

Revisión

Controversias de la ooforectomía profiláctica bilateral durante la histerectomía electiva

(Profilactic bilateral oophorectomy during elective hysterectomy)

Leonardo Orozco-Saborío

Resumen

El término ooforectomía profiláctica implica que los ovarios son normales al ser removidos quirúrgicamente y que se realiza por posibles beneficios futuros, tales como la prevención de cáncer de ovario o evitar reintervenciones quirúrgicas ginecológicas por patología en el anexo remanente.

Sin embargo, se ha sugerido que la producción de andrógenos en los ovarios perimenopáusicos tiene un papel prominente en la calidad de vida y el bienestar sexual de la mujer. Al igual que se ha relacionado la ooforectomía bilateral con un aumento en la enfermedad cardiovascular y la mortalidad en mujeres que no usaron terapia de reemplazo hormonal. Hasta que exista evidencia inequívoca proveniente de estudios controlados, aleatorizados y adecuadamente diseñados, la ooforectomía profiláctica bilateral coincidente con una histerectomía electiva en pacientes de bajo riesgo para cáncer de ovario, debe ser considerada con gran cautela. La evidencia actual sugiere que la decisión de realizarla o no durante una histerectomía electiva, se basa más en opinión que en estudios aleatorizados bien diseñados y de peso metodológico, pudiéndose no justificar la realización de tan elevado número de ooforectomías profilácticas en la práctica clínica actual.

Descriptores: Ovariectomía, ooforectomía profiláctica, histerectomía, terapia reemplazo hormonal

Abstract

The term prophylactic oophorectomy implies that the ovaries are normal at the time of their surgical removal and that it is performed for possible future benefits, such as prevention of ovarian cancer or to avoid eventual gynecological surgical interventions. However, it has been suggested that the production of androgens in the ovaries in perimenopausal women has an important role in the quality of life and sexual well being. Bilateral oophorectomy has also been related with an increased risk of cardiovascular disease and mortality in women that did not use hormonal replacement therapy. Until more research of better methodological quality becomes available, prophylactic oophorectomy at the time of an elective hysterectomy in ovarian cancer low risk women should be approached with great caution. The poor and limited evidence suggests that the decision to perform or not a prophylactic bilateral oophorectomy at the time of an elective hysterectomy, is mostly opinion-based than evidence-based, and it does not justify the elevated number of prophylactic oophorectomies seen in current clinical practice.

Keywords: Ovariectomy, prophylactic oophorectomy, hysterectomy, hormone replacement therapy.

Recibido: 17 de mayo de 2007

Aceptado: 26 de febrero de 2008

Médico asistente Servicio de Ginecología. Hospital de las Mujeres Dr. Adolfo Carit Eva.

Abreviaturas: FSH, hormona foliculo estimulante; TRH, terapia de reemplazo hormonal; IC, Intervalo de confianza; OPB, ooforectomía profiláctica bilateral

Correspondencia: Dr. Leonardo Orozco S. Apartado postal 11619-1000 San José. Correo electrónico: lorozco@ihcai.org

ISSN 0001-6002/2008/50/3/131-135
Acta Médica Costarricense, ©2008
Colegio de Médicos y Cirujanos

La ooforectomía profiláctica bilateral (OPB) coincidente con una histerectomía por causa benigna es una intervención ampliamente aceptada en el ámbito de la práctica ginecológica, habiéndose duplicado la práctica desde el año 1965 a 1999.¹

Actualmente el papel de esta intervención es muy controversial. Los defensores la justifican debido a que elimina el riesgo de posterior cáncer de ovario y disminuye la posibilidad de necesitar una cirugía por patología anexial futura.² Los defensores sugieren que la función de los ovarios es reproductiva y de producción hormonal, y cuando esta función cesa el ovario no tiene otro propósito más que generar futuras complicaciones.

