

Menopausia y terapia hormonal de la menopausia (THM) en 2024: abordando las principales controversias - un documento blanco de la Sociedad Internacional de Menopausia

Nick Panay^a, Seng Bin Ang^b, Rebecca Cheshire^c, Steven R. Goldstein^d, Pauline Maki^e, Rossella E. Nappi^{f,g} a nombre de la Junta Directiva de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS)

^aQueen Charlotte's & Chelsea Hospital, Imperial College London, London, UK; ^bFamily Medicine Service, KK Women's and Children's Hospital, Singapore, Singapore; ^cInternational Menopause Society, Totnes, Devon, UK; ^dGrossman School of Medicine, New York University, New York, NY, USA; ^ePsychiatry, Psychology & Ob/Gyn, University of Illinois, Chicago, IL, USA; ^fDepartment of Clinical, Surgical, Diagnostic and Pediatric Sciences, University of Pavia, Pavia, Italy; ^gResearch Center for Reproductive Medicine, Gynecological Endocrinology and Menopause, IRCCS San Matteo Foundation, Pavia, Italy

RESUMEN

La visión de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) es que todas las mujeres del mundo tengan un acceso fácil y equitativo a conocimientos y atención médica basados en evidencia, lo que les permitirá tomar decisiones de salud durante la mediana edad con plena información. El objetivo de este Documento Blanco es proporcionar una narrativa educativa bien equilibrada sobre la menopausia y la terapia hormonal de la menopausia (THM) de la mano de expertos de la IMS, de cara al Día Mundial de la Menopausia de 2024. Esto se logra explorando la antropología y la historia de la menopausia, los principios y las controversias de la prescripción de la THM, y situándolos en contextos regulatorios y de la sociedad de la menopausia. El Documento Blanco también sienta las bases para las próximas recomendaciones actualizadas de la IMS sobre la menopausia y actuará como modelo para el futuro manejo ético de la menopausia desde perspectivas prácticas y aspiracionales. Una sección importante del documento es "las 5 preguntas, o 5 Ws, de la prescripción de la THM": ¿Para quién es la THM?; ¿Qué tipos y dosis de THM?; ¿Cuándo se debe iniciar y suspender la THM?; ¿Por qué es importante la THM? ¿Dónde se puede acceder a la THM? Se ofrece un resumen de los puntos clave de esta información para los profesionales sanitarios y el público en general. El resumen proporciona asesoramiento de "fácil acceso" sobre varios temas controvertidos recientes relacionados con la prescripción de la THM en el ámbito sanitario y los medios de comunicación.

Palabras claves: Sociedad Internacional de Menopausia; controversias sobre THM; Menopausia; Terapia hormonal de la menopausia; Día Mundial de la Menopausia.

Introducción

El objetivo de este Documento Blanco de 2024 es proporcionar una declaración de posición de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) sobre la menopausia y la terapia hormonal de la menopausia (THM), y en particular abordar algunas de las controversias clave. El propósito del documento es actuar como un modelo sobre el cual basar el futuro manejo ético de la menopausia desde perspectivas tanto prácticas como aspiracionales.

La misión de la IMS es trabajar a nivel mundial para promover y apoyar el acceso a la atención médica de mejor calidad para las mujeres durante la transición a la menopausia y los años postreproductivos, permitiéndoles lograr esto con una salud y un bienestar óptimo. A través de una comunicación eficaz y una educación basada en evidencia sobre la menopausia, las mujeres pueden estar empoderadas para tomar decisiones personalizadas e informadas alineadas con sus objetivos individuales.

Después de muchos años de descuido, finalmente hemos visto que se le ha dado a la menopausia una atención sin precedentes, que se esperaba desde hacía mucho tiempo, en los medios de comunicación populares, lo que ha permitido a las mujeres buscar atención para los síntomas de la menopausia. Sin embargo, los medios de comunicación e incluso la literatura académica presentan puntos de vista polarizados sobre su manejo. Estos puntos de vista contrastantes a menudo hacen que las mujeres se sientan confundidas y desamparadas en lugar de apoyadas durante su transición a la menopausia y susceptibles a productos comercializados que no han demostrado su eficacia.

Pocas intervenciones médicas terapéuticas han generado tanta controversia y pocas han experimentado altibajos en su popularidad como la THM. Las opiniones sobre la THM parecen estar condicionadas tanto por el clima sociocultural como por la evidencia que surge de los ensayos clínicos. Estos factores socioculturales incluyen la demografía, la educación, la religión, las creencias, los valores, las clases sociales, la sexualidad y las actitudes.

La búsqueda de una narrativa equilibrada sobre el impulso de la menopausia continúa ^[1]. Este artículo sirve para sentar las bases de esta narrativa equilibrada al definir la historia y el contexto actual de la menopausia y la THM.

El objetivo de este Documento Blanco no es proporcionar un conjunto completo de opciones terapéuticas y evidencia de eficacia y seguridad; esto está bien cubierto por recomendaciones, directrices y declaraciones de consenso. El documento tiene como objetivo principal explorar lo siguiente:

- cuestiones antropológicas, evolutivas, históricas, sociodemográficas y culturales claves que han influido en la percepción de si la menopausia es una etapa natural de la vida o una enfermedad moderna;
- la expectativa de que la menopausia debe ser tratada y cómo debe ser tratada;
- expectativas sobre cuán efectivo y seguro debería ser este tratamiento;
- factores que han provocado decepción entre las mujeres y confusión entre los profesionales sanitarios;
- ¿Qué se puede hacer en el futuro para evitar la polarización de opiniones y lograr una narrativa equilibrada sobre la THM que empodere tanto a los profesionales de la salud como a las mujeres de mediana edad y menopausia?

Perspectivas antropológicas y evolutivas sobre la menopausia

La menopausia y la THM siguen siendo temas de considerable controversia y debate en detrimento de muchas mujeres y de la sociedad en su conjunto. Las perspectivas y actitudes hacia la menopausia que impulsan esta controversia pueden entenderse desde perspectivas antropológicas, evolutivas, históricas y de la medicina moderna.

Las etapas de la menopausia han sido bien definidas por el grupo +10 del Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW) ^[2], clasificándose principalmente según la regularidad menstrual, con marcadores hormonales de importancia secundaria. Aunque la edad media de la menopausia natural a menudo se cita en algunas regiones como Europa en 51 años, los meta-análisis de datos globales indican que la edad media de la menopausia natural es en realidad 48.8 años ^[3]. Estudios como el Estudio estadounidense de la salud de la mujer en todo el país (SWAN) ^[4] y de otras regiones, por ejemplo, África subsahariana ^[5], muestran que esta edad varía según muchos factores socioeconómicos y de otro tipo, como el VIH, y también puede ocurrir de forma temprana y prematura en una proporción significativa de la población ^[3-5].

Los síntomas angustiantes suelen comenzar en la perimenopausia y, a menudo, incluso antes de que las mujeres entren en la perimenopausia, según lo definen los criterios STRAW+10. Sin embargo, las terapias reguladas por el gobierno están aprobadas para mujeres postmenopáusicas, pero no hay terapias aprobadas específicamente para mujeres perimenopáusicas. Los sistemas de atención médica para la menopausia y los tratamientos que están más "centrados en los síntomas" que "centrados en la etapa" pueden satisfacer mejor las necesidades de las mujeres ^[6].

Mejor aún, un "enfoque del ciclo de vida" puede identificar a las personas en riesgo de menopausia temprana e insuficiencia ovárica prematura (IOP), que están asociadas con osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y problemas cognitivos. Por ejemplo, fumar en la infancia y la adultez temprana se correlaciona con la menopausia temprana, mientras que el ejercicio regular y el consumo mínimo de alcohol se correlacionan con un menor riesgo de menopausia temprana ^[7].

En muchas mujeres, el 50% de su vida transcurre actualmente en un estado postmenopáusico y, dado que en general tenemos una población que envejece a nivel mundial, se espera que para el año 2025 más de mil millones de mujeres en todo el mundo se encuentren en un grupo de edad perimenopáusica o postmenopáusica.

Por lo tanto, es imperativo que se implementen estrategias de salud para optimizar la salud y la calidad de vida de las mujeres en esta etapa de la vida. La menopausia es un factor clave que contribuye a las enfermedades no transmisibles en las mujeres, incluidas la salud cardiovascular, ósea y cognitiva. Por lo tanto, es necesario que la menopausia se tenga en cuenta en este Decenio de las Naciones Unidas para el Envejecimiento Saludable ^[8,9].

¿La menopausia es algo exclusivo de la especie humana?

Tres características hacen que la menopausia "natural" sea exclusiva de la mujer humana. La menopausia se produce de forma universal entre las personas que viven en años más tarde, se produce a mitad de la vida máxima de nuestra especie y es bastante específica de la edad, aunque hay algunas variaciones entre poblaciones y regiones geográficas, ya que la edad media de la menopausia natural oscila entre los 46 y los 52 años ^[3].

La senescencia reproductiva (envejecimiento biológico) no es exclusiva de los humanos en el reino animal. Algunos monos rhesus y macacos dejan de menstruar 1 o 2 años antes de su máxima esperanza de vida, y se han descrito casos esporádicos de menopausia en algunos simios al final de su vida, como el chimpancé pigmeo (*Pan troglodytes*), el bonobo (*Pan paniscus*) y también en algunas especies de ballenas ^[10,11]. La diferencia clave está en el momento en que se produce, ya que la senescencia reproductiva ocurre al final de la máxima esperanza de vida en los chimpancés y las ballenas, en comparación con la mitad de la esperanza de vida en los humanos.

Una de las preguntas clave es si la menopausia tiene un propósito en los humanos (*Homo sapiens*). Existen varias hipótesis para explicar la menopausia humana ^[12,13], y las siguientes se encuentran entre las más reconocidas:

- Hipótesis de la abuela: evolución de un largo período postreproductivo en el que las abuelas se centran en la crianza de los hijos de sus hijas en lugar de producir más hijos propios. Esto permite que sus hijas tengan más hijos y, por lo tanto, las abuelas transmiten sus genes de longevidad a más descendientes, que tienen una vida adulta más larga como resultado de su ventaja genética. Esta hipótesis explica el valor adaptativo de la menopausia, pero no explica los orígenes de este rasgo ^[14].
- Hipótesis de la pleiotropía (del griego pleio ['mucho'] y trópico ['que afecta']) (selección natural): las características con un alto valor adaptativo en las primeras etapas de la vida se seleccionan de forma natural, como la producción y el almacenamiento de huevos. Este puede ser el mejor diseño para optimizar la calidad de la reproducción, y un límite aproximado de 50 años es inherente a toda reproducción de mamíferos ^[15].
- Hipótesis del epifenómeno (no seleccionista): la menopausia puede ser simplemente un subproducto de nuestra creciente esperanza de vida máxima durante los últimos siglos, especialmente a través de la menor incidencia de enfermedades infecciosas ^[16].

Perspectivas históricas sobre la menopausia y su tratamiento

El cese de la menstruación y la capacidad de las mujeres para concebir fueron descritos ya en el siglo V A.C. por Hipócrates, pero no se propuso ningún tratamiento particular para la menopausia.

El antiguo texto médico chino Huangdi Neijing (黄帝内经, 475–221 A.C), también conocido como Canon Interno del Emperador Amarillo, describe ciclos de vida de 7 años para las mujeres. El quinto ciclo, a los 35 años, es cuando la tez de la piel se deteriora y se experimentan abortos espontáneos frecuentes, y el séptimo ciclo, a los 49 años, es cuando cesa la menstruación, lo que conduce a la incapacidad de tener hijos y, por lo tanto, a la etapa de la menopausia. En el siglo I, D.C., bajo el imperio romano, la narración de Plinio el Viejo en su Historia Natural fomentó la idea de que la menstruación estaba asociada a algunas propiedades específicas que contribuían significativamente al tabú menstrual ^[17].

En la Edad Media se creía que el útero desordenado subía o bajaba y cometía acciones difíciles de soportar, que provocaban desmayos, opresión en el pecho, disnea, hipo y accidentes molestos ^[18]. La menopausia se convirtió en una entidad médica a principios del siglo XIX y se vinculó cada vez más con la patología y la enfermedad. Los límites se difuminaron entre la menopausia y los efectos del envejecimiento, y los médicos identificaron una serie de quejas desagradables, incluso fatales, asociadas con la "condición". La menopausia se asoció con varias enfermedades que justificaban un tratamiento según los médicos masculinos de la época utilizando varias estrategias que incluían medicamentos, sangrías con sanguijuelas y cirugía.

Después del diagnóstico de la menopausia, el Dr. Edward John Tilt, un médico victoriano, recomendó soda carbonatada, opio y un gran emplastro de belladona colocado en la boca del estómago, e inyecciones vaginales con una solución de acetato de plomo seguidas de prescripciones de clorhidrato de morfina, éter clórico y agua destilada ^[19].

No fue hasta 1923 que los científicos Edgar Allen y Edward A. Doisy aislaron por primera vez los esteroides estrogénicos ^[20], y en 1942 se patentó por primera vez el Premarin (orina de yegua preñada). En 1966, en su libro *Feminine Forever*, Robert Wilson recomendó el estrógeno como una "cura" para la "tragedia de la menopausia". En

1968, una de las obstetras y ginecólogas más eminentes de su tiempo, Dame Josephine Barnes, abordó los cambios hormonales durante la transición a la menopausia en Women's Hour, un popular programa de radio en el Reino Unido. ¡Algunos consideraban "sumamente embarazoso" oír hablar de sofocos a las 2 de la tarde! Sin embargo, en 1970 las feministas comenzaron a desafiar el modelo médico ortodoxo de la menopausia y lo vieron como una transformación positiva.

Su medicalización fue percibida como una conspiración de la gerontocracia "para producir una paciente sumisa que pudiera ser tratada con medicamentos". En su libro *The Change*, Germaine Greer afirmó que "la menopausia es un momento de duelo. A la mujer menopáusica se le debe permitir su tiempo de tranquilidad y su melancolía" [21].

En su publicación *Hot Flushes, Cold Science* de 2010, Louise Foxcroft afirmó que las actitudes actuales hacia la menopausia se han alcanzado a través del filtro de miles de años de chovinismo desenfrenado, colusión, ensayo, error y secreto [22].

