



Situación actual de la terapia hormonal de la menopausia en el manejo clínico del climaterio

Current state of menopausal hormone therapy in the clinical management of the climacteric

Franklin José Espitia De La Hoz¹, José Luis Neyro²

Resumen

Introducción: la terapia hormonal de la menopausia se considera el estándar de oro para el tratamiento de los molestos síntomas vasomotores y vaginales de la menopausia. **Objetivo:** revisar la evidencia disponible sobre la terapia hormonal de la menopausia en el tratamiento de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia. **Material y métodos:** se realizó una exploración sistemática de la bibliografía científica en diferentes bases de datos electrónicas (Ebsco, EMBASE (Elsevier), Medline vía Pub-Med, OVID, entre otras), valiéndose de vocablos de búsqueda normalizados. **Resultados:** para los sofocos moderados a severos, con afectación de la calidad de vida, la terapia hormonal sistémica con estrógenos, ya sea sola o combinada con progestágenos, ha demostrado reducir significativamente la frecuencia y la gravedad de los sofocos. **Conclusiones:** en las mujeres que necesitan alivio de los síntomas vasomotores, relacionados con la menopausia, son los productos que contienen estrógenos el estándar terapéutico.

Palabras claves: climaterio, menopausia, sofocos, terapia de reemplazo de hormonas, calidad de vida.

Abstract

Introduction: menopausal hormone therapy is considered the gold standard for the treatment of bothersome vasomotor and vaginal symptoms of menopause. **Objective:** to review the available evidence on menopausal hormone therapy in the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. **Materials and methods:** a systematic exploration of the scientific literature was carried out in different electronic databases (Ebsco, EMBASE (Elsevier), Medline via Pub-Med, OVID, among others), using standardized search terms. **Results:** or moderate to severe hot flashes, with an impact on quality of life, systemic hormonal therapy with estrogens, either alone or combined with progestogens, has been shown to significantly reduce the frequency and severity of hot flashes. **Conclusions:** in women who need relief from vasomotor symptoms related to menopause, products containing estrogen are the therapeutic standard.

Keywords: climacteric, menopause, hot flashes, hormone replacement therapy, quality of life.

Recibido el

23 de abril de 2024

Aceptado

20 de febrero de 2025

¹Uroginecología, FUCS - Hospital de

San José, Unicamp, Brasil.

<https://orcid.org/0000-0002-4581-9680>.

²Ginecología y Obstetricia, Academia

de Ciencias Médicas de Bilbao. España.

<https://orcid.org/0000-0003-4345-7089>.

*Correspondencia:

Franklin José Espitia De La Hoz

Correo electrónico:

espitiafranklin71@gmail.com

DOI:

<https://doi.org/10.47993/gmbv48i1.965>

Destacados

En la actualidad se considera, que cada año, por encima de un millón de mujeres pasan por la menopausia.

Un gran número de mujeres, en menopausia, padecen molesta sintomatología (bochornos/sofocos, sudoración nocturna, labilidad emocional, trastornos del sueño y disfunciones sexuales).

La terapia hormonal de la menopausia, resuelve de forma eficaz y segura, la mayoría de la sintomatología vasomotora moderada a severa.

La terapia hormonal debe adaptarse a cada paciente según la edad, tiempo en menopausia, características físicas, tipo y duración de la terapia.

Definición

La menopausia se define retrospectivamente, como el final de las menstruaciones espontáneas por doce meses; debido a la privación de la función ovárica, sin ninguna otra causa patológica o fisiológica¹.

En algunas mujeres la menopausia puede presentarse antes de los 45 años: después de los 40 años, se describe como menopausia temprana; antes de los 40 años (menopausia precoz o prematura, y hablamos de Insuficiencia Ovárica Prematura - IOP)^{2,3}. Suele suceder de manera natural o secundaria (quimioterapia, radioterapia o intervenciones quirúrgicas: ooforectomía bilateral)².

Epidemiología

En todas las latitudes, el promedio de la menopausia se describe hacia los 45 a 55 años⁴; aunque la media, en población de seis continentes, fue de 48,8 años (IC95 %: 48,3 – 49,2)⁵. En Europa oscila entre 50,1 y 52,8 años, América del Norte entre 50,5

Tabla 1. Síntomas más frecuentes de la menopausia

Síntomas	n (%)
Sofocos	71,88 %
Sudoración nocturna	68,85 %
Sequedad vaginal	67,34 %
Irritabilidad/nerviosismo	63,13 %
Insomnio	54,88 %
Disminución del deseo sexual	33,83 %
Parestesias	17,34 %
Artralgias y mialgias	16,83 %
Melancolía	15,99 %
Fatiga	12,96 %
Cefalea	12,45 %
Disestesias/hormigueo	10,94 %
Palpitaciones	9,93 %
Vértigo/mareos	9,59 %

Fuente: elaboración propia. Modificado de 7.

y 51,4 años, América Latina entre 43,8 y 53 años y Asia entre 42,1 y 49,5 años⁶; siendo compatibles con la edad promedio ($48,1 \pm 5,39$ a $49,6 \pm 4,5$ años) de las mujeres colombianas⁷⁻⁹.

La edad de la menopausia se encuentra fielmente influenciada por factores múltiples: etnia, tabaquismo, nivel de ejercicio, dieta, entorno socioeconómico, índice de masa corporal (IMC), creencias culturales, problemas de salud médicos y ginecológicos concurrentes¹⁰⁻¹².

