

TERAPIA DE LA MENOPAUSIA: DEL CONSENSO CLÁSICO A LAS NUEVAS EVIDENCIAS

Avila, Claudia Alejandra^{1,2}; Savina, Mariela^{1,3}; Bonetto, Lucía^{1,4}; Pustilnik, Estefanía^{1,5}

1. Departamento de Endocrinología Ginecológica de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología (FASEN). 2. Asociación Española Socorros Mutuos. Comodoro Rivadavia, Chubut. Laboratorio Aguamarina. Rada Tilly, Chubut, Argentina. 3. Sección de Fertilidad, Hospital Lagomaggiore; Clínica de Cuyo; CENAC, Mendoza, Argentina. 4. Hospital Materno Infantil Dr. Quintana. CEREH. San Salvador de Jujuy, Argentina. 5. Hospital Privado de Rosario. Grupo Gamma. Consultorios Integrales. Rosario, Santa Fe, Argentina.

INFO ARTÍCULO

Palabras clave:

menopausia, terapia de reemplazo hormonal, osteoporosis posmenopáusica, calidad de vida, estradiol.

RESUMEN

En la actualidad, el número de mujeres que transitan al menos un tercio de su vida después de la menopausia se ha incrementado de manera exponencial, con los consecuentes cambios biológicos que impactan en el plano personal, ambiental y cultural. La menopausia natural suele presentarse entre los 45 y 55 años, mientras que la inducida se produce tras intervenciones quirúrgicas o tratamientos que afectan la función ovárica. Esta etapa se caracteriza por la disminución de los niveles de estrógenos, en particular del estradiol, y por el consecuente aumento de la hormona foliculoestimulante (FSH). El sistema STRAW permite clasificar las distintas fases de la transición menopáusica, desde la etapa reproductiva hasta la posmenopausia. La mayoría de las mujeres experimenta síntomas como sofocos, sudoración nocturna, alteraciones del estado de ánimo, trastornos del sueño, disminución de la libido, dificultades cognitivas, aumento del riesgo cardiovascular y síntomas genitourinarios. La terapia hormonal continúa siendo el tratamiento más eficaz, especialmente en casos de síntomas moderados a graves, siempre que se respeten las contraindicaciones y se evalúe el riesgo cardiovascular mediante herramientas como la puntuación ASCVD. Esta terapia puede administrarse en dosis bajas de estrógenos, combinados con progestágenos en mujeres con útero, y en diferentes formulaciones: oral, transdérmica o tópica. Asimismo, existen alternativas no hormonales, tanto farmacológicas como complementarias. La elección del tratamiento debe basarse en una evaluación individualizada, considerando riesgos, beneficios y preferencias, con el objetivo de mejorar la calidad de vida y reducir las complicaciones asociadas al riesgo cardiovascular y a la pérdida de masa ósea.

Recibido: 6 de octubre de 2025

Aceptado: 6 de noviembre de 2025

Autor de correspondencia: Claudia Alejandra Avila. avilaclaudiart@gmail.com
Copyright © 2025 FASEN - CC-BY-NC 4.0

MENOPAUSE THERAPY: FROM CLASSICAL CONSENSUS TO NEW EVIDENCE

ARTICLE INFO

Keywords:

menopause, hormone replacement therapy, post-menopausal osteoporosis, quality of life, estradiol.

ABSTRACT

Currently, the number of women who spend at least one third of their lives after menopause has increased exponentially, bringing about biological changes that impact personal, environmental, and cultural dimensions. Natural menopause usually occurs between the ages of 45 and 55, whereas induced menopause results from surgical interventions or treatments that impair ovarian function. This stage is characterized by decreased estrogen levels -particularly estradiol- and a consequent rise in follicle-stimulating hormone (FSH). The STRAW system classifies the different phases of the menopausal transition, from the reproductive stage to post menopause. Most women experience symptoms such as hot flashes, night sweats, mood changes, sleep disturbances, decreased libido, cognitive difficulties, increased cardiovascular risk, and genitourinary symptoms. Hormone therapy remains the most effective treatment, especially in women with moderate to severe symptoms, if contraindications are respected and cardiovascular risk is assessed using tools such as the ASCVD risk score. This therapy can be administered in low doses of estrogen, combined with progestogens in women with an intact uterus, and through various formulations -oral, transdermal, or topical-. In addition, non-hormonal alternatives, both pharmacological and complementary, are available. Treatment choice should be based on an individualized assessment, considering risks, benefits, and patient preferences, with the goal of improving quality of life and reducing complications associated with cardiovascular risk and bone mass loss.

Received: October 6, 2025

Accepted: November 6, 2025

INTRODUCCIÓN

El aumento progresivo de la esperanza de vida ha determinado que un número cada vez mayor de mujeres transite al menos un tercio de su vida después de la menopausia, con los consecuentes cambios biológicos que impactan en el plano personal, ambiental y cultural.

La menopausia natural o fisiológica se define como el cese permanente de la menstruación, determinado de manera retrospectiva después de 12 meses consecutivos de amenorrea, sin causas patológicas. Suele presen-

tarse entre los 45 y 55 años; en la Argentina, la edad promedio es de 51 ± 1 años [1].

La menopausia inducida se refiere al cese de la menstruación tras la extirpación quirúrgica de ambos ovarios (ooforectomía bilateral) o la interrupción iatrogénica de la función ovárica, ya sea por quimioterapia, radioterapia o determinados fármacos [1].

Los síntomas asociados a la menopausia pueden ser experimentados por todas las personas con útero y ovarios, incluidas mujeres cisgénero, hombres transgénero, perso-

nas no binarias y otras dentro del espectro de la diversidad de género.

MÉTODOS

Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre menopausia, fisiopatología, manifestaciones clínicas y abordajes terapéuticos hormonales y no hormonales. Se efectuó una búsqueda no sistemática en PubMed/MEDLINE®, Scopus® y Google Scholar® (enero de 2000-septiembre de 2025), empleando términos libres y términos MeSH combinados con operadores booleanos: *menopause*, *climacteric*, *hormone therapy*, *estrogen*, *progestin*, *estradiol*, *FSH*, *vasomotor symptoms*, *genitourinary syndrome*, *osteoporosis*, *cardiovascular risk*, *nonhormonal therapy*, *neurokinin-3 antagonists*, entre otros. Se incluyeron artículos en inglés y español, priorizando guías de práctica clínica y consensos (p. ej., NAMS, IMS, *Endocrine Society*, EMAS), revisiones sistemáticas y metanálisis, ensayos clínicos controlados y estudios observacionales relevantes para la práctica clínica. Se excluyeron trabajos con población no comparable, series muy pequeñas, duplicados, resúmenes sin texto completo y literatura con metodología insuficiente según juicio de los autores. La síntesis se realizó por temas (epidemiología, fisiología, síntomas vasomotores, síndrome genitourinario de la menopausia (SGM), terapia hormonal de la menopausia (THM), terapias no hormonales, riesgo cardiovascular, consideraciones oncológicas), destacando consistencias, discrepancias y nivel de evidencia cuando correspondió. Dado el carácter no sistemático, esta revisión no pretende exhaustividad ni metanálisis formal; no se registró protocolo ni se aplicó evaluación de riesgo de sesgo estandarizada, lo cual constituye una limitación inherente al diseño.

