

ARTÍCULO ESPECIAL



Gac Med Bilbao. 2025;122(4):190-197

Riesgo cardiovascular y climaterio; tiempo para el reanálisis en una revisión narrativa

Neyro José-Luis^{a,b} [ID](#), Contreras-Garza Nancy-Yaneth^c [ID](#), Espitia-De-La-Hoz Franklin-José^d [ID](#), Palacios Santiago^{e, f} [ID](#), Félix Carlos^c [ID](#)

(a) *Presidente de la sección de Relaciones con Hispanoamérica de la Academia de Ciencias Médicas. Bilbao, España.*

(b) *Sociedad Iberoamericana de Osteología y Metabolismo Mineral (SIBOMM).*

(c) *Departamento de Ginecología, Obstetricia y Menopausia. Hospital Zambrano Hellion, Tec Salud, Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, Nuevo León, México.*

(d) *Asociación Colombiana de Menopausia (ASOMENOPAUSIA). Federación Latinoamericana de Sociedades de Climaterio y Menopausia (FLASCYM).*

(e) *Clínica Palacios de Salud de la Mujer. Madrid, España.*

(f) *Fundación para la Salud de la Mujer.*

Recibido el 23 de junio de 2025; aceptado el 9 de diciembre de 2025

DOI: <https://doi.org/10.64246/0601gmb>

PALABRAS CLAVE

Transición a la menopausia.
Terapia Hormonal de la menopausia.
Riesgo cardiovascular.
Edad de inicio.

Resumen:

El declive estrogénico originado durante la transición a la menopausia marca un cambio definitivo en la calidad de vida y en la salud de la mujer. Durante las últimas décadas el abordaje de los trastornos consecutivos del climaterio ha pasado desde el tratamiento hormonal casi universal al desprecio absoluto de cualquier forma de terapia hormonal, una vez publicado en 2002 los primeros resultados del estudio de Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI, por sus iniciales en inglés Women's Health Initiative).

Diferentes reanálisis posteriores e incluso diversos metaanálisis demostraron que la THM podía reducir significativamente el riesgo cardiovascular cuando se administraba a la mujer antes del inicio del desarrollo de su arteriosclerosis. Así, diversas sociedades persisten aún hoy en recomendar su inicio antes de los 60 años o antes de transcurridos 10 desde la menopausia. Resta sin aclarar lo que sucede cuando ese inicio es más tardío en edad cronológica superior a los 60 años o tras 10 de sucedida la menopausia.

A pesar del tiempo transcurrido, y dado que aún persisten dudas serias sobre la influencia de THM sobre el RCV es objetivo de este artículo revisar sucintamente las relaciones entre los estrógenos y la evolución de la arteriosclerosis a lo largo de la vida de la mujer y durante su TM, en orden a determinar si la edad de inicio de la

THM debe considerarse como una limitación o incluso una contraindicación formal en determinados grupos etarios.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Todos los derechos reservados.

Arrisku kardiobaskularra eta klimaterioa: berranalisiaren beharra narraziozko berrikuspen batean

Laburpena:

Klimaterioan eta menopausian dauden emakumeen arrisku kardiobaskularra eta Menopausiaren Terapia Hormonal (MTH) erabiltzeak izan ditzakeen ondorioak eztabaida handia sortu dute azken hamarkadetan. Bereziki, MTHaren hasieraren borak eta tratamenduaren iraupenak izan dezaketen eragina aztertu da, bai menopausiatik 10 urte baino gehiago igaro diren emakumeetan, bai 60 urtetik gorakoetan.

Lan honen helburua gai honi buruzko ebidentzia zientifiko nagusia berrikustea da, ikuspegi narratibo baten bidez, azken urteetan argitaratutako ikerketen emaitzak testuinguruan kokatuz. Bereziki, MTHaren erabilerarekin lotutako arrisku eta onura kardiobaskularren balantzea aztertzen da, hasiera goiztiarraren edo berantiarraren arabera.

Berrikuspen honek agerian uzten du MTHaren erabilerak ez duela arrisku kardiobaskular bera paziente guztietan, eta faktore erabakigarriak direla adina, menopausiaren ondorengo denbora-tartea eta tratamenduaren ezaugarriak. Ondorioz, beharrezkotzat jotzen da ikuspegi indibidualizatua, ebidentzia eguneratuan oinarritua, praktika klinikoan erabaki informatuak hartzeko eta emakumeen osasun kardiobaskularra modu egokian kudeatzeko.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. Eskubide guztiak gordeta.

