

Menopausia. Abordaje desde Atención Primaria

Abel Coutado Méndez

Médico de Familia. Centro de Saúde de Montealto. XAP A Coruña

Antonio Bello González

Médico de Familia. Centro de Saúde de Carballo. XAP A Coruña

M^a Dolores Román Vara

Diplomada en Enfermería. Centro de Saúde de Serantes. Área de Ferrol

M^a Dolores Barcón Martínez

Diplomada en Enfermería. CHUJC A Coruña.

Cad Aten Primaria
Año 2008
Volumen 15
Pág. 33-38

1. INTRODUCCIÓN

El climaterio es el periodo fisiológico en la vida de las mujeres que marca la transición desde la edad reproductiva hasta la no reproductiva. En esta etapa concurren un conjunto de fenómenos físicos, psíquicos y endocrinos entre los que destaca la menopausia.

La menopausia se define por la interrupción definitiva de las menstruaciones como consecuencia de la pérdida de la actividad folicular del ovario.

A lo largo de la historia, la visión y consideración de la menopausia ha ido cambiando. Así durante el siglo XIX se consideraba como una enfermedad y un signo de decadencia, sin embargo actualmente la mayoría de las mujeres la perciben con alivio y sentimientos neutros y/o como una etapa de cambios positivos. Los estudios muestran que las diferentes actitudes y creencias hacia la menopausia se explican por la combinación de factores personales y culturales¹.

Como consecuencia de los cambios hormonales que ocurren en la menopausia, algunas mujeres presentan una serie de síntomas ligados al descenso de las hormonas sexuales. Estos síntomas son muy variables de unas mujeres a otras, siendo apenas perceptibles en unos casos y considerablemente importantes en otros, afectando en mayor o menor grado su bienestar físico y psíquico. En esta etapa de la vida de la mujer es, por lo tanto, muy importante diferenciar qué síntomas y problemas de salud están asociados con el cese de la función estrogénica y cuáles no. Asimismo, es necesario conocer qué tratamientos e intervenciones son eficaces y seguros.

2. DEFINICIONES

Climaterio (del gr. klimater, escalón). Es el periodo de transición desde la etapa reproductiva hasta la no reproductiva.

Enderezo de contacto:

Antonio Bello González.

C.S.Carballo - Avda do ambulatorio s/n. 15100 Carballo (A Coruña).

e-mail: antonio.bello.gonzalez@sergas.es

Menopausia (del gr. menós, mes y el gr. paûsis, cesación). Según la World Health Organization (WHO) se define la menopausia natural como: "cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva, después de 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas"². Actualmente la edad de presentación se establece en $48,5 \pm 3,8$. Cuando la menopausia se presenta antes de los 40 años hablamos de menopausia precoz y si es después de los 55 de menopausia tardía.

3. FISIOLÓGÍA DE LA MENOPAUSIA

La menopausia natural es consecuencia de la atresia total de los folículos ováricos. El cese de la actividad endocrina del ovario es progresivo, produciéndose una alteración de los niveles de hormonas del eje hipotálamo-hipófisis-ovario, como se detalla en la tabla 1.

TABLA 1

Fisiología de la menopausia

Primera fase	Segunda fase	Menopausia establecida
Inhibia ↓ FSH ↑ Estradiol N o ↓	Estradiol ↓↓↓ FSH ↑↑	Estradiol ↓↓↓ FSH ↑↑↑ FSH/LH > 1 Estrona ↑
Ciclos cortos Proiomenorrea	Ciclos ovulatorios y anovulatorios Hipermenorrea	Amenorrea

4. TRATAMIENTO HORMONAL DE LOS SÍNTOMAS DE LA MENOPAUSIA

Durante el climaterio se producen una serie de cambios fisiológicos en diferentes órganos y tejidos. Éstos son, en ocasiones, el resultado directo del descenso de los niveles de estrógenos y, en otras, consecuencia del proceso natural de envejecimiento o de ambos. Todos estos cambios van a dar lugar a una gran variedad de síntomas y signos clínicos.

Los síntomas que se relacionan directamente con la menopausia, y son consecuencia del descenso de estrógenos, son los síntomas vasomotores (sofocos y sudoración) y la atrofia genitourinaria. Otros síntomas

que se han asociado son incontinencia urinaria, infecciones urinarias de repetición, depresión, insomnio, pérdida de memoria, disminución de la libido, dolores musculares, pero en la mayoría de ellos no existen evidencias para relacionarlos directamente con la menopausia.