Fisiología de la menopausia

Al inicio de la menopausia se produce una disminución de los niveles de inhibina, hormona que regula negativamente la síntesis de la hormona foliculoestimulante (FSH), mientras que los niveles de estradiol se mantienen nor-

males o levemente disminuidos. Estos cambios iniciales acortan la fase folicular dependiente de estrógenos y, en consecuencia, generan ciclos menstruales de menor duración.

Los niveles séricos de FSH comienzan a elevarse como resultado de la atresia folicular ovárica, que conduce a una menor producción de estrógenos. La retroalimentación negativa se ve alterada por el hipoestrogenismo (principalmente del estradiol), lo que estimula al hipotálamo a liberar mayor cantidad de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y, en consecuencia, a la adenohipófisis a secretar más FSH.

En la mujer en edad reproductiva, el estrógeno predominante es el 17 β -estradiol (E2), mientras que en la menopausia predomina la estrona (E1). Esto se debe a la disminución de las células de la granulosa con capacidad para producir aromatasa, enzima necesaria para convertir la testosterona en estradiol, y al aumento de la conversión periférica (principalmente en el tejido adiposo) de la androstenediona en estrona [2].

En 2001, un taller de expertos internacionales en el estudio del climaterio dio origen al STRAW (*Stages of Reproductive Aging Workshop*), actualizado diez años después como STRAW +10. El objetivo de este sistema de estadificación fue proporcionar una herramienta estandarizada para describir el envejecimiento reproductivo femenino [3]. Este modelo clasifica la vida de la mujer en tres fases principales: reproductiva, transición menopáusica y posmenopausia (Tabla 1), cada una subdividida en estadios basados en las características del ciclo menstrual, los marcadores endocrinos (FSH y hormona antimülleriana, el recuento de folículos antrales por ecografía y la presencia de signos y síntomas clínicos [3].

Síntomas y signos prevalentes

Alrededor del 80% de las mujeres experimentan algún síntoma durante la menopausia: los más frecuentes son los síntomas vasomotores (SVM), como los sofocos y la sudoración nocturna. Estos suelen comenzar en la transición tardía hacia la menopausia o en la

posmenopausia temprana, tienen una duración promedio de 7,4 años y pueden afectar de forma significativa la calidad de vida, al incrementar el riesgo cardiovascular y repercutir en la dinámica familiar, la actividad laboral

y los costos en salud. En aproximadamente un tercio de las mujeres, los síntomas persisten durante más de 10 años. Las mujeres con menopausia quirúrgica suelen comunicar una mayor intensidad de los síntomas.

Tabla 1. Estadios del envejecimiento reproductivo (STRAW). El sistema de clasificación STRAW fue concebido para describir el envejecimiento reproductivo de mujeres sanas y no se recomienda su aplicación en casos con índice de masa corporal extremo (>30 o <18 kg/m²), actividad física intensa (más de 10 horas semanales de ejercicio aeróbico), tabaquismo, trastornos menstruales crónicos, antecedentes de histerectomía o presencia de alteraciones anatómicas uterinas u ováricas (como miomas o endometriomas). El estadio -5 corresponde al inicio de la vida reproductiva, marcado por la menarca, mientras que el período comprendido entre los estadios -1 y -1a se define por la ocurrencia de la última menstruación.

Terminología	Etapas	Duración	Ciclo menstrual	Criterio de apoyo	Síntomas
Reproductiva	Temprana (-5)	Variable	Variable a regular	-	Ausentes
	Pico (-4)		Regular	-	
	Tardía (-3b y -3a)		3b. Regular 3a. Sutiles cambios en flujo y longitud	3b. FSH y HAM disminuidas RFA disminuido. 3a. FSH variable. HAM, inhibina B y RFA disminuidos	
Transición a la menopausia	Temprana (-2)	Variable	Duración variable; persistencia diferencia de 7 o más días en la duración de ciclos consecutivos	FSH variable (elevada). HAM, inhibina B y RFA disminuidos	
	Tardía (-1)	1-3 años	Intervalo de amenorrea de 60 o más días	FSH≥25 UI/l. HAM, inhibina B y RFA disminuidos	
Posmenopausia	Temprana (+1a a +1c)	+1a y +1b. 2 años (1+1)	Ausentes	FSH variable (elevada). HAM y inhibina B disminuidas. RFA muy disminuido	SVM comunes
		+1c. 3-6 años			
	Tardía (+2)	Resto de la vida		FSH se estabiliza. HAM, inhibina B y RFA muy disminuidos	Incremento de los síntomas genitourinarios

Abreviaturas: FSH, hormona foliculoestimulante; HAM, hormona antimülleriana; SVM, síntomas vasomotores; UPM, último período menstrual.

También se describen alteraciones del estado de ánimo y de la calidad del sueño, disminución de la libido, cambios metabólicos (como aumento de peso, resistencia a la insulina y dislipidemia) y trastornos cognitivos, además de síntomas genitourinarios, que conforman el SGM. A diferencia de el SVM, el SGM tienden a aparecer más tardíamente, durante la posmenopausia avanzada, y son de curso crónico y progresivo [1-3].

La terapia hormonal (TH) continúa siendo la opción más eficaz para el tratamiento de estos síntomas [4-9]. Los resultados del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) señalaron un posible aumento del riesgo cardiovascular, lo que generó controversias entre los profesionales de la salud. Sin embargo, una revisión posterior del WHI realizada por un grupo de expertos aclaró que los grupos etarios con mayor riesgo se encontraban fuera de la “ventana terapéutica” para el uso de TH, y que las mujeres menores de 60 años no presentaron dicho incremento de riesgo [4-9].