Cardiovascular Risk and the Climacteric: Time for Reanalysis in a Narrative Review

Abstract:

The decline in estrogen levels during the menopause transition marks a definitive change in women's quality of life and health. In recent decades, the approach to postmenopausal disorders has shifted from almost universal hormonal treatment to a complete disregard for any form of hormone therapy, following the publication of the first results of the Women's Health Initiative (WHI) study in 2002.

Various subsequent reanalyses and even meta-analyses demonstrated that MHT could significantly reduce cardiovascular risk when administered to women before the onset of atherosclerosis. Thus, several societies still recommend starting MHT before age 60 or within 10 years of menopause. It remains unclear what happens when this initiation occurs later in a woman's chronological age, over 60 years of age or 10 years after menopause.

Despite the time that has passed, and given that serious doubts still persist about the influence of MHT on CVR, the objective of this article is to briefly review the relationships between estrogens and the evolution of arteriosclerosis throughout a woman's life and during her MT, in order to determine whether the age at which MHT is started should be considered a limitation or even a formal contraindication in certain age groups.

© 2025 Academia de Ciencias Médicas de Bilbao. All rights reserved.

GILTZA-HITZAK

Menopausiarako trantsizioa.

Menopausiaren hormona-terapia.

Arrisku kardiobaskularra.

Hasteko adina.

KEYWORDS

Menopause transition.

Menopause hormone therapy.

Cardiovascular risk.

Starting age.

Introducción

Es conocido desde antiguo que la menopausia supone un hito de una extraordinaria importancia en la vida de la mujer. El descenso de estrógenos es el pro-

tagonista indudable de la situación¹ muy a pesar de que el tema bien intuitivo, sin embargo, no haya sido aclarado durante siglos. De hecho, hace ahora casi cien años, se afirmaba al respecto que “los ovarios,

después de muchos años de trabajo, no son capaces de retirarse a una vejez elegante, sino que se vuelven irritables, transmiten su irritación a los ganglios abdominales, que a su vez la transmiten al cerebro y producen trastornos en el tejido cerebral que se manifiestan en nerviosismo extremo o en verdaderos arranques de locura².

A lo largo de la segunda mitad del siglo pasado se trata de invertir la situación considerando, como se afirmaba entonces, que “la menopausia es innecesaria y peligrosa. Es incontestable que la deficiencia ovárica es una enfermedad que ocasiona malestar, dolor y consecuencias fatales a largo plazo³. Se decidió entonces de forma tácita pero aprobada universalmente por la ciencia médica (poco reflexiva acaso) de los Estados Unidos intentar “medicalizar la vida”, olvidando que no todas las mujeres se ven afectadas por el síndrome climatérico consecutivo al descenso de estrógenos y que la terapia hormonal de la menopausia (THM) con la terminología más actual, no puede ser una terapia para todas las mujeres sin un mínimo rigor clínico. De hecho, fue en julio de 2002 cuando se publicaron los primeros resultados del estudio WHI (Women's Health Initiative), sobre la influencia que la terapia hormonal de la menopausia combinada (THMc) había conseguido sobre el riesgo cardiovascular (RCV) de las pacientes que, con útero presente, habían sido aleatorizadas a recibir estrógenos conjugados (EC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP)⁴. El objetivo primario era reducir la patología cardiovascular. Pero, el incremento significativo de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente vasculo-cerebral (AVC) y trombosis venosa (TV) encontrados, provocaron la inmediata repercusión en todo el mundo con un descenso brusco y mantenido de su prescripción no solo en países sajones⁵, sino en toda Europa⁶, España incluido, donde se reconocía por parte de los ginecólogos prescribir hasta un 39% menos⁷ y la situación aún se mantiene hoy en día.

Con posterioridad, el reanálisis pausado de las características de las pacientes de aquel ensayo clínico aleatorizado (ECA), demostró la dudosa fiabilidad de la extrapolación de sus resultados a otras poblaciones⁸, dadas las comorbilidades y la edad de las pacientes fundamentalmente, así como que se había olvidado o despreciado que es la repercusión del síndrome climatérico sobre la calidad de vida y no la protección del RCV lo que debiera constituir el objetivo primario de THM en la transición a la menopausia (TM)^{9,10}.