La controversia y la polarización de opiniones sobre el manejo de la menopausia y la THM se profundizaron aún más tras la publicación de importantes ensayos sobre THM a principios del nuevo milenio.

Impacto de los principales estudios sobre THM

Los informes iniciales del estudio Women's Health Initiative (WHI) en los EE.UU. en 2002 [23] y el Million Women Study (MWS) en el Reino Unido en 2003 [24] dieron como resultado una disminución significativa en el uso de THM (en un 80%) debido a las preocupaciones sobre los riesgos informados de eventos cardiovasculares y cáncer de mama. La publicación de estos dos estudios supuso una sorpresa para la opinión generalizada. Antes de esto, la THM se consideraba muy positiva debido a los resultados favorables de los estudios observacionales, que llevaron a que se aconsejara regularmente a las mujeres sobre el uso de la THM por razones preventivas, así como para el alivio de los síntomas [25].

Aunque los riesgos absolutos de la THM sobre los resultados de salud en el WHI fueron raros o muy raros según los estándares comunes, los medios de comunicación presentaron los datos de manera alarmante como cambios porcentuales en lugar de números absolutos, y se dijo que los riesgos se aplicaban a todos los grupos de edad. La caída en la prescripción, especialmente en atención primaria, dio lugar a que muchas mujeres "sufrieran en silencio" y buscaran otras soluciones para sus síntomas.

Numerosas publicaciones posteriores al informe inicial del WHI demostraron que los problemas se daban principalmente en los grupos de mayor edad [26] y probablemente se debían a los tipos y dosis particulares de terapia hormonal utilizados en el WHI. Sin embargo, muchas mujeres y sus médicos todavía estaban demasiado ansiosos por volver a utilizar la THM.

Otros ensayos clínicos aleatorizados, como el estudio de prevención temprana de estrógenos de Kronos (KEEPS) [27], el ensayo de intervención temprana versus tardía con estradiol (élite) [28] y el estudio danés de prevención de la osteoporosis (DOPS) [29], centrados en el uso de THM en mujeres en la edad habitual de transición a la menopausia con tipos más modernos de THM, mostraron que había pocos riesgos en este grupo de edad. Desafortunadamente, estos estudios no fueron de la escala del WHI y, por lo tanto, no pudieron evaluar definitivamente el impacto en las principales medidas de resultados, como eventos cardiovasculares, fracturas y demencia.

Otros estudios de THM mostraron hallazgos que contradecían el WHI, pero no se incluyeron en pautas influyentes. Por ejemplo, estudios observacionales importantes como el estudio de cohorte francés E3N [30] demostraron menores riesgos de cáncer de mama con THM bio-idéntica convencional [31], pero estos datos fueron excluidos del último análisis del Grupo Colaborativo sobre Factores Hormonales en Cáncer de Mama [32]. En cambio, el Grupo Colaborativo enfatizó los riesgos de cáncer de mama sobre los beneficios de la THM y excluyó la mayoría de los datos de los estudios de THM que contenían progesterona micronizada en lugar de progestinas.

Algunas guías recientes presentan perspectivas que contrastan, particularmente en el tema de la prevención primaria, con los hallazgos de los meta-análisis Cochrane de referencia. Por ejemplo, una revisión Cochrane mostró que aquellas que comenzaron la THM menos de 10 años después de la menopausia, en comparación con placebo o ningún tratamiento, tuvieron menor mortalidad (riesgo relativo 0.70, intervalo de confianza del 95% [IC] 0.52-0.95; evidencia de calidad moderada) y enfermedad cardíaca coronaria (muerte compuesto por causas cardiovasculares e infarto de

miocardio no fatal; riesgo relativo 0.52, IC del 95% 0.29-0.96; evidencia de calidad moderada), aunque todavía tenían mayor riesgo de tromboembolia venosa (TEV) (riesgo relativo 1.74, IC del 95% 1.11-2.73; evidencia de alta calidad) [33].

Dada la controversia en curso, es evidente que existe la necesidad de un ensayo clínico aleatorizado definitivo a largo plazo en el que se inicie la THM bioidéntica o biosimilar regulada convencionalmente en mujeres a la edad habitual de la menopausia y se haga un seguimiento durante el tiempo suficiente y en un número suficiente de mujeres para evaluar las principales medidas de resultados, como los eventos cardiovasculares y de cáncer de mama. Lamentablemente, los costos de un ensayo de este tipo serían prohibitivos, por lo que resulta aún más importante realizar recomendaciones imparciales basadas en la literatura actual. La recopilación continua de datos de registros observacionales prospectivos de alta calidad puede ser la mejor solución de compromiso.

Los especialistas en menopausia deberían esforzarse ahora por lograr un enfoque coordinado para la recopilación y amalgama de datos. Sociedades como la IMS podrían coordinar esta "búsqueda" de datos. Esta importante iniciativa podría ser financiada por la Fundación IMS para la Educación y la Investigación (EER) y la IMS podría actuar como un repositorio global para esta información. Esto también facilitaría la difusión de información a los profesionales sanitarios y al público que podría utilizarse para influir en la práctica clínica de forma positiva. Mientras tanto, se realizarán revisiones sistemáticas y meta-análisis exhaustivos en relación con la actualización de las recomendaciones de 2016 de la IMS sobre la THM [34].

Fundamento para el manejo de la menopausia

Es bien sabido que, aunque forma parte de la progresión natural del ciclo vital, la menopausia puede estar asociada a síntomas angustiantes que afectan a la calidad de vida personal, social y profesional. Aunque los síntomas clásicos de la menopausia son los síntomas vasomotores (SVM), como los sofocos y los sudores nocturnos, y los síntomas genitourinarios (vulvares, vaginales y urinarios), existen otros numerosos síntomas que pueden presentarse en este momento del ciclo vital. Estos pueden ser causados o exacerbados por la pérdida de estrógeno, pero también pueden depender de otros factores asociados, por ejemplo, genéticos/epigenéticos, tal como la variación genética en el locus TACR₃ está asociada a los SVM [35]. En el caso de las mujeres asiáticas, se reconoce que los síntomas físicos, como los dolores corporales y articulares, así como los síntomas psicológicos, son más frecuentes que los SVM [36]. Una revisión sistemática y un meta-análisis recientes de datos de prevalencia a nivel mundial encontraron que el malestar articular y muscular eran los síntomas relacionados con la menopausia más prevalentes con un 65.43% (IC del 95%: 62.51-68.29) [37].

Ha habido una considerable controversia sobre lo que constituye un síntoma genuino de la menopausia, lo que ha dado lugar a inconsistencias en cuanto a qué resultados y mejores mediciones deberían evaluarse en los ensayos clínicos. Esto ha llevado al desarrollo reciente de un conjunto de resultados básicos para los síntomas vasomotores y genitourinarios asociados con la menopausia en la iniciativa global COMMA [38,39].

Ahora también hay buena evidencia de que las mujeres predispuestas a sufrir SVM severos también tienen una mayor incidencia de enfermedad cardiovascular [40]. Aunque todavía se desconoce si esta asociación es causal, es importante que los SVM y la salud cardíaca se evalúen en un "control de la menopausia", que es una oportunidad para la detección y se puede realizar de manera rutinaria utilizando protocolos y algoritmos estandarizados en atención primaria, como los propuestos en un toolkit -conjunto de herramientas- de la IMS [41].

La variedad de síntomas relacionados con la menopausia puede afectar significativamente la salud física, mental y cognitiva de las personas, así como sus relaciones personales y profesionales. Más recientemente, ha habido un creciente reconocimiento de que estos síntomas pueden tener un profundo impacto en el desempeño en el lugar de trabajo, lo que lleva a una reducción de la productividad individual y corporativa, pérdida de eficiencia e incluso pérdida de empleo [42]. Una proporción de mujeres pasarán por la menopausia con pocos o ningún síntoma y, como tal, no requerirán tratamiento desde esta perspectiva. Sin embargo, la difusión generalizada de información errónea y desinformación puede alentar a algunas de estas mujeres a solicitar THM a sus profesionales de la salud simplemente para mantener la calidad de la piel, las uñas y el cabello y/o por posibles beneficios de prevención primaria como la salud cardiovascular y cerebral, para los que actualmente no hay una indicación. Este ha sido uno de los problemas

clave que ha causado controversia reciente dado que la THM actualmente no se recomienda únicamente para la prevención primaria, aunque en varios países también existe una licencia para la prevención de la osteoporosis.

El uso de THM no debe considerarse una estrategia antienviejamiento. Esto pone de relieve la necesidad de que las mujeres reciban información fiable sobre por qué y con qué finalidad se puede o no proporcionar THM.

El tratamiento holístico que adopta un enfoque biopsicosocial durante este momento clave en la vida de una mujer permite optimizar la salud para una mejor calidad de vida. Este enfoque incluye la prevención primaria de enfermedades crónicas mediante una alimentación saludable, un estilo de vida activo y la vacunación preventiva (por ej., neumococo, herpes zóster), la detección oportuna y adecuada de enfermedades crónicas y cánceres, evitar sustancias nocivas como el tabaquismo, evitar el consumo excesivo de alcohol, mantenerse socialmente activa y centrarse en el bienestar mental.

Esto puede ser todo lo que se requiere, o todo lo que está disponible en algunos países y regiones, para lograr un envejecimiento saludable, y las mujeres que toman esta decisión no deben sentirse presionadas a medicalizar su menopausia, como se describe en una revisión reciente sobre el manejo de la menopausia [43]. Sin embargo, es igualmente importante que los síntomas angustiantes y las posibles secuelas de la menopausia tampoco se trivialicen [1].

La menopausia también se puede controlar de manera eficaz con terapias cognitivo-conductuales basadas en evidencia, hipnoterapia y medicamentos farmacológicos no hormonales, sobre los que las mujeres deberían estar informadas. Estas opciones deberían hacerse más accesibles dada la creciente evidencia de sus beneficios, en particular para aquellas que no pueden o eligen no utilizar la THM [41,43-45].

En la actualidad, las mujeres recurren a numerosas terapias complementarias como tratamiento de primera línea para controlar la menopausia antes de buscar ayuda profesional, pero a menudo hay pocas pruebas de su eficacia y seguridad. Si bien es poco probable que estas preparaciones causen daños, en ocasiones pueden estar asociadas a efectos adversos importantes y a menudo carecen de eficacia. Se justifica la investigación en curso sobre terapias complementarias dado que existen algunos datos favorables de pequeños ensayos clínicos, pero la regulación adecuada de la venta de estos productos es vital para garantizar un tratamiento ético, seguro y rentable de la menopausia [44,45].

Las 5 preguntas o 5 Ws de la prescripción de la THM

El objetivo de esta sección del Documento Blanco es analizar algunas de las cuestiones controvertidas clave que han surgido en los últimos años y que han provocado mucha confusión entre los profesionales sanitarios y las mujeres que buscan tratamiento para problemas relacionados con la menopausia. El objetivo no es reproducir las recientes directrices prácticas de prescripción de la THM que ya se pueden encontrar en varios conjuntos de herramientas y declaraciones de posición [34,41,46], y que también estarán disponibles en las directrices actualizadas de la IMS y en una actualización planificada posterior del consenso mundial de las sociedades [47].

¿Para quién está destinada la THM?

La THM está indicada convencionalmente para mujeres con menopausia natural y quirúrgica que experimentan síntomas vasomotores y/o vulvovaginales molestos.

¿Se debe prescribir THM a mujeres asintomáticas?

Ha habido una considerable controversia sobre si se debe prescribir THM a las mujeres asintomáticas. Aunque la THM está indicada principalmente para aliviar los síntomas molestos de la menopausia, a menudo se la promociona incorrectamente entre las mujeres como un "elixir de la juventud".

Hay buena evidencia de que la THM reduce la incidencia de osteoporosis y el riesgo de fracturas relacionadas con la osteoporosis, y en algunos países (por ejemplo, en EE.UU. y Australia) esta también es una indicación primaria para la THM.

También hay buenos datos que respaldan su uso para reducir el riesgo de enfermedad cardiovascular, lo que tiene un impacto positivo en la expectativa de vida, pero la THM actualmente no está autorizada en ningún lugar del mundo para esta indicación.

Hay muchas otras mujeres que podrían beneficiarse de la THM para quienes no está indicada según el prospecto. Por ejemplo, mujeres con IOP y menopausia temprana que pueden requerir THM para el alivio sintomático, pero que también deberían recibirla con fines de prevención primaria.

Sin embargo, los resultados de las investigaciones sobre el impacto de la THM en la cognición y la demencia son considerablemente menos confiables y requieren más investigaciones.

Todas estas cuestiones se han analizado exhaustivamente en los últimos cuatro Documentos Blancos de la IMS del Día Mundial de la Menopausia sobre IOP^[48], salud ósea^[49], salud cognitiva^[50] y salud cardiovascular^[51].

¿Se debe prescribir THM a mujeres con alto riesgo médico?

Como siempre ocurre en estas situaciones, es necesario sopesar los beneficios que aporta el tratamiento de los síntomas molestos a la calidad de vida de la mujer frente a los posibles riesgos asociados a la THM. La definición de "riesgo aceptable" puede variar considerablemente entre los profesionales sanitarios y las pacientes.

Por ejemplo, la THM está contraindicada tradicionalmente en mujeres con cáncer de mama con receptores hormonales positivos y cáncer de endometrio. Sin embargo, dependiendo del grado de impacto en la calidad de vida y de la eficacia y tolerabilidad de las alternativas no hormonales, algunas mujeres pueden estar dispuestas a aceptar el riesgo de utilizar o volver a utilizar la THM, en particular en aquellas tratadas por cáncer en etapa temprana^[52].

En mujeres con antecedentes de TEV, se puede considerar la THM si ha sido provocada por ciertas circunstancias, por ejemplo, cirugía mayor o inmovilidad prolongada, y se podría considerar el uso de un anticoagulante concomitante para la profilaxis de la TEV.

