

Climateric 2016;19:109-50

Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia

R. J. BABER*, N. PANAY, A. FENTON Y EL GRUPO COLABORATIVO IMS

F.R. PÉREZ-LÓPEZ (ESPAÑA); E. STORCH (URUGUAY); P. VILLASECA (CHILE); D. SALAZAR-POUSADA (ECUADOR); C. RUEDA (COLOMBIA); K. TSEROTAS (PANAMÁ); S. LIMA (URUGUAY); P. LLANEZA (ESPAÑA); C. CASTELO-BRANCO (ESPAÑA); M. F. GARRIDO-OYARZÚN (ESPAÑA); P. PARRA- PINGEL (ECUADOR) & P. CHEDRAUI (ECUADOR)**

Sistema nervioso central

Propósito y alcance

Esta sección revisa las evidencias de los efectos de la THM y compuestos relacionados sobre cognición, humor y otros trastornos neurológicos. La THM usada en la mediana edad es de particular interés, ya que esta es más probable que sea iniciada y se use durante la transición menopáusica y posmenopáusica temprana. Incluso, algunos resultados vinculados a la salud pueden diferir al usar THM en la mediana edad en comparación con su uso en la posmenopausia. Para cognición, buscamos evidencia en relación con cambios cognitivos en mujeres sin discapacidad cognitiva (envejecimiento cognitivo), cambios cognitivos en mujeres con enfermedad de Alzheimer y riesgos de desarrollar enfermedad de Alzheimer u otra forma de demencia. Para humor, examinamos los resultados en mujeres de mediana edad con y sin depresión. Para epilepsia, cefalea migrañosa, esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson, se buscó evidencia sobre la asociación de la THM con riesgos de enfermedad y síntomas.

¿Existe afectación del envejecimiento cognitivo si la THM es iniciada y usada en la mediana edad?

En la edad mediana es común olvidarse de las cosas, tener problemas de concentración y otros síntomas cognitivos. Durante la transición menopáusica muchas mujeres experimentan discapacidad cognitiva transitoria que generalmente es de poca magnitud¹. No obstante, parece que no hay efectos persistentes de la menopausia natural sobre la memoria y otras funciones cognitivas². <2+ a 3>

Un estudio grande, de larga duración y tres brazos sobre THM en mujeres menores de 60 años demostró que no existe beneficio cognitivo o daño luego de un período de tratamiento de 2,85 años (EEC 0,45 mg/día o estradiol transdérmico 0,05 mg/día, con progesterona oral cíclica, versus placebo)³. <1++> En el análisis del seguimiento del estudio WHI, a los 7 años después de finalizado el mismo no hubo efecto residual cognitivo de EEC 0,625 mg/día, con o sin AMP continuo, cuando se había iniciado entre los 50 y 55 años⁴. <1+>

* Correspondencia: Profesor R. J. Baber, Obstetrics and Gynaecology, Sydney Medical School North, The University of Sydney, Sydney, Australia; email: rod@rodbaber.com.au

(c) 2016 Sociedad Internacional de Menopausia

* Colaboradores de esta versión en español.

La menopausia quirúrgica se distingue de la menopausia natural por características sociales y demográficas. Además, la transición es abrupta, ocurre a una edad más temprana, e involucra la pérdida de los andrógenos, además de los estrógenos y progesterona⁵. Los resultados de ensayos clínicos pequeños y de corta duración en mujeres con menopausia quirúrgica sugieren que la terapia estrogénica podría tener un beneficio a corto plazo cuando se inicia al momento de la ooforectomía⁵. <1->

¿Existe afectación sobre el envejecimiento cognitivo si se inicia la THM después de la mediana edad?

La THM ha sido evaluada en cuatro estudios grandes y de larga duración en mujeres posmenopáusicas, de 60 o más años de edad⁶⁻⁹. En general, los hallazgos indican que no hay beneficio o daño cognitivo significativo luego de seguimiento de tres años a EEC 0,625 mg/día y AMP continuo en mujeres con útero⁶, tres años a EEC 0,625 mg/día en mujeres sin útero⁷, tres años a EEC 0,625 mg/día con o sin AMP continuo⁹ o dos años a estradiol transdérmico 0,014 mg/día⁸.

¿La THM afecta los síntomas cognitivos en mujeres con enfermedad de Alzheimer o demencia?

Para la enfermedad de Alzheimer se evaluaron mujeres mayores sin útero en un estudio grande y de larga duración¹⁰ (EEC 0,625 o 1,25 mg/día sin progestágeno o placebo). Los hallazgos fueron nulos y los resultados de la mayoría de estudios pequeños y de corta duración también sugieren que no hay efectos importantes de la THM sobre los resultados cognitivos¹¹. <1+>

¿Afecta el riesgo de demencia el uso de la THM en la mediana edad?

Revisiones sistemáticas antiguas de casos y controles y de cohortes sugieren reducciones en el riesgo con el uso de THM de 34-44%^{12,13}. Estas reducciones del riesgo son similares en los estudios observacionales donde la exposición a las hormonas fue evaluada antes del inicio de la demencia¹¹, reduciendo así el riesgo del sesgo de recuerdo. <2+>

¿Afecta el riesgo de demencia el iniciar la THM después de la mediana edad?

Dos estudios auxiliares grandes y de larga duración del estudio WHI examinaron el uso de THM (EEC 0,625 mg/día sin gestágeno en mujeres sin útero; EEC 0,625 mg/día combinado con AMP, mujeres con útero) con los resultados de todas las causas de demencia. El número de eventos fue pequeño (108 casos de demencia en los dos estudios combinados) y la enfermedad de Alzheimer no fue examinada separadamente. Para la terapia sin gestágeno el HR no fue significativamente diferente a uno; para la terapia combinada el HR fue mayor. En un análisis que combinaba ambos grupos hormonales, el HR para THM fue significativamente mayor (HR 1,8, IC del 95% 1,2-2,6)¹⁴. <1+> Las participantes del estudio tenían entre 65 y 79 años de edad. La demencia atribuible a la THM combinada no era frecuente en este grupo de edad; alrededor de 2,3 casos por 1000 mujeres-año de uso. Para el tratamiento con estrógeno sin gestágeno el riesgo estimado atribuible era menor: 1,2 por 1000 mujeres-año de uso. Extrapolar estos riesgos estimados a mujeres sanas entre 50 y 59 años (grupo que no fue evaluado en los estudios) implica que el riesgo atribuible de demencia por THM sería raro en mujeres posmenopáusicas jóvenes; alrededor de 0,2 casos adicionales por 1000 mujeres-año.

Riesgo de enfermedad de Alzheimer y demencia-efecto de la edad

Los estudios observacionales sobre el uso de THM en la mediana edad y los resultados clínicos del estudio WHI comunicaron resultados contradictorios en el riesgo de demencia y podrían reflejar una confusión no reconocida en los estudios observacionales y fracaso de los hallazgos en mujeres posmenopáusicas mayores que no pueden generalizarse a las mujeres posmenopáusicas jóvenes o ambas situaciones¹⁵. Tres estudios observacionales han explorado las posibles diferencias basadas en la sincronización del tiempo. Uno encontró un riesgo disminuido de Alzheimer para las usuarias jóvenes de THM, pero no en las mayores también usuarias de THM¹⁶. Otro describió un riesgo de demencia disminuido con la THM

usada en la mediana edad, pero no en las mayores, llamando la atención el incremento del riesgo de demencia para las usuarias de THM mayores, pero no en las de mediana edad¹⁷. El tercero comunicó un reducido riesgo de Alzheimer para pacientes que iniciaron THM a los cinco años de la menopausia, pero sin efecto si lo iniciaban con posterioridad tras cinco años de menopausia¹⁸. Estos hallazgos observacionales apoyan el concepto de la «ventana de oportunidad» para el uso y dosis de la THM respecto al riesgo de Alzheimer¹⁵. <2+>

¿Cuáles son los efectos cognitivos de otros compuestos estrogénicos?