Objetivo

A pesar del tiempo transcurrido, y dado que aún persisten dudas serias sobre la influencia de THM sobre el RCV es objetivo de este artículo revisar sucintamente las relaciones entre los estrógenos y la evo-

lución de la arteriosclerosis a lo largo de la vida de la mujer y durante su TM, en orden a determinar si la edad de inicio de la THM debe considerarse como una limitación o incluso una contraindicación formal en determinados grupos etarios.

Material

A través de una revisión de la literatura reciente, de carácter narrativo y por lo tanto no sistemática, se recorren los hitos fundamentales de la mejor evidencia disponible publicada en los pasados 25 años en cuanto a ECAs, revisiones sistemáticas e incluso metaanálisis, acerca de las relaciones entre la THM (tanto en lo que respecta a la combinada de estrógenos y progestágenos y de solo estrógenos, en el caso de pacientes en ausencia de útero) y el riesgo cardiovascular de las mujeres durante su transición a la menopausia y su camino por el climaterio.

Metodología

THM y arteriosclerosis a lo largo del tiempo

Los años transcurridos tras la publicación de los resultados del brazo de THM combinada del WHI y la debacle originada en todo el mundo hicieron replantearse muchos temas a los investigadores en la biología de los estrógenos. Así, un metodológicamente correcto metaanálisis publicado en 2004 ya había demostrado diferencias en la razón de probabilidad (OR) de la mortalidad total asociada a la THM cuando se consideraban las participantes menores o mayores de 60 años¹¹. El estudio pretendió analizar la mortalidad asociada a la THM en mujeres “jóvenes” y “mayores”. Pues bien, si las pacientes iniciaban THM antes de los 60 años, esta reducía significativamente la mortalidad [OR 0.61 (IC 95%: 0.39-0.95)], pero no era capaz de demostrar ese efecto cuando se iniciaba más allá de esa edad [OR 1.03 (IC 95%: 0.90-1.18)]. Nótese que este intervalo de confianza incluye la unidad; ello significa que no se reduce la mortalidad, pero afirmarlo así en modo alguno significa que la THM iniciada más allá de los 60 años incrementa significativamente la mortalidad. Afirmar una circunstancia en ciencia amparados en la significación estadística no supone negar la contraria, con la misma rotundidad. La explicación venía de la mano del análisis del efecto de la THM en la aterosclerosis que varía con la etapa de la vida reproductiva¹²: así, si se inicia entre los 35 y los 55 años, cuando solo existe un inicio de los depósitos subendoteliales de lípidos hasta formar la “estría grasa”, la THM es protectora al tener los estrógenos en esta fase de la enfermedad efectos antiinflamatorios, siendo capaces de provocar vasodilatación e incremento del óxido nítrico y descenso de la endotelina proinflamatoria. Sin embargo, cuando THM se inicia por encima de los 60 o 65 años, es decir, cuando han empezado a

actuar las metaloproteasas proinflamatorias sobre la estría grasa preexistente, se reduce la vasodilatación y aumenta la inestabilidad del depósito que se transforma entonces en placa vulnerable¹³. Esta es la explicación de lo que sucedió en este brazo del WHI (en el que la edad media de las pacientes era de 63.6 años en el momento de inicio de la THM⁴) y la razón consecutiva por la que la cardiología no apoya la prevención secundaria de patología CV con THM, entre las pacientes con eventos CV previos¹³.

A pesar de todo ello, las dudas persistían hasta hoy. Recientemente se ha publicado una revisión sistemática con metaanálisis que evaluó el efecto de THM sobre los resultados CV y los factores de riesgo en mujeres posmenopáusicas con enfermedad cardiovascular (ECV). Solo se investigaron los estrógenos orales (pues no hay ECA suficientes o con suficiente tamaño muestral y duración con vía transdérmica, de momento). Los autores no observaron diferencias significativas entre las usuarias de THM y las controles con respecto a los resultados primarios de IAM no mortal, muerte cardiovascular o ACV. No se observaron diferencias en la frecuencia de angina, insuficiencia cardíaca y accidentes isquémicos transitorios. El estradiol tuvo un efecto positivo en la dilatación mediada por flujo, pero el estudio confirmó la ausencia de beneficios de THM para la prevención secundaria de ECV¹⁴. Concluyen los autores que en el enfoque clínico para el manejo de los síntomas menopáusicos en mujeres con enfermedad cardiovascular (ECV) preexistente, la THM oral se asoció con un aumento de la presión arterial y un mayor riesgo trombótico¹⁴, circunstancias ya conocidas con anterioridad. Estas pacientes son una minoría muy limitada en la clínica de menopausia habitual^{1,9,10}.