Manifestaciones clínicas / Síntomas menopáusicos

Se ha detectado una considerable variación entre las mujeres, tanto en la gravedad como en la permanencia de la sintomatología menopáusica¹³.

La menopausia se asocia con diversos síntomas, los que pueden interactuar para producir morbilidad⁷. La sintomatología vasomotora (sofocos, bochornos y sudoración nocturna) suelen ser los más destacados; sin embargo, la sequedad vaginal/dyspareunia, las dificultades para dormir y los cambios de humor empeoran a medida que las mujeres avanzan en edad^{7,14,15}. En la Tabla 1 se detallan los síntomas menopáusicos.

Los síntomas vasomotores, son la afectación más problemática en la etapa de la menopausia; convirtiéndose en la sintomatología, por la que las mujeres buscan tratamiento con mayor frecuencia^{7,15}. Hasta el 80 % de las mujeres los experimentan^{16,17}; y son reportados como "intolerables" por 1 de cada 10 mujeres^{7,18}.

La persistencia promedio de la sintomatología vasomotora se calcula en 7,4 años¹⁹. Siendo la duración media de los sofocos moderados/severos de 4,6 ($\pm 2,9$); mientras que un tercio de las mujeres a los 10 años o más, después de la menopausia continuaron experimentando sofocos moderados/severos²⁰. En consecuencia, suponen una carga significativa para la salud física y psicosocial, lo que los convierte en un problema importante para el que las mujeres buscan insistentemente tratamiento médico^{7,20,21}.

Diagnóstico de la menopausia

El síndrome menopáusico se diagnostica de forma clínica, centrados en la historia clínica y cimentado en las alteraciones de la menstruación, sintomatología vasomotora, trastornos psicológicos (cambios del estado de ánimo, ansiedad, depresión, alteraciones del patrón de sueño, etc.) y manifestaciones genitourinarias^{3,11,14,22}.

La clasificación STRAW (Staging for Reproductive Ageing Workshop) resulta de relevante utilidad para caracterizar el diagnóstico (Figura 1), y permite evaluar el envejecimiento reproductivo en contextos clínicos; ya que agrupa los ciclos menstruales, síntomas, niveles de la hormona foliculoestimulante (FSH, del inglés: Follicle-Stimulating Hormone), hormona luteinizante (LH, del inglés: Luteinizing Hormone), hormona antimülleriana, inhibina B y recuento folicular, los que cambian en relación con la etapa en la que se encuentre cada mujer: reproductiva, transición a la menopausia y posmenopausia^{23,24}.

Durante la etapa de transición menopáusica, se observan cambios hormonales. Los más importantes de ellos son el aumento del nivel de la FSH, así como disminución de los estrógenos y andrógenos²⁵. Una FSH ≥ 40 UI/L o dos desviaciones estándar por encima del nivel medio es consistente con el diagnóstico de menopausia²⁶.

Etapa	-5	-4	-3	-2	-1	1	2
Terminología	Reproductiva			Transición a la menopausia		Posmenopausia	
	Temprana	Media	Tardía	Temprana	Tardía	Temprana	Tardía
Duración	Variable			Variable	1 año	4 años	Muerte
Ciclo menstrual	Regular	Regular	Regular	Variable (>7 días de diferencia a lo normal)	Falta >2 ciclos + intervalo de amenorrea ≥ 60 días	Amenorrea por 12 meses	
Fase folicular	FSH normal < 10	FSH normal < 10	FSH > 10	FSH > 10		FSH 10 - 30	FSH > 40

Figura 1. Cronología del envejecimiento reproductivo de la mujer.

Los niveles séricos de la hormona antimülleriana son significativamente menores o se encuentra ausente en presencia de insuficiencia ovárica²⁷. Con la edad sus niveles séricos se reducen, pronosticando, con adecuada exactitud, la época de manifestarse la menopausia; siendo niveles «sospechosos» un valor menor a 0,8 ng/mL, los cuales sugieren disminución de la reserva ovárica²⁸⁻³⁰.

La LH aumenta de forma, pero de forma ascendente, y conforme se instaure la amenorrea, esta permanecerá crónicamente elevadas (unas 3 – 5 veces en LH); sin embargo, no tiene mayor peso frente a los síntomas clínicos o al aumento en la FSH y disminuciones en el estradiol, los cuales son los principales cambios endocrinos asociados con la menopausia³¹⁻³³.

El cambio más obvio, en las mujeres en menopausia, es el descenso de la actividad ovárica, esto resulta en fluctuaciones hasta la completa disminución del estrógeno; así la concentración de estradiol cae por debajo de 50 pg/ml³⁴.

La inhibina B del ciclo temprano (ovulatorio y anovulatorio) disminuye de manera constante en las etapas STRAW (p <0,01)³³.

A pesar de los importantes aportes de los estudios hormonales, en el presente actual, es inexistente algún estudio de laboratorio inequívoco, capaz de diagnosticar la menopausia²¹; no obstante, la medición de la FSH y/o la hormona antimülleriana, resultan de ayuda para diagnosticar la menopausia o la transición a la menopausia (FSH >25 UI/L) en caso de incertidumbre diagnóstica o en mujeres sometidas a histerectomía³²⁻³⁴.

