



MANUAL PARA MANEJO DE LA MUJER EN EDAD DEL CLIMATERIO SEGUNDA EDICIÓN

Dra. Marcela López, Dra. Paula Vanhauwaert, Dr. Patricio Barriga,
Dr. Pablo Lavín, Dr. Arnaldo Porcile, Dr. Manuel Parra y Dr. Sergio Brantes

Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica

2020

TABLA DE CONTENIDOS

Introducción	3		
Objetivos y métodos	4		
Principales objetivos en el manejo de la mujer en edad de climaterio.	4		
1. Promoción de estilos de vida saludable	4		
Buenos hábitos de alimentación	4		
Actividad física	5		
Cese del tabaquismo	5		
Autorrealización	5		
2. Prevención de enfermedades	5		
Sistema cardiovascular	5		
Detección temprana de cánceres	6		
Depresión	6		
Patología músculo esquelética	7		
Salud ósea, prevención de fracturas	7		
3. Terapia hormonal de la menopausia	8		
Modalidades de THM sistémica	8		
Progesterágenos	8		
Testosterona	9		
DHEA	9		
Ospemifeno	9		
Indicaciones de THM	10		
Factores que modifican los efectos de la THM	11		
Riesgos de la THM	11		
Dosificación de la THM	11		
Requisitos fundamentales para la prescripción de THM	12		
Metodología para manejo integral y prescripción de THM	12		
Contraindicaciones a la THM	12		
Motivos para suspender una THM	12		
		Factores de riesgo metabólico	13
		Metas en el manejo del riesgo metabólico,	14
		Terapias disponibles para mejorar la calidad de vida	15
		Sugerencias en situaciones clínicas comunes (parte 1)	16
		Sugerencias en situaciones clínicas comunes (parte 2)	17
		Frecuencia de controles y tareas	18
		Terapias no hormonales útiles para síntomas vasomotores	19
		4. Otros problemas frecuentes en la peri y posmenopausia	20
		Regulación de la fertilidad	20
		Marcadores y consideraciones de anticonceptivo en perimenopausia	20
		Algoritmo para anticoncepción en la perimenopausia	21
		Sangrado uterino anormal	22
		Alternativas de estudio histológico	22
		Engrosamiento endometrial asintomático	22
		Tratamiento médico del SUA en la perimenopausia	23
		Quiste anejal en la perimenopausia	24
		Síndrome genitourinario de la perimenopausia	24
		Incontinencia de orina	25
		Prolapso genital	25
		Otros aspectos no ginecológicos, ojos, boca secos y artralgias.	25
		ANEXO 1, Escala MRS (Menopause Rating Scale)	28
		Interpretación de la MRS	29
		ANEXO 2, Formulario Complementario	30
		ANEXO 3, EMPA modificado	31
		ANEXO 4: Checklist de causas potenciales de osteopenia/osteoporosis	32
		ANEXO 5, Calculador de riesgo de fracturas a 10 años, FRAX	33
		BIBLIOGRAFÍA	34

MANUAL PARA MANEJO DE LA MUJER EN EDAD DEL CLIMATERIO - SEGUNDA EDICIÓN

Autores: Marcela López, Paula Vanhauwaert, Patricio Barriga, Pablo Lavín, Arnaldo Porcile, Manuel Parra, Sergio Brantes

Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica. SOCHEG. RUT 65.044.279-2

Editores: Marcela López, Paula Vanhauwaert y Sergio Brantes

Representante Legal: Sergio Brantes Glavic - socheg@socheg.org - www.socheg.org

ISBN 978-956-09285-1-1 (Versión impresa) ISBN 978-956-09285-2-8 (Versión PDF)

© Derechos reservados. Prohibida su reproducción sin autorización de SOCHEG.

Inscripción en el Registro Público de Propiedad de Derechos de Autor de Chile N° 2020-A-2877 (Ley 17.336)

Fecha de publicación 2ª edición: 16 de abril de 2020 - 1000 ejemplares. Santiago de Chile.



MANUAL PARA MANEJO DE LA MUJER EN EDAD DE CLIMATERIO

SEGUNDA EDICIÓN

Dra. Marcela López, Dra. Paula Vanhauwaert, Dr. Patricio Barriga, Dr. Pablo Lavín, Dr. Arnaldo Porcile,
Dr. Manuel Parra y Dr. Sergio Brantes,

Sociedad Chilena de Endocrinología Ginecológica

Introducción

La menopausia corresponde a la última menstruación de la mujer, evento que marca el cese de la edad reproductiva. El climaterio corresponde a la etapa de vida de la mujer en que declina la capacidad reproductiva y se inicia entre 4 a 6 años antes de la menopausia y se prolonga hasta la senectud.

Si bien el climaterio es una etapa natural en el ciclo de vida de la mujer, el hipoestrogenismo determina cambios fisiopatológicos que deterioran su calidad de vida (QoL en inglés por quality of life) y además favorece el desarrollo de enfermedades crónicas del adulto, que son potenciales causas de mortalidad e incapacidades en la mujer.

El climaterio es una etapa de cambios comunes a toda mujer, pero también es una etapa susceptible a intervenciones eficaces para la promoción de la vida saludable y la prevención de enfermedades.

La esperanza de vida hoy en Chile supera los 80 años.

Más de 2 millones de mujeres chilenas, se encuentra en el período del climaterio y ese número va en aumento.

Las causas más frecuentes de mortalidad en la mujer son: cardiovasculares, respiratorias y tumores malignos.

Otros problemas asociados al climaterio, que afectan a un alto número de mujeres son la obesidad, la osteoporosis y la depresión.

Según la última encuesta nacional de salud de Chile (2017), las principales enfermedades crónicas en las mujeres de 45-65 años son: obesidad 44% hipertensión arterial 40%, tabaquismo 32%, diabetes mellitus 19%, por nombrar las principales.

El 80% de las mujeres en Chile tiene un puntaje alterado en encuestas de calidad de vida relacionadas con los síntomas de la menopausia.

Dado que muchos de los problemas de las mujeres en edad de climaterio se deben al déficit de estrógenos, la terapia preferida es la reposición hormonal con estrógenos o con efecto estrogénico, a la cual todas son candidatas, sin embargo, no todas pueden o quieren usarla. En esos casos también existe una serie de alternativas no hormonales.

Usaremos el término “terapia hormonal de la menopausia” (THM) que es el que se ha consensuado internacionalmente para la Terapia Hormonal (TH) de la mujer en edad del climaterio, para diferenciarla del resto de las terapias hormonales.

Objetivos y métodos de este manual

El objetivo del presente manual es promover el cuidado integral de la mujer en edad de climaterio, otorgando herramientas sencillas basadas en la mejor evidencia disponible, de modo de facilitar la práctica del profesional y la toma de decisiones.

Las propuestas de evaluación y tratamiento contenidas en este documento, proviene de revisiones sistemáticas y pruebas experimentales publicadas en las bases de datos de literatura científica indexada y revisada por pares.

Este manual fue sometido a sucesivas rondas de consenso entre los miembros del Comité de Menopausia y Climaterio de SOCHEG.

Es parte de este manual la totalidad de la bibliografía incluida en las Orientaciones Técnicas para la atención Integral de la Mujer en Edad del Climaterio en APS, MINSAL 2014¹, conocidas como OT de Climaterio MINSAL, y se puede considerar este aporte como una actualización de ese documento y una extensión a la práctica en todos los ámbitos de la salud femenina.

La bibliografía añadida al final de este manual es posterior y se agrega a aquella de las OT de Climaterio MINSAL 2014.

Principales objetivos clínicos en el manejo de la mujer en edad de climaterio.



1. Promoción de estilos de vida saludable

Buenos hábitos de alimentación

- Comida variada, suficientes proteínas, fibra, verduras y frutas frescas, aceites insaturados, cantidades moderadas de hidratos de carbono.
- Aquellas mujeres que presentan un índice de masa corporal (IMC) elevado deberían recibir un plan de tratamiento consistente con el manejo integral de la mujer en edad de climaterio, que incluya una pauta de alimentación, ejercicios y educación, de calidad tal que permita a la mujer establecer metas realistas que pueda cumplir con autonomía.
- Promover la ingesta adecuada de calcio 600 – 1.200 mg/día, que puede provenir de la dieta más suplementos y suficiente vitamina D (800 – 4.000 UI/día).

Actividad física

- Se recomienda 150 minutos de ejercicio moderado/intenso a la semana o 30 minutos diarios.
- La mujer sedentaria debe abandonar la inactividad incrementando gradualmente la duración e intensidad de sus ejercicios.
- En caso de condiciones de riesgo relacionados con osteosarcopenia, es recomendable la evaluación previa por reumatólogo o endocrinólogo y geriatra en la mujer mayor. Ante eventuales riesgos de lesión osteoesquelética por condiciones basales de la mujer, es recomendable realizar una evaluación previa y un plan de actividad guiada por fisiatra, kinesiólogo, y/ o médicos del deporte).
- En caso de detectarse factores de riesgo cardiovascular es recomendable la evaluación por cardiólogo para establecer si es necesario profundizar la evaluación coronaria, antes de iniciar un programa relativamente intensivo.

Cese del tabaquismo

- El consumo de cigarrillos altera todos los aspectos de la salud humana, tanto personal del fumador como de los expuestos pasivos. Varios análisis sobre cese del consumo de tabaco muestran múltiples beneficios, incluyendo la reducción de 36% en la mortalidad. Se recomienda preguntar siempre sobre el hábito tabáquico, aconsejar su abandono en toda oportunidad y considerar la derivación a programas específicos, como “Salud responde”, de acceso gratuito.

Autorrealización

- Descansar lo suficiente, controlar el estrés y tomarse tiempo para disfrutar de la familia, los amigos y afianzar las redes de apoyo interpersonal. También se debería recomendar la realización de actividades mentalmente estimulantes.

2. Prevención de enfermedades

Sistema cardiovascular

Aplicar criterios Adult Treatment Panel III (ATP-III) para detectar población de riesgo.

La mujer con síndrome metabólico debe recibir consejería y orientación sobre estilo de vida saludable, especialmente en dieta y ejercicio, fijando metas en sus parámetros metabólicos.

Dependiendo de la severidad y pesquisa de patologías puede requerir tratamiento farmacológico que puede ser indicado por el tratante capacitado o con el apoyo de especialistas (médico familiar, internista, cardiólogo, endocrinólogo, diabetólogo, nutriólogo y nutricionista).

Se debería definir el riesgo cardiovascular a 10 años, calculado por la escala de American College of Cardiology (ACC) y American Heart Association (AHA) sucesor de escala Framingham, disponible online en el siguiente enlace:

<http://www.cvriskcalculator.com>



Puntos clave:

1. Normalizar el peso corporal.
2. Mantener normotensión.
3. Conservar la glicemia en rangos normales.
4. Mantener los lípidos en los márgenes ATP-III.
5. No fumar.
6. Mantener buena masa muscular y con actividad.

DetECCIÓN TEMPRANA DE CÁNCERES

Los cánceres que causan mayor mortalidad en la mujer en Chile son: cáncer de mama, vesícula, estómago, tráquea-bronquios-pulmón, colon y cérvicouterino. En la actualidad existen guías MINSAL de manejo para cada una de estas patologías.

En general se recomienda:

Cáncer de mama: las normas MINSAL recomiendan enseñar el autoexamen mamario, incluir examen físico de la mama en control anual, mamografía al menos cada 2 años a partir de los 50 años y contar con ella dentro del primer año de THM.

Existe evidencia para recomendar el inicio del autoexamen a los 25 años. Hay evidencia suficiente para recomendar mamografía anual o bienal de acuerdo a criterios clínicos en casos individuales a partir de los 40 años. Consideramos preferible la técnica mamográfica digital y adecuado asociar una ecografía mamaria en caso de mamas densas o por indicación del radiólogo.

Cáncer de vesícula: se sugiere estudio ecográfico a mujeres con intolerancia digestiva a grasas y mujeres asintomáticas de ≥ 40 años con antecedentes familiares o tabaquismo. Corresponde derivar para resolución del riesgo a mujeres con cálculos biliares, pólipos o colecistitis crónica.