Existen proyectos en curso para desarrollar criterios de elegibilidad médica para la THM, así como las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre anticoncepción, a fin de proporcionar una orientación específica y graduada para una variedad de diferentes escenarios de casos clínicos. Es probable que estas directrices sobre criterios de elegibilidad médica sean útiles en el futuro, pero aún se encuentran en desarrollo y requieren un consenso y una aplicación universal^[53,54].

¿Qué tipos y dosis de THM?

Los factores que determinan el tipo y la dosis de THM que suelen recetar los profesionales sanitarios incluyen los siguientes:

- preferencia de la paciente;
- presencia o ausencia del útero;
- necesidades anticonceptivas;
- tipo y gravedad de los síntomas;
- comorbilidades.

Los algoritmos de prescripción en toolkits (conjuntos de herramientas) publicados recientemente^[41] guían muy claramente la prescripción de los profesionales sanitarios con respecto a estos factores.

El objetivo de esta sección es examinar críticamente algunas de las controversias que han surgido recientemente con respecto al tipo y las dosis recomendadas de la THM.

¿Es importante el tipo de estrógeno?

Existen cuatro tipos de estrógenos que se producen de forma natural en los seres humanos: estrona, estradiol, estriol y estetrol. Hay quienes afirman, en particular entre quienes promueven la terapia hormonal bio idéntica compuesta, que la reposición de estos estrógenos en las proporciones correctas es importante para optimizar la eficacia y la seguridad de la terapia hormonal bio idéntica compuesta. Esta afirmación no ha sido demostrada y sigue siendo una de las muchas preocupaciones sobre la seguridad y la eficacia de la terapia hormonal bio idéntica compuesta.

La THM sistémica regulada ha contenido tradicionalmente estrógenos equinos conjugados (EEC), estradiol y valerato de estradiol. Más recientemente, se ha investigado el estetrol como tratamiento para los vómitos y vómitos en ensayos clínicos y es probable que se comercialice, como se ha hecho con fines anticonceptivos. La THM vaginal contiene típicamente estradiol, estriol o, más recientemente, dehidroepiandrosterona (prasterona).

También se han comercializado un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (ospemifeno) oral sistémico y un láser de CO₂ y erbio para los síntomas de atrofia vulvovaginal (AVV)/síndrome genitourinario de la menopausia (GSM). A pesar de los resultados alentadores de estudios observacionales y no controlados, los ensayos clínicos aleatorizados controlados de la terapia láser para la AVV/GSM aún no han confirmado los beneficios en comparación con el láser simulado.

Existen muy pocos estudios comparativos que evalúen si un tipo de estrógeno sistémico o local de uso común en la THM, como los EEC frente al estradiol, es superior a otro para aliviar los síntomas de la menopausia. La estrona y el estriol son estrógenos biológicamente más débiles que los EEC y el estradiol, pero no suelen comercializarse para la THM sistémica.

La reciente tendencia hacia el uso de estradiol transdérmico (parches/geles/aerosoles) está respaldada por evidencia de estudios observacionales y de casos controlados de reducción del riesgo de TEV ^[55]. Sin embargo, a menudo hay variaciones considerables en las concentraciones séricas de estradiol en mujeres tratadas con la misma preparación transdérmica (que puede variar en un factor de 10), y grandes diferencias interindividuales. Por lo tanto, la respuesta de una mujer a la misma dosis puede ser difícil de predecir.

La eficacia de la THM transdérmica se basa en la permeabilidad suficiente del esteroide a través de la piel. La dieta, el alcohol, el consumo de drogas, el tabaquismo, la actividad física y el estrés pueden causar cambios rápidos y transitorios en el flujo sanguíneo periférico, la absorción y el metabolismo. También puede haber variaciones circadianas en el flujo sanguíneo dérmico, con niveles más altos por la noche que mejoran la absorción ^[56].

En vista de todas estas variables, una preparación transdérmica puede no ser siempre la mejor opción para una persona. Si no existen factores de riesgo particulares (por ejemplo, obesidad, antecedentes de TEV), hay pocas razones por las que no se pueda prescribir estrógeno oral. Siempre debe prevalecer la elección informada por la paciente.

¿Son importantes los tipos de progestágeno?

Actualmente, existen pruebas considerables de que la progesterona micronizada y los progestágenos biológicamente similares (por ejemplo, la didrogestrona) parecen tener ventajas metabólicas y posiblemente para las mamas en comparación con los progestágenos androgénicos ^[30,55,57,58]. Aunque esto aún no se refleja en las directrices regulatorias ni en los prospectos de las prescripciones, puede marcar una diferencia considerable en la individualización de la terapia.

La elección del progestágeno también puede ser particularmente importante desde un punto de vista psicológico en mujeres con antecedentes de síndrome premenstrual (SPM)/trastorno disfórico premenstrual (TDPM) que a menudo tienen intolerancia al progestágeno ^[59]. En estas pacientes también puede ser necesario reducir la dosis y la duración de la progesterona micronizada, por ejemplo, 7-10 días por mes a 100 mg (en lugar de 200 mg) en regímenes secuenciales de THM. Sin embargo, para las mujeres intolerantes al progestágeno en estas dosis y regímenes subóptimos, el control regular con ecografía y/o biopsia endometrial es fundamental para excluir la hiperplasia o el carcinoma endometrial ^[60]. La administración vaginal de progesterona micronizada puede ser incluso mejor tolerada por pacientes "sensibles al progestágeno", pero está fuera de etiqueta en la mayoría de los países para la THM. Otras opciones incluyen la administración uterina de progestágeno (levonorgestrel) desde un dispositivo intrauterino y el complejo estrogénico selectivo de tejidos (CEST) oral (EEC/bazedoxifeno), aunque este último actualmente sólo está autorizado en unos pocos países.

¿Son importantes las dosis de estrógeno y progestágeno?

Estrógeno. Recientemente ha habido un número cada vez mayor de informes de casos preocupantes de mujeres a las que se les han prescrito dosis de estrógeno muy por encima del rango de dosis autorizado. No ha sido inusual ver dosis tres o cuatro veces superiores a la máxima recomendada de parches y geles de estradiol sistémico, a veces utilizados en combinaciones de vías de administración.

Si bien hay cierta evidencia de que se requieren dosis más altas para lograr la estabilización y supresión del ciclo endógeno en mujeres con SPM/TDPM y depresión perimenopáusica ^[61,62], o cuando la absorción es deficiente, es importante adherirse al principio de prescribir la dosis mínima completamente efectiva cuando sea posible. También se requieren dosis más altas de estrógeno en mujeres con IOP y menopausia temprana para lograr un alivio completo de los síntomas y una mineralización ósea óptima ^[48].

Las dosis de estradiol necesarias para lograr un alivio adecuado de los síntomas vasomotores convencionales y protección ósea son en realidad bastante bajas (1-2 mg de estradiol por vía oral, parches de 25-50 µg o 1-2 dosis de gel de estrógeno), y si bien existe un efecto dosis-respuesta tanto para los VMS como para la densidad ósea, incluso se pueden lograr beneficios con formulaciones de MHT de dosis ultra bajas que contienen 0,5 mg de estradiol por vía oral o 14 µg por vía transdérmica [63-65].

La razón fundamental que sustenta el principio de utilizar dosis más bajas de THM para lograr beneficios adecuados es la menor probabilidad de efectos adversos de los estrógenos (por ejemplo, dolor en los senos, hinchazón, problemas de sangrado), incluido un menor riesgo de TEV con estrógenos orales y de accidente cerebrovascular, incluso con estrógenos transdérmicos [66]. Si bien no se ha demostrado que el riesgo de cáncer de mama dependiente de hormonas dependa de la dosis, el uso excesivo de THM podría aumentar potencialmente el riesgo. La ausencia de evidencia no es necesariamente evidencia de ausencia.

Los niveles suprafisiológicos de estrógeno también conllevan un riesgo de disminución repentina de la eficacia del tratamiento (taquifilaxia) debido a la insensibilidad de los receptores de estrógeno. Aunque no es común, esto puede ocurrir incluso con dosis altas de estrógeno transdérmico [67], así como con gránulos de estrógeno implantados. Este riesgo se puede mitigar prescribiendo estrógeno en las dosis mínimas (totalmente) efectivas. Los gránulos de estrógeno no están autorizados y requieren una mejor regulación, pero con un control cauteloso de los niveles de estrógeno pueden ser una opción en algunos países para las pocas mujeres cuyos síntomas no responden a las preparaciones orales y transdérmicas.

Progestágeno. Es importante reiterar que la dosis de progestágeno utilizada proporciona una protección endometrial adecuada de acuerdo con las pautas estándar [41], a menos que sea absolutamente necesario reducir la dosis en mujeres intolerantes al progestágeno [68]. Esto es particularmente importante con regímenes de THM combinados secuenciales donde la incidencia de hiperplasia tiende a ser mayor con el uso a largo plazo, incluso con regímenes de dosis estándar [69]. Las dosis típicas utilizadas con dosis estándar de estrógeno en THM incluyen 200 mg de progesterona micronizada/10 mg de didrogestrona durante 12 a 14 días en un régimen secuencial, o 100 mg de progesterona/5 mg de didrogestrona en regímenes continuos.

El dispositivo intrauterino de levonorgestrel es otra forma de brindar protección endometrial eficaz, además de anticoncepción, aunque no está autorizado para la protección endometrial en todos los países. Otras opciones posibles para evitar o minimizar la intolerancia a los progestágenos incluyen el CEST que contiene una combinación de EEC/bazedoxifeno [70] y la tibolona, un regulador selectivo de la actividad estrogénica tisular (STEAR) [71]. Desafortunadamente, a pesar de la necesidad de más opciones para personalizar la THM, estos productos están autorizados solo en unos pocos países.

Los hallazgos recientes del estudio ELITE indican que puede haber un mayor riesgo de hiperplasia endometrial con el gel vaginal de progesterona secuencial, incluso con una dosis relativamente baja de estradiol de solo 1 mg [72]. Aunque el gel vaginal de progesterona ya no está autorizado para la protección endometrial, si se administra progesterona por vía vaginal, cualquiera sea la formulación, se deben utilizar dosis similares a las de la progesterona oral y se debe instituir un control inmediato de cualquier sangrado no programado como se describió anteriormente.

Si se aumenta la dosis de estrógeno, es importante que la dosis de progestágeno también se aumente proporcionalmente para brindar suficiente protección al endometrio, aunque hay poca evidencia de mujeres que usan dosis más altas fuera de la licencia del producto [73]. Se necesita más investigación para orientar la dosificación correcta de progesterona cuando se usan dosis más altas de estrógeno, como en mujeres con IOP.

Monitoreo de las dosis de THM

El principio de prescripción aquí es que debemos "tratar primero al paciente, no el resultado". Por lo tanto, si una paciente con menopausia a la edad habitual está usando THM únicamente para aliviar los síntomas y logra un alivio completo de sus síntomas sin efectos adversos, entonces no es necesario controlar rutinariamente sus niveles hormonales.

Las situaciones en las que un perfil hormonal podría ser útil para "monitorear la THM" son las siguientes:

- alivio inadecuado de los síntomas después de 6 a 12 semanas de comenzar la THM;

- efectos adversos persistentes después de 6 a 12 semanas de comenzar la THM;
- uso de THM en mujeres con IOP y menopausia temprana (particularmente con uno o ambos de los problemas mencionados anteriormente, o si existen preocupaciones sobre la mineralización ósea inadecuada en una exploración por absorciometría de rayos X de energía dual).

Es importante señalar que los niveles de estradiol se interpretan mejor con preparaciones transdérmicas, ya que el estrógeno oral se metaboliza parcialmente a estrona. La espectrometría de masas es el mejor método para medir los niveles de estradiol, pero no siempre está disponible.

¿Por qué las mujeres siguen recurriendo a la terapia hormonal bioidéntica compuesta en algunos países?

La alarmante manera en que se informaron públicamente los riesgos de la THM en el WHI y otros estudios hizo que las mujeres recurrieran a otras opciones para controlar sus angustiantes síntomas de la menopausia, a pesar de que en el WHI las mujeres tenían en promedio más de 10 años después de la edad habitual de la menopausia cuando fueron reclutadas (edad promedio de 63 años) [23].

Una de estas opciones fue la terapia hormonal bioidéntica compuesta, que se ha comercializado como sustancialmente diferente y más natural en comparación con la terapia hormonal bioidéntica regulada convencionalmente y promovida por varias celebridades de los medios y médicos de medicina funcional.

La promoción de estas preparaciones sin licencia a menudo se centra en la noción de que podrían personalizarse con precisión en dosis y variedad a través de la prueba previa de los niveles séricos y salivales de varias hormonas. Esta noción no está respaldada por la investigación empírica que muestra que los niveles de hormonas ováricas de una mujer, particularmente en la perimenopausia, pueden variar sustancialmente a lo largo de un ciclo menstrual [74]. Además de esto, no se ha establecido la precisión y confiabilidad de las pruebas salivales de esteroides sexuales.

A pesar de que recientemente se ha mejorado la confianza en la terapia hormonal regulada convencionalmente, la prescripción de variedades compuestas continúa en varios países, especialmente en los EE.UU, el Reino Unido, Sudáfrica y Australia.

La declaración de consenso global revisada sobre la THM establece que "no se recomienda el uso de terapia hormonal compuesta personalizada debido a la falta de regulación, pruebas rigurosas de seguridad y eficacia, estandarización de lotes y medidas de pureza" [47,pag.314].

Más recientemente, la Declaración Científica de la Sociedad de Endocrinología y las Academias Nacionales de Ciencias, Ingeniería y Medicina encontró que no había justificación para la prescripción rutinaria de terapias hormonales bioidénticas compuestas personalizadas no reguladas, no probadas y potencialmente dañinas, y se han informado casos de cáncer de endometrio debido al uso de una progestina inadecuada [75-77].

Por lo tanto, es importante que los reguladores, las sociedades médicas y los profesionales sanitarios informen a las mujeres de que los posibles beneficios de las variedades compuestas de THM se pueden lograr con variedades reguladas convencionalmente de THM idénticas al cuerpo, que han sido rigurosamente probadas en cuanto a eficacia y seguridad.

¿Se ha vuelto excesiva la prescripción de testosterona a las mujeres?

