

Actitud ante una mujer posmenopáusica que consulta por sofocos y dispareunia

D. Sánchez-Mariscal^a y E. Bailón-Muñoz^b

Teresa es una mujer de 51 años. Acude habitualmente a consulta para sus controles sistemáticos de presión arterial en tratamiento farmacológico con atenolol. Hace 2 años consultó por tener bochornos no sólo frecuentes, sino molestos, sobre todo porque le despertaban por la noche «y entre que me destapo y me tapo, me paso algunas noches sin dormir y me levanto cansada». Le habían comentado las amigas que eso era debido a la menopausia y, aunque había tenido desarreglos en los 2 últimos años, en el momento de la consulta hacía 11 meses que no tenía la menstruación. Era fumadora de 15 cigarrillos diarios desde los 20 años, y sedentaria. En sus antecedentes personales destacaba una neumonía 5 años antes, y entre sus antecedentes familiares había varios casos de hipertensión arterial; su padre sufrió un episodio isquémico cerebral hacia 3 años. No había antecedentes de cáncer de mama en su familia. Con sus amigas comentaba que «a esta edad ya se sabe, comienzan todos los achaques: la depresión, los dolores, la osteoporosis, en fin la única ventaja es no tener la regla ni tener que preocuparse por un embarazo». En la exploración física, la presión arterial fue de 126/74 mmHg, similar a las obtenidas en los controles del último año, un peso de 62 kg con índice de masa corporal de 28. La exploración general fue normal. La última analítica realizada con motivo de sus controles de presión arterial era normal. Su última citología cervicovaginal realizada 4 meses antes fue normal, pero durante la exploración nos comentó que en algunas ocasiones la sequedad vaginal le producía dispareunia.

Lo que le ocurría a Teresa puede estar relacionado con la menopausia, pero ¿qué es la menopausia?

La menopausia es la fecha de última regla, indica el cese de la actividad folicular ovárica y su diagnóstico se realiza tras un año de amenorrea. Premenopausia se refiere al período de 4-6 años previos a la menopausia en el que algunas mujeres pueden presentar irregularidades en el ciclo. Posmenopausia hace referencia a los 10 años posteriores a la menopausia; en ella se distingue una posmenopausia temprana, que abarca los primeros 2 años, caracterizada por una mayor incidencia de síntomas. Al intervalo que agrupa premenopausia y posmenopausia temprana se le denomina perimenopausia. Todas estas fases se agrupan bajo la denominación de climaterio (fig. 1).

El motivo de consulta que caracteriza la premenopausia es la aparición de irregularidades en el ciclo: acortamiento del ciclo con proimenorrea «tengo la regla dos veces en el mes» o amenorrea «me falta la regla», también suelen ser frecuentes los ciclos anovulatorios que cursan con hiperimenorrea. Desde el punto de vista fisiológico hay descenso de estrógenos en sangre, con hormona foliculo estimu-

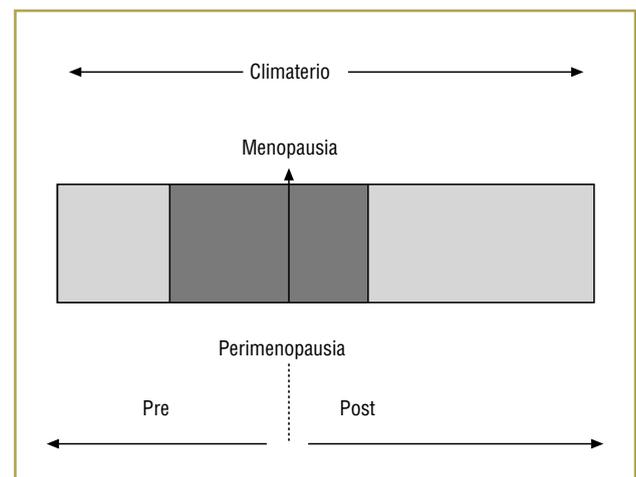


FIGURA 1

Términos en torno a la menopausia.

^aCentro de Salud Almanjayar. Granada. España.

^bUnidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria. Granada. España.