Cáncer de estómago: derivar a especialista mujeres con sintomatología persistente como acidez, náuseas, vómitos, dolor abdominal, disminución de apetito, pérdida de peso, ascitis, sangrados digestivos o hemorragias ocultas. En caso de antecedente familiar es recomendable tamizar con endoscopia digestiva alta a partir de los 50-55 años.

Cáncer de tráquea-bronquios-pulmón: Se recomienda tamizar en casos con tos y/o hemoptisis. Debe sospecharse en fumadoras y confirmar por tomografía computada.

Cáncer de colon: MINSAL recomienda realizar test de hemorragia oculta a toda persona mayor de 50 años con antecedente familiar o anemia. Derivar para estudio a adultos sintomáticos, con cambio en hábitos de evacuación, sangrado rectal, cólicos, dolor abdominal o pérdida de peso. Los consensos internacionales sugieren realizar colonoscopia y test de hemorragias ocultas a toda mujer a partir de los 50 años.

Cáncer cérvicouterino: incluir examen físico en la consulta. Control con citología cervical y tinción de Papanicolaou (PAP) cada tres años entre los 25 y 65 años. El PAP después de los 65 años se justificaría en mujeres con conductas de riesgo o que nunca lo han realizado, también si en los pasados 10 años no cuentan con 3 resultados negativos o 2 pruebas VPH negativas. Entre los 30 y 65 años se puede realizar detección de VPH o genotipificación VPH si están disponibles. En caso de PAP alterado, derivar según la norma MINSAL vigente ².

Depresión

Durante las etapas de cambio hormonal como el climaterio, la mujer es más propensa a desarrollar depresión. La prevalencia de síntomas depresivos en mujeres de 45-64 años es del 30,1%.

Se sugiere derivar a salud mental a todas las mujeres que presentan alterado el dominio psicológico de la encuesta MRS (≥ 6 puntos).

Además, se debería explorar las siguientes 4 preguntas; dos respuestas positivas orientarán al diagnóstico de depresión y si además ha durado más de 2 semanas, sugiere depresión mayor. La paciente debería ser derivada para evaluación a psiquiatría con la THM ideal ya instalada ^{1,46, 47, 48}.

1. ¿Se ha sentido cansada o decaída casi todos los días?
2. ¿Se ha sentido triste, deprimida o pesimista, casi todos los días?
3. ¿Siente que ya no disfruta o ha perdido el interés por cosas o actividades que antes le resultaban agradables?
4. ¿Duran los síntomas más de dos semanas?

Salud músculo-esquelética

Los dolores musculares y articulares son síntomas muy frecuentes y persistentes en la pre y posmenopausia. Se asocian al déficit de estrógenos y a la aparición y progreso de la osteoartritis, antes conocida como artrosis. En este contexto, no es necesaria la evaluación rutinaria por reumatólogo, traumatólogo y/o endocrinólogo.

La THM puede disminuir o eliminar estas molestias. En caso de no poder usarla por contraindicación o ante la respuesta insuficiente a tratamiento, se puede considerar el uso prudente de antiinflamatorios no esteroidales y se recomienda el apoyo por reumatólogo.

El ejercicio regular y la alimentación con al menos 1 gramo de proteínas por kilo de peso al día contribuyen a reducir el riesgo de sarcopenia y osteosarcopenia, que prevalece en 6% de las mujeres de 60-65 años ^{42, 76}.

Recomendamos evaluar la masa ósea mediante densitometría ósea (DMO) en columna lumbar y cuello femoral a partir de los 65 años en mujer sanas, o antes, cuando existan factores de riesgo (anexo 4).

No tiene rendimiento realizar DMO en menores de 65 años sin factores de riesgo para osteoporosis. En ellas se recomienda aplicar la encuesta FRAX (anexo 5) y solicitar DMO de acuerdo con el puntaje obtenido. En caso de DMO normal, no es necesario repetirla antes de 5 años. El seguimiento de una DMO alterada requiere un intervalo de dieciocho meses a dos años.

El tratamiento de la osteopenia y de la osteoporosis debería ser escalonado, considerando primero una THM, reservando las demás terapias para el momento oportuno, cuando la TH no se pueda usar.

Prevención primaria de osteopenia y osteoporosis:

Se debería recomendar suficiente calcio, 1.200 mg diarios a través de la alimentación o suplementos, y al menos 800 UI diarias de vitamina D. Promover ejercicios que favorezcan la remodelación ósea y prevengan la sarcopenia ⁷⁶, que estimulen el equilibrio, graduando la intensidad y la carga de forma progresiva. La THM previene la osteopenia.

Tratamiento de osteopenia:

Además de lo anterior, se debería buscar las condiciones y patologías que se sabe causan osteopenia (anexo 4), y tratarlas. La THM es la mejor terapia cuando no existe contraindicación.

Tratamiento de osteoporosis:

Son terapias específicas la THM, los antiresortivos y anabólicos aprobados para osteoporosis. En el grupo de mujeres de 60 años o menos, la primera elección debería ser una THM con estrógenos, tibolona o TSEC. (Tissue Selective Estrogen Complex). No recomendamos asociar antiresortivos a la THM, sino indicarlos cuando la THM no se pueda usar, considerando intermitencias en el caso de bisfosfonatos para evitar osteonecrosis de mandíbula o fracturas atípicas.

Prevención de fracturas:

Las medidas más eficaces para reducir fracturas por fragilidad son prevenir y/o tratar la osteoporosis, mantener equilibrio postural y salud músculo esquelética mediante ejercicios y buena nutrición, además de prevenir caídas con calzado seguro, cómodo, disposición de barandas, espacios despejados e iluminados, sin obstáculos potenciales y prudencia en el uso de hipnóticos o psicofármacos. Evidencia experimental reciente demuestra que la vitamina D, en dosis de 1.000 a 3.600 UI al día reduce significativamente las caídas ⁴⁴.

3. Terapia hormonal de la menopausia

Terapia con estrógenos y otras hormonas

El término THM típicamente incluye terapia hormonal (TH) con estrógenos o agonistas de estrógenos, que puede ser sistémica, o local intravaginal.

La terapia sistémica puede ser oral o parenteral y en toda mujer con útero, mientras se use estrógenos se debe agregar un progestágeno, para protección endometrial.

La terapia local intravaginal puede ser administrada en cremas, tabletas u óvulos vaginales (página 11); tienen absorción mínima y efectos sistémicos insignificantes. La mujer que solo recibe terapia local no requiere progestágeno. La terapia local puede indicarse por sí sola o asociada a THM sistémica cuando esta no es suficiente para el alivio de síntomas vaginales o urogenitales.

Modalidades de THM sistémica:

TH con estrógenos

Secuencial, a la terapia estrogénica se agrega progestágeno durante 10-14 días al mes. Se espera que cause sangrado endometrial mensual aunque en algunos casos no ocurre.

Continua, si se administra progestágeno todos los días junto con una cantidad fija de estrógeno. No suele causar sangrado.

TH con un STEAR: tibolona. No requiere protección endometrial adicional.

TH con un TSEC: complejo estrogénico tejido-selectivo formulado con estrógenos conjugados equinos y bazedoxifeno. No requiere protección endometrial adicional

TH con Testosterona.

TH con DHEA (Prasterona, asociada a estradiol valerato).

TH con ospemifeno en tabletas orales de 60 mg.

Modalidades de THM local:

Estradiol en tabletas vaginales

Promestrieno en óvulos o crema

Estriol en óvulos o crema

Estrógenos conjugados en crema

DHEA en crema

Progestágeno

Toda mujer con útero que recibe estrógenos sistémicos debe recibir también un progestágeno para evitar el riesgo de hiperplasia de endometrio y de cáncer endometrial, que se asocian a la terapia estrogénica sin oposición.

La dosis de progestágeno dependerá de las dosis de estrógeno y del esquema, si es secuencial o continuo. En mujeres con factores de riesgo para cáncer de endometrio como obesidad y/o anovulación en perimenopausia, se puede requerir una mayor dosis de progesterona micronizada o progestina.

El uso de progestágenos solos como medida preventiva para cáncer endometrial en mujeres que no usan THM, pero presentan factores de alto riesgo, está en discusión.

Si existe el antecedente de síndrome disfórico premenstrual o de intolerancia a la progesterona natural o micronizada en la edad fértil o se obtiene este dato en la anamnesis, es argumento suficiente para evitarla y preferir progestinas neutras en receptor GABA en el sistema nervioso central como drospirenona, trimegestona o nomegestrol u otras modalidades de THM.

Testosterona, es eficaz para el manejo de la libido disminuida en falla ovárica prematura y en mujeres con hipogonadismo agudo por haber sido ooforectomizadas estando con función ovárica conservada, pero los estudios de eficacia en pre y posmenopáusicas han dado resultados contradictorios ⁶. Está recomendada sólo en pacientes con síntomas atribuibles a deficiencia de andrógenos: baja libido, osteopenia más sarcopenia, cansancio crónico, pérdida de vello pubiano, bochornos relativamente intensos.

No hay estudios del impacto del uso de testosterona por más de 6 meses, plazo que se considera razonable para que la paciente pueda observar un beneficio significativo con la terapia. No existen en el comercio preparados aprobados para el uso en mujeres, pero hay fórmulas en gel con dosificadores adaptados a dosis utilizables en mujeres.

Desde 2015 se ha venido expandiendo el uso de testosterona en pellets (rejuvchip) o microesferas implantados en tejido subcutáneo. Se venden al amparo de normas para hormonas bioidénticas que les exime de estudios experimentales. A falta de estudios sistemáticos, se divulgan testimoniales que sugieren eficacia para libido y trofismo andrógeno-dependiente. Hasta ahora no hay estudios formales de eficacia ni de seguridad, lo que no niega que puedan tener efectos similares a otros andrógenos parenterales. Un estudio prospectivo sugirió que la testosterona IM o SC podría reducir la incidencia de cáncer de mama (2013) ⁷. No hay evidencia suficiente para pronunciarse sobre esta opción, la que consideramos de interés futuro.

Dehidroepiandrosterona (DHEA), es precursora de andrógenos y estrógenos, cuya producción adrenal declina a lo largo de la vida. Se metaboliza en tejidos diana extra gonadales, como el cerebro, el hueso y el tejido adiposo, ya sea por aromatización a estrona o por reducción 5 alfa a testosterona, convirtiéndose esta última en estradiol o en dihidrotestosterona (DHT). También

puede circular transformada a androstenediona y ser aromatizada en el tejido adiposo a estrona. No todo efecto de las hormona circulantes correlacionan con efectos finales porque sufren cambios intracrinis. Una dosis oral de 50 mg diarios de DHEA durante 12 meses produce aumento de testosterona total (100%), estrona (34%) y estradiol (57%). la DHT sérica permanece relativamente sin cambios ya que esta reducción es intracelular en células diana.

La DHEA transdérmica, aumenta los niveles de estrona, estradiol y 5-diol similar a lo observado con DHEA oral y proporcional a la dosis, pero los productos glucuronizados aumentan menos, lo que sugiere efecto de primer paso hepático por vía oral.

La DHEA inyectable (prasterona) tendría efectos homologables, pero debe tenerse en cuenta que la única versión disponible viene mezclada con estradiol valerato.

Pese a la razonable plausibilidad para el uso de DHEA como THM o como complemento a la TH, los resultados en estudios aleatorizados han sido contradictorios, con respuesta tanto favorable como nula en salud sexual ³ y beneficio moderado en densitometrías óseas. Estudios recientes por vía transvaginal muestran beneficio significativo en salud sexual ⁴. Estudios preliminares sugieren un posible beneficio en la musculatura ⁵.

Ospemifeno, es un SERM con acción agonista estrógena en la vagina sin efectos en el endometrio ni en la mama. Fue aprobado en 2013 por la Food and Drugs Administration de los EEUU (FDA) para tratamiento de la atrofia vulvovaginal y la dispareunia en la mujer posmenopáusica, con resultados comparables a 10 mg de estradiol local ⁸. La dosis recomendada es 60 mg/día oral ⁹. Aún no tiene registro sanitario en Chile. Puede causar síntomas vasomotores hasta en 10% de las usuarias. Se supone que tiene iguales consideraciones a THM oral en riesgos de tromboembolia venosa. Sus efectos óseos y cardiovasculares no han sido estudiados.