Existe una gran variabilidad en las mujeres menopáusicas con relación a los síntomas. No van a estar presentes en todas las mujeres y la intensidad de los mismos también es muy variable. Así algunas mujeres experimentarán múltiples y severos síntomas afectando a su calidad de vida y otras estarán asintomáticas o con mínimos síntomas.

4.1. SÍNTOMAS VASOMOTORES

Las crisis vasomotoras, generalmente conocidas como sofocos o bochornos, son el más común de los síntomas de la menopausia. Afectan alrededor del 60-80% de las mujeres sobre todo en los 2 primeros años de la menopausia, persistiendo hasta unos 5 años en el 25%³. Se caracterizan por un súbito enrojecimiento de la cara cuello y pecho acompañándose de un aumento de la temperatura y sudoración. La intensidad, duración y frecuencia de los sofocos varía mucho de unas mujeres a otras.

4.1.1. Tratamiento

La terapia hormonal (TH) de estrógenos con o sin gestágenos es eficaz para el control de los síntomas vasomotores^{4,7}. En una revisión sistemática de Cochrane se comparan distintas dosis de estrógenos orales, con o sin gestágenos, con placebo encontrándose diferencia estadísticamente significativa en la reducción de la frecuencia e intensidad de los sofocos⁸.

La tibolona, es un esteroide sintético con débil actividad estrogénica, gestagénica y androgénica que ha demostrado ser eficaz en el control de los síntomas vasomotores. No existe diferencia significativa comparada con TH⁹.

Los fitoestrógenos, que son moléculas de origen vegetal con débil actividad estrogénica demostraron, en algunos ensayos clínicos, una pequeña reducción en la frecuencia e intensidad de los sofocos cuando se comparan con placebo¹⁰, aunque los datos son insuficientes para apoyar la eficacia de esta terapia alternativa. Son necesarios estudios con una calidad científica más rigurosa para determinar los beneficios¹¹.

Hábitos de vida como el ejercicio, utilizar ropa ligera, dormir en una habitación más fría y la reducción del estrés puede ser suficiente para aliviar los sofocos en algunas mujeres. También es aconsejable evitar posibles factores desencadenantes como los alimentos picantes, la cafeína, el tabaco y el alcohol⁷.

4.2. ATROFIA GENITOURINARIA

Los síntomas que afectan al área urogenital y que se han relacionado con la menopausia son síntomas vaginales (sequedad, prurito,

dispareunia, sangrado postcoital), incontinencia urinaria e infecciones urinarias (ITU) de repetición.

Tras la menopausia se producen una serie de cambios en la vagina que causarán atrofia vaginal. Aunque la atrofia vaginal está relacionada con la menopausia y el envejecimiento no todas las mujeres van a presentar los síntomas relacionados con esta atrofia.

La incontinencia urinaria es un problema multifactorial y aunque puede agravarse o aparecer tras la menopausia no se dispone de datos que la relacionen directamente.

Todavía no se conoce con seguridad la relación de la menopausia con la ITU de repetición. Hay factores que se presentan en la menopausia y parece que pueden favorecerlas como son el adelgazamiento del epitelio urogenital y el aumento del pH vaginal.

4.2.1 Tratamiento

Los estrógenos, tanto por vía oral como intravaginal, solos o asociados a gestágenos han demostrado ser eficaces en el tratamiento de los síntomas vaginales, relacionándose la vía vaginal a un mayor alivio de los síntomas¹². Las bajas dosis de estrógenos administradas por vía intravaginal, sin que exista aumento significativo de hiperplasia o proliferación endometrial¹³, tanto en tabletas, cremas, óvulos o anillos vaginales aconsejan su utilización frente a la terapia sistémica. En una revisión Cochrane se concluye que el estradiol por vía intravaginal tanto en cremas, supositorios, óvulos o anillos son efectivos para el alivio de los síntomas de la atrofia vaginal¹⁴.

El papel de los estrógenos en la incontinencia urinaria es un tema controvertido. En una revisión Cochrane se concluye que los estrógenos por vía oral o vaginal pueden mejorar la incontinencia, sugiriendo que es más probable en el caso de la incontinencia de urgencia¹⁵. Con gestágenos se reduce la probabilidad de mejoría. Los propios autores reconocen que la evidencia disponible no es potente y serán necesarios más estudios para determinar el verdadero papel de los estrógenos en la incontinencia urinaria.