Terapia Hormonal de la Menopausia (THM)

A medida que la longevidad se expande, las mujeres transitan $\frac{1}{3}$ de su existencia en la menopausia y más allá⁷. La gran mayoría sufre de sintomatología negativa, lo cual perjudica su calidad de vida^{7,8}. Es convincente, pero enigmático, el hallazgo de que las mujeres con síntomas vasomotores molestos y prolongados en comparación con sus pares de la misma edad, a menudo tienen los peores marcadores preclínicos subyacentes de enfermedad cardiovascular (ECV)³⁵. Por otra parte, los síntomas vulvovaginales y urinarios locales, ahora denominados síndrome genitourinario de la menopausia (SGUM)⁸, afectan negativamente la calidad de vida. Ante este panorama, la estrogénoterapia sigue siendo la terapia más efectiva, tanto para la sintomatología vasomotora como para el SGUM, prevención de la osteoporosis y de enfermedades crónicas en mujeres que experimentan menopausia prematura^{35,36}.

La THM disminuye la constancia de la sintomatología vasomotora en aproximadamente un 75 %. Los estrógenos orales y transdérmicos tienen una eficacia similar. El estrógeno vaginal, en dosis bajas, se acopla a una mejoría subjetiva, de la severidad de la sintomatología del SGUM, en aproximadamente un 60 % a 80 %³⁷.

La totalidad de la evidencia, indica que los efectos de la THM, están determinados por el momento de inicio, ya sea según la edad y/o el tiempo cumplido desde la menopausia, la salud subyacente del tejido objetivo y la duración de la terapia. Iniciándola en las menores de 60 años y/o cerca de la menopausia. La THM reduce significativamente la mortalidad asociada a todas las causas y a las enfermedades cardiovasculares (ECV). La magnitud y el tipo de riesgos asociados a la THM, incluidos el cáncer de mama, el accidente cerebrovascular y el tromboembolismo venoso, son raros (<10 eventos/10,000 mujeres), no exclusivos de la THM y comparables con otros medicamentos³⁸.

Las prácticas para recetar la THM han evolucionado en las últimas dos décadas, luego de las conclusiones del ensayo clínico Women's Health Initiative (WHI) en el año 2002³⁹, encaminadas por el fluctuante entendimiento de los riesgos y beneficios de la terapia hormonal⁴⁰. El análisis posterior de los resultados del WHI, incluido el seguimiento acumulativo de 20 años, ha dejado claro que los riesgos de la THM son bajos para las mujeres sanas que la iniciaron siendo menores de 60 años o dentro de

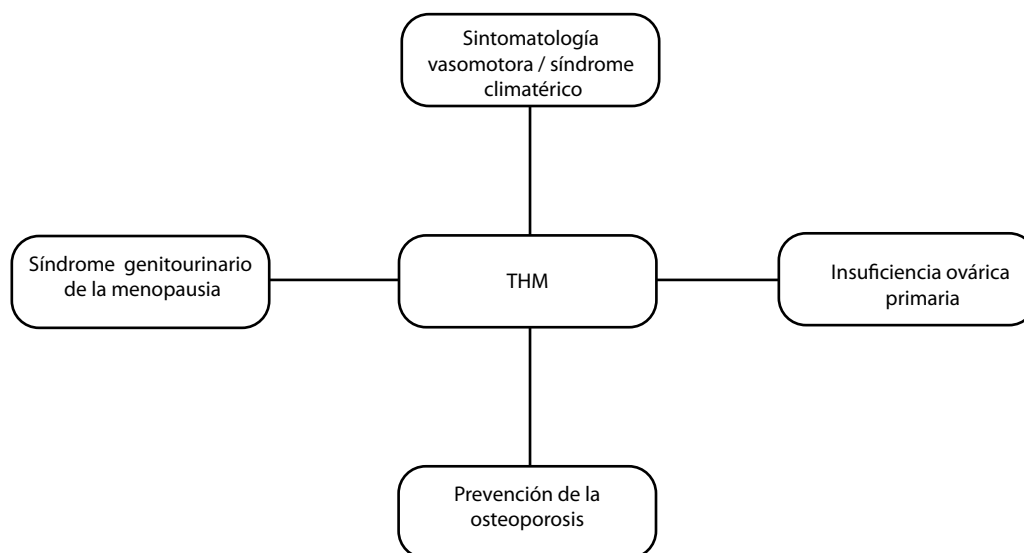


Figura 2. Indicaciones de la Terapia Hormonal de la Menopausia (THM)

los diez años posteriores a la menopausia⁴¹⁻⁴³. En las mujeres que experimentan síntomas vasomotores molestos, los beneficios superan los riesgos⁴⁴.

Indicaciones

En la figura 2 se aprecia las indicaciones. Si bien la THM continúa liderando, como la terapia más eficaz para la sintomatología vasomotora y el tratamiento del síndrome genitourinario de la menopausia, también se ha revelado que protege la pérdida ósea (osteoporosis) y las fracturas^{45,46}. Adicionalmente se pueden incluir ciertos beneficios como: mejora en los trastornos del sueño, cambios de humor, disfunciones sexuales y, en general, de la calidad de vida^{47,48}.

La terapia se debe individualizar en cada mujer, usando la máxima evidencia disponible para incrementar los beneficios y disminuir los riesgos, con reevaluación constante del balance beneficio – riesgo⁴⁵; ya que el perfil de beneficio y riesgo de la THM, varía según el momento de su inicio, tipo de estrógeno o progestágeno utilizado, así como de la vía de administración y dosificación⁴⁹.

