Uso de estrógenos y progesterona en mujeres postmenopáusicas: declaración de consenso 2010 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia*

Recibido para publicación junio 20 de 2010. Revisado y aceptado agosto 25 de 2010

RESUMEN

Objetivo. Actualizar tanto para los clínicos como para el público en general, la declaración de consenso de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) publicada en julio de 2008 respecto a la terapia hormonal (TH) para la menopausia en mujeres postmenopáusicas, teniendo en cuenta la consideración de la relación riesgo-beneficio en diversos tiempos a través de la menopausia y más allá.

Métodos. Un grupo asesor de clínicos e investigadores en el campo de la salud de la mujer fue escogido para revisar la declaración de consenso de NAMS de julio de 2008, evaluar la nueva evidencia a través de un análisis basado en evidencias y llegar a consenso y recomendaciones. Las recomendaciones de este grupo fueron revisadas y aprobadas por el Consejo Directivo de la NAMS como una declaración de consenso oficial. También participaron en este proceso de revisión otras organizaciones interesadas que endosaron el documento.

Resultados. La evidencia actual soporta un consenso respecto al papel de la TH en mujeres postmenopáusicas cuando los beneficios y riesgos terapéuticos potenciales alrededor del tiempo de la menopausia son considerados. Este artículo enumera todas esas áreas en conjunto con los comentarios que las explican. Las áreas que varían del consenso de 2008 son anotadas. Lecturas sugeridas con una lista de referencias claves publicadas desde el último consenso también son aportadas.

Conclusiones. Los datos soportan la iniciación de la TH alrededor del tiempo de la menopausia para tratar los síntomas relacionados con la menopausia, para tratar o reducir el riesgo de ciertos desórdenes como la osteoporosis o fracturas en mujeres postmenopáusicas seleccionadas, o ambos. La relación riesgo-beneficio para la TH menopáusica es favorable para mujeres que la inician cerca a la menopausia pero disminuye en mujeres mayores y con el tiempo desde la menopausia en mujeres previamente no tratadas.

Palabras clave: hormonas bioidénticas, cáncer de mama, enfermedad cardiovascular, declinar cognitivo, enfermedad coronaria, demencia, depresión, diabetes mellitus, cáncer endometrial, estrógenos, terapia estrógeno progestacional, terapia estrogénica, terapia hormonal de reemplazo, terapia hormonal, menopausia, ánimo, NAMS, osteoporosis, cáncer de ovario, perimenopausia, postmenopausia, menopausia prematura, falla ovárica prematura, progestágeno, función sexual, accidente cerebrovascular, mortalidad total, salud urinaria, calidad de vida, atrofia vaginal, síntomas vasomotores, tromboembolismo venoso, Iniciativa de Salud de las Mujeres.

* Traducido del inglés por Germán Barón.

ABSTRACT

Objective. To update for both clinicians and the lay public the evidence-based position statement published by The North American Menopause Society (NAMS) in July 2008 regarding its recommendations for menopausal hormone therapy (HT) for postmenopausal women, with consideration for the therapeutic benefit-risk ratio at various times through menopause and beyond.

Methods. An Advisory Panel of clinicians and researchers expert in the field of women's health was enlisted to review the July 2008 NAMS position statement, evaluate new evidence through an evidence-based analysis, and reach consensus on recommendations. The Panel's recommendations were reviewed and approved by the NAMS Board of Trustees as an official NAMS position statement. Also participating in the review process were other interested organizations who then endorsed the document.

Results. Current evidence supports a consensus regarding the role of HT in postmenopausal women, when potential therapeutic benefits and risks around the time of menopause are considered. This paper lists all these areas along with explanatory comments. Areas that vary from the 2008 position statement are noted. A suggested reading list of key references published since the last statement is also provided.

Conclusions. Recent data support the initiation of HT around the time of menopause to treat menopause-related symptoms; to treat or reduce the risk of certain disorders, such as osteoporosis or fractures in select postmenopausal women; or both. The benefit-risk ratio for menopausal HT is favorable for women who initiate HT close to menopause but decreases in older women and with time since menopause in previously untreated women.

Key words: bioidentical hormones, breast cancer, cardiovascular disease, cognitive decline, coronary heart disease, dementia, depression, diabetes mellitus, endometrial cancer, estrogen, estrogen progestogen therapy, estrogen therapy, hormone replacement therapy, hormone therapy, menopause, mood, NAMS, osteoporosis, ovarian cancer, perimenopause, postmenopause, premature menopause, premature ovarian insufficiency, progestogen, sexual function, stroke, total mortality, urinary health, quality of life, vaginal atrophy, vaginal health, vasomotor symptoms, venous thromboembolism, Women's Health Initiative.

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS), una organización científica sin ánimo de lucro, publicó declaraciones de consenso sobre el papel de la terapia hormonal en la menopausia (TH) en: octubre de 2002 (Menopause 2003;10:6-12), septiembre de 2003 (Menopause 2003;10:497-506), octubre de 2004 (Menopause 2004;11:589-600), marzo de 2007 (Menopause 2007;14:168-182) y julio de 2008 (Menopause 2008;15:584-603). La meta de estas declaraciones de consenso era aclarar la relación riesgo-beneficio de la TH –bien sea como terapia estrogénica (TE) o combinada estrógeno progestacional (EPT)– tanto para el tratamiento de síntomas relacionados con la menopausia como para la prevención de

enfermedades en varios momentos a través de la menopausia y posteriormente.

Dada la rapidez de la evolución de los datos que influencian la interacción de la relación riesgo-beneficio de la TH y el manejo clínico de la mujer que envejece, el Consejo Directivo de la NAMS reconoció la necesidad de actualizar su declaración de consenso. La NAMS convocó a un sexto Consejo Asesor para obtener las recomendaciones y colocar los beneficios y riesgos terapéuticos en perspectiva tanto para clínicos como para el público en general. Se aprovechó también la oportunidad para trabajar en colaboración con la Sociedad de Endocrinología en su desarrollo de un Pronunciamiento Científico respecto al uso de TH luego de la menopausia. Las recomendaciones del Asesor fueron revisadas y aprobadas por el Consejo Directivo de la NAMS 2009-2010.

Las declaraciones de consenso de la Sociedad aportan los análisis de expertos de la totalidad de los datos, incluyendo la evidencia científica más reciente, como un intento de ayudar a los proveedores de la salud en sus prácticas y a las mujeres en la toma de decisiones. Estas declaraciones no representan los estándares de práctica codificados tal como han sido definidos por los entes reguladores ni las agencias aseguradoras.

Metodología

Un Grupo Asesor de Clínicos e Investigadores expertos en el campo de la salud de la mujer fue convocado para revisar la declaración de consenso de NAMS de julio de 2008 (disponible en http://www.menopause.org/PSHT08.pdf), evaluar la literatura publicada de manera subsecuente, conducir un análisis basado en evidencias y tratar de llegar a un consenso sobre recomendaciones. Nuevo al proceso de desarrollo del artículo de 2010 es la colaboración de otras sociedades que fueron invitadas a participar con un representante al Grupo de TH de NAMS; estas sociedades, por ende, son verdaderos endosantes de las recomendaciones siguientes. Además, el Grupo revisó el Pronunciamiento Científico de la Sociedad de Endocrinología sobre TH postmenopáusica que se estaba desarrollando.

Se condujo una búsqueda exhaustiva de la literatura para identificar todas las nuevas publicaciones relevantes relacionadas con TE o EPT para la menopausia subsecuentes a la declaración de consenso de 2008 (usando los términos MeSH Hormonas bioidénticas, Cáncer de mama, Enfermedad cardiovascular, Declinar cognitivo, Enfermedad coronaria, Demencia, Depresión, Diabetes mellitus, Cáncer endometrial, Estrógeno, Terapia estrógeno-progestacional, Terapia estrogénica, Terapia de reemplazo hormonal, Terapia hormonal, Cáncer de pulmón, Menopausia, Ánimo, NAMS, Osteoporosis, Cáncer de ovario, Perimenopausia, Postmenopausia, Menopausia Prematura, Insuficiencia ovárica prematura, Progestágeno, Función sexual, Accidente cerebrovascular, Mortalidad total, Salud urinaria, Calidad de vida, Atrofia vaginal, Síntomas vasomotores, Tromboembolismo venoso e Iniciativa de Salud de las Mujeres). Artículos relevantes fueron también aportados por los integrantes del grupo. Las limitaciones incluyeron la escasez de datos de estudios prospectivos aleatorizados sobre las consecuencias del uso a largo plazo de la TH cuando es prescrita para el manejo de síntomas o reducción del riesgo de enfermedades. Además, la medicina basada en evidencias implica que las recomendaciones se limiten a mujeres para quienes los estudios sean relevantes. Aunque esta meta es ideal como principio, es imposible en la práctica, dado que nunca habrá los estudios controlados y aleatorizados (RCT) adecuados para cubrir todas las poblaciones, eventualidades, drogas y esquemas terapéuticos. La práctica de la medicina últimamente se basa en la interpretación en cualquier momento de la totalidad de la evidencia disponible.

NAMS reconoce que los datos de ningún trabajo pueden ser usados para extrapolar recomendaciones sobre el manejo clínico de todas las mujeres y que ningún trabajo único puede ser usado para hacer recomendaciones de salud pública. Hay muchos estudios observacionales, pero dado que los trabajos dentro de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI) son sólo para algunos desenlaces, el único RCT grande y relativamente a largo plazo hasta el momento de mujeres usando TH, estos hallazgos necesitaban consideración prominente dentro de todos los

estudios revisados en el desarrollo de este artículo. El Grupo también reconoció que los ensayos del WHI tenían diversas características que limitan la capacidad de generalizar los hallazgos a todas las mujeres postmenopáusicas. Éstas incluyen el uso de una sola formulación de estrógenos [estrógenos conjugados (EC), solo o combinado con una progestina (acetato de medroxiprogesterona AMP)] y una sola vía de administración (oral). Aún más, las mujeres estudiadas en el WHI eran mayores (edad promedio, 63 años), la mayoría 10 ó más años luego de la menopausia y con más factores de riesgo que mujeres más jóvenes que típicamente usan la TH, y en gran medida sin síntomas relacionados con la menopausia.