Indicaciones de THM

1. Deterioro de la calidad de vida según escala MRS (anexo 1)
2. Prevención de osteoporosis
3. Falla ovárica prematura
4. Síndrome genitourinario de la menopausia
5. Disfunción sexual
6. Mujer asintomática que conociendo los beneficios y riesgos de la THM desee utilizarla
7. Prevención de enfermedad de Alzheimer cuando se instala en la perimenopausia o posmenopausia inmediata.
8. Prevención de enfermedad cardiovascular, cuando se instala en la ventana de oportunidad

Factores que modifican efectos de la THM

Momento de inicio: los mayores beneficios se obtienen iniciando la terapia lo más precozmente posible, idealmente antes de 6 años desde la menopausia y hasta los 10 años de ella o desde la interrupción del uso previo de algún estrógeno. Este período se denomina “ventana de oportunidad”, porque la evidencia demuestra que los beneficios superan a los riesgos. Es posible el inicio en edades mayores pero requiere selección cuidadosa, en particular descartar ateromatosis inestable.

Tipo de hormona: la tendencia actual es el uso de 17 beta estradiol (ver tabla, página 11), asociando un progestágeno a mujeres con útero: progesterona micronizada, dihidroprogesterona u otras progestinas aprobadas. La única progestina que debe evitarse o limitarse su uso a un máximo de 5 años es la medroxiprogesterona acetato (MPA). Otras alternativas son la tibolona o un TSEC (ECE+BZF) que no requieren progestágeno.

Dosis: se debe indicar la dosis más baja que logre el control de la sintomatología.

Esquema de administración: no existe evidencia que permita decir que el uso de esquemas secuenciales o continuos sean mejor, uno que el otro.

Vía de administración: se puede administrar estrógenos vía oral o parenteral (IM o transdérmica) para obtener efecto sistémico o por vía vaginal para terapia local. La vía que no confiere riesgo adicional de eventos venosos tromboembólicos es la transdérmica (gel o aerosol) y debe preferirse en pacientes que presenten algún factor de riesgo de trombosis venosa o si la mujer lo prefiere. Los efectos sistémicos del estrógeno local en dosis bajas, para tratamiento local genitourinario, son insignificantes debido a su mínima absorción; no requieren progestágeno.

El progestágeno puede administrarse por vía oral, vaginal, a través de dispositivos intrauterinos o depósito intramuscular. No existe evidencia para preferir alguna de esas vías, salvo la tolerancia o el deseo de la paciente.

Duración: se puede usar la THM indefinidamente, mientras no se presente alguna contraindicación y se mantenga la vigilancia en cada caso particular. La mayoría de los efectos sobre síntomas, así como antiresortivo óseo y efectos anabólicos sobre tejidos, se pierden al poco tiempo después de suspendida la terapia. Estudios recientes indican que suspender una THM en mujeres mayores se asocia con mayor mortalidad comparado con continuar el tratamiento hormonal.⁴⁵

Riesgos de la THM: El principal riesgo de la TH oral es la enfermedad tromboembólica, pero las terapias con estrógenos transdérmicos o tibolona oral muestran riesgo igual a controles sin THM^{10,11,12,13}. El riesgo de cáncer de endometrio que se asoció a uso crónico de estrógenos sin oposición, se evita eficientemente con cualquier progestágeno aprobado. La evidencia disponible no muestra aumento del riesgo de incidencia de cáncer de mama asociado al uso de THM. Si bien el primer análisis del estudio WHI describió aumento de la incidencia de cáncer de mama cuando se cumplen 5 años de uso de la combinación ECE+MPA, este riesgo no se observó en estrógenos solos e incluso se redujo¹⁴.

Estudios de cohorte en Europa han mostrado que no hay asociación significativa entre estrógenos y riesgo de cáncer de mama pero si con progestinas norderivadas. La progesterona micronizada y dihidroprogesterona no aumentan el riesgo¹⁵.

DOSIFICACIONES DIARIAS DE THM 1, 10, 12, 15, 46-75

ESTRÓGENOS

DOSIS DIARIA	Dosis Baja	Moderada	Alta
Estrógenos conjugados equinos	0,3 - 0,45 mg	0,625 mg	1,25 mg
Estradiol micronizado o valerato	0,5 - 1 mg	1,5 mg	≥ 2 mg
Estradiol transdérmico gel	0,5 - 0,75 mg	1 mg	1,5 mg
Estadiol transdérmico aerosol	1,53 mg	3,16 mg	4,59 mg

PROGESTÁGENOS

DOSIS DIARIA	Dosis secuencial 10 a 14 días	Dosis continua	Disponible sola
Progesterona micronizada	200 mg	100 - 200 mg	si
Dihidrogesterona	10-20 mg	5-10 mg	si
Nomegestrol	5 - 10 mg	2,5 mg	si
Drospirenona	2 mg	2 mg	pronto
Trimegestona	0,25 mg	0,125 mg	no
Dienogest		2 mg	si
Desogestrel	0,150 mg	sin información	si
Noretisterona	0,5-1 mg	0,5 - 1 mg	no
Levonorgestrel	0.03 - 0,04	sin información	si
Clormadinona	10 mg	sin información	no
Medroxiprogesterona acetato	5 - 10 mg	2,5 mg	si
DIU-LNG	no aplica	3-5 años	

STEAR Y TSEC

STEAR	Tibolona	2,5 mg
TSEC	ECE + bazedoxifeno	0,45 + 20 mg

THM LOCAL GENITOURINARIA

DOSIS DIARIA	Dosis de carga	Mantención
Estradiol tabletas intravaginales de 10 µg	10 µg por noche por 10 -20 días	10 µg 2 - 3 veces por semana
Promestrieno óvulos 10 mg o crema 1%	10 mg o 1 aplicación por noche por 10 - 20 días	10 mg 1 - 3 veces por semana
Estriol óvulos 0,5 mg	0,5 mg pr noche por 10 - 20 días	0,5 mg 2 -3 veces por semana
Estriol crema 0,05% o 0,1%	1 aplicación diaria por 10 - 20 días	1 segmento 2 - 3 veces por semana
Estrógenos conjugados crema 0,0625% (0,625mg/g)	1 - 2 aplicaciones diarias por 10 - 20 días	1 segmento 2 - 3 veces por semana

Requisitos fundamentales para la prescripción de TH

Anamnesis personal: morbilidad, fármacos, quirúrgicos, alergias, hábitos (fumar, alcohol) sedentarismo.

Anamnesis familiar: cardiovascular y oncológico.

Antecedentes ginecológicos: Paridad, fecha de última menstruación, actividad sexual, sangrados (patrón, dismenorrea, SUA), síndrome premenstrual, anticoncepción hormonal o THM. Se recomienda usar el formulario complementario de las OT de Climaterio Minsal 2014, anexo 2 (página 28).

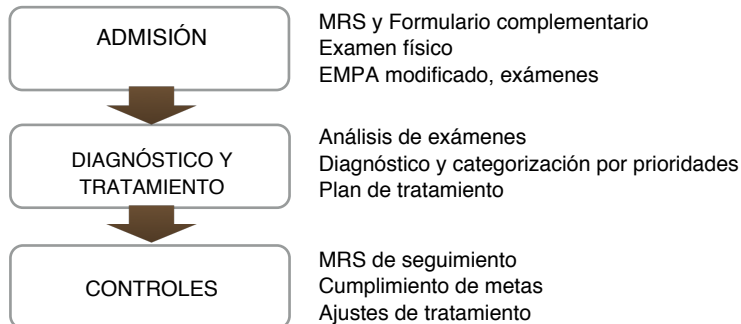
Evaluación de calidad de vida: Escala MRS, Anexo 1 (página 27).

Examen físico: Presión arterial, peso, talla, circunferencia abdominal, acantosis nigricans, acrocordones. Examen mamario y ginecológico.

Laboratorio: Indispensable: Triglicéridos y mamografía. Recomendados: Papanicolaou, hemograma, perfil lipídico, glicemia, TSH, FSH, estradiol, orina completa, ecografía transvaginal en caso de examen ginecológico alterado o insatisfactorio, ecografía mamaria en caso de anomalía palpable o si lo indica el radiólogo.

Acciones de medicina preventiva: EMPA modificado (Anexo 3) de las OT de Climaterio MINSAL 2014.

Metodología para manejo integral y prescripción de TH



CONTRAINDICACIONES A LA THM

ABSOLUTAS:

Cáncer hormono dependiente
Enfermedad tromboembólica activa (TVP, TEP)
Sangrado uterino anormal de causa no aclarada
Enfermedad coronaria previa o accidente

RELATIVAS:

Antecedente de enfermedad cardiovascular
Factores de alto riesgo cardiovascular en >60 años
Alto riesgo de enfermedad tromboembólica
Porfiria
Cáncer de endometrio tratado.

SUSPENSIÓN O MODIFICACIÓN DE LA THM

SUSPENDER LA THM:

Cáncer homonosensible
Trombosis venosa profunda
Trombosis arterial
Sangrado no esperado, anómalo o causa no precisada
Si riesgos en el caso individual superan a los beneficios

CAMBIAR O AJUSTAR DOSIS DE THM:

Efectos colaterales: mastodinia, cefalea, etc.
Sangrado uterino con estudio negativo para cáncer
Deseo de la mujer
Si riesgos en el caso individual superan a los beneficios.

Relevancia de factores de riesgo metabólico

Considerando la alta prevalencia de prediabetes, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión, dislipidemia y sobrepeso u obesidad en mujeres de 45 a 64 años, todos factores interdependientes que aumentan a largo plazo el desarrollo de enfermedad renal, de enfermedades vasculares oclusivas y riesgos de infartos, y por otra parte, que estas condiciones pueden ser intervenidas médicamente con medidas de fomento de estilo de vida saludable, fármacos y la elección oportuna y personalizada de tratamientos hormonales, es muy recomendable que el tratante reconozca todos los factores, los aborde como conjunto y establezca metas específicas a cada persona.

Factores de riesgo metabólico.

Puntos de corte para mujeres en cada una de las cinco variables ATP-III:

Obesidad abdominal	Cintura ≥ 88 cm
Presión arterial alta	$\geq 130/85$ mm Hg
Hiperglicemia	≥ 100 mg/dL (ayuno)
Colesterol HDL bajo	< 50 mg/dL
Triglicéridos altos	≥ 150 mg/dL

La hemoglobina glicada (A1C) se puede agregar a los anteriores siendo entre 5,7 % y 6,5% el rango para prediabetes y $> 6,5$ para diabetes mellitus.

La presencia de diabetes mellitus tipo 2 o el antecedente de eventos arteriales oclusivos indican alto riesgo metabólico y vascular, por tanto constituyen indicación de intervención sobre cada una de las variables, con metas más estrictas, como aparecen en las guías vigentes.

Cada una de las variables del *Adult Treatment Panel III* de los EEUU (ATP-III) es de por sí una meta de tratamiento, pero tratándose de variables interdependientes, estas metas pueden hacerse más exigentes dependiendo del conjunto, tal como se expresa en la guía ATP-IV.

El tratamiento de moderada intensidad (reducir colesterol LDL entre 30 y 49%) o de alta intensidad (reducirlo $> 49\%$) con estatinas, demuestra beneficio en hombres y mujeres en las siguientes condiciones:

Grupo 1: Enfermedad cardiovascular presente.

Grupo 2: Colesterol LDL > 190 mg/dL

Grupo 3: Diabéticos entre 40-75 años sin ATE conocida, que no han logrado colesterol LDL < 70 .

Grupo 4: No diabéticos ni enfermos vasculares, con colesterol LDL entre 70 y 189 mg/dL pero con riesgo de infarto o AVE $> 7,5\%$ en el puntaje de ACC/AHA.