No hay datos concluyentes de la eficacia de los estrógenos en la ITU de repetición. Según una guía de práctica clínica el estrógeno oral no es efectivo, aunque por vía intravaginal durante 6-8 meses muestra una reducción en la recurrencia de las mismas¹⁶.

La tibolona es eficaz en la mejoría de los síntomas vaginales, y no existen diferencias significativas cuando se comparan con estrógenos por vía oral o transdérmica¹⁷.

No se encontraron ensayos clínicos que evalúen la eficacia de los fitoestrógenos en los síntomas vaginales, la incontinencia urinaria o la ITU de repetición.

4.3 OTROS SÍNTOMAS

Una gran variedad de síntomas psicológicos se han relacionado con la menopausia como la depresión, trastornos afectivos, disminución de la libido y pérdida de memoria. Varios estudios demuestran que dichos síntomas no están relacionados con la menopausia y se deben a otras causas¹⁸.

5. RIESGOS ASOCIADOS A LA MENOPAUSIA

5.1 ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

En los últimos años se aconsejó el uso de los estrógenos para la prevención de la enfermedad cardiovascular basados en datos obtenidos de estudios observacionales¹⁹. En el estudio PEPI se demuestra que los estrógenos mejoran el perfil lipídico (aumento del HDL-colesterol y disminución de LDL-colesterol)²⁰. Recientes publicaciones de varios ensayos clínicos han demostrado todo lo contrario con relación a la enfermedad cardiovascular. Los estudios HERS²¹, HERSII²², y WHI²³ nos muestran un aumento de las enfermedades cardiovasculares y de la enfermedad tromboembólica asociado al uso de la TH con estrógenos y gestágenos.

5.2 OSTEOPOROSIS

Después de la menopausia hay una pérdida acelerada de la densidad de masa ósea que se traduce en un aumento del riesgo de osteoporosis y consecuentemente del riesgo de fracturas.

El tratamiento con estrógenos reduce este riesgo de fracturas²³ y los beneficios se pierden a los pocos años del cese de la TH. Existen otros fármacos que son tan eficaces como la TH para el tratamiento de la osteoporosis y con menos riesgos²⁴.

6. MENOPAUSIA PRECOZ

El tratamiento de elección en la menopausia precoz sintomática será la TH hasta los 48-50 años. Con ello también prevenimos un riesgo aumentado de osteoporosis. En aquellas mujeres asintomáticas no hay evidencia para realizar un tratamiento con TH, aunque si existe un riesgo aumentado de osteoporosis se podría indicar.

7. RIESGOS DE LA TH

7.1 CÁNCER DE MAMA

La TH y su posible influencia en el desarrollo de cáncer de mama es uno de los temas más controvertidos de la medicina. La mayoría de los estudios encuentran un aumento de la incidencia de cáncer de mama entre las usuarias de TH cuando se utilizan durante más de 5 años. En el metaanálisis "Collaborative Group on Hormonal Factors on Breast Cancer Replacent Therapy"(1997)²⁵ que recoge información de 51 estudios observacionales (cohortes o casos y controles) se concluye que existe un riesgo relativo de 1.35 (IC del 95%; 1,21-1,49) en las mujeres que utilizan la TH durante más de 5 años. En términos absolutos las mujeres usuarias de TH a los 5 años tienen 2 casos más de cáncer por cada 1000 mujeres y 6 casos más por

1000 mujeres si el tiempo de uso de la TH es de 10 años. Este riesgo prácticamente desaparece a los 5 años de suspendida la TH. El WHI²³ es el primer ensayo clínico que ha demostrado que la TH con estrógenos más progestágenos incrementa la incidencia de cáncer de mama. El incremento del riesgo es de 1,26 (IC del 95%; 1,00-1,59). El Million Women Study²⁶, un estudio de cohorte, que confirma el incremento de cáncer de mama en las usuarias de TH, siendo este incremento mayor cuanto más tiempo de uso de la TH y en aquellas que utilizaban la combinación de estrógenos más gestágenos. El tratamiento solo con estrógenos presenta un RR de 1,21 (menos de 5 años de TH) y de 1,34 (más de 5 años de TH) y con estrógenos más progestágenos el RR es de 1,70 (menos de 5 años) y de 2,21 (más de 5 años).