Al respecto de lo anterior, un todavía reciente artículo de replanteamiento de THM con estas dudas afirmaba que, dependiendo de la preparación farmacológica y posológica, THM puede tener algunos efectos beneficiosos sobre los factores de RCV; sin embargo, esto no se ha traducido en mejores resultados en materia de ECV¹⁵. Persisten por lo tanto las dudas sobre el factor edad, que en función de lo observado parece ser uno de los aspectos críticos por resolver para el futuro de la THM en clínica diaria. Incluso, en el mismo tiempo y seguramente en función de todos estos datos, la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS, por sus iniciales en inglés North American Menopause Society), afirmaba que la terapia no hormonal está indicada como terapia de primera línea para el tratamiento de los síntomas vasomotores en estas mujeres de alto riesgo¹⁶.

Este mismo año 2025 se ha publicado otro metaanálisis, igualmente bien diseñado que incluyó en el análisis un total de 24 estudios en los que participaron 5089 pacientes (3062 pacientes recibieron THM, mientras que 2027 pacientes no la recibieron),

sobre la influencia de la THM sobre el RCV y otros aspectos. De hecho, evaluó los efectos de THM, en comparación con un grupo de control en los síntomas de la menopausia, los niveles hormonales, los síntomas del sistema urinario y reproductivo, la densidad ósea, los perfiles lipídicos y las complicaciones del tratamiento¹⁷. Los hallazgos indican que la THM mejora significativamente la calidad de vida de las mujeres menopáusicas, que ya afirmamos que era el objetivo fundamental de su empleo en clínica de menopausia^{9,10}, mejora el equilibrio hormonal, alivia los síntomas del sistema urinario y reproductivo y aumenta la densidad ósea en todas las localizaciones, tanto columna lumbar como cadera. Es importante destacar que no conduce a niveles anormales de lípidos, pues no interfiere con el colesterol total ni sobre las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y de alta densidad (HDL), ni a un aumento de los eventos adversos emergentes del tratamiento, lo que demuestra tanto su eficacia como su seguridad¹⁷.

Inicio específicamente tardío de THM y RCV

Los resultados de los pasados veinte años en relación con el tema de las influencias entre THM y RCV no han cesado tras la inicial publicación de los primeros datos de WHI. Así, el re-análisis de Francine Grodstein (epidemióloga de Harvard), sobre el estudio de las enfermeras americanas, con 24 años de seguimiento total, demostró que cuando la THM se iniciaba “cerca de la menopausia” y antes de los 60 años de edad cumplidos, era capaz de reducir de un 34% [OR:0.66, 95 % CI (0.54 – 0.80)] a un 28% [0.72, 95% CI (0.56 – 0.92)] la enfermedad coronaria (ECo) (según que la paciente por no tener útero o tenerlo presente, usara solo EC o THMc)¹⁸. Sin embargo, si se iniciaba en mayores de 60 años [con solo EC, OR: 1.07, 95% (CI 0.65 – 1.78) o en THMc, OR: 0.65, 95% (CI 0.31 – 1.38)] o entre enfermeras más allá de 10 años de ocurrida su menopausia [con solo EC [OR 0.87, 95% (CI 0.69 – 1.10) o en THMc 0.90, 95% (CI 0.62 – 1.29)], la THM no defendía de la ECe, pero tampoco incrementaba el RCV, toda vez que los intervalos de confianza (IC) incluían siempre la unidad, en las dos últimas consideraciones, ya fuera que las enfermeras tuvieran más de 60 años o hubiera transcurrido más de 10 años desde su menopausia al inicio de su terapia.