Los críticos de este punto de vista argumentan que el ovario postmenopáusico es hormonalmente activo, aunque no principalmente de estrógenos, sino que la producción de andrógenos es importante³ y que podría haber ventajas subyacentes de la función ovárica postmenopáusica aún no identificadas, cuya pérdida puede causar consecuencias clínicamente significativas todavía no bien establecidas.⁴

En la práctica actual la histerectomía es un procedimiento quirúrgico ginecológico muy común y una de las cirugías más realizadas en Estados Unidos y Gran Bretaña.^{5,6} Solamente en los Estados Unidos cerca de 600 000 histerectomías son efectuadas anualmente,⁶ y en el Reino Unido cerca del 20% de las mujeres son sometidas a una histerectomía antes de los 55 años edad.⁷ En los Países Bajos, un 32% de las mujeres son histerectomizadas.⁸

Existen 3 abordajes para realizar una histerectomía: abdominal, vaginal y laparoscópica;⁹ los ovarios pueden ser conservados o removidos independientemente de la vía de abordaje.

Datos del Centro de Prevención y Control de Enfermedades en Estados Unidos, de 1988 a 1993, revelan que la preservación ovárica ocurre solamente en un 40% o un 50% de las pacientes a quienes se les efectúa histerectomía a los 40 ó más años de edad.⁶ Cifras conservadoras sugieren que a 300 000 mujeres se les hace una ooforectomía bilateral profiláctica cada año.¹⁰ Según la base de datos de egreso hospitalario del Hospital de las Mujeres en San José Costa Rica, se efectuó una ooforectomía bilateral en el 71% de las pacientes de histerectomía entre los años 2003 y 2005.

El término ooforectomía profiláctica (OP) implica que los ovarios son normales al tiempo de la escisión quirúrgica y que se hace por posibles beneficios futuros.⁴

Sin embargo, la decisión de extirpar o conservar los ovarios está basada en conclusiones obtenidas de datos observacionales, la recomendación del cirujano, o la solicitud de la paciente. Muchos clínicos hacen el corte a los 45 años, como la edad para recomendar fuertemente la OP. Además, la enseñanza predominante es que la OP en pacientes con bajo riesgo de cáncer ovárico debe ser evitada en menores

de 40 años, rutinariamente efectuada en edades mayores de 50 años e individualizada en el intervalo, menospreciando el posible efecto de los andrógenos del ovario postmenopáusico.²

Una revisión sistemática del grupo Cochrane con respecto a la OP en premenopáusicas al tiempo de una histerectomía, concluyó que la decisión de realizarla se basa más en la opinión que en la evidencia, sin que haya fundamento científico actualmente concluyente para apoyar o evitar su práctica.¹¹

Los ovarios son órganos endocrinos complejos que producen hormonas esteroideas como los andrógenos y estrógenos, las cuales están involucradas en muchos procesos metabólicos, como el óseo y el de los lípidos.⁴ Durante la menopausia, los niveles de andrógenos y estrógenos disminuyen, produciéndose aún cantidades significantes de androsterona y androstenodiona, que son convertidas a estrógenos por el tejido adiposo, el músculo y otros tejidos periféricos.¹² Se ha hipotetizado que podría haber ventajas subyacentes de la función ovárica aún no identificadas, cuya pérdida puede causar consecuencias clínicamente significativas en el bienestar de la mujer postmenopáusica.⁴

Los esteroides sexuales desempeñan un papel central en el mantenimiento de la función sexual y el bienestar psicológico.^{13,14} Se asume que la insuficiencia de estrógenos contribuye al deterioro de la función sexual causada por sequedad vaginal y a una disminución en la sensación genital,¹⁵ pero esta puede tratarse con terapia sustitutiva. Sin embargo, no existe una terapia de reemplazo androgénico estándar que se pueda utilizar. Durante la última década, un limitado número de estudios ha abordado la hipótesis de demostrar si hay afectación de la sexualidad en la mujer premenopáusica a la que se le ha realizado una OP, sugiriendo sus resultados que el cambio en la función sexual fue debido a la pérdida de los andrógenos ováricos, más que a otros aspectos relacionados con cambios fisiológicos o al estado psicológico.^{16,17}

También hay controversia acerca de la función ovárica después de una histerectomía sin ooforectomía, en mujeres de edad reproductiva. Ciertas investigaciones señalan un incremento en la incidencia y la severidad de síntomas menopáusicos después de remover el útero, a pesar de haberse dejado los ovarios in situ; pero otros han fallado en encontrar evidencia de un decremento en la secreción endocrina ovárica, indicando que la función del ovario no ha sido afectada.¹⁸