La THM se puede administrar con solo estrógenos (estradiol [E2], estrógeno conjugado [CEE] y etinilestradiol [EE]) en mujeres sin útero y la combinación de estrógenos más progestágenos (progesterona [natural] o progestágeno [sintético]) en mujeres con útero, a fin de prevenir de forma efectiva la hiperplasia y el carcinoma endometrial, ya que el estrógeno sin oposición incrementa el espesor del revestimiento uterino y aumenta el riesgo de cáncer de endometrio⁵⁰⁻⁵². Existen tres formas frecuentes de usar la THM: a) estrógeno solo, combinada continua (estrógeno y progestágeno diario) y combinada cíclica (estrógeno y progestágeno del 12 – 14 al día 28 del ciclo) (figura 3).

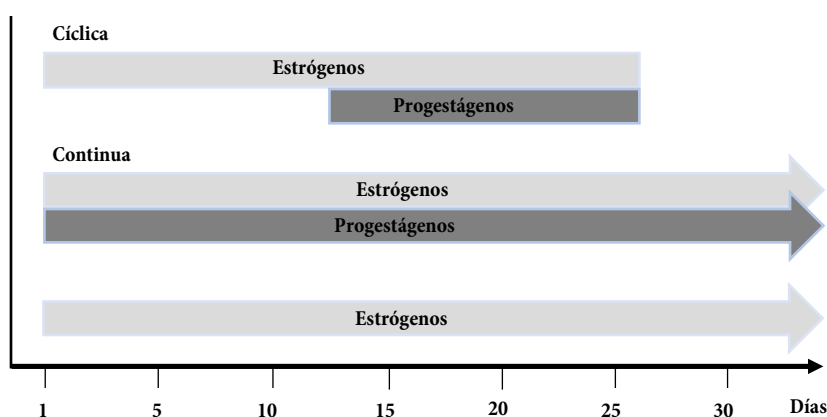


Figura 2. Formas de administrar la Terapia Hormonal de la Menopausia (THM)

Fuente. Elaboración propia

Tabla 2. Beneficios de la Terapia Hormonal de la Menopausia (THM)

Beneficios de la THM
Reducción de los síntomas vasomotores
Prevención de la osteoporosis
Disminución en la probabilidad de presentar cáncer de colon
Mejora el humor y estado de ánimo en mujeres depresivas
Recupera la función sexual
Regula la arquitectura del sueño
Reduce el riesgo de diabetes
Reduce la enfermedad cardiovascular
Alivio de los síntomas de la atrofia vulvovaginal

Fuente: elaboración propia.

Una visión general completa de los tipos, vías y formulaciones de la THM actualmente disponibles, proporciona beneficios y riesgos por los resultados de interés para facilitar la toma de decisiones clínicas⁴⁵.

Riesgos y beneficios

Con relación a los riesgos de la THM, el estudio WHI (Women's Health Initiative)³⁹ es una publicación histórica. Hasta el momento, no hay disponibles ensayos clínicos aleatorios, sobre la THM, con dicha relevancia. Por desgracia, la investigación en la ciencia de la menopausia, se ha visto amortiguada por la negativa publicidad de la THM desencadenada por el WHI; y por otra parte, a que la superioridad de los resultados sobre los efectos clínicos con otras preparaciones, dosis y vías de administración (de la THM), siguen siendo observacionales^{53,54}.

A fecha de hoy, el estudio WHI ha dejado sus negativas repercusiones entre los profesionales de la salud; como es el caso de los ginecólogos españoles que conocen dicho estudio, y a pesar de manifestar que sus resultados no son extrapolables a su medio; sin embargo, han suspendido más de un 10 % de la terapia hormonal de la menopausia, han limitado sus indicaciones y han reducido la duración recomendada⁵⁵. Hecho similar al resto del mundo, lo cual llevo a que la disminución en el número de prescripciones de THM se asociara al aumento en las prescripciones de antidepresivos serotoninérgicos⁵⁶.

Una lección clave del WHI, la cual desafortunadamente se perdió en la cacofonía negativa del estudio, fue que la relación riesgo – beneficio y el perfil de seguridad de la THM, diferían notablemente por las características clínicas de las participantes (especialmente la edad), el tiempo desde la menopausia y el estado de comorbilidad^{54,57}.

Se ha revelado que la THM incrementa la esperanza y favorece la calidad de vida; además se ha publicado que el riesgo de mortalidad por diferentes motivos, en usuarias de THM, disminuye entre el 20 % y 50 % en confrontación con las que no la toman⁵⁸⁻⁶⁰. A pesar de todo tipo de controversias, la THM, es la primera actuación humana capaz de modificar, de forma favorable, el curso fisiológico del envejecimiento en la mujer⁶¹, y que presenta los beneficios generales presentes en la Tabla 2.

Entre los riesgos de la THM se ha documentado un aumento de la incidencia de cáncer de mama invasivo, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardíaca – coronaria, demencia, tromboembolismo venoso, etc.^{39,42,59}.

Tabla 3. Contraindicaciones de la Terapia Hormonal de la Menopausia (THM)

Contraindicaciones de la THM
Sangrado vaginal de etiología desconocida
Diagnóstico o sospecha de cáncer hormonodependiente (mama, endometrio)
Enfermedad hepática aguda
Enfermedad tromboembólica
Enfermedad cardio-cerebrovascular
HTA crónica
Tabaquismo
Obesidad (IMC >30)
Litiasis biliar
Dislipidemia (Hipertrigliceridemia >400)

Fuente: elaboración propia.

