

9. Climaterio y menopausia. Guía de práctica clínica

Última búsqueda de la información: noviembre 2014

Elaboración: noviembre 2014

Próxima actualización: 2017

Institución responsable: Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia

COORDINADOR DEL GRUPO

José Efraín Vázquez Martínez de Velasco

Ginecoobstetra certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, adscrito al servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Español de México, miembro y expresidente de la Asociación Mexicana para Estudio del Climaterio, miembro de la *North American Menopause Society*.

AUTORES

José Efraín Vázquez Martínez de Velasco

Jesús Armando Montaña Uzcanga

Ginecoobstetra certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, expresidente de la Asociación Mexicana para Estudio del Climaterio, miembro titular del COMEGO.

Alfonso Murillo Uribe

Ginecoobstetra certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, expresidente de la Asociación Mexicana para Estudio del Climaterio, miembro de la *North American Menopause Society* y la *International Menopause Society*.

Daniela Alejandra Lemionet Escanero

Ginecoobstetra certificada por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, miembro del *American College of Obstetricians*

and Gynecologists. Residente de primer año de la subespecialidad en Medicina Materno Fetal, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

REVISORES INTERNOS

Imelda Hernández Marín

Bióloga de la Reproducción, jefa del servicio de Medicina de la Reproducción Humana, Hospital Juárez de México, SS, México DF.

Javier Santos González

Ginecoobstetra certificado por el Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia, expresidente de la Federación Mexicana de Colegios de Ginecología y obstetricia, expresidente del COMEGO y la Asociación Mexicana para Estudio del Climaterio.

REVISORES EXTERNOS

Lourdes Morato Hernández

Endocrinóloga recertificada, expresidenta de la Asociación Mexicana para Estudio del Climaterio.

ASESOR METODOLÓGICO

Héctor A Baptista González

Hematólogo certificado por el Consejo Mexicano de Hematología, maestría en Investigación Clínica, doctorado en Ciencias Químico Biológicas, Director de Investigación, Instituto Nacional de Perinatología Isidro Espinosa de los Reyes.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado. El financiamiento de esta *Guía de práctica clínica* fue totalmente cubierto por el COMEGO y los autores participantes.

CONTENIDO

Resumen	148
Resumen de las recomendaciones	149
Introducción	150
Objetivos de la guía	152
Alcance de la guía	152
Material y métodos	153
Resultados	155
Recomendaciones	158
Referencias	170
Anexos	175

RESUMEN

Climaterio y menopausia. Guía de práctica clínica

Objetivo: presentar la evidencia actualizada, evaluada sistemáticamente, para el diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y posmenopausia con los problemas asociados más frecuentes.

Material y métodos: se conformó un grupo de expertos en el tema, quienes seleccionaron las preguntas clínicas relevantes en perimenopausia y posmenopausia. Todos los participantes se capacitaron en metodología de búsqueda de información, estratificación, evaluación, estrategia de búsqueda electrónica en bases de datos, jerarquías de evaluación de la evidencia científica y principios de elaboración de guías de práctica clínica para, de esta forma, unificar criterios y disminuir la variabilidad en la búsqueda de información y su interpretación en la calidad de la evidencia científica con la estrategia GRADE y la adaptación al contexto local. Se consultaron las bases electrónicas de datos de fuentes de información primaria y secundaria de artículos publicados del 2010 al 2014. Se excluyeron los reportes de tratamiento en mujeres con menopausia quirúrgica, precoz o inducida.

Resultados: se elaboraron 10 preguntas clínicas estructuradas que permitieron formular 27 recomendaciones. En ge-

neral, el nivel de evidencia es aceptable para apoyar el conocimiento de los cambios que acontecen en esta etapa de la vida reproductiva de la mujer, además de recomendar un algoritmo de estudios y sugerir un estilo de vida saludable, como elemento clave de las intervenciones en el climaterio, y emitir guías generales de tratamiento farmacológico.

Conclusiones: el nivel de evidencia disponible es adecuado para emitir recomendaciones con repercusión en la práctica clínica. El estudio clínico completo es suficiente para demostrar la práctica indiscriminada de pruebas de laboratorio o gabinete que no aportan utilidad en este grupo de mujeres.

Palabras clave: perimenopausia, posmenopausia, climaterio.

ABSTRACT

Perimenopause and menopause. Clinical practice guideline

Objective: To find updated and systematically evaluated evidence in the diagnosis and treatment of problems during perimenopause and postmenopause.

Material and methods: An expert group was integrated into the theme of perimenopause and postmenopause who chose topics of related interest, formulating relevant clinical questions to integrate this guide. Primary and secondary sources information were reviewed (last search date from 2010 to 2014 February 2015). To qualify the recommendations GRADE evaluation was applied.

Results: Ten structured clinical questions were elaborated, with 27 recommendations. In general, the level of evidence was acceptable to support the use of clinical algorithms of study and treatment as well as a healthy style of life.

Conclusions: The available level of evidence is good and enough to make recommendations with clinical impact. A complete clinical study workshop is provided to exclude unnecessary studies.

Key words: Perimenopause, Postmenopause, Climacteric syndrome.

RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES

1. A mayor número de factores de riesgo mayor probabilidad de padecer trastornos coronarios. El envejecimiento, la hipertensión arterial, la dislipidemia, la diabetes, el tabaquismo, el sedentarismo, la obesidad y los antecedentes familiares son los factores más importantes.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

2. El síndrome metabólico puede diagnosticarse con base en lo que señala la ATP III, con 3 de los 5 siguientes criterios: circunferencia de la cintura mayor de 88 cm, tensión arterial de 135-85 mmHg, glucosa igual o mayor a 100 mg/dL, triglicéridos igual o mayor a 150 mg/dL y HDL menor de 50 mg/dL.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

3. A todas las mujeres deben aconsejarse cambios en el estilo de vida, mantener el peso óptimo, actividad física moderada y consumir una dieta sana.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

4. En la mujer perimenopáusica con menstruación abundante y sospecha de anemia deben indicarse estudios complementarios: citometría hemática completa con reticulocitos, cinética de hierro y ferritina sérica.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

5. Las alteraciones psíquicas y cognitivas tienen origen multifactorial y no puede asegurarse su relación directa con el climaterio; por lo tanto, el tratamiento hormonal no está justificado.

Nivel de evidencia fuerte. Recomendación fuerte

6. El síndrome genitourinario que aparece durante la menopausia originado por el hipostrogenismo, produce síntomas como: sensación de sequedad vaginal, prurito, dispareunia, irritación, disuria, frecuencia y urgencia urinaria.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

7. Debido a que los problemas cardiovasculares son frecuentes, debe asegurarse la identificación de factores de riesgo: IMC, dislipidemia y enfermedades concomitantes (diabetes mellitus e hipertensión arterial).

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

8. En pacientes mayores de 35 años, y posteriormente cada 5 años, deben determinarse los valores séricos de hormona estimulante de tiroides (TSH).

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

9. En pacientes asintomáticas y no diagnosticadas, menores de 45 años y mayores, sobre todo con índice de masa corporal >25 kg/m², debe investigarse la posibilidad de diabetes tipo 2 y prediabetes y si la prueba resulta normal se repetirá

en intervalos de 3 años. A cualquier edad debe investigarse el sobrepeso y los factores de riesgo.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

10. El estudio de citología vaginal (Papanicolaou) se realizará cada 3 años hasta los 65 años de edad. En mujeres mayores de 65 años, después de tres resultados negativos consecutivos, dejará de realizarse el estudio.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

11. El ultrasonido pélvico transvaginal es la prueba más simple y económica para evaluar las patologías uterinas o anexiales, principalmente el sangrado uterino anormal, miomatosis, hemorragia disfuncional y tumor de ovario.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

12. En la mujer con tumor pélvico o factores de riesgo se recomienda la evaluación con marcadores tumorales séricos.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

13. En la mujer con reporte de ultrasonido transvaginal con grosor endometrial de ≥ 4 mm (ACOG) o ≥ 5 mm (SRU) se recomienda la obtención de la biopsia de endometrio. En mujeres con sangrado posmenopáusico el muestreo endometrial es igualmente efectivo como primera etapa diagnóstica.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

14. La mastografía está indicada en mujeres sanas de 40 a 69 años de edad, cada dos años. El resultado del estudio de mastografía debe reportarse de acuerdo con la última clasificación de BIRADS.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

15. La densitometría ósea de tamizaje debe realizarse a: mujeres mayores de 65 años de edad, independientemente de los factores de riesgo; mujeres posmenopáusicas con perfil de riesgo importante; pacientes en transición menopáusica con algún factor de riesgo específico asociado: fractura previa con traumatismo de bajo impacto, peso bajo, consumo de medicamentos; con fracturas después de los 50 años de edad; con algún padecimiento reumático (artritis reumatoide) o en tratamiento con glucocorticoides (≥ 5 mg de prednisona) por más de tres meses asociado con tumoración ósea baja.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

16. La decisión de prescribir terapia hormonal de reemplazo se establecerá después de un cuidadoso análisis de los síntomas, ventajas, efectos secundarios potenciales, contraindicaciones y preferencias individuales.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

17. La terapia hormonal es eficaz para controlar y disminuir los síntomas climatéricos, de moderados a severos, en mujeres en transición menopáusica y posmenopáusica temprana; la evidencia actual no apoya su prescripción (estrógeno en monoterapia o combinado con progestina) para prevención a largo plazo de enfermedades crónicas.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

18. Los medicamentos con estrógenos para control y disminución de los síntomas de la perimenopausia y menopausia se dividen en dos grandes categorías: 1) terapia estrogénica y 2) terapia con estrógenos y progestágenos.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

19. Las recomendaciones actuales de la terapia hormonal de reemplazo, como únicas indicaciones, son: síndrome vasomotor de moderado a severo, síndrome genitourinario en la menopausia y prevención de la osteoporosis, de acuerdo con la *North American Menopause Society*. Además, iniciar el tratamiento lo más cercano al inicio de la menopausia, con la menor dosis y tiempo necesarios. La terapia con estrógenos puede prolongarse hasta 7.5 años y la combinada con progesterona hasta 5 años.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

20. La terapia combinada con estrógeno (estrógenos conjugados, estradiol u otro) y progestina está indicada, únicamente, en la mujer con útero para protección endometrial.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

21. En la mujer con síntomas vasomotores, de moderados a severos, y contraindicaciones para terapia hormonal pueden prescribirse: venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, veraliprida, desvenlafaxina y modificaciones en el estilo de vida.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

22. Los trastornos menstruales de la transición a la menopausia, por deficiencia de fase lútea y estrogenismo persistente, se corrigen con la adición de un progestágeno cíclico o continuo al tratamiento.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

23. En pacientes con síndrome genitourinario pueden indicarse estrógenos tópicos (vaginales) para lograr efectos tróficos con poca absorción sistémica.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

24. La terapia hormonal de reemplazo incrementa la densidad mamaria. La monoterapia con estrógenos aumenta el riesgo de cáncer de mama después de 7.5 años y la terapia combinada con progestinas aumenta el riesgo después de 5 años. El raloxifeno disminuye el riesgo de cáncer de mama y la tibolona aumenta el riesgo de su recurrencia.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

25. Las contraindicaciones absolutas para la terapia hormonal de reemplazo en cualquiera de sus formas incluyen: sangrado genital de causa desconocida, hepatopatía activa, tromboembolismo venoso, antecedentes de cáncer ginecológico hormonodependiente, de enfermedad coronaria, accidente vascular o isquemia transitoria. Las contraindicaciones relativas incluyen: hipertrigliceridemia (>400 mg/dL) y litiasis vesicular.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

26. En toda mujer en transición a la menopausia temprana o tardía se puede iniciar tratamiento para osteoporosis con antirresortivos u osteoformadores.^{1,52}

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

27. En mujeres con osteoporosis la terapia hormonal de reemplazo no es el tratamiento de primera elección, pero está justificado como profiláctico.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento reproductivo ha sido un tema de investigación importante en los últimos años y en el que se han logrado grandes avances. Gracias a ellos se ha conseguido comprender mejor los fenómenos que ocurren en el aparato reproductor, que pueden ser independientes de la edad biológica y de las distintas etapas de la vida reproductiva. La menopausia, o fecha de la última menstruación, representa el punto de partida para definir las fases adicionales del envejecimiento reproductivo. En el año 2001 se publicó la primera clasificación en fases y definiciones del envejecimiento reproductivo, diseñada por un grupo de expertos de STRAW (*Stages of Reproductive Aging Workshop*) (ver Anexo 3). Esa clasificación incluye cambios en el patrón menstrual y determinación de las concentraciones de hormona folículo estimulante (FSH), hormona luteinizante (LH) e inhibina B.^{1,2} Esta primera clasificación tuvo varios inconvenientes, que se fueron refinando conforme se obtuvo mayor información y se reeditó en el 2011 con el título de STRAW+10.³ Actualmente se considera el patrón de referencia para unificar criterios y la toma de decisiones en áreas como: anticoncepción, fertilidad y cuidados preventivos para la salud. El principal criterio de clasificación consiste en la detección de alteraciones en los periodos menstruales y se comprueba con la determinación de las concentraciones de FSH, inhibina B, hormona antimulleriana y cuenta de folículos antrales por ultrasonido. Se define a la menopausia como el periodo menstrual final en la vida de la mujer, que puede confirmarse después de 12 meses de amenorrea sin otra causa explicable,³ y resulta de la pérdida de actividad ovárica por agotamiento de la reserva folicular. El agotamiento de folículos disminuye la producción de hormonas esteroides y ováricas (estrógenos y progestágenos) y hormona antimulleriana, que contribuyen a una serie de efectos en diversos órganos y con variables manifestaciones clínicas.

La edad promedio de inicio de la menopausia en la población mexicana es de 49.45 ± 5.5 años.⁴ Legorreta y colaboradores estudiaron 4,548 mujeres de 40 a 59 años de edad en todas las regiones del país. Investigaron las principales causas de consulta y calificaron con la *Menopause Rating Scale*.^{5,6} Los resultados indican diferencias regionales, étnicas y económicas que afectan el estilo de vida, hábitos alimenticios, servicios de salud y oportunidades educativas, además de relacionarse con el climaterio en los países Latinoamericanos. El aumento en la esperanza de vida y los avances terapéuticos nos sitúa en un nuevo perfil epidemiológico de las personas de este grupo de edad, que se distingue por mayor prevalencia de procesos crónico-degenerativos. El censo de población de la República Mexicana registró 644,513 mujeres de 50 años de edad en el 2014 y estima que para el 2050 serán 985,527. En el 2014, la población con límite de 80 años de edad fue de 121,400 y para el 2050 se calculan 434,293. La esperanza de vida al nacimiento para el 2014, estimada para mujeres, fue de 77.5 años y para el año 2050 será de 81.6.⁷ Las principales causas de mortalidad en este grupo etario se muestran en el Cuadro 1.

Conforme las mujeres pasan por la etapa de transición menopáusica, 85% reporta más de un síntoma, principalmente: bochornos (síntomas vasomotores), depresión, trastornos menstruales o alteraciones en el patrón del sueño, y solo 10% solicita atención por este motivo.⁸ Esto representa una oportunidad para valorar, corregir o mitigar diversos riesgos de morbilidad y mortalidad, además de tratar los síntomas y planear un envejecimiento sano. El estudio de Legorreta y su grupo también indica los síntomas más severos durante la etapa de transición tardía, que se caracterizan por más de dos ciclos menstruales ausentes.