El SERM raloxifeno ha sido aprobado para el manejo de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. En un estudio grande de larga duración en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, el raloxifeno (60 y 120 mg/día) no tuvo efectos en la mayoría de las medidas neuropsicológicas¹⁸. La dosis mayor (120 mg/día) pero no la dosis estándar (60 mg/día) de raloxifeno redujo el riesgo de discapacidad cognitiva leve (RR 0,67; IC del 95% 0,46-0,98)²⁰. <1+> La dosis alta de raloxifeno no afecta la cognición de forma significativa en mujeres con enfermedad de Alzheimer, aunque los resultados de los estudios clínicos no excluyen la posibilidad de pequeños efectos cognitivos²¹. <1+>

Dos estudios grandes y de larga duración examinaron los efectos cognitivos de los suplementos de isoflavonas de soja en mujeres posmenopáusicas sanas. Un estudio de mujeres posmenopáusicas mayores no identificó riesgo significativo sobre el rendimiento neuropsicológico luego de 12 meses²². Otro estudio que incluyó mujeres posmenopáusicas jóvenes y mayores, no encontró efecto a los 2,5 años sobre las medidas individuales neuropsicológicas o un compuesto global derivado; los efectos fueron similares tanto en mujeres mayores como en jóvenes²³. La memoria visual mejoró de forma significativa en las mujeres asignadas al grupo de isoflavonas comparado contra el grupo placebo, pero los rendimientos sobre otros factores cognitivos no difirieron²³. <1++>

¿Cuáles son los efectos de la THM sobre síntomas depresivos y depresión en la mediana edad?

La incidencia de depresión mayor es probablemente similar al comparar mujeres mayores con las más jóvenes²⁴; pero la depresión y los síntomas depresivos son más comunes en la transición menopáusica y la posmenopausia temprana que inmediatamente después de la menopausia¹. <2+ a 2-> Los hallazgos son inconsistentes en cuanto a si la THM mejora o no tiene efecto sobre los síntomas depresivos en mujeres posmenopáusicas jóvenes sin depresión. Un estudio grande de cuatro años comunicó que los EEC (0,45 mg/día con progesterona cíclica), pero no el estradiol transdérmico (0,05 mg/día con progesterona cíclica), mejoraban los síntomas depresivos cuando se comparaban con el placebo³. Un estudio numeroso de cuatro meses no encontró efecto con EEC (0,625 mg/día con AMP continuo)²⁵. <1++>

Dos estudios pequeños y de corta duración evaluaron la THM en mujeres con depresión o síntomas depresivos durante la transición menopáusica. Después de tres semanas, las puntuaciones de depresión mejoraron significativamente en mujeres con depresión tratadas con estradiol transdérmico (0,05 mg/día) en comparación con aquellas tratadas con placebo²⁶. Después de 12 semanas, los problemas depresivos tuvieron tendencia a remitir con estradiol transdérmico (0,1 mg/día) que con el placebo²⁷. <1->

¿Cuáles son los efectos de la THM sobre otros trastornos neurológicos?

La exposición a las hormonas es de relevancia potencial para ciertos trastornos neurológicos. Los estrógenos han sido vinculados a cefalea migrañosa²⁸, y la prevalencia de cefalea es menor luego de la menopausia que antes²⁹. No hay datos de estudios clínicos sobre THM y cefalea, síntomas o frecuencia.

Se admite ampliamente que los síntomas de esclerosis múltiple están influidos por el estado hormonal pero no se han comunicado estudios clínicos relevantes³⁰. En lo que respecta a la enfermedad de Parkinson, los estudios observacionales sugieren que no hay asociación consistente entre el uso de THM y el riesgo de

Parkinson³¹. Un estudio piloto, pequeño, de bajo poder, de 8 semanas (EEC 0,625 mg/día), efectuado en mujeres posmenopáusicas con enfermedad de Parkinson avanzada no demostró un efecto significativo de la THM en los resultados³². Para algunas mujeres en edad reproductiva, con epilepsia, la frecuencia de las crisis varía en asociación con el ciclo menstrual. Un estudio clínico pequeño de tres meses de duración en mujeres posmenopáusicas con epilepsia comunicó que los EEC (0,625 mg/día, combinado con AMP) se asocian con un aumento/dosis dependiente de la frecuencia de las crisis³³. <1- a 2->

Mensajes clave

Envejecimiento cognitivo

- La THM no debe ser utilizada para mejorar la función cognitiva. [A]
- Las pacientes sanas que consideren utilizar THM con indicación apropiada, no deben preocuparse de que la THM afecte negativamente la función cognitiva. [A]
- La terapia con estrógenos puede tener un beneficio cognitivo a corto plazo en mujeres con menopausia quirúrgica cuando se inicia en el momento de la ooforectomía. [B]
- Los suplementos con fitoestrógenos (isoflavonas de soja) utilizados por mujeres sanas posmenopáusicas con una dosis diaria comparable a aquella consumida en las dietas asiáticas tradicionales no tienen un efecto global sobre la cognición. [A]

Enfermedad de Alzheimer y demencia

- Para las mujeres con enfermedad de Alzheimer, la THM iniciada luego de aparecer los síntomas de demencia no beneficia la función cognitiva ni enlentece la progresión de la enfermedad. [A]
- La THM iniciada luego de la mediana edad aumenta el riesgo de demencia. [A]
- La THM iniciada durante la mediana edad se asocia con menor riesgo de enfermedad de Alzheimer y demencia. [B]

- Extrapolando los riesgos en mujeres posmenopáusicas a más jóvenes, se estima que en mujeres menores de 60 años el riesgo de demencia asociado a THM es raro. [D]

Síntomas depresivos y depresión

- Los hallazgos no son concluyentes en cuanto a que la THM mejore o no tenga efecto sobre los síntomas depresivos en mujeres posmenopáusicas jóvenes sin depresión. [A]
- En cuanto a depresión o trastornos depresivos que ocurren durante la transición menopáusica, el uso de terapia de corto plazo con estrógenos puede mejorar los síntomas afectivos o aumentar la posibilidad de mejoría. [B]

Otros trastornos neurológicos

- La THM puede aumentar la frecuencia de crisis en mujeres con epilepsia. [B]
- La THM no está asociada con riesgo de padecer enfermedad de Parkinson. [B]
- Los efectos de la THM sobre síntomas como cefalea migrañosa, esclerosis múltiple y enfermedad de Parkinson son desconocidos. [B]

Cáncer de mama

La incidencia de cáncer de mama varía en diferentes países, por lo cual la información disponible no puede aplicarse en todas las poblaciones. El grado de asociación entre el cáncer de mama y la THM sigue siendo controvertido. La mayoría de los estudios a largo plazo refleja el uso de una combinación oral específica de estrógeno y progestágeno, y sugiere la posibilidad de un aumento de riesgo con el uso prolongado. El estudio WHI (E + P) y varios estudios observacionales importantes han comunicado un aumento del riesgo tras cinco años de tratamiento, sugiriendo un posible efecto promotor sobre tumores ya existentes¹⁻⁷. Solamente el riesgo relativo no ajustado fue significativo y, al ajustarse los factores de riesgo, deja de ser significativo². <1+> La THM combinada puede aumentar la densidad mamaria, lo que complica el cribado y aumenta la frecuencia de mamografías¹. <1+>

El posible aumento de riesgo de cáncer de mama asociado a la THM es bajo, estimado en menos de 0,1% por año, es decir, una incidencia menor de 1,0 por cada 1000 mujeres por año de uso. <1+> Es similar o incluso menor al riesgo incrementado asociado a factores comunes del estilo de vida, como son la escasa actividad física, la obesidad y el consumo de alcohol. <2++> Los datos del estudio WHI demuestran que no hay aumento de riesgo en las usuarias de THM durante los 5 a 7 años desde el inicio del tratamiento. <1+> El estudio WHI también demostró que el tratamiento durante 7,1 años con EEC sin gestágeno disminuye el riesgo de cáncer de mama y mortalidad asociada en mujeres histerectomizadas⁸. <1+>