Correspondencia: E. Bailón Muñoz.
Unidad Docente Medicina Familia. Hospital San Juan de Dios.
San Juan de Dios, 15. 18001 Granada. España.
Correo electrónico: emilia.bailon.sspa@juntadeandalucia.es

Manuscrito recibido el 1 de diciembre de 2004.
Manuscrito aceptado para su publicación el 10 de enero de 2005.

TABLA 1
Tratamiento hormonal: estrógenos/gestágenos, presentaciones farmacológicas

Fármaco	Preparado	Vía de administración	Dosis
Estrógenos	Estrógenos conjugados equinos	Oral	0,625 mg/24 h
	Valerianato estradiol	Oral	1-2 mg/24 h
	17-β-estradiol	Transdérmica	0,025-1 mg/cada 3-7 días
Gestágenos	Progesterona micronizada	Oral	200-300 mg/24 h
	Medroxiprogesterona	Oral	2,5-10 mg/24 h
	Noretisterona	Oral transdérmica	1-2,5 mg/24 h
			0,25 mg/24 h
	A. ciproterona	Oral	2 mg/24 h, 0,075 mg/24 horas
	Levonorgestrel	Oral endometrial Sistema intrauterino de liberación de levonorgestrel	Dispositivo intrauterino

lante (FSH) aumentada y hormona lúteo estimulante (LH) inicialmente disminuida, y posteriormente también aumentada. Tras la menopausia, los síntomas asociados con los cambios hormonales son los trastornos vasomotores y la sequedad vaginal. En esta etapa, los valores de estrógenos están francamente descendidos (< 20 pg/ml), con un incremento de FSH y del cociente FSH/LH > 1 . En este caso no era necesario hacer una confirmación analítica, puesto que Teresa ya tenía edad de que aparecieran estas modificaciones; si su edad hubiera sido menor de 40 años tendríamos que haber descartado y estudiado una posible menopausia precoz, estudio que incluiría la determinación de estradiol, FSH y LH.

Tras valorar sus expectativas y creencias, se le explicó en qué consiste la menopausia, informándole de que los sofocos y la sequedad vaginal estaban relacionados con los cambios hormonales. Se le explicó que es una fase del ci-

clo reproductivo de las mujeres, que se inicia con la menarquia y que la menopausia lo cierra. Es, por tanto, un proceso fisiológico, no se trata de una enfermedad.

Los motivos por los que consultaba no eran problemas de salud graves, pero sí es cierto que le interferían en el sueño y que le afectaban en sus relaciones sexuales, por lo que le informamos de la posibilidad de realizar tratamiento (tabla 1). Teresa nos comentó si podía tomar extractos de soja, que estaba tomando una amiga; se le informó sobre su escasa efectividad^{1,2} para los sofocos y sobre la falta de información sobre sus posibles efectos secundarios.

Una vez descartadas las posibles contraindicaciones (tabla 2) y tras informarle sobre los beneficios y los riesgos del tratamiento con estrógenos por vía sistémica, aceptó iniciar el tratamiento con estrógenos y progesterona durante unos meses para controlar sus síntomas. Se le solicitó una mamografía, dado que al ser menor de 50 años no estaba incluida en el programa de cribado de cáncer de mama. Con una mamografía normal, inició tratamiento hormonal a bajas dosis con buena respuesta en los 12 meses siguientes, reduciendo dosis a partir de ese momento de forma escalonada. Después de 2 años Teresa está asintomática, no ha vuelto a menstruar, no toma tratamiento hormonal por vía sistémica y sólo ocasionalmente hace una tanda corta de estrógenos tópicos vaginales. A pesar de nuestros consejos continúa fumando y con una vida sedentaria, y quizá éste sea el momento de centrarse en estos aspectos tan importantes de salud.