7.2 CÁNCER DE ENDOMETRIO

Las pacientes que solo utilizan estrógenos tienen un aumento del riesgo de cáncer de endometrio como se observa en el metaanálisis de Grady²⁷(1995)(RR de 2,3) y los tratamientos combinados de estrógenos más progestágenos no aumentan el riesgo significativamente (RR 0,8 -IC del 95%, 0,6-1,2-). En el WHI²³, las usuarias de TH combinada, no presentaron un incremento significativo de cáncer de endometrio (RR 0,83 -IC del 95%, 0,47-1,47-).

Con relación a la hiperplasia endometrial, que generalmente es considerada como precursor de cáncer endometrial aunque no todas las hiperplasias tienen el mismo riesgo, una revisión sistemática de Cochrane²⁸ no presenta que la hiperplasia endometrial se reduce en los tratamientos combinados de estrógenos y gestágenos y no hay diferencia estadísticamente significativa con el grupo placebo.

7.3 LITIASIS BILIAR

Los estrógenos producen aumento de la concentración de colesterol en la bilis, aumentando el riesgo de litiasis. Este riesgo es mayor si la TH se administra por vía oral.

7.4 TROMBOEMBOLISMO VENOSO

Existen varios estudios observacionales y ensayos clínicos que evidencian un aumento del riesgo de TEV en las mujeres que utilizan TH²⁹. El estudio HERS²¹ el RR es de 2,78 (IC del 95%, 0,89-8,74) y en el WHI el RR 2,13 (IC del 95%, 1,39-3,25). El riesgo absoluto es de 27-32 casos por 100.000 mujeres por año de uso de TH.

8. EFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES

8.1 SANGRADO

Puede presentarse un sangrado cíclico durante el tratamiento de la TH que podemos considerar normal si se atiene a unas características definidas, o puede no presentarse, dependiendo en la mayoría de las ocasiones del tipo de pauta que utilicemos: cíclica o continua.

La pauta cíclica es adecuada en las mujeres cuyo endometrio no está atrófico y por lo tanto en la mayoría de ellas se producirá una hemorragia por supresión. Si se presenta antes de 11º día cuando utilizamos estrógenos orales o antes de 9º día si se usan por vía transdérmica, se considera que es a causa de que la dosis de progesterona es insuficiente. Una vez ajustada la dosis, cualquier sangrado anormal debe ser valorado investigando en primer lugar un posible incumplimiento o el uso de otros fármacos, especialmente antibióticos, y si no encontramos un motivo deberemos derivarlo al ginecólogo para estudio de su endometrio (eco transvaginal y/o biopsia endometrial). Si el sangrado es adecuado con el momento, pero excesivo, se puede reducir la dosis de estrógenos. La ausencia de sangrado puede ser indicativa de que la dosis de estrógenos es insuficiente, principalmente en mujeres jóvenes.

La pauta continua habitualmente se utiliza en mujeres con endometrio atrófico o cuando se pretende crearlo. No producirá sangrado o este desaparecerá en unos meses. Se considera que pueden persistir sangrados irregulares durante 1 año, si continúan a partir de este periodo hay que realizar estudio endometrial. Si utilizamos esta pauta en mujeres que ya tenían ausencia de sangrado en los últimos 5 años y se presenta cualquier tipo de sangrado se debe derivar la especialista para estudio endometrial.

8.2 OTROS EFECTOS SECUNDARIOS

- Náuseas, cefaleas, mastalgias, epigastralgias. Son síntomas relacionados con los estrógenos y que habitualmente mejoran al bajar la dosis de los mismos.
- Síndrome premenstrual (hinchazón abdominal, mastalgia,...). Precede al sangrado y se presenta en la terapia cíclica. Se puede evitar cambiando a pauta continua, o disminuyendo la dosis de progesterona o utilizando progesterona micronizada oral.
- Depresión, nerviosismo. Están relacionados con la progesterona. Se evitan con la disminución de las dosis o cambiando a progesterona micronizada oral. Si la depresión persiste más de 12 meses se pautará tratamiento antidepressivo o se considerará la supresión de la TH.
- Irritación cutánea en la zona de aplicación de los parches. Se puede evitar agitando el parche antes de colocarlo para que se evapore el alcohol, o utilizar una crema de hidrocortisona en la zona de aplicación del parche o cambiando a tratamiento oral.
- Aumento de peso. No existen evidencias que demuestren dife-

rencias de peso entre las mujeres que utilizan la TH con respecto a placebo.

