunto de mujeres a las que se les midió la DMO al inicio del estudio (osteoporosis presente en el 4 % en el grupo de MHT y en el 6 % en el grupo de placebo) [90]. Es importante destacar que la reducción del riesgo de fractura no se vio afectada por la edad, el IMC, el tabaquismo, los antecedentes de caídas, los antecedentes personales y familiares de fractura, la ingesta total de calcio, el uso anterior de MHT, la DMO inicial o la puntuación resumida del riesgo de fractura [90].

La pérdida ósea acelerada asociada con la menopausia en mujeres blancas estadounidenses es del orden de 2,46% y 1,8% por año durante los primeros 2 años posmenopausia en la columna lumbar y el cuello del fémur, respectivamente, y luego alrededor del 1% por año en ambos sitios después de la menopausia. eso, con menor pérdida en mujeres con un IMC superior a 27kg/m<sup>2</sup> más pérdida en mujeres con un IMC por debajo de este [86]. Es probable que la pérdida difiera en mujeres de otras etnias [86]. Estos datos permiten una predicción cruda del porcentaje de pérdida en mujeres posmenopáusicas con DMO. *t*-puntuación < -1,8 según los años posmenopáusicos que podrían guiar el uso de THM para la prevención de la pérdida ósea.

En resumen, para las mujeres posmenopáusicas no identificadas como con alto riesgo de fractura por FRAX, ningún estudio hasta la fecha ha proporcionado una respuesta clara. *t*-Puntuación de corte para el inicio de MHT únicamente para la prevención de fracturas. Por un lado, se debe considerar la THM en todos los pacientes con osteopenia antes de los 65 años, teniendo en cuenta otros factores de riesgo de fractura. Alternativamente, considerando los datos disponibles, un cuello periférico o femoral *t*-La puntuación de -1,8 o inferior ofrece un punto de corte pragmático y conservador después del cual el riesgo de fractura aumenta en mujeres posmenopáusicas de <65 años. Al aplicar este límite, se deben tener en cuenta tanto el IMC del individuo como el tiempo transcurrido desde la menopausia. Se ha demostrado que la MHT previene la pérdida ósea y las fracturas por fragilidad en todas las mujeres posmenopáusicas, independientemente de la DMO y otros factores de riesgo [90]. En mujeres posmenopáusicas asintomáticas de <65 años con *t*-Con una puntuación de -1,8 o menos, es probable que el uso de MHT reduzca futuras fracturas y, para muchos, el beneficio superará cualquier riesgo potencial.

## Conclusión

El objetivo del kit de herramientas es proporcionar orientación general basada en evidencia para optimizar la atención relacionada con la menopausia. Proporciona información fundamental que permitirá una atención adecuada a las mujeres en todo el mundo y no es intencionalmente prescriptivo. En consecuencia, las recomendaciones deben aplicarse en el contexto de la disponibilidad local y el costo de las investigaciones y farmacoterapias. Lo más importante es que el kit de herramientas proporciona todo el espectro de opciones disponibles y, por lo tanto, puede utilizarse para respaldar la toma de decisiones compartida y la atención informada por el paciente.

**Possible conflicto de intereses** S.R.D. informa honorarios de Besins Healthcare, Mayne Pharma, Abbott, Health Ed, BioSynt, Lawley Pharmaceuticals y Que Oncology, ha formado parte de los consejos asesores de Mayne Pharma, Astellas Pharmaceuticals, Theramex y Gedeon Richter.

y ha sido investigador institucional de Que Oncology y Ovoca Bio. PRE. informa sobre subvenciones de investigación de Amgen, Alexion y Sanofi, y honorarios de Amgen, Pfizer y Alexion.

**Fuente de financiación** Este trabajo fue financiado por el Consejo Nacional Australiano de Investigación Médica y de Salud (NHMRC) [Subvención 2015514]. S.R.D. tiene un Liderazgo NHMRC [Subvención 2016627].