TABLA 2
Contraindicaciones/precauciones para el uso de estrógenos

Contraindicaciones	Precauciones
Carcinoma de mama	Antecedentes de endometriosis
Carcinoma de endometrio	Antecedentes de miomatosis uterina
Deterioro grave de la función hepática	Antecedentes de tromboembolia
Trombosis/tromboflebitis reciente	Enfermedad hepatobiliar activa
Hipertensión arterial grave	Antecedentes de pancreatitis
Melanoma maligno	Antecedentes de cardiopatía isquémica
Metrorragia no filiada	Antecedentes de epilepsia
Jaqueca severa	
Otoesclerosis	
Anemia de células falciformes	

La menopausia es una etapa en la vida de la mujer

El climaterio es una etapa fisiológica de la mujer y no una enfermedad; por tanto, no debemos medicalizarla. En ella pueden aparecer algunos síntomas ligados a los cambios hormonales, pero otros muchos están ligados al envejecimiento o a los cambios sociofamiliares que se producen a esta edad. Aun así, debemos ser cautos a la hora de generalizar sobre los síntomas de la menopausia, ya que no todas las mujeres pasan por una menopausia sintomática y, de hecho, hay pocos estudios poblacionales sobre la frecuencia de aparición de síntomas en la mujer climaterica. La mayoría de las mujeres actualmente perciben la menopausia con alivio³⁻⁵ o como una etapa de cambios positivos⁶, y las diferentes actitudes y creencias hacia la menopausia se explican por la combinación de factores personales y culturales⁷. En estudios poblacionales realizados en nuestro medio también se han observado actitudes similares⁸⁻¹⁰.

Síntomas relacionados con los cambios hormonales

Sofocos

Los sofocos son el síntoma que con más frecuencia refieren las mujeres. Aunque pueden presentarse en la premenopausia en el 10%¹¹, aparecen sobre todo en los primeros 2 años de la posmenopausia y afectan a un 40-60% de mujeres; pueden ser de intensidad variable y su duración es limitada, oscila entre 6 meses y 4 años.

Su aparición es imprevisible y en función de su frecuencia y, sobre todo, de su aparición nocturna pueden ser más o menos molestos y producir alteraciones del sueño. Hay una relación consistente demostrada en estudios observacionales¹²⁻¹⁴ entre la aparición de sofocos y el descenso de los valores de estrógenos.

Es difícil establecer la eficacia de su tratamiento, ya que se resuelven espontáneamente y en su resolución desempeña un gran papel el efecto placebo. En mujeres muy sintomáticas el tratamiento más eficaz son los estrógenos¹⁵ en períodos < 5 años y en dosis bajas. Son superiores a placebo y a cualquier otro fármaco ensayado. Se utiliza cualquier vía de administración (parches, oral)^{16,17}, solos o asociados con progestágenos¹⁸ en mujeres con útero. La tibolona^{19,20}, gestágeno de primera generación con acción gestágeno-estrógeno-androgénica, ha demostrado una efectividad similar, aunque en menos estudios y con poblaciones menos extensas.

Hasta ahora se utilizaba un antidopaminérgico, el veralapríde, pero recientemente²¹ ha sido retirado, ya que el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido diversas notificaciones de reacciones adversas de tipo neurológico, algunas de ellas graves (discinesia, trastornos extrapiramidales, parkinsonismo) durante el tratamiento. También se han notificado reacciones adversas psiquiátricas (depresión, ansiedad y síndrome de retirada) al finalizar un ciclo del tratamiento o suspenderlo. Por todo ello se ha retirado del mercado, ya que es mayor el riesgo que el beneficio que aportaba. La Agencia Española de Evaluación de Medicamentos recomienda su retirada gradual, estrechando la vigilancia en aquellas mujeres con antecedentes de depresión y ansiedad.

La clonidina²² y la alfametildopa²³ se han ensayado como tratamiento para los bochornos, en estudios generalmente de baja calidad y con resultados contradictorios.

La gabapentina²⁴ y los antidepresivos, como venlafaxina²⁵, han demostrado su utilidad en estudios recientes, así como también la paroxetina²⁶ y la fluoxetina²⁷, aunque con eficacia moderada. Se proponen como tratamiento en mujeres con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno.

En cuanto a las medidas no farmacológicas, se ha observado que el tabaquismo y la obesidad se relacionan con una mayor frecuencia en la aparición de sofocos e incluso en su intensidad. Sin embargo, no hay estudios que evalúen el efecto de dejar de fumar o la pérdida de peso sobre los sofocos. Aunque no hay evidencia científica sobre la ingesta de bebidas frías, evitar el consumo de comidas picantes, al-

cohol y café o usar ventilación son medidas que podrían mejorar la sintomatología.