Metas en el manejo del riesgo metabólico, recursos de tratamiento y efecto de la THM

	HIPERTENSIÓN	FUMAR	DIABETES 2	OBESIDAD	DISLIPIDEMIA	SEDENTARISMO
METAS	<130/85	Cero No fumar	Hemoglobina glicada A1C <6,5%	Cintura <88 cm	ATP-III <3/5 Score CV < 7,5% a 10 años	Ejercicio 2,5 horas por semana o 30' diarios incluir ejercicios de potencia muscular
RECURSO PRINCIPAL	Estilo de vida	Decisión personal. Convicción de	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida	Estilo de vida
FÁRMACOS	IECA*, ARA2**, Bloq. de canales de calcio, diuréticos, B-bloqueadores, otros	Vareniclina Bupropión	Metformina Glifozinas, Gliptinas, Glinidas, Análogos GLP-1 Insulinas	Orlistat, Locarserina, Fentermina Topiramato, Liraglutida, Ninguno de 1ª línea	Estatinas, Ezetimiba, Fibratos, Evolocumab	
EFECTO POTENCIAL DE THM	Puede reducir el uso de antihipertensivos	THM oral empeora riesgo cardiovascular	Hasta 20% menos incidencia de DM2	Menos obesidad abdominal	Mejor Colesterol HDL y LDL THM con E2 oral aumenta Triglicéridos	Animo. Masa muscular, estabilidad y coordinación. Reduce osteoporosis y fracturas
PRECAUCIONES	Hipertensión controlada antes de iniciar THM. Preferir E2 no oral + PM o fórmulas con drospirenona o trimegestona	Contraindicación relativa TH oral, Considerar estatinas Calcular puntaje CV	Verificar existencia de ateromas	Preferir vía transdérmica por riesgos TVP	Individualizar THM con E2 no oral o tibolona en triglicéridos elevados	Preferible THM transdérmica en inmobilizados.

* Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. ** Bloqueadores de angiotensina II.

Terapias disponibles para mejorar la calidad de vida relacionada con el climaterio

DOMINIOS	THM	THM LOCAL	ALTERNATIVAS
Vasomotores	++++	-	Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) +
Palpitaciones	++++	-	Betabloqueadores ++
Artralgias	+++	-	Antiinflamatorios no esteroidales +++
Insomnio	++	-	Trazodona, zolpidem, zopiclona +++ ; ISRS + Inhibidores H1 (quetiapina en dosis muy bajas) ++
Depresión	++	-	ISRS +++ ISR duales (Serotonina y noradrenalina) +++
Ansiedad, angustia	++	-	ISRS +++
Irritabilidad	++	-	ISRS +++
Olvidos	++	-	ISRS ?
Sexual	+	+	Andrógenos ++
Incontinencia	contradictorio	dudoso como terapia única	Musculatura de piso pélvico: kinesiterapia dirigida y/o ejercicios de Kegel. Vejiga hiperactiva: tolterodina, darifenacina, trospio, solifenacina.
Atrofia genital	++++	++++	Paliativos humectantes y lubricantes

Sugerencias en situaciones clínicas comunes (parte 1)

SITUACIÓN CLÍNICA	CONDICIÓN	RECOMENDACIÓN
Tratamiento por síntomas según intensidad	MRS Total \geq 15 puntos	THM muy recomendable.
	MRS Total \geq 8 puntos MRS Somático \geq 8 puntos MRS Psicológico \geq 6 puntos MRS Urogenital \geq 3 puntos	Cualquier THM según evaluación individual
Mujer sin comorbilidad	< 60 años	Cualquier TH con estrógenos sistémicos, tibolona, TSEC
	\geq 60 años	Evaluación previa especial, CV y de placa ATE inestable
Mujer obesa sana	IMC 30 a 40	Preferir E2 transdérmico o E2 oral dosis bajas; tibolona, TSEC
Mujer con hipertensión arterial	Hipertensión tratada cumple meta \leq 130/85	Pudiendo usar cualquier TH, preferir E2 transdérmico + Progesterona micronizada, drospirenona o dihidrogesterona
	Hipertensión tratada con resultado insatisfactorio	Determinar causa endocrinológica o nefrológica del fracaso Optar por E2 TD + drospirenona, PM o dihidrogesterona
Mujer diabética	Con lípidos normales	Preferir E2 transdérmico u oral en dosis bajas, tibolona o TSEC
	Con hipertrigliceridemia	Preferir E2 transdérmico o tibolona, evitar estrógenos orales.
Antecedente de trombosis venosa	Dada de alta de episodio único de tromboembolia venosa	E2 transdérmico + Progesterona micronizada o Dihidrogesterona o THM con tibolona.
	Trombofilia o 2 episodios de tromboembolia venosa	E2 transdérmico + progesterona micronizada o dihidrogesterona; tibolona, con eventual uso de anticoagulante.
Antecedente CV arterial	Antecedente de IAM o AVE	No iniciar THM con estrógenos sistémicos, tibolona ni TSEC
Migraña	Sin aura	Cualquier THM sistémica continua y estable.
	Con aura	Estradiol transdérmico continuo. Preferir P micronizada secuencial
Cirugía bariátrica	Cualquier tipo	Cualquier THM con estrógenos sistémicos; tibolona; TSEC.

Sugerencias en situaciones clínicas comunes (parte II)

SITUACIÓN CLÍNICA	CONDICIÓN	RECOMENDACIÓN
Síndrome premenstrual y síndrome disfórico PM	Antecedente de síntomas compatibles	THM continua + oposición con drospirenona, DHP o trimegestona. Evitar oposición con Progesterona, levonorgestrel y MPA
Síndrome urogenital	Sin contraindicación de THM sistémica	Cualquier THM sistémica y/o local, Estradiol, estriol, DHEA, promestrieno
	Con contraindicación de THM sistémica	Preferir promestrieno local
Disfunción sexual	Libido disminuida.	Preferir tibolona; cualquier THM con estrógenos sistémicos; TSEC; Puede asociar Testosterona o DHEA; Prasterona + Estradiol valerato
Depresión	MRS Psicológico ≥ 6 Depresión mayor	Cualquier THM con estrógenos sistémicos; tibolona; TSEC Tratamiento coordinado con psiquiatra con TH iniciada
Insomnio	Identificar subtipos y asociación con síntomas psicológicos.	Cualquier THM. Preferir E2 + progesterona micronizada nocturna Puede asociarse hipnóticos o trazodona
Endometriosis o adenoiosis	Por antecedente o síntomas remotos	Tibolona, TSEC o cualquier THM con oposición continua o DIU-LNG
Osteopenia u osteoporosis	Diagnóstico por FRAX o DXA	Cualquier THM con estrógenos sistémicos; tibolona; TSEC
Tabaquismo	Por riesgo cardiovascular y de cáncer	THM transdérmica + oposición con PM o DHP. Tratar la adicción
Mastopatía benigna	MFQ o densificación mamaria a Rx	Tibolona, TSEC o cualquier THM sistémica
Cáncer de mama	Antecedente personal	No usar THM sistémica de ningún tipo
	Antecedente familiar	Puede usar cualquier THM sistémica. Tamizaje genético en casos índice
Cáncer de endometrio	Curadas en estadios I y II	Preferir THM con progestágeno continuo
Otros cánceres	Ginecológicos y no ginecológicos	Considerar condición de receptores. Evitar en ER (+) o PR (+)
VIH	Portadora o con SIDA	Cualquier THM con estrógenos sistémicos; tibolona; TSEC

Frecuencia de controles y tareas

Mujer que inicia THM

CONTROL A LOS 3- 6 MESES

Evaluar el resultado de las intervenciones. Efectos adversos
Repetir MRS, registrar e interpretar. Reforzamiento educativo
Registrar medidas antropométricas: Peso, cintura, IMC, presión arterial
Exámenes de acuerdo al plan de atención personalizado
Redefinir o ajustar el plan por prioridades
Ejecutar o definir consejerías u orientaciones pendientes
Determinar frecuencia de mamografías
Definir persistencia o ajustar THM y tratamientos médicos

CONTROL ANUAL

Evaluar el resultado de las intervenciones, efectos adversos
Repetir MRS, registrar e interpretar. Reforzamiento educativo
Registrar medidas antropométricas: Peso, cintura, IMC, presión arterial.
Exámenes de acuerdo al plan de atención personalizado
Redefinir o ajustar el plan por prioridades
Ejecutar o definir consejerías u orientaciones pendientes
Determinar frecuencia de mamografías
Definir persistencia o ajustar THM y tratamientos médicos

Mujer sin THM

Terapias no hormonales útiles para tratamiento de síntomas vasomotores

TRATAMIENTO	DOSIS DIARIA	COMENTARIOS
Escitalopram	10 mg	Eficacia 61%
Paroxetina	7,5 - 25 mg	Eficacia 18% ¹⁶ . Contraindicado en usuarias de tamoxifeno. Asociación con fracturas. ¹⁷
Sertralina	50 mg	Eficacia 18% ¹⁶
Venlafaxina	75 - 150 mg	Eficacia 15% ¹⁸
Desvenlafaxina	50 - 200 mg	Eficacia 49% dosis 100 mg; 60 - 65% dosis ≥150 mg; riesgo hipertensivo. ¹⁹
Isoflavona	100 mg	Eficacia 25 - 33% ²⁰
Vortioxetina	5 -20 mg	Evidencia en depresión mayor + síntomas climatéricos ²⁶
Pregabalina	75 - 300 mg	Eficacia hasta 50% (1 solo estudio). Rápido efecto
Gabapentina	300 - 900 mg	Eficacia 14,8%. Rápido efecto.
Clonidina	100 mg	Eficacia 14,8%. Rápido efecto. Puede causar hipotensión.
Bloqueo simpático (bupivacaina)		Siminar a paroxetina en cáncer de mama ²¹ . Superior a pregabalina 75 mg cada 12 horas ²²

Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, noradrenalina o duales tienen acción sobre síntomas vasomotores y también sobre la mayoría de las manifestaciones del dominio psicológico de la MRS, existiendo bases para explicar sinergia con la THM ^{23, 24, 25}. La vortioxetina es un nuevo antidepresivo que actúa por inhibición del transportador de serotonina combinado con modulación directa de la actividad del receptor serotoninérgico, y al mismo tiempo antagonismo sobre los

receptores de 5 hidroxitriptamina, 5HT₃ y 5HT₇. También es agonista sobre los receptores 5HT_{1A} y 5HT_{1B}. El efecto de esta combinación es el aumento de los niveles de serotonina, dopamina, acetilcolina y noradrenalina, aunque también de histamina. Se considera por tanto un tetramodulador, perteneciente a las bisarilsulfanilaminas. Un estudio reciente ha mostrado utilidad en el control de síntomas vasomotores y depresivos en mujeres menopáusicas sintomáticas y con depresión mayor ²⁶.

4. Otros problemas frecuentes en la peri y posmenopausia

Regulación de la fertilidad

En la perimenopausia puede haber ovulación. La THM no es suficientemente anticonceptiva para inhibir la ovulación, por lo que no evita el embarazo.

Existen anticonceptivos con estradiol, en dosis útiles para THM, + una progestina en dosis anovulatoria (E2 1,5 mg + nomegestrol 2,5 mg o E2 3, 2 y 1 mg + dienogest 3 y 2 mg). Cumplen ambas funciones, anticoncepción y reposición hormonal con protección endometrial. Se recomienda suspender el AOC y cambiar a THM cuando la fertilidad con seguridad ha terminado.

Los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) con etinestradíol tienen 4 a 10 veces más potencia estrogénica que los fármacos utilizados en THM, lo que podría asociarse a mayor riesgo de trombosis. Es aconsejable suspenderlo o reemplazarlo por THM cuando la mujer ya no está en riesgo de embarazo.

En mujeres con síntomas asociados a fluctuaciones hormonales, por ejemplo con migraña o antecedente de cefalea catamenial, es preferible el uso de AHC en dosis bajas (etinil estradiol 20 mcg o E2 \leq 1,5 mg, con periodos libres de hormona cortos o bien agregando estrógenos en lugar de píldoras inertes o adoptar esquemas de ciclo extendido.

Si existe contraindicación al uso de estrógeno oral, considerar el uso de un AC de sólo progestina (oral, inyectable, DIU-LNG, o implante), asociada a estrógeno transdérmico.