Sin embargo, la mayoría de las mujeres del estudio WHI tenían sobrepeso u obesidad, lo que podría haber afectado su riesgo basal de cáncer de mama. Los estrógenos utilizados fueron estrógenos conjugados y no estradiol. Esto no puede ser extrapolado a mujeres más jóvenes, con menos peso corporal, ni al tratamiento con estradiol. <4>

No hay un estudio aleatorio comparativo directo de tratamiento solo con estrógeno frente a la THM combinada; pero varios estudios observacionales, incluyendo el Estudio de Salud de las Enfermeras, sugieren que la administración prolongada de estrógenos sin gestágeno puede asociarse a un leve aumento del riesgo relativo de cáncer de mama en mujeres delgadas, jóvenes, pero el riesgo potencial es menor que con el tratamiento combinado^{5,6,9}. <2++>

La tibolona no parece asociarse con efectos adversos en la densidad mamaria¹⁰. El riesgo de cáncer de mama con este tratamiento no está completamente establecido en mujeres normales pero aumenta el índice de recurrencia en mujeres supervivientes de cáncer de mama¹¹. <1+>

Tres estudios sugieren que la progesterona micronizada o la didrogesterona podrían asociarse a un menor riesgo que los progestágenos sintéticos. Un importante estudio observacional europeo sugiere que la progesterona micronizada o didrogesterona utilizadas en asociación con estradiol percutáneo o por vía oral

pueden asociarse a un mejor perfil de riesgo para el cáncer de mama que los progestágenos sintéticos⁶. <2+> Un estudio-caso control francés también demostró menor nivel de riesgo con progesterona que con progestágenos sintéticos¹². <2-> Un estudio finlandés basado en registros estableció que el riesgo no aumenta con didrogesterona luego de cinco años de uso en comparación con progestágenos sintéticos que se asociaron a un aumento leve del riesgo¹³. <2+> La información disponible en la actualidad no muestra diferencias entre el estradiol administrado por vía oral o el aplicado por vía transdérmica⁴. <2+> Sin embargo, no hay datos suficientes de estudios clínicos con poder adecuado para establecer claramente las posibles diferencias en la incidencia de cáncer de mama, administrando diferentes tipos, dosis y vías de estrógenos, o tipos de progestágenos y andrógenos.

Mensajes clave

- El riesgo de cáncer de mama asociado a la THM en mujeres mayores de 50 años es un problema complejo.
- El riesgo aumentado de cáncer de mama se asocia primariamente al uso de progestágenos sintéticos acompañando a la terapia estrogénica (terapia continua combinada con EEC+AMP) y se relaciona con la duración del tratamiento. [B]
- El riesgo puede ser menor utilizando progesterona micronizada o didrogesterona que con progestágenos sintéticos. [C]
- El riesgo de cáncer de mama atribuible a la THM es bajo y disminuye progresivamente luego de cesar el tratamiento. [B]
- No hay suficientes datos que respalden la seguridad del uso de THM (terapia con estrógenos o estrógenos-progestágenos) en supervivientes de cáncer de mama.
- El riesgo de cáncer de mama debe ser evaluado previo a indicar la THM. [D]
- El posible aumento de riesgo de cáncer de mama observado con la THM puede ser disminuido seleccionando mujeres con menor riesgo basal, incluyendo una menor densidad mamaria, y educando sobre

medidas preventivas en el estilo de vida (reducir el peso corporal y el consumo de alcohol, y aumentar la actividad física). [D]

- Se debe aconsejar la realización de mamografía anual en aquellas mujeres que utilicen THM y que tengan la densidad mamaria aumentada. [D]

Seguridad endometrial y hemorragia

Prácticamente todos los profesionales sanitarios conocen que la hemorragia genital posmenopáusica es sugestiva de «cáncer de endometrio» mientras no se demuestre lo contrario, aunque solo 1-14% de esas pacientes tendrán efectivamente un cáncer de endometrio¹. <1+> En cualquier paciente posmenopáusica con hemorragia uterina se debe realizar una evaluación endometrial, tanto si no recibe ningún tratamiento como si se encuentra con THM o SERM. La evaluación de la hemorragia ha sufrido modificaciones en los últimos tiempos con el reconocimiento de que las patologías de endometrio no son siempre globales y, por lo tanto, los resultados negativos de las biopsias endometriales efectuadas a ciegas no son ni tan significativos ni tan confiables como cuando son positivos. La biopsia no dirigida continúa siendo apropiada como una primera aproximación de la evaluación. Sin embargo, si la muestra no es positiva para cáncer o para hiperplasia compleja con atipias, se deben utilizar otras técnicas como la sonohisterografía con infusión de solución salina o histeroscopia diagnóstica para diferenciar procesos globales de la afectación focal². La biopsia endometrial no dirigida es muy efectiva si el cáncer ocupa más del 50% de la superficie endometrial³. <2++>

La asociación entre la terapia estrogénica sin gestágeno y la hiperplasia/neoplasia endometrial es bien conocida⁴. <1+> El riesgo asociado al tratamiento con estrógenos sin gestágeno depende de la dosis utilizada y la duración del mismo⁵. <2++> El tratamiento agregando un progestágeno, ya sea con esquemas continuos combinados o cíclicos, ha demostrado reducir el riesgo de neoplasia endometrial asociado a la terapia con estrógenos⁶. <1++> La posibilidad de inhibir la progresión de proliferación a

hiperplasia inducida por estrógenos depende de la dosis y el tiempo de uso de los progestágenos. El tratamiento con estrógenos sin progestágeno durante un año condujo a una incidencia de hiperplasia del 20%⁷. <1+> El uso de progestágenos en forma cíclica durante más de 10 días al mes reduce la tasa de hiperplasia a la comparable con el placebo⁶, mientras que la THM continua combinada raramente se asocia a hiperplasia endometrial. <1++> En el estudio WHI, se observó con el esquema de THM continuo combinado una disminución estadísticamente no significativa del 19% de hiperplasia endometrial en comparación con el placebo⁸. <1+>

El estudio PEPI demostró que el uso de THM agregando progesterona micronizada, sea secuencial o continuo, proporciona una protección endometrial adecuada⁷. <1+> Sin embargo, en el estudio prospectivo de cohorte EPIC se observaron más casos de cáncer de endometrio con el tratamiento secuencial combinado de estrógeno/progesterona micronizada: HR 2,42 (IC del 95% 1,53-3,83)⁹. <2++> Una posible explicación es la menor adherencia al tratamiento por parte de las pacientes al tener que utilizar una THM con dos componentes diferentes.

El dispositivo intrauterino (DIU) liberador de levonorgestrel es más efectivo que el uso secuencial de AMP, pero comparable con otros regímenes sistémicos de progesterona para protección endometrial en mujeres peri y posmenopáusicas que toman estrógenos¹⁰. <1+>

Recientemente, se ha presentado un régimen que combina el SERM bazedoxifeno con el EEC como una alternativa a la THM libre de progesterona para mujeres con útero¹¹. <1+> Los intentos para combinar otros SERM con estrógenos resultaron inaceptables por la alta incidencia de hiperplasia endometrial¹². <1+>

Dado que la adición de progesterona, en especial con esquema secuencial, puede producir efectos no deseados, se han hecho intentos para prescribir «ciclos largos» de suplementación con progesterona con resultados variados, pero estos utilizaron diferentes regímenes. En un estudio que compara el ciclo prolongado (12

semanas) con el tradicional (4 semanas), se observó un aumento en la tasa de neoplasia¹³. <2+> Otro estudio, que solo compara los resultados de los pacientes considerados «tasas aceptables de hiperplasia» según lo definido por las agencias reguladoras, encontró que el ciclo prolongado (12 semanas) es apropiado¹⁴. <2->

La tibolona también es ampliamente utilizada como forma de THM. Sin embargo, no está disponible en todos los países. Un importante estudio epidemiológico demostró un aumento estadísticamente significativo de tres veces en la incidencia del cáncer de endometrio utilizando THM durante un seguimiento de 9 años en comparación con mujeres que nunca habían utilizado THM¹⁵. <2+> Sin embargo, otros estudios encontraron que la tibolona no induce hiperplasia endometrial o carcinoma en mujeres posmenopáusicas y se asoció a un mejor perfil de hemorragia vaginal que el esquema EEC + AMP continuo combinado¹⁶. <1+>