Sequedad vaginal

Otro síntoma relacionado con el descenso de estrógenos es la sequedad vaginal. Los estrógenos actúan induciendo la proliferación y la maduración celular del epitelio vaginal, y también favoreciendo su trofismo y lubricación. En la perimenopausia, el epitelio vaginal pierde grosor, lo que disminuye la lubricación. La sequedad vaginal puede dar lugar a dispareunia, que puede ocasionar dificultades al mantener relaciones sexuales, pero no se debe confundir con disminución de la libido. La disminución en la frecuencia de relaciones sexuales está relacionada no sólo con la dispareunia, sino con los cambios sociofamiliares (viudedad, separación, menor frecuencia en su pareja) que se dan en esta edad.

Estos síntomas mejoran sensiblemente con estrógenos, tanto por vía general como por vía local. Los estrógenos de baja potencia, como el estriol^{28,29} o el promestrieno, son eficaces por vía tópica y con menor capacidad de inducir la aparición de carcinoma de endometrio, por lo que no habría que administrarlos asociados con gestágenos en mujeres con útero. Al no haber estudios suficientemente amplios sobre su seguridad, es prudente administrarlos en períodos cortos y puntualmente. La pauta recomendada es de un comprimido vaginal al día durante 2-4 semanas, seguido de uno o dos a la semana. La aplicación de las cremas, que contienen estrógenos de baja potencia, se ha de realizar con una mayor frecuencia.

Los lubricantes vaginales no hormonales tienen mayor eficacia que el placebo pero menor que los tratamientos estrogénicos³⁰. Se pueden utilizar como mantenimiento en mujeres que han presentado mejoría de sus síntomas con estrógenos, o en mujeres con síntomas leves. Si las mujeres no manifiestan síntomas a ese nivel, como consecuencia de los cambios en el epitelio vaginal no es necesario realizar tratamiento.

Otros síntomas asociados con el descenso de estrógenos son los urinarios. En este caso sólo se ha documentado la asociación causal con los síntomas irritativos: micción imperiosa o polaquiuria³¹. La incontinencia urinaria de esfuerzo³² está asociada con la paridad, los traumatismos del parto o el prolapso uterino, es un problema complejo cuya prevalencia aumenta con la edad. Los estrógenos no han demostrado su utilidad en estos casos. Sí que son útiles los ejercicios para fortalecer el suelo pélvico.

Síntomas no relacionados con los cambios hormonales

Al hablar de menopausia con frecuencia se asocian otra serie de síntomas. Hay evidencia que muestra que no hay asociación causal entre los cambios hormonales que conlleva la menopausia y los siguientes síntomas: depresión³³, ansiedad³⁴, irritabilidad, apetencia sexual, mastalgia¹³, alteraciones cognitivas³⁵, incontinencia urinaria³⁶, artromialgias¹³ o envejecimiento cutáneo. Ninguno de ellos ha demostrado

mejoría con tratamiento estrogénico y todos presentan asociación con los cambios relacionados con el envejecimiento, las circunstancias personales y el entorno.

Problemas de salud asociados con los cambios hormonales

Osteoporosis-riesgo de fractura

Además de los sofocos y la sequedad vaginal, el tercer motivo de salud asociado al descenso de estrógenos tras la menopausia es la disminución de la densidad mineral ósea (DMO). La DMO aumenta desde el nacimiento hasta los 30-35 años en que se alcanza el pico máximo, a partir de los 40 años disminuye progresivamente. En la posmenopausia temprana se produce una aceleración en el recambio óseo, predominando el proceso de resorción sobre el de formación de hueso.

La osteoporosis es una enfermedad crónica que se caracteriza por una DMO baja, con alteraciones de la microarquitectura ósea que incrementan el riesgo de fractura. Está relacionada con diversas enfermedades (hipertiroidismo, insuficiencia renal, diabetes, hepatopatía crónica, síndromes de malabsorción) y tratamientos farmacológicos (corticoides, anticonvulsivantes, levotiroxina, diuréticos de asa, inmunodepresores), y se encuentra influida por factores hereditarios, ambientales y de estilos de vida (consumo de alcohol y tabaco, ingesta elevada de cafeína, baja ingesta de calcio).