Aun así, existen condiciones y enfermedades crónicas en las que la TH está contraindicada, como los cánceres hormonodependientes. Asimismo, debe respetarse la decisión de las mujeres que, sin patología subyacente, optan por tratamientos no hormonales o alternativos para el alivio sintomático [4-9].

Entre los tratamientos farmacológicos no hormonales, se incluyen los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y de noradrenalina (ISRN), los anticonvulsivos, la clonidina, la oxibutinina y, más recientemente, los antagonistas de neuroquinina 3. Entre las terapias complementarias, los fitoestrógenos son los más estudiados, aunque sus resultados permanecen controvertidos. El resto de las terapias alternativas carece de ensayos clínicos controlados de calidad, por lo que las recomendaciones basadas en ellas son aún débiles [5,6,9,10].

Fisiología de los síntomas vasomotores

La privación de estrógenos induciría, a la altura del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, un

desequilibrio de diversos neurotransmisores hipotalámicos –como serotonina, noradrenalina, endorfinas y dopamina–, los cuales serían capaces de:

1. Estimular el centro termorregulador, desencadenando una respuesta exagerada con aumento de la temperatura corporal a través de la activación del sistema simpático cervical (evento que inicia los sofocos). La vasodilatación y la sudoración subsecuente representan la respuesta compensatoria para restablecer la temperatura corporal.
2. Activar las neuronas del núcleo productor de GnRH, lo que genera un incremento en los niveles de hormona luteinizante (LH).

Se sabe que las neuronas productoras de GnRH se localizan en el hipotálamo anterior, en estrecha proximidad con los centros de termorregulación. Se postula que los mismos estímulos podrían inducir simultáneamente tanto los pulsos de liberación de GnRH como los aumentos de temperatura cutánea. Además, se han identificado receptores de estrógenos y progesterona en el hipotálamo anterior, que inerva el ganglio cervical superior, región involucrada en la distribución de los sofocos [2,5,6].

Otra hipótesis plantea que las neuronas KNDy (productoras de kisspeptina, neuroquinina B y dinorfina) median los cambios en la termorregulación. El centro termorregulador hipotalámico está inervado por estas neuronas, las cuales son estimuladas por la neuroquinina B e inhibidas por los estrógenos. Con la disminución de los niveles estrogénicos durante la menopausia, aumenta el estímulo de la neuroquinina B, provocando una activación desregulada de las neuronas KNDy, lo que se traduce en los síntomas vasomotores característicos [2,5,6].

Tratamiento de los síntomas de la transición menopáusica y la posmenopausia

Terapia hormonal menopáusica (THM)

La THM constituye el tratamiento más eficaz para los síntomas de la menopausia: logra

una mejoría del 70% en la frecuencia e intensidad de los SVM en pocas semanas tras el inicio del tratamiento [4-9].

Para abordar a las pacientes con SVM, tanto la *Endocrine Society* como la *European Menopause and Andropause Society* recomiendan iniciar con una evaluación del estadio reproductivo utilizando los criterios del sistema STRAW.

Esta consulta representa una oportunidad para realizar una evaluación integral de la paciente y ofrecer orientación personalizada. Se deben fomentar modificaciones en el estilo de vida, la práctica regular de actividad física, la reducción de hábitos nocivos, la mejora del sueño y la promoción de la vida social, con el fin de optimizar la calidad de vida global.

En cuanto a los SVM, las mujeres con síntomas leves suelen mejorar mediante estrategias no farmacológicas, como cambios en los hábitos higiénico-dietéticos, ejercicio físico y terapias naturales [4]. Las pacientes con síntomas moderados a intensos, en cambio, son las que probablemente requieran THM para lograr una mejoría significativa en su calidad de vida [4,6-8].

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) y la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) publicaron en 2022 su posición oficial sobre el uso de la THM, estableciendo cuatro indicaciones principales con nivel de evidencia I:

- SVM moderados a intensos.
- Prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas.
- Tratamiento del hipoestrogenismo en casos de insuficiencia ovárica prematura.
- SGM: se recomienda tratamiento hormonal tópico vaginal.

La THM ha sido motivo de controversia desde la década de 1940 hasta la actualidad. En 1942, los estrógenos equinos conjugados (EEC) fueron aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos para el tratamiento de los síntomas menopáusicos, y su uso creció rápidamente hasta

1976, cuando los estudios demostraron que el estrógeno no combinado aumentaba el riesgo de cáncer de endometrio, lo que redujo drásticamente su utilización. Posteriormente, la combinación de estrógeno y progestágeno, que mitigaba dicho riesgo, promovió un resurgimiento en su empleo.

Evidencia y consideraciones sobre la seguridad cardiovascular de la THM

En la década de 1990, algunos estudios como el de la Salud de las Enfermeras y el PEPI (*Postmenopausal Estrogen/Progestin Intervention Study*) evidenciaron que la THM reducía en casi un 44% el riesgo de enfermedad coronaria en comparación con las no usuarias. A partir de estos resultados, la prescripción de THM alcanzó su punto máximo, hasta que en los años 2000 se publicaron los estudios HERS y WHI, que modificaron profundamente su percepción clínica [11-13].

El HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*), publicado en 1998, documentó un aumento significativo de la enfermedad coronaria durante los primeros 12 meses de tratamiento con THM en comparación con placebo. Sin embargo, al finalizar el estudio, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos [11,12].

El WHI, publicado en 2002, fue el ensayo clínico controlado más grande (n=27347) que evaluó los efectos de la THM sobre múltiples desenlaces de salud, incluidos la enfermedad coronaria, la mortalidad y el cáncer. El estudio incluyó mujeres posmenopáusicas, con una edad promedio de 63 años, y consistió en dos ensayos paralelos: uno con estrógenos solos (TH-E) y otro con estrógenos más progestágenos combinados (TH-EP). Ambos fueron interrumpidos prematuramente por el aumento de la incidencia de cáncer de mama invasivo. La difusión temprana de estos resultados provocó una reducción abrupta –cercana al 80%– en las prescripciones de THM [11,13].

Tanto el HERS como el WHI, realizados sobre todo en mujeres mayores y asintomáticas,

emplearon EEC y acetato de medroxiprogesterona, compuestos con efectos cardiovasculares distintos del 17 β -estradiol. El EEC se une preferentemente a los receptores β de estrógeno, lo que induce aumento de marcadores inflamatorios y activación de metaloproteinasa 9, mecanismos que pueden desestabilizar la placa ateromatosa y explicar el incremento de eventos cardiovasculares observado. Por su parte, el acetato de medroxiprogesterona se une a receptores de progesterona y andrógenos, potenciando el riesgo trombótico cuando se combina con estrógenos. En cambio, la progesterona natural micronizada no ha mostrado incrementar el riesgo trombótico ni la incidencia de cáncer de mama.