Hasta hace relativamente poco, la testosterona se consideraba exclusivamente una hormona masculina, aunque también se produce de forma endógena en las mujeres, y no se recomendaba su uso por parte de las mujeres.

De hecho, no había preparaciones autorizadas para el uso femenino en la menopausia hasta hace muy poco, cuando la Administración de Productos Terapéuticos de Australia autorizó el uso de una crema de testosterona al 1% para mujeres con trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH), una libido angustiantemente baja.

La mayor parte de la prescripción de testosterona a mujeres en todo el mundo sigue siendo fuera de etiqueta, con una titulación de preparaciones de testosterona masculina en dosis femeninas, normalmente 1/10 diseñada para lograr niveles totales de testosterona dentro del rango fisiológico femenino.

Actualmente existen buenos datos sobre la eficacia y seguridad del tratamiento del TDSH con testosterona en la menopausia natural y quirúrgica, tanto con como sin "THM E + P estándar" a partir de una serie de ensayos controlados aleatorios, revisiones sistemáticas y meta-análisis [78,79].

Aunque existen evidencias de la seguridad y eficacia de la testosterona utilizada sola en la menopausia, generalmente se recomienda que se inicie la THM convencional antes de considerar la testosterona para los síntomas persistentes del TDSH, para asegurar que las mujeres estén bien estrogenizadas, especialmente por vía vaginal, antes de que mejore su libido. La declaración de consenso global sobre la testosterona para mujeres recomienda seguir un enfoque biopsicosocial para decidir si está indicado recetar testosterona [80].

Sin embargo, todavía hay una escasez de evidencia sobre los posibles beneficios de la testosterona en mujeres con otros problemas asociados a la menopausia, como problemas cognitivos, de humor, de energía y de calidad de vida en general, a pesar de que los medios de comunicación también los promueven como posibles beneficios de la testosterona [81]. Mientras esperamos los datos de estudios diseñados adecuadamente para evaluar mejor estos resultados, la indicación principal para la testosterona en mujeres debe seguir siendo la TDSH, y cualquier otro beneficio que ocurra debe considerarse secundario [82].

¿Cuándo se debe iniciar y suspender la THM?

El momento del inicio de la THM también es un tema controvertido en el cuidado de la menopausia. La THM se ha investigado principalmente en mujeres postmenopáusicas (es decir, generalmente 12 meses después del último período menstrual) o, en algunos estudios, en la perimenopausia tardía (es decir, después de 6 meses de amenorrea con niveles significativamente elevados de FSH [hormona foliculo estimulante]).

¿Se debe iniciar la THM antes de la menopausia?

La perimenopausia, que comienza hasta 10 años o más antes del último período menstrual, es una fase frecuentemente descuidada y mal gestionada del ciclo de vida de una mujer. Las mujeres perimenopáusicas a menudo experimentan la coexistencia de varios síntomas relacionados con la menopausia y el ciclo, que pueden comenzar a mediados de los 30 años con la reducción de la reserva ovárica. Una encuesta reciente mostró que las mujeres que experimentan síntomas fuera de tiempo, es decir, cambios en el ciclo menstrual relacionados con la perimenopausia o síntomas en un período de tiempo antes de que una persona los espere, pueden llevar a peores calificaciones en las medidas de estrés, satisfacción y salud [83].

La prescripción de THM en la perimenopausia puede ser difícil debido a que las fluctuaciones en los niveles hormonales pueden dar lugar a episodios de deficiencia de estrógenos seguidos rápidamente de episodios de exceso de estrógenos. Los aumentos de estradiol y las irregularidades del ciclo durante la transición a la menopausia pueden deberse a eventos de desfase lútea que parecen desencadenarse por niveles elevados prolongados de FSH en la fase folicular con reclutamiento de múltiples folículos simultáneamente [84].

La THM sigue siendo una opción para estas mujeres si son sintomáticas, reconociendo que la THM no está indicada en esta fase de la vida. Se necesita mucha más investigación para determinar los regímenes óptimos de THM para mujeres perimenopáusicas. Se prefieren las terapias secuenciales, pero incluso estas pueden causar sangrado irregular. Otra opción para las mujeres perimenopáusicas que no tienen contraindicaciones es el anticonceptivo oral combinado convencional basado en etinilestradiol, o los anticonceptivos orales combinados más nuevos basados en estradiol o estetrol. El dispositivo intrauterino de levonorgestrel es otra opción muy útil en este momento y se puede utilizar en combinación con estrógenos si se requiere THM.

Otra opción podría ser combinar un agonista o antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para suprimir la actividad ovárica residual con THM "agregado". Estos productos combinados ya existen para tratar los problemas de sangrado asociados con los fibromas y la endometriosis, aunque también se podrían administrar componentes individuales [85].

En teoría, se podrían considerar alternativas no hormonales, por ejemplo, antagonistas del receptor de neuroquinina (NK), pero aún no se han investigado en mujeres perimenopáusicas y no abordarían las irregularidades del ciclo menstrual o la necesidad de anticoncepción.

¿Se debe iniciar la THM en mujeres mayores mucho después de la transición a la menopausia?

La mayoría de las recomendaciones de sociedades recomiendan precaución cuando se trata de prescribir THM de novo en mujeres de 60 años o más [34,46]. Este consejo ha surgido de estudios como el WHI donde se encontró que las mujeres

que inician THM en sus 60 y, particularmente, en sus 70 años, tienen una mayor incidencia de eventos tromboembólicos venosos y cardiovasculares, accidente cerebrovascular y cáncer de mama en comparación con las mujeres en sus 50 años [23].

La mayoría de las mujeres en este grupo de mayor edad tienen pocos o ningún SVM y cualquier síntoma de AVV/SGM puede tratarse de manera efectiva con terapias de estrógeno vaginal. Al mismo tiempo, es importante reconocer que hasta el 30-40% de las mujeres en sus 60 y 10-15% en sus 70 años informan SVM molestos [86,87]. Los SVM de nueva aparición en estos grupos de edad deben investigarse de acuerdo con la presentación clínica, para excluir etiologías como hipertiroidismo y feocromocitoma.

Algunas mujeres buscan de manera no convencional tratamiento para la osteoporosis con THM en la categoría de edad de más de 60 años porque desean evitar preparaciones no hormonales que preservan los huesos pero que tienen efectos adversos; al tomar una decisión informada, se debe sopesar cuidadosamente el balance riesgo-beneficio de todas las preparaciones [49].

Surgen problemas en particular cuando las mujeres que pueden o no presentar síntomas piden a sus profesionales de la salud que comiencen la THM porque sienten que perdieron la oportunidad de usar la THM a los 50 años, debido a las preocupaciones planteadas por los estudios WHI/MWS o porque sus profesionales de la salud interrumpieron la THM “prematuramente”.

A estas mujeres se les debe informar que no se recomienda convencionalmente comenzar la THM de novo. Sin embargo, si se va a iniciar la THM, es importante que se prescriban dosis muy bajas, idealmente con estrógeno transdérmico, para evitar efectos adversos; por ejemplo, parches de estradiol de 25 µg, 1 dosis de gel (un pump) de estradiol o 1 espray de estradiol por vía transdérmica (un puff), con progesterona micronizada 100 mg o didrogestrona 5 mg para la protección endometrial.

¿Cuándo se debe suspender la THM?

La mayoría de las autoridades reguladoras, como la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MHRA), la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) o la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), siguen recomendando que la THM se utilice en la dosis más baja durante el menor tiempo necesario para aliviar los síntomas, porque la THM puede aumentar el riesgo de algunos tipos de cáncer, TEV y accidente cerebrovascular, y porque los riesgos aumentan cuanto más tiempo se utiliza la THM. Sin embargo, ahora existe un acuerdo universal entre las sociedades nacionales e internacionales de menopausia de que no se deben establecer límites arbitrarios a la duración del uso de la terapia hormonal sustitutiva [34,46,47].

Los principios rectores de la IMS sobre la THM establecen que “no hay motivos para establecer limitaciones obligatorias a la duración de la THM”. “La decisión de continuar o no con la terapia debe quedar a criterio de la mujer bien informada y de su profesional sanitario, en función de los objetivos específicos y de una estimación objetiva de los beneficios y riesgos individuales actuales” [34, pág.111].

Por lo tanto, el tratamiento moderno de la menopausia debe incluir la personalización de la duración del uso de la THM.

¿Por qué es importante la THM?

¿Estamos medicalizando excesivamente la menopausia?

La menopausia en sí no requiere tratamiento, pero los síntomas y afecciones angustiantes que pueden estar asociados con ella sí lo requieren. La indicación actual para el uso de la THM es el tratamiento de los SVM, la AVV/SGM. Se estima que el 80% de las mujeres experimentan SVM, el 25% de las mujeres sufrirán SVM severos y la duración media de los síntomas es de 8 a 10 años (lo que significa que la mitad de las mujeres experimentarán esos síntomas durante más de 8 a 10 años) [88]. La THM también tiene una indicación de segunda línea para el tratamiento de la osteoporosis en algunos países, y para la edad de 80 años hasta el 50% de las mujeres tendrán osteoporosis si no se trata.

Es importante advertir a las mujeres desde el principio que los síntomas de la menopausia, como los SVM, los trastornos del sueño [89], los cambios de humor y la neblina mental generalmente mejorarán con el tiempo y es posible que no requieran tratamiento [50]. La dificultad es saber cuándo mejorarán estos síntomas, y es importante no dejar que las mujeres sufran indefinidamente si se adopta un enfoque conservador.

Es bien sabido que la transición a la menopausia a menudo puede estar asociada a una serie de otros síntomas angustiantes, como falta de energía y dolores musculoesqueléticos, y que la THM también puede tener un impacto positivo en estos síntomas. Antes de prescribir, se deben identificar los síntomas predominantes y establecer objetivos realistas en cuanto al grado esperado de mejora, y también en qué plazo se espera una respuesta al tratamiento. El objetivo final es empoderar a las mujeres con información basada en evidencia para que tomen una decisión individualizada que sea adecuada para ellas.

¿Deberíamos recomendar alternativas no hormonales en lugar de la THM o además de ella?

Cuanto más amplio sea el arsenal de opciones de tratamiento, más fácil será individualizar/personalizar el tratamiento. Como se mencionó anteriormente, cualquier tratamiento médico debe estar respaldado por la optimización del estilo de vida, la dieta, el ejercicio, la minimización del consumo de alcohol y evitar o abandonar el hábito de fumar.

A todas las mujeres que presentan problemas angustiosos relacionados con la menopausia se les deben ofrecer opciones hormonales y no hormonales seguras y eficaces basadas en evidencia como parte del conjunto de herramientas de tratamiento [41]. Las opciones deben adaptarse a los deseos y la historia clínica de la persona: algunas mujeres pueden desear evitar las terapias hormonales o pueden tener contraindicaciones para ellas.

La dificultad es la falta de opciones terapéuticas no hormonales autorizadas, lo que da lugar al uso no autorizado de tratamientos como los antidepresivos para los SVM. La directriz de Niza de 2015 dejó muy claro que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina no deben utilizarse como tratamientos de primera línea para los SVM en mujeres que no tienen contraindicaciones para la THM [90].

Las investigaciones recientes han dado como resultado una nueva clase de medicamentos, los antagonistas del receptor NK, que ya están autorizados en algunos países para el tratamiento de los SVM [91,92]. Esto proporciona otra opción autorizada para abordar los síntomas de la menopausia, lo que facilita la personalización de la terapia.

Áreas terapéuticas de necesidad insatisfecha para la THM

Sigue habiendo áreas significativas de necesidad insatisfecha en la medicina de la menopausia en las que la THM podría ser de gran beneficio, ya sea porque los temas se consideran tabú o porque la investigación y el desarrollo no se han centrado en estas áreas:

- AVV/SGM/salud sexual: si bien ahora hay numerosos productos disponibles para el tratamiento de los síntomas de AVV/SGM, todavía existe una reticencia considerable por parte de las mujeres a presentarse para que se les traten estos síntomas, debido a la vergüenza de la paciente, la reticencia del profesional de la salud a abrir la conversación y la trivialización del impacto de estos síntomas [93]. De igual importancia es el tratamiento de los problemas de salud sexual como el TDSH y la provisión de la experiencia y los recursos adecuados para tratar estos problemas utilizando un enfoque bio-psicosexual con productos androgénicos autorizados para uso femenino cuando sea necesario [94].
- IOP/menopausia temprana: estas siguen siendo áreas de preocupación debido a la falta de conciencia del público y entre los profesionales de la salud en general sobre el impacto que estas afecciones pueden tener, no solo en la calidad de vida sino también en la salud a largo plazo. En el pasado, a las mujeres con IOP se las denominaba “las tribus perdidas”. Es imperativo que se aliente a las mujeres que puedan tener problemas de IOP/menopausia temprana a que acudan a tiempo para que se les pueda diagnosticar y tratar de manera eficaz con THM, a menos que exista una contraindicación médica. Los documentos blancos y las directrices actualizadas son importantes, pero solo son eficaces si existe una difusión y traducción adecuada de la información a nivel mundial. La directriz sobre IOP de la Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología (ESHRE) se está actualizando actualmente y se difundirá pronto [95].
- Perimenopausia: aunque esto ya se ha abordado, es importante destacar que, además de los síntomas relacionados con la menopausia, este período de la vida de una mujer también puede estar asociado con trastornos menstruales angustiantes, SPM/TDPM y problemas de salud sexual desafiantes que requieren regímenes de tratamiento bien considerados [96].
- Menopausia iatrogénica debido a:

- Causas benignas/cánceres no dependientes de hormonas: es preocupante que a muchas mujeres que podrían utilizar la THM después de una menopausia iatrogénica benigna o no dependiente de hormonas, todavía no se les esté ofreciendo. Los riesgos a corto y largo plazo de la IOP y la menopausia temprana en la calidad de vida, la multimorbilidad y la mortalidad son ahora bien reconocidos, en particular después de una ooforectomía bilateral ^[97]. Por mucho tiempo, el enfoque del tratamiento del cáncer se ha centrado únicamente en mejorar la longevidad. Si bien la longevidad es importante, significa muy poco sin una calidad de vida general y sexual óptima ^[98].
- Cánceres dependientes de hormonas: la investigación sobre las opciones de tratamiento que se pueden utilizar después de una neoplasia maligna dependiente de hormonas es algo que se debió haber hecho hace mucho tiempo ^[98]. Es alentador que ahora se estén realizando investigaciones con algunas opciones terapéuticas no hormonales, por ejemplo, antagonistas del receptor NK que potencialmente se pueden utilizar en mujeres con antecedentes de neoplasia maligna con receptores hormonales positivos que están contraindicadas para el uso de la THM.