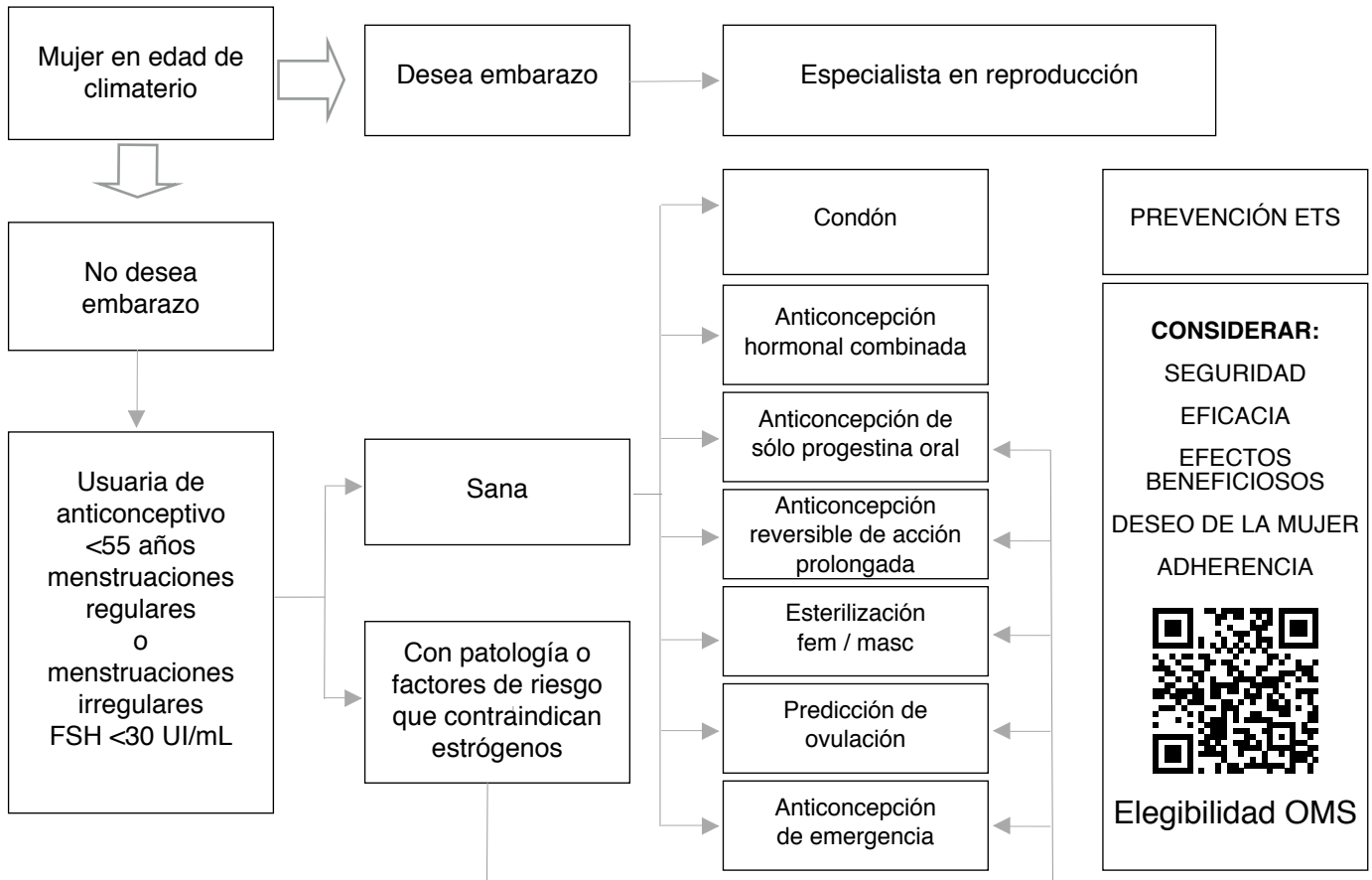
En usuarias de método no hormonal, por ejemplo DIU sin progestina como TCu 380 u otro, se recomienda suspender definitivamente el método anticonceptivo cuando presentan amenorrea de más de un año y tienen más de 50 años pudiendo iniciar TRH sin retirar el método.

Se recomienda suspender la anticoncepción hormonal a mujeres que obtienen FSH $>$ 30 UI/L en 2 mediciones separadas por a lo menos dos semanas o alcanzan los 55 años de edad y considerar el inicio de THM.

Anticoncepción en la perimenopausia, recomendaciones y marcadores.

ESTATUS	RECOMENDACIÓN	MARCADORES
Mujer sin MAC con exposición y riesgo de embarazo.	Iniciar MAC + condón (prevención de enfermedades de transmisión sexual) En caso de síntomas considerar AHC oral con E2 o Progestágeno + E2 TD	FSH $<$ 30 UI/L Amenorrea $>$ 1 año Elegibilidad OMS ⁴³ Beneficios no anticonceptivos.
Mujer que requiere MAC hormonal por SUA u otros motivos no anticonceptivo	Iniciar AHC o progestina pura (+E2 Td en caso de síntomas) Considerar elegibilidad OMS y beneficios no anticonceptivos.	Edad $>$ 35 + fumar; Hipertensión Riesgos de TEV o TVP
Mujer usando MAC hormonal	Suspender o cambiar a THM sólo si se demuestra término de fertilidad, presenta contraindicación, efecto adverso, o mala adherencia. En usuarias de sólo progestinas, considerar agregar E2 en caso de síntomas climáticos.	FSH \geq 30 UI/L en 2 tomas
Mujer usando AHC por efectos médicos terapéuticos	Suspender o cambiar THM sólo si se demuestra término de fertilidad.	FSH \geq 30 UI/L en 2 tomas

Algoritmo para anticoncepción en la perimenopausia



Sangrado uterino anormal (SUA)

Se recomienda el uso de criterios FIGO para reconocer el sangrado anómalo en edad fértil y la clasificación FIGO para identificar y describir sus posibles causas. www.socheg.org/PALM-COEIN.html



La causa más frecuente de SUA por exceso de volumen y/o duración en perimenopausia es el engrosamiento endometrial disfuncional por insuficiencia lútea en mujeres anovulantes; si se agrega dolor y/o coágulos se sospecha adenomiosis.

Es anómalo cualquier sangrado en posmenopausia sin THM o cambio en el patrón de sangrado en la usuaria de THM. En más del 50% de los casos el sangrado se debe a atrofia.

La probabilidad de detectar cáncer de endometrio en SUA con endometrio engrosado es de 1-14%, dependiendo de la edad y factores de riesgo.

Para el diagnóstico se requiere evaluación clínica, ecográfica y anatomía patológica según riesgo individual. Se sugiere solicitar TSH para descartar hipotiroidismo.

Se recomienda iniciar el tamizaje con ecografía transvaginal en mujeres con SUA.

El punto de corte del grosor endometrial ecográfico normal es ≤ 5 mm³⁵ en la no usuaria de THM. Recomendamos el uso de ≥ 11 mm como punto de corte en la usuaria de THM³⁹.

Engrosamiento endometrial asintomático

Si bien un endometrio de ≤ 4 mm tiene un valor predictivo negativo de 99 % para cáncer de endometrio, con o sin sangrado, el endometrio engrosado sin que haya habido sangrado anómalo tiene bajo valor predictivo de cáncer. Por ese motivo no se sugiere el tamizaje ecográfico de rutina.

En caso de producirse el hallazgo en un examen solicitado por otro motivo, sin que haya sangrado, se sugiere utilizar la medición de 11mm como punto de corte para decidir si se realizan más estudios³⁹.

La biopsia endometrial debe evaluarse caso a caso según los factores de riesgo que presenta cada paciente.

El hallazgo ecográfico de un pólipo no siempre requiere de una intervención quirúrgica. Ésta debe evaluarse según factores de riesgo de cada paciente.

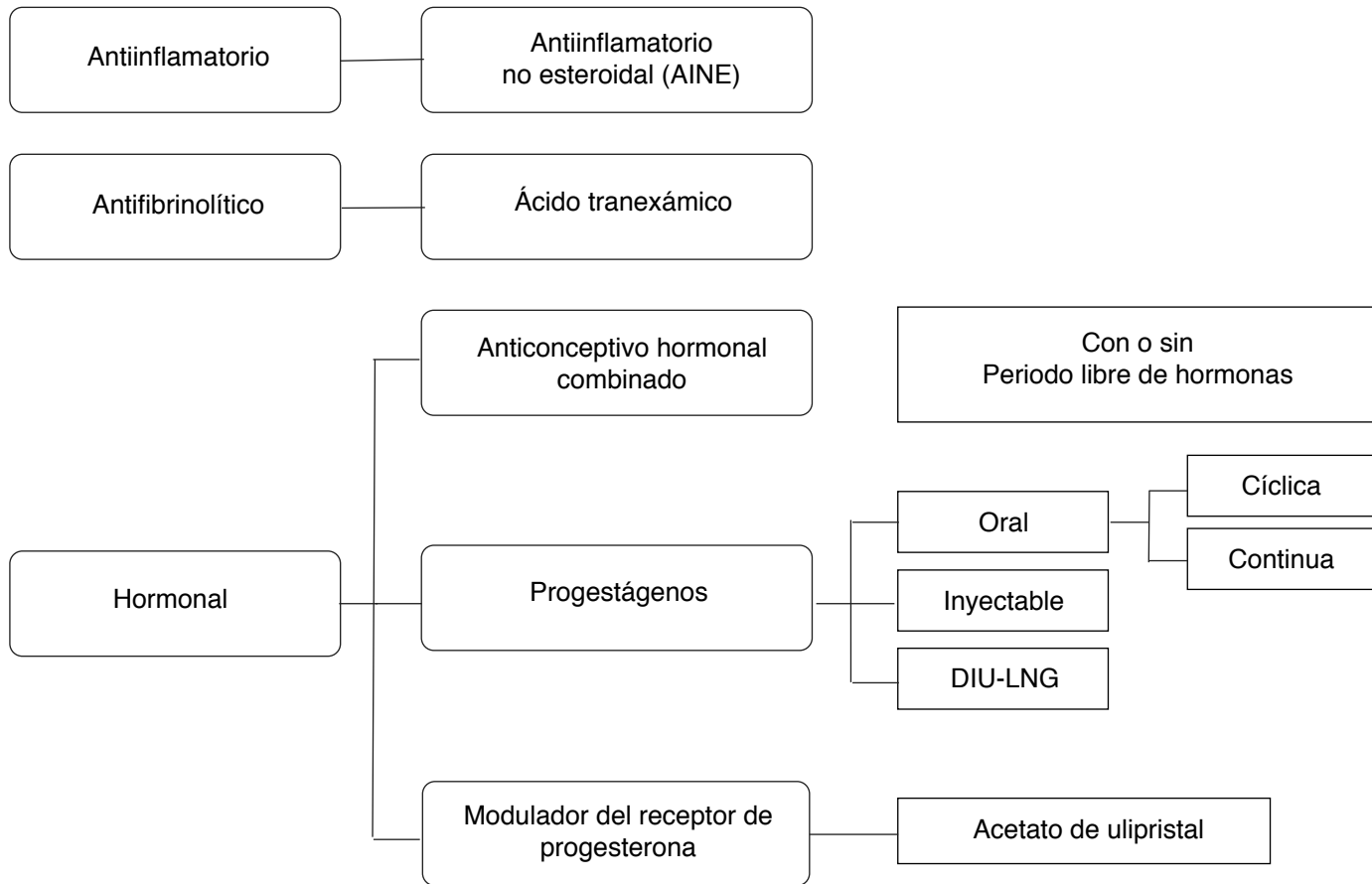
Alternativas de estudio histológico

- Histeroscopia con toma de muestra^{36, 37}.
- Biopsia por aspiración (Pipelle®, Vabra® u otro).
- Legrado biopsico.

Indicaciones para biopsia de endometrio en casos de SUA

Edad Fértil	Factores de riesgo * Obesidad * Disfunción ovulatoria crónica. * Exposición a estrógenos sin oposición de progesterona o progestágeno. Falla en el manejo médico. Otros factores de riesgo para cáncer endometrial (ej. Sínd. de Lynch, Sínd. de Cowden)
Posmenopausia	Mujer con sangrado no esperado o anómalo

Tratamiento médico del SUA en la perimenopausia



Quiste anexial en la perimenopausia

En el climaterio perimenopáusicos son frecuentes los quistes funcionales.