Luego de considerar toda la evidencia, el Grupo aportó sus recomendaciones, las cuales fueron revisadas y aprobadas por el Consejo Directivo 2009-2010 de NAMS como una declaración de consenso oficial de la NAMS.

Esta declaración de consenso se enfoca en el uso de productos de TH disponibles por prescripción en Estados Unidos y Canadá. Una lista actualizada de estos productos está publicada en la página web de la NAMS (http://www.menopause.org/edumaterials/hormoneprimer.aspx). Este artículo no incluye otras hormonas, tales como moduladores selectivos del receptor de estrógenos, aquellas disponibles sin prescripción (incluyendo fitoestrógenos) y terapia con testosterona, la última por haber sido tratada en una declaración de consenso previa de la NAMS (Menopause 2005;12:497-511).

Las referencias más actuales sobre TH se encuentran al final de esta declaración.

Terminología

La NAMS recomienda de manera especial el uso de terminología uniforme y consistente cuando se describa la TH (Tabla 1). Definiciones para terminología adicional que pueda prestarse a confusión en este artículo se encuentran en la Tabla 2.

Beneficios y riesgos de la TH

Puede surgir confusión entre el personal de la salud, el público en general y los medios cuando los conceptos generales de riesgo son discutidos. El entender los riesgos de la TH en particular es crítico para la toma de decisiones en el momento de la menopausia y más allá. Dado que estos aspectos son cruciales en la discusión del papel de la TH en una mujer individual, una adición especial al artículo de 2008 se hizo en el presente con referencia a los conceptos de riesgo (ver el Apéndice A en http://www.menopause.org/PSHT08.pdf).

El uso de TH debe ser consistente con las metas de tratamiento, beneficios y riesgos para la mujer individual. La relación riesgo-beneficio para una mujer individual cambia continuamente con su edad y sus síntomas relacionados con la menopausia (p. ej. síntomas vasomotores, alteración del sueño, atrofia vaginal, dispareunia o libido disminuida), cualquiera de los cuales tiene impacto negativo sobre la calidad de vida

Tabla 1. Terminología de la NAMS sobre terapia hormonal de la menopausia.

- EPT - Terapia combinada estrógeno-progestacional
- TE - Terapia estrogénica
- TH - Terapia hormonal (incluyendo ambas TE y EPT)
- Terapia local - Administración vaginal de TE que no resulta en absorción sistémica clínicamente significativa
- Progestágeno - Incluye ambas progesterona y progestina
- Terapia sistémica - Administración de TH que resulta en absorción en la sangre lo suficientemente alta para proveer efectos clínicos significativos; en este artículo los términos TE, EPT, TH y progestágeno se presentan como terapia sistémica a menos que se exprese lo contrario
- Tiempo de iniciación de la TH - Lapso transcurrido luego de la menopausia cuando la TH es iniciada

Tabla 2. Terminología de la NAMS para menopausia.

- Menopausia temprana - Menopausia natural o inducida que ocurre bastante antes de la edad promedio de la menopausia natural (51 años) o a los 45 años o antes
- Postmenopausia temprana - Período de tiempo dentro de los primeros 5 años posteriores al último período menstrual (URN) resultando de menopausia natural o inducida
- Menopausia inducida - Cese permanente de la menstruación luego de la ooforectomía bilateral (menopausia quirúrgica) o de la ablación iatrogénica de la función ovárica (por quimioterapia o terapia de radiación pélvica)
- Menopausia natural/espontánea - URN, confirmado luego de 12 meses consecutivos de amenorrea sin causa patológica aparente
- Perimenopausia/transición de la menopausia - período de tiempo en el que el ciclo menstrual y cambios endocrinos ocurren pocos años antes y 12 meses después de la URN resultando de la menopausia natural
- Menopausia prematura - Menopausia alcanzada a los 40 años o antes, bien sea natural o inducida
- Insuficiencia ovárica prematura - Pérdida de la función ovárica antes de los 40 años, llevando a amenorrea permanente o transitoria (con frecuencia descrita como insuficiencia ovárica prematura o menopausia prematura)

(QoL). Los factores de riesgo se relacionan con: los riesgos de enfermedades de base que tenga la mujer, su edad, la edad de la menopausia, la causa de la menopausia, el tiempo desde la menopausia y uso previo de cualquier hormona incluyendo el tipo, la vía de administración, la dosis y las condiciones médicas que aparecieron durante el tratamiento.

Los beneficios y riesgos potenciales para los desenlaces clínicos relevantes se describen abajo.

Síntomas vasomotores

La TE, con o sin un progestágeno, es el tratamiento más efectivo para los síntomas vasomotores relacionados con la menopausia (oleadas de calor y sudoración nocturna) y sus consecuencias potenciales [p. ej. calidad de sueño disminuida, irritabilidad y menor (QoL)]. El tratamiento de los síntomas vasomotores moderados a severos sigue siendo la indicación primaria para la TH. Cada producto sistémico para TE o EPT tiene aprobación de las agencias reguladoras para esta indicación.

Maximizando el beneficio y minimizando los riesgos de la TH son tenidos en cuenta más adelante en este artículo. Por ejemplo, utilizar preparados de dosis más bajas se ha asociado con beneficios similares en ensayos clínicos y algunos estudios observacionales con menores riesgos.

Síntomas vaginales

La TE es el tratamiento más efectivo para los síntomas moderados a severos de atrofia vulvar y vaginal (sequedad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica). Muchos productos sistémicos de TE y EPT y todos los de TE local vaginal tienen aprobación de las agencias reguladoras para tratar estos síntomas vaginales. Dosis más bajas de las usadas previamente y administración menos frecuente en ocasiones dan resultados satisfactorios. Algunos esquemas sistémicos de dosis ultrabajas pueden ser inadecuados para el alivio de síntomas vaginales. Cuando la TH se usa para síntomas vasomotores sistémicos, el interrogatorio sobre lo adecuado de la terapia para la atrofia urogenital es importante. Cuando se considera la TH únicamente para la atrofia urogenital, generalmente se recomienda la TE local vaginal.

Función sexual

La mejoría de la atrofia vaginal moderada a severa con TH sistémica o local puede ser efectiva para aliviar la dispareunia, una causa común de evitar la relación. Los estrógenos locales pueden mejorar la satisfacción con el coito al mejorar la lubricación y aumentar el flujo sanguíneo y la sensibilidad en los tejidos vaginales. Un producto sistémico oral de TE está aprobado en los Estados Unidos para el tratamiento del dolor con

la relación. La TH no se recomienda como tratamiento exclusivo de otros problemas de la función sexual, incluyendo la disminución de la libido.

Salud urinaria

Sin embargo, la TE local puede beneficiar a algunas mujeres con incontinencia de urgencia que tienen atrofia vaginal. No es claro si la TE por cualquier vía es efectiva para tratar la vejiga hiperactiva. Hay controversia respecto a si la TE local puede mejorar ciertos casos de incontinencia de esfuerzos pura. Por otro lado, la TH sistémica puede empeorar o provocar incontinencia de esfuerzo, posiblemente relacionada con cambios en el volumen uterino o el colágeno periuretral.

La TE local puede reducir el riesgo de infección recurrente del tracto urinario (ITU) por un efecto proliferativo directo sobre el epitelio de la uretra y la vejiga, ayudando a restaurar el medio ácido y la flora predominante de lactobacilos de la vagina y por ende disminuyendo la posibilidad de colonización de la vagina por patógenos asociados con ITU. Clínicamente sólo la TE administrada por la vía vaginal ha demostrado en un RCT ser efectiva en reducir el riesgo de ITU. Sin embargo, ningún producto de TE/EPT; tiene aprobación de las agencias reguladoras como indicación de salud urinaria.

Cambios en el peso/masa corporal

El Índice de Masa Corporal (IMC) aumenta con la edad en la vida media, con el pico de IMC ocurriendo entre los 50 y 59 años. En este momento de la vida otros factores también pueden contribuir a la ganancia de peso, incluyendo un descenso en el gasto y aumento en el consumo de energía, acoplados con una disminución en la tasa metabólica. En mujeres, los cambios hormonales asociados con la transición de la menopausia pueden afectar la composición corporal y sumarse a la tendencia a ganar peso. No se han demostrado diferencias estadísticamente significativas en la ganancia media de peso o el IMC entre mujeres que usan TH y aquellas que no.

Calidad de vida

Aunque no hay ningún producto de TH que tenga aprobación de las agencias reguladoras para mejorar la QoL, una mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud (HQoL) puede resultar del uso de TH debido a la disminución en los síntomas de la menopausia y posiblemente por otros mecanismos, incluyendo mejoría en el sueño y elevando el ánimo que lleva a una sensación de bienestar. Si la TH mejora la HQoL en mujeres asintomáticas es desconocido, así como no hay datos disponibles para determinar el efecto de la TH en la QoL global (la sensación de bienestar con o sin síntomas o debilidades físicas).

Osteoporosis

La fortaleza ósea depende de la calidad del hueso y de la densidad mineral ósea (DMO). Cambios en la DMO solos no siempre reflejan el riesgo de fracturas. Hay evidencia de RCT que la TH reduce las fracturas osteoporóticas postmenopáusicas, incluyendo las de cadera, aunque ningún producto de TH tiene aprobación de las agencias reguladoras para *tratamiento* de osteoporosis. Muchos productos sistémicos de TH, sin embargo, tienen aprobación para la *prevención* de la osteoporosis postmenopáusica a través del tratamiento a largo plazo; una lista actualizada de estos productos puede encontrarse en la página web de la NAMS (http:// www.menopause.org/edumaterials/otcharts. pdf).

El uso extendido de la TH es una opción para las mujeres que tienen reducción establecida de la masa ósea, sin tener en cuenta los síntomas de la menopausia; para prevenir una mayor pérdida ósea y/o reducción de fractura osteoporótica cuando las terapias alternas no son apropiadas o causan efectos secundarios; o cuando se espera que los beneficios del uso extendido excedan los riesgos. El momento óptimo para iniciar la TH, así como su duración, no se ha establecido, pero la TH se usaría primordialmente en los primeros años luego de la menopausia. Los beneficios de la TH en la masa ósea se disipan rápidamente luego de la suspensión del tratamiento.