Las contraindicaciones pueden ser absolutas o relativas y se resumen en la tabla 2.

9. VALORACIÓN Y SEGUIMIENTO

La indicación, prescripción y seguimiento del tratamiento con TH en la mujer menopáusica se podrá realizar desde atención primaria sin necesidad de revisiones por atención especializada, siempre y cuando el profesional esté suficientemente familiarizado con este tipo de tratamiento.

En la consulta inicial deberemos informar a la mujer de forma completa y objetiva de los beneficios, riesgos y posibles complicaciones de la TH. En la decisión de iniciar la TH la participación de la mujer debe ser plena, teniendo en cuenta la información que le brindemos.

Las medidas necesarias para iniciar el tratamiento con TH y su posterior seguimiento se encuentran detalladas en la figura 1.

10. FÁRMACOS Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN.

10.1 ESTRÓGENOS

Son la base del tratamiento en la TH. Pueden ser naturales o sintéticos: estrógenos humanos (17 β -estradiol y estriol) y los estrógenos equinos conjugados.

Las vías de administración pueden ser: oral, transdérmica y vaginal. Tanto por la vía oral como por la transdérmica se obtienen efectos clínicos semejantes. Una diferencia a tener en cuenta es que la vía transdérmica evita el metabolismo hepático, lo cual es beneficioso en pacientes con alguna anomalía hepática. Pero por esta vía no se modifica el perfil lipídico. También hay que tener presente que los estrógenos por vía oral pueden producir elevación de los triglicéridos.

Así, situaciones como HTA, hepatopatías no agudas, toma de fármacos inductores del metabolismo hepático (ej. antiepilépticos), tromboflebitis superficial, hipertrigliceridemia, mala tolerancia oral a los estrógenos, decisión voluntaria de la mujer después de informarla son indicaciones de utilizar la vía transdérmica.

La utilización de la vía vaginal se indicará sólo cuando exista atrofia vaginal sintomática.

10.2 PROGESTÁGENOS

Es obligado administrar progestágenos para reducir el riesgo de hiperplasia y cáncer de endometrio, que condicionan los estrógenos. No se administrarán en las mujeres que no tengan endometrio.

Actualmente los principios activos más utilizados en la TH son: progesterona oral micronizada, medroxiprogesterona y noretisterona.

TABLA 2

Contraindicaciones de la terapia hormonal

Absolutas	Relativas
<ul style="list-style-type: none"> • Antecedentes personales de cáncer de mama. • Antecedentes personales de cáncer de endometrio. • Hemorragia uterina inexplicada. • Enfermedad hepática activa. • Síndrome de Dubin-Johnson. • Melanoma maligno. • Antecedentes de tromboflebitis profunda y/o enfermedad tromboembólica. 	<ul style="list-style-type: none"> • HTA severa. • Leiomiomas uterinos. • Antecedentes de tromboflebitis superficial. • Hepatopatía crónica. • Trastornos convulsivos. • Tabaquismo.

Los progestágenos se utilizan principalmente por vía oral, aunque existen preparados para ser administrados por vía transdérmica en combinación con los estrógenos.