En 2007, un análisis posterior evaluó el riesgo cardiovascular según la edad de inicio de la THM, demostrando que iniciar el tratamiento en los primeros años posmenopáusicos disminuye dicho riesgo. Este hallazgo dio origen al concepto de “Ventana de Oportunidad”, que postula que la administración de THM en mujeres menores de 60 años o dentro de los 10 años posteriores a la menopausia ofrece mayores beneficios, dado que los efectos sobre el endotelio y los lípidos son predominantemente protectores. En contraste, en mujeres de mayor edad o con endotelio dañado, la THM puede aumentar el riesgo cardiovascular [11,14].

Varios estudios posteriores –como KEEPS, DOPS y ELITE– confirmaron que el inicio temprano de la THM reduce la aterosclerosis subclínica y mejora los indicadores de salud cardiovascular en mujeres durante los primeros años de la posmenopausia [11]. Asimismo, una revisión Cochrane que incluyó 19 ensayos controlados con 40410 mujeres concluyó que la THM reduce la enfermedad coronaria y la mortalidad por todas las causas en mujeres menores de 60 años o con menos de 10 años desde la menopausia [15].

A pesar de esta evidencia, se estima que solo el 27% de las mujeres con SVM moderados a intensos reciben THM, en gran parte debido al temor asociado al uso de hormonas.

Las contraindicaciones absolutas son pocas e incluyen: antecedente de cáncer de mama, enfermedad hepática activa grave, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y eventos tromboembólicos venosos.

Aunque la edad avanzada y los años transcurridos desde la menopausia se asocian a una mayor tasa de eventos cardiovasculares –concepto central de la ventana de oportunidad–, se ha demostrado que la utilización de escalas de riesgo cardiovascular permite una evaluación más precisa del envejecimiento vascular. En este sentido, la *Endocrine Society* recomienda emplear la puntuación de riesgo ASCVD desarrollada por la *American Heart Association/American College of Cardiology* (disponible en tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator) para determinar la viabilidad de la THM y, en su caso, seleccionar el tipo de estrógeno más adecuado.

Según la **puntuación de riesgo cardiovascular a 10 años**, las recomendaciones son las siguientes:

- **Alto (>10%):** la THM está contraindicada.
- **Moderado (5-10%):** puede considerarse el uso de estrógeno únicamente por vía transdérmica.
- **Bajo (<5%):** la paciente puede utilizar estrógeno por vía oral o transdérmica.

Antes de indicar una THM, resulta esencial evaluar el riesgo individual de cáncer de mama. Para ello se recomienda el uso del calculador de riesgo de cáncer de mama (ibis.ikonopedia.com), que estima el riesgo a 5 años y permite clasificarlo de la siguiente manera:

- **Alto (>5%):** la THM está contraindicada.
- **Moderado (1,67-5%):** puede administrarse THM, pero se aconseja utilizar progesterona natural micronizada en combinación con estrógeno, evitando los progestágenos sintéticos. Esta recomendación se fundamenta en los resultados del WHI E-P, que evidenció un aumento del cáncer de mama invasivo tras 5,2 años de uso.
- **Bajo (<1,67%):** puede emplearse cualquier tipo de gestágeno asociado al estrógeno.

Selección del tipo y dosis de estrógeno y progestágeno

Las mujeres con útero deben recibir progestágenos junto con estrógenos para prevenir la estimulación endometrial y, de ese modo, reducir el riesgo de hiperplasia o cáncer de endometrio. En cambio, las mujeres histerectomizadas requieren únicamente estrógenos, salvo en casos excepcionales como endometriosis grave.

En el contexto de la THM se hace referencia al uso de estrógenos naturales, entre ellos los EEC y, principalmente, el estradiol, que puede administrarse por vía oral o transdérmica (en forma de gel o parche).

Un estrógeno de reciente introducción es el estetrol, disponible exclusivamente por vía oral. Este constituye el primer estrógeno nativo con actividad tisular selectiva, atribuida a su acción diferencial sobre los receptores estrogénicos α de tipo nuclear y de membrana. Su perfil farmacocinético se asocia con una menor incidencia de eventos trombóticos, una mejora del colesterol HDL y una reducción del riesgo de cáncer de mama observada en modelos animales [16].

La dosis de estrógeno en un régimen de THM debe ser la mínima eficaz para aliviar los síntomas menopáusicos, mientras que la dosis de progestágeno debe garantizar una protección endometrial adecuada en mujeres posmenopáusicas con útero. Además, las dosis bajas de estrógenos se relacionan con una menor frecuencia de efectos adversos y con la reducción del requerimiento de progestágenos (Tabla 2).

Los progestágenos pueden administrarse de

forma cíclica (por ejemplo, del día 1 al 12 o 14 de cada mes) o de manera continua, junto con el estrógeno. En el esquema cíclico, la dosis de progestágeno suele ser mayor y la paciente presenta una hemorragia por privación mensual; en el continuo, en cambio, se administra una dosis menor de forma sostenida, evitando los sangrados. Los dispositivos intrauterinos con levonorgestrel (LNG) pueden combinarse con formulaciones de estrógeno para brindar una protección endometrial adecuada. Cuando se utilizan con este propósito, la duración de su eficacia es de aproximadamente 5 años, a diferencia de los 8 años observados cuando se emplean con fines anticonceptivos (Tabla 3).

Es importante considerar que las mujeres con SVM que se encuentran en la transición menopáusica y requieren un método anticonceptivo pueden beneficiarse del uso de anticoncepción hormonal combinada, que incluye estradiol o estetrol asociado a un progestágeno.

Otra alternativa hormonal para el manejo de los SVM es la tibolona, un esteroide sintético que, tras su metabolismo hepático e intestinal, genera tres metabolitos biológicamente activos con efectos estrogénicos, androgénicos y progestacionales. Se recomienda su uso a partir del año posterior a la última menstruación, iniciando con dosis bajas de 1,25 mg/día. Debido a su acción androgénica, resulta particularmente útil en mujeres posmenopáusicas con SVM asociados a bajo deseo sexual. Además, contribuye a la protección de la masa ósea, aunque puede ocasionar un leve aumento de peso y una disminución del colesterol HDL.