¿Dónde se puede acceder a la THM?

Las mujeres de países de ingresos bajos y medios tienen un acceso limitado o nulo a la THM: ¿qué se puede hacer?

Gran parte de lo que se escribe sobre la THM presupone que es universalmente accesible, lo que ciertamente no es así. En varios países, hay pocas o ninguna opción de THM. Incluso cuando la THM está disponible, a menudo se carece de la experiencia necesaria para prescribirla de manera eficaz, segura y ética. Por ello, es importante que se empleen enfoques pragmáticos y sensibles a la región, el país y la cultura para el manejo de la menopausia ^[99].

Las sociedades nacionales e internacionales de menopausia desempeñan un papel importante en la provisión de capacitación en THM y en el cuidado de la menopausia. Actualmente, la IMS tiene alcance a 64 sociedades afiliadas de menopausia a través del Consejo de Sociedades Afiliadas de Menopausia (CAMS) y miembros en 90 países que pueden asesorar sobre los enfoques óptimos que se pueden utilizar en entornos nacionales y regionales para el manejo de la menopausia. El CAMS ofrece un conjunto de herramientas innovador para iniciar una sociedad de menopausia, así como un programa de ayuda mutua en el que las sociedades más grandes apoyan a las pequeñas sociedades. Los seminarios web mensuales de la “Hora de la menopausia” ofrecen educación en idiomas locales sobre cuestiones de importancia nacional y regional. Estos programas han proporcionado una orientación fundamental para la formación y el crecimiento continuo de las sociedades de menopausia en todo el mundo. Actualmente, se están creando sociedades de menopausia en regiones del mundo como África y Oriente Medio, donde existían pocas o ninguna sociedad de menopausia. El crecimiento continuo de las sociedades de menopausia en todo el mundo es de vital importancia para abordar la necesidad crítica insatisfecha de capacitación de profesionales de la salud en el cuidado de la menopausia y para educar a las mujeres de mediana edad sobre el impacto de la menopausia en su salud y bienestar.

¿Los influencers (médicos, políticos y sociales) están creando expectativas poco realistas o están restaurando el equilibrio a donde debería estar?

Recientemente, se ha producido un «renacimiento» en el tratamiento de la menopausia en varios países, en particular en el Reino Unido, donde el público, los profesionales sanitarios y, lo que es más importante, los responsables de las políticas han reconocido el posible impacto de la menopausia.

En el Reino Unido, se han designado «zares» políticos de la menopausia y la THM y embajadores de la salud de la mujer para supervisar la disponibilidad de la THM y garantizar que se distribuya de forma equitativa a un coste justo para el público.

Si bien este empoderamiento de las mujeres para que busquen ayuda para su menopausia ha sido en gran medida un avance positivo, ha habido algunas consecuencias inesperadas que son menos deseables. Entre ellas se incluyen las siguientes:

- expectativas poco realistas de lo que se puede lograr con las opciones de tratamiento actualmente disponibles, incluida la THM;
- decepción si la THM no logra el efecto deseado en el alivio de los síntomas, en particular en el caso de los problemas relacionados con el estado de ánimo y la cognición;

- decepción si hay efectos adversos inesperados;
- dificultad para acceder a la THM o interrupción de su suministro;
- dificultad para acceder a atención sanitaria primaria o secundaria para la menopausia, ya sea por falta de recursos o por falta de experiencia;
- comercialización del tratamiento de la menopausia, lo que conlleva el riesgo de una investigación y un tratamiento excesivos;
- asesoramiento y apoyo no regulados por parte de expertos autodesignados con poca o ninguna formación.

En general, estas consecuencias han surgido en parte porque este "renacimiento" ha sido impulsado por el público y las celebridades de los medios de comunicación, en lugar de los departamentos de salud del gobierno. Por lo tanto, es importante que los departamentos de salud desarrollen plenamente enfoques coordinados para el tratamiento de la menopausia a fin de garantizar recursos clínicos y educativos adecuados, y un acceso equitativo a asesoramiento basado en la evidencia, THM y alternativas.

Posibles conflictos de interés

La cuestión de los posibles conflictos de interés y el papel de la industria farmacéutica ha sido un tema particularmente controvertido en la medicina de la menopausia, tal vez más que en muchos otros campos de la medicina. La influencia de las compañías farmacéuticas en el cuidado de la menopausia es particularmente difícil de aceptar entre quienes consideran que la menopausia es una etapa natural en el ciclo de vida de una mujer y no requiere tratamiento per se, e incluso entre quienes aceptan que los síntomas angustiantes asociados con la menopausia sí lo requieren.

Si bien es comprensible que algunos consideren que la colaboración con la industria farmacéutica es poco ética, siendo realistas, los departamentos de salud gubernamentales y las agencias de investigación no pueden cubrir los costos de todos los ensayos aleatorios. Una cantidad considerable de investigación y desarrollo de medicamentos y educación no promocional no se llevaría a cabo si no fuera por la industria farmacéutica.

La opinión de la IMS y la mayoría de las sociedades de menopausia es que la colaboración con la industria farmacéutica puede ser ética siempre que los objetivos principales sean los siguientes:

- el beneficiario principal de la colaboración es la mujer/paciente/público;
- toda colaboración es completamente transparente y se declaran todos los posibles conflictos de intereses;
- la investigación y el desarrollo de medicamentos abordan necesidades terapéuticas no satisfechas y no están diseñados exclusivamente para aumentar las ganancias financieras;
- la dirección de cualquier apoyo educativo es irrestricta, no promocional y desarrollada por sociedades de menopausia, no por la industria farmacéutica.

Si se quiere depender menos del apoyo de organizaciones con fines de lucro, es por supuesto imperativo que los departamentos de salud gubernamentales a nivel mundial proporcionen recursos adecuados para la investigación y el desarrollo dirigidos por investigadores independientes, y para la educación de los profesionales de la salud en el manejo de los problemas relacionados con la menopausia, en particular en los países de ingresos bajos y medios. Por supuesto, también se deben seguir estándares éticos equivalentes en los estudios financiados por el gobierno ^[100].

Función de los reguladores

La función principal de las agencias reguladoras como la EMA, la FDA y la MHRA es proteger y mejorar la salud pública. Si bien actúan como guardianes de la seguridad para la introducción de nuevos productos medicinales, es importante que tengan, o aprovechen, la experiencia suficiente para poder emitir juicios equilibrados sobre los productos que evalúan.

Por lo tanto, sería muy ventajoso que estas autoridades colaboraran de manera rutinaria con las sociedades nacionales e internacionales de menopausia que representan a los profesionales de la salud que atienden a las mujeres a las que

estos productos están diseñados para beneficiar. Algunos ejemplos de casos en los que esta colaboración podría beneficiar a la medicina de la menopausia incluyen los siguientes:

- la proliferación de prescriptores/clínicas de hormonas bioidénticas compuestas en algunos países, a pesar de la disponibilidad de THM regulada convencionalmente;
- la negativa a eliminar las etiquetas de advertencia de recuadro negro "estándar" en algunos países (por ejemplo, trastornos cardiovasculares/demencia/cáncer de mama/cáncer de endometrio) de las terapias locales de estrógenos en dosis bajas a pesar de la ausencia de cualquier evidencia de daño;
- el enfoque inconsistente de los reguladores a nivel mundial para la concesión de licencias de productos, por ejemplo, el dispositivo intrauterino de levonorgestrel no está autorizado como parte de la THM en los EE.UU y Canadá;
- la renuencia a autorizar la testosterona para uso femenino, que actualmente sólo está autorizada en Australia;
- la tendencia a centrarse en un aspecto del riesgo de la THM, por ejemplo, el cáncer de mama, sin tener en cuenta el balance general de beneficios y riesgos ^[101]. A menos que existan razones específicas por las que debería haber diferencias nacionales o regionales, es importante adoptar un enfoque coherente de estas y otras cuestiones a nivel mundial para infundir confianza y facilitar el acceso universal a productos seguros y eficaces, sin discriminación geográfica o étnica.

Importancia de la IMS y otras sociedades de menopausia

Las sociedades de menopausia desempeñan un papel importante en el avance de la comprensión, el tratamiento y el manejo de la menopausia y la salud de las mujeres de mediana edad. El trabajo de estas sociedades incluye:

- el avance de la investigación;
- el desarrollo y la difusión de la educación para profesionales de la salud, mujeres y comunidades;
- la defensa de políticas gubernamentales y financiación;
- la promoción de la inclusión equitativa y el acceso al tratamiento;
- el abordaje de la desinformación y el estigma.

Hay sociedades nacionales y regionales que se centran en cuestiones locales y en la prestación de servicios, y la IMS, como la única sociedad mundial de menopausia, las reúne a través de la CAMS para apoyar la realización de su visión. Como miembros de la CAMS, las sociedades están trabajando juntas para desarrollar recursos, compartir información y promoverse mutuamente para que su trabajo vital sea un beneficio para los profesionales de la salud y las mujeres más allá de los límites de sus naciones/regiones. La IMS, a través del programa Holding Hands de la CAMS, está trabajando con profesionales de la salud para establecer sociedades de menopausia en áreas donde no existen. La IMS, en asociación con los miembros de la CAMS, crea recursos y eventos educativos de vanguardia. Desarrollados y respaldados por los principales expertos mundiales en menopausia y salud de la mujer en la mediana edad, estos recursos garantizan que se promuevan las últimas novedades científicas y las tendencias emergentes de todo el mundo y se hagan accesibles a los profesionales sanitarios y las mujeres.

Esta amplia cartera de eventos y recursos educativos, traducidos a varios idiomas y muchos de ellos disponibles de forma gratuita, aumentan el conocimiento, fomentan la conciencia entre culturas y mejoran la accesibilidad en áreas desatendidas. La THM es un tema clave en esta cartera que incluye lo siguiente:

- un congreso mundial bienal sobre la menopausia;
- Día Mundial de la Menopausia;
- Climacteric, la revista bimensual de la Sociedad;
- IMPART, un curso en línea gratuito para profesionales sanitarios;
- una revisión por expertos de artículos científicos clave (Menopause Live);
- una serie mensual de seminarios web;
- una serie mensual de entrevistas;
- un seminario web mensual de la CAMS;

- la serie de coloquios clínicos: mesas redondas temáticas entre los expertos en menopausia del futuro y los principales expertos;
- una actualización de las recomendaciones de la IMS sobre la salud de la mujer en la mediana edad y la menopausia, tras lo cual se publicará una nueva revisión de la declaración de consenso mundial sobre la THM;
- una asociación de la IMS con la ESHRE, la Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva (ASRM) y el Centro Monash para la Investigación e Implementación de la Salud (MCHRI), que ha facilitado una actualización reciente de la directriz de la ESHRE sobre la menopausia en mujeres;
- Menopause Info, que proporciona información fiable y basada en la evidencia para las mujeres.

Es esencial que todas las sociedades de menopausia y las organizaciones de salud a nivel nacional y mundial trabajen en asociación para abordar las opiniones polarizadas sobre la menopausia que a menudo hacen que las mujeres se sientan confundidas y desamparadas. La única forma de desarrollar y promover el manejo ético futuro de la menopausia, tanto desde perspectivas prácticas como aspiracionales, es trabajar juntos como una sola comunidad de menopausia.

Esperanzas futuras para el cuidado de la menopausia

Hemos recorrido un largo camino desde los primeros estrógenos y progestágenos disponibles comercialmente. En la actualidad, la THM idéntica al cuerpo autorizada convencionalmente parece ofrecer algunas ventajas sobre los estrógenos conjugados y los progestágenos androgénicos sintéticos. Es decepcionante que las pautas regulatorias no reconozcan las diferencias en los efectos biológicos y clínicos con los tipos más "naturales" de THM regulada convencionalmente. La expansión de la financiación de la investigación sobre la menopausia es fundamental para evaluar más a fondo los beneficios y la seguridad de los tipos modernos de THM y para desarrollar e identificar nuevas opciones de tratamiento que minimicen los efectos adversos y maximicen los beneficios. Una prioridad clave en la investigación es evaluar críticamente la noción perpetrada por algunas agencias y medios de comunicación de que todos los tipos de THM tienen un impacto idéntico en los problemas de salud relacionados con la menopausia.

A través de la asociación de investigación con la industria farmacéutica, se han desarrollado CEST y moduladores selectivos del receptor de estrógeno como enfoques de tratamiento que mantienen los beneficios al mismo tiempo que minimizan los efectos adversos. La investigación y el desarrollo continuos de enfoques complementarios, cognitivos y no hormonales autorizados para la menopausia son fundamentales.

La colaboración con la industria es fundamental para las mujeres que no pueden o que eligen no utilizar la THM. Otro ejemplo de colaboración con la industria es la mejora de la comprensión de los procesos fisiopatológicos hipotalámicos que conducen a la génesis de los síntomas angustiosos de la menopausia. Estas colaboraciones han dado lugar a nuevas opciones terapéuticas, como los antagonistas del receptor NK, que pueden utilizar las mujeres que eligen no utilizar la THM o tienen una contraindicación para la THM, y, a la espera de los resultados de los ensayos en curso, también pueden utilizarlas las mujeres con antecedentes de neoplasias malignas sensibles a las hormonas, que posiblemente sean las que más las necesitan.