La menopausia puede diagnosticarse clínicamente en una mujer mayor de 40 años de edad, con 12 meses o más de amenorrea sin otra causa que la explique.⁹ No se requieren pruebas adicionales para establecer el diagnóstico, ni solicitar estudios de laboratorio, incluidos los perfiles hormonales para menopausia.² Las concentraciones séricas de FSH y LH no tienen mayor repercusión que los síntomas clínicos para el diagnóstico de perimenopausia o menopausia. Hasta el momento no hay un marcador de laboratorio inequívoco para esta situación.² No se requiere la determi-

Cuadro 1. Mortalidad en mujeres por grupo de edad

Lugar	Causa relacionada por grupo de edad (años)	
	30 a 59	60 y mayores
1	Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
2	Enfermedades isquémicas del corazón	Enfermedades isquémicas del corazón
3	Tumores malignos de la mama	Enfermedad cerebrovascular
4	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
5	Enfermedad cerebrovascular	Enfermedades hipertensivas
6	Tumor maligno del cuello uterino	Infecciones agudas de las vías respiratorias bajas
7	Nefritis y nefrosis	Cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado
8	Enfermedades hipertensivas	Nefritis y nefrosis
9	Agresiones (homicidios)	Desnutrición calórico-proteica
10	Tumor maligno del ovario	Tumor maligno de la mama

Fuente: CONAPO⁷

nación de FSH y estradiol en suero u otras hormonas (gonadotrofinas hipofisarias, etc.) para determinar el tipo o dosis que se prescribirán.¹⁰

Durante la transición menopáusica puede demostrarse que los cambios más significativos son la disminución de la inhibina B y hormona antimulleriana, pero estos estudios no son de rutina.^{9,12} Los criterios de las etapas de STRAW no se consideran diagnósticos, pues incluyen determinaciones hormonales y ultrasonido pélvico (conteo de folículos antrales) como elementos de soporte para evaluar el estado reproductivo. Estos criterios se han validado para determinar la reserva folicular en el área de la tecnología de reproducción asistida, pero no para la evaluación de la menopausia. La clasificación de STRAW menciona, explícitamente, que deben considerarse las características del ciclo menstrual como las más importantes, dada la falta de estandarización en las determinaciones de los biomarcadores (FSH, LH, inhibina, antimulleriana), y su costo o invasividad, principalmente en países con escasos recursos, además de considerar a los biomarcadores un criterio de soporte (utilizarlos cuando sea necesario y no considerarlos requeridos para el diagnóstico).³

La determinación sérica de FSH puede ser útil, según algunos autores, en mujeres con sospecha de menopausia prematura o, bien, para quienes reciben anticonceptivos y desean conocer la utilidad del cambio a terapia hormonal de reemplazo. En este caso se suspenderán los anticonceptivos de 4 a 6 semanas, se cuantificará la FSH y si resulta por arriba de 25 pg/mL se iniciará la terapia de reemplazo. No hay datos para recomendar su medición en la saliva u otros líquidos corporales. El cambio más temprano y consistente, observado en estudios de envejecimiento reproductivo, es la elevación ligera de las concentraciones de FSH.¹³ De esta manera, en la fase folicular temprana cuando se detectan concentraciones de FSH mayores a dos desviaciones estándar en relación con la media en mujeres en edad reproductiva, puede usarse como marcador de transición menopáusica.¹³ La concentración de LH permanece normal al inicio, pero se eleva posteriormente conforme disminuye la secreción de esteroides ováricos y, en consecuencia, aumenta la concentración de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). El incremento inicial selectivo de FSH se origina, probablemente, por la disminución en la producción de inhibina por las células de la granulosa. Conforme se inician los ciclos anovulatorios, la FSH y LH permanecen crónicamente elevadas (aumentan 10 a 20 veces la FSH y 3 a 5 veces la LH) y las concentraciones séricas de estradiol se encuentran por debajo de 50 pg/mL.¹⁴⁻¹⁹ Además, las variaciones de gonadotropinas pueden ser tan marcadas en la misma paciente, que su determinación es poco confiable.

En cuanto a los esteroides ováricos, el estradiol que se produce después de la insuficiencia ovárica procede de la conversión periférica de estrona: el estrógeno dominante después de la menopausia. La estrona se produce, a su vez, por conversión periférica de la androstenediona suprarrenal por la enzima aromatasas localizada, principalmente, en el tejido adiposo de la glándula mamaria, el cerebro, músculo e hígado.²⁰ Los andrógenos (androstenediona, testosterona, dehidroepiandrosterona) también disminuyen, pero en proporción menor a los estrógenos por el proceso de envejecimiento normal (envejecimiento adrenal).^{9,21}

Durante los años reproductivos de la mujer, la fuente principal de progesterona es el cuerpo lúteo. Después de la menopausia la glándula suprarrenal sigue produciendo progesterona, pero en pequeñas cantidades.²¹

El Cuadro 2 muestra los principales cambios en hormonas esteroides durante el climaterio.

Cuadro 2. Cambios en las hormonas esteroides durante el climaterio

Producción mínima de estradiol por el ovario
Cambio del principal sitio de producción de precursores estrogénicos del ovario a la glándula suprarrenal
Aparición de la estrona como principal estrógeno
Continúa la producción de testosterona por el estroma ovárico
Aumento global en la relación andrógenos-estrógenos
Disminución de la concentración de progesterona por anovulación

OBJETIVOS DE LA GUÍA

Objetivo principal

- Estandarizar los procedimientos para diagnosticar y estudiar en forma sistémica las consecuencias del climaterio.

Objetivos específicos

- Armonizar las intervenciones diagnósticas y terapéuticas durante el climaterio.
- Identificar los factores de riesgo para enfermedades crónico-degenerativas asociadas con la menopausia.
- Emitir recomendaciones generales para indicar la terapia hormonal de reemplazo.

Alcance de la guía

Esta guía abarca los aspectos de estudio clínico y guías generales de tratamiento de la mujer en la peri y posmenopausia. Está dirigida a médicos generales, ginecoobstetras, geriatras, internistas y al personal médico y paramédico que atiende mujeres.

Limitaciones de la guía

Esta guía no contempla a las mujeres con menopausia quirúrgica, ni alteraciones congénitas o adquiridas que originen la aparición temprana de la menopausia. No se tratan a

profundidad los problemas oncológicos, de osteoporosis o enfermedades cardiovasculares relacionados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se integró un grupo de expertos en el estudio, tratamiento y seguimiento de pacientes en la etapa de climaterio, miembros del Colegio Mexicano de Especialistas en Ginecología y Obstetricia.

Por consenso de los expertos participantes se establecieron los temas de interés relacionados con la menopausia y climaterio, y se formularon las preguntas relevantes para integrar esta guía. Para precisar el contexto clínico aplicable a la práctica cotidiana se seleccionó la modalidad de pregunta clínica. Se presenta en el orden de pregunta clínica, síntesis de la evidencia y el texto de la recomendación, acotando el nivel de evidencia, grado de recomendación y cita bibliográfica que lo soporta.

Todos los participantes se capacitaron en la estrategia de búsqueda electrónica en bases de datos, jerarquías de evaluación de la evidencia científica y principios de elaboración de guías de práctica clínica para unificar criterios y disminuir la variabilidad en las búsqueda de la información e interpretación de la calidad de la evidencia científica con la estrategia GRADE y la adaptación al contexto local.

La búsqueda de información se efectuó en la base electrónica PubMed como fuente de información primaria. Se copiaron artículos y resúmenes médicos con las palabras clave o MeSH de PubMed: (Medical Subject Headings) en (PubMed) (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>), en idioma inglés: menopause, premenopause, postmenopause, perimenopause. La estrategia detallada de la búsqueda se muestra en el Anexo 2. Se efectuó la búsqueda en las bases de datos electrónicas (Pubmed, Ovid, Database, Trip Database, Hinari) y se identificaron las fuentes de información secundaria (guías clínicas, metanálisis y revisiones sistemáticas) de los últimos cinco años. Se hizo la lectura crítica de la bibliografía pertinente y se elaboraron las recomendaciones con nivel de evidencia y grado de recomendación, según la clasificación adaptada de la United States Preventive Task Force. Se tomaron como base: la Guía de Práctica Clínica de la Menopausia y Postmenopausia de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio

de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano del 2004, la Canadian Consensus Conference on Menopause, 2006 Update y la de la North American Menopause Society.

Se establecieron las estrategias de búsqueda para las fuentes de información secundaria (guías de práctica clínica metanálisis y revisiones sistemáticas) y primaria en las bases electrónicas de datos y bibliografía gris accesible; se obtuvo información en metabuscadores y se continuó la búsqueda en bases de datos electrónicas especializadas.

Los autores de esta guía utiliza la valoración del trabajo y la estrategia de las recomendaciones; para ello formularon la clasificación de las recomendaciones de la evaluación, desarrollo y evaluación GRADE, estrategia que ha sido adoptada en forma universal, puesto que la función de los grupos de expertos se basa en evaluar la evidencia disponible acerca de una decisión clínica útil en la atención de las pacientes.

Criterios de inclusión

Se incluyeron publicaciones científicas de estudios en mujeres a partir de 40 años de edad, con síntomas relacionados con la perimenopausia, hasta 63 años de edad.

Criterios de exclusión

Los documentos o publicaciones de mujeres con menopausia prematura natural, quirúrgica o que recibieron quimioterapia o radioterapia. Los temas relacionados con problemas oncológicos, uroginecológicos y de osteoporosis se tratan de forma genérica, pues su extensión e importancia requerirían una guía completa.

Modalidad de interpretación y síntesis de datos

Para esta edición de las *Guías de práctica clínica* se empleó la metodología GRADE, propuesta por el grupo internacional de trabajo colaborativo GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>), que es una colaboración informal entre personas interesadas en abordar las deficiencias de los actuales sistemas de clasificación en la atención de salud. Su objetivo es desarrollar un método común y razonable para calificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones. La calidad de la evidencia para

cada resultado importante se determina con base en la consideración de sus componentes básicos (diseño del estudio, calidad, consistencia y la valoración de si la evidencia es directa o indirecta).

Las etapas para la elaboración de las recomendaciones GRADE se establecieron de la siguiente manera:

- a Evaluación de la pertinencia de actualización de la guía.
- b Identificación de los documentos de información secundaria (revisiones sistemáticas, metanálisis) o, en su caso, documentos primarios (estudios clínicos).
- c Revisión, modificación o elaboración de preguntas clínicas estructuradas.
- d Formulación de la síntesis de la evidencia.
- e Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones.

Para la clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones, derivada de la búsqueda de fuentes de información secundaria, se identificaron, evaluaron y seleccionaron los documentos uwn tuvieran la aplicación del criterio GRADE. Si el documento carecía de tal información se procedió al desarrollo de la metodología GRADE de la siguiente manera:

- Elaboración de la tabla con el resumen de los resultados clínicos importantes para la paciente, de acuerdo con la comparación de cada intervención.
- Establecimiento de la importancia relativa contenida en la tabla de la síntesis de evidencia con los resultados importantes.
- Evaluación de la calidad global de la evidencia a partir de los resultados. Estos datos provienen de la evaluación individual de cada estudio incluido en el análisis, que puede ser muy alta, alta, moderada, baja o muy baja.
- Balance de riesgos y beneficios clasificados como beneficios netos, beneficios con aceptación de riesgos, beneficios inciertos con aceptación de los riesgos y ausencia de beneficios netos.
- Fuerza de la recomendación. En este punto se consideró como fuertemente recomendable o débilmente recomendable cada intervención analizada, señalando la dirección de la recomendación en contra o a favor de la intervención. Así, se identificaron cuatro recomen-

daciones con este criterio, según el sentido de la pregunta clínica estructurada: fuertemente recomendable a favor de la intervención, fuertemente recomendable en contra de la intervención, débilmente recomendable a favor de la intervención y débilmente recomendable en contra de la intervención.

Interpretación del nivel de evidencia

La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se inscriben al final de cada recomendación emitida. Las referencias bibliográficas que le dan sustento a la recomendación se incluyeron en la síntesis de la evidencia. Para fines de lectura y presentación, los autores seleccionaron las intervenciones que debieran presentarse en las tablas de síntesis de evidencia de los resultados importantes de las intervenciones evaluadas. La metodología en extenso del protocolo de actualización de las guías de práctica clínica se describe en detalle en el primer capítulo de este libro.

Interpretación de la fuerza de la recomendación

La fuerza de la recomendación indica hasta qué punto puede confiarse al poner en práctica la recomendación y si implicará más beneficios que riesgos. Para los clínicos, las implicaciones de una recomendación fuerte deben interpretarse como que la mayoría de las pacientes debería recibir la intervención recomendada. Los administradores o gestores en salud lo interpretan como que la recomendación puede ser adoptada como política de salud en la mayoría de las situaciones.

Para los clínicos las implicaciones de una recomendación débil significan que se reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el médico tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias. Para los gestores o administradores de la salud, señalan la necesidad de un debate importante con la participación de los grupos de interés.

La calidad de la evidencia y la fuerza de la recomendación se inscriben al final de cada recomendación emitida, con la interpretación de los autores. Las referencias bibliográficas que le dan sustento a la recomendación se incluyeron en la síntesis de la evidencia.