Efectos cardiovasculares

Se discuten tres efectos cardiovasculares primarios: enfermedad coronaria (CHD), acci-

dente cerebrovascular y tromboembolismo venoso (TEV).

Enfermedad coronaria

La mayoría de estudios observacionales y preclínicos soportan los beneficios potenciales de la TH sistémica en reducir el riesgo de CHD. La mayoría de los RCTs no. Sin embargo, hoy es entendido que las características de las mujeres que participaron en los estudios observacionales son marcadamente diferentes de aquellas mujeres reclutadas en los RCTs y que algunas de estas diferencias demográficas o biológicas, o ambas, influyen en los riesgos cardiovasculares de base y pueden modificar los efectos de la TH en el riesgo cardiovascular.

Tiempo de iniciación. Los datos indican que la disparidad en los hallazgos entre los estudios observacionales y los RCTs se relaciona en parte con el momento de iniciación de la TH con respecto a la edad y la proximidad a la menopausia. La mayoría de mujeres incluidas en los estudios observacionales de riesgo de CHD fueron menores de 55 años en el momento en que la TH fue iniciada y entre 2 y 3 años de menopausia. Por otro lado, las mujeres reclutadas hasta la fecha en los RCTs con desenlaces clínicos cardiovasculares tenían una edad promedio de 63 a 64 años y más de 10 años desde la menopausia. Cuando se analizan por edad y tiempo desde la menopausia en el momento de iniciación de la TH, el brazo de TE del WHI está de acuerdo con los estudios observacionales indicando que la TE puede reducir el riesgo de CHD (revascularización coronaria y desenlaces compuestos) cuando se inicia en mujeres más jóvenes y recientemente menopáusicas. En un análisis secundario de los datos del WHI hubo una reducción estadísticamente significativa del desenlace compuesto de infarto del miocardio, revascularización de arteria coronaria y muerte coronaria en mujeres que fueron aleatorizadas a la TE durante las edades de 50 a 59 años. Los datos combinados de ambos ensayos de TE y EPT del WHI muestran una tendencia estadística de un efecto de la TH relativo a placebo sobre la CHD por tiempo desde la menopausia, indicando que las mujeres que inician la TH más de 10 años después de la menopausia tienen riesgo incrementado de CHD y aquellas que lo hacen durante los primeros 10 años tienden a tener menor riesgo de CHD. Sin embargo, el modelo estadístico de los datos combinados del WHI, incluyendo datos adicionales de los brazos observacionales del WHI, no encontraron que los riesgos de CHD variaran de acuerdo al tiempo de iniciación de la TH.

Duración de la terapia. Los estudios observacionales sugieren que mayor duración del uso de la TH se asocia con riesgo reducido de CHD y mortalidad relacionada. Los RCTs y el estudio observacional del WHI sugieren un patrón de menor riesgo de CHD en mujeres que usaron la TH por más de 5 años, pero esto no es concluisivo y debe ser considerado a la luz de otros factores alterados por la duración de la terapia, como el cáncer de mama.

En contraste, en el corto plazo la TH se asocia con un aumento en el riesgo de CHD en mujeres que están más distantes de la menopausia al momento de iniciación de la terapia.

Calcio de las arterias coronarias. Los estudios observacionales muestran que la TH a largo plazo se asocia con menor acumulación de calcio en las arterias coronarias, lo cual se correlaciona fuertemente con la carga de la placa ateromatosa y el riesgo futuro de eventos clínicos de CHD. En un subestudio complementario de mujeres menores (< 60 años) en el estudio de TE del WHI, luego de un promedio de 7 años de tratamiento, las mujeres que habían sido aleatorizadas a TE tuvieron menores niveles de calcio en las arterias coronarias que aquellas asignadas a placebo. Estos hallazgos sugieren que la TE iniciada en mujeres recientemente menopáusicas puede retrasar el desarrollo de placas arterioescleróticas calcificadas.

Accidente cerebrovascular

Los resultados de estudios observacionales sobre el riesgo de accidente cerebrovascular (ACV) con la TH han sido inconsistentes. Varios estudios [incluyendo el Estudio de Salud de las Enfermeras (NHS), el estudio prospectivo más grande sobre TH y ACV] indicó un riesgo aumentado de ACV isquémico consistente con los hallazgos del WHI, mientras que otros estudios no mostraron ningún efecto sobre el riesgo de ACV. Los ensayos de EPT y TE del WHI

demostraron un riesgo aumentado de ACV isquémico y ningún efecto sobre el ACV hemorrágico. En estos estudios hubo 8 casos adicionales de ACV por cada 10.000 mujeres por año de EPT y 11 casos adicionales por 10.000 mujeres por año de TE cuando se analizó la cohorte entera. En análisis recientes que combinaron los resultados de ambos brazos del WHI, la TH en mujeres más jóvenes (50 a 59 años) en el momento de ingreso al estudio no tuvo un efecto significativo sobre el riesgo de ACV [riesgo relativo (RR) 1.13; intervalo de confianza (IC) 95%, 0.73-1.76]. En el Estudio Framingham del Corazón, la edad de la menopausia a los 42 años o menos se asoció con un riesgo elevado de ACV isquémico.

En mujeres aleatorizadas en el WHI dentro de los 5 años subsecuentes a la menopausia, hubo 3 casos adicionales de ACV por 10.000 mujeres por año de EPT, lo cual no es estadísticamente significativo. El exceso de riesgo de ACV en este grupo de edad observado en los estudios del WHI caería dentro de la categoría de riesgo "raro". El riesgo de ACV no se vio incrementado de manera significativa en el estudio Corazón y Reemplazo Estrógeno/ Progestacional (HERS) ni en el Ensayo Estrógenos de la Mujer para el ACV (WEST), ambos estudios de prevención secundaria. El Estudio Internacional de Mujeres de Larga Duración de Estrógenos luego de la Menopausia (WISDOM), un RCT no encontró exceso de ACV en usuarias de EPT comparadas con mujeres en placebo en 1 año.

Los hallazgos del aumento en el riesgo de ACV son guiados de manera importante por los efectos de la TH sobre el ACV isquémico, ya que ni la TE ni la EPT parecen afectar el riesgo de ACV hemorrágico. Sin embargo, con pocas mujeres en los grupos de edad más jóvenes en los estudios del WHI, los ICs han sido amplios, lo que implica que no han tenido poder estadístico suficiente para llegar a una conclusión. En el NHS, entre las mujeres de 50 a 59 años, el RR de ACV para las usuarias actuales de EPT tuvo una tendencia a ser elevado (RR 1.34; IC 95%, 0.84-2.13) y fue significativamente incrementado para usuarias actuales de TE (RR 1.58; IC 95% 1.06-2.37). Dosis más bajas de estrógenos (p. ej. 0.3 mg de EC) no se asociaron con un riesgo incrementado en el NHS, aunque esto se basó en relativamente pocas mujeres que tomaban dosis más bajas.

No hay estudios que indiquen que la TH postmenopáusica sea efectiva para reducir el riesgo de ACV recurrente en mujeres con enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o para la prevención de un primer ACV y puede aumentar la tasa de primeros ACVs, especialmente en mujeres mayores de 60 años que inician la TH. La TH no puede ser recomendada para la prevención primaria o secundaria del ACV. Aunque el ACV no se vio aumentado en los grupos de 50 a 59 años de edad en el análisis combinado del WHI, fue casi duplicado en el grupo de ET con menos de 10 años desde la menopausia. Esta contradicción aparente en los datos es difícil de explicar, pero puede ser debida al número relativamente bajo de eventos y a la dificultad en establecer de manera acertada el momento de comienzo de la menopausia en el grupo de TE.

Tromboembolismo venoso

Datos tanto de los estudios observacionales como de los RCTs demostraron un riesgo aumentado de TEV con la TH oral. En los estudios del WHI hubo 18 TEVs adicionales por 10.000 mujeres por año de EPT y 7 TEVs adicionales por 10.000 mujeres por año de TE cuando la cohorte entera fue analizada. El riesgo de TEV en los RCTs emerge poco tiempo después de la iniciación de la TH (durante los primeros uno a dos años) y la magnitud del exceso del riesgo parece disminuir algo con el paso del tiempo. En los estudios del WHI el exceso absoluto del riesgo de TEV asociado con EPT o TE fue menor en mujeres que iniciaron la TH antes de los 60 años en comparación con aquellas que la iniciaron luego de esa edad. Hubo 7 TEVs adicionales por 10.000 mujeres por año de EPT y 4 TEVs adicionales por 10.000 mujeres por año de TE en mujeres de 50 a 59 años de edad que fueron aleatorizadas a TH. Estos riesgos caen en la categoría de riesgo raro. El riesgo de base de TEV también se aumenta de manera relativa al IMC. Para mujeres obesas (IMC > 30), el riesgo de base fue casi tres veces mayor. Para cualquier IMC, el riesgo de TEV se duplicó con la TH y regresó a

la línea de base poco tiempo después de suspender la terapia.

Evidencia creciente sugiere que mujeres con una historia previa de TEV o que poseen el factor V de Leiden tienen mayor riesgo de TEV con el uso de TH. Hay datos observacionales limitados que sugieren menores riesgos de TEV con la terapia transdérmica que con la oral, pero no hay datos de un RCT comparativo en esta materia. Dosis más bajas de TE oral también pueden conferir menor riesgo de TEV que las dosis mayores, pero no hay datos comparativos de RCT para confirmar esta suposición.

Conclusión de los efectos cardiovasculares

La TH actualmente no se recomienda como única o indicación primaria para la protección coronaria en mujeres de cualquier edad. La iniciación de la TH en mujeres de 50 a 59 años o aquellas que están dentro de los primeros años de la menopausia para tratar los síntomas típicos de la menopausia (vasomotores, vaginales) no parece aumentar el riesgo de eventos de CHD. Hay evidencia creciente de que la iniciación de la TH en la postmenopausia temprana puede reducir el riesgo de CHD.