Una mejor comprensión de la farmacogenética facilitará opciones terapéuticas verdaderamente individualizadas para el tratamiento de los síntomas relacionados con la menopausia y también cambiará la relación beneficio-riesgo a favor de la prevención primaria en mujeres que se considera que corren el riesgo de sufrir complicaciones a largo plazo de la menopausia natural. Organismos asesores como el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF) no recomiendan actualmente la THM para la prevención primaria ^[102] a pesar de la evidencia favorable de los beneficios óseos y cardiovasculares y de las críticas yuxtapuestas de larga data de los expertos en menopausia

[103,104]

Conclusiones

La menopausia es un paso importante en el camino de la vida de una mujer y puede tener importancia evolutiva en el *Homo sapiens*. Aunque se la reconoce como una etapa desde la época de Hipócrates, la menopausia ha adquirido mayor importancia porque se ha convertido en una etapa de la mediana edad para muchas mujeres y, por lo tanto, no debe considerarse simplemente como una parte del proceso de envejecimiento.

Si bien el enfoque reciente se ha centrado en empoderar a las mujeres para que manejen de manera proactiva sus angustiantes síntomas de la menopausia, también es importante promover una visión positiva de la menopausia como una etapa natural en la vida de una mujer y una oportunidad para reevaluar y abordar los problemas de salud actuales y futuros. El cese de la actividad ovárica puede liberar a las mujeres de los síntomas angustiosos relacionados con el ciclo, como el SPM o el TDPM, la migraña menstrual y las menstruaciones abundantes y dolorosas ^[105]. También es una oportunidad para liberarse de las preocupaciones sobre el embarazo, lo que ofrece a las mujeres la oportunidad de explorar nuevas oportunidades en su vida.

A nivel mundial, existe una necesidad crítica insatisfecha de un fácil acceso a información basada en evidencia y opciones de tratamiento seguras y efectivas para quienes necesitan tratamiento. El progreso continuo en la capacitación de los proveedores de atención médica y la educación de las mujeres de mediana edad optimizará no solo la salud y la productividad individuales, sino también la social, y reducirá la carga de enfermedades no transmisibles que son un importante problema de salud en el siglo XXI.

El avance de la atención y la educación sobre la menopausia a nivel mundial también puede ayudar a disipar los conceptos erróneos y reducir el estigma sobre la menopausia y el envejecimiento femenino en general, y, por lo tanto, alentar a más mujeres a buscar la atención que necesitan para optimizar su salud en la mediana edad y más allá. Los proveedores de atención médica en todo el mundo tienen el deber de proporcionar un entorno informativo y de apoyo donde las mujeres puedan hablar libremente sobre la menopausia y cómo las afecta individualmente, expresar sus preocupaciones y prioridades y recibir atención personalizada para optimizar su salud y bienestar en la segunda mitad de sus vidas.

Nota clave

Si bien la mayoría de las experiencias personales con la menopausia se relacionan con mujeres cisgénero (que nacieron mujeres y se identifican como mujeres), los hombres transgéneros y algunas personas que no se identifican como hombres ni mujeres también experimentan la menopausia. Este Documento Blanco se refiere a "mujeres" en consonancia con los datos disponibles, que no identifican rutinariamente la identidad de género.

Hay una escasez de datos fácilmente disponibles sobre las experiencias de la menopausia de las personas trans y de género diverso. Las personas trans y de género diverso tienen necesidades de salud únicas relacionadas con la edad que los médicos deben considerar, incluida la derivación a servicios especializados cuando sea necesario ^[106].

Declaración de divulgación

N. Panay ha recibido honorarios por trabajo de asesoría y conferencias de Abbott, Astellas, Bayer, Besins, Gedeon Richter, Mithra, Theramex y Viatrix.

S.B. Ang ha recibido honorarios y subvenciones para viajes por parte Organon, Novo Nordisk, Pfizer y Amgen, y es el actual Secretario General del IMS.

R. Cheshire no tiene ningún potencial conflicto de intereses que informar.

S.R. Goldstein informa de los siguientes potenciales conflictos de intereses actuales: Astellas Pharma y Pfizer, para quienes participa en un Consejo Asesor de Ginecología (GYN); Bayer y Mithra, como Consejo de Monitoreo de Datos y Seguridad (DSMB); Mylan, para el comité de Adjudicación Clínica; Cook Obstetrics/Gynecology (OB/GYN), como consultor.

P. Maki forma parte del consejo asesor de Astellas y Bayer, y tiene participación en Estrigenix, MidiHealth y Respin.

R.E. Nappi ha recibido honorarios por su labor de asesoramiento y por su labor como conferenciante de Abbott, Astellas, Bayer, Besins, Exeltis, Fidia, Gedeon Richter, Merck & co, Novo Nordisk, Shionogi, Theramex, Viatrix y Vichy Laboratories.

Financiación

Ninguna.

ORCID

Nick Panay <http://orcid.org/0000-0001-6662-1334>

Seng Bin Ang <http://orcid.org/0000-0003-0883-634X>

Steven R. Goldstein <http://orcid.org/0000-0001-9600-5866>

Pauline Maki <http://orcid.org/0000-0002-8443-3430>

Rossella E. Nappi <http://orcid.org/0000-0003-1713-6396>

Referencias

- [1] Nappi RE, Panay N, Davis SR. In search of a well-balanced narrative of the menopause momentum. *Climacteric*. 2024;27(3):223–225. doi: [10.1080/13697137.2024.2339129](https://doi.org/10.1080/13697137.2024.2339129).
- [2] Harlow SD, Gass M, Hall JE, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Climacteric*. 2012;15(2):105–114. doi: [10.3109/13697137.2011.650656](https://doi.org/10.3109/13697137.2011.650656).
- [3] Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, et al. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014;43(5):1542–1562. doi: [10.1093/ije/dyu094](https://doi.org/10.1093/ije/dyu094).
- [4] Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. *Am J Epidemiol*. 2013;178(1):70–83. doi: [10.1093/aje/kws421](https://doi.org/10.1093/aje/kws421).
- [5] Chikwati RP, Jaff NG, Mahyooden NG, et al. The association of menopause with cardiometabolic disease risk factors in women living with and without HIV in sub-Saharan Africa: results from the AWI-Gen 1 study. *Maturitas*. 2024;187:108069. doi: [10.1016/j.maturitas.2024.108069](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2024.108069).
- [6] Coslov N, Richardson MK, Woods NF. Symptom experience during the late reproductive stage and the menopausal transition: observations from the Women Living Better survey. *Menopause*. 2021;28(9):1012–1025. doi: [10.1097/GME.0000000000001805](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001805).
- [7] Peycheva D, Sullivan A, Hardy R, et al. Risk factors for natural menopause before the age of 45: evidence from two British population-based birth cohort studies. *BMC Womens Health*. 2022;22(1):438.
- [8] Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, et al. The World report on ageing and health: a policy framework for healthy ageing. *Lancet*. 2016;387(10033):2145–2154. doi: [10.1016/S0140-6736\(15\)00516-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00516-4).
- [9] Keating N. A research framework for the United Nations Decade of Healthy Ageing (2021–2030). *Eur J Ageing*. 2022;19(3):775–787. doi: [10.1007/s10433-021-00679-7](https://doi.org/10.1007/s10433-021-00679-7).
- [10] Wood BM, Negrey JD, Brown JL, et al. Demographic and hormonal evidence for menopause in wild chimpanzees. *Science*. 2023; 382(6669):eadd5473. doi: [10.1126/science.add5473](https://doi.org/10.1126/science.add5473).
- [11] Ellis S, Franks DW, Nielsen MLK, et al. The evolution of menopause in toothed whales. *Nature*. 2024;627(8004):579–585. doi: [10.1038/s41586-024-07159-9](https://doi.org/10.1038/s41586-024-07159-9).
- [12] Johnstone RA, Cant MA. Evolution of menopause. *Curr Biol*. 2019;29(4):R112–R115. doi: [10.1016/j.cub.2018.12.048](https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.12.048).
- [13] Takahashi M, Singh RS, Stone J. A theory for the origin of human menopause. *Front Genet*. 2016;7:222. doi: [10.3389/fgene.2016.00222](https://doi.org/10.3389/fgene.2016.00222).
- [14] Hawkes K. Human longevity: the grandmother effect. *Nature*. 2004;428(6979):128–129. doi: [10.1038/428128a](https://doi.org/10.1038/428128a).
- [15] Williams GC. Pleiotropy, natural selection, and the evolution of senescence. *Evolution*. 1957;11(4):398–411. doi: [10.2307/2406060](https://doi.org/10.2307/2406060).
- [16] Shaw LM, Shaw SL. Menopause, evolution and changing cultures. *Menopause Int*. 2009;15(4):175–179. doi: [10.1258/mi.2009.009044](https://doi.org/10.1258/mi.2009.009044).
- [17] Pliny the Elder. *Natural history*. Vol. 1. Rackham H, trans. Cambridge (MA): Harvard University Press; 1961. p. 33.
- [18] Marinello G. *The beatification of the ladies*. 1562.
- [19] Tilt EJ. *The change of life in health and disease. A practical treatise on the nervous and other affections incidental to women at the decline of life*. London: Churchill; 1857.
- [20] Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone: preliminary report on its localization, extraction and partial purification, and action in test animals. *JAMA*. 1923;81(10):819–821. doi: [10.1001/jama.1923.02650100027012](https://doi.org/10.1001/jama.1923.02650100027012).
- [21] Greer G. *The change: women, ageing and the menopause*. London: Bloomsbury Press; 1991.
- [22] Foxcroft L. *Hot flushes, cold science: a history of the modern menopause*. London: Granta Books; 2010.
- [23] Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288(3):321–333.
- [24] Beral V, Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(9382):419–427.
- [25] Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet*. 1999;353(9152):571–580. doi: [10.1016/S0140-6736\(98\)05352-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)05352-2).

5.

- [26] Manson JE, Crandall CJ, Rossouw JE, et al. The women's health initiative randomized trials and clinical practice: a review. *JAMA*. 2024;331(20):1748–1760. doi: [10.1001/jama.2024.6542](https://doi.org/10.1001/jama.2024.6542).
- [27] Miller VM, Taylor HS, Naftolin F, et al. Lessons from KEEPS: the Kronos Early Estrogen Prevention Study. *Climacteric*. 2021;24(2):139–145. doi: [10.1080/13697137.2020.1804545](https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1804545).
- [28] Karim R, Xu W, Kono N, et al. Effect of menopausal hormone therapy on arterial wall echomorphology: results from the Early versus Late Intervention Trial with Estradiol (ELITE). *Maturitas*. 2022;162:15–22. doi: [10.1016/j.maturitas.2022.02.007](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.02.007).
- [29] Schierbeck LL, Rejnmark L, Tofteng CL, et al. Effect of hormone re-placement therapy on cardiovascular events in recently postmeno-pausal women: randomised trial. *BMJ*. 2012;345(oct09 2):e6409–e6409. doi: [10.1136/bmj.e6409](https://doi.org/10.1136/bmj.e6409).
- [30] Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;107(1):103–111. doi: [10.1007/s10549-007-9523-x](https://doi.org/10.1007/s10549-007-9523-x).
- [31] Panay N. Body-identical hormone replacement. *Climacteric*. 2012;15 Suppl 1:1–2. doi: [10.3109/13697137.2012.669126](https://doi.org/10.3109/13697137.2012.669126).
- [32] Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. *Lancet*. 2019;394(10204):1159–1168.
- [33] Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2015(3):CD002229. doi: [10.1002/14651858.CD002229.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002229.pub4).
- [34] Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–150. doi: [10.3109/13697137.2015.1129166](https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1129166).
- [35] Ruth KS, Beaumont RN, Locke JM, et al. Insights into the genetics of menopausal vasomotor symptoms: genome-wide analyses of routinely-collected primary care health records. *BMC Med Genomics*. 2023;16(1):231. doi: [10.1186/s12920-023-01658-w](https://doi.org/10.1186/s12920-023-01658-w).
- [36] Islam MR, Gartoulla P, Bell RJ, et al. Prevalence of menopausal symptoms in Asian midlife women: a systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):157–176. doi: [10.3109/13697137.2014.937689](https://doi.org/10.3109/13697137.2014.937689).
- [37] Fang Y, Liu F, Zhang X, et al. Mapping global prevalence of menopausal symptoms among middle-aged women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1767. doi: [10.1186/s12889-024-19280-5](https://doi.org/10.1186/s12889-024-19280-5).
- [38] Lensen S, Archer D, Bell RJ, et al. A core outcome set for vasomotor symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):852–858. doi: [10.1097/GME.0000000000001787](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001787).
- [39] Lensen S, Bell RJ, Carpenter JS, et al. A core outcome set for genitourinary symptoms associated with menopause: the COMMA (Core Outcomes in Menopause) global initiative. *Menopause*. 2021;28(8):859–866. doi: [10.1097/GME.0000000000001788](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001788).
- [40] Thurston RCA, Vlachos HE, Derby CA, et al. Menopausal vasomotor symptoms and risk of incident cardiovascular disease events in SWAN. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(3):e017416.
- [41] Davis SR, Taylor S, Hemachandra C, et al. The 2023 Practitioner's Toolkit for Managing Menopause. *Climacteric*. 2023;26(6):517–536. doi: [10.1080/13697137.2023.2258783](https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2258783).
- [42] Safwan N, Saadedine M, Shufelt CL, et al. Menopause in the work- place: challenges, impact, and next steps. *Maturitas*. 2024;185:107983. doi: [10.1016/j.maturitas.2024.107983](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2024.107983).
- [43] Hickey M, LaCroix AZ, Doust J, et al. An empowerment model for managing menopause. *Lancet*. 2024;403(10430):947–957. doi: [10.1016/S0140-6736\(23\)02799-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)02799-X).
- [44] Djapardy V, Panay N. Alternative and non-hormonal treatments to symptoms of menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022;81:45–60. doi: [10.1016/j.bpobgyn.2021.09.012](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2021.09.012).
- [45] “The 2023 Nonhormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2023 nonhormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2023;30(6):573–590.
- [46] “The 2022 Hormone Therapy Position Statement of The North American Menopause Society” Advisory Panel. The 2022 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2022;29(7):767–794.
- [47] de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, et al. Revised global consensus statement on menopausal hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(4):313–315. doi: [10.1080/13697137.2016.1196047](https://doi.org/10.1080/13697137.2016.1196047).
- [48] Panay N, Anderson RA, Nappi RE, et al. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020;23(5):426–446. doi: [10.1080/13697137.2020.1804547](https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1804547).
- [49] de Villiers TJ, Goldstein SR. Update on bone health: the International Menopause Society White Paper 2021. *Climacteric*. 2021;24(5):498–504. doi: [10.1080/13697137.2021.1950967](https://doi.org/10.1080/13697137.2021.1950967).
- [50] Maki PM, Jaff NG. Brain fog in menopause: a health-care professional's guide for decision-making and counseling on cognition. *Climacteric*. 2022;25(6):570–578. doi: [10.1080/13697137.2022.2122792](https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2122792).
- [51] Stuenkel CA. Reproductive milestones across the lifespan and cardiovascular disease risk in women. *Climacteric*. 2024;27(1):5–15. doi: [10.1080/13697137.2023.2259793](https://doi.org/10.1080/13697137.2023.2259793).
- [52] Rozenberg S, Panay N, Gambacciani M, et al. Breaking down barriers for prescribing and using hormone therapy for the treatment of menopausal symptoms: an experts' perspective. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2023;16(6):507–517. doi: [10.1080/17512433.2023.2219056](https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2219056).
- [53] Mendoza N, Ramírez I, de la Viuda E, et al. Eligibility criteria for Menopausal Hormone Therapy (MHT): a position statement from a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. MHT Eligibility Criteria Group. *Maturitas*. 2022;166:65–85. doi: [10.1016/j.maturitas.2022.08.008](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2022.08.008).
- [54] Laing A, Thomas L, Hillard T, et al. Exploring the potential for a set of UK hormone replacement therapy eligibility guidelines: a