El diagnóstico de un quiste puede ser hallazgo al examen ginecológico o a la ecografía ginecológica. La conducta depende de las características del quiste y de la sintomatología que pueda producir:

- Quiste simple ≤ 5 cm: asintomático, seguimiento ecográfico en 4-6 meses (idealmente posmenstrual en la mujer sin uso de anovulatorios).
- Quiste simple > 5 cm: Evaluar caso a caso necesidad de resolución quirúrgica, dependiendo de síntomas y evolución clínica. Considerar manejo expectante y seguimiento ecográfico en mujer asintomática. En caso de quistes o lesiones persistentes, se sugiere complementar estudio con Ca 125.
- Tumor anexial con sospecha clínica o ecográfica de malignidad: derivar a ginecólogo oncólogo.

Síndrome genitourinario de la posmenopausia (SGU)

El uso local de estrógenos cuenta con evidencia de buena calidad respecto a sus efectos tróficos sobre el epitelio y molestias locales, ardor, prurito, sequedad y contribuye a sostener un microbioma favorable. Una mujer con THM sistémica puede requerir adicionalmente una terapia local.

Se suele recomendar humectantes para contrarrestar la sequedad genital y lubricantes para disminuir la dispareunia, reduciendo el roce. Cuentan con poca evidencia formal. Su efecto es sintomático y no curativo, ya que no modifican la anatomía ni la biología del tracto genital.

La terapia local con técnicas de láser vaginal también ha mostrado tener buenos resultados, pero se debe tener precaución con los equipos “ablativos”, con los que se han producido quemaduras. No hay contraindicaciones conocidas. Se desconoce duración total del efecto (aún en estudio).

En el caso de las infecciones urinarias recurrentes, el uso de terapias con efecto estrogénico, tanto sistémicos como locales, también ha demostrado reducir la recurrencia.

Otras medidas, tales como ingerir cranberries, acidificar la vagina y normalizar la flora vaginal, también tienen utilidad, pero no son alternativas a la THM sino coadyuvantes, porque no evitan la atrofia genital como se obtiene con THM sistémica, local, o ambas combinadas.

Medidas preventivas y terapias no hormonales para el SGU:

- Actividad sexual regular, masturbación o dildos.
- Cese del tabaquismo
- Lubricantes o humectantes vaginales
- Ejercicios de kinesiterapia
- Terapia con sexólogo o Cognitivo Conductual
- Láser vaginal

Incontinencia de orina

Incontinencia urinaria es cualquier pérdida de orina involuntaria, ya sea por algún esfuerzo, urgencia, mixta o por rebalse.

Su evaluación básica incluye la frecuencia miccional, la estimación del volumen, la presencia de tenesmo o polaquiuria, y el perfil evolutivo. Si la mujer no conoce los ejercicios de Kegel, convendría repetir esta evaluación después de al menos tres meses de práctica efectiva.

El examen físico ginecológico dirigido, apreciando en primer lugar la capacidad de contracción pélvica durante el examen digital y buscando distorsiones anatómicas de la pelvis, compresiones extrínsecas, cistocele y prolapsos, se complementa con el examen de orina completa, urocultivo y ecotomografía transvaginal evaluando el residuo posmiccional.

En general no es necesario solicitar un estudio urodinámico y es preferible que este sea decidido por el especialista respectivo. Dependiendo del diagnóstico, el tratamiento se realizará con medidas generales, fármacos, pesarios, kinesiterapia y/o cirugía.

Prolapso genital

Es el descenso de las paredes vaginales y vísceras adyacentes (útero, vejiga, uretra, intestino y/o recto), a través de la vagina. Se considera patológico cuando altera la calidad de vida de la mujer.

En caso de síntomas que impliquen alteración de QoL, se sugiere derivar a especialista en piso pélvico.

Otros aspectos clínicos, no ginecológicos

Xeroftalmia, xerostomía y artralgias.

El trofismo de la piel y fanéreos es dependiente de las hormonas sexuales. Se suele confundir keratoconjuntivitis sicca o simple xeroftalmía con síndrome de Sjögren. Las glándulas exocrinas son estrógeno y andrógeno dependientes. La mayor prevalencia de xeroftalmia ocurre justo en la posmenopausia ⁴⁰, edad en que solo una minoría tiene enfermedad autoinmunitaria demostrable; lo inverso ocurre en mujeres menores.






La respuesta a tratamientos hormonales ha sido favorable pero contradictoria y reunir evidencia de buena calidad es un desafío aún pendiente. Tanto estrógenos como andrógenos están involucrados en la mantención de la película lacrimonal y las glándulas de Meibomio son particularmente sensibles a andrógenos y DHEA ⁴¹.

Recomendamos reconocer el síntoma de ojo seco como parte del climaterio, utilizar el test de Shirmer ante la sospecha y asociar los hallazgos con xerostomía o boca seca, que tiene similares consideraciones para discriminar entre hipogonadismo y enfermedad autoinmunitaria.

Recomendamos estar atentos a la coincidencia entre atrofia lacrimonal, salival, anticuerpos anti SS-A/Ro y anti SS-B/La que son característicos del genuino síndrome de Sjögren.

Las artralgias preceden por algunos años a la osteoartritis (antes artrosis) en la mujer, cuya prevalencia aumenta dramáticamente en la posmenopausia. Numerosos estudios han encontrado un favorable efecto de la THM retardando la aparición y el desarrollo de la osteoartritis pero hay controversias en los estudios y metanálisis debido a sesgos de selección ⁴².

ANEXO 1. Escala MRS (Menopause Rating Scale), recomendada al inicio de toda consulta.

Nombre		Fecha		No siente molestia	Siente molestia leve	Siente Molestia moderada	Siente molestia importante	Siente demasiada molestia
¿Cuál de las siguientes molestias siente en la actualidad y con qué intensidad? Marque solamente una casilla en cada uno de los 11 grupos de síntomas								
				0	1	2	3	4
1	Bochornos, sudoración, calores.							
2	Molestias al corazón (sentir latidos del corazón, palpitaciones, opresión al pecho).							
3	Molestias musculares y articulares (dolores de huesos y articulaciones, dolores reumáticos).							
4	Dificultades en el sueño (insomnio, duerme poco).							
5	Estado de ánimo depresivo (sentirse deprimida, decaída, triste a punto de llorar, sin ganas de vivir).							
6	Irritabilidad (sentirse tensa, explota fácil, sentirse rabiosa, sentirse intolerante).							
7	Ansiedad (sentirse angustiada, temerosa, inquieta, tendencia al pánico).							
8	Cansancio físico y mental (rinde menos, se cansa fácil, olvidos frecuentes, mala memoria, le cuesta concentrarse)							
9	Problemas sexuales (menos ganas de sexo, menor frecuencia de relaciones sexuales, menor satisfacción sexual).							
10	Problemas con la orina (problemas al orinar, orina más veces, urgencia al orinar, se le escapa la orina).							
11	Sequedad vaginal (sensación de genitales secos, malestar o ardor en los genitales malestar o dolor con las relaciones sexuales).							



Somático (1 al 4) Psicológico (5 al 8) Urogenital (9 al 11) **TOTAL (1 al 11)**
 Uso del profesional =

Interpretación de la escala MRS

La escala MRS está validada en Chile, aunque modificada en la secuencia para facilitar la tabulación del puntaje.


Se debería aplicar al inicio de toda consulta por climaterio.

Es autoadministrada, salvo casos de personas no videntes.

Se puede indicar a la persona que describa su estado actual, eligiendo la descripción que más le afecta en cada ítem.

Las columnas y sus íconos expresan que la molestia que se pregunta le afecta “nada”, “poco”, “más o menos”, “bastante” o “demasiado”. El profesional no debe inducir respuestas.

Las respuestas debieran expresar el estado actual de la consultante, tal como se encuentra, independiente de los tratamientos que pudiera estar recibiendo.

ITEMS		    					DOMINIO	ALTERACIÓN SEVERA
		0	1	2	3	4		
1	VASOMOTORES						SOMÁTICO	≥8
2	PALPITACIONES							
3	ARTICULARES Y MUSCULARES							
4	INSOMNIO							
5	DEPRESIÓN						PSICOLÓGICO	≥6
6	IRRITABILIDAD							
7	ANSIEDAD							
8	OLVIDOS							
9	SEXO INSATISFACTORIO						UROGENITAL	≥3
10	INCONTINENCIA / INFECCIONES							
11	SEQUEDAZ VAGINAL							
Afectación por dominio y suma total, que justifican intervención.						TOTAL	≥15	

Nombre _____ Ingreso fecha: _____Edad: _____ años RUN/RUT _____ Control fecha: _____

Fecha de última menstruación, (regla):	Durante el último año la menstruación me llega:	El sangrado de mi menstruación es:
1 Uso pastillas anticonceptivas	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No sabe o no responde
2 Uso otras hormonas	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No sabe o no responde
3 Estoy operada para no tener más hijos	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No sabe o no responde
4 Tengo útero	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No sabe o no responde
5 Tengo ovarios (al menos uno)	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No sabe o no responde
6 Tengo pareja	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No sabe o no responde
7 Tengo actividad sexual	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No sabe o no responde
8 Uso antidepresivos o remedios para dormir	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No sabe o no responde
9 Uso remedios para la diabetes	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No sabe o no responde
10 Uso remedios para la presión arterial	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No sabe o no responde
11 Estoy en control en otros programas de mi consultorio: ¿En cuál/cuáles?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No sabe o no responde



El formulario complementario es una extensión anticipada a la anamnesis, concebido para ahorrar tiempo en la consulta y mejorar precisión de los datos.

Se recomienda solicitar a la consultante responder esta encuesta antes de la entrevista.

ANEXO 2. Formulario Complementario

ANEXO 3. EMPA modificado

Fecha	Teléfono		RUT		
Nombre de usuaria					
Fecha de nacimiento			Edad		
Dirección		Comuna			
Previsión <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/> C <input type="checkbox"/> D <input type="checkbox"/> ISAPRE <input type="checkbox"/> No tiene <input type="checkbox"/> Otro					
Fecha de vigencia (fecha en que tiene que ser actualizado)					
Estado del EMPA <input type="checkbox"/> Completo <input type="checkbox"/> Falta:					
Hábitos	Beber problema		¿Consumo bebidas alcohólicas?		<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
	Tabaquismo		¿Fuma?		<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
	Sedentarismo		¿Realiza ejercicio?		<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Emocional ^(H)	¿Se ha sentido cansada o decaída, casi todos los días?				<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
	¿Se ha sentido triste, deprimida o pesimista, casi todos los días?				<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
	¿Siente que ya no disfruta o ha perdido el interés por cosas o actividades que antes le resultaban agradables?				<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
	¿Duran los síntomas más de dos semanas?				<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No
Peso	Talla	IMC	Circunferencia de cintura	Talla Máxima registrada	Pérdida de estatura
					≥7cm
<input type="checkbox"/> Eutrófica <input type="checkbox"/> Sobrepeso <input type="checkbox"/> Obesidad <input type="checkbox"/> Obesidad mórbida					
Presión arterial sistólica actual		¿Es ≥ 130 mm Hg?		<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
Presión arterial diastólica actual		¿Es ≥ 85 mm Hg?		<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
Colesterol total mg/dL actual		¿Es ≥ 200 mm Hg?		<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
Colesterol HDL mg/dL actual		¿Es ≤ 50 mg/dL?		<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
Triglicéidos mg/dL actual		¿Es ≥ 150 mg/dL?		<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
Glicemia mg/dL actual		¿Está entre 100 y 126 mg/dL?		<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
		¿Es ≥ 126 mg/dL?		<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No	
Riesgo cardiovascular según ATP-III ^(*) : <input type="checkbox"/> Hipertensión <input type="checkbox"/> Dislipidemia <input type="checkbox"/> Diabetes					
Ha tenido tos productiva por más de 15 días <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No (programa tuberculosis)					
VDRL: <input type="checkbox"/> Positivo <input type="checkbox"/> Negativo <input type="checkbox"/> Resultado pendiente <input type="checkbox"/> No tiene					
Requiere otro VDRL o RPR <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No Requiere VIH <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No					
Prevencción de cáncer cérvico-uterino		Fecha último PAP			
		Vigencia hasta tres años <input type="checkbox"/> Muestra satisfactoria <input type="checkbox"/> ¿Requiere repetirlo?			
<input type="checkbox"/> Negativo para neoplasia <input type="checkbox"/> Inflamatorio <input type="checkbox"/> Sospechoso <input type="checkbox"/> Atrófico					
Prevencción de cáncer de mama		Mamografía Fecha _____ BI-RADS _____ Vigencia (con THR 1 año, sin TRH 2 años)			
Ecotomografía mamaria en Mx BI-RADS 0, 3 o 4, Fecha: _____					
Observaciones					
Plan					



El EMPA modificado es una lista de chequeo de tareas preventivas alineadas con el Programa de Medicina Preventiva del Adulto, al cual se han agregado todos los datos que debieran estar a la vista, a mas tardar en una segunda consulta, para permitir la elaboración de un plan de atención integral, personalizado y jerarquizado, incluyendo la elección de la THM, fármacos compatibles y las medidas necesarias para reducir factores de riesgo.