A lo largo de todos estos estudios, la hipótesis del “timing” se basa en que no se ha logrado mostrar cardio-protección en mujeres “mayores”, porque estas ya tenían aterosclerosis. La terapia de estrógeno es mala para las arterias ya con inflamación aterosclerótica preexistente, pero previene la aterosclerosis si se comienza a tiempo. De hecho, las guías actuales de las sociedades internacionales de menopausia emiten recomendaciones contradictorias sobre el uso de TH entre mayores de 60 años o con más de 10

años de ocurrida la menopausia. A pesar de los riesgos crecientes con la edad avanzada y la duración del uso, los beneficios (en calidad de vida^{9,10}), aún pueden superar los riesgos para las mujeres mayores sanas que eligen el uso de THM para los síntomas vasomotores persistentes y molestos, su objetivo fundamental. Definitivamente, más allá de la “no protección CV”, no se cuenta con datos concluyentes sobre el impacto del supuesto aumento del RCV en mujeres que inician su THM con más de 60 años o tras más de 10 años de ocurrida su menopausia.

Resultados

Con ese principal objetivo, recientemente efectuamos una revisión sistemática de la literatura para evaluar el RCV en mujeres en las que se inicia THM siendo mayores de 60 años o con más de 10 años de ocurrida su menopausia, que registramos en PROSPERO (International prospective register of systematic reviews) (ID: CRD42023450444¹⁹). Aún hoy en día, es la única realizada sobre ese tema concreto. Se identificaron finalmente para su análisis y revisión un total de 10 ECA con 36.470 participantes, cada uno de los cuales informó al menos un resultado cardiovascular. La edad de las participantes osciló entre los 50 y los 79 años, centrándose en las mayores de 60 años. La duración media (\pm DE) del seguimiento de los ECA fue de 7,55 años; 6 estudios fueron subanálisis del ensayo Women's Health Initiative (WHI), mientras que 4 estudios se originaron a partir de otros ensayos. Tuvimos especial meticulosidad al excluir cualquier circunstancia que nos alejara del objetivo inicial; así, de los 22.260 estudios inicialmente seleccionados, 2.318 revisados más adelante, excluimos finalmente 2.111, tal y como aparece con detalle reflejado en la Figura 1 a modo de diagrama de flujo.

Nuestros resultados confirman que hay una falta de evidencia científica de alta calidad que sugiera un mayor riesgo de resultados cardiovasculares adversos en mujeres sanas que inician la THM con edad superior a los 60 años o con 10 años o más después de ocurrida su menopausia. Es constatable, por otro lado, que faltan estudios que evalúen otras vías de administración distintas a la oral en nuestra población objetivo. Encontramos que el ligero aumento del riesgo de eventos cardiovasculares en la población estudiada no es, de nuevo, estadísticamente significativo²⁰. Por lo tanto, no se puede afirmar con rotundidad y con rigor científico que la THM empeore el RCV ni siquiera cuando se inicia más allá de los 60 años cumplidos o con más de 10 tras ocurrida la menopausia; efectivamente, no mejora el RCV como cuando se inicia tempranamente, pero tampoco lo empeora.

Discusión y comentarios finales

Fue ya en 2010, revisando estos mismos temas cuando afirmábamos que la terapia hormonal clásica con

estrógenos (y con adición de gestágenos, si la mujer tiene útero) es la opción más apropiada para resolver la sintomatología climatérica. El tratamiento con estrógenos vía oral o transdérmica, con duraciones tan solo superiores a tres meses, mejora significativamente la sintomatología climatérica¹ y la calidad de vida⁹.

La THM no proporciona prevención secundaria de ECV, aunque el riesgo de IAM no mortal, muerte por ECV o accidente cerebrovascular no aumentó significativamente con la THM^{10,13-15,21}. Dependiendo de la preparación, la THM puede tener algunos efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardiovascular; sin embargo, esto no se ha traducido en mejores resultados en materia de ECV¹⁵. Por tanto, es esencial la optimización de los lípidos, la presión arterial y el control glucémico según las directrices sobre ECV. La THM se considera de alto riesgo en mujeres con ECV existente o riesgo de ECV a 10 años superior al 10% y en el contexto de factores de riesgo cardíaco no controlados que incluyen presión arterial \geq 180/110 mmHg, colesterol total $>$ 7,8 mmol/L y triglicéridos $>$ 4,5 mmol/L¹⁶.