RESULTADOS

I. ¿Cuáles son los problemas de salud más frecuentes relacionados con la perimenopausia?

Síntesis de la evidencia

Síntomas vasomotores

El síntoma más común de la perimenopausia son los bochornos (sensación de calor intenso en el cuello, el tórax superior y la cabeza, concomitante con diaforesis, plétora facial con rubicundez y, en algunos casos, escalofríos).²² Pueden aparecer aislados, en grupos o salvos, durante el día o la noche. El pico de aparición ocurre durante la perimenopausia tardía y posmenopausia temprana.²³ Estos síntomas suelen permanecer, en promedio, de 0.5 a 5 años, pero no es raro que sea durante más tiempo y en general son más acentuados en la mujer con ooforectomía.²⁴ Se calcula que entre 60 y 80% de las mujeres los experimentará en algún momento durante la transición a la menopausia.²³ La prevalencia de bochornos entre las mujeres que no han comenzado la transición (STRAW etapa reproductiva tardía) es de 6 a 13%.²⁵ Conforme avanza la transición temprana hacia la tardía aumenta de 4 a 46%, en la transición tardía es de 33 a 63% y para quienes han completado la menopausia es de 79%.²⁶

Existen variaciones raciales en cuanto a frecuencia, duración e intensidad de los bochornos; por ejemplo, en las mujeres chinas se observan en 18%, en norteamericanas en 70% y en holandesas en 80%. Las mujeres de raza negra suelen tener más síntomas que las de raza blanca,^{23,27} y pueden aparecer antes de finalizar sus periodos menstruales. La frecuencia de bochornos varía de 2.5 a 3.2 por día, alcanza su pico máximo en la perimenopausia tardía y primeros años de la posmenopausia.²⁷⁻²⁹ Cuando son muy frecuentes e intensos, y de predominio nocturno, pueden provocar trastornos del sueño, con fatiga e irritabilidad que resulta en disminución de la calidad de vida. Su severidad es variable.^{26,30} Parecen ser más prevalentes en mujeres perimenopáusicas con periodos menstruales irregulares que en quienes tuvieron periodos regulares, o bien, en las que han pasado por lo menos un año desde la menopausia.³¹⁻³⁵

La obesidad es un factor de riesgo importante para las mujeres perimenopáusicas, pero no en las posmenopáusicas para los síntomas vasomotores, principalmente adiposidad subcutánea. Por cada desviación estándar de aumento en la adiposidad total se calcula: RM 1.28; IC 95%: 1.06-1.55; o subcutánea abdominal: RM 1.30; IC 95%: 1.07-1.58.³⁶

El tabaquismo también se asocia con síntomas vasomotores. Algunas revisiones documentan la fisiopatología de los bochornos.³⁶ Los datos provenientes del *Study of Women's Health Across the Nation Heart Study* (SWAN)²⁶ sugieren la relación entre síntomas vasomotores y eventos cardiovasculares adversos, porque se han asociado con mediciones subclínicas de la enfermedad cardiovascular, como el engrosamiento de la capa íntima arterial.³⁷

Alteración de los ciclos menstruales

Las alteraciones en la ciclicidad menstrual son el criterio principal de la clasificación por etapas de la vida reproductiva del STRAW y STRAW +10, y la menopausia (fecha del último periodo menstrual) es el punto "0" de referencia. Se refiere al lector al artículo original para la descripción de cada una de las etapas.^{1,3,38}

En los estudios *Seattle Women's Midlife Health* y SWAN los cambios menstruales más comunes antes de la transición menopáusica se relacionaron con modificaciones en la cantidad de sangrado, que fue más escaso en 32%, más abundante en 29% y de menor duración en 20% de los casos. Solo 14% reportó irregularidad como síntoma inicial.^{39,40} La pérdida sanguínea menstrual es mayor en los ciclos ovulatorios que siguen a largos periodos de anovulación, donde el estrogénico persistente contribuye a los cambios proliferativos endometriales.⁴¹ En algunos casos el sangrado menstrual puede ser concomitante con mastalgia, retención hídrica, cefalea y cambios de ánimo. Se calcula que el tiempo promedio entre el inicio de las alteraciones menstruales de la perimenopausia y la menopausia es de 4 años. No es posible distinguir sólo con la descripción de los trastornos menstruales el sangrado anovulatorio orgánico, motivo por el que la FIGO aprobó la clasificación para definir el sangrado anormal no relacionado con el embarazo en 4 categorías para problemas anatómicos (PALM): pólipos, adenomiosis, leiomiomas y malignidad; y 4 para no anatómicos (COEIN): coagulopatía, ovulatorio, endometrial, iatrogénico y no clasificado.⁴²

Alteraciones cognitivas, psíquicas y del sueño

Los cambios hormonales asociados con la transición y posmenopausia tienen, en teoría, el potencial para influir en los procesos fisiopatológicos ligados con la enfermedad de Alzheimer, pero los efectos de la menopausia en el riesgo de esta enfermedad pueden inferirse solo indirectamente, y los estudios se han enfocado en el potencial efecto favorable de la terapia hormonal.⁴³ Hasta ahora, los resultados sugieren que la terapia hormonal no disminuye los síntomas cognitivos en las mujeres con enfermedad de Alzheimer, especialmente en las de 65 años de edad o mayores, como lo demostró el WHIMS (*Women's Health Initiative Memory Study*).⁴⁴ Hasta el momento no hay estudios definitivos de prevención, pero la hipótesis (sustentada en hechos observacionales) de la “ventana crítica” sugiere que la terapia estrogénica iniciada temprano, cercana a la fecha de menopausia, puede reducir el riesgo. También puede haber variaciones por el tipo de estrógeno indicado, la dosis, vía de administración, tiempo y su relación con la progesterona y la ciclicidad. Hasta la fecha existen pocos datos del defecto de los moduladores selectivos de receptores de estrógenos en alteración.⁴⁵

Las pacientes suelen quejarse de menor interés sexual durante el climaterio, cuya etiología es sumamente compleja porque se asocia con: disminución de la lubricación y de la elasticidad vaginal y dispareunia.⁴⁶ Otros síntomas reportados frecuentemente son: irritabilidad, baja autoestima, ansiedad y tendencia al llanto.

Las alteraciones en el sueño varían de 31% en mujeres en etapa reproductiva a 45% en mujeres con 3 años de posmenopausia.²⁵ El estudio SWAN señaló que 4,632 de 16,000 mujeres reportaron dificultades para dormir.²⁶ Las probabilidades de esta complicación fueron mayores en mujeres en transición o posmenopausia comparadas con las de edad reproductiva.

Enfermedad cardiovascular aterosclerosa y sus componentes

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de muerte en los países desarrollados.⁴⁷ La tasa de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular se asocia con la edad, principalmente de 65 a 70 años; por lo tan-

to, los factores de riesgo asociados con la edad tienen un efecto adicional entre sí, como: envejecimiento, tabaquismo, aterosclerosis, dislipidemia, diabetes mellitus, sedentarismo, obesidad y antecedentes heredofamiliares.^{48,49} El término “enfermedad cardiovascular aterosclerosa” incluye 4 categorías:

1. Enfermedad coronaria: infarto de miocardio, angina o insuficiencia cardíaca, o ambas.
2. Enfermedad cerebrovascular.
3. Enfermedad arterial periférica.
4. Aterosclerosis aórtica y aneurisma torácico o abdominal.

El riesgo vital en mujeres de 40 años de edad es de 32%, y a los 70 años de 24%. Este riesgo aumenta de manera importante con los factores de riesgo.⁴⁷

El comportamiento de la enfermedad cardiovascular tiene características distintas entre hombres y mujeres posmenopáusicas. Diferentes artículos describen la asociación entre climaterio y enfermedad coronaria, así como la esperanza de que la terapia hormonal de reemplazo pueda ser eficaz para prevenir la enfermedad cardiovascular. Al parecer, la clave para la cardioprotección es el inicio temprano del proceso de aterogénesis.⁵⁰ La pérdida de la función ovárica se asocia con cambios adversos en el metabolismo y sistema vascular, con el subsiguiente aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular.

Es difícil establecer la relación de la menopausia con el incremento de enfermedad cardiovascular; sin embargo, está demostrado que la menopausia prematura aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular temprana.^{51,52}

Con la evaluación periódica pueden identificarse los factores de riesgo modificables y establecer el protocolo de medicina preventiva o curativa. La evaluación debe ser anual, o más frecuente, según sea el caso.⁵³ Existen programas de cómputo para equipos de escritorio y móviles que calculan el riesgo cardiovascular (*Heart Attack Risk Assessment*⁵⁴ o la *Framingham Risk Assessment Tool*) de simple aplicación. Consideran factores como: edad, género, cifras de colesterol total y HDL, tabaquismo, presión arterial sistólica, prescripción de medicamentos para tratamiento de la hipertensión arterial y proporcionan el riesgo estimado en porcentaje.⁵⁵

Síndrome metabólico y sus componentes

Comprende diversos factores de riesgo de origen metabólico como: obesidad abdominal, dislipidemia aterogénica, hipertensión arterial, resistencia a la insulina o intolerancia a carbohidratos, estado protrombótico y proinflamatorio (proteína C reactiva sérica elevada). La prevalencia de trastornos metabólicos se incrementa a partir de la menopausia: afecta a 30% de la población adulta y a 60% de mujeres posmenopáusicas. El Cuadro 3 describe los principales criterios diagnósticos.^{56,57}

Cuadro 3. Criterios diagnósticos del síndrome metabólico

Dato clínico	Criterio		
	WHO	EGIR	NCEP ATP III
	Intolerancia a la glucosa, diabetes o resistencia a la insulina y dos o más de los siguientes:	Resistencia a la insulina (hiperinsulinemia mayor de 25% de la concentración de insulina en ayuno en pacientes no diabéticos)	Tres o más de los siguientes factores de riesgo:
Glucosa en ayuno		≥110 mg/dL	≥ 100 mg/dL
Tensión arterial	≥140/90 mmHg	≥140/90 o en tratamiento	≥130/85 mmHg
Triglicéridos	≥150 mg/dL	≥178 mg/dL	≥150 mg/dL
HDL	<39 mg/dL	<39 mg/dL	<40 mg/dL
Obesidad	Mujer: IMC>30. Relación cintura cadera: >0.85	Circunferencia abdominal ≥80cm	Circunferencia abdominal >88 cm
Microalbuminuria	>20 mcg/min		

Evaluación de la dislipidemia

La evaluación de la enfermedad cardiovascular y del síndrome metabólico debe incluir el perfil completo de lípidos. Para determinar el riesgo cardiovascular se solicitará perfil completo de lípidos séricos al menos una vez cada 5 años en mujeres mayores de 20 años edad y con antecedentes de tabaquismo.⁵⁸

Uno de los mayores riesgos de enfermedad cardiovascular es la concentración elevada de colesterol, sobre todo de lipoproteínas de baja densidad (LDL). Para evaluar y tratar correctamente la dislipidemia debe considerarse,

principalmente, los valores de LDL. El estudio inicial de la mujer posmenopáusica, según los criterios del *Adult Treatment Panel (ATP) III*, debe incluir el perfil de lípidos completo en toda paciente mayor de 20 años de edad y repetirlo cada 5 años; este examen comprende la determinación de colesterol total, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos.⁵⁷

Obesidad

Es una enfermedad crónica, que se caracteriza por aumento de la masa corporal y constituye un riesgo para la salud; su etiopatogenia es compleja y multifactorial. Incluye componentes genéticos, metabólicos, sociológicos y psicológicos.

La obesidad se mide, frecuentemente, con el índice de masa corporal (IMC), que se determina con la siguiente fórmula:⁵⁹

$$IMC = \frac{\text{Peso}}{\text{Talla}^2}$$

El Cuadro 4 muestra la clasificación de sobrepeso y obesidad por porcentaje de grasa corporal, índice de masa corporal, circunferencia de la cintura y riesgo de enfermedades asociadas.⁶⁰

Durante la posmenopausia temprana se producen cambios que pueden aumentar las siguientes variables: peso corporal, índice de masa corporal, masa grasa, leptina, masa magra y desplazamiento hacia la distribución de grasa central (tipo androide).⁶¹

Resistencia a la insulina y diabetes mellitus

Es otro factor de riesgo conocido para enfermedad cardiovascular. La diabetes se diagnostica con uno de los siguientes criterios:⁶²

- HbA1c > 6.5% o mayor (hemoglobina glucosilada)
- Glucemia en ayunas >126 mg/dL o mayor (ayuno: ingesta calórica menor de 8 h)
- Glucemia 2 horas después de la prueba de tolerancia a la glucosa oral con 75 g de carga de glucosa > 200 mg/dL

Caudro 4. Clasificación de la obesidad según el índice de masa corporal

Condición	Índice de masa corporal (kg/m ²)	Riesgo de enfermedad comparado con el peso y circunferencia de cintura normal	
		Hombres: ≤102 cm Mujeres: ≤ 88 cm	Hombres: >102 cm Mujeres: > 88 cm
Peso bajo	< 18.5
Normal	18.5-24.9
Sobrepeso	25.0-29.9	Aumentado	Alto
Obesidad			
I	30.0-34.9	Alta	Muy alta
II	35.0-39.9	Muy alta	Muy alta
III (obesidad extrema)	≥ 40	Extremadamente alta	Extremadamente alta

- Paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia con glucemia al azar de 200 mg/dL o mayor en dos o más determinaciones como criterio diagnóstico de la ADA.

Síndrome genitourinario (urogenital) del climaterio y disfunción sexual

El término “síndrome genitourinario en la menopausia”, antiguamente denominado “atrofia urogenital”, es un conjunto de signos y síntomas de hipoestrogenismo como: resequeidad vaginal, prurito, dispareunia, irritación y disuria (Cuadro 5).⁶³ Este término lo recomiendan la *North American Menopause Society* y la Sociedad Internacional para el Estudio de la Salud Sexual de la Mujer. Esta alteración se relaciona con el adelgazamiento del epitelio del aparato genital,^{49,50} secundario al hipoestrogenismo y al consumo de medicamentos moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM).^{64,65} Deben excluirse otras causas irritativas como: vulvovaginitis, inflamación, dermatitis de contacto, etc. Es una de las manifestaciones que requiere terapia local para su control.⁵¹ La prevalencia se estima entre 4 y 22% en la menopausia, de 7 a 39% en la perimenopausia y de 17 a 30% en la posmenopausia. Los estudios observacionales demuestran que a partir de la menopausia aumenta la resequeidad vaginal.⁵² El porcentaje de mujeres que experimentan resequeidad vaginal se incrementa conforme avanza la posmenopausia tardía y persiste indefinidamente.⁵³ Algunos estudios longitudinales y transversales⁵⁴ indican resultados mixtos en la asociación de menopausia e incontinencia urinaria,¹³ por lo que hasta el momento no se

Cuadro 5. Síndrome genitourinario en la menopausia

Síntomas	Signos
Resequeidad vaginal	Disminución de la humedad y elasticidad vaginales
Disminución de la lubricación durante las relaciones sexuales	Reabsorción de los labios menores
Malestar o dolor durante las relaciones sexuales	Palidez-eritema
Sangrado poscoito	Fragilidad, fisuras, incluso pequeñas del tejido vaginal
Disminución de la excitación, orgasmos o deseo sexual	Prolapso o eversión uterina
Irritación, sensación de quemazón, prurito vulvar o vaginal	Pérdida del remanente del himen
Disuria	Prominencia del meato de la uretra
Frecuencia y urgencia urinarias	Retracción del introito Infección recurrente de vías urinarias

ha demostrado una relación causal. Se han identificado dos componentes de disfunción sexual durante la transición¹³, uno que deriva del coito doloroso por atrofia vaginal, resequeidad y cambios en la libido, y otros aspectos relacionados con la sexualidad.⁵⁵ Estos se asocian estrechamente con factores propios de la edad como: cambios en las relaciones interpersonales, estrés y condiciones socioeconómicas. Su asociación con los cambios hormonales no está bien establecida.⁶⁶

RECOMENDACIONES

1. A mayor número de factores de riesgo mayor probabilidad de padecer trastornos coronarios. El envejecimiento, la hipertensión arterial, la dislipidemia, la diabetes, el tabaquismo, el sedentarismo, la obesidad y los antecedentes familiares son los factores más importantes.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

2. El síndrome metabólico puede diagnosticarse con base en lo que señala la ATP III, con 3 de los 5 siguientes criterios: circunferencia de la cintura mayor de 88 cm, tensión arterial de 135-85 mmHg, glucosa igual o mayor de 100 mg/dL, triglicéridos igual o mayor de 150 mg/dL y HDL menor de 50 mg/dL.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

3. A todas las mujeres deben aconsejarse cambios en el estilo de vida, mantener el peso óptimo, actividad física moderada y consumo de una dieta sana.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

4. En la mujer perimenopáusica con menstruación abundante y sospecha de anemia deben indicarse estudios complementarios: citometría hemática completa con reticulocitos, cinética de hierro y ferritina sérica.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

5. Las alteraciones psíquicas y cognitivas tienen origen multifactorial y no puede asegurarse su relación directa con el climaterio; por lo tanto, el tratamiento hormonal no está justificado.