ANEXO 4. Lista de chequeo de causas potenciales de osteopenia/osteoporosis



ANTECEDENTES PERSONALES Y FAMILIARES	
Índice de masa corporal (IMC) menor de 19 kg/m ²	
Pérdida de estatura de 7 cm o más	
Antecedente de fractura de cadera, muñeca o vértebra, por fragilidad	
Antecedente de fractura de cadera en madre o padre	
Fuma actualmente	
Alcohol 3 o más unidades al día	
Atleta competidor/a	
Inmovilidad prolongada	
Obesidad en tratamiento para perder peso	
Carencias voluntarias, veganos	
ENFERMEDADES PREVIAS	
Tuvo transplante de órgano sólido o médula ósea	
Artritis reumatoide	
Diabetes mellitus tipo 2	
Hipertiroidismo o dosis de T4 supresoras (TSH menor de 0,5 mUI/mL)	
Enfermedades gastrointestinales crónicas (Crohn, inflamatorias, gluten)	
Enfermedades crónicas del hígado	
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica - asma	
Litiasis urinaria (cálculos) o hipercalciuria idiopática	
Cáncer de mama sin tamoxifeno actual	
VIH y terapia antiretroviral, stavudine y zidovudine	
Talasemias, anemia sickle cells	
Fibrosis quística	
Portador de hiperlaxitud o genes de osteogénesis imperfecta	

Versión imprimible en
<http://www.socheg.org/checklist-osteoporosis.pdf>

DEFICIENCIAS DE HORMONAS SEXUALES	
Menopausia u ooforectomía bilateral (operada de ambos ovarios)	
Falla ovárica primaria o secundaria o menopausia antes de los 45 años	
Amenorrea premenopáusica o sin menstruaciones por más de 1 año	
Hipopituitarismo (falla de la hipófisis)	
Anorexia nervosa	
Deficiencia de hormonas masculinas (en hombres)	
MEDICAMENTOS	
Uso de inhibidores de aromatasas (anastrozol, letrozol)	
Quimioterapias	
Inmunosupresores	
Medroxiprogesterona de depósito, depoprodasone	
Análogos de GNRH, lupron, decapeptil	
tratamiento del cáncer de próstata en hombres	
Glucocorticoide oral, sistémico o inhalador, actual, por 3 meses o más.	
Inhibidores de bomba de protones (omeprazol, esomeprazol, lansoprazol)	
Glitazonas (pioglitazona, rosiglitazona)	
Anticonvulsivantes, fenobarbital, fenitoina, primidona	
Valproato, carbamazepina	
Carbonato de litio	
Heparina, warfarina, neosintron, acenocumarol)	



ANEXO 5. FRAX

Calculador de riesgo de fracturas a 10 años.

Algoritmo desarrollado por la OMS a partir de datos epidemiológicos de riesgo, para determinar el % de riesgo de sufrir fracturas a 10 años.

Posee la cualidad de determinar dicho riesgo con o sin densitometría ósea (DMO) y cuenta con un algoritmo para hacer comparables los resultados de diferentes densitómetros.

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: **Chile** Nombre/ID: [Sobre los Factores de riesgo](#)

Cuestionario:

- Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A: M: D:
- Sexo Hombre Mujer
- Peso (kg)
- Estatura (cm)
- Fractura previa No Sí
- Padres con Fractura de Cadera No Sí
- Fumador Activo No Sí
- Glucocorticoides No Sí
- Artritis Reumatoide No Sí
- Osteoporosis secundaria No Sí
- Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí
- DMO de Cuello Femoral **Seleccione densitómetro**

IMC: 23.4
La probabilidad de diez años de fractura (%)

Sin DMO	
Mayor osteoporótica	2.2
La fractura de cadera	0.4

Disponible en <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=50>



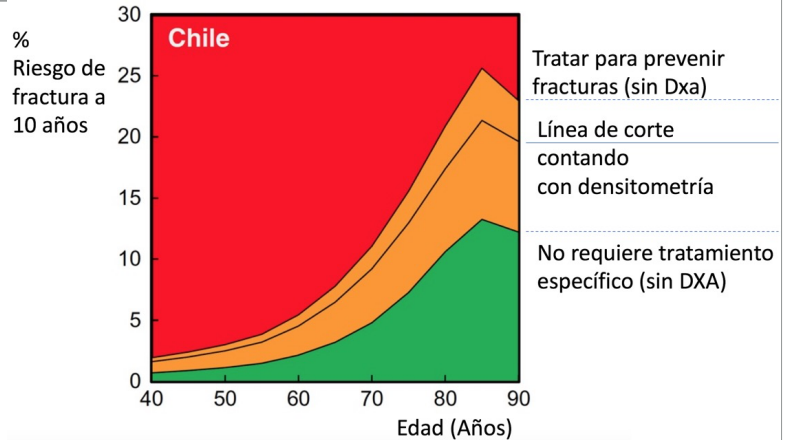
Nomograma Chileno para decidir realizar densitometría.

El **área roja** indica conveniencia de tratar la osteoporosis para reducir el riesgo de fracturas, aunque este se haya determinado sin contar con DMO.

El **área verde**, indica no beneficio de terapias específicas aún sin DMO.

Si el caso cae en el **área de color naranja**, se recomienda realizar una

DMO y redefinir la indicación.



Disponible en <http://www.socheg.org/Anexo-FRAX-Nomograma.pdf>

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Orientaciones Técnicas para la atención Integral de la Mujer en Edad del Climaterio en el Nivel Primario de Atención de Salud (APS), MINSAL 2014 <https://www.minsal.cl/sites/default/files/files/OTCLIMATERIOinteriorValenteindd04022014.pdf>
- 2 MINSAL <https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/09/GPC-CaCU.pdf>
- 3 Davis SR, Panjari M, Stanczyk FZ. Clinical review: DHEA replacement for postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1642-53.
- 4 Labrie F, Archer DF, Koltun W, Vachon A, Young D, Frenette L, Portman D, Montesino M, Côté I, Parent J, Lavoie L, Beauregard A, Martel C, Vaillancourt M, Balsler J, Moyneur É; VVA Prasterone Research Group. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause.* 2016 Mar;23(3):243-56.
- 5 Pöllänen E, Kangas R, Horttanainen M, Niskala P, Kaprio J, Butler-Browne G, Mouly V, Sipilä S, Kovanen V. Intramuscular sex steroid hormones are associated with skeletal muscle strength and power in women with different hormonal status. *Aging Cell.* 2015 Apr;14(2):236-48.
- 6 Jayasena CN, Alkaabi FM, Liebers CS, Handley T, Franks S, Dhillo WS. A systematic review of randomized controlled trials investigating the efficacy and safety of testosterone therapy for female sexual dysfunction in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018 Nov 29. doi: 10.1111/cen.13906.
- 7 Glaser RL, Dimitrakakis C. Reduced breast cancer incidence in women treated with subcutaneous testosterone, or testosterone with anastrozole: a prospective, observational study. *Maturitas.* 2013 Dec;76(4):342-9.
- 8 Bruyniks N, Biglia N, Palacios S, Mueck AO. Systematic indirect comparison of ospemifene versus local estrogens for vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric.* 2017 Jun;20(3):195-204.
- 9 Di Donato V, Schiavi MC, Iacobelli V, D'oria O, Kontopantelis E, Simoncini T, Muzii L, Benedetti Panici P. Ospemifene for the treatment of vulvar and vaginal atrophy: A meta-analysis of randomized trials. Part I: Evaluation of efficacy. *Maturitas.* 2018 Nov 24. pii: S0378-5122(18)30742-4.
- 10 Renoux C, Dell'Aniello S, Suissa S. Hormone replacement therapy and the risk of venous thromboembolism: a population-based study. *J Thromb Haemost.* 2010 May;8(5):979-86.
- 11 Rovinski D, Ramos RB, Figuera TM, Casanova GK, Spritzer PM. Risk of venous thromboembolism events in postmenopausal women using oral versus non-oral hormone therapy: A systematic review and meta-analysis. *Thromb Res.* 2018 Aug;168:83-95. doi: 10.1016/j.thromres.2018.06.014.
- 12 Scarabin PY. Progestogens and venous thromboembolism in menopausal women: an updated oral versus transdermal estrogen meta-analysis. *Climacteric.* 2018 Aug;21(4):341-345.
- 13 Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ.* 2019 Jan 9;364:k4810.
- 14 Shufelt C, Bairey Merz CN, Pettinger MB, Choi L, Chlebowski R, Crandall CJ, Liu S, Lane D, Prentice R, Manson JE; Women's Health Initiative Investigators. Estrogen-alone therapy and invasive breast cancer incidence by dose, formulation, and route of delivery: findings from the WHI observational study. *Menopause.* 2018 Sep;25(9):985-991.
- 15 Gompel A, Plu-Bureau G. Progesterone, progestins and the breast in menopause treatment. *Climacteric.* 2018 Aug;21(4):326-332.
- 16 Shams T, Firwana B, Habib F, Alshahrani A, Alnough B, Murad MH, Ferwana M. SSRIs for hot flashes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Gen Intern Med.* 2014 Jan;29(1):204-13.
- 17 Moura C, et al. Antidepressant use and 10-year incident fracture

- risk: the population-based Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMoS). *Osteoporos Int*. 2014 May;25(5):1473-81
- 18 Guthrie KA, LaCroix AZ, Ensrud KE, Joffe H, Newton KM, Reed SD, Caan B, Carpenter JS, Cohen LS, Freeman EW, Larson JC, Manson JE, Rexrode K, Skaar TC, Sternfeld B, Anderson GL. Pooled Analysis of Six Pharmacologic and Nonpharmacologic Interventions for Vasomotor Symptoms. *Obstet Gynecol*. 2015 Aug;126(2):413-22
- 19 Handley AP, Williams M. The efficacy and tolerability of SSRI/SNRIs in the treatment of vasomotor symptoms in menopausal women: a systematic review. *J Am Assoc Nurse Pract*. 2015 Jan; 27(1):54-61
- 20 Li L, Xu L, Wu J, Dong L, Zhao S, Zheng Q. Comparative efficacy of nonhormonal drugs on menopausal hot flashes. *Eur J Clin Pharmacol*. 2016 Sep;72(9):1051-8.
- 21 Rahimzadeh P, Imani F, Nafissi N, Ebrahimi B, Faiz SHR. Comparison of the effects of stellate ganglion block and paroxetine on hot flashes and sleep disturbance in breast cancer survivors. *Cancer Manag Res*. 2018 Oct 26;10:4831-4837.
- 22 Othman AH, Zaky AH. Management of hot flushes in breast cancer survivors: comparison between stellate ganglion block and pregabalin. *Pain Med*. 2014 Mar;15(3):410-7.
- 23 Caan B, LaCroix AZ, Joffe H, Guthrie KA, Larson JC, Carpenter JS, Cohen LS, Freeman EW, Manson JE, Newton K, Reed S, Rexrode K, Shifren J, Sternfeld B, Ensrud K. Effects of estrogen and venlafaxine on menopause-related quality of life in healthy postmenopausal women with hot flashes: a placebo-controlled randomized trial. *Menopause*. 2015 Jun;22(6):607-15.
- 24 Borrow AP, Cameron NM. Estrogenic mediation of serotonergic and neurotrophic systems: implications for female mood disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014 Oct 3;54:13-25
- 25 Zanardi R, Rossini D, Magri L, Malaguti A, Colombo C, Smeraldi E. Response to SSRIs and role of the hormonal therapy in postmenopausal depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 May-Jun;17(6-7):400-5.
- 26 Freeman MP, Cheng LJ, Moustafa D, Davies A, Sosinsky AZ, Wang B, Petrillo LF, Hogan C, Cohen LS. Vortioxetine for major depressive disorder, vasomotor, and cognitive symptoms associated with the menopausal transition. *Ann Clin Psychiatry*. 2017 Nov;29(4):249-257.
- 27 Björn I, Bäckström T, Lalos A, Sundström-Poromaa I. Adverse mood effects during postmenopausal hormone treatment in relation to personality traits. *Climacteric*. 2006 Aug;9(4):290-7.
- 28 Gordon JL, Rubinow DR, Eisenlohr-Moul TA, Xia K, Schmidt PJ, Girdler SS. Efficacy of Transdermal Estradiol and Micronized Progesterone in the Prevention of Depressive Symptoms in the Menopause Transition: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2018 Feb 1;75(2):149-157.
- 29 Schmidt PJ, Ben Dor R, Martinez PE, Guerrieri GM, Harsh VL, Thompson K, Koziol DE, Nieman LK, Rubinow DR. Effects of Estradiol Withdrawal on Mood in Women With Past Perimenopausal Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2015 Jul;72(7):714-26.
- 30 Kulkarni J, Gavrilidis E, Thomas N, Hudaib AR, Worsley R, Thew C, Bleeker C, Gurchich C. Tibolone improves depression in women through the menopause transition: A double-blind randomized controlled trial of adjunctive tibolone. *J Affect Disord*. 2018 Aug 15;236:88-92.
- 31 Santen RJ, Stuenkel CA, Davis SR, Pinkerton JV, Gompel A, Lumsden MA. Managing Menopausal Symptoms and Associated Clinical Issues in Breast Cancer Survivors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Oct 1;102(10):3647-3661
- 32 Del Carmen MG, Rice LW. Management of menopausal symptoms in women with gynecologic cancers. *Gynecol Oncol*. 2017 Aug;146(2):427-435.
- 33 Deli T, Orosz M, Jakab A. Hormone Replacement Therapy in Cancer Survivors - Review of the Literature. *Pathol Oncol Res*.