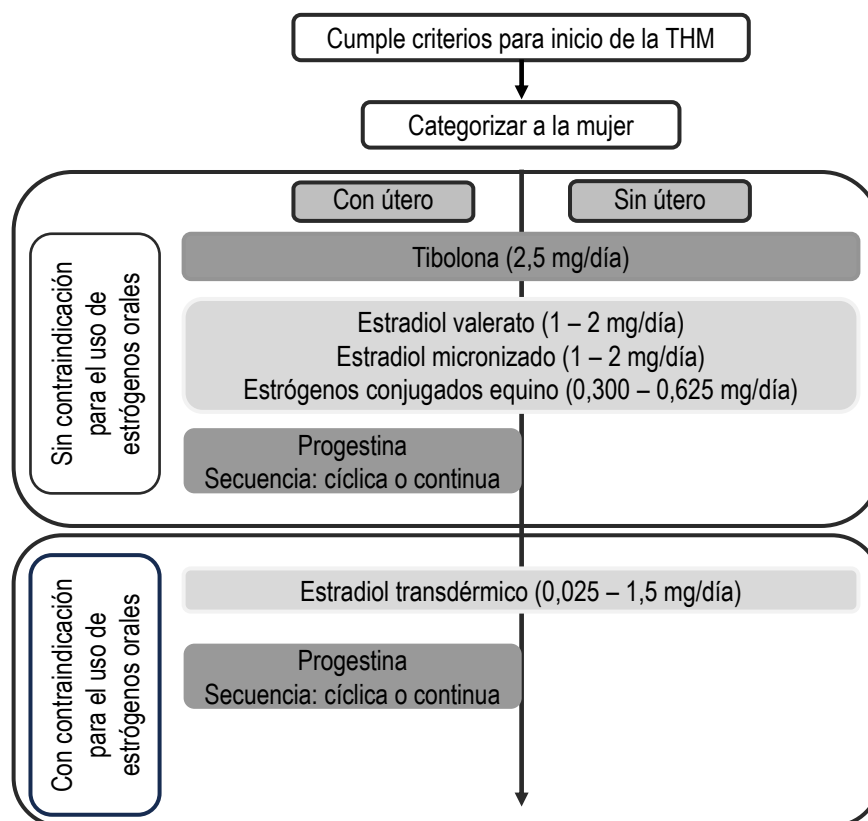


Figura 4. Algoritmo de abordaje de la Terapia Hormonal de la Menopausia (THM)

Un importante número de mujeres pasará por la menopausia con escasos o ningún síntoma y, como tal, no requerirá tratamiento; no obstante, asimismo resulta crucial que la sintomatología vasomotora, los síntomas emocionales y las potenciales secuelas de la menopausia tampoco se trivialicen; a su vez, para lograr un envejecimiento saludable, las mujeres que toman la decisión de recibirla, no deben sentirse bajo presión para medicalizar su menopausia, ya que la THM no está indicada para mantener la calidad de la piel, las uñas y el cabello y/o para posibles beneficios de prevención primaria como la salud cardiovascular y cerebral (Tabla 2)⁶⁰⁻⁶³. En la Tabla 3 se destacan las contraindicaciones de la THM.

En la figura 4 se detalla el algoritmo de abordaje de la mujer con criterios para recibir THM. En ausencia de contraindicaciones, se ha de determinar el tratamiento con más beneficios clínicos y menos riesgos añadidos para cada mujer; haciendo la diferenciación entre las que tienen o no útero y las con eventuales contraindicaciones para la terapia oral; haciendo uso de la “medicina de precisión” y del manejo holístico centrado en la persona^{64,65}.

Conclusiones

La literatura científica respalda el uso de terapias hormonales para el alivio sintomático de los síntomas de la menopausia.

En los beneficios de la THM se destaca que, en mujeres posmenopáusicas jóvenes, seleccionadas apropiadamente cerca del inicio de la menopausia, es eficaz y segura, de acuerdo con las recomendaciones de los consensos.

La elección de la terapia hormonal de la menopausia debe ser individualizada, teniendo en cuenta tanto el perfil de riesgo/beneficio como la tolerabilidad, así como las preferencias de la paciente, apegados a la edad de la mujer y al tiempo transcurrido desde la menopausia.

Referencias bibliográficas

- Nelson HD. Menopause. *Lancet*. 2008 Mar 1;371(9614):760-70. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60346-3. PMID: 18313505.
- Okeke T, Anyaehie U, Ezenyeaku C. Premature menopause. *Ann Med Health Sci Res*. 2013 Jan;3(1):90-5. doi: 10.4103/2141-9248.109458. PMID: 23634337; PMCID: PMC3634232.
- Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas*. 2010 Feb;65(2):161-6. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.08.003. Epub 2009 Sep 5. PMID: 19733988; PMCID: PMC2815011.
- World Health Organization. Research on the menopause in the 1990s: report of a WHO scientific group. WHO technical report series [internet]. Geneva: World Health Organization; 1996 [citado 2021 jul 25]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/41841/1/WHO_TRS_866.pdf
- Schoenaker DA, Jackson CA, Rowlands JV, Mishra GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic

- review and meta-analyses of studies across six continents. *Int J Epidemiol*. 2014 Oct;43(5):1542-62. doi: 10.1093/ije/dyu094. Epub 2014 Apr 26. PMID: 24771324; PMCID: PMC4190515.
6. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric*. 2010 Oct;13(5):419-28. doi: 10.3109/13697137.2010.507886. PMID: 20690868.
7. Espitia De La Hoz FJ. Prevalencia y caracterización de los síntomas de la menopausia en mujeres climatéricas del Eje Cafetero (Colombia), 2018-2020. *Universitas Medica*. 2022; 63(3). doi: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.umed63-3.smmc>.
8. Espitia-De La Hoz FJ. Prevalence of genitourinary syndrome of menopause and impact on sexuality of women in Quindío (Colombia), 2013-2016. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2018; 69(4):249-59. <https://doi.org/10.18597/rcog.3111>.
9. Rojas C. J, Onatra H. W, Montoya G. W. Edad de la menopausia y su relación con la menarquia, gestaciones, hábito de fumar y uso de anticonceptivos en el IMI y HSJD de Santafé de Bogotá. *Rev. colomb. obstet. ginecol*. [Internet]. 30 de septiembre de 1993 [citado 20 de septiembre de 2024];44(3):231-5. Disponible en: <https://revista.fecolobg.org/index.php/rcog/article/view/854>.
10. Pettee Gabriel K, Mason JM, Sternfeld B. Recent evidence exploring the associations between physical activity and menopausal symptoms in midlife women: perceived risks and possible health benefits. *Womens Midlife Health*. 2015 Aug 11;1:1. doi: 10.1186/s40695-015-0004-9. PMID: 30766688; PMCID: PMC6214216.
11. Ferrer J, Neyro JL, Estevez A. Identification of risk factors for prevention and early diagnosis of a-symptomatic post-menopausal women. *Maturitas*. 2005 Nov 15;52 Suppl 1:S7-22. doi: 10.1016/j.maturitas.2005.06.017. Epub 2005 Aug 31. PMID: 16139445.
12. Im EO, Chang SJ, Chee E, Chee W. The relationships of multiple factors to menopausal symptoms in different racial/ethnic groups of midlife women: The structural equation modeling. *Women Health*. 2019 Feb;59(2):196-212. doi: 10.1080/03630242.2018.1450321. Epub 2018 Jul 24. PMID: 29630476; PMCID: PMC6177323.
13. Talaulikar V. Menopause transition: Physiology and symptoms. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022 May;81:3-7. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2022.03.003. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35382992.
14. Santoro N, Epperson CN, Mathews SB. Menopausal Symptoms and Their Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2015 Sep;44(3):497-515. doi: 10.1016/j.ecl.2015.05.001. PMID: 26316239; PMCID: PMC4890704.
15. Deecher DC, Dorries K. Understanding the pathophysiology of vasomotor symptoms (hot flushes and night sweats) that occur in perimenopause, menopause, and postmenopause life stages. *Arch Womens Ment Health*. 2007;10(6):247-57. doi: 10.1007/s00737-007-0209-5. Epub 2007 Dec 12. PMID: 18074100.
16. Gold EB, Colvin A, Avis N, Bromberger J, Greendale GA, Powell L, Sternfeld B, Matthews K. Longitudinal analysis of the association between vasomotor symptoms and race/ethnicity across the menopausal transition: study of women's health across the nation. *Am J Public Health*. 2006 Jul;96(7):1226-35. doi: 10.2105/AJPH.2005.066936. Epub 2006 May 30. PMID: 16735636; PMCID: PMC1483882.
17. Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med*. 2005 Dec 19;118 Suppl 12B:14-24. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.09.031. PMID: 16414323.
18. Nappi RE, Panay N, Davis SR. In search of a well-balanced narrative of the menopause momentum. *Climacteric*. 2024 Jun;27(3):223-225. doi: 10.1080/13697137.2024.2339129. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38639056.
19. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, Hess R, Joffe H, Kravitz HM, Tepper PG, Thurston RC; Study of Women's Health Across the Nation. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern Med*. 2015 Apr;175(4):531-9. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.8063. PMID: 25686030; PMCID: PMC4433164.