En las mujeres que presentan factores de riesgo y no han conseguido una adecuada masa ósea, el balance negativo en el recambio óseo incrementa el riesgo de fractura (Coles, vertebral y cadera), sin que haya un traumatismo intenso. Las fracturas de cadera son las que conllevan una mayor morbimortalidad. Las fracturas de cadera y vertebrales presentan un patrón de aparición exponencial con la edad^{37,38}. La incidencia de fractura vertebral se incrementa a partir de los 65 años³⁶ y la de cadera a partir de los 75 años, con un marcado punto de inflexión a los 80 años^{36,37}. La baja DMO no es el único condicionante del riesgo de fractura, ya que se ha constatado que mujeres con baja DMO pero sin riesgo de caídas presentan un riesgo menor de fractura que los casos con DMO normal y alto riesgo de caídas³⁹.

Antes de generalizar la realización de densitometrías a todas las mujeres perimenopáusicas debemos recordar que esta exploración tiene una sensibilidad del 40%, lo cual la hace inaceptable como método de cribado⁴⁰. Además, su escaso valor predictivo en mujeres sin los riesgos enumerados previamente la invalida como criterio diagnóstico único a la hora tomar decisiones respecto a un tratamiento farmacológico, tanto terapéutico como preventivo.

La terapia con estrógenos disminuye la pérdida de DMO en mujeres con o sin osteoporosis. Los estrógenos han demostrado en ensayos clínicos que previenen la aparición de fracturas vertebrales y no vertebrales⁴¹. Sin embargo, también es cierto que este efecto se estabiliza en 5-7 años de se-

guimiento, sin que se alcancen mejores resultados en tratamientos más prolongados, y sí supone un incremento de riesgos (cáncer mama, ictus, cardiovascular). De igual manera, los estudios disponibles demuestran que este efecto desaparece con el tiempo tras suspender el tratamiento⁴². De acuerdo con todos estos datos, la prevención primaria de las fracturas óseas no debería iniciarse antes de los 60-70 años en mujeres que tienen alto riesgo de fracturas, siendo el tratamiento de primera elección los bifosfonatos. En mujeres que precisen prevención secundaria y presenten sofocos, estaría indicado el uso de estrógenos (asociados con gestágenos en mujeres con útero) durante un período < 5 años y con la dosis mínima eficaz, y una vez transcurridos los primeros años en que ceden los sofocos, pasar a un fármaco antirresortivo (bifosfonatos, raloxifeno). Aunque el tratamiento con estrógenos ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de fracturas óseas, no se puede considerar de primera elección después de conocer los resultados de estudios como el WHI, que muestran un balance riesgo-beneficio desfavorable.

La tibolona, dado su efecto muy similar a los estrógenos, tendría las mismas indicaciones que éstos. Se trataría también de un tratamiento de segunda elección después de conocer las recomendaciones de la Agencia Española del Medicamento⁴³. El raloxifeno ha demostrado efectos beneficiosos sobre el hueso, aunque en menor magnitud que los estrógenos o los bifosfonatos. Ha demostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con o sin fracturas previas. Sin embargo, no estaría indicado en mujeres menopáusicas sintomáticas, puesto que entre sus efectos secundarios está la aparición de bochornos.

En el momento actual, los fármacos indicados de primera elección en el tratamiento de la osteoporosis serían los bifosfonatos de segunda generación, por su eficacia y su menor incidencia de efectos adversos.

Enfermedad cardiovascular, problema de salud no asociado con los cambios hormonales

La enfermedad cardiovascular es un proceso crónico, con una etiología multifactorial, y presenta una asociación sinérgica entre los distintos factores de riesgo. En las mujeres, al igual que en los varones, el incremento de riesgo cardiovascular está ligado sobre todo a la confluencia de factores que aparecen con la edad. Los factores con más peso para el riesgo cardiovascular son la hipertensión arterial, la dislipemia, la diabetes, el hábito tabáquico, el sedentarismo, la obesidad y los antecedentes familiares^{44,45}. Durante muchos años ha pervivido el mito del incremento del riesgo coronario en las mujeres asociado con la menopausia⁴⁶. Colaboraron a mantener el mito los resultados de estudios observacionales que asignaban un efecto cardioprotector a los estrógenos; los autores^{47,48} de estos estudios, tras revisarlos, han hallado importantes sesgos (selección, cumplimiento) que invalidan los resultados anteriores, y han concluido que los estrógenos no se deben recomendar para la prevención de enfermedades crónicas, ya que es alto el ries-

go de presentar complicaciones (cáncer de mama, tromboembolia, accidentes cerebrovasculares).