A pesar de todo lo anterior, en ausencia de contraindicación (porque de haberla previamente no se habría iniciado tratamiento con THM para el síndrome climatérico) o no habiéndose presentado secundarismos durante el tratamiento, no hay ninguna razón para suspender la THM al llegar a los 60 años o al cumplirse los primeros 10 tras la menopausia. Y tampoco para no iniciarla a esa edad o más allá de 10 años desde la menopausia, porque no se incrementa (significativamente) el RCV de la mujer por hacerlo en ninguna de ambas situaciones²⁰. Circunstancias todas ellas de relevancia, toda vez que hasta la oficina federal de la FDA (Foods and Drugs Administration) de los Estados Unidos ha reconocido finalmente estas particularidades variando completamente su política de advertencias sobre THM y retirando todas las “black boxes” de sus empaquetados, a través de su reciente comunicado de fecha 10.11.2025²². Por si fuera poco, reconoce en ese anuncio que la THM reduce globalmente un 50% el riesgo de enfermedades cardiovasculares, un 64% el deterioro cognitivo, y un 35% la enfermedad de Alzheimer. Abundando en esas ideas que salen del objetivo de nuestro estudio, reconoce además y con un análisis profundo de 30 ensayos clínicos con 26.708 mujeres que la THM no se asocia a un aumento de la mortalidad por cáncer: de hecho, las mujeres que inician el tratamiento antes de los 60 años parecen tener un riesgo menor de muerte por cualquier causa.

Por lo tanto, reconocíamos recientemente²³, en los beneficios de la THM destaca que, en mujeres posmenopáusicas jóvenes y seleccionadas apropiadamente cerca del inicio de la menopausia, es eficaz y segura, de acuerdo con las recomendaciones