Nivel de evidencia fuerte. Recomendación fuerte

6. El síndrome genitourinario que aparece en la menopausia originado por el hipoestrogenismo, produce síntomas como: sensación de resequeza vaginal, prurito, dispareunia, irritación, disuria frecuencia y urgencia urinaria.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

II. ¿Cuáles son las neoplasias más frecuentes y qué estrategias de detección se requieren en la mujer con menopausia natural?

Síntesis de la evidencia

Cáncer de mama

Los factores de riesgo de cáncer de mama pueden agruparse en 4 grupos: 1) biológicos, 2) iatrogénicos o ambientales, 3) antecedentes reproductivos, y 4) estilo de vida. Los primeros no son modificables; los segundos escapan al control de la población, los del tercer grupo se asocian con beneficios en la salud reproductiva, y los del cuarto grupo son modificables y se enfocan a promover las conductas favorables para la salud que disminuyan el riesgo de padecer cáncer de mama. En 70% de las mujeres con cáncer de mama no puede identificarse algún factor de riesgo conocido.

• Factores de riesgo biológicos

- Sexo femenino.

- Envejecimiento (a mayor edad mayor riesgo). La mayoría de los casos de carcinoma mamario se detectan en mujeres mayores de 50 años. Muchas neoplasias avanzan lentamente, por lo que son más comunes en mujeres de mayor edad.
- Antecedente personal o familiar de cáncer de mama en la madre, hijas o hermanas. El riesgo depende, entre otros factores, de la edad al parto del primer hijo vivo y el antecedente familiar de carcinoma mamario (Cuadro 6).⁶⁷

Para la mujer sin algún familiar o solo uno afectado, el riesgo aumenta con la edad a la que parió el primer hijo vivo. Para las mujeres con dos o más familiares afectados, el riesgo disminuye con la edad al parir el primer hijo vivo.

- Antecedentes de hallazgos de hiperplasia ductal atípica, imagen radial o estrellada y carcinoma lobulillar *in situ* por biopsia. Mujeres con biopsias mamarias, especialmente con resultados de hiperplasia atípica. El aumento del riesgo se debe a los cambios mamarios que originaron la biopsia, no por la biopsia en si misma.
- Vida menstrual de más de 40 años (menarquia antes de los 12 y menopausia después de los 52 años de edad). Las mujeres con menarquia antes de los 12 años tienen ligero aumento del riesgo de carcinoma mamario por exposición mayor al estrógeno endógeno.
- Densidad mamaria.
- Portador conocido de los genes BRCA1 o BRCA2.

• Iatrogénicos o ambientales

- Exposición a radiaciones ionizantes, principalmente durante el desarrollo o crecimiento (*in utero*, en la adolescencia).
- Tratamiento con radioterapia en el tórax.

Cuadro 6. Riesgo relativo de padecer cáncer de mama

Edad al parir el primer hijo vivo (años)	Familiares afectados		
	0	1	2 o más
Menores de 20	1.0	2.6	6.8
20 a 24	1.2	2.7	5.8
25 a 29 o sin hijos	1.5	2.8	4.9
Igual o mayores de 30	1.9	2.8	4.2

- **Factores de riesgo relacionados con antecedentes reproductivos**

- Nuligesta.
- Primer embarazo a término después de los 30 años de edad.⁶⁸

El estudio WHI, prospectivo, aleatorizado, controlado con placebo con estrógeno-progestágeno y estrógeno en monoterapia, después de un promedio de intervención de 5.6 años (DE \pm 1.3, rango 3.7-8.6 años) y media de seguimiento de 7.9 años (DE \pm 1.4), reportó elevada incidencia de carcinoma mamario en mujeres que recibieron tratamiento combinado por más de 3 a 5 años.⁶⁹ En números absolutos representa 8 casos más por cada 10,000 mujeres que reciben tratamiento.⁷⁰ Este riesgo se normaliza después de 4 años de haber suspendido el tratamiento. El riesgo es real pero no grande. No está claro si el riesgo difiere entre las usuarias de progestágeno secuencial o continuo.⁷¹ Tampoco está claro si este riesgo tiene relación con algún tipo o clase específica de progestinas. La terapia estrogénica aumenta la proliferación mamaria, mastodinia y densidad mamaria, por lo que la interpretación mastográfica puede ser más compleja y retardar el diagnóstico.⁷² El riesgo individual de una mujer mayor de 35 años de padecer carcinoma mamario invasivo puede estimarse con la “*Breast Cancer Assessment tool*”. Es una herramienta interactiva desarrollada por científicos del *National Cancer Institute* y *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project* (NSABP).⁷³

Cáncer de endometrio

Es una neoplasia glandular maligna que se origina en el endometrio y se asocia con un estímulo estrogénico (endógeno o exógeno) crónico no equilibrado con progesterona. Es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente en todo el mundo. En México es la tercera causa de cáncer ginecológico, según el registro histopatológico de neoplasias malignas. El pronóstico es favorable en las etapas iniciales, con tasas de supervivencia de 80%.⁷⁴ Los factores de riesgo clásicos para este carcinoma son: menarquia temprana, menopausia tardía, hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad, además del estrogenismo sin oposición.⁷⁵ El aumento del riesgo relativo asociado con la terapia estrogénica sin oposición se calcula entre 2 y 10%, según la duración del tratamiento, que es mayor cuando sobrepasa los 10 años, y al parecer se normaliza rápidamente después de suspenderlo.⁷⁶

Es una neoplasia que produce síntomas aún en sus etapas más tempranas, principalmente el sangrado uterino posmenopáusico; por lo tanto, deberá sospecharse en mujeres que consumen estrógenos sin oposición, con sangrado posmenopáusico no diagnosticado y factores de riesgo asociados.^{77,78}

Cáncer de ovario

Aún se investigan los biomarcadores para el diagnóstico de tumores epiteliales de ovario. Se utilizan solos o en combinación con ultrasonido para mejorar su sensibilidad diagnóstica. Los principales biomarcadores son: CA125 (*Cancer Antigen 125*), proteína HE4, panel OVA1, algoritmo ROMA para riesgo de malignidad (Risk of Malignancy Algorithm) y el Índice de Riesgo de Malignidad (RMI).

El CA125 sérico es el más utilizado para la evaluación de tumores pélvicos, pero como prueba única tiene baja sensibilidad (principalmente para las etapas tempranas del cáncer ovárico) y especificidad (especialmente en mujeres premenopáusicas). El valor elevado de CA125 (>35 U/mL) muestra sensibilidad y especificidad de 78%.⁷⁹ Un metanálisis de CA125 elevado (>35 U/mL) reportó sensibilidad de 69 a 87% y especificidad de 81 a 93%.⁸⁰

El OVA1 es un panel de 5 marcadores que se utiliza desde 2009. Es el primer examen aprobado por la FDA para la evaluación y diagnóstico de cáncer de ovario. Es un valor derivado de la combinación de cinco biomarcadores: transtiretina (TT), apolipoproteína A1 (APO A-1), beta-2 microglobulina (Beta-2 M), transferrina (TFR) y CA125 combinados con un programa de cómputo que evalúa la posibilidad de malignidad en mujeres con tumores ováricos, en quienes se plantea la intervención quirúrgica. Su sensibilidad y especificidad (número de falsos negativos) es superior al de CA125. El ROMA consiste en la determinación de CA125 y proteína HE4 que se computan en un algoritmo que incluye la transición a la menopausia. Este puede usarse en sitios web y en aplicaciones móviles. Se reporta como un puntaje ROMA a mujeres premenopáusicas: alto riesgo: \geq 13.1%, y mujeres posmenopáusicas con alto riesgo: \geq 27.7%.⁸¹

El índice de riesgo de malignidad consiste en combinar CA125 sérico, ultrasonido pélvico y estado menopáusico para obtener un índice y predecir el riesgo de carcinoma de ovario en mujeres con tumores anexiales.⁸²

RECOMENDACIÓN

7. Debido a que los problemas cardiovasculares son frecuentes, debe asegurarse la identificación de factores de riesgo: IMC, dislipidemia y enfermedades concomitantes (diabetes mellitus e hipertensión arterial).

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

DIAGNÓSTICO

III. ¿Cuáles son los estudios de imagen y laboratorio apropiados para la detección temprana de enfermedades en la mujer en el climaterio?

Síntesis de la evidencia

Evaluación de la función tiroidea

La prevalencia de hipotiroidismo subclínico es cercana a 1% (IC 95%, 0.4 a 1.7%) en hombres y de 1.5% (IC 0.8% a 2.5%) en mujeres mayores de 60 años.⁸³

La TSH tiene alta sensibilidad (98%) y especificidad (92%) para confirmar la enfermedad tiroidea sospechada. El valor predictivo positivo es bajo cuando se utiliza para escrutinio en poblaciones en el primer nivel de atención; la interpretación de una prueba positiva suele complicarse por otra enfermedad preexistente y, en general, los valores de TSH sérica por debajo de 0.1 mU/L se consideran bajos y los valores ≥ 3.5 mU/L se consideran elevados. Aunque los problemas tiroideos son más frecuentes en la mujer, especialmente durante el climaterio, está indicado practicar el estudio de perfil tiroideo completo, únicamente si se sospecha algún problema de esta índole. De otro modo y de acuerdo con la *American Thyroid Association* será suficiente con la determinación sérica de TSH en individuos mayores de 35 años y posteriormente cada 5 años.⁸³⁻⁸⁵

Diabetes mellitus

La detección y tratamiento oportunos reducirán la repercusión de la diabetes tipo 2; sin embargo, para que sea

costo-efectiva en individuos asintomáticos sanos, deberá determinarse en poblaciones de alto riesgo. La lógica de esta recomendación reside en que la diabetes se incrementa después de los 45 años. Es casi nula la probabilidad de complicaciones a 3 años de una prueba negativa y el conocimiento de los factores de riesgo para la enfermedad. La tolerancia oral a la glucosa, glucemia en ayuno y medición de hemoglobina glucosilada son pruebas documentadas por escrutinio. Se utiliza preferentemente la prueba de glucemia en ayuno por su mayor simplicidad, aceptabilidad y bajo costo.^{62, 86-88}

Citología cervicovaginal (*Papanicolaou*)

La citología vaginal ha disminuido de forma importante la mortalidad en mujeres con cáncer cervicouterino en todo el mundo. Esta reducción se debe al aumento en la detección de la neoplasia en etapas tempranas (cuando la tasa de supervivencia a 5 años es cercana a 92%) y de lesiones precursoras que reducen la incidencia global de carcinoma invasor. En mujeres de 30 a 65 años la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* recomienda el estudio “*cotesting*”, que incluye citología vaginal y prueba de VPH (virus de papiloma humano) cada 3 años. No hay evidencia para cambiar estos intervalos en este grupo etario. No se recomienda realizar la citología vaginal a intervalos mayores a 3 años como único estudio, aun con el antecedente de resultados negativos. Las mujeres mayores de 65 años con estudios negativos previos (tres estudios consecutivos) y sin antecedente de NIC 2, o mayor, en los 20 últimos años, nunca más deberán evaluarse con citología vaginal.⁸⁹

La Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994 para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de cuello uterino, de carácter obligatorio, señala: la citología cervical se realizará cada tres años en las mujeres con dos citologías previas anuales consecutivas, con resultado negativo para infección por virus del papiloma humano, displasias o cáncer; las mujeres con los problemas anteriores tendrán seguimiento en una clínica de displasias y, cuando sean dadas de alta, reiniciarán la periodicidad anual. Las mujeres con resultados positivos a procesos inflamatorios inespecíficos deberán continuar con exámenes anuales hasta obtener dos resultados negativos. En las instituciones del Sector Público la citología

deberá practicarse gratuitamente, sin exclusión de ninguna mujer solicitante por razones económicas o de edad, y brindar el servicio a quien lo solicite con mayor periodicidad.⁹⁰

Ultrasonido pélvico

Este estudio se indica a pacientes con sangrado uterino posmenopáusico o en quienes tienen sangrado anormal durante la perimenopausia, y para vigilancia de los anejos. Se prefiere el estudio por vía transvaginal, pues la resolución es mucho mejor. Además del estudio de la morfología uterina debe medirse el grosor endometrial, que no deberá ser mayor de 3-4 mm.^{91,92} El grosor endometrial puede variar. El promedio en mujeres con endometrio normal es de 3.4±1.2 mm, en mujeres con hiperplasia de 9.7±2.5 mm y en pacientes con carcinoma de 18.2±6.2 mm. En mujeres con sospecha de pólipos intracavitarios podrá complementarse con histerosonografía.⁹³⁻⁹⁵ El ultrasonido puede mostrar, además, lesiones de otro tipo como: miomas, pólipos, etc.

Un estudio mostró sensibilidad de 96% con un nivel de corte de 5 mm para el grosor endometrial. Cuando se obtuvieron valores de corte de 3 mm se encontró sensibilidad de hasta 98%. Actualmente se acepta que el riesgo de carcinoma endometrial en la mujer con sangrado posmenopáusico y endometrio mayor de ≥ 4 mm es menor a 1%.^{92,96,97} Si el grosor endometrial por ultrasonido es ≤ 4 mm la posibilidad de carcinoma es rara. Existen varios métodos de obtención de la muestra, pero el de cánula flexible de aspiración tipo Pipelle suele suministrar material adecuado. El valor predictivo positivo de una biopsia tomada en el consultorio es mayor de 90%. Se recomienda una biopsia endometrial en mujeres mayores de 40 años con sangrado anormal, o más jóvenes, y factores de riesgo.⁹⁸ Su sensibilidad es de 60 a 97% para establecer el diagnóstico de carcinoma endometrial.

Mastografía y ultrasonido mamario

La Norma Oficial Mexicana para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama indica que los estudios de detección del cáncer de mama consisten en tres tipos de intervención específica dirigidos a la población femenina, según su grupo de edad o susceptibilidad: 1) autoexploración para el diagnóstico

temprano, 2) examen clínico para el diagnóstico que deberá practicarse anualmente, a partir de los 25 años, por personal capacitado en la exploración de las mamas, y 3) mastografía. La sensibilidad de la mastografía varía según distintos autores, pero es menor en pacientes más jóvenes (75%) que en mujeres de 50 años o mayores (85%). La especificidad es de 80% para mujeres jóvenes *versus* 90% para mujeres mayores de 50 años. La mayor densidad mamaria en la mujer joven es la responsable de esta discrepancia.⁹⁹ La mastografía de tamizaje se recomienda en mujeres aparentemente sanas, de 40 a 69 años de edad, cada dos años. En mujeres menores de 40 años no se recomienda la mastografía de tamizaje. En mujeres de 70 años, o mayores, se realizará como parte del seguimiento de pacientes con antecedente personal de cáncer de mama y por indicación médica. El resultado de la mastografía de tamizaje deberá reportarse de acuerdo con la última clasificación de BIRADS.

Densitometría ósea

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la osteoporosis como una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por disminución de la densidad mineral ósea y alteración de la microarquitectura que produce mayor susceptibilidad a las fracturas. También define a la osteoporosis con base en mediciones de la densidad mineral ósea con absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA). La osteoporosis se define, en estos términos, como un valor de densidad mineral ósea en la columna, cadera o antebrazo de 2.5 desviaciones estándar por debajo del adulto joven (score T -2.5 DE), con o sin alguna fractura por fragilidad. La densitometría DEXA mide el contenido mineral óseo (BMC en gramos) y el área (BA en centímetros cuadrados), entonces calcula la densidad mineral ósea (BMD en g/cm²) al dividir BMC por BA. El puntaje de T (valor usado para el diagnóstico de osteoporosis) se calcula al sustraer la media de densidad mineral ósea de una población adulta joven de referencia con la del paciente, dividido entre la desviación estándar de la población joven. La OMS recomienda calcular el score T con una base de datos uniforme, estandarizada de referencia en hombres y mujeres de todos los grupos étnicos.