El tratamiento con SERM está aumentando, aunque no se trate estrictamente de una forma de THM. Por lo tanto, merecen ser mencionados aquí. El tamoxifeno, primer SERM auténtico, tiene una asociación pequeña pero significativa con neoplasia endometrial¹⁷. <1+> Como resultado, prácticamente todos los SERM han sido sometidos a pruebas clínicas para evaluar su seguridad sobre el útero. El raloxifeno y el bazedoxifeno, utilizados en dosis bajas o medias, tienen un efecto similar al placebo en el endometrio posmenopáusico^{18,19}. <1+> En dosis mayores (30-40 mg diario), el bazedoxifeno parece reducir el espesor endometrial. El ospemifeno, aprobado como tratamiento vía oral para la atrofia vulvovaginal y el síndrome genitourinario de la menopausia, ha demostrado ser seguro sobre el endometrio^{20,21}. <1+> El lasofoxifeno aprobado por las autoridades sanitarias de la Unión Europea, pero no en los Estados Unidos, y por ende nunca comercializado, ha demostrado seguridad endometrial en un EAC frente a placebo en osteoporosis durante cinco años²². <1+>

Mensajes clave

- La hemorragia genital en la posmenopausia es sospechosa de cáncer de endometrio hasta demostrar lo contrario, aunque

solo 1-14% de esas pacientes realmente tienen el cáncer. [A]

- La toma de biopsia no dirigida es apropiada como evaluación inicial pero solamente es confiable cuando el cáncer de endometrio excede el 50% de la superficie endometrial. [B]
- La dosis adecuada de progesterona micronizada parece ser 200 mg/día durante 10 a 14 días en un esquema secuencial y 100 mg/día en esquema continuo combinado, donde la dosis de estradiol es de 2 mg/50 µg o menos. [B]
- Para la protección endometrial pueden ser necesarias dosis mayores de progesterona cuando se utilizan dosis mayores de estradiol o en mujeres con IMC elevado. ☒
- La terapia estrogénica sin progestágeno se asocia con mayor riesgo de hiperplasia endometrial y cáncer de endometrio en relación con la dosis y la duración del tratamiento. [A]
- La protección endometrial requiere el uso de un progestágeno por un tiempo y dosis adecuados. [A]

Cáncer de ovario

Las recomendaciones IMS del 2013 señalan que «a largo plazo, la terapia con estrógeno solo puede asociarse con un pequeño riesgo de cáncer de ovario de 0,7 por cada 1000 mujeres por cada 5 años de uso, mientras que un riesgo incrementado menor o nulo se observó con la terapia combinada de E + P»¹.

Un meta-análisis de 52 estudios, principalmente centrado en 17 estudios de seguimiento, publicado posteriormente, sugiere que la THM (terapia con estrógenos solos y E + P) aumenta el riesgo de cáncer de ovario en una proporción de 1,2 a 1,4 veces, tanto en global, e incluso con tratamiento actual, o tratamiento previo de menos de 5 años, e incluso cuando la duración de la terapia fue menor de 5 años². <2++> El aumento del riesgo se limitaba a los tumores serosos y endometrioides. El riesgo atribuible después de 5 años de tratamiento en las mujeres de 50 años de edad fue estimado en un caso

adicional por cada 1000 usuarias, y una muerte adicional por 1700 usuarias. Además, se ha afirmado que el aumento del riesgo «podría ser en gran parte o en su totalidad debido a la causalidad», y que la difusión de estos datos ha conseguido una considerable publicidad. Sin embargo, la validez de la evidencia ha sido puesta en duda, por las siguientes razones:

- existe la posibilidad de que los síntomas de cáncer de ovario aún no diagnosticado (por ejemplo, la dispareunia y síntomas urinarios) sean atribuidos a la menopausia, y obligaron al uso de THM;
- es decir: el cáncer de ovario «causó» el uso actual a corto plazo de THM, no a la inversa;
- la probabilidad de que los casos con THM fueran seguidos más estrechamente y se perdieran menos durante el seguimiento que los casos no expuestos;
- la inclusión en el meta-análisis de un número desconocido de mujeres ooforectomizadas que no estaban en situación de riesgo;
- la ausencia de información sobre el antecedente de histerectomía para el 66% de las mujeres;
- clasificación no fiable de subtipos histológicos de cáncer de ovario;
- asociaciones de baja magnitud, por lo que es imposible discriminar entre el sesgo y la causalidad;
- la falta de evaluación de dosis-respuesta;
- la ausencia de evaluación de duración-efecto respuesta;
- resultados discordantes entre los 52 estudios;
- la ausencia de pruebas experimentales que sugieran que la THM induce carcinogénesis ovárica.

Los cálculos de estimación de riesgo publicados han sido cuestionados. En un comentario sobre el cáncer de ovario y THM, Gompel y Burger calcularon que para las mujeres de 50 a 54 años el riesgo absoluto es de 1 por cada 10.000 mujeres por año de uso, con una tasa

basal de 1,2 por 1000 por 5 años y un exceso absoluto de 0,55 por 1000 por 5 años³. Se necesitan más resultados de buena calidad para obtener conclusiones definitivas sobre el riesgo de cáncer de ovario.

Mensaje clave

- Con base en la evidencia hasta la fecha, la asociación entre el uso de la THM y el cáncer de ovario sigue siendo poco clara.

Cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón ocupa el segundo lugar en la lista de neoplasias femeninas, pero ha superado al cáncer de mama como la principal causa de muerte por cáncer entre las mujeres en los países más desarrollados^{1,2}. La edad avanzada y el tabaquismo son los principales factores de riesgo. <2++> Un estudio prospectivo observacional grande realizado en China sugirió que la incidencia de cáncer de pulmón podría ser mayor en las mujeres que habían iniciado la menopausia al inicio del estudio en comparación con las mujeres de la misma edad que todavía estaban menstruando³. <2+>. Un estudio de casos y controles de Italia encontró que la edad de la menopausia por encima de 51 años se asociaba con un menor riesgo de cáncer de pulmón (razón de probabilidad [*odds ratio*, OR] 0,49; IC del 95%: 0,31-0,79) y que la THM tenía también un efecto favorable sobre la resultante (OR 0,63; IC del 95%: 0,42-0,95 vs. nunca usuarias)⁴. <2-> El riesgo no cambió sustancialmente entre las mujeres con mayor duración de THM. Un meta-análisis de 18 diferentes tipos de estudios (EAC, de casos y controles, cohortes, registro de cáncer) mostró un beneficio general para usuarias alguna vez de THM (riesgo relativo [RR] 0,80; IC del 95%: 0,72-0,89)⁵. <2++> Sin embargo, la reducción del riesgo se observó en usuarias de estrógeno solo, mientras que no hubo un efecto significativo asociado con el uso combinado de E + P. Los autores observaron que las diferencias estadísticas fueron encontradas solo cuando se agrupó a las mujeres fumadoras y no fumadoras, los diversos regímenes de hormonas o los subtipos histológicos. Un estudio observacional, prospectivo a largo plazo y de gran escala, realizado en California, llegó a la conclusión de que no había

asociación entre el uso de THM y el riesgo de cáncer de pulmón después de realizar ajustes para fumar, la histología del tumor, el tipo de la menopausia y de la preparación hormonal utilizada⁶. <2+> Los ensayos clínicos del estudio WHI en realidad tuvieron las mismas conclusiones^{7,8}: HR 1,17; IC del 95%: 0,81-1,69 en el brazo de estrógenos solos; HR 1,23; IC del 95%: 0,92-1,63 en el grupo E + P, pero más mujeres murieron de cáncer de pulmón en el grupo de THM combinado que en el grupo placebo (HR 1,71; IC del 95%: 1,16-2,52). <1+> Análisis posteriores y más detallados del estudio WHI, ya sea una visión global de los resultados de los dos ensayos clínicos del WHI con prolongación del seguimiento después de la intervención⁹, o un análisis conjunto de los datos del estudio observacional WHI y los datos del ensayo clínico¹⁰, llegaron a conclusiones similares, sin apreciar ningún efecto. En dos subgrupos de este último estudio se observaron asociaciones significativas para todos los cánceres de pulmón; las mujeres con tratamiento previo de E + P de menos de 5 años estaban en menor riesgo (HR 0,84; IC 95%: 0,72-0,98), y se registró una reducción del riesgo similar para cáncer de pulmón de células no pequeñas para tratamiento previo de 5 a menos de 10 años de cualquier terapia hormonal (HR 0,84; IC del 95%: 0,71-0,99). Un retraso en la edad de la menopausia se asociaba también con una reducción del riesgo. <1+> En resumen, los datos sobre la THM y cáncer de pulmón son inconsistentes y no apuntan a una clara asociación de la THM en la patogénesis o el resultado de tumores malignos pulmonares.