- sug- gested proposal on the topic of venous thromboembolism. *Post Reprod Health*. 2024;30(1):39–54. doi: [10.1177/20533691231223682](https://doi.org/10.1177/20533691231223682).
- [55] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone re-placement therapy and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2019;364:k4810. Erratum in: *BMJ*. 2019 Jan 15;364:1162. doi:[10.1136/bmj.k4810](https://doi.org/10.1136/bmj.k4810).
- [56] Rohr UD, Ehrly AM, Kuhl H. Plasma profiles of transdermal 17 beta-estradiol delivered by two different matrix patches. A four-way cross-over study in postmenopausal women. *Arzneimittelforschung*. 1997;47(6):761–767.
- [57] Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley-Cox J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ*. 2020;371:m3873. doi: [10.1136/bmj.m3873](https://doi.org/10.1136/bmj.m3873).
- [58] Panay N, Nappi RE, Stute P, et al. Oral estradiol/micronized progesterone may be associated with lower risk of venous thromboembolism compared with conjugated equine estrogens/medroxy- progesterone acetate in real-world practice. *Maturitas*. 2023;172:23–31. doi: [10.1016/j.maturitas.2023.04.004](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2023.04.004).
- [59] Premenstrual disorders including premenstrual syndrome and pre- menstrual dysphoric disorder. <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tog.12848>.
- [60] Manley K, Hillard T, Clark J, et al. Management of unscheduled bleed- ing on HRT: a joint guideline on behalf of the British Menopause Society, Royal College Obstetricians and Gynaecologists, British Gynaecological Cancer Society, British Society for Gynaecological Endoscopy, Faculty of Sexual and Reproductive Health, Royal College of General Practitioners and Getting it Right First Time. *Post Reprod Health*. 2024;30(2):95–116. doi: [10.1177/20533691241254413](https://doi.org/10.1177/20533691241254413).
- [61] Soares CN, Almeida OP, Joffe H, et al. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(6):529–534. doi: [10.1001/archpsyc.58.6.529](https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.6.529).
- [62] Studd J, Panay N. Hormones and depression in women. *Climacteric*. 2004;7(4):338–346. doi: [10.1080/13697130400012262](https://doi.org/10.1080/13697130400012262).
- [63] Notelovitz M, Lenihan JP, McDermott M, et al. Initial 17beta-estradiol dose for treating vasomotor symptoms. *Obstet Gynecol*. 2000;95(5):726–731. doi: [10.1097/00006250-200005000-00019](https://doi.org/10.1097/00006250-200005000-00019).
- [64] Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, et al. Ultra-low-dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric*. 2007;10(2):120–131. doi: [10.1080/13697130701298107](https://doi.org/10.1080/13697130701298107).
- [65] Ettinger B, Ensrud KE, Wallace R, et al. Effects of ultra low-dose transdermal estradiol on bone mineral density: a randomized clin- ical trial. *Obstet Gynecol*. 2004;104(3):443–451. doi: [10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000137833.43248.79).
- [66] Renoux C, Dell’aniello S, Garbe E, et al. Transdermal and oral hormone replacement therapy and the risk of stroke: a nested case-control study. *BMJ*. 2010;340(jun03 4):c2519–c2519. doi: [10.1136/bmj.c2519](https://doi.org/10.1136/bmj.c2519).
- [67] Briggs P. Possible tachyphylaxis with transdermal therapy? *Post Reprod Health*. 2019;25(2):111–112. doi: [10.1177/2053369119853123](https://doi.org/10.1177/2053369119853123).
- [68] Panay N, Studd J. Progestogen intolerance and compliance with hormone replacement therapy in menopausal women. *Hum Reprod Update*. 1997;3(2):159–171. doi: [10.1093/humupd/3.2.159](https://doi.org/10.1093/humupd/3.2.159).
- [69] Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, et al. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen-progestogen replacement therapy. *BJOG*. 2000;107(11):1392–1400. doi: [10.1111/j.1471-0528.2000.tb11654.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11654.x).
- [70] Yue W, Wang J, Atkins KA, et al. Effect of a tissue selective estrogen complex on breast cancer: role of unique properties of conjugated equine estrogen. *Int J Cancer*. 2018;143(5):1259–1268. doi: [10.1002/ijc.31401](https://doi.org/10.1002/ijc.31401).
- [71] Del Rio JP, Molina S, Hidalgo-Lanussa O, et al. Tibolone as hormonal therapy and neuroprotective agent. *Trends Endocrinol Metab*. 2020;31(10):742–759. doi: [10.1016/j.tem.2020.04.007](https://doi.org/10.1016/j.tem.2020.04.007).
- [72] Sriprasert I, Mert M, Mack WJ, et al. Use of oral estradiol plus vaginal progesterone in healthy postmenopausal women. *Maturitas*. 2021;154:13–19. doi: [10.1016/j.maturitas.2021.09.002](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2021.09.002).
- [73] Hamoda H. British Menopause Society tools for clinicians: progestogens and endometrial protection. *Post Reprod Health*. 2022;28(1):40–46. doi: [10.1177/20533691211058030](https://doi.org/10.1177/20533691211058030).
- [74] Santoro NA, Brown JR, Adel TO, et al. Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81(4):1495–1501. doi: [10.1210/jcem.81.4.8636357](https://doi.org/10.1210/jcem.81.4.8636357).
- [75] Santoro N, Braunstein GD, Butts CL, et al. Compounded bioidentical hormones in endocrinology practice: an endocrine society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1318–1343. doi: [10.1210/jc.2016-1271](https://doi.org/10.1210/jc.2016-1271).
- [76] National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Sciences Policy; Committee on the Clinical Utility of Treating Patients with Compounded Bioidentical Hormone Replacement Therapy. The clinical utility of compounded bioidentical hormone therapy: a review of safety, effectiveness, and use. Jackson LM, Parker RM, Mattison DR, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020.
- [77] Eden JA, Hacker NF, Fortune M. Three cases of endometrial can- cer associated with “bioidentical” hormone replacement therapy. *Med J Aust*. 2007;187(4):244–245. doi: [10.5694/j.1326-5377.2007.tb01210.x](https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2007.tb01210.x).
- [78] Achilli C, Pundir J, Ramanathan P, et al. Efficacy and safety of trans- dermal testosterone in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2017;107(2):475–482.e15. doi: [10.1016/j.fertnstert.2016.10.028](https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.10.028).
- [79] Islam RM, Bell RJ, Green S, et al. Effects of testosterone therapy for women: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2019;8(1):19. doi: [10.1186/s13643-019-0941-8](https://doi.org/10.1186/s13643-019-0941-8).
- [80] Davis SR, Baber R, Panay N, et al. Global consensus position statement on the use of testosterone therapy for women. *Climacteric*. 2019;22(5):429–434. Erratum in: *Climacteric*. 2019 Dec;22(6):637. doi: [10.1080/13697137.2019.1637079](https://doi.org/10.1080/13697137.2019.1637079).
- [81] Sultana F, Davis SR, Bell RJ, et al. Association between testosterone and cognitive performance in postmenopausal women: a systematic review of observational studies. *Climacteric*. 2023;26(1):5–14. doi: [10.1080/13697137.2022.2139600](https://doi.org/10.1080/13697137.2022.2139600).

- [82] Panay N. British Menopause Society Tool for clinicians: testosterone replacement in menopause. *Post Reprod Health*. 2022;28(3):158–160. doi: [10.1177/20533691221104266](https://doi.org/10.1177/20533691221104266).
- [83] Woods NF, Coslov N, Richardson M. Anticipated age of perimenopausal experiences, stress, satisfaction, and health and well-being: observations from the Women Living Better Survey. *Menopause*. 2023;30(8):807–816. doi: [10.1097/GME.0000000000002206](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002206).
- [84] Hale GE, Hughes CL, Burger HG, et al. Atypical estradiol secretion and ovulation patterns caused by luteal out-of-phase (LOOP) events underlying irregular ovulatory menstrual cycles in the menopausal transition. *Menopause*. 2009;16(1):50–59. doi: [10.1097/GME.0b013e31817ee0c2](https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31817ee0c2).
- [85] Arjona Ferreira JC, Migoya E. Development of relugolix combination therapy as a medical treatment option for women with uterine fibroids or endometriosis. *F S Rep*. 2022;4(2 Suppl):73–82. doi: [10.1016/j.xfre.2022.11.010](https://doi.org/10.1016/j.xfre.2022.11.010).
- [86] Freeman EW, Sammel MD, Sanders RJ. Risk of long-term hot flashes after natural menopause: evidence from the Penn Ovarian Aging Study cohort. *Menopause*. 2014;21(9):924–932. doi: [10.1097/GME.0000000000000196](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000196).
- [87] Gartoulla P, Worsley R, Bell RJ, et al. Moderate to severe vasomotor and sexual symptoms remain problematic for women aged 60 to 65 years. *Menopause*. 2015;22(7):694–701. doi: [10.1097/GME.0000000000000383](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000383).
- [88] Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2008;23(9):1507–1513. doi: [10.1007/s11606-008-0655-4](https://doi.org/10.1007/s11606-008-0655-4).
- [89] Maki PM, Panay N, Simon JA. Sleep disturbance associated with the menopause. *Menopause*. 2024;31(8):724–733. doi: [10.1097/GME.0000000000002386](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002386).
- [90] <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23>
- [91] Pinkerton JV, Simon JA, Joffe H, Maki PM, Nappi RE, Panay N, Soares CN, Thurston RC, Caetano C, Haberland C, Haseli Mashhadi N, Krahn U, Mellinger U, Parke S, Seitz C, Zuurman L. Elinzanetant for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: OASIS 1 and 2 randomized clinical trials. *JAMA*. 2024 Aug;22:e2414618. doi: [10.1001/jama.2024.14618](https://doi.org/10.1001/jama.2024.14618).
- [92] Elnaga AAA, Alsaied MA, Elettrey AM, Ramadan A. Effectiveness and safety of fezolinetant in alleviating vasomotor symptoms linked to menopause: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2024 Jun;297:142–152. doi: [10.1016/j.ejogrb.2024.04.017](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.04.017).
- [93] Nappi RE, Palacios S, Bruyniks N, et al. The burden of vulvovaginal atrophy on women's daily living: implications on quality of life from a face-to-face real-life survey. *Menopause*. 2019;26(5):485–491. doi: [10.1097/GME.0000000000001260](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001260).
- [94] Cucinella L, Tiranini L, Cassani C, et al. Insights into the vulvar component of the genitourinary syndrome of menopause (GSM). *Maturitas*. 2024;186:108006. doi: [10.1016/j.maturitas.2024.108006](https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2024.108006).
- [95] Panay N, Anderson R, Bennie A, et al. O-111 Premature ovarian insufficiency: new data and updated guidance. *Hum Reprod*. 2024;39(Suppl_1):deae108.122. doi: [10.1093/humrep/deae108.122](https://doi.org/10.1093/humrep/deae108.122).
- [96] Santoro N, Roeca C, Peters BA, et al. The menopause transition: signs, symptoms, and management options. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):1–15. doi: [10.1210/clinem/dgaa764](https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa764).
- [97] Mielke MM, Kapoor E, Geske JR, et al. Long-term effects of premenopausal bilateral oophorectomy with or without hysterectomy on physical aging and chronic medical conditions. *Menopause*. 2023;30(11):1090–1097. doi: [10.1097/GME.0000000000002254](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002254).
- [98] Panay N, Fenton A. Iatrogenic menopause following gynecological malignancy: time for action!. *Climacteric*. 2016;19(1):1–2. doi: [10.3109/13697137.2015.1127640](https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1127640).
- [99] Koysoombat K, Mukherjee A, Nyunt S, Pedder H, Vinogradova Y, Burgin J, Dave H, Comminos AN, Talaulikar V, Bailey JV, Dhillon WS, Abbara A. Factors affecting shared decision-making concerning menopausal hormone therapy. *Ann N Y Acad Sci*. 2024 Aug;1538(1):34–44. doi: [10.1111/nyas.15185](https://doi.org/10.1111/nyas.15185).
- [100] Pickar JH. Conflicts of interest in government-funded studies. *Climacteric*. 2015;18(3):339–342. doi: [10.3109/13697137.2015.1012154](https://doi.org/10.3109/13697137.2015.1012154).
- [101] Hamoda H, Davis SR, Cano A, et al. BMS, IMS, EMAS, RCOG and AMS joint statement on menopausal hormone therapy and breast cancer risk in response to EMA Pharmacovigilance Risk Assessment Committee recommendations in May 2020. *Post Reprod Health*. 2021;27(1):49–55. doi: [10.1177/2053369120983154](https://doi.org/10.1177/2053369120983154).
- [102] <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation/menopausal-hormone-therapy-preventive-medication>.
- [103] Langer RD, Simon JA, Pines A, et al. Menopausal hormone therapy for primary prevention: why the USPSTF is wrong. *Menopause*. 2017;24(10):1101–1112. doi: [10.1097/GME.0000000000000983](https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000983).
- [104] Langer RD, Hodis HN, Lobo RA, et al. Hormone replacement therapy – where are we now? *Climacteric*. 2021;24(1):3–10. doi: [10.1080/13697137.2020.1851183](https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1851183).
- [105] Matina SS, Mendenhall E, Cohen E. Women's experiences of menopause: a qualitative study among women in Soweto, South Africa. *Glob Public Health*. 2024;19(1):2326013. doi: [10.1080/17441692.2024.2326013](https://doi.org/10.1080/17441692.2024.2326013).
- [106] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/menopause>