## ORCIDO

SR Davis  <http://orcid.org/0000-0002-2955-0415>  
RM Islam  <http://orcid.org/0000-0002-0889-8658>

## Referencias

- [1] Jane FM, Davis SR. Un conjunto de herramientas para profesionales para el manejo de la menopausia. *Climatérico*. 2014;17(5):564-579. doi:10.3109/13697137.2014.929651.
- [2] Bell RJ, Lijovic M, Fradkin P, et al. Un enfoque pragmático de la clasificación del estado menopáusico para la investigación comunitaria. *Menopausia*. 2008;15(5):978-983. doi:10.1097/gme.0b013e318162c487.
- [3] Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. ACUERDO II: avanzar en el desarrollo, la presentación de informes y la evaluación de directrices en la atención sanitaria. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-42. doi:10.1503/cmaj.090449.
- [4] Meeta DL, Agarwal N, Vaze N, et al. Guía de práctica clínica sobre la menopausia, 2ª ed. India: Sociedad India de Menopausia; 2020.
- [5] Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Malasia MMS. Guías de práctica clínica para el manejo de la menopausia en Malasia. Kuala Lumpur: Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Malasia, Sociedad de Menopausia de Malasia; 2022.
- [6] Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Tratamiento de los síntomas de la menopausia: una guía de práctica clínica de la sociedad endocrina. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
- [7] Ortman O, Beckermann MJ, Inwald EC, et al. Diagnóstico e intervenciones peri y posmenopausia Guía interdisciplinaria S3 de la asociación de sociedades médicas científicas de Alemania (AWMF 015/062): versión corta. *Arco Ginecol Obstet*. 2020;302(3):763-777. doi:10.1007/s00404-020-05682-4.
- [8] Inwald CE, Albring C, Baum E, et al. Perimenopausia y posmenopausia: diagnóstico e intervenciones. Directriz de la DGGG y OEGGG (Nivel S3, número de registro AWMF 015-062, septiembre de 2020). *Geburtshilfe Frauenheilköd*. 2021;81(6):612-636. doi: 10.1055/a-1361-1948.
- [9] Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención. Guías clínicas. Menopausia: pauta completa. Londres (Reino Unido): Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención; 2015.
- [10] Carpenter J, Gass MLS, Maki PM, et al. Manejo no hormonal de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia: declaración de posición de 2015 de la sociedad norteamericana de la menopausia. *Menopausia*. 2015;22(11):1155-1174.
- [11] Declaración de posición sobre terapia no hormonal de 2023 de la sociedad norteamericana de la menopausia. *Menopausia*. 2023;30(6):573-590.
- [12] Davis SR, Lambrinoudaki I, Lumsden MA, et al. Menopausia. *Imprimaciones Nat Rev Dis*. 2015;1(1):15004. doi:10.1038/nrdp.2015.4.
- [13] Singh M. Edad temprana de la menopausia natural en la India, un marcador biológico para programas de salud preventivos tempranos. *Climatérico*. 2012;15(6):581-586. doi:10.3109/13697137.2011.643514.
- [14] Qiu C, Chen H, Wen J, et al. Asociaciones entre la edad de la menarquia y la menopausia con enfermedades cardiovasculares, diabetes y osteoporosis en mujeres chinas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1612-1621. doi: 10.1210/jc.2012-2919.
- [15] Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factores relacionados con la edad en la menopausia natural: análisis longitudinales de SWAN. *Soy J Epidemiol*. 2013;178(1):70-83. doi:10.1093/aje/kws421.