Mensajes clave

- Ninguno de los dos ensayos clínicos del estudio WHI (estrógenos solos o E + P) demostró un aumento significativo en la incidencia de cáncer de pulmón entre las usuarias de hormonas en comparación con las usuarias de placebo. [A]
- En el ensayo clínico WHI E + P, el riesgo de muerte por cáncer de pulmón fue mayor. Sin embargo, no hubo ningún efecto sobre la mortalidad en las mujeres de 50 a 59 años. [A]
- La combinación de datos de los estudios clínicos y de observación del estudio WHI

ha permitido la identificación de subgrupos en los que se demostró un efecto protector de la THM para todos los cánceres de pulmón (uso previo de E + P durante menos de 5 años) y para el cáncer de pulmón de células no pequeñas (uso previo de cualquier THM durante 5 a 10 años). [B]

- El tabaquismo es un factor de riesgo importante también en este contexto: en el análisis combinado del estudio clínico más el observacional WHI, se encontró que las fumadoras actuales tienen mayor riesgo asociado a 10 o más años de uso de E + P. [B]

Cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal es uno de los principales tipos de cáncer en las mujeres. Su incidencia varía en diferentes regiones del mundo, con un rango ajustado a la edad de 3 a 33 por cada 100.000 mujeres¹. <2+> Su incidencia aumenta considerablemente con la edad; la edad mediana al diagnóstico es de 70 años en los países desarrollados. Muchos factores de riesgo pueden tener impacto (antecedentes familiares, el tabaquismo, la obesidad, la dieta y el estilo de vida, etc.), y también la THM se menciona en este contexto. El Estudio de Salud de las Enfermeras, un gran estudio prospectivo observacional realizado en EE.UU., comunicó que el RR de cáncer colorrectal en las usuarias actuales de hormonas era de 0,65 (IC del 95%: 0,50-0,83)². <2 ++> En un meta-análisis de 18 estudios epidemiológicos de THM y cáncer colorrectal, el mismo grupo informó de una reducción del 20% (RR 0,80; IC del 95%: 0,74-0,86) en el riesgo de cáncer de colon y un descenso del 19% (RR 0,81; IC del 95%: 0,72-0,92) en el riesgo de cáncer de recto para las mujeres posmenopáusicas que habían tomado alguna vez la terapia hormonal en comparación con las mujeres que nunca usaron hormonas³. <2 ++> Los dos ensayos clínicos del estudio WHI (aleatorizado, controlado con placebo) proporcionaron datos sobre el cáncer de colon y THM que no estaban en consonancia con los estudios observacionales anteriores. Por un lado, el estudio E + P en mujeres con útero demostró un beneficio, con RR = 0,63 (IC del 95%: 0,43-

0,92) para las usuarias de hormonas⁴, pero por otra parte no hubo un efecto significativo del tratamiento solo con estrógenos sobre la incidencia de cáncer colorrectal en las mujeres histerectomizadas (RR 1,08; IC del 95%: 0,75-1,55)⁵. <1+> La reducción del riesgo en el tratamiento con E + P fue predominantemente para la enfermedad local, y cuando se había producido la propagación había más compromiso de los ganglios y una etapa más avanzada en el momento del diagnóstico en las mujeres tratadas con THM. Datos adicionales de los estudios WHI han sido publicados en los últimos años, ya sea combinando los resultados de los ensayos clínicos y los estudios observacionales⁶, o combinando los ensayos clínicos con años adicionales de seguimiento posterior a la interrupción de la terapia⁷. El resumen de los resultados es que la THM produce un efecto insignificante o no tiene efecto clínico importante. Cabe señalar que todos los estudios de los Estados Unidos utilizan un medicamento hormonal específico, EEC y AMP. En un gran estudio observacional realizado en Francia, donde la mayoría de las mujeres tomaban estradiol y progestágenos distintos al AMP, el uso alguna vez de THM (todos los tipos y rutas) no se asoció con el riesgo de adenoma o cáncer, pero el uso alguna vez de solo estrógenos se asoció con un mayor riesgo de adenoma (HR 1,22; IC del 95%: 1,05-1,41) y con una disminución en el riesgo de cáncer (HR 0,72; IC del 95%: 0,56-0,94)⁸. <2 ++> La tibolona es otro tipo de THM no estrogénica que a menudo se prescribe en Europa. Un estudio aleatorizado controlado con placebo, en mujeres con osteoporosis que usaban tibolona, registró resultados alentadores en relación con el riesgo de cáncer de colon, con un riesgo relativo de 0,31 (IC del 95%: 0,10-0,96)⁹. <1+> En conclusión, en general parece que hay un efecto beneficioso de la THM sobre el riesgo de cáncer de colon, pero los datos son inconsistentes con respecto al tratamiento solo con estrógenos. La THM no debe ser utilizada únicamente para la prevención del cáncer colorrectal.

Mensajes clave

- La mayoría de los estudios observacionales muestran menor riesgo de cáncer colorrectal entre las mujeres bajo THM por vía oral. [B]

- Los resultados del estudio aleatorizado WHI con solo estrógenos no demostraron efectos sobre el riesgo de cáncer colorrectal. [A]
- En el EAC de E + P del estudio WHI, el riesgo de cáncer colorrectal se redujo (RR 0,56; IC del 95%: 0,38-0,81). Este efecto fue predominantemente para la enfermedad local, y cuando se había producido la propagación había mayor compromiso ganglionar y una etapa más avanzada al momento del diagnóstico entre las usuarias de THM.
- Los datos disponibles son limitados en relación con el efecto de la THM no oral sobre el riesgo de cáncer colorrectal.
- El estudio LIFT (Intervención a largo plazo de las fracturas con tibolona) demostró que la tibolona se asocia con menor riesgo de cáncer de colon en mujeres de 60 a 79 años. [A]
- La THM no se debe utilizar únicamente para la prevención del cáncer colorrectal. [D]

Cáncer de cuello uterino

El cáncer cervical es el cuarto cáncer femenino más común a nivel mundial, y el séptimo cáncer más común en general, con más de 527.000 nuevos casos diagnosticados en el año 2012 (el 8% de los casos en la mujer y el 4% del total). Las tasas de incidencia de cáncer cervical son más altas en el este de África y más bajas en Asia occidental, Australia, Nueva Zelanda y Norteamérica¹. <2 ++> El pico de edad de máxima incidencia para el desarrollo del cáncer cervical es de 30 a 35 años en los países occidentales y disminuye de manera estable después, aunque existe un segundo pico de incidencia en edades muy avanzadas. Los programas nacionales de cribado en muchos países desarrollados han dado lugar a una disminución significativa en las tasas de incidencia y, en particular, la incidencia en las mujeres mayores de 45 años ha disminuido considerablemente desde mediados de los años setenta¹. El cuello uterino es una parte del tracto reproductor femenino que es muy sensible a los estrógenos.

<1 ++> Sin embargo, el efecto de los estrógenos en el cáncer cervical, que está fuertemente asociado con las infecciones por virus de papiloma humano (VPH), es poco conocido.