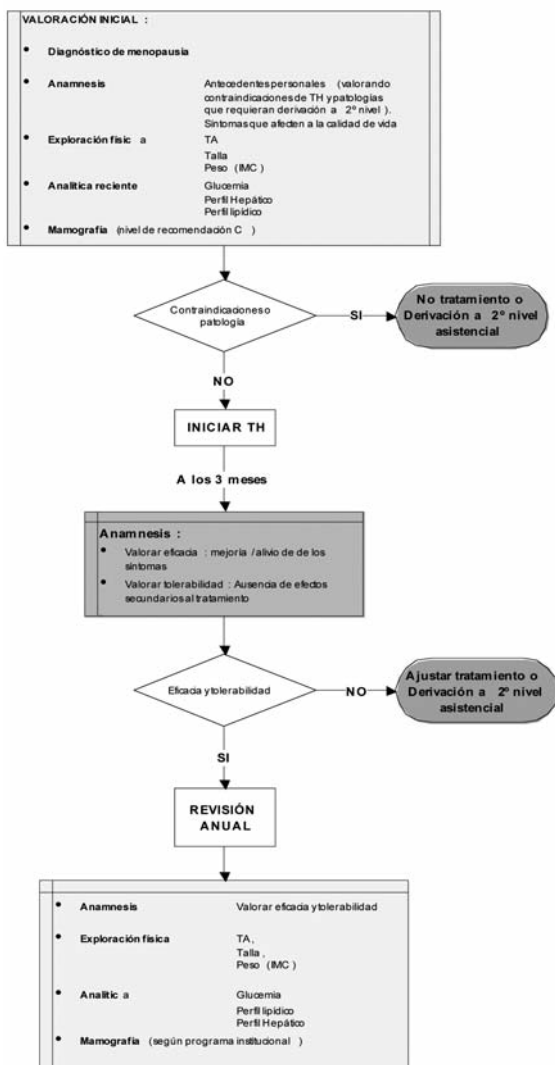
10.3 TIBOLONA

Es un esteroide oral sintético que al metabolizarse se transforma en metabolitos activos con acción estrogénica, androgénica débil y progestágena. No produce sangrados menstruales porque tiene muy poca capacidad de inducir proliferación endometrial. En el estudio Million Woman Study²⁶ se presentan los primeros datos de la asociación de la tibolona con el incremento de riesgo de cáncer de mama siendo el RR de 1,32 (menos de 5 años de tratamiento) y de 1,57 (más de 5 años de tratamiento).

Mejora los síntomas climatéricos e inhibe la resorción ósea. A nivel cardiovascular no existen evidencias de su eficacia para prevención primaria ni secundaria.

FIGURA 1

Valoración y seguimiento de Terapia Hormonal



En nuestro país está aceptado su uso para el tratamiento sintomático de la menopausia en preparados por vía oral.

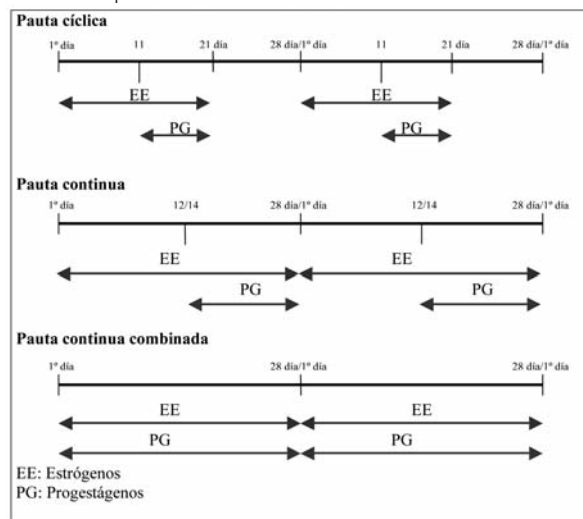
11. PAUTAS Y DOSIS

En general, el empleo de los distintos tipos de pautas de la TH dependerá de la presencia o no de útero, de la edad de la paciente, del tiempo que lleva de menopausia y del deseo de la mujer de tener o no sangrado.

En las mujeres histerectomizadas se usaran sólo estrógenos de forma continua. En las mujeres con útero se emplearán estrógenos más progestágenos de forma continua, cíclica o continua combinada (Figura 2).

FIGURA 2

Pautas de terapia hormonal



Las dosis se deben individualizar en cada paciente. Para el tratamiento de los síntomas vasomotores, la dosis adecuada será la que suprima dicha sintomatología. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas e ir aumentando progresivamente.

Si utilizamos estrógenos vaginales para la vaginitis atrófica sintomática se recomienda una aplicación (óvulos, tabletas, cremas) diaria durante 2-3 semanas y posteriormente una aplicación 2 veces a la semana. El tiempo durante el cual podemos aplicar estos tratamientos no está bien definido, se aconseja emplearlos durante 1-2 años coincidiendo con el tiempo de duración de los estudios existentes. Otra forma estrogénica es el promestrieno (diéter-estradiol) disponible en cremas para aplicación intravaginal con una pauta similar a las otras formas de estrógenos.

CONCLUSIONES

1. La indicación de la TH debe ser siempre individualizada en cada paciente.
2. Es posible utilizar la TH en el ámbito de la atención primaria sin

necesidad de revisiones periódicas por atención especializada, siempre y cuando estemos familiarizados con este tipo de tratamiento.