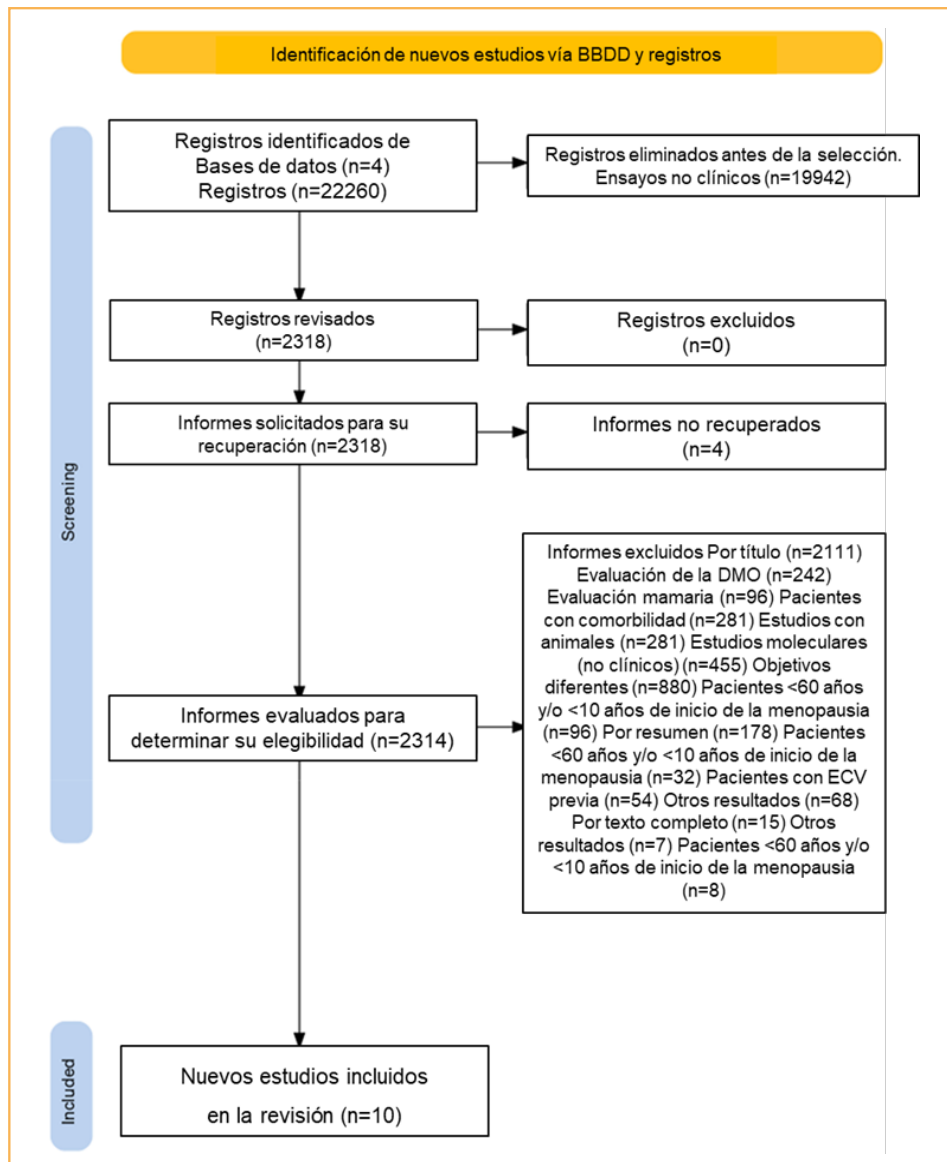


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA, que muestra el proceso de selección de los estudios, incluyendo el número de estudios examinados, el número de estudios excluidos y los motivos de la exclusión (modif. de la cita²⁰).

BBDD: bases de datos. DMO: densidad mineral ósea. ECV: enfermedad cardio-vascular.

de todos los consensos. Así, la elección de la THM debe ser individualizada, teniendo en cuenta tanto el perfil del análisis riesgo/beneficio como la tolerabilidad, así como las preferencias de la paciente, sopesando la edad de la misma y el tiempo transcurrido desde su menopausia.

Conclusiones

1. La sintomatología vasomotora y el síndrome climatérico con alteración de la calidad de vida

siguen siendo la principal indicación del tratamiento con THM.

2. La THM es el tratamiento más eficaz para el manejo clínico de la sintomatología vasomotora durante la transición a la menopausia.
3. El riesgo cardiovascular está originado por la evolución constante y multifactorial de la arteriosclerosis, complicándose cuando actúan mecanismos inflamatorios sobre la estría grasa.

4. La arteriosclerosis se dispara y evoluciona en la mujer durante la TM como expresión orgánica vascular del déficit estrogénico, entre otros factores.
5. La creación de la estría grasa anticipa varios años a la fase inflamatoria de la enfermedad arteriosclerótica, que culmina con la formación de la placa vulnerable.
6. Cuando la THM se administra cerca de la menopausia, antes de los 60 años o antes de transcurridos 10 desde la menopausia, es capaz de reducir el RCV.
7. La THM no debe ser empleada con la indicación principal de la reducción del RCV.
8. Cuando el inicio de la THM es más allá de los 60 años de edad o tras 10 años de ocurrida la menopausia, no se ha demostrado incremento significativo del RCV.
9. En la paciente usuaria de THM sin secundarismos y buena respuesta no existe razón alguna para suspender su tratamiento al llegar a los 60 años o al pasar de 10 los años tras ocurrida la menopausia.
10. Más allá de la mejora de la calidad de vida general durante la transición a la menopausia, la THM tiene muchos otros valores añadidos que aconsejan firmemente la valoración de su empleo en esta importante época de la vida de la mujer.

Bibliografía

1. Neyro JL, Elorriaga MA, Palacios S. Terapia hormonal renacida; algunos interrogantes. *REVOG Rev. Centroam. Obstet. Gine.*, 16; 2: 92-100, 2010.
2. Farnham AM. Uterine Disease as a Factor in the Production of Insanity. *Alienst. Neurologist.* 8:532, 1887.
3. Wilson RA. *Feminine forever*. New York. M. Evans and Co. Inc., edit. 1968. ISBN-10: 087131049X. ISBN-13: 978-0871310491.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2002 Jul 17;288(3):321-33. doi: 10.1001/jama.288.3.321. PMID: 12117397.
5. Collaborative Group On Epidemiological Studies Of Ovarian Cancer; Beral V, Gaitskell K, Hermon C, Moser K, Reeves G, Peto R. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet.* 2015 May 9;385(9980):1835-42. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61687-1. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25684585; PMCID: PMC4427760.
6. Ameze L, Antoine C, Paesmans M, de Azambuja E, Rozenberg S. Menopausal hormone therapy use in 17 European countries during the last decade. *Maturitas.* 2014 Nov;79(3):287-91. doi: 10.1016/j.maturitas.2014.07.002. Epub 2014 Aug 4. Erratum in: *Maturitas.* 2015 May;81(1):237-8. PMID: 25156453.
7. Neyro JL, Cancelo MJ, Quereda F, Palacios S; NAMS Group of the AEEM. Relevance of the results of the Women's Health Initiative on the prescription of hormone therapy in Spain. *Climacteric.* 2005 Mar;8(1):36-48. doi: 10.1080/13697130500062662. PMID: 15804730.
8. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Apr 14;291(14):1701-12. doi: 10.1001/jama.291.14.1701. PMID: 15082697.
9. Neyro JL, Elorriaga MA. Repercusión de la menopausia en la calidad de vida. *Rev. Iberoam. Contracep. Menop.* 2008; 10(3): 8-14.
10. Vásquez D, Neyro JL. Menopausia y fisiopatología del riesgo cardiovascular. *REVOG Rev. CentrAm. Obstet. Ginecol.*, 22(2): 37-42. 2018.
11. Salpeter SR, Walsh JM, Greyber E, Ormiston TM, Salpeter EE. Mortality associated with hormone replacement therapy in younger and older women: a meta-analysis. *J. Gen. Intern. Med.* 2004 Jul;19(7):791-804. doi: 10.1111/j.1525-1497.2004.30281.x. PMID: 15209595; PMCID: PMC1492478.
12. Mikkola TS, Clarkson TB, Notelovitz M. Postmenopausal hormone therapy before and after the women's health initiative study: what consequences? *Ann. Med.* 2004;36(6):402-13. doi: 10.1080/07853890410035430. PMID: 15513292.
13. Hu P, Greendale GA, Palla SL, Reboussin BA, Herrington DM, Barrett-Connor E, Reuben DB. The effects of hormone therapy on the markers of inflammation and endothelial function and plasma matrix metalloproteinase-9 level in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen progestin intervention (PEPI) trial. *Atherosclerosis.* 2006