- [16] Castelo-Branco C, Blumel JE, Chedraui P, et al. Edad de la menopausia en América Latina. *Menopausia*. 2006;13(4):706–712. doi:10.1097/01.gme.0000227338.73738.2d.
- [17] Tesarik J, Galan-Lazaro M, Mendoza-Tesarik R. Envejecimiento ovárico: mecanismos moleculares y manejo médico. *Int J Mol Ciencia*. 2021;22(3):1371.
- [18] Richardson SJ, Senikas V, Nelson JF. Agotamiento folicular durante la transición menopáusica: evidencia de pérdida acelerada y agotamiento final. *J Clin Endocrinol Metab*. 1987;65(6):1231–1237. doi:10.1210/jcem-65-6-1231.
- [19] Nelson SM, Davis SR, Kalantaridou S, et al. Hormona antimülleriana para el diagnóstico y predicción de la menopausia: una revisión sistemática. Actualización de reproducción de Hum. 2023;29(3):327–346. doi:10.1093/humupd/dmac045.
- [20] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Taller resumen ejecutivo de las etapas del envejecimiento reproductivo + 10: abordando la agenda inconclusa de la puesta en escena del envejecimiento reproductivo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1159–1168. doi:10.1210/jc.2011-3362.
- [21] Skiba MA, Bell RJ, Islam RM, et al. Andrógenos durante los años reproductivos, ¿Qué es normal en las mujeres? *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(11):5382–5392. doi:10.1210/jc.2019-01357.
- [22] Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Niveles de andrógenos en mujeres adultas: cambios con la edad, menopausia y ooforectomía. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(7):3847–3853. doi:10.1210/jc.2005-0212.
- [23] Burger HG, Dudley EC, Cui J, et al. Un estudio longitudinal prospectivo de los niveles séricos de testosterona, sulfato de dehidroepiandrosterona y globulina transportadora de hormonas sexuales durante la transición a la menopausia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(8):2832–2838. doi:10.1210/jc.85.8.2832.
- [24] Judd HL, Lucas WE, Yen SSC. Efecto de la ooforectomía sobre los niveles circulares de testosterona y androstenediona en pacientes con cánceres de endometrio. *Soy J Obstet Gynecol*. 1974;118(6):793–798. doi:10.1016/0002-9378(74)90490-6.
- [25] Soman M, Huang LC, Cai WH, et al. Perfiles de andrógenos séricos en mujeres con insuficiencia ovárica prematura: una revisión sistemática y un metanálisis. *Menopausia*. 2019;26(1):78–93. doi:10.1097/GME.0000000000001161.
- [26] Van Look PF, Lothian H, Hunter WM, et al. Función hipotalámica-pituitaria-ovárica en mujeres perimenopáusicas. *Clin Endocrinol*. 1977;7(1):13–31. doi:10.1111/j.1365-2265.1977.tb02936.x.
- [27] Islam RM, Bell RJ, Billah B, et al. Prevalencia y gravedad de los síntomas vasomotores y el dolor articular en mujeres de mediana edad en Bangladesh: una encuesta poblacional. *Menopausia*. 2016;23(7):731–739. doi:10.1097/GME.0000000000000615.
- [28] Maki PM, Jaff NG. Niebla mental en la menopausia: una guía para profesionales de la salud para la toma de decisiones y asesoramiento sobre cognición. *Climatérico*. 2022;25(6):570–578. doi:10.1080/13697137.2022.2122792.
- [29] Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, et al. Los síntomas vasomotores y sexuales moderados-graves siguen siendo problemáticos para las mujeres de 60 a 65 años. *Menopausia*. 2015;22(7):694–701. doi:10.1097/GME.0000000000000383.
- [30] Zeleke BM, Bell RJ, Billah B, et al. Síntomas vasomotores y sexuales en mujeres australianas mayores: un estudio transversal. *Fértil Esteril*. 2016;105(1):149–155 e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.09.017.
- [31] Gartoulla P, Bell RJ, Worsley R, et al. Los síntomas vasomotores molestos de moderados a graves se asocian con un menor bienestar psicológico general en mujeres de mediana edad. *Maturitas*. 2015;81(4):487–492. doi:10.1016/j.maturitas.2015.06.004.
- [32] Fooladi E, Bell RJ, Masoumi M, et al. Síntomas menopáusicos molestos entre las mujeres iraníes posmenopáusicas. *Climatérico*. 2018;21(6):586–593. doi:10.1080/13697137.2018.1493452.
- [33] Worsley R, Bell RJ, Gartoulla P, et al. Los síntomas vasomotores moderados-graves se asocian con síntomas depresivos moderados-graves. *J Salud de la Mujer*. 2017;26(7):712–718. doi:10.1089/jwh.2016.6142.
- [34] Akiko S, Kawaharada M. Asociaciones entre sofocos, obesidad, sentido de coherencia y qol entre agricultores japoneses y trabajadores a tiempo parcial. *Climatérico*. 2011;14:187.