Tabla 2. Dosis estándar y reducida de estrógenos utilizados en la terapia hormonal de la menopausia

Estrógeno	Dosis recomendada por día	Dosis baja por día
Estrógenos equinos conjugados	0,625 mg	0,45 mg
17β estradiol (oral)	2 mg	1 mg
17β estradiol (gel transdérmico)	1,5 mg	0,75 mg
17β estradiol (parche transdérmico)	50 μ g	25 μ g

En otros países existen dos opciones adicionales de administración oral continua diaria: una que combina 0,45 mg de EEC con bazedoxifeno –un modulador selectivo del receptor estrogénico con efecto agonista en hueso y antagonista en mama y útero–, y otra que asocia 1 mg de estradiol con 100 mg de progesterona natural micronizada.

Por otra parte, las denominadas hormonas bioidénticas (o compuestos bioidénticos) suelen promocionarse como “naturales” y personalizadas; sin embargo, debido a la falta de control de calidad, la escasez de datos de seguridad y los riesgos asociados a la dosificación inconsistente o impurezas, no se recomiendan como alternativa a las formulaciones comerciales aprobadas [17].

En las pacientes que inician THM, el primer control debe realizarse entre 4 y 6 semanas después del inicio del tratamiento, con el objetivo de evaluar la eficacia y detectar posibles efectos adversos.

No existe consenso sobre la forma ideal de suspender la THM, ya sea de manera abrupta o progresiva. Si se opta por una reducción gradual, la dosis puede disminuirse cada 2 a 4 semanas hasta alcanzar la mínima efectiva. La suspensión del tratamiento puede ocasionar la reaparición de SVM en hasta el 50% de las pacientes; en tales casos, pueden considerarse opciones no hormonales.

Síndrome genitourinario de la menopausia

El SGM, anteriormente conocido como atrofia vulvovaginal, se define por la presencia de dos síntomas o de un síntoma acompañado de un signo atribuibles al hipoestrogenismo, una vez descartadas otras causas.

- Síntomas: sequedad vaginal, lubricación insuficiente durante el coito, dispareunia, prurito, sangrado poscoital, urgencia miccional y disuria.
- Signos vaginales: reducción de la secreción, pérdida de pliegues, disminución de la elasticidad, palidez o eritema, fragilidad con Petequias, pérdida de carúnculas y estrechamiento del introito.
- Signos urinarios: prolapso uretral e infecciones urinarias recurrentes.

Todos estos cambios derivan de la disminución de los estrógenos y otros esteroides sexuales y suelen manifestarse en la posmenopausia tardía, con una gravedad progresiva en ausencia de tratamiento. Se estima que afectan a hasta el 84% de las mujeres posmenopáusicas.

Las últimas guías de la *North American Menopause Society* (NAMS) recomiendan, con nivel de evidencia GRADE I, la administración de estrógenos vaginales en dosis bajas (estriol, prometrien) en forma de cremas u óvulos, así como el uso de deshidroepiandrosterona vaginal (en crema) para mujeres con atrofia vaginal moderada a grave o con atrofia leve resistente a lubricantes

Tabla 3. Dosis de progestágenos en terapia hormonal: esquema cíclico y continuo

Progestágeno	Esquema continuo	Esquema cíclico (12-14 días)
Progesterona natural micronizada	100 mg	200 mg
Didrogesterona	5 mg	10 mg
Acetato de medroxiprogesterona	2,5 mg	5 mg
Acetato de noretisterona	0,5 mg	1 mg
Drospirenona	1 mg	2 mg
Dienogest	-	3-4 mg
DIU-LNG	52 mg	-

Abreviaturas: DIU-LNG, dispositivo intrauterino con levonorgestrel.

y humectantes. Estas formulaciones presentan baja absorción sistémica, por lo que no requieren la adición de progestágenos.

Terapia no hormonal de la menopausia

Terapias farmacológicas

En su posicionamiento de 2023, la NAMS estableció los niveles de evidencia y recomendación para las opciones no hormonales en el tratamiento de los síntomas vasomotores [5].

Niveles de evidencia:

- **Nivel I:** evidencia científica buena y consistente.
- **Nivel II:** evidencia limitada o inconsistente.
- **Nivel III:** consenso u opinión de expertos.

Tratamientos recomendados:

- **Nivel I:** inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de noradrenalina (ISRN), gabapentina, antagonistas de los receptores de neuroquinina 3 (NK3) y oxibutinina.

No recomendados:

- **Nivel II/III:** clonidina, pregabalina.

ISRS / ISRN

Tanto los ISRS (paroxetina, escitalopram y citalopram) como los ISRN (venlafaxina, desvenlafaxina y duloxetina) han demostrado, en ensayos clínicos controlados frente a placebo, una reducción de entre el 25% y el 69% en la

frecuencia e intensidad de los síntomas vasomotores, siendo la duloxetina la de menor eficacia relativa [5,6,8,9]. En cambio, sertralina y fluoxetina mostraron resultados limitados.

Tres ensayos clínicos controlados evidenciaron que 10-20 mg de escitalopram, 75 mg de venlafaxina y 0,5 mg de estradiol oral (17β-estradiol) alcanzaron tasas comparables de reducción de síntomas vasomotores [5,6].

La paroxetina en dosis bajas (7,5 mg/día) fue el primer fármaco no hormonal aprobado por la FDA para este fin; sin embargo, su uso se asocia con efectos adversos –cefalea, náuseas y calambres musculares– que pueden afectar hasta al 80% de las usuarias, ocasionando una elevada tasa de abandono.

Estos fármacos representan una alternativa válida en pacientes con cánceres hormono-dependientes, aunque debe considerarse su interacción con tamoxifeno, ya que inhiben la enzima CYP2D6, necesaria para su conversión al metabolito activo endoxifeno. Su prescripción está contraindicada en casos de síndrome neuroléptico maligno previo o en pacientes que utilicen inhibidores de la monoaminooxidasa. Además, requieren precaución en presencia de convulsiones no controladas, hipertensión o hiponatremia no tratadas, insuficiencia hepática o renal, o trastorno bipolar [5,6].

En la Tabla 4 se presentan las dosis iniciales y recomendadas de ISRS e ISRN utilizadas para el tratamiento de los síntomas vasomotores, así como su grado de interacción con tamoxifeno.