La investigación de la correlación entre THM y el riesgo de cáncer de cuello uterino se ha visto obstaculizada en mayor escala que la evaluación del uso de contraceptivos hormonales por dos problemas principales: en primer lugar, el uso predominante de THM es en los países ricos, donde el riesgo de cáncer de cuello uterino se ha reducido en gran medida por el cribado citológico; y en segundo lugar, existe la tendencia adicional de las usuarias de THM a ser vigiladas más estrechamente que las no usuarias. Estudios de cohortes a largo plazo no han demostrado aumento del riesgo de cáncer de cuello uterino con el uso de THM². <2 ++> Los únicos datos relativamente sin sesgos sobre THM y el cáncer cervical y lesiones precancerosas provienen de los dos estudios aleatorizados, controlados con placebo, el WHI y el HERS (Estudio Corazón y Reemplazo con Estrógeno/Progestágeno). <1+> En el estudio WHI (brazo de THM combinada) con resultados citológicos evaluados durante un período de seguimiento de 6 años, la tasa de incidencia anual de cualquier anormalidad citológica en el grupo THM fue significativamente mayor que en el grupo placebo (HR 1,4; IC del 95%: 1,2-1,6), pero no se encontraron diferencias en las tasas de incidencia de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado, comparables a neoplasia cervical intraepitelial 2/3 y cáncer³. También se observó una incidencia mayor, no significativa, de anomalías citológicas (HR 1,4; IC del 95%: 0,9-2,0) en las mujeres del grupo de THM en el estudio HERS, pero al igual que en el estudio WHI, el riesgo de cáncer de cuello uterino no se incrementó⁴.

La asociación entre THM y adenocarcinoma del cuello uterino no está aclarada. Recientemente, un estudio retrospectivo del registro finlandés, investigando mujeres posmenopáusicas ($n = 243,857$) con cinco años de THM, encontró un mayor riesgo de adenocarcinomas (SIR [razón de incidencia estandarizada] 1,83; IC del 95%: 1,24-2,59), mientras que el riesgo de carcinoma de células escamosas disminuyó (SIR 0,34; IC del 95%: 0,16-0,65)⁵. <2+> Se

necesitan más estudios en esta área de investigación.

Mensajes clave

- En los EAC del estudio WHI y en el estudio HERS, no hubo un aumento en el riesgo de cáncer de cuello uterino con la THM. [A]
- Los estudios de cohortes a largo plazo no han mostrado ningún aumento del riesgo de cáncer de cuello uterino con la THM. [B]

Cánceres del tracto digestivo superior

Cáncer hepatocelular

El carcinoma hepatocelular (CHC) es una enfermedad maligna poco común y hay pocos estudios analizando asociaciones con la THM. El análisis de los resultados de estudios casos-controles de Italia comunicó un OR de 0,2 (IC del 95%: 0,1-0,8) para mujeres que fueron alguna vez usuarias ($n = 3$) en comparación con nunca usuarias (controles basados en el hospital, $n = 102$)¹. <2+> Sin embargo, un estudio reciente con datos agrupados de 11 cohortes de los EE.UU. que evaluaban 800.000 mujeres no encontró efecto de la THM de manera global o cuando se analiza por la edad de la menopausia natural, uso actual o pasado, el tipo de hormona y la duración de exposición². <2+> Sin embargo, los investigadores descubrieron que la ooforectomía bilateral se asoció con un aumento significativo del riesgo de CHC (HR 2,67; IC del 95%: 1,22-5,85). Además, las asociaciones positivas previas desaparecerían si se ajustaba el análisis adecuadamente para la ooforectomía.

Mensajes clave

- No existe una asociación clara entre el uso de THM y CHC. [C]
- La ooforectomía bilateral podría estar asociada a riesgo aumentado de CHC. [C].

Cáncer gástrico, esofágico y de la vesícula biliar

En un estudio prospectivo observacional de Shanghai, China, con solo 2,1% de personas-año siendo mujeres posmenopáusicas expuestas a

THM, se comunicó que la incidencia de cáncer gástrico en este subgrupo fue similar a la de las no usuarias³. <2+> Curiosamente, el estudio también encontró que a mayor tiempo desde el inicio de la menopausia y menos años de fertilidad se asociaron a un mayor riesgo de cáncer gástrico, aspecto que estaría en concordancia con estudios previos demostrando un efecto protector de la THM en poblaciones con tasas mayores de uso de hormonas. Un estudio anidado de casos y controles del Reino Unido demostró que el uso de THM (OR 0,56; IC del 95%: 0,33-0,96), así como el uso previo (OR 0,25; IC del 95%: 0,09-0,70), se asocian a menor riesgo de cáncer gástrico⁴. <2-> Además un meta-análisis de siete estudios observacionales (cohortes y de casos y controles) señaló la misma asociación⁵: al comparar alguna vez usuarias con las que nunca usaron THM se demostró una reducción significativa en el riesgo de cáncer gástrico (RR 0,77; IC del 95%: 0,64-0,92). <2++>

Aunque las diferencias de género en cuanto a la susceptibilidad para desarrollar cáncer de esófago sugieren un papel de los estrógenos, hay pocos estudios que evalúen los posibles vínculos con la THM. La base de datos de Lindblad y colaboradores incluyó 299 pacientes con cáncer de esófago, en las que no se detectó asociación entre el riesgo tumoral y THM (OR 1,17; IC del 95%: 0,41-3,32)⁴. <2-> Sin embargo, un meta-análisis de ocho estudios de cohorte de varios tipos mostró un efecto beneficioso de la THM, con una reducción del 28% en el riesgo grupal en las usuarias de hormonas (RR 0,72; IC del 95%: 0,60-0,86)⁶. <2++>

Aunque se sabe que la tasa de enfermedad de la vesícula biliar puede ser incluso un 50% mayor en mujeres usuarias de THM oral, hay pocos estudios que informen sobre una asociación con el cáncer de vesícula biliar. Solo un estudio de Italia señaló un mayor riesgo para aquellas que alguna vez habían utilizado THM (OR 3,2; IC del 95%: 1,1-9,3) y la tasa mostró una tendencia al alza a mayor duración del uso⁷. <2->

Mensajes clave

- Existen pocos estudios buenos que examinen el vínculo entre los cánceres del

tracto gastrointestinal superior, la menopausia y la THM.

- La THM podría asociarse a un riesgo reducido de cáncer gástrico. [C]

Bibliografía

Sistema nervioso central

1. Weber MT, Maki PM, McDermott MP. Cognition and mood in perimenopause: a systematic review and meta-analysis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:90-8.
2. Henderson VW. Gonadal hormones and cognitive aging: a midlife perspective. *Womens Health* 2011;7:81-93.
3. Gleason CE, Dowling NM, Wharton W, *et al.* Effects of hormone therapy on cognition and mood in recently postmenopausal women: findings from the randomized, controlled KEEPS-Cognitive and Affective Study. *PLoS Med* 2015;12:e1001833.
4. Espeland MA, Shumaker SA, Leng I, *et al.* Long-term effects on cognitive function of postmenopausal hormone therapy prescribed to women aged 50 to 55 years. *JAMA Intern Med* 2013;173:1429-36 68.
5. Henderson VW, Sherwin BB. Surgical versus natural menopause: cognitive issues. *Menopause* 2007;14:572-9.
6. Resnick SM, Maki PM, Rapp SR, *et al.* Effects of combination estrogen plus progestin hormone treatment on cognition and affect. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1802-10.
7. Resnick SM, Espeland MA, An Y, *et al.* Effects of conjugated equine estrogens on cognition and affect in postmenopausal women with prior hysterectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:4152-61.
8. Yaffe K, Vittinghoff E, Ensrud KE, *et al.* Effects of ultra-low-dose transdermal estradiol on cognition and health-related quality of life. *Arch Neurol* 2006;63:945-50.
9. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. The effect of hormone replacement on physical performance in community-dwelling elderly women. *Am J Med* 2005;118:1232-9.
10. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas C, *et al.* Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer disease: a

- randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283:1007-15.
11. Henderson VW. Alzheimer's disease: review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:99-106.
12. Hogervorst E, Williams J, Budge M, Riedel W, Jolles J. The nature of the effect of female gonadal hormone replacement therapy on cognitive function in post-menopausal women: a meta-analysis. *Neuroscience* 2000;101:485-512.
13. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BKS, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1489-99.
14. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-58.
15. Henderson VW. Estrogen-containing hormone therapy and Alzheimer's disease risk: understanding discrepant inferences from observational and experimental research. *Neuroscience* 2006;138:1031-9.
16. Henderson VW, Benke KS, Green RC, Cupples LA, Farrer LA. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease risk: interaction with age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:103-5.
17. Whitmer RA, Quesenberry CP, Zhou J, Yaffe K. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol* 2011;69:163-9 .
18. Shao H, Breitner JCS, Whitmer RA, et al. Hormone therapy and AD dementia: new findings from the Cache County study. *Neurology* 2012;79:1846-52.
19. Yaffe K, Krueger K, Sarkar S, et al. Cognitive function in postmenopausal women treated with raloxifene. *N Engl J Med* 2001;344:1207-13.
20. Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et al. Effect of raloxifene on the prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005;162:683-90.
21. Henderson VW, Ala T, Sainani KL, et al. Raloxifene for women with Alzheimer disease: A randomized controlled pilot trial. *Neurology* 2015;85:1937-44.
22. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;292:65-74 69.
23. Henderson VW, St John JA, Hodis HN, et al. Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: A randomized, controlled trial. *Neurology* 2012;78:1841-8.
24. Büchtemann D, Lupp M, Bramesfeld A, Riedel-Heller S. Incidence of late-life depression: a systematic review. *J Affect Disord* 2012;142:172-9.
25. Maki PM, Gast MJ, Vieweg A, Burriss SW, Yaffe K. Hormone therapy in menopausal women with cognitive complaints: a randomized, double-blind trial. *Neurology* 2007;69:1322-30.
26. Schmidt PJ, Nieman L, Danace au MA, et al. Estrogen replacement in perimenopause-related depression: a preliminary report. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:414-20.
27. Soares CD, Almeida OP, Joffe H, Cohen LS. Efficacy of estradiol for the treatment of depressive disorders in perimenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:529-34.
28. Brandes JL. The influence of estrogen on migraine: a systematic review. *JAMA* 2006;295:1824-30.
29. Wang SJ, Fuh JL, Lu SR, Juang KD, Wang PH. Migraine prevalence during menopausal transition. *Headache* 2003;43:470-8
30. Christianson MS, Mensah VA, Shen W. Multiple sclerosis at menopause: Potential neuroprotective effects of estrogen. *Maturitas* 2015;80:133-9.
31. Wang P, Li J, Qiu S, Wen H, Du J. Hormone replacement therapy and Parkinson's disease risk in women: a meta-analysis of 14 observational studies. *Neuropsychiatric Dis Treat* 2015;11:59-66.
32. Parkinson Study Group POETRY Investigators. A randomized pilot trial of

estrogen replacement therapy in postmenopausal women with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2011;17:757-60.

33. Harden CL, Herzog AG, Nikolov BG, *et al.* Hormone replacement therapy in women with epilepsy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Epilepsia* 2006;47:1447-51.

Cáncer de mama

1. Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, *et al.*; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.
2. Anderson GL, Chlebowski RT, Rossouw JE, *et al.* Prior hormone therapy and breast cancer risk in the Women's Health Initiative randomized trial of estrogen plus progestin. *Maturitas* 2006;55:103-15.
3. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, *et al.* The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1995;332:1589-93.
4. Bakken K, Fournier A, Lund E, *et al.* Menopausal hormone therapy and breast cancer risk: impact of different treatments. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2011;128:144-56.
5. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
6. Fournier A, Berrino F, Clavell-Chapelon F. Unequal risks for breast cancer associated with different hormone replacement therapies: results from the E3N cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2008;107:103-11.
7. Chlebowski RT, Anderson GL, Gass M, *et al.*; WHI Investigators. Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women. *JAMA* 2010;304:1684-92.
8. Anderson GL, Chlebowski RT, Aragaki AK, *et al.* Conjugated equine oestrogen and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women with hysterectomy: extended follow-up of the Women's Health Initiative randomised placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13:476-86.

9. Chen WY, Manson JE, Hankinson SE, *et al.* Unopposed estrogen therapy and the risk of invasive breast cancer. *Arch Intern Med* 2006;166:1027-32.
10. Lundström E, Christow A, Kersemaekers W, *et al.* Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on mammographic breast density. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:717-22.
11. Kenemans P, Bundred NJ, Foidart JM, *et al.*; LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009;10:135-46.
12. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, *et al.* Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: a case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One* 2013;8:e78016.
13. Lyytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O. Breast cancer risk in postmenopausal women using estradiol-progestogen therapy. *Obstet Gynecol* 2009;113:65-73.

Seguridad endometrial y hemorragia genital

1. Gupta JK, Chien PF, Voit D, Clark TJ, Khan KS. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in women with postmenopausal bleeding: a meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2002;81:799-816.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Diagnosis of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. Practice Bulletin no. 128. *Obstet Gynecol* 2012;120:197-206.
3. Guido RS, Kanbour-Shakir A, Rulin MC, Christopherson WA. Pipelle endometrial sampling. Sensitivity in the detection of endometrial cancer. *J Reprod Med* 1995;40:553-5.
4. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. The Menopause Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170: 1213-23.
5. Weiderpass E, Adami HO, Baron JA, *et al.* Risk of endometrial cancer following estrogen replacement with and without progestins. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1131-7.

6. Lethaby A, Suckling J, Barlow D, Farquhar CM, Jepson RG, Roberts H. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: endometrial hyperplasia and irregular bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000402.
7. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1996;275:370-5.
8. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, *et al.* Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739-48.
9. Allen N, Tsilidis K, Key T, *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394-403 71.
10. Somboonporn W, Panna S, Temtanakitpaisan T, Kaewrudee S, Soontrapa S. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system plus estrogen therapy in perimenopausal and postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2011;18:1060-6.
11. Pickar JH, Yeh IT, Bachmann G, Speroff L. Endometrial effects of a tissue selective estrogen complex containing bazedoxifene/conjugated estrogens as a menopausal therapy. *Fertil Steril* 2009;92:1018-24.
12. Stovall DW, Utian WH, Gass ML, *et al.* The effects of combined raloxifene and oral estrogen on vasomotor symptoms and endometrial safety. *Menopause* 2007;14:510-17.
13. Bjarnason K, Cerin A, Lindgren R, Weber T. Adverse endometrial effects during long cycle hormone replacement therapy. Scandinavian Long Cycle Study Group. *Maturitas* 1999;32:161-70.
14. Erkkola R, Kumento U, Lehmuskoski S, Mattila L, Mustonen M. No increased risk of endometrial hyperplasia with fixed long-cycle estrogen-progestogen therapy after five years. *J Br Menopause Soc* 2004;10:9-13.
15. Allen NE, Tsilidis KK, Key TJ, *et al.* Menopausal hormone therapy and risk of endometrial carcinoma among postmenopausal women in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol* 2010;172:1394-403.
16. Archer DF, Hendrix S, Gallagher JC, *et al.* Endometrial effects of tibolone. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:911-18.
17. Clarke MJ. Tamoxifen for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD000486.
18. Goldstein SR, Scheele WH, Rajagopalan SK, Wilkie JL, Walsh BW, Parsons AK. A 12-month comparative study of raloxifene, estrogen, and placebo on the postmenopausal endometrium. *Obstet Gynecol* 2000;95:95-103.
19. Ronkin S, Northington R, Baracat E, *et al.* Endometrial effects of bazedoxifene acetate, a novel selective estrogen receptor modulator, in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 2005;105:1397-404.
20. Constantine GD, Goldstein SR, Archer DF. Endometrial safety of ospemifene: results of the phase 2/3 clinical development program. *Menopause* 2015;22:36-43.
21. Goldstein SR, Bachmann GA, Koninckx PR, Lin VH, Portman DJ, Ylikorkala O; Ospemifene Study Group. Ospemifene 12-month safety and efficacy in postmenopausal women with vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2014;17:173-82.
22. Goldstein SR, Neven P, Cummings S, *et al.* Postmenopausal evaluation and risk reduction with lasofoxifene (PEARL) trial: 5-year gynecologic outcomes. *Menopause* 2011;18:17-22.