El efecto protector de los estrógenos no se ha podido confirmar en los dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de prevención primaria^{49,50} ni en los tres ECA de prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular⁵¹⁻⁵³.

Recogiendo las palabras de Sackett⁵⁴, «sin evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados positivos (revisiones sistemáticas o ECA), no está justificado solicitar a los sanos que acepten ninguna intervención sanitaria».

Por todo esto, lo más adecuado y prudente en cuanto a riesgo cardiovascular en mujeres > 50 años es la detección y la intervención sobre los factores de riesgo cardiovascular: diagnóstico y tratamiento del tabaquismo; detección y tratamiento de la hipertensión arterial, obesidad, diabetes, hiperlipemias, fomentar la actividad física en estas edades, recomendar una dieta equilibrada y asegurar que con la ingesta se aporten 1.000-1.500 mg/día de calcio, que es lo que vamos a recomendar a Teresa.

Bibliografía

- Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;137:805-13.
- Albertazzi P, Purdie D. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas.* 2002;42:173-85.
- Sommer B, Avis N, Meyer P, Ory M, Madden T, Kagawa-Singer M, et al. Attitudes toward menopause and aging across ethnic/racial groups. *Psychosom Med.* 1999;61:868-75.
- Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med.* 2001;52:345-56.
- Lock M. Symptom reporting at menopause: a review of cross-cultural findings. *Br Menopause Soc.* 2002;8:132-6.
- De la Gándara J, Sánchez J, Díez MA, Monje E. Influencia de las actitudes, expectativas y creencias en la adaptación a la menopausia. *An Psiquiatr.* 2003;8:329-36.
- Utian WH, Boggs PP. The North American Menopause Society 1998, Menopause Survey. Part I: postmenopausal women's perceptions about menopause and midlife. *Menopause.* 1999;6:122-8.
- Delgado A, Sánchez MC, Galindo I, Pérez C, Duque MJ. Women's attitudes to menopause and predictive variables. *Aten Primaria.* 2001;27:3-11.
- Mujeres y Salud en la Comunidad Autónoma de Euskadi. *Vitoria-Gasteiz: Instituto Vasco de la Mujer;* 1993.
- La menopausia en la Comunidad de Madrid. Aspectos socio-sanitarios. Madrid: Consejería de Sanidad y Asuntos Sociales. Comunidad de Madrid. Documentos Técnicos de Salud Pública; 1996.
- McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas.* 1996;23:137-45.
- Brown WJ, Mishra GD, Dobson A. Changes in physical symptoms during the menopause transition. *Int J Behav Med.* 2002;9:53-67.
- Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Soc Sci Med.* 2001;52:345-56.
- Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2000;96:351-8.
- MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library, Issue 1.* Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2004.
- Archer DF. Percutaneous 17-beta-estradiol gel for the treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women. *Menopause.* 2003;10:516-21.
- Rovati LC, Setnikar I, Genazzani AR. Dose-response efficacy of a new estradiol transdermal matrix patch for 7-day application: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Italian Menopause Research Group. *Gynecol Endocrinol.* 2000;14:282-91.
- Notelovitz M, Cassel D, Hille D, Furst KW, Dain MP, VandePol C, Skarinsky D. Efficacy of continuous sequential transdermal estradiol and norethindrone acetate in relieving vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:7-12.
- Meeuwisen IB, Samson MM, Duursma SA, Verhaar HJ. The influence of tibolone on quality of life in postmenopausal women. *Maturitas.* 2002;41:35-43.
- Landgren MB, Bennink HJ, Helmond FA, Engelen S. Dose-response analysis of effects of tibolone on climacteric symptoms. *BJOG.* 2002;109:1109-14.
- Wesel S, Bosuma WB. The alternative to hormonal treatment of menopausal vasomotor flushes: veralipride. *Sem Hop.* 1983;59:596-9.
- Schindler AE, Heners D, Pater T, Wendel U, Donath EM. The treatment of the climacteric syndrome with a combination of low-dose clonidine and low-dose conjugated estrogens. *Fortschr Med.* 1984;102:1213-6.
- Hammond MG, Hatley L, Talbert LM. A double blind study to evaluate the effect of methyldopa on menopausal vasomotor flushes. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983;58:1158-60.
- Guttuso T Jr, Kurlan R, McDermott MP, Kiebertz K. Gabapentin's effects on hot flashes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2003;101:337-45.
- Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, LaVasseur BI, Barton DL, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2000;356:2059-63.
- Stearns V, Beebe K L, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in treatment of menopausal hot flashes. *JAMA.* 2003;289:2827-34.
- Loprinzi CL, Sloan JA, Pérez EA, Quella SK, Stella PJ, Mailliard JA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol.* 2002;20:1578-83.
- 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;92:722-7.
- Suckling J, Lethaby A, Kennedy R. Local estrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women (Cochrane Methodology Review). En: *The Cochrane Library, Issue 4.* Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2003.
- Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas.* 1996;23:259-63.
- Dennerstein L, Guthrie J, Birkhäuser M, Sherman S. Symptoms and the menopause. International Position Paper on Women's Health and Menopause: a comprehensive Approach. National Institutes of Health. 2002;43-63.