Tabla 4. Dosis recomendadas de ISRS e ISRN para el tratamiento de síntomas vasomotores y su interacción con tamoxifeno

Medicamentos	Tipo	Dosis inicial (mg/día)	Dosis recomendada (mg/día)	Interacción con tamoxifeno
Escitalopram	ISRS	10	10-20	Leve
Citalopram	ISRS	10	10-20	Leve
Paroxetina	ISRS	10	12.5-25	Se desaconseja su uso
Desvenlafaxina	ISRN	25-50	100	Mínima
Venlafaxina	ISRN	37,5	37,5-75	Mínima

Abreviaturas: ISRS, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina; ISRN, inhibidor selectivo de la recaptación de noradrenalina.

Antagonistas de neuroquinina B

Dentro de esta clase de fármacos se encuentra fezolinetant, recientemente aprobado, que actúa inhibiendo el receptor NK3. Asimismo, se encuentra en fase III elizanetant, un antagonista dual de los receptores NK1 y NK3, que podría beneficiar tanto los síntomas vasomotores como las alteraciones del sueño. La dosis aprobada por la FDA en 2023, de 45 mg/día, demostró en ensayos clínicos controlados frente a placebo una mejoría rápida de los síntomas vasomotores moderados a intensos desde la primera semana, alcanzando su máximo efecto a las 4 semanas, el cual se mantuvo durante 52 semanas. Los efectos adversos más frecuentes fueron mareos y elevación de las enzimas hepáticas [18].

Hasta el momento, este fármaco no cuenta con aprobación por parte de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) para su comercialización en la Argentina.

Terapias complementarias

Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son compuestos naturales con actividad estrogénica débil, principalmente derivados de la soja (isoflavonas como genisteína y daidzeína), presentes también en legumbres como lentejas, garbanzos y guisantes. Estos compuestos son activados en el intestino por la microbiota. Otros grupos incluyen los lignanos, encontrados en cereales (trigo, arroz, lúpulo, lino) y frutas (pera, cereza), y los cumestranos, presentes en brotes de soja, alfalfa, trébol rojo y algunas coles. Su afinidad por los receptores estrogénicos tipo β explica su efecto estrogénico débil [5,6,8-10].

Los resultados clínicos son heterogéneos. Las dosis diarias recomendadas para lograr un efecto terapéutico oscilan entre 40 y 100 mg de isoflavonas, de las cuales 15 mg deberían corresponder a genisteína, divididos en dos tomas. Entre los efectos beneficiosos observados se incluyen una leve mejoría de la atrofia vaginal con genisteína tópica, efectos vasodilatadores, antioxidantes y un modesto impacto positivo sobre el perfil lipídico y la

función cognitiva (memoria, atención y concentración).

En relación con el cáncer de mama, los datos son contradictorios. En poblaciones asiáticas –donde los fitoestrógenos constituyen hasta el 40% de la dieta– se observa una menor incidencia de cáncer de mama; sin embargo, los estudios no son concluyentes respecto de un efecto protector o de riesgo. Por lo tanto, no se recomienda su uso generalizado. Además, se ha observado que las isoflavonas pueden interferir con la acción antiproliferativa del tamoxifeno, por lo que las pacientes bajo este tratamiento deben evitar los suplementos de soja [5,6,8-10].

Cimicífuga racemosa (*Actaea racemosa*)

La raíz y el rizoma desecados contienen compuestos activos con acción moduladora sobre receptores de neurotransmisores centrales implicados en la termorregulación, el estado de ánimo y el sueño (serotonina, dopamina, ácido γ -aminobutírico y opioides). Este mecanismo explica su ausencia de acción estrogénica directa sobre tejidos hormono-dependientes. Los estudios han demostrado que no modifica la densidad mamaria, el espesor endometrial ni la citología vaginal. El extracto isopropanólico de cimicífuga ha mostrado eficacia comprobada en el tratamiento de los SVM, superando al placebo y con una respuesta comparable a la de dosis bajas de estrógenos transdérmicos o tibolona [5,6,8-10]. En mujeres con antecedentes de cáncer de mama tratadas con fármacos antiestrogénicos como el tamoxifeno, el extracto isopropanólico de cimicífuga ha demostrado reducir la frecuencia e intensidad de los sofocos (en un 50% y 20%, respectivamente) y la sudoración (en un 80%), además de mejorar el sueño, la ansiedad y la fatiga [5,6,8-10].

Terapias alternativas

Entre las terapias cognitivas, la terapia cognitivo-conductual ha demostrado, en múltiples ensayos clínicos controlados, una reducción significativa de los síntomas vasomotores

y depresivos en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, con nivel de evidencia tipo I [19-21].

La hipnosis, terapia mente-cuerpo que induce relajación profunda y utiliza imágenes mentales y sugerencias personalizadas, ha mostrado beneficios similares. En mujeres posmenopáusicas, especialmente aquellas con antecedentes de cáncer de mama, logró mejoras significativas en los síntomas vasomotores moderados a intensos, independientemente de las expectativas previas. Puede realizarse bajo supervisión profesional o mediante aplicaciones móviles (nivel de evidencia I).

Por último, aunque yoga, *mindfulness*, terapia cognitivo-conductual, ejercicio físico y dietas específicas no han demostrado una eficacia significativa sobre los SVM, la reducción ponderal en mujeres con sobrepeso u obesidad continúa siendo una recomendación válida para mejorar la salud general y reducir la gravedad de los síntomas [4-6,8-10].

Situaciones especiales

Terapia hormonal de la menopausia y cáncer

Cada año, más de 9 millones de mujeres son diagnosticadas con algún tipo de cáncer, y una proporción significativa de ellas desarrolla menopausia temprana o síntomas climatéricos como consecuencia de los tratamientos oncológicos. Se estima que muchas mujeres dejan de menstruar dentro de los dos años posteriores a la quimioterapia, con niveles indetectables de hormona antimülleriana hacia los 30 meses, especialmente en casos de cáncer de mama. Asimismo, la irradiación ovárica produce una menopausia prácticamente universal.

Por este motivo, en mujeres menores de 45 años se recomienda considerar una terapia hormonal personalizada, siempre que no existan contraindicaciones y tras una evaluación interdisciplinaria con el equipo de Oncología [22-26]. En la Tabla 5 se resumen las recomendaciones sobre el uso de THM en mujeres con antecedentes de cáncer no ginecológico, según la evidencia disponible.