Diabetes mellitus

El envejecimiento se asocia con un riesgo aumentado de diabetes mellitus (DM) no insulino dependiente, también conocida como DM de comienzo en el adulto o DM tipo 2. Aunque ningún producto de TH tiene aprobación de las agencias reguladoras para prevenir la DM, grandes RCTs demuestran que la TH reduce la aparición de DM tipo 2. Las mujeres que recibieron tratamiento activo en el brazo de EPT del WHI tuvieron una incidencia anualizada de DM requiriendo tratamiento de 0.61% respecto a 0.76% en las mujeres tratadas con placebo. Esto se traduce en una reducción estadísticamente significativa de 21% [razón de riesgo (HR) y 0.79; IC 95%, 0.67-0.93] de DM incidente - tratada, ó 15 casos menos por 10.000 mujeres por año de terapia. Una reducción estadísticamente significativa similar fue observada en el estudio HERS (HR 0.65; IC 95%, 0.48-0.89). En el estudio de TE del WHI hubo una reducción de 12% (HR 0.88; IC 95%, 0.77-1.01) de DM incidente, ó 14 casos menos por 10.000 mujeres por año de TE. En el momento no es claro si el mecanismo para este beneficio es a través de menor ganancia de peso centrípeto o, reducción en la resistencia a la insulina en mujeres que reciben EPT combinada o a otro factor. Los datos de meta-análisis sugieren que la TH se asocia con mejoría en la resistencia a la insulina en mujeres postmenopáusicas. Hay evidencia inadecuada para recomendar la TH como única o indicación primaria para la prevención de DM en mujeres peri o postmenopáusicas.

El control óptimo de la glucosa es una meta primaria de la terapia en mujeres postmenopáusicas que tienen DM tipo 2. Algunos datos sugieren que mujeres postmenopáusicas con DM tipo 2 que usan TE oral pueden requerir menores dosis de medicaciones para el control glicémico.

En mujeres con DM tipo 2, medidas para reducir el riesgo de CHD son probablemente la mayor preocupación. Si la TH es prescrita, el agente específico, su dosis, su régimen y vía de administración pueden ser importantes. La administración transdérmica de TE puede ofrecer ventajas sobre la vía oral. Los niveles séricos de triglicéridos y factores trombóticos, que con frecuencia están incrementados en pacientes que tienen DM, no se aumentan más con la TH transdérmica. Aún más, alteraciones adversas en la presión arterial tanto en mujeres normotensas como hipertensas (aunque vistas como reacciones muy raras si no idiosincráticas) se han reportado sólo con la terapia oral.

Cáncer endometrial

La TE sistémica sin oposición en mujeres postmenopáusicas con útero intacto se asocia con incremento en el riesgo de cáncer endometrial relacionado con la dosis de TE y la duración del uso. La terapia con dosis estándar (0.625 mg de EC o su equivalente) cuando es usada por más de 3 años se asocia con un incremento hasta de 5 veces en el riesgo de cáncer de endometrio; si se usa por 10 años, el riesgo se aumenta 10 veces. El riesgo permanece incrementado por varios años luego de suspender la TE. Para abolir este aumento en el

riesgo, un progestágeno adecuado de forma concomitante es recomendado para la mujer con útero intacto cuando usa TE sistémica (ver Indicación del progestágeno). La TH no se recomienda en mujeres con historia de cáncer endometrial.

Cáncer de mama

Terapia estrógeno - progestacional

El diagnóstico de cáncer de mama se aumenta con el uso de EPT más allá de 3 a 5 años. En el WHI este riesgo incrementado, en términos absolutos, fue de 8 casos de cáncer de mama por 10.000 mujeres usando EPT por 5 años o más. Los estudios no han aclarado si el riesgo difiere entre el uso continuo o secuencial del progestágeno, con estudios observacionales que sugieren que el riesgo puede ser mayor con el uso continuo del progestágeno. Tampoco es claro si hay un efecto de clase del progestágeno o si un agente específico influencia el riesgo de cáncer de mama. Los datos iniciales de un gran estudio observacional sugieren que la EPT con progesterona micronizada puede no asociarse con un mayor riesgo de cáncer de mama si se usa hasta por 5 años, pero estos hallazgos no deben ser sobreenfatizados y requieren confirmación.

La EPT, y en menor grado la TE, aumentan la proliferación de las células mamarias, el dolor mamario y la densidad mamográfica y la EPT puede impedir la interpretación diagnóstica de los mamogramas. Evidencia que avanza pero aún no es conclusiva sugiere que el riesgo incrementado de cáncer de mama con la EPT puede ser el resultado de la promoción de tumores preexistentes que son demasiado pequeños para ser diagnosticados en estudios de imágenes o el examen clínico. Hay una tendencia moderada a que el riesgo de cáncer de mama se disipe algo alrededor de los 3 años luego del cese de la EPT.

En el WHI el aumento del cáncer de mama se limitó a quienes habían usado EPT antes de ser reclutadas, ya que no hubo aumento en el riesgo de cáncer de mama en mujeres que no habían recibido hormonas previamente (no habían recibido TH). Un total de 82% de las mujeres en este estudio (edad promedio al ingresar al estudio, 63 años) no habían recibido hormonas. Ya que la mayoría de mujeres inician la EPT corto tiempo después de la menopausia, un reanálisis de los datos examinó el efecto del "tiempo del intervalo" (duración del tiempo entre el comienzo de la menopausia y la iniciación de la EPT) sobre el riesgo de cáncer de mama. Quienes iniciaron la EPT poco tiempo después de la menopausia experimentaron un riesgo incrementado de cáncer de mama a lo largo de los siguientes 5 años, mientras que aquellas con un tiempo de intervalo mayor a 5 años no. El estudio francés E3N (una cohorte prospectiva de mujeres francesas que examinó la relación potencial entre la ocurrencia de cáncer de mama pre y postmenopáusica) también reportó un mayor riesgo de cáncer de mama en aquellas mujeres con un tiempo de intervalo corto opuesto a aquellas con intervalos largos.

Terapia estrogénica

Las mujeres en el brazo de TE del WHI demostraron no tener incremento en el riesgo de cáncer de mama luego de un promedio de 7.1 años de uso con 6 casos menos de cáncer invasivo por 10.000 mujeres por año de uso de TE, lo cual no es estadísticamente significativo. El descenso en el riesgo se observó en todos los tres grupos de edad estudiados (iniciando la TE a los 50 a 59, 60 a 69 y 70 a 79 años). Sin embargo, el riesgo fue reducido estadísticamente en tres subgrupos luego del análisis *post hoc*: menor número de tumores con enfermedad localizada fueron diagnosticados en el grupo de TE a diferencia del de placebo (HR 0.69; IC 95%, 0.51-0.95); una reducción similar se encontró para los carcinomas ductales (HR 0.71; IC 95%, 0.52-0.99) y una reducción mayor y más significativa se observó en un seguimiento a 6 meses cuando las mujeres ya no estaban usando TE (HR 0.67; IC 95%, 0.47-0.97). Cuando la TE se extendió más allá de 10 a 15 años en estudios observacionales, el riesgo de cáncer de mama pareció incrementar.

Luego de cáncer de mama

La controversia rodea el aspecto de seguridad de la EPT en sobrevivientes de cáncer de mama. Los estudios observacionales sugieren que la EPT es segura y posiblemente incluso

protectora contra la recurrencia del cáncer de mama. Sin embargo, estos datos han sido cuestionados por los posibles sesgos de selección de pacientes con bajo riesgo de recurrencia usando TE. Dos RCT concurrentes encontraron resultados conflictivos, uno que no reportó ningún daño y el otro que reportó un aumento significativo de 2.4 veces en nuevos eventos de cáncer de mama. Estos datos indicarían que el uso de TE en sobrevivientes de cáncer de mama no ha probado ser segura y puede asociarse con riesgo de recurrencia.

Cáncer de ovario

El cáncer de ovarios causa más muertes que cualquier otro cáncer del sistema reproductivo, principalmente porque suele detectarse en un estado avanzado. En los Estados Unidos las tasas de sobrevida a 1 y 5 años son 79% y 53%, respectivamente. Si el cáncer de ovario es detectado y tratado tempranamente, 95% de las mujeres sobreviven por lo menos 5 años; sin embargo, sólo 25% de los casos son detectados en el estado más temprano, localizado. El cáncer de ovario es responsable de 4% de todos los tumores malignos entre las mujeres de Estados Unidos y es la quinta causa que lidera las muertes entre mujeres de Estados Unidos y Canadá.

Los datos sobre el papel de la TH y el riesgo de cáncer de ovario son conflictivos. La mayoría de estudios epidemiológicos no han mostrado asociación o un incremento modesto. Hay un volumen relativamente grande de datos de estudios observacionales que apunta a una asociación entre el uso de TH y un riesgo incrementado de cáncer de ovario.

En el WHI (el único RCT hasta la fecha que ha estudiado el cáncer de ovario), mujeres postmenopáusicas que tomaron un esquema continuo combinado de TEP por un seguimiento promedio de 5.6 años no tuvieron un aumento significativo en el cáncer de ovario. Hubo 20 casos de cáncer invasivo de ovario entre las receptoras de EPT (n = 8.506) y 12 casos entre aquellas que tomaron placebo (n = 8.102). Esto se traduce en 42 casos por 100.000 para usuarias de TH y 27 casos por 100.000 por año para el grupo placebo.

Estudios epidemiológicos de casos y controles y de cohorte han reportado riesgos de cáncer de ovario tanto con TE como con EPT. Un gran estudio basado en población de mujeres danesas peri y postmenopáusicas seguidas por un promedio de 8 años encontró que las usuarias actuales de TH tenían razones de incidencia de 1.38 (IC 95%, 1.26-1.51) para todos los tumores de ovario y 1.44 (IC 95%, 1.30-1.58) para cáncer epitelial del ovario. Un total de 2 a 4 años luego de suspender la TH el riesgo declinó a 0.98 (IC 95%, 0.75-1.28). El riesgo atribuible a la TH fue de 0.6 mujeres por 1.000 por 5 años.