Apéndice 1. Resumen de Puntos clave de los principios de prescripción de la terapia hormonal de la menopausia (THM): las 5 preguntas (las 5Ws)

1) **¿Para quién está destinada la THM?**

- Indicaciones habituales para la THM
 - Síntomas vasomotores molestos (SVM) y síntomas de atrofia vulvovaginal/síndrome genitourinario de la menopausia (AVV/SGM)
 - Prevención de la osteoporosis (primera línea en algunos países, segunda línea en otros).
- Mujeres asintomáticas
 - La THM está indicada principalmente para mujeres sintomáticas
 - La THM no debe considerarse un “elixir de la juventud”
 - La THM no está indicada actualmente para la prevención primaria de enfermedades cardiovasculares o demencia en mujeres en la edad habitual de la menopausia, pero es una terapia preventiva importante para mujeres con insuficiencia ovárica primaria (IOP)/menopausia temprana, incluso si son asintomáticas
- Mujeres de alto riesgo
 - Se requiere un asesoramiento cuidadoso sobre el balance beneficio-riesgo como con cualquier otro medicamento
 - La definición de “riesgo aceptable” variará; se requiere la personalización de la prescripción
 - El desarrollo continuo de criterios de elegibilidad médica será útil (como con la anticoncepción)

2) **¿Qué tipos y dosis de THM?**

- Tipo de estrógeno
 - No hay evidencia de que se requiera replicar la proporción precisa de los cuatro estrógenos humanos (estrone, estradiol, estriol, estetrol)
 - La mayoría de los tipos de estrógeno aliviarán los SVM y AVV/SGM si se usan en dosis suficientes
 - A pesar de las diferencias biológicas entre los tipos de estrógeno en la THM, hay poca evidencia de diferencias clínicamente significativas en eficacia y seguridad
 - La vía de administración (es decir, oral versus no oral) tiene importancia cardiometabólica (por ej. no hay riesgo de tromboembolia venosa [TEV] con estrógeno transdérmico)
 - Las mujeres sanas a la edad habitual de la menopausia pueden recibir THM oral si lo prefieren, o si no pueden absorber o son alérgicas al estrógeno transdérmico
- Tipo de progestágeno
 - La indicación primaria para los progestágenos en la THM es prevenir la hiperplasia/cáncer de endometrio
 - La mayoría de los progestágenos logran esto si se usan en una dosis/duración suficiente
 - Existen diferencias en la tolerancia y seguridad de los progestágenos que debe tenerse en cuenta al prescribir THM
 - La progesterona idéntica al cuerpo y los progestágenos similares al cuerpo (por ej. didrogestrona) tienen un impacto menos adverso en los marcadores de riesgo cardiometabólico y mamario que los progestágenos androgénicos
- Dosis de estrógeno y progestágeno
 - La prescripción de THM debe realizarse en dosis mínimas totalmente efectivas, para lograr los máximos beneficios con efectos adversos mínimos
 - Si se aumenta la dosis de estrógeno en formulaciones de THM de dosis no fija, también se debe aumentar la dosis de progestágeno para mantener una protección endometrial adecuada

- En mujeres con intolerancia a los progestágenos, puede ser necesaria una dosis y una duración más baja; la vigilancia endometrial es obligatoria con ecografía ± histeroscopia ± biopsia endometrial
- Otras opciones (que pueden estar fuera de licencia/no disponibles en algunos países) incluyen progesterona vaginal, levonorgestrel intrauterino y complejo estrogénico selectivo tisular oral (CEST) (estrógenos equinos conjugados [EEC]/bazedoxifeno)
- Monitoreo de la THM
 - No se requieren perfiles hormonales de rutina para iniciar o monitorear la THM en mujeres a la edad habitual de la menopausia
 - Los perfiles hormonales pueden ser útiles en las siguientes circunstancias, especialmente si ya se ha intentado un cambio de régimen:
 - Alivio inadecuado de los síntomas después de 12 semanas de comenzar/cambiar la THM
 - Efectos adversos persistentes después de 12 semanas de comenzar/cambiar la THM
 - Uso de THM en IOP/menopausia temprana, especialmente si hay problemas de eficacia/efectos adversos o inquietud sobre osteopenia/osteoporosis
 - Nótese bien: los niveles de estradiol son los más representativos del efecto sobre la terapia de estrógeno transdérmico, medidos mediante técnicas de espectrometría de masas cuando estén disponibles
- Terapia hormonal bio idéntica compuesta
 - No se recomienda la terapia hormonal bio idéntica compuesta personalizada debido a inquietudes sobre regulación, pruebas rigurosas de seguridad y eficacia, estandarización de lotes y medidas de pureza
 - Los beneficios potenciales de la terapia hormonal bio idéntica compuesta se pueden lograr con THM idéntica al cuerpo regulada convencionalmente a la que se han realizado pruebas rigurosas de eficacia y seguridad
- Testosterona
 - La testosterona es una hormona femenina importante cuyos niveles disminuyen naturalmente a lo largo de la vida de la mujer
 - La principal indicación para la terapia de reemplazo de testosterona en mujeres es el trastorno del deseo sexual hipoactivo (TDSH), una libido baja y angustiante
 - Los beneficios para otros síntomas (por ej. cognición, estado de ánimo) no se han establecido en base a los datos de los ensayos actuales y no deberían ser una indicación principal para la prescripción
 - Se debe seguir un enfoque biopsicosocial para el diagnóstico del TDSH y la prescripción de acuerdo con la declaración de consenso global
 - Las preparaciones de testosterona siguen estando fuera de licencia para mujeres en la mayoría de los países, lo que requiere una reducción de la dosis de preparaciones masculinas como geles (normalmente 1/10 de la dosis masculina)

3) ¿Cuándo se debe iniciar y suspender la THM?

- IOP/menopausia temprana
 - La terapia hormonal (THM o anticonceptivos orales combinados [AOC]) debe iniciarse lo antes posible después del diagnóstico de IOP/menopausia temprana, a menos que esté contraindicada
 - La instauración temprana del tratamiento restablece la calidad de vida y reduce la probabilidad de riesgos para la salud a largo plazo (osteoporosis/enfermedad cardiovascular/demencia)
 - El tratamiento debe continuar al menos hasta la edad habitual de la menopausia y debe considerarse la continuación personalizada de la THM después de esto según la evaluación de los beneficios y los riesgos
- Premenopausia/perimenopausia
 - La THM está indicada actualmente para mujeres en la menopausia/perimenopausia tardía

- Los síntomas asociados a la menopausia a menudo comienzan en la premenopausia o la perimenopausia temprana
- La THM se puede utilizar fuera de indicación en estas mujeres (pre-/perimenopáusicas), pero puede haber una mayor incidencia de efectos adversos debido a la producción intermitente de estrógenos endógenos
- Los AOC se pueden utilizar en mujeres que no tienen contraindicaciones fuera de la edad; los nuevos AOCs con estradiol y estetrol pueden tener un menor riesgo de TEV
- Se requiere urgentemente la investigación de nuevos enfoques de tratamiento en la premenopausia/perimenopausia
- Mujeres postmenopáusicas mayores (≥ 60 años)
 - No se recomienda el inicio sistemático de la THM a partir de los 60 años debido a los posibles riesgos aumentados (por ej. TEV con THM oral, accidente cerebrovascular)
 - No se recomienda el uso de THM para tratar o prevenir la osteoporosis en mujeres ≥ 60 años como opción de primera línea
 - La prescripción personalizada basada en la evaluación de los beneficios y los riesgos es aceptable, especialmente en mujeres con SVM persistentes
 - Se recomienda el tratamiento de los síntomas de AVV/SGM con estrógenos tópicos en este grupo de edad y no está contraindicado
- ¿Cuándo se debe suspenderse la THM?
 - No se deben establecer límites arbitrarios (por ej. 5 años) a la duración del uso de la THM
 - Se debe emplear un enfoque personalizado, que empodere a las mujeres para que tomen una decisión individual basada en la evidencia
 - El uso continuo de la THM en lugar del inicio de la THM en mujeres ≥ 60 años puede estar asociado con un perfil de riesgo y beneficio más favorable para los eventos cardiovasculares/TEV

4) ¿Por qué es importante la THM?

- ¿Se está medicalizando excesivamente la menopausia?
 - La menopausia no necesariamente requiere un tratamiento más allá de la optimización del estilo de vida, la dieta, el ejercicio, etc.
 - Sin embargo, los proveedores de atención médica deben identificar y abordar de manera proactiva los síntomas y riesgos asociados con la menopausia
 - El tratamiento con THM y alternativas medicinales siempre debe estar respaldado por medidas de optimización de la salud y terapias de conversación si están indicadas
 - La provisión de un "control de la menopausia" de rutina a nivel mundial podría ayudar a reducir el sufrimiento y reducir la incidencia de enfermedades no transmisibles al identificar problemas de manera temprana a través de la detección, especialmente porque los SVM están vinculados con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular
 - La visión de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) es que todas las mujeres en el mundo tengan acceso fácil y equitativo al conocimiento basado en la evidencia y la atención médica, lo que les permitirá tomar decisiones de salud completamente informadas en la mediana edad
- Papel de las opciones no hormonales
 - Cuanto más amplio sea el arsenal de opciones de tratamiento, más fácil será individualizar el manejo de la menopausia
 - Las mujeres que eligen no usar terapias hormonales o que tienen un alivio insuficiente de los síntomas / síntomas persistentes en la edad adulta / efectos adversos / contraindicaciones para la THM deben poder elegir opciones no hormonales basadas en evidencia

- Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)/inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) no deben usarse de manera rutinaria para tratar los SVM en mujeres que no tienen contraindicaciones para la THM
- El acceso a terapias de conversación, por ejemplo, terapia cognitivo conductual/hipnoterapia, debe mejorarse en la mayoría de los países
- El desarrollo continuo y el acceso a opciones no hormonales con una indicación para SVM, por ejemplo, antagonistas del receptor de neuroquinina (NK), es imperativo para ampliar las opciones terapéuticas
- Áreas terapéuticas de necesidad insatisfecha
 - Las áreas de necesidad insatisfecha persisten a pesar de una mayor conciencia sobre la menopausia. Estas incluyen:
 - AVV/SGM: los síntomas afectan a más del 50% de la población postmenopáusica y, sin embargo, solo la minoría recibe terapia hormonal tópica, lo que deja a las mujeres "sufriendo en silencio"
 - IOP/menopausia temprana: mayor prevalencia de lo que se pensaba originalmente (IOP de hasta un 4%, especialmente en países de ingresos bajos y medios [PIBM]); muchas aún se presentan demasiado tarde, o no se presentan en absoluto, etapa en la que han surgido complicaciones prevenibles y causan un problema mayor
 - Perimenopausia: los síntomas son comunes y angustiantes, pero la terapia hormonal es más desafiante debido a los niveles hormonales fluctuantes y, por lo tanto, no se intenta, aunque podría serlo
 - Menopausia iatrogénica debido a:
 - Causas benignas/cáncer no dependiente de hormonas: la terapia hormonal tópica generalmente se puede recetar, pero a menudo se descuida, lo que resulta en sufrimiento y enfermedades no transmisibles (ENT) innecesarias
 - Cáncer dependiente de hormonas: el balance beneficio-riesgo de la terapia hormonal tópica y las opciones no hormonales debe discutirse de manera proactiva

5) **¿Dónde se puede acceder a la THM?**

- Acceso a la THM en países de ingresos bajos y medios
- Las mujeres en muchos países, especialmente en los países de ingresos bajos y medios, tienen poco o ningún acceso a la THM y a opciones alternativas para el manejo de la menopausia; esta situación debe mejorar
- Las sociedades nacionales e internacionales de menopausia desempeñan un papel vital en la mejora de la concienciación y la educación sobre la menopausia y la THM; esto se puede lograr a través de directrices traducidas/herramientas educativas en línea/aplicaciones/inteligencia artificial (IA), etc.
- La mejora de la prestación de servicios de atención médica para la menopausia es esencial en vista del envejecimiento global y la pandemia de enfermedades no transmisibles en este Decenio de las Naciones Unidas para el Envejecimiento Saludable
- El impacto de los "influyentes sociales y políticos" en la THM
- La información errónea y la desinformación en las redes sociales y otros medios pueden generar confusión y desempoderamiento de las mujeres sobre la menopausia y la THM
- Las expectativas sobre los posibles beneficios y riesgos de la THM a menudo no coinciden con la realidad y pueden generar desilusión en las usuarias de la THM
- Los gobiernos, los profesionales de la salud y la sociedad en general tienen el deber de informar completamente a las mujeres sobre la menopausia a empoderarlas para que tomen la decisión que sea correcta para ellas
- Un asesoramiento adecuado sobre la menopausia y la THM tendrá beneficios sociales y personales a través de:
 - Reducción de la carga de atención sanitaria para la sociedad
 - Mayor eficiencia y productividad en el lugar de trabajo

Notas:

- (1) Consulte el manuscrito completo para obtener más detalles sobre los tipos de THM, dosis, regímenes, referencias, etc.
- (2) Enlace al sitios web de IMS (<https://imsociety.org>) y Menopause info (<https://menopauseinfo.org>).
- (3) Progestágenos = progesterona y progestinas sintéticas.