El hipoestrogenismo es una alteración que desequilibra la resorción y formación óseas, a favor de la primera.¹⁰⁰ La evaluación consiste en obtener, mediante la historia clínica

ca, los factores de riesgo y evaluar otras condiciones relacionadas, además del examen físico y algunos estudios de laboratorio y gabinete. Esta evaluación es importante porque hay muchas pacientes que se fracturan aun sin tener criterios DEXA de osteoporosis, sino en el rango de la osteopenia.

La evaluación de factores de riesgo para osteoporosis y fractura es importante para adultos mayores de 60 años, mujeres posmenopáusicas y cualquier persona que ha sufrido alguna fractura por fragilidad. Los factores validados son: edad avanzada, fractura previa, corticoterapia de larga duración, peso bajo (menos 58 kg), antecedente familiar de fractura de cadera, tabaquismo o exceso de bebidas alcohólicas.

El algoritmo de riesgo de fractura de la OMS (FRAX®) se desarrolló para calcular la probabilidad a 10 años de sufrir alguna fractura mayor por osteoporosis (vertebral, cadera, antebrazo, húmero proximal), tomando en cuenta la densidad ósea del cuello femoral y los factores de riesgo enunciados. Este algoritmo está disponible en www.shef.ac.uk/FRAX y está validado para la población mexicana.¹⁰¹ Entre sus puntos importantes se observa:

- FRAX está diseñada para mujeres posmenopáusicas y hombres de 50 años o mayores.
- No ha sido validada para pacientes en tratamiento actual o previo para osteoporosis.
- Cuando no se cuenta con la densidad mineral ósea del cuello femoral, puede usarse el valor de la cadera total. No se recomienda usar valores de otros sitios.

Esta decisión debe considerarse según el perfil de riesgo de cada persona. Además, no deberá realizarse a menos que los resultados tengan alguna influencia en la decisión del tratamiento. La NOF (*National Osteoporosis Foundation*) y la US *Preventive Service Task Force* recomiendan su evaluación en mujeres de 65 años o mayores (Cuadro 7).

Los mejores métodos para vigilar los cambios en la densidad mineral son:¹⁰²

- Los estudios de biomecánica han demostrado una fuerte correlación entre la fuerza mecánica y la densidad mineral ósea medida por absorciometría de rayos X de energía dual (DEXA).¹⁰³

Cuadro 7. Principales recomendaciones para la detección sistemática (cribado) de osteoporosis

National Osteoporosis Foundation (NOF)	United States Preventive Services Task Force (USPSTF) 2011
Mujeres de 65 años o mayores	Mujeres de 65 años o mayores (grado B)
Mujeres jóvenes en la posmenopausia con factores de riesgo para fractura	Mujeres menores de 65 años con riesgo de fractura igual o mayor a 10 años al de una persona (caucásica) mayor de 65 años sin factores de riesgo adicionales (grado B)*
Mujeres con fracturas después de los 50 años de edad	
Mujeres con enfermedades que puedan provocar osteoporosis	

*Herramienta para evaluar las fracturas por FRAX. El riesgo de fractura a 10 años en mujeres caucásicas de 65 años de edad sin factores de riesgo adicional es de 9.3%.

- Los estudios prospectivos de cohorte señalan una estrecha relación entre el riesgo de fractura y la densidad mineral ósea determinada por DEXA.¹⁰⁴
- Los criterios de la OMS para el diagnóstico de osteoporosis y uno de los datos que se requieren en el algoritmo FRAX consisten en datos obtenidos por DEXA.¹⁰⁵
- Los estudios clínicos aleatorizados que muestran una reducción en el riesgo de fractura con tratamiento farmacológico se seleccionan con base en las mediciones de densidad mineral ósea por DEXA.¹⁰⁶
- Hay una relación entre disminución del riesgo de fractura con tratamiento farmacológico y aumento en la densidad mineral ósea por DEXA; sin embargo, la magnitud de la reducción del riesgo de fractura por aumento en la densidad mineral ósea es variable.¹⁰⁷
- La precisión y exactitud son excelentes, y la exposición a radiación es muy baja.^{108,109}

Radiografía de tórax

No se recomiendan las radiografías de tórax seriadas como método de tamizaje (detección en pacientes asintomáticas) para cáncer pulmonar. La revisión bibliográfica reporta que el tamizaje con radiografía de tórax no reduce la mortalidad por cáncer pulmonar. Dicho tamizaje produciría resultados falsos positivos (4 a 15%) y procedimien-

tos diagnósticos y tratamientos innecesarios e invasivos (magnitud no cuantificada).¹¹⁰

RECOMENDACIONES

8. En pacientes mayores de 35 años, y posteriormente cada 5 años, deben determinarse valores séricos de hormona estimulante de tiroides (TSH).

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

9. En pacientes asintomáticas y no diagnosticadas, menores de 45 años y mayores, sobre todo con índice de masa corporal > 25 Kg/m², debe investigarse la posibilidad de diabetes tipo 2 y prediabetes y si resulta normal se repetirá en intervalos de 3 años. A cualquier edad debe investigarse el sobrepeso y los factores de riesgo.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

10. El estudio de citología vaginal (Papanicolaou) se realizará cada tres años hasta los 65 años de edad. En mujeres mayores de 65 años, después de tres resultados negativos consecutivos, dejará de realizarse el estudio.

Nivel de evidencia moderada. Recomendación fuerte

11. El ultrasonido pélvico transvaginal es la prueba más simple y económica para evaluar las patologías uterinas o anexiales, principalmente el sangrado uterino anormal, miomatosis uterina, hemorragia disfuncional y tumor de ovario.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

12. En la mujer con tumor pélvico o factores de riesgo se recomienda la evaluación con marcadores tumorales séricos.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

13. En la mujer con reporte de ultrasonido transvaginal con grosor endometrial de ≥ 4 mm (ACOG) o ≥ 5 mm (SRU) se recomienda la obtención de la biopsia de endometrio. En mujeres con sangrado posmenopáusico el muestreo endometrial es igualmente efectivo, como primera etapa diagnóstica.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

14. La mastografía de tamizaje está indicada en mujeres sanas de 40 a 69 años de edad, cada dos años. El resultado del estudio de mastografía de tamizaje debe reportarse de acuerdo con la última clasificación de BIRADS.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

15. La densitometría ósea debe realizarse a: mujeres mayores de 65 años de edad, independientemente de los factores de riesgo; mujeres posmenopáusicas con perfil de riesgo importante; pacientes en transición menopáusica con algún factor de riesgo específico asociado: fractura previa con traumatismo de bajo impacto, peso bajo, consumo de medicamentos; con fracturas después de los 50 años de edad; con algún padecimiento reumático (artritis reumatoide) o en tratamiento con glucocorticoides (≥ 5 mg de prednisona) por más de tres meses asociado con tumoración ósea baja.⁴

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

IV. ¿Cuál es la intervención terapéutica con mayor impacto en los síntomas relacionados con el climaterio?

Síntesis de la evidencia

Primero deben investigarse los síntomas referidos y el grado de afectación, y después evaluar los beneficios y riesgos del tratamiento, que servirán como esquema general a seguir:

- Diferentes síntomas climatéricos: terapia hormonal de reemplazo convencional.
- Síndrome genitourinario de la menopausia: estrógenos vaginales.
- Bochornos: terapia hormonal de reemplazo o tratamientos alternativos (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, fitoestrógenos, cimicifuga racemosa).
- Ciclos menstruales irregulares o metrorragias importantes en la perimenopausia: en esta situación, si se indica anticoncepción, la elección puede ser anticonceptivos orales con valerato de estradiol o DIU de levonorgestrel y, en caso de no desear o no requerir anticoncepción, se prescribe terapia hormonal de reemplazo convencional.

Si realmente los síntomas justifican el tratamiento, se identificarán las enfermedades o situaciones que contraindiquen los tratamientos hormonales y, en ese caso, considerar los no hormonales disponibles. También podrán prescribirse esos fármacos cuando las pacientes se nieguen a recibir, por cualquier causa, algún tratamiento hormonal.

En caso de recibir tratamiento hormonal, es importante conocer si la paciente tiene o no útero, porque si se ha sometido previamente a histerectomía, solo será necesario el tratamiento con estrógenos, sin progestágenos asociados.^{112,113}

A continuación deberá elegirse, conjuntamente, la vía de administración, considerar las ventajas y desventajas de cada una de las vías y las distintas circunstancias clínicas particulares.

RECOMENDACIÓN

16. La decisión de prescribir terapia hormonal de reemplazo se establecerá después de un cuidadoso análisis de los síntomas, ventajas, efectos secundarios potenciales, contraindicaciones y preferencias individuales.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

Indicaciones de la terapia hormonal de reemplazo

V. ¿Cuál es la utilidad clínica de la terapia estrogénica de reemplazo, dosis, vía de administración y duración en la mujer en el climaterio?

Síntesis de la evidencia

La terapia estrogénica, con o sin progesterona, es el tratamiento de elección para el alivio de los síntomas vasomotores, de moderados a severos, y sus potenciales consecuencias como: alteraciones del sueño, irritabilidad, alteraciones en la concentración y en la calidad de vida. Los progestágenos también pueden aliviar los síntomas, pero no en menor grado que los estrógenos.^{34,66,114} Las dosis equivalentes efectivas se muestran en el Cuadro 8.¹¹⁵

Cuadro 8. Dosis diaria de estrógenos

Fármaco	Dosis diaria		
	Habitual	Baja	Ultrabaja
17 beta estradiol micronizado	1 mg	0.5 mg	0.25 mg
17 beta estradiol transdérmico	50 mcg	25 mcg	0.014 mg
Estrógenos conjugados equinos	0.625 mg	0.3 mg	No disponible
Sulfato de estrona	1.25 mg	No disponible	No disponible

Las dosis habituales son suficientes para disminuir los bochornos en 80% de las pacientes y reducir su frecuencia e intensidad en el resto. Algunas pacientes responden con dosis menores.^{116,117}

Un total de 32 estudios, de los que 14 fueron metanálisis,¹¹⁸ señalan que todos los estrógenos *vs* placebo redujeron significativamente los bochornos (estrógenos conjugados: 1 estudio, cambio promedio -19.1; IC 95% -33.0 a -5.1; 17 beta estradiol oral: 5 estudios, -16.8; IC 95%; -23.4 a -10.2; 17 beta estradiol transdérmico: 6 estudios, -22.4; IC 95%; -35.9 a -10.4), sin diferencias significativas entre los distintos tipos. Los resultados del tratamiento combinado con estrógeno y progestágeno *versus* placebo fueron de 85.7 *versus* 57.7% (RM 4.40; IC 95%: 3.40-5.71), respectivamente, y para diaforesis nocturna de 77.6 *vs* 57.4% (RM 2.58; IC 95% 2.04 -3.26).³⁴ Recientemente, se aprobó para el tratamiento de los síntomas vasomotores y prevención de la osteoporosis la combinación de bazedoxifeno (un modulador selectivo de los receptores estrogénicos) y estrógenos conjugados equinos. El bazedoxifeno tiene efecto agonista estrogénico en los huesos y antagonista en el endometrio, mientras que en la glándula mamaria parece neutro.¹¹⁹ Este tratamiento se conoce con el acrónimo de TSEC (*Tissue Selective Estrogen Complex*) y la razón de su desarrollo fue combinar la eficacia de los estrógenos conjugados con las propiedades específicas del tejido que producen los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos del bazedoxifeno, que no estimula el endometrio y tejido mamario. De esta forma tenemos una alternativa sin progestágeno en mujeres con útero.^{120,121} Esta combinación pronto estará disponible en México.

La terapia hormonal de reemplazo combinada tiene efecto protector para el cáncer de endometrio (HR 0.58, IC 95%: 0.49-0.86) y, además, se mantiene en seguimiento a largo plazo.

Presentaciones farmacológicas

Los medicamentos que contienen estrógeno para el tratamiento de los síntomas de la perimenopausia y posmenopausia se dividen en dos grandes categorías: 1) terapia estrogénica y 2) terapia con estrógenos y progestágenos. Estos últimos, a su vez, pueden ser secuenciales: 11 días de estrógeno en monoterapia (valerato de estradiol, 2 mg) y 10 días de ambas hormonas combinadas, por ejemplo, el valerato de estradiol 2 mg y acetato de ciproterona 1 mg, o bien continuos: todas las tabletas son combinadas, en cuyo caso las presentaciones habitualmente son de 28 grageas (estradiol 2 mg y acetato de noretisterona 1 mg). Los estrógenos prescritos pueden ser similares a los producidos por el ovario: estradiol y estriol o, bien, una mezcla de estrógenos producidos de fuentes animales: estrógenos conjugados (equilina, equilenina, etc.) o sintéticos (etinilestradiol). Estos pueden esterificarse con diversas moléculas para modificar algunas de sus propiedades farmacocinéticas (por ejemplo: benzoato o valerianato de estradiol). También existen estrógenos (sin estructura esteroide) producidos por plantas, como los fitoestrógenos.

Los progestágenos más prescritos son la progesterona natural, acetato de medroxiprogesterona, ciproterona, noretisterona, noretindrona, levonorgestrel, norelgestromina, dienogest, drospirenona y acetato de nomegestrol.¹²²⁻¹²⁵

Existen preparados para administrarse por vía oral y parenteral (intramuscular, transdérmica, nasal, vaginal). Las ventajas y desventajas de estas fórmulas no se mencionan en esta guía. Deben considerarse los factores farmacocinéticos, indicación, efectos secundarios y preferencias de cada una de las formulaciones.

Duración del tratamiento

Las recomendaciones actuales para terapia hormonal de reemplazo, como únicas indicaciones, son: el síndrome vasomotor de moderado a severo, síndrome genitourinario en la menopausia y prevención de la osteoporosis de acuerdo con la *North American Menopause Society*. Además, iniciar el tratamiento lo más cercano a la aparición de la menopausia, con la menor dosis y tiempo necesarios. La terapia de estrógenos puede prolongarse hasta 7.5 años y la combinada con progesterona hasta 5 años.¹²⁶ Los estudios

observacionales reportan que 40 a 50% de las mujeres suspenden el tratamiento hormonal por iniciativa propia durante el primer año, y de 65 a 75% en el lapso de 2 años.^{127,128}

En algunos casos la suspensión abrupta del tratamiento, a cualquier edad, puede provocar que recurran los bochornos y otros síntomas (55%), por lo que se asume que reducir progresivamente la dosis disminuye el riesgo de recurrencias; sin embargo, esto no se ha demostrado completamente.¹²⁹

RECOMENDACIONES

17. La terapia hormonal es eficaz para controlar y disminuir los síntomas climatéricos, de moderados a severos, en mujeres en transición menopáusica y postmenopáusica temprana; la evidencia actual no apoya su prescripción (estrógeno en monoterapia o combinado con progestina) para la prevención a largo plazo de enfermedades crónicas.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

18. Los medicamentos con estrógenos para tratamiento de los síntomas de la perimenopausia y menopausia se dividen en dos grandes categorías: 1) terapia estrogénica y 2) terapia combinada con estrógenos y progestágenos.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

19. Las recomendaciones actuales de la terapia hormonal de reemplazo, como únicas indicaciones, son: síndrome vasomotor de moderado a severo, síndrome genitourinario en la menopausia y prevención de la osteoporosis, de acuerdo con la *North American Menopause Society*. Además, iniciar el tratamiento lo más cercano al inicio de la menopausia, con la menor dosis y tiempo necesarios. La terapia con estrógenos puede prolongarse hasta 7.5 años y la combinada con progesterona hasta 5 años.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

20. La terapia combinada con estrógeno (estrógenos conjugados, estradiol u otro) y progestina está indicada, únicamente, en la mujer con útero para protección endometrial.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

Otros tratamientos contra síntomas vasomotores

VI. ¿En las mujeres con síntomas vasomotores y en quienes está contraindicada la terapia hormonal, cuáles son las intervenciones alternas con mayor efectividad terapéutica?