- [35] Chuni N, Sreeramareddy CT. Frecuencia de síntomas, determinantes de síntomas graves, validez y puntuación de corte para la menopausia Escala de calificación (MRS) como herramienta de detección: una encuesta transversal entre mujeres nepalesas de mediana edad. *Salud de la mujer BMC*. 2011;11(1):30. doi:10.1186/1472-6874-11-30.
- [36] Olaolun FM, Lawoyin TO. Experiencia de los síntomas de la menopausia en mujeres de una comunidad urbana en Ibadan, Nigeria. *Menopausia*. 2009;16(4):822–830. doi:10.1097/gme.0b013e318198d6e7.
- [37] Waidyasekera H, Wijewardena K, Lindmark G, et al. Síntomas menopáusicos y calidad de vida durante la transición menopáusica en Mujeres de Sri Lanka. *Menopausia*. 2009;16(1):164–170. doi:10.1097/gme.0b013e31817a8abd.
- [38] Appiah D, Nwabuo CC, Ebong IA, et al. Tendencias en la edad de la menopausia natural y la duración de la vida reproductiva entre las mujeres estadounidenses, 1959–2018. *JAMA*. 2021;325(13):1328–1330. doi:10.1001/jama.2021.0278.
- [39] Gottschalk MS, Eskild A, Hofvind S, et al. Tendencias temporales en la edad de la menarquia y la edad de la menopausia: un estudio de población de 312 656 mujeres en Noruega. *Hum Reproducción*. 2020;35(2):464–471. doi:10.1093/humrep/dez288.
- [40] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Declaración de posición de consenso global sobre el uso de la terapia con testosterona en mujeres. *Climatérico*. 2019;22(5):429–434. doi:10.1080/13697137.2019.1637079.
- [41] Ng E, Sztal-Mazer S, Davis SR. Amenorrea hipotalámica funcional: un diagnóstico de exclusión. *Med J Aust*. 2022;216(2):73–76. doi:10.5694/mja2.51376.
- [42] Yoh K, Ikeda K, Horie K, et al. Funciones de los estrógenos, los receptores de estrógenos y los receptores relacionados con los estrógenos en el músculo esquelético: regulación de la función mitocondrial. *Int J Mol Ciencia*. 2023;24(3):1853.
- [43] Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, et al. Los síntomas vasomotores y sexuales de moderados a graves siguen siendo problemáticos para las mujeres de 60 a 65 años. *Menopausia*. 2018;25(11):1331–1338. doi:10.1097/GME.0000000000001237.
- [44] Kroenke CH, Caan BJ, Stefanick ML, et al. Efectos de una intervención dietética y cambio de peso sobre los síntomas vasomotores en la iniciativa de salud de la mujer. *Menopausia*. 2012;19(9):980–988. doi:10.1097/gme.0b013e31824f606e.
- [45] Elraiyah T, Sonbol MB, Wang Z, et al. Revisión clínica: los beneficios y daños de la dehidroepiandrosterona sistémica (DHEA) en mujeres posmenopáusicas con función suprarrenal normal: una revisión sistemática y un metanálisis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(10):3536–3542. doi:10.1210/jc.2014-2261.
- [46] Langrish JP, Mills NL, Bath LE, et al. Efectos cardiovasculares de los regímenes de reemplazo de esteroides sexuales estándar y fisiológicos en la insuficiencia ovárica prematura. *Hipertensión*. 2009;53(5):805–811. doi:10.1161/HIPERTENSIONAHA.108.126516.
- [47] Klipping C, Duijkers I, Parke S, et al. Efectos hemostáticos de un nuevo anticonceptivo oral a base de estradiol: un estudio cruzado, aleatorizado y abierto de valerato de estradiol/dienogest versus etinilestradiol/levonorgestrel. *Drogas R D*. 2011;11(2):159–170. doi:10.2165/11591200-000000000-00000.
- [48] Chrisman C, Ribeiro P, Dalton VK. El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel: una revisión actualizada de los usos anticonceptivos y no anticonceptivos. *Clinica Obstet Gynecol*. 2007;50(4):886–897. doi:10.1097/GRF.0b013e318159c0d9.
- [49] Pinkerton JV, Abraham L, Bushmakina AG, et al. Evaluación de la eficacia y seguridad del bazedoxifeno/estrógenos conjugados para resultados secundarios, incluidos los síntomas vasomotores en mujeres posmenopáusicas por años desde la menopausia en los ensayos selectivos de estrógenos, menopausia y respuesta a la terapia (SMART). *J Salud de la Mujer*. 2014;23(1):18–28. doi:10.1089/jwh.2013.4392.
- [50] Mirkin S, Komm BS, Pan K, et al. Efectos del bazedoxifeno/estrógenos conjugados sobre la seguridad endometrial y los huesos en mujeres posmenopáusicas. *Climatérico*. 2013;16(3):338–346. doi:10.3109/13697137.2012.717994.
- [51] Nijland EA, Weijmar Schultz WC, Nathorst BJ, et al. Tibolona y E2/NETA transdérmica para el tratamiento de la disfunción sexual femenina en mujeres con menopausia natural: resultados de un ensayo aleatorizado con control activo. *J Sex Med*. 2008;5(3):646–656. doi:10.1111/j.1743-6109.2007.00726.x.