Un meta-análisis reportó un aumento en el riesgo anual de cáncer de ovario para la EPT de 1.11 veces (IC 95%, 1.02-1.21) y de 1.28 veces (IC 95%, 1.18-1.40) para la TE. Un segundo meta-análisis reportó un RR de 1.24 (IC 95%, 1.15-1.34) para cualquier TH. Usuarias actuales de TH por menos de 5 años no tuvieron aumento significativo en el riesgo (RR 1.04, IC 95%, 0.91-1.20) comparado con mujeres que usaron la TH por más de 5 años (RR 1.47, IC 95%, 1.12-1.92), con riesgos mayores para la TE que para la EPT.

La asociación entre cáncer de ovario y TH por más de 5 años caería dentro de la categoría de rara o muy rara. Mujeres con riesgo incrementado para cáncer de ovario (aquellas con historia familiar) deben ser aconsejadas sobre esta asociación rara.

Cáncer de pulmón

La causa que lidera la mortalidad por cáncer en mujeres y hombres norteamericanos es el cáncer de pulmón; 87% de las muertes ocurren en fumadores y el cáncer de pulmón resulta en el doble de muertes en mujeres que lo que produce el cáncer de mama.

En un análisis *post hoc* del brazo de EPT del WHI que combinó datos de seguimiento de 0 a 4 años, la incidencia de cáncer de pulmón diferente al de células pequeñas (que corresponde a cerca de 80% del cáncer de pulmón) no se vio incrementada significativamente (HR 1.23, IC 95%, 0.92-1.63, $P = 0.16$), pero el número de muertes y el número de tumores pobremente diferenciados se aumentó en el grupo de tratamiento (HR 1.87, IC 95%, 1.22-2.88, $P = 0.004$).

Los casos fueron esencialmente limitados a fumadoras actuales y pasadas mayores de 60 años. Dado que el WHI no fue diseñado para evaluar el cáncer de pulmón y las imágenes de tórax no fueron parte del protocolo del estudio, estos hallazgos son preliminares y requieren validación en estudios posteriores.

Los datos globales, incluyendo el análisis del WHI, sugieren que iniciar la EPT en mujeres mayores con una historia de consumo de cigarrillo puede promover el crecimiento de tumores existentes de pulmón. Sin embargo, la evidencia del WHI y algunos estudios de casos y controles y de cohorte de TH en una población más joven (edad < 60) muestra alguna protección contra el cáncer de pulmón. Aunque estos hallazgos confunden en relación a cualquier relación entre cáncer de pulmón y fumar, refuerzan la necesidad de promover la prevención o suspender el consumo de cigarrillo y posiblemente aumentar la vigilancia en antiguas fumadoras que son pasadas o actuales usuarias de TH.

Ánimo y depresión

La mayoría, pero no todos los estudios de mujeres de edad media, sugieren que los síntomas depresivos no son más comunes después de la transición de la menopausia que antes y la mayoría de mujeres de edad media no experimentan más síntomas depresivos que mujeres más jóvenes. Sin embargo, la transición menopáusica de por sí, así como la menopausia temprana, puede pueden ser de vulnerabilidad aumentada para un subgrupo de mujeres. Para mujeres sin historia previa de depresión, varios estudios longitudinales basados en comunidades han observado un mayor riesgo de inicio de depresión mayor o menor durante la perimenopausia o la menopausia temprana, en comparación con la premenopausia.

Para mujeres sin depresión clínica la evidencia es mixta respecto a los efectos de la TH en el humor. Varios estudios pequeños, a corto plazo entre mujeres de edad media, sugirieron que la TH mejora el ánimo, mientras que los resultados de otros no mostraron cambios.

Los progestágenos en la EPT pueden empeorar el humor en algunas mujeres, posiblemente en aquellas con historia de síndrome premenstrual, trastorno depresivo premenstrual o depresión clínica.

Sólo unos pocos RCTs han examinado los efectos de la TH en mujeres de edad media o mayores que tienen depresión. Dos RCTs pequeños soportan la eficacia antidepresiva de la TE a corto plazo, mientras que otro falló en demostrar algún efecto de la TE en mujeres deprimidas que llevaban 5 a 10 años de postmenopausia. Es controvertido si la TE puede en algunas circunstancias aumentar los efectos antidepresivos de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

En conclusión, aunque la TH puede tener un efecto positivo sobre el humor y el comportamiento, no es un antidepresivo y no debe considerarse como tal. La evidencia es insuficiente para soportan su uso como tratamiento de la depresión.

Envejecimiento cognitivo y demencia

El término "cognición" describe un grupo de procesos mentales a través de los cuales el conocimiento es adquirido o usado. A medida que avanza la edad, el desempeño tiende a declinar en muchas, pero no en todas, las pruebas cognitivas. La demencia es un declinar progresivo en la función cognitiva debido a lesión o enfermedad en el cerebro más allá de lo que puede esperarse del envejecimiento cognitivo normal. La enfermedad de Alzheimer (AD) es la causa más común de demencia.

Hallazgos de cohortes bien caracterizadas sugiere que la menopausia natural tiene poco efecto sobre el desempeño de la memoria u otras áreas de la función cognitiva.

Para mujeres postmenopáusicas mayores de 65 años, hallazgos de varios estudios clínicos grandes, bien diseñados, indican que la TH no mejora la memoria u otras habilidades cognitivas. Un estudio dentro del WHI –El Estudio de Memoria de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHIMS)– de mujeres de 65 a 79 años reportó un aumento en la incidencia de demencia con el uso de TH. El estimado de casos de demencia atribuido a la TH fue de 12 por 10.000 personas por año de uso de TE y de 23 por 10.000 personas por año de uso de EPT.

Como forma de contraste, un número de estudios observacionales ha reportado asociaciones entre la TH y riesgo reducido de desarrollar AD. Es más probable que la exposición a TH en estudios observacionales involucre el uso en mujeres más jóvenes cercanas al momento de la menopausia que por las mujeres elegibles para el estudio WHIMS. De manera especulativa, esta diferencia implica una ventana temprana durante la cual la TH puede reducir el riesgo de AD. Sin embargo sesgos de memoria de la usuaria sana pueden ser responsables de la asociación protectora en los estudios observacionales. Ningún dato de ensayo clínico a largo plazo aboca el tema de las consecuencias cognitivas a largo plazo de la exposición a TH durante la transición de la menopausia y la postmenopausia temprana. Para mujeres con AD, resultados clínicos limitados sugieren que la TE no tiene efecto substancial en los síntomas de demencia o la progresión.

Con base en estas consideraciones, la TH no puede ser recomendada a ninguna edad como única o indicación primaria para la prevención del envejecimiento cognitivo o la demencia. La TH parece incrementar la incidencia de demencia cuando se inicia en mujeres de 65 años de edad o mayores. Similarmente, la TH no debe ser usada para mejorar la función cognitiva en mujeres postmenopáusicas más jóvenes con ovarios intactos, aunque ensayos clínicos muy pequeños soportan el uso de la TE iniciada inmediatamente después de la menopausia inducida por ooforectomía bilateral. Los datos disponibles no miran adecuadamente si la TH usada temprano luego de la menopausia aumenta o disminuye posteriormente el riesgo de demencia. Los datos limitados no soportan el uso de TH como tratamiento de la AD.

Menopausia prematura e insuficiencia ovárica prematura

Las mujeres que experimentan menopausia prematura (= 40 años) o insuficiencia ovárica prematura son médicamente un grupo distinto de las mujeres que llegan a la menopausia a la edad mediana de 51.3 años. La menopausia prematura y la insuficiencia ovárica prematura se asocian con menor riesgo de cáncer de mama y comienzo temprano de osteoporosis, CHD y enfermedad de Parkinson; la ooforectomía bilateral posiblemente se asocia también a un declinar cognitivo. Hay datos inadecuados respecto a la TH en estas poblaciones. La mayoría de reportes observacionales sugieren un riesgo aumentado de CHD con la menopausia temprana natural o quirúrgica en ausencia de TH y un efecto protector de la TH cuando es administrada. Los datos existentes respecto a la TH en mujeres que llegan a la menopausia en la edad mediana no deben ser extrapolados a mujeres con menopausia prematura y que inician la TH en ese momento. Los riesgos atribuibles al uso de TH por estas mujeres jóvenes puede ser más pequeño y los beneficios potencialmente mayores que aquellos en mujeres mayores que inician la TH en el momento de la edad mediana de la menopausia o más allá, aunque no existen datos comparativos.

Mortalidad total

Los estudios del WHI son consistentes con los estudios observacionales indicando que la TH puede reducir la mortalidad total cuando se inicia temprano luego de la menopausia. El WHI sugiere que tanto la TE como la EPT reducen de manera no significativa la mortalidad en 30% cuando se inician en mujeres jóvenes menores de 60 años y, cuando se combinan los datos de los brazos de TE y EPT, la reducción con la TH fue estadísticamente significativa. En contraste, la TH no se asoció con reducción en la mortalidad en mujeres que iniciaron la TH a la edad de 60 años o mayores.

Aspectos terapéuticos prácticos

Clase vs. efecto específico del producto

Los estrógenos y los progestágenos tienen algunas características y efectos comunes, así como propiedades potencialmente diferentes. Sin embargo, el patrón de oro para determinar el desenlace clínico neto de cualquier agente dado (solo o en combinación) es a través de RCTs. En ausencia de RCTs a gran escala, rigurosos, cabeza a cabeza de varios estrógenos y progestágenos, que es poco probable que sean conducidos, los clínicos deberán generalizar los

resultados de los ensayos clínicos de un agente a los demás de la misma familia hormonal. Sobre una base teórica, sin embargo, es probable que haya diferencias en cada familia con base en factores como potencia relativa del compuesto, androgenicidad, efectos glucocorticoides, biodisponibilidad y vía de administración. Diferencias potenciales son destacadas cuando es necesario en las secciones precedentes.