Al respecto, Nahas y colaboradores reportaron que un año después de la histerectomía sin ovariectomía, aproximadamente el 12% de las mujeres cumplían los criterios de laboratorio para menopausia: estradiol < 20 pg / mL y hormona folículo estimulante (FSH) >40 mUI / mL.¹⁹ Siddle y colegas compararon la edad de 2 grupos de mujeres, a quienes se les había realizado previamente una

histerectomía con conservación ovárica bilateral y mujeres que habían experimentado menopausia espontánea. Se encontró que la edad promedio para falla ovárica en el grupo histerectomizado fue de 45.5 +/- 4.0 años (desviación estándar), significativamente más baja que la edad promedio de 49.5 +/- 4.04 años en el grupo control no histerectomizado.²⁰ Pero estudios más recientes no encontraron diferencias significativas en los niveles de FSH o síntomas menopáusicos entre los mismos 2 grupos de mujeres.²¹

Investigadores de la Universidad de Miami reportaron que entre el 4% y el 14% de mujeres que desarrollarán cáncer de ovario, habrían tenido histerectomías previas en las que los ovarios no fueron removidos.²¹

Utilizando esta experiencia junto a otras 3 series similares en la bibliografía, ellos hacen notar que de 2632 casos de cáncer de ovario, 138 (5%) se habrían prevenido si se hubiera realizado la OP en mujeres mayores de 40 años durante la histerectomía.²² Pero confirmar estas cifras con ensayos prospectivos y modelos de mayor validez interna y externa se dificulta, dado el período de seguimiento tan extenso entre el momento de la intervención quirúrgica y la edad promedio de aparición del cáncer ovárico. Además, sabiendo que alrededor del 2% de mujeres en Estados Unidos desarrollarán ese cáncer durante sus vidas, la proporción estimada de mujeres que mueren por su causa antes de 80 años de edad, será menor del 1%.¹⁰

Actualmente la mayoría de clínicos, a pesar de no tener datos prospectivos y con mayor poder estadístico, coinciden en sugerir la OP bilateral en mujeres que tienen alto riesgo de heredar cáncer de ovario, tales como las portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2.²³⁻²⁵

Con respecto a la prevención de enfermedad en el ovario o anexo residual, se ha concluido que las mujeres con histerectomías previas y preservación de estos órganos están predispuestas a posibles lesiones pélvicas tales como tumores ováricos benignos (ej: cistadenoma y quistes para ováricos) o adherencias periováricas.²⁶ Se reporta que la no remoción de los ovarios al momento de la histerectomía contribuye a cirugías futuras por patología de los anexos, entre el 2% y el 5% de las pacientes previamente histerectomizadas.^{27,28} Además, se ha sugerido que cuanto más joven es la paciente al tiempo de la histerectomía, mayor es el número de años de riesgo para que desarrolle trastornos ováricos no malignos que requieran cirugía.²⁹

Cabe recalcar que la mayoría de las observaciones mencionadas se basan en datos observacionales con los sesgos inherentes de selección, de comunicación y del azar.¹⁰

Potenciales riesgos de la ooforectomía profiláctica bilateral:

La experiencia combinada de estudios retrospectivos indica efectos negativos de la OP durante la perimenopausia sobre la sexualidad y el bienestar psicológico.³⁰ Diferentes

autores han sugerido en sus resultados que el cambio en la función sexual se debió a la pérdida de los andrógenos ováricos más que a otros aspectos relacionados con cambios fisiológicos o psicológicos.^{16,17}

Los resultados obtenidos por estudios aleatorizados cruzados son otra fuente de información sobre el papel de los andrógenos, y demuestran que algunos aspectos de la sexualidad femenina y el bienestar psicológico mejoran al utilizar andrógenos exógenos.^{28,29} Sin embargo, estos datos no necesariamente pueden aplicarse a la realidad clínica después de la ooforectomía, debido a que se usaron dosis de andrógenos que ocasionaron niveles sanguíneos suprafisiológicos o se emplearon en mujeres con disfunción sexual.