- [52] Portman DJ, Bachmann GA, Simon JA. Ospemifeno, un nuevo modulador selectivo del receptor de estrógeno para el tratamiento de la dispareunia asociada con la atrofia vulvar y vaginal posmenopáusica. *Menopausia*. 2013;20(6):623-630. doi:10.1097/gme.0b013e318279ba64.
- [53] Simon J, Portman D, Mabey RG Jr. Seguridad a largo plazo del ospemifeno (extensión de 52 semanas) en el tratamiento de la atrofia vulvar y vaginal en mujeres posmenopásicas histerectomizadas. *Maturitas*. 2014;77(3):274-281. doi:10.1016/j.maturitas.2013.12.005.
- [54] Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Seguridad y eficacia de la testosterona para mujeres: una revisión sistemática y metanálisis de datos de ensayos controlados aleatorios. *Lanceta Diabetes Endocrinol*. 2019;7(10):754-766. doi:10.1016/S2213-8587(19)30189-5.
- [55] Panel NIH. Declaración de la conferencia sobre el estado de la ciencia de los NIH sobre el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia. *Anales de Medicina Interna*. 2005;142(12):1003-1-13.
- [56] Welton AJ, Vickers MR, Kim J, et al. Calidad de vida relacionada con la salud después de la terapia de reemplazo hormonal combinada: ensayo controlado aleatorio. *BMJ*. 2008;337(2):a1190-a1190. doi:10.1136/bmj.a1190.
- [57] Formoso G, Perrone E, Maltoni S, et al. Efectos a corto y largo plazo de la tibolona en mujeres posmenopásicas. *Sistema de base de datos Cochrane Rev*. 2016;10: CD008536.
- [58] Whedon JM, KizhakkeVeettil A, Rugo NA, et al. Estrógenos bioidénticos para los síntomas depresivos de la menopausia: una revisión sistemática y metanálisis. *J Salud de la Mujer*. 2017;26(1):18-28. doi:10.1089/jwh.2015.5628.
- [59] Zhang J, Yin J, Song X, et al. El efecto de los estrógenos exógenos sobre el estado de ánimo depresivo en mujeres: una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *J Psiquiatra Res*. 2023;162:21-29. doi:10.1016/j.jpsychires.2023.04.002.
- [60] Rossouw J, Anderson G, Prentice R, et al. Riesgos y beneficios del estrógeno más progestina en mujeres posmenopásicas sanas: resultados principales del ensayo controlado aleatorio de la iniciativa de salud de la mujer. *JAMA*. 2002;288(3):321-333.
- [61] Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Efectos del estrógeno equino conjugado en mujeres posmenopásicas con histerectomía: ensayo controlado aleatorio de la iniciativa de salud de la mujer. *JAMA*. 2004;291(14):1701-1712.
- [62] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Uso de terapia de reemplazo hormonal y riesgo de cáncer de mama: estudios de casos y controles anidados utilizando las bases de datos QResearch y CPRD. *BMJ*. 2020;371:m3873. doi:10.1136/bmj.m3873.
- [63] Fournier A, Fabre A, Mesrine S, et al. Uso de diferentes terapias hormonales posmenopásicas y riesgo de cáncer de mama invasivo definido por histología y receptores hormonales. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1260-1268. doi:10.1200/JCO.2007.13.4338.
- [64] Archer DF, Hendrix S, Ferency A, et al. Histología de tibolona del endometrio y estudio de criterios de valoración de la mama: diseño del ensayo e histología endometrial al inicio del estudio en mujeres posmenopásicas. *Fértil Esteril*. 2007;88(4):866-878. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.12.052.
- [65] Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, et al. Los efectos de la tibolona en mujeres posmenopásicas mayores. *N Inglés J Med*. 2008;359(7):697-708. doi:10.1056/NEJMoa0800743.
- [66] Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, et al. Efectos de la terapia de reemplazo hormonal combinada continua y en dosis bajas sobre el sueño en mujeres posmenopásicas sintomáticas. *Maturitas*. 2005;50(2):91-97. doi:10.1016/j.maturitas.2004.04.006.
- [67] Johnson KA, Martin N, Nappi RE, et al. Eficacia y seguridad del fezolinetant en síntomas vasomotores de moderados a graves asociados con la menopausia: un ECA de fase 3. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(8):1981-1997. doi:10.1210/clinem/dgad058.
- [68] Simon JA, Gaines T, LaGuardia KD. Terapia con oxibutinina de liberación prolongada para los síntomas vasomotores en mujeres: un ensayo clínico aleatorizado. *Menopausia*. 2016;23(11):1214-1221. doi:10.1097/GME.0000000000000773.
- [69] Bolli P, Simpson FO. Clonidina en el rubor menopáusico: un ensayo doble ciego. *NZ Med J*. 1975;82(548):196-197.