Tabla 5. Indicaciones de terapia hormonal de la menopausia (THM) en cánceres no ginecológicos

Localización tumoral	Consideraciones para el uso de THM
Glioma o meningioma	Evaluar presencia de RE. No existe evidencia suficiente sobre el uso de THM en estos casos
Cáncer de tiroides	THM permitida
Cáncer de cabeza y cuello	THM permitida
Cáncer de pulmón	En presencia de RE, la evidencia es contradictoria; generalmente no se recomienda THM
Linfoma	THM permitida
Cáncer gástrico o esofágico	Si se detectan RE asociados a mal pronóstico, no se recomienda THM. En otros casos, considerar individualmente
Cáncer hepatocelular	THM permitida
Cáncer de páncreas	THM permitida
Cáncer renal	THM permitida
Cáncer colorrectal	THM permitida
Cáncer de vejiga	En presencia de RE, considerar individualmente; no existen datos concluyentes sobre el uso de THM
Melanoma	THM permitida

Abreviaturas: THM, terapia hormonal de la menopausia; RE: receptor estrogénico.

Protección oncológica de los anticonceptivos orales

- **Cáncer de ovario:** el uso de anticonceptivos orales se asocia con una reducción del riesgo de aproximadamente 40%. El efecto protector comienza entre los 3 y 6 meses de uso, alcanza cerca del 80% tras 10 años y se mantiene al menos 20 años después de su suspensión. En portadoras de mutaciones *BRCA1*, la reducción del riesgo varía entre 33 y 80%, mientras que en mutaciones *BRCA2* oscila entre 58 y 63% [26].
- **Cáncer de endometrio:** el riesgo disminuye un 25% por cada 5 años de uso debido a la supresión de la proliferación endometrial. El sistema intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) ofrece protección frente a la hiperplasia endometrial con atipia en mujeres

que no desean conservar la fertilidad, con tasas de respuesta cercanas al 65%. De manera similar, el acetato de medroxiprogesterona ha demostrado un efecto protector comparable al de los anticonceptivos orales [26].

La Tabla 6 presenta las indicaciones actuales de THM en mujeres con antecedentes de cáncer ginecológico, diferenciadas por localización tumoral y tipo histológico.

Terapia hormonal de la menopausia más allá de los 65 años

El *Virtual Research Data Center* (VRDC) de los *Centers for Medicare and Medicaid Services* de Estados Unidos analizó los registros de más de 10 millones de mujeres mayores de 65 años expuestas a distintas formulaciones

Tabla 6. Uso de terapia hormonal de la menopausia (THM) tras cáncer ginecológico

Localización tumoral	Criterios y consideraciones para el uso de THM
Cáncer de mama	Contraindicada en presencia de RE Puede considerarse en tumores RE triple negativos
Cáncer de ovario	El uso de THM depende del tipo histológico THM recomendada en: – Serosos de alto grado – Endometrioides – Mucinosos – De células claras*† – <i>Borderline</i> – De células germinales THM no recomendada en: – Serosos de bajo grado – Tumores de la granulosa – Tumores de los cordones sexuales estromales
Cáncer de útero	Carcinomas: THM indicada en subtipos endometrioide, seroso y carcinosarcoma Sarcomas: THM contraindicada En casos con presencia de RE, individualizar la indicación
Cáncer de cuello uterino	En tumores asociados a HPV, considerar THM (especialmente en adenocarcinomas)
Cáncer vulvovaginal	Las pacientes con infección por VIH pueden recibir THM Evitar THM en neoplasias no vinculadas al HPV, como los adenocarcinomas

Abreviaturas: RE: receptor estrogénico; HPV: virus del papiloma humano; VIH: virus de inmunodeficiencia humana.
*Considerar vía transdérmica por riesgo de trombosis venosa. †Requiere resección completa sin implantes invasivos.

estrogénicas entre 2007 y 2020. El estudio evaluó la exposición a terapia hormonal menopáusica (THM) en relación con la mortalidad por todas las causas, demencia, enfermedades cardiovasculares y cáncer, en línea con los desenlaces estudiados previamente en los ensayos WHI.

Dado que entre el 2 y el 7% de las mujeres mayores continúan utilizando THM después de los 65 años, los datos del VRDC resultan suficientemente robustos para aportar evidencia sobre las consecuencias de su uso prolongado, considerando dosis, vías de administración y tipo de formulación.

En comparación con las no usuarias, la monoterapia con estrógenos en mujeres histerectomizadas mayores de 65 años se asoció con reducciones significativas del riesgo de: mortalidad global (19%), cáncer de mama (16%), cáncer de pulmón (13%), cáncer colorrectal (12%), insuficiencia cardíaca congestiva (5%), tromboembolismo venoso (3%), fibrilación auricular (4%), infarto agudo de miocardio (11%) y demencia (2%).

Por otro lado, el uso de terapia combinada con estrógeno y progestágeno en mujeres con útero intacto se asoció con un aumento del riesgo de cáncer de mama entre el 10 y el 19%, aunque este riesgo se redujo al emplear bajas dosis de estradiol transdérmico (no disponible en la Argentina) o de administración vaginal [24].

No obstante, aún faltan ensayos clínicos controlados y aleatorizados que permitan definir con mayor precisión la seguridad y las indicaciones de la THM más allá de la denominada *ventana de oportunidad*.

CONCLUSIONES

La menopausia representa una etapa fisiológica compleja en la vida de las mujeres, marcada por profundos cambios endocrinos, metabólicos y psiconeurovegetativos que impactan significativamente en la calidad de vida y la salud a largo plazo. El conocimiento actual permite comprender con mayor precisión los mecanismos fisiológicos que subyacen en los síntomas vasomotores, genitourinarios y

metabólicos, así como las implicaciones de la privación estrogénica en el riesgo cardiovascular y óseo.

La THM continúa siendo el tratamiento más eficaz para los síntomas moderados a intensos y para la prevención de la pérdida ósea, siempre que su indicación se realice de manera individualizada, considerando la edad, el tiempo transcurrido desde la menopausia y la presencia de comorbilidades. La aplicación del concepto de “ventana de oportunidad” ha permitido reevaluar la seguridad del tratamiento, destacando su beneficio cuando se inicia en mujeres menores de 60 años o dentro de los primeros 10 años posmenopáusicos. Las terapias no hormonales, farmacológicas y complementarias, amplían el abanico de opciones para aquellas mujeres con contraindicaciones o que optan por alternativas diferentes, mientras que los avances recientes, como los antagonistas de neuroquinina B, aportan nuevas perspectivas terapéuticas.

Finalmente, el abordaje de la menopausia debe trascender el tratamiento sintomático, integrando la evaluación del riesgo cardiovascular, metabólico, oncológico y óseo, en el marco de una atención personalizada y basada en la evidencia. Promover una visión integral, libre de estigmas y sustentada en la educación y la toma de decisiones compartidas, constituye el eje fundamental para optimizar la salud y el bienestar de las mujeres en esta etapa de la vida.