Investigadores en Suecia evaluaron en un estudio prospectivo observacional de poco peso estadístico y metodológico, los resultados en el bienestar sexual a un año de seguimiento de 2 grupos de mujeres premenopáusicas. Uno después de una histerectomía más OP, el otro con histerectomía sin ooforectomía. Se reportó que las variaciones hormonales (estradiol y andrógenos plasmáticos) después de la ovariectomía no alteran significativamente los cambios postoperatorios en el bienestar sexual.³¹ Del mismo modo Teplin y colaboradores reportaron que las diferencias respecto a la calidad de vida observadas en el grupo ooforectomizado a los 6 meses posthisterectomía, no fueron aparentes a los 2 años después de la cirugía.³²

La hipótesis de que el cese prematuro de la función ovárica aumenta el riesgo de infarto de miocardio no fatal (IM) ha sido apoyada por Rosenberg y colaboradores, quienes demostraron en un estudio de cohorte, con una muestra poblacional de 121 700 mujeres y un periodo de seguimiento extenso, que las mujeres a quienes se les efectuó histerectomía más OPB antes de los 35 años de edad, tuvieron un riesgo estimado de hospitalización por IM aproximadamente 7.2 veces más que las mujeres premenopáusicas sin OPB (IC 95%: 4.5–11.4); también se determinó que la ooforectomía entre los 40 y 44 años doblaba el riesgo de IM comparado con las mujeres con ovarios intactos.³³

Por su parte, Parker y colaboradores utilizaron un modelo estadístico de *cohorte hipotético*, y vincularon la ovariectomía bilateral con el riesgo subsiguiente: cáncer de mama, enfermedad cardiovascular, fractura de cadera y enfermedad cerebral vascular, lo que sugirió que las mujeres con ovariectomía profiláctica que no usaron terapia con estrógenos, tenían un riesgo de mortalidad del 8% más que aquellas a las que se les conservaron los ovarios cuando la cirugía fue realizada antes de los 55 años, y un 4% más cuando fue efectuada antes de los 59 años.¹⁰ Sin embargo, datos empíricos que confirman los resultados de este modelo permanecen escasos.^{2,10}

Investigadores de la Clínica Mayo en los Estados Unidos, utilizando un diseño de cohorte poblacional de

mujeres premenopáusicas, encontraron que la mortalidad fue significativamente más alta en aquellas pacientes que tenían una OP (no necesariamente con histerectomía asociada) antes de los 45 años en comparación con mujeres equivalentes de la población general (hazard ratio= 1.67 [95% CI: 1.16 – 2.40], p=0.006). Este aumento en la mortalidad no se reportó en mujeres que recibieron tratamiento con estrógenos.³⁴

Los efectos favorables de los estrógenos sobre el metabolismo óseo y el sistema cardiovascular han sido bien documentados con evidencia de buena calidad.⁴ Las pacientes premenopáusicas sometidas a OP pierden el efecto normal de los estrógenos temprano en la vida, y se propone que ellas deben ser fuertemente consideradas como candidatas para recibir terapia de reemplazo estrogénico, debido a la edad y su lapso potencial de vida.⁴

Pero, el uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH) es un tópico muy controversial en menopausia natural y menopausia quirúrgica. En Australia, las tasas vigentes de uso de TRH disminuyeron del 28% en mujeres mayores de 50 años, a un estimado del 18.8% en 2003.³⁵ Esto ocurrió después de la difusión de los resultados del altamente controversial estudio de la Iniciativa de Salud en Mujeres (WHI por sus siglas en inglés), en el cual se demostraron incrementos desde el punto de vista estadístico aparentemente significativos en cáncer de seno invasivo y en eventos cardiovasculares.³⁶

Además, 2 revisiones sistemáticas de la colaboración Cochrane no evidencian resultados alentadores para el uso de la terapia hormonal sustitutiva. No se reporta un efecto protector de la terapia de reemplazo hormonal comparada contra placebo para los eventos cardiovasculares analizados, mortalidad por todas las causas, muerte cardiovascular, IM no mortal, tromboembolismo venoso o accidente cerebrovascular,³⁷ y se necesitan más pruebas acerca de la seguridad del uso de esta para controlar de los síntomas menopáusicos, aunque el uso en el corto plazo parece ser relativamente seguro en mujeres jóvenes y sanas.³⁸

Los efectos benéficos en el corto y en el largo plazo de la OPB son muy controversiales. La decisión de realizar esta intervención se basa más en la opinión del cirujano que en estudios aleatorizados bien diseñados, de peso metodológico, por lo que no existe actualmente base científica de alta validez interna y externa para apoyar o evitar su práctica.¹¹

Es evidente que hasta el momento la investigación científica se ha centrado en la mujer premenopáusica, en diseños de estudios observacionales que comparan a las mujeres con ooforectomía con las de la población general, sin antecedente de intervención quirúrgica alguna, sin tomar en cuenta el posible efecto de la histerectomía por sí misma.³⁹⁻⁴¹

Sin embargo, esta práctica es totalmente aceptada en mujeres menopáusicas o postmenopáusicas, aunque datos

publicados concernientes a la OP en este periodo de la vida de la mujer no se hayan identificado. Por estas razones se hace necesaria más investigación con estudios bien diseñados y de mayor calidad metodológica que permitan disminuir en lo posible los sesgos asociados a las conclusiones de estudios observacionales.