- [70] Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. Clonidina oral en pacientes posmenopásicas con cáncer de mama que experimentan sofocos inducidos por tamoxifeno: un estudio del Programa de Oncología Clínica Comunitaria del Centro Oncológico de la Universidad de Rochester. *Ann Intern Med*. 2000;132(10):788-793. doi:10.7326/0003-4819-132-10-200005160-00004.
- [71] Lavigne JE, Heckler C, Mathews JL, et al. Un ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego de gabapentina 300 versus 900 mg versus placebo para los síntomas de ansiedad en sobrevivientes de cáncer de mama. *Tratamiento del cáncer de mama*. 2012;136(2):479-486. doi:10.1007/s10549-012-2251-x.
- [72] Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentina para los sofocos en 420 mujeres con cáncer de mama: un ensayo aleatorio, doble ciego y controlado con placebo. *Lanceta*. 2005;366(9488):818-824. doi:10.1016/S0140-6736(05)67215-7.
- [73] Elkins GR, Fisher WI, Johnson AK, et al. Hipnosis clínica en el tratamiento de los sofocos posmenopásicos: un ensayo controlado aleatorio. *Menopausia*. 2013;20(3):291-298. doi:10.1097/gme.0b013e-31826ce3ed.
- [74] Lipov EG, Joshi JR, Sanders S, et al. Efectos del bloqueo del ganglio estrellado sobre los sofocos y los despertares nocturnos en supervivientes de cáncer de mama: un estudio piloto. *Lanceta Oncol*. 2008;9(6):523-532. doi:10.1016/S1470-2045(08)70131-1.
- [75] Pasco JA, Seeman E, Henry MJ, et al. La carga poblacional de fracturas se origina en mujeres con osteopenia, no con osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17(9):1404-1409. doi:10.1007/s00198-006-0135-9.
- [76] Tatangelo G, Watts J, Lim K, et al. El costo de la osteoporosis, la osteopenia y las fracturas asociadas en Australia en 2017. *J Bone Miner Res*. 2019;34(4):616-625. doi:10.1002/jbmr.3640.
- [77] Centro Colaborador Nacional para la Salud de la Mujer y el Niño. *Menopausia*. Londres: Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención (Reino Unido); 2015.
- [78] La menopausia norteamericana S. Manejo de la osteoporosis en mujeres posmenopásicas: la declaración de posición de 2021 de la sociedad norteamericana de la menopausia. *Menopausia*. 2021;28(9):973-997.
- [79] Crandall CJ, Larson J, Gourlay ML, et al. Detección de osteoporosis en mujeres posmenopásicas de 50 a 64 años: comparación de la estrategia del grupo de trabajo de servicios preventivos de EE. UU. y dos estrategias tradicionales en la iniciativa de salud de la mujer. *J Bone Miner Res*. 2014;29(7):1661-1666. doi:10.1002/jbmr.2174.
- [80] Gourlay ML, Miller WC, Richey F, et al. Rendimiento de herramientas de evaluación del riesgo de osteoporosis en mujeres posmenopásicas de 45 a 64 años. *Osteoporos Int*. 2005;16(8):921-927. doi:10.1007/s00198-004-1775-2.
- [81] Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, et al. Desarrollo y validación del instrumento de evaluación del riesgo de osteoporosis para facilitar la selección de mujeres para densitometría ósea. *CMAJ*. 2000;162(9):1289-1294.
- [82] Davis SR, Tan A, Bell RJ. Evaluación dirigida del riesgo de fracturas en mujeres de mediana edad. *Osteoporos Int*. 2015;26(6):1705-1712. doi:10.1007/s00198-015-3046-9.
- [83] Siris ES, Brenneman SK, Miller PD, et al. El valor predictivo de una DMO baja para los resultados de fracturas a 1 año es similar para mujeres posmenopásicas de 50 a 64 años y de 65 años o más: resultados de la Evaluación Nacional de Riesgos de Osteoporosis (NORA). *J Bone Miner Res*. 2004;19(8):1215-1220. doi:10.1359/JBMR.040508.
- [84] Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, et al. Orientación europea para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopásicas. *Osteoporos Int*. 2019;30(1):3-44. doi:10.1007/s00198-018-4704-5.
- [85] Ghannam S, Blaney H, Gelfond J, et al. El uso de FRAX para identificar mujeres menores de 65 años que necesitan pruebas de densidad mineral ósea. *J Clin Densitom*. 2021;24(1):36-43. doi:10.1016/j.jocd.2020.05.002.
- [86] Greendale GA, Sowers M, Han W, et al. Pérdida de densidad mineral ósea en relación con el último período menstrual en una cohorte multiétnica: resultados del Estudio de la salud de la mujer en todo el país (SWAN). *J Bone Miner Res*. 2012;27(1):111-118. doi:10.1002/jbmr.534.