Cáncer de ovario

1. de Villiers TJ, Pines A, Panay N, *et al.*; International Menopause Society. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2013;16:316-72.
2. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Menopausal hormone use and ovarian cancer risk: individual participant meta-analysis of 52 epidemiological studies. *Lancet* 2015;385:1835-42.
3. Gompel A, Burger H. A Commentary on a recent update of the ovarian cancer risk attributable to menopausal hormone therapy. *Climacteric* 2015;18:376-8 72.

Cáncer de pulmón

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, *et al.* Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65:87-108.
2. Weir HK, Thompson TD, Soman A, Møller B, Leadbetter S. The past, present, and future of cancer incidence in the United States: 1975 through 2020. *Cancer* 2015;121:1827-37.
3. Gallagher LG, Rosenblatt KA, Ray RM, *et al.* Reproductive factors and risk of lung cancer in female textile workers in Shanghai, China. *Cancer Causes Control* 2013;24:1305-14.
4. Pesatori AC, Carugno M, Consonni D, *et al.* Reproductive and hormonal factors and the risk of lung cancer: the EAGLE study. *Int J Cancer* 2013;132:2630-9.
5. Greiser CM, Greiser EM, Dören M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer - systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65:198-204.
6. Clague J, Reynolds P, Sullivan-Halley J, *et al.* Menopausal hormone therapy does not influence lung cancer risk: results from the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:560-4.
7. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, *et al.* Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:1413-21.
8. Chlebowski RT, Schwartz AG, Wakelee H, *et al.* Oestrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women (Women's Health Initiative trial): a post-hoc analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;374:1243-51.
9. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68.
10. Schwartz AG, Ray RM, Cote ML, *et al.* Hormone use, reproductive history and risk of lung cancer: the Women's Health Initiative studies. *J Thorac Oncol* 2015;10:1004-13.
2. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, *et al.* Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998;128:705-12.
3. Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999;106:574-82.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al.* Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
5. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, *et al.* Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701-12.
6. Prentice RL, Pettinger M, Beresford SA. Colorectal cancer in relation to postmenopausal estrogen and estrogen plus progestin in the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1531-7.
7. Manson JE, Chlebowski RT, Stefanick ML, *et al.* Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA* 2013;310:1353-68, 73.
8. Morois S, Fournier A, Clavel-Chapelon F, *et al.* Menopausal hormone therapy and risks of colorectal adenomas and cancers in the French E3N prospective cohort: true associations or bias? *Eur J Epidemiol* 2012;27:439-52.
9. Cummings SR, Ettinger B, Delmas PD, *et al.* The effects of tibolone in older postmenopausal women. *N Engl J Med* 2008;359:697-708.

Cáncer cervical

1. <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-info/cancerstats/types/cervix/incidence/uk-cervical-cancer-incidence-statistics> (section reviewed 11/06/2014).
2. Marsden J, Sturdee D. Cancer issues. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:87-107.
3. Yasmeen S, Romano PS, Pettinger M, *et al.* Incidence of cervical cytological abnormalities with aging in the Women's Health Initiative: a

randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:410-19.

4. Sawaya GF, Grady D, Kerlikowske K, *et al.* The positive predictive value of cervical smears in previously screened postmenopausal women: the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). *Ann Intern Med* 2000;133:942-50.
5. Jaakkola S, Pukkala E, Lyytinen HK, Ylikorkala O. Postmenopausal estradiol-progestagen therapy and risk for uterine cervical cancer. *Int J Cancer* 2012;131:E537-43.

Cánceres del tracto digestivo superior

1. Fernandez E, Gallus S, Bosetti C, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Hormone replacement therapy and cancer risk: a systematic analysis from a network of case-control studies. *Int J Cancer* 2003;105:408-12.
2. McGlynn KA, Sahasrabudhe VV, Campbell PT, *et al.* Reproductive factors, exogenous hormone use and risk of hepatocellular carcinoma among US women: results from the

Liver Cancer Pooling Project. *Br J Cancer* 2015;112(Suppl):1266-72.

3. Freedman ND, Chow WH, Gao YT, *et al.* Menstrual and reproductive factors and gastric cancer risk in a large prospective study of women. *Gut* 2007;56:1671-7.
4. Lindblad M, García Rodríguez LA, Chandanos E, Lagergren J. Hormone replacement therapy and risks of oesophageal and gastric adenocarcinomas. *Br J Cancer* 2006;94:136-41.
5. Camargo MC, Goto Y, Zabaleta J, Morgan DR, Correa P, Rabkin CS. Sex hormones, hormonal interventions, and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:20-38.
6. Wang BJ, Zhang B, Yan SS, *et al.* Hormonal and reproductive factors and risk of esophageal cancer in women: a meta-analysis. *Dis Esophagus* 2015 Mar 23. Epub ahead of print .
7. Gallus S, Negri E, Chatenoud L, Bosetti C, Franceschi S, La Vecchia C. Post-menopausal hormonal therapy and gallbladder cancer risk. *Int J Cancer* 2002;99:762-3.

Prevalencia de síntomas menopáusicos, dislipidemias y problemas sexuales en mujeres menopáusicas de Medellín, Colombia

BEATRIZ SIERRA LONDOÑO*, MARTHA CECILIA ECHEVERRI RAMÍREZ**,
GERMÁN RAIGOSA LONDOÑO***

Resumen

Introducción. Dada la importancia de conocer la prevalencia de trastornos menopáusicos en la población, decidimos investigar la prevalencia de síntomas menopáusicos y factores de riesgo cardiovascular en la población de mujeres climatéricas en Medellín, Colombia.

Materiales y métodos. Estudio descriptivo de corte transversal en mujeres en condición menopáusica.

Se utilizó el Índice de Función Sexual Femenina (IFSF) y el Menopause Rating Scale (MRS). Se hicieron preguntas sobre estilo de vida y antecedentes médicos. Se realizó toma de presión arterial, peso, talla, perímetro abdominal y mediciones de colesterol total, HDL, triglicéridos, glicemia, estradiol y FSH.

Resultados. Se tomaron 275 encuestas. La edad promedio fue de 57,3 años. El 12% usaban terapia de reemplazo hormonal. Los síntomas más prevalentes fueron agotamiento, sofocos y trastornos del sueño. En sexualidad el 51,3% tenían puntajes bajos en el IFSF y el 61,1% relataron bajo deseo sexual.

Las dislipidemias más frecuentes fueron el colesterol total alto (76,4%) y los niveles bajos de HDL (45,2%). Cumplían criterios del ATP III (National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III) para síndrome metabólico un 39,3% y no se encontró en ellas una mayor incidencia de síntomas menopáusicos.

Conclusiones Esta investigación se basa en una muestra en su mayoría no clínica y con representación de diferentes estratos sociales y niveles educativos. Este es el primer reporte de la prevalencia de síntomas menopáusicos y de factores de riesgo metabólico en mujeres menopáusicas en la ciudad de Medellín.

Palabras clave: Menopausia, síndrome metabólico, dislipidemia, síntomas menopáusicos, factores de riesgo cardiovascular.

Abstract

Introduction: We wanted to find the prevalence of menopausal symptoms and cardiovascular risk factors in middle aged women in Medellín, Colombia.

* Ginecóloga, Asomenopausia, Antioquia.

** Psicóloga-Sexóloga, Sexualidad y Género

*** Ginecólogo

Correspondencia:

Beatriz Sierra Londoño. Correo electrónico: aransierra@une.net.co

Apoyo económico de Asomenopausia, Capítulo Antioquia, para pruebas de laboratorio