20. 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 Sep;21(9):924-32. doi: 10.1097/GME.000000000000196. PMID: 24473530; PMCID: PMC4574289.
21. Espitia De La Hoz FJ. Prevalencia y severidad de los síntomas de la menopausia en mujeres mayores de 60 años. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab*. 2024;11(1):e853. doi: 10.53853/encr.11.1.853.
22. Gracia CR, Freeman EW. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018 Dec;45(4):585-597. doi: 10.1016/j.ogc.2018.07.002. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30401544.
23. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, Woods N. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Fertil Steril*. 2001 Nov;76(5):874-8. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02909-0. PMID: 11704104.
24. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, Sherman S, Sluss PM, de Villiers TJ; STRAW 10 Collaborative Group. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause*. 2012 Apr;19(4):387-95. doi: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40. PMID: 22343510; PMCID: PMC3340903.
25. Ouzounian S, Christin-Maitre S. Qu'est-ce que la ménopause? [What is menopause?]. *Rev Prat*. 2005 Feb 28;55(4):363-8. French. PMID: 15828613.
26. Randolph JF Jr, Crawford S, Dennerstein L, Cain K, Harlow SD, Little R, Mitchell ES, Nan B, Taffe J, Yosef M. The value of follicle-stimulating hormone concentration and clinical findings as markers of the late menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):3034-40. doi: 10.1210/jc.2006-0243. Epub 2006 May 23. PMID: 16720656.
27. Chao KC, Ho CH, Shyong WY, Huang CY, Tsai SC, Cheng HY, Chou LC, Lin CH, Li HY. Anti-Müllerian hormone serum level as a predictive marker of ovarian function in Taiwanese women. *J Chin Med Assoc*. 2012 Feb;75(2):70-4. doi: 10.1016/j.jcma.2011.12.007. Epub 2012 Jan 23. PMID: 22340740.
28. Leader B, Hegde A, Baca Q, Stone K, Lannon B, Seifer DB, Broekmans F, Baker VL. High frequency of discordance between antimüllerian hormone and follicle-stimulating hormone levels in serum from estradiol-confirmed days 2 to 4 of the menstrual cycle from 5,354 women in U.S. fertility centers. *Fertil Steril*. 2012 Oct;98(4):1037-42. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.06.006. Epub 2012 Jul 6. PMID: 22771028.
29. Van Rooij IA, Tonkelaar Id, Broekmans FJ, Looman CW, Scheffer GJ, de Jong FH, Themmen AP, te Velde ER. Anti-müllerian hormone is a promising predictor for the occurrence of the menopausal transition. *Menopause*. 2004 Nov-Dec;11(6 Pt 1):601-6. doi: 10.1097/01.gme.0000123642.76105.6e. PMID: 15545787.
30. de Vet A, Laven JS, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC. Antimüllerian hormone serum levels: a putative marker for ovarian aging. *Fertil Steril*. 2002 Feb;77(2):357-62. doi: 10.1016/s0015-0282(01)02993-4. PMID: 11821097.
31. Burger HG, Hale GE, Robertson DM, Dennerstein L. A review of hormonal changes during the menopausal transition: focus on findings from the Melbourne Women's Midlife Health Project. *Hum Reprod Update*. 2007 Nov-Dec;13(6):559-65. doi: 10.1093/humupd/dmm020. Epub 2007 Jul 14. PMID: 17630397.
- 32) Burger HG, Dudley EC, Hopper JL, Groome N, Guthrie JR, Green A, Dennerstein L. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Nov;84(11):4025-30. doi: 10.1210/jcem.84.11.6158. PMID: 10566644.
- 33) Hale GE, Zhao X, Hughes CL, Burger HG, Robertson DM, Fraser IS. Endocrine features of menstrual cycles in middle and late reproductive age and the menopausal transition classified according to the Staging of Reproductive Aging Workshop (STRAW) staging system. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Aug;92(8):3060-7. doi: 10.1210/jc.2007-0066. Epub 2007 Jun 5. PMID: 17550960.
- 34) Pinkerton JV, Liu JH, Santoro NF, Thurston RC, Joffe H, Faubion SS, Manson JE. Workshop on normal reference ranges for estradiol in postmenopausal women: commentary from The North American Menopause Society on low-dose vaginal estrogen therapy labeling. *Menopause*. 2020 Jun;27(6):611-613. doi: 10.1097/GME.0000000000001576. PMID: 32459749.