Síntesis de la evidencia

Los síntomas vasomotores (bochornos y oleadas de calor) son una de las causas principales de consulta. No todas las pacientes requieren tratamiento farmacológico, pues en la mayoría de los casos es suficiente con los cambios en el estilo de vida, técnicas de relajación y retroalimentación para controlarlos.^{130,131} En un reducido número de pacientes los fitoestrógenos ofrecen resultados aceptables. Los compuestos de isoflavonas o fitoestrógenos tienen propiedades estrogénicas y se encuentran en algunos productos de soya y trébol rojo (*Trifolium pratense*), o bien, el *Actaea racemosa* (*Black cohosh* o *Cimicifuga racemosa*); sin embargo, no se han demostrado efectos significativos comparados con placebo.^{131,132} Algunos reportes señalan la eficacia de ciertos antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina) en el tratamiento de los síntomas vasomotores. Por ejemplo, la paroxetina disminuye la puntuación en 62% con dosis de 12.5 mg/día y en 65% con 25.0 mg/día¹³³ comparado con placebo que solo es de 37.8%. La fluoxetina y venlafaxina (inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina) han demostrado efectos interesantes en este sentido. En un estudio de 229 mujeres disminuyeron los puntajes en 60% con dosis de 75 y 150 mg/día, y en 37% con dosis de 37.5 mg/día comparado con 27% del placebo. Los efectos colaterales incluyen insomnio, somnolencia y resequeidad bucal.¹³²

La clonidina es un medicamento agonista adrenérgico alfa 2 central que en algunos estudios demostró disminución de los síntomas vasomotores. Se administra por vía oral a dosis de 0.1 a 0.2 mg por la noche. En un estudio controlado con placebo, la frecuencia de bochornos disminuyó en 80% de las mujeres vs 36% con placebo.¹³⁴ En otros estudios mostró menor eficacia y debido a sus efectos secundarios (resequeidad bucal, mareo, estreñimiento y sedación) cada vez se prescribe menos.¹³⁵ La veraliprida es un antagonista dopaminérgico que ha demostrado eficacia, con suspensión total de los bochornos, incluso en 63 a 80% de las mujeres vs 30% con placebo. Debido a que puede ocasionar efectos extrapiramidales,¹³⁶ se retiró

del mercado en otros países y la Agencia Europea de Medicamentos recomienda no prescribirla. La Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio, en su consenso, concluye:

1. El médico debe conocer a detalle sus indicaciones, efectos secundarios, farmacocinética y posología.
2. Advertirle a la paciente que existen otras opciones terapéuticas.
3. Evaluar el estado mental y neurológico de la paciente, principalmente en relación con trastornos del movimiento o signos extrapiramidales (temblor o distonías), depresión o ansiedad que se confundan con los síntomas del climaterio.
4. Informar cualquier evento adverso asociado con este medicamento.
5. Realizar un estudio multicéntrico, con asignación al azar, para identificar la frecuencia y gravedad de las reacciones secundarias.
6. Incluir un documento con los posibles riesgos derivados de la ingestión de este medicamento.¹³⁷

RECOMENDACIÓN

21. En la mujer con síntomas vasomotores, de moderados a severos, y contraindicaciones para terapia hormonal pueden prescribirse: venlafaxina, fluoxetina, paroxetina, veraliprida, desvenlafaxina y modificaciones en el estilo de vida.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

Tratamiento de los trastornos menstruales

VII. ¿Cuáles son las intervenciones con mayor efecto clínico en la mujer en transición menopáusica y trastornos menstruales?

Síntesis de la evidencia

La mayor parte de los datos de estos síntomas provienen del “Seattle Women’s Midlife Health Study”³⁹ y del estudio SWAN.³⁸ Se reporta información relacionada con la cantidad del flujo menstrual en la etapa de transición menopáusica: sangrado leve en 32% de los casos, intenso en

29%, de menor duración en 24% y de larga duración en 20%. Otro análisis del estudio SWAN⁴⁰ propone que el aumento en la cantidad de sangrado menstrual y ciclos con sangrado excesivo (mayor de 250 mL) se asocian con ciclos ovulatorios que siguen a etapas prolongadas de anovulación, donde el estradiol sin oposición produce cambios proliferativos endometriales. Los trastornos menstruales que aparecen en la perimenopausia deberán evaluarse cuidadosamente para descartar problemas anatómicos (miomas, pólipos, hiperplasias o malignidad). Una vez descartada la patología orgánica se evaluará el tratamiento apropiado cuando los trastornos se originen por exceso: hiperpolimenorrea, proiomenorrea o si existen periodos prolongados de anovulación con estrogenismo persistente. Los principios generales del tratamiento deberán considerar:

- Etiología y severidad del sangrado (anemia, interferencia con actividades diarias)
- Síntomas asociados (dolor pélvico)
- Contraindicaciones para tratamientos hormonales
- Enfermedades concomitantes
- Preferencias de la paciente

El tratamiento para este mecanismo fisiopatológico consiste en agregar un progestágeno (progesterona micronizada, medroxiprogesterona o clormadinona) de forma cíclica (11 días por lo menos cada mes) o continua para contrarrestar los efectos endometriales del estrogenismo persistente. Los tratamientos cíclicos tienden a producir sangrado por privación, mientras que los continuos suelen provocar amenorrea después de un tiempo de su prescripción.

Alternativamente pueden prescribirse fármacos antiinflamatorios no esteroides (naproxeno) orales, que han demostrado disminución del volumen de la pérdida menstrual de 20 a 50%. El mecanismo de este efecto es reducir la producción de prostaglandinas (PGE₂ y PGF₂ alfa) endometriales con vasoconstricción de los vasos endometriales y menor pérdida sanguínea.¹³⁸ La inserción del DIU, que libera levonorgestrel, reduce la pérdida menstrual de 74 a 97% después de un año y puede colocarse para esta finalidad, sobre todo si existe aún la posibilidad de embarazo no deseado. Está aprobado por la FDA para el tratamiento del sangrado menstrual abundante.^{139,140}

RECOMENDACIÓN

22. Los trastornos menstruales de la transición a la menopausia por deficiencia de fase lútea y estrogenismo persistente se corrigen con la adición de un progestágeno cíclico o continuo al tratamiento.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

VIII. ¿Cuáles son las intervenciones con mayor efecto clínico en la mujer con síndrome genitourinario?

Síntesis de la evidencia

Las preparaciones de estrógenos administradas localmente son más eficaces que las sistémicas para el alivio de los síntomas, moderados a severos, como: resequeidad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica.^{33,141} Las mujeres que reciben tratamiento sistémico para otras indicaciones pueden requerir la prescripción adicional de estrógeno local cuando los síntomas vaginales no se alivian. Un metanálisis de 58 estudios comparativos reportó eficacia significativamente mayor para los tratamientos locales (80 a 90% con las preparaciones vaginales vs 75% sistémica).¹⁴² La dosis habitual para las cremas con estrógenos conjugados es ≤0.5 g a 2 g/día por vía intravaginal, administrada en un régimen continuo (dos veces a la semana) o cíclico: diario por 21 días y 7 de suspensión. Otras opciones incluyen estriol 0.5 mg en esquema similar o promestrieno 10 mg. Puede intentarse el tratamiento con humidificadores vaginales, pero su resultado es variable y transitorio, principalmente en casos severos. Un tratamiento con la dosis y el tiempo adecuados produce que la flora vaginal normal se restaure, acidifique el medio, aumenten el grosor del epitelio y la lubricación vaginal. Los riesgos potenciales no han sido evaluados por completo, pero la concentración sérica de estrógenos en pacientes que reciben este tratamiento son comparables con las mujeres que no utilizan estrógenos exógenos, por lo que sus riesgos sistémicos son posibles, pero poco probables. Por este motivo se advierte que el tratamiento vaginal no es eficaz para alivio de los síntomas vasomotores ni protección ósea. No es necesario administrar concomitantemente un progestágeno para protección endometrial, pero debe considerarse identificar la causa cuando ocurre sangrado transvaginal; además, deben indicarse lubricantes o hidra-

tantes, o ambos, como primera línea de tratamiento para síndrome genitourinario en la menopausia.^{143,144}

RECOMENDACIÓN

23. En pacientes con síndrome genitourinario pueden indicarse estrógenos tópicos (vaginales) para lograr efectos tróficos con poca absorción sistémica.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

IX. ¿Cuáles son los riesgos con mayor trascendencia clínica en la mujer que recibe terapia hormonal de reemplazo?

Síntesis de la evidencia

Está reportada la magnitud del riesgo de cáncer de mama en mujeres menopáusicas que reciben terapia hormonal de reemplazo (RR 1.24; IC 95%: 1.01-1.53), que se traduce en 206 pacientes en el grupo de casos (terapia hormonal de reemplazo) vs 155 del grupo control (placebo), donde las primeras sufrieron cáncer de mama.^{145,146} En contraste con lo anterior, en los tratamientos sin progestágeno se observa menor aparición de carcinoma mamario (HR 0.77 para estrógeno sin progestina *versus* placebo, IC 95% 0.59-1.01).¹⁴⁷

El riesgo de carcinoma mamario provocado por la terapia hormonal se asocia con la adición del progestágeno y duración del tratamiento. Este riesgo disminuye después de suspender el tratamiento.^{112,113}

Las contraindicaciones absolutas de la terapia hormonal de reemplazo comprenden: sangrado genital de causa desconocida, hepatopatía activa, antecedentes de carcinoma endometrial o mamario, de enfermedad coronaria, accidente vascular o isquemia transitoria, tromboembolismo venoso (o riesgo de padecerlo). En el estudio WHI se observó un incremento en la frecuencia de eventos tromboembólicos con la terapia combinada de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona (34 vs 16 por 10,000 personas-año. HR 2.06, IC 95% no ajustado 1.6-2.7).¹⁴⁸ El aumento en el riesgo es similar para trombosis venosa profunda que para tromboembolia pulmonar. También con el estrógeno conjugado sin oposición aumenta el riesgo (HR 1.33, IC 95% 0.99-1.79).¹⁴⁷ Para las mujeres de entre 50 a 59 años (quizá las que se encuentran en terapia de reemplazo)

el exceso de riesgo estimado es de 4.7 y 1.3 casos adicionales por 1,000 mujeres en 5 años para terapia combinada y estrógeno en monoterapia, respectivamente.¹⁴⁹

RECOMENDACIONES

24. La terapia hormonal de reemplazo incrementa la densidad mamaria. La monoterapia con estrógenos aumenta el riesgo de cáncer de mama después de 7.5 años y la terapia combinada con progestinas aumenta el riesgo después de 5 años. El raloxifeno disminuye el riesgo de cáncer de mama y la tibolona aumenta el riesgo de su recurrencia.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

25. Las contraindicaciones absolutas para la terapia hormonal de reemplazo en cualquiera de sus formas incluyen: sangrado genital de causa desconocida, hepatopatía activa, tromboembolismo venoso, antecedentes de cáncer ginecológico hormonodependiente, de enfermedad coronaria, accidente vascular o isquemia transitoria. Las contraindicaciones relativas incluyen: hipertrigliceridemia (>400 mg/dL) y litiasis vesicular.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte

X. ¿Cuáles son las intervenciones más apropiadas para el tratamiento y prevención de la osteoporosis posmenopáusica?

Síntesis de la evidencia

El algoritmo contempla los siguientes aspectos:

- Asesoría del riesgo de padecer osteoporosis y sufrir fracturas.
- Evaluar las causas secundarias de osteoporosis.
- Complementar con cantidades adecuadas de calcio (al menos 1,200 mg/días) y vitamina D (800-1000 UI/día).
- Evaluar y corregir los factores de riesgo de caídas.
- Recomendar ejercicio regular, predominantemente levantamiento de pesas y tonificación de la musculatura para reducir el riesgo de caídas y fracturas.
- Evitar el tabaquismo y consumo excesivo de bebidas alcohólicas.

- Recomendar estudios de densitometría ósea en mujeres de 65 años o mayores.
- Solicitar densitometría ósea en mujeres posmenopáusicas con algún perfil de riesgo elevado.
- Recomendar la densitometría ósea en pacientes que han sufrido alguna fractura para determinar el grado de severidad.
- Iniciar el tratamiento en pacientes con fracturas de cadera o vertebrales.
- Iniciar el tratamiento en mujeres con densidad mineral ósea mayor o igual de -2.5 en el cuello femoral o columna por estudio de absorciometría de rayos X de energía dual.
- Iniciar el tratamiento en casos de osteopenia (score T entre -1.0 y -2.5) y con riesgo de fractura de cadera a 10 años \geq 3% o fractura mayor osteoporótica \geq 20% según el algoritmo FRAX.^{150,152}

RECOMENDACIONES

26. En toda mujer en transición a la menopausia temprana o tardía se puede iniciar tratamiento para osteoporosis con antirresortivos u osteoformadores.

Nivel de evidencia alta. Recomendación fuerte.

27. En mujeres con osteoporosis la terapia hormonal de reemplazo no es el tratamiento de primera elección, pero está justificado como profiláctico.