Hasta que estén disponibles más datos, la OPB debe ser abordada con cautela, pudiéndose ofrecer considerando la variación en la línea de base del riesgo para cáncer de ovario, cáncer de mama, enfermedad coronaria, fracturas osteoporóticas, variación en la adherencia a la terapia hormonal sustitutiva teniendo en cuenta las controversias en la seguridad de su uso, y la variación biológica y cultural del contexto donde se desarrolle.^{19,29}

Referencias

1. Keshavarz H, Hillis SD, Kieke BA, Marchbanks PA. Hysterectomy surveillance—United States, 1994–1999. *MMWR*. 2002; 51: 1–8.
2. Olive DL. Dogma, sepsis, and the analytic method: the role of prophylactic oophorectomy at the time of hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 214–215.
3. Guzick DS, Hoeger K. Sex, hormones, and hysterectomies. *N Engl J Med* 2000; 343:730–731.
4. American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. In: *ACOG Practice Bulletin* 7. Washington, DC: ACOG, 1999: pp 643-648.
5. Department of Health [homepage on the internet]. London: DoH; 1998-1999. Hospital episode statistics. Disponible en: http://www.dh.gov.uk/en/Publicationsandstatistics/Statistics/Hospital_Episode_Statistics/index.htm Consultado: 6 de febrero de 2008
6. Lepine LA, Hillis SD, Marchbanks PA, Koonin LM, Morrow B, Kieke BA, et al. Hysterectomy surveillance—United States, 1980–1993. *MMWR* 1997; 46: S 4:1-15.
7. Vessey MP, Villard-Mackintosh L, Mc Pherson K, Coulter A, Yeates D. The epidemiology of hysterectomy: Findings in a large cohort study. *BJOG* 1992; 99:402-407.
8. Hoogendoorn D. The odds on hysterectomy and estimation of the number of cancer deaths prevented by hysterectomies in their current incidence. *Ned Milit Geneesk Tijdschr* 1984;128 (41): 1937-1940.
9. Johnson N, Barlow D, Lethaby A, Tavender E, Curr L, Garry R. Methods of hysterectomy: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br Med J* 2005; 330: 1478.
10. Parker WH, Broder MS, Liu Z, Shoupe D, Farquhar C, Berek JS. Ovarian conservation at the time of hysterectomy for benign disease. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 219-226.
11. Orozco LJ, Salazar A, French L. Hysterectomy versus hysterectomy plus oophorectomy for premenopausal women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005638. DOI: 10.1002/14651858.CD005638. Judd HL, Judd GE, Lucas WE, Yen SS. Endocrine function of the postmenopausal ovary: concentration of androgens and estrogens in ovarian and peripheral vein blood. *J Clin Endocrinol* 1974; 39: 1020-4.
12. Davison SL, Davis SR. Androgens in women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 85: 363–366.
13. Dennerstein L, Randolph J, Taffe J, Dudley E, Burger H. Hormones, mood, sexuality, and the menopausal transition. *Fertil Steril* 2002; 77: 42–48.