32. Kondo A, Kato K, Saito M, Otani T. Prevalence of handwashing incontinence in females in comparison with stress and urge incontinence. *Neurology & Urodynamics*. 1990;9:330-1.
33. Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric*. 2001;4:243-9.
34. Hardy R, Kuh D. Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause. *Soc Sci Med*. 2002; 55:1975-88.
35. Meyer PM, Powell LH, Wilson RS, Everson-Rose SA, Kravitz HM, Luborsky JL, et al. A population-based longitudinal study of cognitive functioning in the menopausal transition. *Neurology*. 2003;61:801-6.
36. Kondo A, Kato K, Saito M, Otani T. Prevalence of handwashing incontinence in females in comparison with stress and urge incontinence. *Neurology & Urodynamics*. 1990;9:330-1.
37. De Laet CE, Pols HA. Fractures in the elderly: epidemiology and demography. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2000;14:171-9.
38. Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International variations in hip fracture probabilities: implications for risk assessment. *J Bone Miner Res*. 2002;17:1237-44.
39. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoesly MS, et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2001; 12:519-28.
40. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Bone density measurement – A systematic review. Report from SBU. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *J Intern Med*. 1997;241 Suppl 739:1-60.
41. Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
42. Barrett-Connor E, Wehren LE, Siris ES, Miller P, Chen YT, Abbott TA 3rd, et al. Recency and duration of postmenopausal hormone therapy: effects on bone mineral density and fracture risk in the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Menopause*. 2003;10:412-9.
43. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Restricciones terapéuticas de la terapia hormonal sustitutiva en la menopausia. Nota informativa 2004/01, febrero de 2004.
44. Kannel WB. Contributions of the Framingham Study to the conquest of coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1988;62:1109-12.
45. The pooling project research group. Relationship of blood pressure, serum cholesterol, smoking habit, relative weight and ECG abnormalities to incidence of major coronary events: final report of the pooling project. *J Chronic Dis*. 1978;31:201-306.
46. Tunstall-Pedoe H. Myth and paradox of coronary risk and the menopause. *Lancet*. 1998;351:1425-7.
47. Willett WC, Walter C, Colditz GA, Stampfer M. Postmenopausal estrogens opposed, unopposed or none of the above. *JAMA*. 2000;283:534-5.
48. Grodstein F, Clarkson TB, Manson JA. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. *N Engl J Med*. 2003;348:645-50.
49. White C. Second long term HRT trial stopped early. *BMJ*. 2002;325:987.
50. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. 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;288:321-33.
51. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280:605-13.
52. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:522-9.
53. Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288:49-57.
54. Sackett DL. La soberbia de la medicina preventiva. *CMAJ*. 2002;167:363-4.