- [87] Qaseem A, Hicks LA, Etzeandía-Ikobaltzeta I, et al. Tratamiento farmacológico de la osteoporosis primaria o baja masa ósea para prevenir fracturas en adultos: una guía clínica viva del colegio estadounidense de médicos. *Ann Intern Med.* 2023;176(2):224–238. doi:[10.7326/M22-1034](https://doi.org/10.7326/M22-1034).
- [88] Miller PD, Barlas S, Brennehan SK, et al. Un enfoque para identificar a las mujeres osteopénicas con mayor riesgo de fractura a corto plazo. *Médico Interno del Arco.* 2004;164(10):1113–1120. doi:[10.1001/archinte.164.10.1113](https://doi.org/10.1001/archinte.164.10.1113).
- [89] Siris ES, Simon JA, Barton IP, et al. Efectos del risedronato sobre el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteopenia. *Osteoporos Int.* 2008;19(5):681–686. doi:[10.1007/s00198-007-0493-y](https://doi.org/10.1007/s00198-007-0493-y).
- [90] Cauley JA, Robbins J, Chen Z, et al. Efectos del estrógeno más progestina sobre el riesgo de fractura y la densidad mineral ósea: ensayo aleatorio de la iniciativa de salud de la mujer. *Jamá.* 2003;290(13):1729–1738. doi:[10.1001/jama.290.13.1729](https://doi.org/10.1001/jama.290.13.1729).