Nivel de evidencia baja. Recomendación fuerte

REFERENCIAS

1. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: stages of reproductive aging workshop (STRAW). *Fertility and sterility*. 2001;76(5):874-8.
2. Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(11):4025-30.
3. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012;19(4):387-95.
4. Legorreta D, Montano JA, Hernandez I, Salinas C, Hernandez-Bueno JA, Committee AR. Age at menopause, motives for consultation and symptoms reported by 40-59-year-old Mexican women. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2013;16(4):417-25.
5. Schneider HP, Heinemann LA, Rosemeier HP, Potthoff P, Behre HM. The Menopause Rating Scale (MRS): comparison with Kupperman index and quality-of-life scale SF-36. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2000;3(1):50-8.
6. Schneider HP, Rosemeier HP, Schnitker J, Gerbsch S, Turck R. Application and factor analysis of the menopause rating scale [MRS] in a post-marketing surveillance study of Climen. *Maturitas*. 2000;37(2):113-24.
7. CONAPO (Consejo Nacional de Poblacion). México en Cifras / Proyecciones de la Población 2010-20502014.
8. McKinlay SM, Brambilla DJ, Posner JG. The normal menopause transition. *Maturitas*. 2008;61(1-2):4-16.
9. Burger H. The menopausal transition--endocrinology. *The journal of sexual medicine*. 2008;5(10):2266-73.
10. Mendoza N, Sanchez-Borrego R, Cancelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortes J, et al. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of perimenopause. *Maturitas*. 2013.
11. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Menopause and Osteoporosis Update 2009. *JOGC*. 2009;Volume 31, Number 1 Supplement 1.
12. van Rooij IA, Tonkelaar I, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, de Jong FH, et al. Anti-mullerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause*. 2004;11(6 Pt 1):601-6.
13. Rannevik G, Jeppsson S, Johnell O, Bjerre B, Laurell-Borulf Y, Svanberg L. A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas*. 1995;21(2):103-13.
14. Diario oficial de la Federacion. NORMA Oficial Mexicana NOM-035-SSA2-2012, Para la prevención y control de enfermedades en la perimenopausia y postmenopausia de la mujer. Criterios para brindar atención médica. 2012.
15. Bilezikjian LM, Blount AL, Leal AM, Donaldson CJ, Fischer WH, Vale WW. Autocrine/paracrine regulation of pituitary function by activin, inhibin and follistatin. *Molecular and cellular endocrinology*. 2004;225(1-2):29-36.
16. de Kretser DM, Meinhardt A, Meehan T, Phillips DJ, O'Bryan MK, Loveland KA. The roles of inhibin and related peptides in gonadal function. *Molecular and cellular endocrinology*. 2000;161(1-2):43-6.
17. Gregory SJ, Kaiser UB. Regulation of gonadotropins by inhibin and activin. *Seminars in reproductive medicine*. 2004;22(3):253-67.
18. Hurwitz JM, Santoro N. Inhibins, activins, and follistatin in the aging female and male. *Seminars in reproductive medicine*. 2004;22(3):209-17.
19. Knight PG. Roles of inhibins, activins, and follistatin in the female reproductive system. *Frontiers in neuroendocrinology*. 1996;17(4):476-509.
20. Welt CK. Regulation and function of inhibins in the normal menstrual cycle. *Seminars in reproductive medicine*. 2004;22(3):187-93.
21. Su HI, Freeman EW. Hormone changes associated with the menopausal transition. *Minerva ginecologica*. 2009;61(6):483-9.
22. Stearns V, Ullmer L, Lopez JF, Smith Y, Isaacs C, Hayes D. Hot flushes. *Lancet*. 2002;360(9348):1851-61.
23. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, et al. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal

- transition: study of women's health across the nation. *American journal of public health*. 2006;96(7):1226-35.
24. Berg G, Gottwall T, Hammar M, Lindgren R. Climacteric symptoms among women aged 60-62 in Linköping, Sweden, in 1986. *Maturitas*. 1988;10(3):193-9.
 25. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstetrics and gynecology*. 2000;96(3):351-8.
 26. Gold EB, Block G, Crawford S, Lachance L, FitzGerald G, Miracle H, et al. Lifestyle and demographic factors in relation to vasomotor symptoms: baseline results from the Study of Women's Health Across the Nation. *American journal of epidemiology*. 2004;159(12):1189-99.
 27. Bachmann GA. Vasomotor flushes in menopausal women. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;180(3 Pt 2):S312-6.
 28. Williams RE, Kalilani L, DiBenedetti DB, Zhou X, Granger AL, Fehnel SE, et al. Frequency and severity of vasomotor symptoms among perimenopausal and postmenopausal women in the United States. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2008;11(1):32-43.
 29. Samsioe G. The menopause revisited. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 1995;51(1):1-13.
 30. Avis NE, Ory M, Matthews KA, Schocken M, Bromberger J, Colvin A. Health-related quality of life in a multiethnic sample of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Medical care*. 2003;41(11):1262-76.
 31. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation*. 2008;118(12):1234-40.
 32. Belisle S, Blake J, Basson R, Desindes S, Graves G, Grigoriadis S, et al. Canadian Consensus Conference on menopause, 2006 update. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstétrique et gynécologie du Canada : JOGC*. 2006;28(2 Suppl 1):S7-94.
 33. Al-Safi ZA, Santoro N. Menopausal hormone therapy and menopausal symptoms. *Fertility and sterility*. 2014;101(4):905-15.
 34. Barnabei VM, Cochrane BB, Aragaki AK, Nygaard I, Williams RS, McGovern PG, et al. Menopausal symptoms and treatment-related effects of estrogen and progestin in the Women's Health Initiative. *Obstetrics and gynecology*. 2005;105(5 Pt 1):1063-73.
 35. Thurston RC, Sowers MR, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Lewis TT, Edmundowicz D, et al. Abdominal adiposity and hot flashes among midlife women. *Menopause*. 2008;15(3):429-34.
 36. Freedman RR. Menopausal hot flashes: mechanisms, endocrinology, treatment. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;142:115-20.
 37. Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause*. 2011;18(4):352-8.
 38. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *The American journal of medicine*. 2005;118 Suppl 12B:14-24.
 39. Cray L, Woods NF, Mitchell ES. Symptom clusters during the late menopausal transition stage: observations from the Seattle Midlife Women's Health Study. *Menopause*. 2010;17(5):972-7.
 40. Hale GE, Manconi F, Luscombe G, Fraser IS. Quantitative measurements of menstrual blood loss in ovulatory and anovulatory cycles in middle- and late-reproductive age and the menopausal transition. *Obstetrics and gynecology*. 2010;115(2 Pt 1):249-56.
 41. Van Voorhis BJ, Santoro N, Harlow S, Crawford SL, Randolph J. The relationship of bleeding patterns to daily reproductive hormones in women approaching menopause. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112(1):101-8.
 42. Munro MG, Critchley HO, Broder MS, Fraser IS. FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2011;113(1):3-13.
 43. Henderson VW. Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;142:99-106.
 44. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(24):2947-58.
 45. Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, Blackwell T, Henderson VW, Sarkar S, et al. Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *The American journal of psychiatry*. 2005;162(4):683-90.
 46. McCoy NL. Methodological problems in the study of sexuality and the menopause. *Maturitas*. 1998;29(1):51-60.
 47. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation*. 2006;113(6):791-8.
 48. International Menopause Society. Aging, menopause, cardiovascular disease and HRT. *International Menopause Society Consensus Statement*. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2009;12(5):368-77.
 49. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364(9438):937-52.
 50. Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, Stølgren L, Eiken P, Mosekilde L, et al. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ (Clinical research ed)*. 2012;345:e6409.
 51. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2007;13 Suppl 1:1-68.
 52. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes care*. 2003; 26, SUPPLEMENT 1.
 53. British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association BHS, Association BD. Joint British recommendations on prevention of coronary heart disease in clinical practice: summary. *British Cardiac Society, British Hyperlipidaemia Association, British Hypertension Society, British Diabetic Association*. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000;320(7236):705-8.

54. American College of Cardiology, American Heart Association. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. 2013 [cited 2014 2014]. Available from: http://my.americanheart.org/professional/StatementsGuidelines/PreventionGuidelines/Prevention-Guidelines_UCM_457698_Sub-HomePage.jsp.
55. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute. Framingham Risk Calculator 2010. Available from: <http://cvdrisk.nhlbi.nih.gov/calculator.asp>.
56. World Health Organization. World Health Organization. Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications. Report of a WHO consultation. Geneva: World Health Organization 1999. 1999.
57. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-421.
58. Goodman NF CRGS, Katz IA, Woode DE. American Association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause>. *Endocr Pract*. 2011;17 (suppl 6):1-25.
59. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898-918.
60. Health Nlo. Clinical guidelines for the Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH Publication No 98-4083. 1998.
61. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Menopause-related changes in body fat distribution. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2000;904:502-6.
62. Executive summary: standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes care*. 2014;37 Suppl 1:S5-13.
63. Portman DJ, Gass ML, Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference P. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014;21(10):1063-8.
64. Semmens JP, Wagner G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1982;248(4):445-8.
65. Komm BS, Mirkin S. An overview of current and emerging SERMs. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;143C:207-22.
66. NIH State-of-the-Science Conference Statement on management of menopause-related symptoms. NIH consensus and state-of-the-science statements. 2005;22(1):1-38.
67. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, Corle DK, Green SB, Schairer C, et al. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *Journal of the National Cancer Institute*. 1989;81(24):1879-86.
68. Diario oficial de la Federacion. NORMA Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, Para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. 2011.
69. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2002;288(3):321-33.
70. Prentice RL, Manson JE, Langer RD, Anderson GL, Pettinger M, Jackson RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *American journal of epidemiology*. 2009;170(1):12-23.
71. Stuenkel CA, Gass ML, Manson JE, Lobo RA, Pal L, Rebar RW, et al. A decade after the Women's Health Initiative--the experts do agree. *Menopause*. 2012;19(8):846-7.
72. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, et al. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2006;295(14):1647-57.
73. National Cancer Institute. Breast Cancer Risk Assessment Tool 2014. Available from: <http://www.cancer.gov/bcrisktool/>.
74. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
75. Cramer DW. The epidemiology of endometrial and ovarian cancer. *Hematology/oncology clinics of North America*. 2012;26(1):1-12.
76. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, Ernster V, Petitti D. Hormone replacement therapy and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 1995;85(2):304-13.
77. Brinton LA, Felix AS. Menopausal hormone therapy and risk of endometrial cancer. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;142:83-9.
78. Secretaria de Salud. Diagnóstico y Tratamiento del Cancer de Endometrio. Guia de Práctica Clínica. 2010.
79. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2012;126(1):157-66.
80. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Terplan MS, Cline KE, et al. Management of adnexal mass. Evidence report/technology assessment. 2006(130):1-145.
81. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;203(3):228.e1-6.
82. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *British journal of obstetrics and gynaecology*. 1990;97(10):922-9.
83. Helfand M. Screening for subclinical thyroid dysfunction in nonpregnant adults: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine*. 2004;140(2):128-41.

84. U.S. Preventive Services Task Force. Final Recommendation Statement: Thyroid Disease: Screening. U.S. Preventive Services Task Force. 2014. Available from: Internet Citation: Final Recommendation Statement: Thyroid Disease: Screening. U.S. Preventive Services Task Force. January 2014.
<http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/thyroid-disease-screening>.
85. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(2):228-38.
86. Expert Committee on the D, Classification of Diabetes M. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2003;26 Suppl 1:S5-20.
87. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2003;26(11):3160-7.
88. ACOG Committee Opinion No. 483: Primary and preventive care: periodic assessments. *Obstetrics and gynecology*. 2011;117(4):1008-15.
89. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *American journal of clinical pathology*. 2012;137(4):516-42.
90. Diario oficial de la Federacion. MODIFICACION a la Norma Oficial Mexicana NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, tratamiento y control del cáncer del cuello del útero y mamario en la atención primaria, para quedar como NOM-014-SSA2-1994, Para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer cérvico uterino. <http://www.saludgobmx/unidades/cdi/nom/m014ssa24html>. 1994.
91. Giannella L, Mfuta K, Setti T, Boselli F, Bergamini E, Cerami LB. Diagnostic accuracy of endometrial thickness for the detection of intra-uterine pathologies and appropriateness of performed hysteroscopies among asymptomatic postmenopausal women. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2014;177:29-33.
92. Timmermans A, Opmeer BC, Khan KS, Bachmann LM, Epstein E, Clark TJ, et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(1):160-7.
93. Gull B, Karlsson B, Milsom I, Granberg S. Can ultrasound replace dilation and curettage? A longitudinal evaluation of postmenopausal bleeding and transvaginal sonographic measurement of the endometrium as predictors of endometrial cancer. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2003;188(2):401-8.
94. Tabor A, Watt HC, Wald NJ. Endometrial thickness as a test for endometrial cancer in women with postmenopausal vaginal bleeding. *Obstetrics and gynecology*. 2002;99(4):663-70.
95. Breijer MC, Peeters JA, Opmeer BC, Clark TJ, Verheijen RH, Mol BW, et al. Capacity of endometrial thickness measurement to diagnose endometrial carcinoma in asymptomatic postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2012;40(6):621-9.
96. Goldstein RB, Bree RL, Benson CB, Benacerraf BR, Bloss JD, Carlos R, et al. Evaluation of the woman with postmenopausal bleeding: Society of Radiologists in Ultrasound-Sponsored Consensus Conference statement. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 2001;20(10):1025-36.
97. American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of transvaginal ultrasonography in the evaluation of postmenopausal bleeding. ACOG Committee Opinion No. 440. *Obstet Gynecol* 2009;114:409.
98. Goldstein SR. Modern evaluation of the endometrium. *Obstetrics and gynecology*. 2010;116(1):168-76.
99. Health Quality O. Cancer screening with digital mammography for women at average risk for breast cancer, magnetic resonance imaging (MRI) for women at high risk: an evidence-based analysis. Ontario health technology assessment series. 2010;10(3):1-55.
100. Mendoza N, Sanchez-Borrego R, Villero J, Baro F, Calaf J, Cancelo MJ, et al. 2013 Up-date of the consensus statement of the Spanish Menopause Society on postmenopausal osteoporosis. *Maturitas*. 2013;76(1):99-107.
101. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. WHO Fracture Risk Assessment Tool 2014 [cited 2014 27 jul 14]. Available from: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=24>.
102. El Maghraoui A, Roux C. DXA scanning in clinical practice. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 2008;101(8):605-17.
103. Lotz JC, Cheal EJ, Hayes WC. Fracture prediction for the proximal femur using finite element models: Part I--Linear analysis. *Journal of biomechanical engineering*. 1991;113(4):353-60.
104. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ (Clinical research ed)*. 1996;312(7041):1254-9.
105. Kanis JA. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. 2007: Printed by the University of Sheffield. http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf (Accessed on November 02, 2010). 2007 [Acceso el oct 02, 2014]. Available from: http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf
106. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine reviews*. 2002;23(4):570-8.
107. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2000;85(1):231-6.
108. Mazess R, Chesnut CH, 3rd, McClung M, Genant H. Enhanced precision with dual-energy X-ray absorptiometry. *Calcified tissue international*. 1992;51(1):14-7.
109. Njeh CF, Fuerst T, Hans D, Blake GM, Genant HK. Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Applied radiation and isotopes : including data, instrumentation and methods for use in agriculture, industry and medicine*. 1999;50(1):215-36.