- Apr;185(2):347-52. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2005.06.011. Epub 2005 Jul 14. PMID: 16023653.
14. Bontempo S, Yeganeh L, Giri R, Vincent AJ. Use of MHT in women with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Climacteric*. 2024 Feb;27(1):93-103. doi: 10.1080/13697137.2023.2273524. Epub 2024 Jan 15. PMID: 37933495.
 15. Cho L, Kaunitz AM, Faubion SS, Hayes SN, Lau ES, Pristera N, Scott N, Shifren JL, Shufelt CL, Stuenkel CA, Lindley KJ; ACC CVD in Women Committee. Rethinking Menopausal Hormone Therapy: For Whom, What, When, and How Long? *Circulation*. 2023 Feb 14;147(7):597-610. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.061559. Epub 2023 Feb 13. PMID: 36780393; PMCID: PMC10708894.
 16. "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 Jun 1;30(6):573-590. doi: 10.1097/GME.0000000000002200. PMID: 37252752.
 17. Tang Y, Ma R, Zhang L, Sun X, Wang Y. Effectiveness and safety of hormone replacement therapy in the treatment of menopausal syndrome: a meta-analysis. *Am. J. Transl. Res*. 2025 Jan 15;17(1):1-15. doi: 10.62347/UGLT3830. PMID: 39959227; PMCID: PMC11826161.
 18. Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Hormone therapy and coronary heart disease: the role of time since menopause and age at hormone initiation. *J. Womens Health (Larchmt)*. 2006 Jan-Feb;15(1):35-44. doi: 10.1089/jwh.2006.15.35. PMID: 16417416.
 19. Disponible en <https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/view/CRD42023450444> Último acceso el 17.06.2025
 20. Contreras NY, Dávila JA, Félix C, Fraustro ME, Salas C, Villarreal SA, Villa G, Contreras BM, Neyro JL. Cardiovascular outcomes of menopause hormone therapy initiated in women aged ≥ 60 years or ≥ 10 years post-menopause: A systematic review of the literature. *Post Reprod Health*. 2025 May 9:20533691251341713. doi: 10.1177/20533691251341713. Epub ahead of print. PMID: 40340733.
 21. Thakkar A, Agarwala A, Michos ED. Secondary Prevention of Cardiovascular Disease in Women: Closing the Gap. *Eur. Cardiol*. 2021 Nov 8;16:e41. doi: 10.15420/ecr.2021.24. PMID: 34815749; PMCID: PMC8591616.
 22. Disponible en <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-requests-labeling-changes-related-safety-information-clarify-benefit-risk-considerations>. Último acceso, 24.11.2025.
 23. Espitia de la Hoz FJ, Neyro JL. Situación actual de la terapia hormonal de la menopausia en el manejo clínico del climaterio. *Gac. Med. Boliv*. 2025, Vol. 48 Núm. 1: 138-45. <https://doi.org/10.47993/gmb.v48i1.965>.