Conflictos de interés

Los autores declaran no presentar conflictos de interés.

Financiamiento

Esta investigación no recibió subvención específica alguna de agencias de financiación de los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

Contribuciones de los autores

Todos los autores participaron en la concepción del trabajo, realizaron la búsqueda bibliográfica, redactaron el manuscrito y revisaron críticamente el contenido. Todos aprobaron la versión final para su publicación.

REFERENCIAS

1. National Institute for Health and Care Excellence. Menopause: diagnosis and management. NICE clinical guideline NG23. 2015 [Internet]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng23/chapter/Recommendations>
2. Gatenby C, Simpson P. Menopause: physiology, definitions, and symptoms. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2024; 38(1):101855. doi: 10.1016/j.beem.2023.101855.
3. Harlow SD, Gass M, Hall JE, Lobo R, Maki P, Rebar RW, et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop +10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4):1159-68. doi: 10.1210/jc.2011-3362.
4. 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):767-94. doi: 10.1097/GME.0000000000002028.
5. 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):573-90. doi: 10.1097/GME.0000000000002200.
6. Fasero M, Sánchez M, Baquedano L, et al. Sofocos. *MenoGuía AEEM.* 1st ed. Granada: Asociación Española para el Estudio de la Menopausia; 2023.
7. Mendoza N, Ramírez I, De la Viuda E, Vázquez JC, Solá I, Cano A. Eligibility criteria for menopausal hormone therapy (MHT): a consortium of scientific societies for the use of MHT in women with medical conditions. *Maturitas.* 2021; 148:14-7. doi: 10.1016/j.maturitas.2021.03.009.
8. Panay N, Ang SB, Cheshire R, Goldstein SR, Maki P, Nappi RE; International Menopause Society Board. Menopause and MHT in 2024: addressing the key controversies - an International Menopause Society White Paper. *Climacteric.* 2024; 27(5):441-57. doi: 10.1080/13697137.2024.2394950.
9. Santen RJ, Heitjan DF, Gompel A, Lumsden MA, Pinkerton JV, Davis SR, et al. Approach to managing a postmenopausal patient. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 105(12):dgaa623. doi: 10.1210/clinem/dgaa623.
10. Navarro MC, Losa F, Beltrán E, et al. Productos naturales en la mujer madura. *MenoGuía AEEM.* 1st ed. Granada: Asociación Española para el Estudio de la Menopausia; 2022 [Internet]. Available from: <https://aeem.es/wp-content/uploads/2022/08/menoguia-productos-naturales-electronico.pdf>
11. Nudy M, Buerger J, Dreibelbis S, Jiang X, Hodis HN, Schnatz PF. Menopausal hormone therapy and coronary heart disease: the roller-coaster history. *Climacteric.* 2024; 27(1):81-8. doi: 10.1080/13697137.2023.2282690.
12. Grady D, Applegate W, Bush T, Furberg C, Riggs B, Hulley SB. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS): design, methods, and baseline characteristics. *Control Clin Trials.* 1998; 19(4):314-35. doi: 10.1016/S0197-2456(98)00010-5.
13. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321.
14. Stute P, Marsden J, Salih N, Cagnacci A. Reappraising 21 years of the WHI study: Putting the findings in context for clinical practice. *Maturitas.* 2023; 174:8-13. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.04.271.
15. Boardman HM, Hartley L, Eisinga A, Main C, Roqué i Figuls M, Bonfill Cosp X, et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; (3):CD002229. doi: 10.1002/14651858.CD002229.pub4.
16. Lee A, Syed YY. Estetrol/drospirenone: a review in oral contraception. *Drugs.* 2022; 82(10):1117-25. doi: 10.1007/s40265-022-01738-8.

17. American College of Obstetricians and Gynecologists. Compounded bioidentical menopausal hormone therapy: ACOG Clinical Consensus No. 6. *Obstet Gynecol.* 2023; 142(5):1266-73. doi: 10.1097/AOG.0000000000005395.
18. Menegaz de Almeida A, Oliveira P, Lopes L, Leite M, Morbach V, Alves KF, et al. Fezolinetant and elinzanetant therapy for menopausal women experiencing vasomotor symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2025; 145(3):253-61. doi: 10.1097/AOG.0000000000005812.
19. Mann E, Smith MJ, Hellier J, Hamed H, Grunfeld B, Hunter MS. Efficacy of a cognitive behavioural intervention to treat menopausal symptoms following breast cancer treatment (MENOS 1): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(3):309-18. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70364-3.
20. Ayers B, Smith M, Hellier J, Mann E, Hunter MS. Effectiveness of group and self-help cognitive behaviour therapy to reduce problematic menopausal hot flushes and night sweats (MENOS 2): a randomised controlled trial. *Menopause.* 2012; 19(7):749-59. doi: 10.1097/gme.0b013e31823fe835.
21. Fenlon D, Maishman T, Day L, Nuttall J, May C, Ellis M, Raftery J, Turner L, Fields J, Griffiths G, Hunter MS. Effectiveness of nurse-led group CBT for hot flushes and night sweats in women with breast cancer: results of the MENOS 4 randomised controlled trial. *Psychooncology.* 2020; 29(10):1514-23. doi: 10.1002/pon.5432.
22. Huber D, Seitz S, Kast K, Emons G, Ortmann O. Hormone replacement therapy in BRCA mutation carriers and risk of ovarian, endometrial, and breast cancer: a systematic review. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021; 147:2035-45. doi: 10.1007/s00432-021-03629-z.
23. Aliabadi AR, Wilailak S, McNally O, Berek JS, Sridhar A; FIGO Committee on Contraception; FIGO Committee on Women's Cancer. Contraceptive strategies for reducing the risk of reproductive cancers. *Int J Gynaecol Obstet.* 2024; 166(1):141-51. doi: 10.1002/ijgo.15567.
24. Seo H, Baik F, 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; 31(5):363-71. doi: 10.1097/GME.0000000000002335.
25. Meziou N, Scholfield C, Taylor CA, Armstrong HL. Hormone therapy for sexual function in perimenopausal and postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis update. *Menopause.* 2023; 30(6):659-71. doi: 10.1097/GME.0000000000002185.
26. Hickey M, Basu P, Sassarini J, Stegmann ME, Weiderpass E, Nakawala Chilowa K, et al. Managing menopause after cancer. *Lancet.* 2024; 403(10430):984-96. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02802-7