110. National Cancer Institute. Lung Cancer Screening 2014 [cited 2014 4 dic 14]. Available from: <http://www.cancer.gov/cancer-topics/pdq/screening/lung/HealthProfessional/page2>.
111. National Osteoporosis Foundation. 2014. Available from: <http://nof.org/articles/743>.
112. de Villiers TJ, Gass ML, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, et al. Global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2013;16(2):203-4.
113. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, Gambacciani M, Archer DF, Barber RJ, et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2013;16(3):316-37.
114. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Annals of internal medicine*. 2005;142(12 Pt 1):1003-13.
115. Mashchak CA, Lobo RA, Dozono-Takano R, Eggena P, Nakamura RM, Brenner PF, et al. Comparison of pharmacodynamic properties of various estrogen formulations. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1982;144(5):511-8.
116. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flashes. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2004(4):Cd002978.
117. Ettinger B. Vasomotor symptom relief versus unwanted effects: role of estrogen dosage. *The American journal of medicine*. 2005;118 Suppl 12B:74-8.
118. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(13):1610-20.
119. Harvey JA, Holm MK, Ranganath R, Guse PA, Trott EA, Helzner E. The effects of bazedoxifene on mammographic breast density in postmenopausal women with osteoporosis. *Menopause*. 2009;16(6):1193-6.
120. Komm BS, Mirkin S, Jenkins SN. Development of conjugated estrogens/bazedoxifene, the first tissue selective estrogen complex (TSEC) for management of menopausal hot flashes and postmenopausal bone loss. *Steroids*. 2014;90:71-81.
121. Wardell SE, Nelson ER, McDonnell DP. From empirical to mechanism-based discovery of clinically useful Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). *Steroids*. 2014;90:30-8.
122. Abrams LS, Skee D, Natarajan J, Wong FA. Pharmacokinetic overview of Ortho Evra/Evra. *Fertility and sterility*. 2002;77(2 Suppl 2):S3-12.
123. Bhavnani BR, Stanczyk FZ. Pharmacology of conjugated equine estrogens: efficacy, safety and mechanism of action. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;142:16-29.
124. Hapgood JP, Africander D, Louw R, Ray RM, Rohwer JM. Potency of progestogens used in hormonal therapy: toward understanding differential actions. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;142:39-47.
125. Schindler AE. The "newer" progestogens and postmenopausal hormone therapy (HRT). *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;142:48-51.
126. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia AEPEdIM, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane, Iberoamericano. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. 2004.
127. Berman RS, Epstein RS, Lydick E. Risk factors associated with women's compliance with estrogen replacement therapy. *Journal of women's health / the official publication of the Society for the Advancement of Women's Health Research*. 1997;6(2):219-26.
128. Grady D, Sawaya GF. Discontinuation of postmenopausal hormone therapy. *The American journal of medicine*. 2005;118 Suppl 12B:163-5.
129. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, Larson JC, Gass M, Wasertheil-Smoller S, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2005;294(2):183-93.
130. Manson JE. Current recommendations: what is the clinician to do? *Fertility and sterility*. 2014;101(4):916-21.
131. Freedman RR, Woodward S. Behavioral treatment of menopausal hot flashes: evaluation by ambulatory monitoring. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1992;167(2):436-9.
132. Freeman EW, Guthrie KA, Caan B, Sternfeld B, Cohen LS, Joffe H, et al. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2011;305(3):267-74.
133. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(6):1578-83.
134. Nagamani M, Kelder ME, Smith ER. Treatment of menopausal hot flashes with transdermal administration of clonidine. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1987;156(3):561-5.
135. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, Hynes HE, Rosenbluth RJ, Kirshner JJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Annals of internal medicine*. 2000;132(10):788-93.
136. David A, Don R, Tajchner G, Weissglas L. Verapride: alternative antidopaminergic treatment for menopausal symptoms. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1988;158(5):1107-15.
137. Basavilvazo-Rodríguez A1 B-RL, Carranza-Lira S, Celis-González C, Hernández Marín I, Hernández-Valencia M, López Navarro ME, Alvarado Maldonado Jde D, Armando Montaña J, Moreno Avellán AJ, Vázquez G. Consensus conference of the Mexican Association for the Study of Climacteric on verapride prescription for patients with vasomotor symptoms. *Ginecología y obstetricia de Mexico*. 2012; 80((7)).
138. Roy SN, Bhattacharya S. Benefits and risks of pharmacological agents used for the treatment of menorrhagia. *Drug safety : an international journal of medical toxicology and drug experience*. 2004;27(2):75-90.
139. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2001;108(1):74-86.
140. Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, Perrotti M, Petta C. Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study(1). *Contraception*. 2002;65(5):325-8.

141. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(4):Cd001500.
142. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstetrics and gynecology*. 1998;92(4 Pt 2):722-7.
143. North American Menopause S. The 2012 hormone therapy position statement of: The North American Menopause Society. *Menopause*. 2012;19(3):257-71.
144. Sturdee DW, Panay N. Recommendations for the management of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric : the journal of the International Menopause Society*. 2010;13(6):509-22.
145. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, Lane DS, Aragaki AK, Kuller LH, et al. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2010;304(15):1684-92.
146. Gurney EP, Nachtigall MJ, Nachtigall LE, Naftolin F. The Women's Health Initiative trial and related studies: 10 years later: a clinician's view. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 2014;142:4-11.
147. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;291(14):1701-12.
148. Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2004;292(13):1573-80.
149. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, Archer DF, Boyd N, Braunstein GD, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2010;95(7 Suppl 1):s1-s66.
150. <12502614 Expert classification Diabetes.pdf>.
151. Asociación Mexicana de Metabolismo Óseo y Mineral (AM-MOM). Consenso Mexicano de Osteoporosis. *Revista Metabolismo Óseo y Mineral*. 2003;1(1): .
152. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2013;24(1):23-57.
153. Bachmann GA. *Vulvovaginal complaints*. En Lobo, RA: *treatment of menopausal woman*: Raven Press; 1994.
154. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, Schneider HP, Strelow F, Heinemann LA, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: a methodological review. *Health and quality of life outcomes*. 2004;2:45.
155. Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health and quality of life outcomes*. 2003;1:28.

ANEXOS

Anexo 1

Glosario de definiciones operacionales

- **Climaterio:** etapa de la vida de la mujer asociada con la disminución fisiológica de las funciones ováricas (gametogénicas y esteroideogénicas), concomitante con manifestaciones clínicas y paraclínicas, que va de los 35 a 65 años de edad.
- **Síndrome climatérico:** conjunto de síntomas y signos que anteceden y siguen a la menopausia, como consecuencia de la declinación o cese de la función ovárica.

Menopausia natural: último periodo menstrual que ocurre debido a la pérdida de la actividad folicular del ovario. Se diagnostica, en

retrospectiva, luego de haber transcurrido 12 meses consecutivos con amenorrea. En México, en promedio, es a los 48 años de edad.

Menopausia inducida: cese de la menstruación debido a la pérdida de la función ovárica no fisiológica (por extirpación quirúrgica de ambos ovarios, quimioterapia o radiación, pero no por histerectomía). La mujer histerectomizada, cuando se conservan los ovarios, entra en amenorrea secundaria y definitiva, pero no entra en la etapa de climaterio hasta finalizar la función ovárica.

- **Menopausia prematura o insuficiencia ovárica prematura:** situación en que la menopausia ocurre antes de los 40 años de edad, como criterio práctico.
- **Perimenopausia:** periodo desde el inicio de los eventos biológicos, endocrinológicos, clínicos y psicológicos que pre-

ceden a la menopausia hasta la terminación del primer año después de la misma.

- **Posmenopausia:** etapa que se inicia a partir del último periodo menstrual, por menopausia inducida o natural.
- **Premenopausia:** periodo de los dos años previos a la menopausia.

Anexo 2

Estrategia de búsqueda

- Selección del temario
- Palabras clave (MeSH): menopause, postmenopause, perimenopause.
- Estrategia de búsqueda de guías de práctica clínica: ((“climacteric”[MeSH Terms] or climacteric [Text Word]) and (“diagnosis”[Subheading] or “diagnosis”[MeSH Terms] or diagnosis [Text Word]) and (“guideline”[Publication Type] OR “guidelines as topic”[MeSH Terms] or “guidelines”[Text Word])) and (“2008/04/27”[PDate]: “2014/07/31”[PDate] and “humans”[MeSH Terms] and (English [lang] OR Spanish[lang]))

Anexo 3

Clasificación STRAW+10⁹

Anexo 4

Historia clínica

Antecedentes en familiares de primer grado con:

- Cáncer de mama o de ovario, especialmente a edades tempranas.
- Enfermedad tromboembólica (familiares jóvenes o en sitios atípicos).
- Fracturas osteoporóticas

Antecedentes personales

Alteraciones médicas que puedan tener repercusión en la elección del tratamiento, especialmente:

	Menarquia		STRAW 2012				UPM (0)				
Etapa	-5	-4	-3b	-3	-2	-1	+1 a	+1 b	+1 c	+2	
Terminología	Reproductiva				Transición menopáusica		Postmenopausia				
Duración	Temprana	Pico	Tardía		Temprana	Tardía		Temprana		Tardía	
	Variable			Variable		Perimenopausia				Resto de la vida	
						1-3 años	2 años	3-6 años			
Criterios principales											
Ciclo menstrual	Variable confuso	Regular	Regular	Leves cambios Duración/cantidad	Duración variable ≥ 7 días diferente en duración de ciclos consecutivos	Intervalo Amenorrea ≥ 60 d					
Criterios de apoyo											
Endocrinos FSH, AMH, Inhibina B			Baja	Variable	↑ variable	↑ >25 U/L	↑ variable		Estable		
			Baja	Baja	Baja	Baja	Baja		Muy baja	Muy baja	
Cuenta folicular			Baja	Baja	Baja	Baja	Muy baja		Muy baja		
Características descriptivas											
Síntomas						Vasomotores probables	Vasomotores muy probables				Atrofia urogenital

- Enfermedad cardiovascular
- Enfermedad tromboembólica venosa
- Hipertensión arterial
- Infarto cerebral
- Migraña
- Enfermedad biliar o enfermedades hepáticas
- Prescripción de anticonceptivos o terapia hormonal previa
- Enfermedades metabólicas: diabetes, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia

Antecedentes ginecoobstétricos de interés

- Antecedentes personales de neoplasias estrógeno-dependientes: cáncer de mama o endometrio.
- Fecha de la última menstruación, edad a la que se produjo la menopausia y tiempo transcurrido. Ambos aspectos son importantes al momento de valorar el inicio del tratamiento hormonal, con especial importancia en los casos de insuficiencia ovárica precoz, en los que se establece, prácticamente, obligatoria su prescripción.
- En caso de tener menstruación, investigar la duración de los ciclos y el patrón de sangrado, principalmente la cantidad de sangrado durante la menstruación.
- Realización previa de histerectomía, relacionada o no con anexectomía, y anexectomías uni o bilaterales e investigar el motivo de la intervención quirúrgica y la edad a la que fueron operadas. Es importante insistir en el caso de las histerectomías acerca de la realización de anexectomía, ya que las pacientes pueden pensar que se encuentran en menopausia únicamente por la ausencia de menstruación; sin embargo, sus ovarios funcionan con normalidad.

Anamnesis

- Identificar los síntomas vasomotores y su intensidad, y analizar el grado de afectación en la calidad de vida.
- Síntomas relacionados con síndrome genitourinario: reseca vaginal, coitorragia, dispareunia, incontinencia urinaria.
- Estado de salud mental. Interrogar acerca de alteraciones en el estado de ánimo, cambios de humor y cómo afecta a su estilo de vida.
- Actividad sexual y sus alteraciones.
- Indagar los hábitos de vida: realiza ejercicio, consume una dieta equilibrada, tabaquismo.

Búsqueda de factores de riesgo de enfermedades

La búsqueda de factores de riesgo de enfermedades que aparecen en este grupo de edad ayudará a seleccionar el mejor fármaco para cada paciente, según su perfil de acción y seguridad. Se considerarán, principalmente, tres enfermedades de excepcional importancia e impacto en la salud: osteoporosis, enfermedad cardiovascular y cáncer de mama.

Osteoporosis

- Bajo peso (IMC <20)
- Insuficiencia ovárica precoz o menopausia a edades tempranas
- Antecedente personal de fractura por fragilidad o antecedente materno de fractura de cadera
- Caídas repetidas (más de dos caídas en el último año)
- Consumo de medicamentos (corticoides)

Enfermedad cardiovascular

- Edad
- Dislipidemia
- Hipertensión arterial
- Tabaquismo
- Sedentarismo
- Obesidad

Cáncer de mama

- Antecedente familiar
- Densidad mamaria aumentada
- Antecedentes de carcinoma intraductal o hiperplasia con atipia
- Menopausia tardía o menarquia temprana
- Insuficiencia ovárica precoz o menopausia a edad temprana
- Antecedente personal de fractura por fragilidad o antecedente materno de fractura de cadera
- Caídas repetidas (más de dos caídas en el último año)
- Consumo de medicamentos (corticoides)

Exploración ginecológica

- Valoración del grado de hipoestrogenismo vulvovaginal. Puede resultar útil el índice de salud vaginal (Vaginal Health Index)¹⁵³ (Cuadro 7)

Cuadro 7. Índice de salud vaginal¹⁵³

Elasticidad	Fluido	pH	Mucosa	Humedad
1. Escasa	Ninguno	6.1	Petequias antes del contacto	Ninguna, inflamada
2. Escasa	Escaso, fino, amarillento	5.6-6.0	Sangrado con contacto leve	Ninguna, no inflamada
3. Aceptable	Superficial, blanco	5.1-5.5	Sangra con raspado	Mínimo
4. Buena	Abundante, blanco	4.7-5.0	No friable pero adelgazada	Moderada
5. Excelente	Normal, blanco	<4.6	No friable, normal	Normal

- Palpación uterina y de tumoraciones anexiales
- Detección de prolapsos
- Exploración mamaria
- **Escala de puntuación en menopausia (*Menopausal Rating Scale*)^{154,155}**






La escala de puntuación en menopausia contiene 11 ítems que evalúan los síntomas de la menopausia divididos en tres subescalas: 1) somática: oleadas de calor, malestar en el corazón, trastor-

nos del sueño, problemas musculares y articulares (ítems 1-3 y 11, respectivamente); 2) psicológica: ánimo depresivo, irritabilidad, ansiedad y agotamiento físico y mental (ítems 4-7, respectivamente); 3) urogenital: trastornos sexuales, vesicales y resequeidad vaginal (ítems 8-10, respectivamente). Cada ítem puede ser graduado por la paciente desde 0 (ausente) hasta 4 (1: leve; 2: moderado; 3: severo; 4: muy severo). Para una paciente particular, el puntaje total para cada subescala es la suma de los puntajes obtenidos para cada subescala. Además, los ítems de la escala también se presentan como frecuencias (presente o no) y puntajes medios (Figura 1).

Figura 1. Escala de puntuación en menopausia^{154,155}

Con el objeto de conocer sus molestias climatéricas le solicitamos responda el siguiente cuestionario marcando en el espacio de la figura correspondiente

¿Cuál de las siguientes molestias siente en la actualidad y con qué intensidad?

Tipo de molestia (Marque la casilla pertinente de cada molestia con una "X" Ejemplo, marque en la casilla 0 cuando "no tiene molestia y en la casilla 1 a 4 según como sienta la intensidad de la molestia)	¿Cómo son sus molestias?				
	No siente molestia	Siente molestia leve	Siente molestia moderada	Siente molestia importante	Siente demasiada molestia
					
	0	1	2	3	4
1. Bochornos, sudoración, calores.					
2. Molestias en el corazón (sentir latidos del corazón, palpitaciones, opresión en el pecho).					
3. Dificultades para conciliar el sueño (insomnio, duerme poco).					
4. Molestias musculares y articulares (dolores en los huesos y articulaciones, dolores reumáticos):					
5. Estado de ánimo depresivo (sentirse deprimida, decaída, triste, a punto de llorar, sin ganas de vivir).					
6. Irritabilidad (sentirse tensa, explota fácilmente, 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, menos satisfacción sexual).					
10. Problemas con la orina (problemas al orinar, orina más veces, urgencia de orinar, se le escapa la orina).					
11. Sequedad vaginal (sensación de genitales secos, malestar o ardor en genitales, malestar o dolor con las relaciones sexuales).					

Fuente: Heinemann LA y colaboradores¹⁵⁴