Indicación del progestágeno

La indicación primaria relacionada con la menopausia para el uso de progestágenos es evitar el incremento del riesgo de cáncer endometrial asociado con la utilización sistémica de TE. Todas las mujeres con útero intacto que usan TE sistémica también deben tener prescripción de un progestágeno adecuado. Mujeres postmenopáusicas sin útero no deben ser prescritas con progestágeno con la TE sistémica. El progestágeno generalmente no está indicado cuando la TE recomendada en dosis bajas se administra localmente para atrofia vaginal o por vía transdérmica en la dosis ultrabaja aprobada para la prevención de la pérdida ósea. El progestágeno concomitante puede mejorar la eficacia de la TE en dosis bajas para tratar los síntomas vasomotores. Algunas mujeres que usan EPT pueden experimentar efectos secundarios indeseables dados por el componente progestacional. Una combinación de estrógeno con un agonista/antagonista de los estrógenos actualmente está en investigación y puede convertirse en una opción alterna al uso del progestágeno.

Dosis

La dosis mínima efectiva de estrógeno consistente con la meta de tratamiento, beneficios y riesgos de la mujer individual debe ser la meta terapéutica, con la correspondiente baja dosis de progestágeno para contrarrestar los efectos adversos de la TE sistémica sobre el útero. Dosis más bajas de TE y EPT son mejor toleradas y pueden tener una mejor relación riesgo-beneficio que las dosis estándar. Sin embargo, las dosis más bajas no han sido evaluadas en estudios a largo plazo que soporten lo asumido de una relación más favorable riesgo-beneficio. Dentro de las dosis diarias usadas típicamente cuando se inicia TE sistémica están 0.3 mg de EC orales, 0.5 mg de 17ß-estradiol micronizado oral y 0.014 a 0.025 mg de 17ß-estradiol transdérmico en parche. La dosis de progestágeno varía con base en el tipo utilizado y la dosis de estrógeno, típicamente iniciando con la dosis efectiva más baja de 1.5 mg de AMP, 0.1 mg de acetato de noretindrona, 0.5 mg de drospirenona o 50 mg de progesterona micronizada. Dosis diferentes pueden tener desenlaces distintos sobre la salud. Algunas mujeres pueden requerir ET local adicional para síntomas vaginales persistentes mientras reciben terapia sistémica.

Vías de administración

Actualmente no hay ningún beneficio claro de alguna ruta de administración respecto a otras para la TE sistémica. Las rutas no orales de administración, incluyendo la transdérmica y sistemas intrauterinos, pueden ofrecer tanto ventajas como desventajas comparadas con la vía oral, pero la relación riesgo-beneficio a largo plazo no ha sido demostrada. Las diferencias estarían relacionadas con el efecto de primer paso hepático, las concentraciones de hormonas en sangre alcanzadas con una determinada ruta y la actividad biológica de los ingredientes. Con la terapia transdérmica no hay aumento significativo de los triglicéridos, no hay cambio en la proteína C reactiva, no hay aumento en la globulina transportadora de esteroides sexuales y pocos efectos en la presión sanguínea. Hay evidencia observacional de que la TE transdérmica puede estar asociada con menor riesgo de trombosis venosa profunda que la administración oral, pero ninguna evidencia derivada de RCTs está disponible. La administración local de TE se prefiere cuando se tratan exclusivamente síntomas vaginales. Aunque una absorción sistémica mínima es posible, no hay reportes sobre efectos adversos cuando una dosis baja es prescrita.

El progestágeno sistémico es requerido para la protección endometrial de la TE no opuesta. La administración de progesterona transdérmica tópica no se recomienda cuando se prescribe EPT. Los sistemas intrauterinos tampoco pueden ser recomendados en este momento (para más detalles ver Indicación del progestágeno).

Esquemas

Hay múltiples opciones de esquemas y dosis para seguridad endometrial cuando se adiciona un progestágeno al estrógeno. La investigación es inadecuada para endosar un régimen sobre otro. Los datos actuales soportan la recomendación de minimizar la exposición al progestágeno a través de una o de varias opciones. La evidencia es insuficiente respecto a la seguridad endometrial para recomendar como alternativas a los esquemas estándar de EPT el uso fuera de etiqueta de esquemas de ciclos largos, administración vaginal de progesterona, el uso del dispositivo intrauterino de liberación de levonorgestrel o dosis bajas de estrógenos sin progestágeno. Si alguna de estas aproximaciones es usada, la vigilancia estrecha del endometrio es recomendada, estando pendiente una investigación más definitiva, mucha de la cual está en progreso. El complejo estrógeno tejido selectivo –que es una combinación de estrógeno con un agonista/antagonista de estrógeno– puede convertirse en una opción alternativa.

También hay múltiples esquemas de dosificación para escoger cuando se usa la TE sola en mujeres luego de histerectomía. No hay ninguna guía sobre cual régimen sea mejor para todas las mujeres.

Hormonas bioidénticas

NAMS reconoce que un área de confusión en la práctica clínica es la llamada "preparaciones de hormonas bioidénticas". Este término se ha utilizado para referir muchos compuestos de TH de marca, bien ensayados, aprobados por agencias reguladoras que contienen hormonas químicamente idénticas a aquellas producidas por las mujeres (primariamente en los ovarios), tales como 17ß-estradiol o progesterona. Sin embargo, el término se usa con mayor frecuencia para describir formulaciones de TH hechas por encargo (llamada "terapia hormonal bioidéntica" o BHT), que son mezcladas para un individuo de acuerdo a la prescripción de su médico.

La composición por encargo de la TH puede proveer diferentes dosis, ingredientes (p. ej. estriol) y vías de administración (p. ej. implantes subdérmicos) que no están aprobados por el gobierno y terapias con compuestos no hormonales (p. ej. colorantes, preservativos) que algunas mujeres no pueden tolerar. El uso de BHT se ha escalado en los últimos años, frecuentemente con la dosis calculada por medición de hormonas en saliva, un procedimiento que no ha demostrado ser acertado ni confiable. Puede haber riesgos incrementados en las mujeres que utilizan estos productos. Las formulaciones compuestas por encargo, incluyendo la BHT, no se han probado para eficacia o seguridad; la información de seguridad no se ha aportado de manera consistente a las mujeres en conjunto con su prescripción, tal como se requiere con la TH disponible de manera comercial; un bache en la estandarización y pureza puede estar presente. Las drogas preparadas por encargo no están aprobadas por ninguna agencia reguladora, aunque algunos ingredientes activos cumplen las especificaciones de la *Farmacopea de los Estados Unidos*. El costo también es un aspecto, ya que muchas formulaciones de compuestos preparados por encargo son vistos como drogas experimentales y no están cubiertas por terceros pagadores, resultando en mayor costo para el paciente.

La Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha reglamento que farmacias de compuestos han hecho reclamos sobre la seguridad y la efectividad de la BHT no soportados sobre datos de ensayos clínicos considerados como falsos y engañosos. Las farmacias no pueden elaborar compuestos que contengan estriol sin que exista autorización para la investigación de una nueva droga. La FDA también declara que no hay una base científica para el uso de pruebas en saliva para ajustar los niveles de hormonas.

La NAMS recomienda que las prescripciones dispensadas para BHT deben incluir un inserto en el paquete del paciente, idéntico a aquel requerido para productos que tienen aprobación de las agencias reguladoras. En ausencia de datos sobre eficacia y seguridad de alguna prescripción en particular, los datos generales sobre la relación riesgo-beneficio de los productos comercialmente disponibles de TH debe aplicar igualmente a la BHT. Para la gran mayoría de mujeres, la TH aprobada por agencias proveerá terapia apropiada sin los riesgos de las preparaciones por encargo.

Aspectos de tratamiento

Evaluación pretratamiento

La TH debe considerarse tan solo cuando una indicación para la terapia ha sido claramente identificada, las contraindicaciones descartadas y los posibles riesgos y beneficios individuales discutidos adecuadamente con cada mujer, de manera tal que una decisión informada pueda ser tomada. Antes de iniciar la TH una historia completa y un examen físico son esenciales. La NAMS recomienda la evaluación de factores de riesgo para ACV, TEV, osteoporosis y cáncer de mama y la discusión de estos resultados con cada mujer antes de iniciar la terapia. La mamografía debe ser realizada de acuerdo a las guías nacionales y la edad, pero preferiblemente dentro de los 12 meses previos a la iniciación de la terapia. Otros exámenes específicos tales como densitometría ósea pueden ser considerados en base a cada caso.

Tiempo de iniciación

Los datos que han emergido revelan que el tiempo de iniciación de la TH en relación a la proximidad a la menopausia puede ser importante. Qué tan cerca al momento de la menopausia se inicie el tratamiento parece tener un impacto sobre el desenlace de aspectos de salud a largo plazo (p. ej. la iniciación temprana puede reducir las tasas de mortalidad y riesgo de CHD; ver Enfermedad coronaria y Mortalidad total).

Mujeres mayores de 60 años que experimentaron la menopausia natural a la edad mediana y nunca han usado TH tendrán de base riesgos elevados para CHD, ACV, TEV y cáncer de mama y por ende la TH no debe ser iniciada en esta población sin una indicación absoluta y luego de una consejería apropiada y atención a factores de riesgo para enfermedad cardiovascular.

La menopausia prematura y la insuficiencia ovárica prematura son condiciones asociadas con menor riesgo de cáncer de mama y comienzo temprano de osteoporosis y CHD, pero no hay datos claros si la TE o la EPT afectarán la morbilidad o mortalidad por estas condiciones. A pesar de esto es lógico y se considera seguro el recomendar la TH para estas mujeres más jóvenes, por lo menos hasta la edad mediana de la menopausia natural. Mujeres más jóvenes con menopausia prematura pueden también requerir dosis mayores de TH para el alivio de síntomas de la menopausia que las dosis usualmente recomendadas para mujeres de 50 a 59 años.

Duración de uso

Uno de los aspectos de mayor reto respecto a la TH es la duración de uso. Los datos existentes no aportan una indicación clara sobre si la duración mayor de la terapia mejora o empeora la relación riesgo-beneficio.