- 2019 Jan 8. doi: 10.1007/s12253-018-00569-x
- 34 Bitzer J. Overview of perimenopausal contraception. *Climacteric*. 2018 Dec 18;1-7. doi: 10.1080/13697137.2018.1540566.
- 35 [No authors listed] ACOG Committee Opinion No. 734: The Role of Transvaginal Ultrasonography in Evaluating the Endometrium of Women With Postmenopausal Bleeding. *Obstet Gynecol*. 2018 May;131(5):e124-e129.
- 36 Leung EY. A report from #BlueJC: Can we reassure women with postmenopausal bleeding by negative blind endometrial sampling? *BJOG*. 2017 Feb;124(3):528
- 37 larke MA, Long BJ, Del Mar Morillo A, Arbyn M, Bakkum-Gamez JN, Wentzensen N. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2018 Sep 1;178(9):1210-1222.
- 38 Pakish JB, Lu KH, Sun CC, Burzawa JK, Greisinger A, Smith FA, Fellman B, Urbauer DL, Soliman PT. Endometrial Cancer Associated Symptoms: A Case-Control Study. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016 Nov;25(11):1187-1192.
- 39 Ghoubara A, Emovon E, Sundar S, Ewies A. Thickened endometrium in asymptomatic postmenopausal women - determining an optimum threshold for prediction of atypical hyperplasia and cancer. *J Obstet Gynaecol*. 2018 Jun 3:1-4.
- 40 Matossian C, McDonald M, Donaldson KE, Nichols KK, MacIver S, Gupta PK. Dry Eye Disease: Consideration for Women's Health. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019 Jan 29. doi: 10.1089/jwh.2018.7041.
- 41 Peck T, Olsakovsky L, Aggarwal S. Dry Eye Syndrome in Menopause and Perimenopausal Age Group. *J Midlife Health*. 2017 Apr-Jun;8(2):51-54.
- 42 Brantes Glavic S. Epidemiología de la artrosis. *Climaterio, lo que hay que saber*. Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio. 1ª edición. Ciudad Autónoma de Buenos Aires – Ascune 2019, pp 443-457. SBN978-950-9124-72-1
- 43 Elegibilidad de anticonceptivos, OMS, disco interactivo. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/wheel_v4_2010_EN.swf
- 44 Smith LM, Gallagher JC, Suiter C. Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017 Oct;173:317-322.
- 45 Venetkoski M, et al. Increased cardiac and stroke death risk in the first year after discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *Menopause*. 2018 Apr;25(4):375-379.
- 46 Leonhardt M. Low mood and depressive symptoms during perimenopause - Should General Practitioners prescribe hormone replacement therapy or antidepressants as the first-line treatment? *Post Reprod Health*. 2019 Sep;25(3):124-130.
- 47 Stute P, Spyropoulou A, Karageorgiou V, Cano A, Bitzer J, Ceausu I, Chedraui P, et al. .Management of depressive symptoms in peri- and postmenopausal women: EMAS position statement. *Maturitas*. 2020 Jan;131:91-101.
- 48 Maki PM, Kornstein SG, Joffe H, Bromberger JT, Freeman EW, et al. Board of Trustees for The North American Menopause Society (NAMS) and the Women and Mood Disorders Task Force of the National Network of Depression Centers. Guidelines for the evaluation and treatment of perimenopausal depression: summary and recommendations. *Menopause*. 2018 Oct;25(10):1069-1085.
- 49 Byrjalsen I, Thormann L, Meinecke B, Riis BJ, Christiansen C. Sequential estrogen and progestogen therapy: assessment of progestational effects on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol*. 1992 Apr;79(4):523-8.
- 50 Saure A, Hirvonen E, Tikkanen MJ, Viinikka L, Ylikorkala O. A novel oestradiol--desogestrel preparation for hormone replacement therapy: effects on hormones, lipids, bone, climacteric symptoms and endometrium. *Maturitas*. 1993 Jan;16(1):1-12.
- 51 Boerrigter PJ, van de Weijer PH, Baak JP, Fox H, Haspels AA,

- Kenemans P. Endometrial response in estrogen replacement therapy quarterly combined with a progestogen. *Maturitas*. 1996 May;24(1-2):63-71.
- 52 Byrjalsen I, Bjarnason NH, Christiansen C. Progestational effects of combinations of gestodene on the postmenopausal endometrium during hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1999 Mar;180(3 Pt 1):539-49.
- 53 Pélissier C, Maroni M, Yaneva H, Brin S, Peltier-Pujol F, Jondet M. Chlormadinone acetate versus micronized progesterone in the sequential combined hormone replacement therapy of the menopause. *Maturitas*. 2001 Oct 31;40(1):85-94.
- 54 Georgiev DB, Golbs S, Goudev A. Effects of the combined hormonal replacement drug estradiol valerate/levonorgestrel on climacteric complaints, endometrium and lipid profile of peri- and postmenopausal women. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2001 May;23(4):197-202.
- 55 Gräser T, Römer T, Wiedey KD, Janaud A. Climodien (estradiol valerate 2 mg plus dienogest 2 mg) is safe and effective in the treatment of postmenopausal complaints. *Climacteric*. 2001 Dec;4(4):332-42.
- 56 Jondet M, Maroni M, Yaneva H, Brin S, Peltier-Pujol F, Pélissier C. Comparative endometrial histology in postmenopausal women with sequential hormone replacement therapy of estradiol and, either chlormadinone acetate or micronized progesterone. *Maturitas*. 2002 Feb 26;41(2):115-21.
- 57 Saletu B, Anderer P, Gruber D, Metka M, Huber J, Saletu-Zyhlarz GM. Hormone replacement therapy and vigilance: double-blind, placebo-controlled EEG-mapping studies with an estrogen-progestogen combination (Climodien, Lafamme) versus estrogen alone in menopausal syndrome patients. *Maturitas*. 2002 Nov 20;43(3):165-81.
- 58 Raudaskoski T, Tapanainen J, Tomás E, Luotola H, Pekonen F, Ronni-Sivula H, Timonen H, Riphagen F, Laatikainen T. Intrauterine 10 microg and 20 microg levonorgestrel systems in postmenopausal women receiving oral oestrogen replacement therapy: clinical, endometrial and metabolic response. *BJOG*. 2002 Feb;109(2):136-44.
- 59 Boon J, Scholten PC, Oldenhove A, Heintz AP. Continuous intrauterine compared with cyclic oral progestin administration in perimenopausal HRT. *Maturitas*. 2003 Sep 25;46(1):69-77.
- 60 von Schoultz B. Clinical efficacy and safety of combined estradiol valerate and dienogest: a new no-bleed treatment. *Climacteric*. 2003 Aug;6 Suppl 2:24-32.
- 61 Suchartwatnachai C, Jorgensen LN. Effect of combined oral estrogen/progestogen preparation (Kliogest) on bone mineral density, plasma lipids and postmenopausal symptoms in HRT-naïve Thai women. Jirapinyo M, Theppisai U, Manonai J, *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Sep;82(9):857-66.
- 62 Warming L, Ravn P, Christiansen C. Levonorgestrel and 17beta-estradiol given transdermally for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Maturitas*. 2005 Feb 14;50(2):78-85.
- 63 Di Carlo C, Sammartino A, Di Spiezio Sardo A, Tommaselli GA, Guida M, Mandato VD, D'Elia A, Nappi C. Bleeding patterns during continuous estradiol with different sequential progestogens therapy. *Menopause*. 2005 Sep-Oct;12(5):520-5.
- 64 Knuuti J, Kalliokoski R, Janatuinen T, Hannukainen J, Kalliokoski KK, Koskenvuo J, Lundt S. Effect of estradiol-drospirenone hormone treatment on myocardial perfusion reserve in postmenopausal women with angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2007 Jun 15;99(12):1648-52.
- 65 Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD000402. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(2):CD000402.
- 66 Schindler AE. The "newer" progestogens and postmenopausal hormone therapy (HRT). *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Jul;142:48-51.
- 67 Lello S. Nomegestrol acetate: pharmacology, safety profile and

- therapeutic efficacy. *Drugs*. 2010 Mar 26;70(5):541-59.
- 68 Furness S, Roberts H, Marjoribanks J, Lethaby A. Hormone therapy in postmenopausal women and risk of endometrial hyperplasia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;(8):CD000402.
- 69 Paoletti AM, Cagnacci A, Di Carlo C, Orrù MM, Neri M, D'Alterio MN, Melis GB. Clinical effect of hormonal replacement therapy with estradiol associated with noretisterone or drospirenone. A prospective randomized placebo controlled study. *Gynecol Endocrinol*. 2015 May;31(5):384-7.
- 70 Rouskova D, Mittmann K, Schumacher U, Dietrich H, Zimmermann T. Effectiveness, tolerability and acceptance of a low-dosed estradiol/dienogest formulation (Lafamme 1 mg/2mg) for the treatment of menopausal complaints: a non-interventional observational study over 6 cycles of 28 days. *Gynecol Endocrinol*. 2015 Jul;31(7):560-4.
- 71 Van Heertum K, Liu J. Differential Effects of Progestogens Used for Menopausal Hormone Therapy. *Clin Obstet Gynecol*. 2018 Sep; 61(3):454-462.
- 72 Ruan X, Mueck AO. The choice of progestogen for HRT in menopausal women: breast cancer risk is a major issue. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018 Aug 18;37(1). pii: /j/hmbci.2019.37.issue-1/hmbci-2018-0019/hmbci-2018-0019.xml.
- 73 Mueck AO, Römer T. Choice of progestogen for endometrial protection in combination with transdermal estradiol in menopausal women. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2018 Jul 31;37(2).
- 74 MacGregor EA. Migraine, menopause and hormone replacement therapy. *Post Reprod Health*. 2018 Mar;24(1):11-18.
- 75 Manyonda I, S Talaulikar V, Pirhadi R, Onwude J. Progestogens are the problem in hormone replacement therapy: Time to reappraise their use. *Post Reprod Health*. 2020 Mar;26(1):26-31.
- 76 Brantes Glavic S. Sarcopenia, osteosarcopenia y obesidad, Manual clínico de endocrinología ginecológica y reproductiva. SAEGRE 2020, ISBN 9789874922717.



<http://www.socheg.org>
socheg@socheg.org