3. La TH es el tratamiento de elección, si no existen contraindicaciones, para controlar los síntomas que se presentan en la menopausia. Su uso está justificado cuando los síntomas afectan negativamente la calidad de vida de las mujeres.
4. La TH es un tratamiento efectivo para controlar los síntomas vasomotores (A).
5. La tibolona disminuye la frecuencia e intensidad de los sofocos (A).
6. Bajas dosis de estrógenos administrados en cremas, óvulos o tabletas por vía vaginal son un tratamiento efectivo para los síntomas de la atrofia vaginal (A).
7. La TH aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular.
8. Cuando utilizamos la TH durante más de 5 años, a partir de los 50 años, aumenta el riesgo relativo de presentar cáncer de mama (A).

BIBLIOGRAFIA

1. Delgado A, Sánchez MC, Galindo I, Pérez C, Duque MJ. Women's attitudes to menopause and predictive variables. *Aten Primaria* 2001; 27: 3-11.
2. World Health Organization. Report of a WHO Scientific Group: Research on the Menopause in the 1990's. WHO Technical Report Series 866. Geneva.
3. Samsioe G. The menopause revisited. In *J Gynecol Obstet* 1995; 51:1-13.
4. AACE Menopause Guidelines Revision Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract* 2006 May-Jun;12 (3):315-37.
5. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Menopause and Hormone Replacement - study group statement; 2004 <http://www.rcog.org.uk/index.asp?PageID=310>
6. NIH State-of-the-Science Conference Statement on management of menopause-related symptoms. NIH Consensus State Sci Statements. 2005 Mar 21-23; 22(1):1-38. <http://consensus.nih.gov/2005/2005MenopausalSymptomsSOS025PDF.pdf>
7. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Menopause and hormone therapy (HT): collaborative decision-making and management. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2006 Oct. 63 p http://www.guideline.gov/summary/summary.aspx?doc_id=10038&nbr=005338&string=menopause
8. MacLennan AH, Henry D, Hill S, Moore V. Oral hormone replacement therapy for general menopausal symptoms (Cochrane review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
9. Egarter C, Huber J, Leikermoser R, Haidbauer R, Pusch H, Fischl F, et al. Tibolone versus conjugated estrogens and sequential progestogen in the treatment of climacteric complaints. *Maturitas* 1996; 23: 55-62.
10. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7: 236-242.
11. Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med*. 2006 Jul 24;166(14):1453-65. <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/166/14/1453>
12. Cardozo L, Bachmann G, McClish D, Fonda D, Birgerson L. Meta-analysis of estrogen therapy in the management of urogenital atrophy in postmenopausal women: second report of the Hormones and Urogenital Therapy Committee. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 722-727.
13. Dugal R, Hesla K, Sordal T, Aase KH, Lilleideid O, Wickstrom E. Comparison of usefulness of estradiol vaginal tablets and estriol vagitories for treatment of vaginal atrophy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 293-297.
14. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Cochrane Methodology Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 2003. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
15. Moehrer B, Hextall A, Jackson S. Oestrogens for urinary incontinence in women (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2003. Oxford: Update Software.
16. New Zealand Guidelines Group. The appropriate Prescribing of Hormone Replacement Therapy. 2001:1-111. <http://www.nzgg.org.nz>. Update: http://www.nzgg.org.nz/library/gl_complete/gynae_hrt/hrt_update.pdf
17. Hammar M, Christau S, Nathorst-Boos J, Rud T, Garre K. A double-blind, randomised trial comparing the effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with menopausal symptoms. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 904-911.
18. Greendale GA, Lee NP, Arriola ER. The menopause. *Lancet* 1999; 353: 571-580
19. Barret-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med* 1991; 115: 455-456.
20. The writing group for the PEPI trial. Effects of hormone replacement therapy on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
21. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C et al, for the HERS Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
22. Hulley S, Furberg C, Barret-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Non cardiovascular diseases outcomes during 6,8 years of hormone replacement therapy. Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288: 58-66.
23. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
24. Coutado A, Bello A, Román M. Osteoporosis. Abordaje desde Atención Primaria. *Cad Aten Primaria* 2007; 1: 51-57.
25. Collaborative Group on Hormonal Factors on Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52705 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
26. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-27.
27. Grady D, Gebretsadik T, Kerlikowske K, et al. Terapia de reposición hormonal y riesgo de cáncer endometrial: un meta-análisis. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 304-313
28. Lethaby A, Farquhar C, Sarkis A, Roberts H, Jepson R, Barlow D. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 1999. Oxford: Update Software.
29. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, et al. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348:977.