14. Sarrel PM. Sexuality and menopause. *Obstet Gynecol* 1990; 75 (4 Suppl 4): 26S–30S.
15. Nathorst-Boos J, von Schoultz B. Psychological reactions and sexual life after hysterectomy with and without oophorectomy. *Gynecol Obstet Invest* 1992; 34: 97–101.
16. Nathorst-Boos J, von Schoultz B, Carlstrom K. Elective ovarian removal and estrogen replacement therapy-effects on sexual life, psychological well-being and androgen status. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1993; 14: 283–293.
17. Chalmers C, Lindsay M, Usher D, Warner P, Evans D, Ferguson M. Hysterectomy and ovarian function: levels of follicle stimulating hormone and incidence of menopausal symptoms are not affected by hysterectomy in women under age 45 years. *Climacteric* 2002; 5: 366-373.
18. Nahas E, Pontes A, Traiman P, NahasNeto J, Dalben I, De Luca L. Inhibin B and ovarian function after total abdominal hysterectomy in women of reproductive age. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17:125-131.
19. Siddle N, Sarrel P, Whitehead MN. The effect of hysterectomy on the age of ovarian failure: identification of a subgroup of woman with premature loss of ovarian function and literature review. *Fertil Steril* 1987; 47:94-100.
20. Sightler SE, Boike GM, Estape RE, Averette HE. Ovarian cancer in women with prior hysterectomy: a 14 year experience at the University of Miami. *Obstet Gynecol* 1991; 78:681-684.
21. Piver MS. Prophylactic Oophorectomy: Reducing the U.S. Death Rate from epithelial ovarian cancer. A continuing debate. *Oncologist* 1996;1: 326-330.
22. NIH consensus conference. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. NIH consensus development panel on ovarian cancer. *JAMA* 1995; 273:491-497.
23. Struwing JP, Watson P, Easton DF, Ponder BA, Lynch HT, Tucker MA. Prophylactic oophorectomy in inherited breast/ovarian cancer families. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1995; 17:33-35.
24. Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. *JAMA* 1997; 277:997-1003.
25. Zalel Y, Lurie S, Beyth Y, Goldberger S, Tepper R. Is it necessary to perform a prophylactic oophorectomy during hysterectomy? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 73:67-70.
26. Holub Z, Jandourek M, Jabor A, Kliment L, Wagnerova M. Does hysterectomy without salpingo-oophorectomy influence the reoperation rate for adnexal pathology? *Clin Exp Obstet Gynecol* 2000; 27:109-112.
27. Christ JE, Lotze EC. The residual ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1975; 46:551-556.
28. Averette HE, Hguyen HN. The role of prophylactic oophorectomy in cancer prevention. *Gynecol Oncol* 1994; 55:S38-S41.
29. Shifren JL. Androgen deficiency in the oophorectomized woman. *Fertil Steril* 2002; 77:60–62.
30. Aziz A, Brännström M, Bergquist C, Silfverstolpe G. Perimenopausal androgen decline after oophorectomy does not influence sexuality or psychological well-being. *Fertil Steril* 2005; 83:1021-1028.
31. Teplin V, Vittinghoff E, Lin F, Learman LA, Richter HE, Kuppermann M. Oophorectomy in premenopausal women. Health-related quality of life and sexual functioning. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 347–354.
32. Rosenberg L, Hennekens CH, Rosner B, Belanger C, Rothman KJ, Speizer FE. Early menopause and the risk of myocardial infarction. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 47-51.
33. Rocca W, Grossardt B, de Andrade M, Malkasian G, Melton III LJ. Survival patterns after oophorectomy in premenopausal women: a population-based cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 821–828.
34. McLennan AH, Taylor A W, Wilson D H. Hormone therapy use after the Women’s Health Initiative. *Climacteric* 2002; 7:138-42.
35. 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. *J Am Med Assoc* 2002; 288:321.
36. Sánchez G, Carmona L, Roque M, Sánchez L, Bonfill X. Terapia de reemplazo hormonal para la prevención de enfermedades cardiovasculares en mujeres posmenopáusicas (Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/AbstractsES/ab002229-ES.htm>
37. Farquhar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA and the Cochrane HT Study Group. Tratamiento hormonal a largo plazo para mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com/AbstractsES/ab004143-ES.htm>
38. Farrell SA, Kieser K. Sexuality after hysterectomy. *Obstet Gynecol* 2000; 95:1045–1051.
39. Rhodes JC, Kjerulff KH, Langenberg PW, Guzinski GM. Hysterectomy and sexual functioning. *JAMA* 1999; 282:1934–41.
40. Ryan MM, Dennerstein L, Pepperell R. Psychological aspects of hysterectomy. A prospective study. *Br J Psychiatry* 1989; 154:516–22.
41. Lambden MP, Lambden MP, Bellamy G, Ogburn-Russell L, Preece CK, Moore S, et al. Women’s sense of well-being before and after hysterectomy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 1997; 26:540–548.