Dado que los efectos a largo plazo de la TH sobre el riesgo de cáncer de mama, CHD, ACV, enfermedad cardiovascular total y fractura osteoporótica en mujeres perimenopáusicas con síntomas de la menopausia moderados a severos no se han establecido en RCTs, los hallazgos en diferentes poblaciones deben, por lo tanto, ser extrapolados con precaución. Por ejemplo, datos de grandes estudios como el WHI y el HERS no deben ser extrapolados a mujeres postmenopáusicas sintomáticas que inician la TH a una edad menor de 50 años, ya que estas mujeres no fueron estudiadas en estos ensayos. WHI y HERS involucraron predominantemente mujeres postmenopáusicas asintomáticas mayores de 50 años (con edades promedio de 63 y 67, respectivamente), la mayoría llevando 10 años o más desde la menopausia; y HERS fue conducido exclusivamente en mujeres con enfermedad coronaria conocida. Los resultados obtenidos de RCTs en mujeres sin enfermedad establecida no deben extrapolarse a mujeres sin esas condiciones. Los datos tampoco deben ser extrapolados a mujeres que experimentan menopausia prematura (= 40 años) e iniciando la TH en ese momento.

Extender la TH más allá de los años que rodean la menopausia puede ser motivo de preocupación para los médicos y sus pacientes. Los beneficios sobrepasan los riesgos en algunas mujeres, mientras que lo contrario es cierto para otras. Las recomendaciones de tratamiento son diferentes para mujeres con menopausia prematura, aquellas que son usuarias por primera vez de la TH o mujeres que están en sus sesentas y previamente han usado la TH por varios años.

Dado que la menor dosis efectiva es usada y que la mujer es bien consciente de los beneficios y riesgos potenciales, además de que hay supervisión clínica, extender el uso de TH para las metas individuales de tratamiento de una mujer es aceptable bajo algunas circunstancias, incluyendo:

- La mujer para quien, en su propia opinión, los beneficios de alivio de los síntomas de la menopausia exceden los riesgos notablemente luego de fallar en un intento de suspender la TH.
- La mujer con reducción establecida de la masa ósea para quien las terapias alternas no son apropiadas o causan efectos colaterales inaceptables o la relación riesgo-beneficio del uso extendido es desconocida.

Recurrencia de síntomas

Los síntomas vasomotores tienen una probabilidad aproximada del 50% de recurrir cuando la TH es descontinuada, independiente de la edad y la duración de uso. La decisión de continuar la TH debe ser individualizada sobre la base de la severidad de los síntomas y las consideraciones actuales de la relación riesgo-beneficio, dadas a la mujer en la consulta con su médico, teniendo en cuenta que cree que la continuación de la terapia es garantizada.

Suspensión

Los datos actuales sugieren que las tasas de recurrencia de síntomas vasomotores son similares cuando la TH es reducida gradualmente o suspendida abruptamente. No se puede hacer ninguna recomendación sobre cómo descontinuar la terapia.

Respecto a los desenlaces luego de la suspensión, como un análisis inicial de los datos del registro del Instituto Nacional de Cancerología, Investigación, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), mostraron que la tasa de incidencia ajustada por edad de cáncer de mama en mujeres de Estados Unidos cayó rápidamente (en 6.7%) en 2003, comparada con la tasa de 2002. El descenso fue evidente tan solo en mujeres mayores de 50 años y fue más evidente en tumores positivos para receptores de estrógenos que en aquellos negativos. Se teorizó que la caída podría estar relacionada con el gran número de mujeres que descontinuaron la TH luego de la terminación del brazo de EPT del WHI. Sin embargo, debe notarse que de acuerdo a la declaración de SEER, debe tenerse precaución al comparar los datos antes de 2002 y después, debido al cambio en la metodología de investigación.

Cuando fueron seguidas por 3 años luego de suspender la TH, las mujeres en el WHI que habían sido asignadas a EPT tenían una tasa de eventos cardiovasculares, fracturas y cánceres de colon equivalentes a la de las mujeres que habían sido asignadas a placebo. La única diferencia estadística fue un incremento en las tasas de todos los cánceres en mujeres que habían sido asignadas a EPT, con un exceso de 30 tumores por 10.000 mujeres por año de EPT, incluyendo un número de casos fatales de cáncer de pulmón. Las mujeres que fuman deben ser avisadas acerca de que supervisión adicional puede ser prudente.

Los datos crecientes indican que la suspensión de la TH llevará a complicaciones esperadas tales como aumento en la incidencia de fracturas, incluyendo la de cadera. Cuando la TH se descontinúa luego de varios años de uso, la densidad mineral ósea debe ser monitorizada y debe iniciarse terapia para preservar el hueso si está indicado. Las posibles secuelas de la atrofia urogenital pueden ser tratadas, como se ha establecido en la sección de Síntomas vaginales.

Las razones de riesgo para la mortalidad por todas las causas, reflejando el balance de todos los anteriores y otros desenlaces, tendió a ser neutra en ambos brazos, el EPT y el TE del WHI (HRs 0.98 y 1.04, respectivamente). Durante la fase de los 3 años posterior a la intervención del ensayo del EPT, las tasas de mortalidad estuvieron elevadas en el límite (HR 1.15; IC 95% 0.95-1.39) debido, principalmente, al incremento en el riesgo de cáncer de mama descrito anteriormente. Durante todo el período de seguimiento el EPT (tratamiento activo más fases posterior a suspensión), el HR para la mortalidad por todas las causas fue 1.04 (HR, 0.91-1.18).

Individualización de la terapia es la clave

El perfil de riesgo individual es esencial para cada mujer que contempla la posibilidad de cualquier régimen de EPT o TE. La mujer debe ser informada sobre los riesgos conocidos, pero no se puede asumir que los riesgos y beneficios de la TH aplican a todos los rangos de edad y duraciones de la terapia. El deseo de una mujer de aceptar los riesgos de la TH variará dependiendo de su situación individual, particularmente si la TH está siendo considerada para tratar síntomas existentes o para reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas que pueden ocurrir o no. Aún más, dado que la incidencia de los desenlaces de la enfermedad aumenta con la edad y el tiempo desde la menopausia, la relación riesgo-beneficio para la TH es probablemente más aceptable para el uso a corto plazo para la reducción de síntomas en una población más joven. En contraste, el uso a largo plazo de la TH o su iniciación en mujeres mayores puede tener una relación menos aceptable. Las mujeres que experimentan menopausia prematura, bien sea natural o inducida, tienen una situación diferente, incluyendo mayor riesgo de osteoporosis y enfermedad cardiovascular y con frecuencia síntomas más intensos, que aquellas que llegan a la menopausia a la edad mediana. Las recomendaciones serían diferentes para mujeres que son usuarias por primera vez de la TH que para aquellas que están en sus sesentas y previamente han usado la terapia por varios años.

Cada mujer es única y tiene su propio perfil de riesgo y sus preferencias. Cuando la TH es deseada por las pacientes, la individualización de la terapia es la clave para proveer beneficios en la salud con riesgos mínimos, por ende mejorando la CLD.

Variaciones de la declaración de consenso de 2008

Cada sección de la declaración de consenso de 2010 ha sido actualizada usando nuevos estudios y hallazgos. Específicamente, las secciones sobre cáncer de mama, envejecimiento/declinar cognitivo y demencia, enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular y suspensión recibieron atención especial por parte del Comité Asesor a la luz de la literatura publicada recientemente. Nuevas secciones adicionadas son las de Cáncer de ovario y Cáncer de pulmón.

Acceso a la declaración de consenso previa, con tablas y apéndices, puede encontrarse en la página web de la NAMS: http://www.menopause.org/PSHT08.pdf.

Resumen

Los riesgos absolutos publicados hasta ahora para el uso de la TH son bajos, particularmente para el estudio de TE del WHI, el cual aportó evidencia de seguridad considerable para 0.625 mg diarios de EC orales. Los riesgos en el estudio de EPT del WHI son raros según los criterios del Consejo para las Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, excepto para el accidente cerebrovascular, que estuvo por encima de la categoría de raro. Para mujeres menores de 50 años o aquellas con riesgo bajo de CHD, ACV, osteoporosis, cáncer de mama o cáncer de colon, el riesgo o beneficio absoluto de la TE o la EPT es probablemente incluso menor que aquel demostrado en el WHI, aunque el riesgo relativo en diferentes edades pueda ser similar. Hay un cuerpo de evidencia creciente que cada tipo de estrógeno y progestágeno, vía de administración y tiempo de la terapia tiene distintos beneficios y efectos adversos. Investigación posterior permanece siendo esencial.

Lecturas recomendadas

La siguiente lista de lecturas recomendadas está restringida a la literatura publicada desde la declaración de consenso previa o pertinente a la información adicionada. Para la lista completa de lecturas recomendadas publicada antes de 2008 vea la página web de NAMS: http://www.menopause.org/PSHT08.pdf.

Síntomas relacionados con la menopausia

- Bachmann G, Lobo RA, Gut R, Nachtigall L, Notelovitz M. Efficacy of low-dose trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:67-76.
- Bachmann GA, Schaefers M, Uddin A, Utian WH. Microdose transdermal estrogen therapy for relief of vulvovaginal symptoms in postmenopausal women. *Menopause* 2009; 16:877-882.

- Dedeoglu EN, Erenus M, Yoruk P. Effects of hormone therapy and tibolone on body composition and serum leptin levels in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2009; 91:425-431.
- Huang AJ, Grady D, Jacoby VL, Blackwell TL, Bauer DC, Sawaya GF. Persistent hot flushes in older postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2008;168:840-846.
- Martin KA, Manson JE. Approach to the patient with menopausal symptoms. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4567-4575.
- Quinn SD, Domoney C. The effects of hormones on urinary incontinence in postmenopausal women. *Climacteric* 2009; 12:106-113.
- Thurston RC, Sowers MR, Chang Y, et al. Adiposity and reporting of vasomotor symptoms among midlife women: the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol* 2008;167:78-85.

Osteoporosis

- Islam S, Liu Q, Chines A, Helzner E. Trend in incidence of osteoporosis related fractures among 40- to 69-year-old women: analysis of a large insurance claims database, 2000-2005. *Menopause* 2009;16:77-83.
- The North American Menopause Society. The management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010;17:25-54.
- Stanosz S, Zochowska E, Safranow K, Sieja K, Stanosz M. Influence of modified transdermal hormone replacement therapy on the concentrations of hormones, growth factors, and bone mineral density in women with osteopenia. *Metabolism* 2009;58:1-7.