- 35) Paciu J. Hormone Therapy in Menopause. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1242:89-120. doi: 10.1007/978-3-030-38474-6_6. PMID: 32406030.
- 36) Genazzani AR, Monteleone P, Giannini A, Simoncini T. Hormone therapy in the postmenopausal years: considering benefits and risks in clinical practice. *Hum Reprod Update*. 2021 Oct 18;27(6):1115-1150. doi: 10.1093/humupd/dmab026. PMID: 34432008.
- 37) Crandall CJ, Mehta JM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms: A Review. *JAMA*. 2023 Feb 7;329(5):405-420. doi: 10.1001/jama.2022.24140. PMID: 36749328.
- 38) Hodis HN, Mack WJ. Menopausal Hormone Replacement Therapy and Reduction of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease: It Is About Time and Timing. *Cancer J*. 2022 May-Jun 01;28(3):208-223. doi: 10.1097/PPO.0000000000000591. PMID: 35594469; PMCID: PMC9178928.
- 39) Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321. PMID: 12117397.
- 40) Mehta J, Kling JM, Manson JE. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 26;12:564781. doi: 10.3389/fendo.2021.564781. PMID: 33841322; PMCID: PMC8034540.
- 41) Cameron CR, Cohen S, Sewell K, Lee M. The Art of Hormone Replacement Therapy (HRT) in Menopause Management. *J Pharm Pract*. 2024 Jun;37(3):736-740. doi: 10.1177/08971900231167925. Epub 2023 Apr 1. PMID: 37002679.
- 42) Levy B, Simon JA. A Contemporary View of Menopausal Hormone Therapy. *Obstet Gynecol*. 2024 Jul 1;144(1):12-23. doi: 10.1097/AOG.0000000000005553. Epub 2024 Mar 14. PMID: 38484309.
- 43) Rocca WA, Kantarci K, Faubion SS. Risks and benefits of hormone therapy after menopause for cognitive decline and dementia: A conceptual review. *Maturitas*. 2024 Jun;184:108003. doi: 10.1016/j.maturitas.2024.108003. Epub 2024 Apr 17. PMID: 38649310; PMCID: PMC11095817.
- 44) Cameron CR, Cohen S, Sewell K, Lee M. The Art of Hormone Replacement Therapy (HRT) in Menopause Management. *J Pharm Pract*. 2024 Jun;37(3):736-740. doi: 10.1177/08971900231167925. Epub 2023 Apr 1. PMID: 37002679.
- 45) "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 Jul 1;29(7):767-794. doi: 10.1097/GME.0000000000002028. PMID: 35797481.
- 46) Trémollières FA, Chabbert-Buffet N, Plu-Bureau G, Rousset-Jablonski C, Lecerf JM, Duclos M, Pouilles JM, Gosset A, Boutet G, Hocke C, Maris E, Hugon-Rodin J, Maitrot-Mantelet L, Robin G, André G, Hamdaoui N, Mathelin C, Lopes P, Graesslin O, Fritel X. Management of postmenopausal women: Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) and Groupe d'Etude sur la Ménopause et le Vieillissement (GEMVi) Clinical Practice Guidelines. *Maturitas*. 2022 Sep;163:62-81. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.05.008. Epub 2022 Jun 9. PMID: 35717745.
- 47) Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016 Apr;19(2):109-50. doi: 10.3109/13697137.2015.1129166. Epub 2016 Feb 12. PMID: 26872610.
- 48) Espitia De La Hoz FJ. Terapia de reemplazo hormonal combinada con testosterona para el tratamiento del trastorno del deseo sexual hipoactivo en mujeres en climaterio. *Arch Med (Manizales)* 2020; 20(1):71-85. doi: https://doi.org/10.30554/archmed.20.1.3388.2020.
- 49) Ohta H. [Hormone replacement Up-to-date. Menopause in women and hormone replacement therapy (HRT). Indications for HRT in postmenopausal women]. *Clin Calcium*. 2007 Sep;17(9):1315-24. Japanese. PMID: 17767019.
- 50) Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol*. 2009 Dec;114(6):1197-1204. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181bea950. PMID: 19935019.
- 51) North American Menopause Society. Estrogen and progestogen use in peri- and postmenopausal women: September 2003 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2003 Nov-Dec;10(6):497-506. doi: 10.1097/01.gme.0000102909.93629.8b. PMID: 14627857.
- 52) Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. The Writing Group for the PEPI Trial. *JAMA*. 1996 Feb 7;275(5):370-5. doi: 10.1001/jama.1996.03530290040035. PMID: 8569016.
- 53) Manson JE, Bassuk SS, Kaunitz AM, Pinkerton JV. The Women's Health Initiative trials of menopausal hormone therapy: lessons learned. *Menopause*. 2020 Aug;27(8):918-928. doi: 10.1097/GME.0000000000001553. PMID: 32345788.
- 54) Chester RC, Kling JM, Manson JE. What the Women's Health Initiative has taught us about menopausal hormone therapy. *Clin Cardiol*. 2018 Feb;41(2):247-252. doi: 10.1002/clc.22891. Epub 2018 Mar 1. PMID: 29493798; PMCID: PMC6490107.
- 55) Neyro JL, Cancelo MJ, Quereda F, Palacios S; NAMS Group of the AEEM. Relevance of the results of the Women's Health Initiative on the prescription of hormone therapy in Spain. *Climacteric*. 2005 Mar;8(1):36-48. doi: 10.1080/13697130500062662. PMID: 15804730.
- 56) McIntyre RS, Konarski JZ, Grigoriadis S, Fan NC, Mancini DA, Fulton KA, Stewart DE, Kennedy SH. Hormone replacement therapy and antidepressant prescription patterns: a reciprocal relationship. *CMAJ*. 2005 Jan 4;172(1):57-9. doi: 10.1503/cmaj.1040517. PMID: 15632406; PMCID: PMC543946.
- 57) Flores VA, Pal L, Manson JE. Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. *Endocr Rev*. 2021 Nov 16;42(6):720-752. doi: 10.1210/endo/bnab011. PMID: 33858012.
- 58) Cameron CR, Cohen S, Sewell K, Lee M. The Art of Hormone Replacement Therapy (HRT) in Menopause Management. *J Pharm Pract*. 2024 Jun;37(3):736-740. doi: 10.1177/08971900231167925. Epub 2023 Apr 1. PMID: 37002679.
- 59) Baik SH, Baye F, McDonald CJ. Use of menopausal hormone therapy beyond age 65 years and its effects on women's health outcomes by types, routes, and doses. *Menopause*. 2024 May 1;31(5):363-371. doi: 10.1097/GME.0000000000002335. Epub 2024 Mar 9. PMID: 38595196; PMCID: PMC11465799.
- 60) Levy B, Simon JA. A Contemporary View of Menopausal Hormone Therapy. *Obstet Gynecol*. 2024 Jul 1;144(1):12-23. doi: 10.1097/AOG.0000000000005553. Epub 2024 Mar 14. PMID: 38484309.
- 61) Espitia De La Hoz FJ. Terapia hormonal en la menopausia vía transdérmica: un asunto de eficacia y seguridad. *Gac Med Bol [online]*. 2024; 47(1):72-85. https://doi.org/10.47993/gmb.v47i1.606.
- 62) Hickey M, LaCroix AZ, Doust J, Mishra GD, Sivakami M, Garlick D, Hunter MS. An empowerment model for managing menopause. *Lancet*. 2024 Mar 9;403(10430):947-957. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02799-X. Epub 2024 Mar 5. PMID: 38458214.
- 63) Nappi RE, Panay N, Davis SR. In search of a well-balanced narrative of the menopause momentum. *Climacteric*. 2024 Jun;27(3):223-225. doi: 10.1080/13697137.2024.2339129. Epub 2024 Apr 19. PMID: 38639056.
- 64) Espitia de la Hoz FJ. Influencia de la Tibolona en la función sexual y seguridad cardiovascular, en la mujer posmenopáusica. *Revista Ciencias Biomédicas*. 2022; 11(1):66-79. https://doi.org/10.32997/rcb-2022-3223
- 65) Neyro JL, Vázquez Awad D, Espitia De La Hoz FJ. Terapia hormonal de la menopausia y riesgo cardiovascular. *REVAGOS*. 2024; 6(3):94-101.