Cardiovascular effects & diabetes

- Allison MA, Manson JE, Langer RD, et al. For the Women's Health Initiative and Women's Health Initiative Coronary Artery Calcium Study Investigators. Oophorectomy, hormone therapy, and subclinical coronary artery disease in women with hysterectomy: the Women's Health Initiative coronary artery calcium study. *Menopause* 2008;15:639-647.
- Allison MA, Manson JE. The complex interplay of vasomotor symptoms, hormone therapy, and cardiovascular risk. *Menopause* 2009;16:619-620.
- Bray PF, Larson JC, Lacroix AZ, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Usefulness of baseline lipids and C-reactive protein in women receiving menopausal hormone therapy as predictors of treatment-related coronary events. *Am J Cardiol* 2008;101:1599-1605.
- Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY. Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2008;336:1227-1231.
- Casanova G, Radavelli S, Lhullier F, Spritzer PM. Effects of nonoral estradiol-micronized progesterone or low-dose estradiol-drospirenone therapy on metabolic variables and markers of endothelial function in early postmenopause. *Fertil Steril* 2009;92:605-612.
- Collins P, Mosca L, Geiger MJ, et al. Effects of the selective estrogen receptor modulator raloxifene on coronary outcomes in the Raloxifene Use for The Heart Trial: results of subgroup analyses by age and other factors. *Circulation* 2009;119:922-930.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ, Rexrode K. Postmenopausal hormone therapy and stroke: role of time since menopause and age at initiation of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:861-866.
- Huang AJ, Sawaya GF, Vittinghoff E, Lin F, Grady D. Hot flushes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:639-643.
- Liu S, Tinker L, Song Y, et al. A prospective study of inflammatory cytokines and diabetes mellitus in a multiethnic cohort of postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2007;167: 1676-1685.
- Lokkegaard E, Andreasen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidegaard O. Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J* 2008; 29:2660-2668.
- Pentti K, Tuppurainen MT, Honkanen R, et al. Hormone therapy protects from diabetes: the Kuopio osteoporosis risk factor and prevention study. *Eur J Endocrinol* 2009; 160:979-983.

- Rossouw JE, Cushman M, Greenland P, et al. Inflammatory, lipid, thrombotic, and genetic markers of coronary heart disease risk in the Women's Health Initiative trials of hormone therapy. *Arch Intern Med* 2008;168:2245-2253.
- Stevenson JC, Hodis HN, Pickar JH, Lobo RA. Coronary heart disease and menopause management: the swinging pendulum of HRT. *Atherosclerosis* 2009;207:336-340.
- Thurston RC, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Matthews KA. Hot flashes and subclinical cardiovascular disease: findings from the Study of Women's Health Across the Nation Heart Study. *Circulation* 2008; 118:1234-1240.
- Tinker LF, Bonds DE, Margolis KL, et al. Low-fat dietary pattern and risk of treated diabetes mellitus in postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized controlled Dietary Modification Trial. *Arch Int Med* 2008;168:1500-1511.

Cancers

- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. Disponible en: http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp. Recuperado en noviembre 29, 2009.
- Ayeni O, Robinson A. Hormone replacement therapy and outcomes for women with non-small-cell lung cancer: can an association be confirmed? *Curr Oncol* 2009;16:21-25.
- Beral V, for the Million Women Study Collaborators, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005; 365:1543-1551.
- Calle EE, Feigelson HS, Hildebrand JS, Teras LR, Thun MJ, Rodriguez C. Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype. *Cancer* 2009;115:936-945.
- Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, et al, for the WHI Investigators. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360:573-587.
- Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Lancet* 2009;274:1243-1251.
- Crandall CJ, Aragaki AK, Chlebowski RT, et al. New-onset breast tenderness after initiation of estrogen plus progestin therapy and breast cancer risk. *Arch Intern Med* 2009;169:1684-1691.
- Eisen A, Lubinski J, Gronwald J, et al, for the Hereditary Breast Cancer Clinical Study Group. Hormone therapy and the risk of breast cancer in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1361-1367.
- Fournier A, Berrino F, Clavel-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-111.
- Fournier A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Breast cancer and hormonal therapy in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360:2366.
- Greiser CM, Greiser EM, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2007;13:453-463.
- Guidozzi F, Daponte A. Estrogen replacement therapy for ovarian carcinoma survivors: a randomized controlled trial. *Cancer* 1999; 86:1013-1018.
- Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, et al. For the HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:475-482.
- Huang B, Carloss H, Wyatt SW, Riley E. Hormone replacement therapy and survival in lung cancer in postmenopausal women in a rural population. *Cancer* 2009;15:4167-4175.
- Johnson JR, Lacey JV Jr, Lazovich D, et al. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:196-203.
- Jaakkola S, Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Endometrial cancer in postmenopausal women using estradiol-progestin therapy. *Obstet Gynecol* 2009;14:1197-1204.
- Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113:65-73.

- Morch LS, Lokkegaard E, Andreasen AH, Kruger-Kjaer S, Lidegaard O. Hormone therapy and ovarian cancer. *JAMA* 2009; 302:298-305.
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER). Disponible en: http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html. Recuperado en: noviembre 29, 2009.
- Ness RB, Albano JD, McTiernan A, Cauley JA. Influence of estrogen plus testosterone supplementation on breast cancer. *Arch Intern Med* 2009;169:41-46.
- Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Conjugated equine estrogens and breast cancer risk in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Am J Epidemiol* 2008;167:1407-1415.
- Prentice RL, Chlebowski RT, Stefanick ML, et al. Estrogen plus progestin therapy and breast cancer in recently postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 2008;167:1207-1216.
- Ritenbaugh C, Stanford JL, Wu L, et al. For the Women's Health Initiative Investigators. Conjugated equine estrogens and colorectal cancer incidence and survival: the Women's Health Initiative randomized clinical trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2609-2618.
- Robbins AS, Clarke CA. Regional changes in hormone therapy use and breast cancer incidence in California from 2001 to 2004. *J Clin Oncol* 2007;25:3437-3439.
- Rohan TE, Negassa A, Chlebowski RT, et al. Conjugated equine estrogen and risk of benign proliferative breast disease: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100: 563-571.
- Rossing MA, Cushing-Haugen KL, Wicklund KG, Doherty JA, Weiss NS. Menopausal hormone therapy and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2548-2556.
- Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, Vaporciyan AA, Spitz MR. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. *Clin Cancer Res* 2004;10:113-123.
- Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, et al. For the WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295:1647-1657.
- Zhou B, Sun Q, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008;108:641-651.

Brain effects

- Asthana S, Brinton RD, Henderson VW, et al. For the Frontiers Proposal for Estrogen and Cognitive Aging Work Groups. Frontiers proposal. National Institute on Aging Bench to bedside: estrogen as a case study. *Age* (Dordr) 2009;31:199-210.
- Coker LH, Hogan PE, Bryan NR, et al. Postmenopausal hormone therapy and subclinical cerebrovascular disease: the WHIMS-MRI Study. *Neurology* 2009;72:125-134.
- Greendale GA, Huang MH, Wight RG, et al. Effects of the menopause transition and hormone use on cognitive performance in midlife women. *Neurology* 2009;72:1850-1857.
- Henderson VW. Estrogens, episodic memory, and Alzheimer's disease: a critical update. *Semin Reprod Med* 2009;27:283-293.
- Lethaby A, Hogervorst E, Richards M, Yesufu A, Yaffe K. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD003122.
- Maki PM, Sundermann E. Hormone therapy and cognitive function. *Hum Reprod Update* 2009;15:667-681.
- Persad CC, Zubieta JK, Love T, Wang H, Tkaczyk A, Smith YR. Enhanced neuroactivation during verbal memory processing in postmenopausal women receiving short-term hormone therapy. *Fertil Steril* 2009; 92:197-204.
- Resnick SM, Espeland MA, An Y, et al. For the Women's Health Initiative Study of Cognitive Aging Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4152-4161.
- Resnick SM, Espeland MA, Jaramillo SA, et al. Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes: the WHIMS-MRI Study. *Neurology* 2009;72:135-142.

- Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of cognitive impairment or dementia in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2007;69:1074-1083.
- Rocca WA, Bower JH, Maraganore DM, et al. Increased risk of parkinsonism in women who underwent oophorectomy before menopause. *Neurology* 2008;70:200-209.
- Rocca WA, Grossardt BR, Geda YE, et al. Long-term risk of depressive and anxiety symptoms after early bilateral oophorectomy. *Menopause* 2008;15:1050-1059.
- Rocca WA, Shuster LT, Grossardt BR, et al. Long-term effects of bilateral oophorectomy on brain aging: unanswered questions from the Mayo Clinic Cohort Study of Oophorectomy and Aging. *Women's Health* (Lond Engl) 2009;5:39-48.

Timing of initiation & duration of use

- Banks E, Canfell K. Invited Commentary: Hormone therapy risks and benefits V. The Women's Health Initiative findings and the postmenopausal estrogen timing hypothesis. *Am J Epidemiol* 2009;170:24-28.
- Barbaglia G, Macia F, Comas M, et al. Trends in hormone therapy use before and after publication of the Women's Health Initiative trial: 10 years of follow-up. *Menopause* 2009;16:1061-1064.
- Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, Suckling JA, Lamberts Q. Long term hormone therapy for perimenopausal and postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004143.
- Lindh-Astrand L, Brynhildsen J, Hoffman M, Hammar M. Vasomotor symptoms usually reappear after cessation of postmenopausal hormone therapy: a Swedish population-based study. *Menopause* 2009;16:1213-1217.
- Prentice RL, Manson JE, Langer RD, et al. Benefits and risks of postmenopausal hormone therapy when it is initiated soon after menopause. *Am J Epidemiol* 2009;170:12-23.
- Salpeter SR, Buckley NS, Liu H, Salpeter EE. The cost-effectiveness of hormone therapy in younger and older postmenopausal women. *Am J Med* 2009;122:42-52.
- Salpeter SR, Cheng J, Thabane L, Buckley NS, Salpeter EE. Bayesian metaanalysis of hormone therapy and mortality in younger postmenopausal women. *Am J Med* 2009; 122:1016-1022.

Bioidentical hormones

- Rosenthal MS. The Wiley Protocol: an analysis of ethical issues. *Menopause* 2008;15:1014-1022.