

Terapia hormonal para la prevención primaria de condiciones crónicas en mujeres posmenopáusicas. Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU.

Declaración de recomendación del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. USPSTF

Importancia

La menopausia ocurre a una edad promedio de 51,3 años, y se espera que la mujer de los EE. UU. que llega a la menopausia viva en promedio otros 30 años. La prevalencia e incidencia de la mayoría de las afecciones crónicas, como enfermedad coronaria, demencia, apoplejía, fracturas y cáncer de mama, aumenta con la edad; sin embargo, el exceso de riesgo para estas condiciones que puede ser atribuido solo a la menopausia es incierto.

Desde la publicación de los resultados del Women's Health Initiative el empleo de la terapia hormonal se asocia con efectos adversos en mujeres posmenopáusicas, por lo que el uso de esta terapia ha disminuido.

Objetivo

Actualizar la recomendación de la US Preventive Services Task Force (USPSTF) del 2012 sobre el uso de la terapia hormonal para la menopausia para la prevención primaria de enfermedades crónicas.

Evaluación de la evidencia

La USPSTF revisó la evidencia sobre los beneficios y riesgos del uso sistémico (es decir, terapia hormonal oral o transdérmica) para la prevención de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas y si los resultados varían entre las mujeres en diferentes subgrupos o por el momento de la intervención después de la menopausia. La revisión no abordó la terapia hormonal para prevenir o tratar los síntomas de la menopausia.

Hallazgos

Aunque el uso de la terapia hormonal para prevenir condiciones crónicas en las mujeres posmenopáusicas se asocia con algunos beneficios, también están bien documentados los riesgos. La USPSTF determinó que la magnitud de los beneficios y los riesgos de la terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas es de pequeña a moderada. Por lo tanto, la USPSTF concluyó con certeza moderada que el estrógeno y la progestina combinados no tienen beneficio neto para la prevención primaria de enfermedades crónicas para la mayoría de las mujeres posmenopáusicas con el útero intacto y que el estrógeno solo no tiene ningún beneficio neto para la prevención primaria de las condiciones de enfermedad crónica para la mayoría de las mujeres posmenopáusicas que se han sometido a una histerectomía.

Conclusiones y recomendación

La USPSTF recomienda contra el uso de estrógeno y progestina combinados para la prevención primaria de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas (recomendación D).

La USPSTF recomienda contra el uso de estrógeno solo para la prevención primaria de afecciones crónicas en mujeres posmenopáusicas a quienes les hicieron una histerectomía (recomendación D).

La US Preventive Services Task Force (USPSTF) hace recomendaciones sobre la efectividad de servicios preventivos específicos de atención para pacientes sin signos o síntomas relacionados.

Basa sus recomendaciones en la evidencia tanto de beneficios como de riesgos y en una consideración del balance. La USPSTF no considera los costos de proporcionar un servicio en esta evaluación.

La USPSTF reconoce que las decisiones clínicas implican más consideraciones que la evidencia sola. Los médicos deben entender la evidencia, pero individualizar la toma de decisiones para el paciente o situación específica.

Del mismo modo, la USPSTF señala que las decisiones de política y cobertura involucran consideraciones además de la evidencia de beneficios y riesgos.

Resumen de recomendaciones y evidencia

La USPSTF recomienda en contra del uso de estrógenos y progestina combinados para la prevención primaria de enfermedades crónicas en la mujer posmenopáusica (recomendación D).

La USPSTF no recomienda el uso de estrógenos solos para la prevención primaria de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas a quienes se les realizó una histerectomía (recomendación D) (figura 1).

Racional

Importancia

La menopausia se define como la cesación permanente del ciclo menstrual de una mujer. Típicamente se define en retrospectiva, 12 meses después del período menstrual final. La menopausia ocurre a una edad mediana de 51,3 años, y la edad promedio que se espera que viva la mujer que llega a la menopausia es de 30 años. La prevalencia e incidencia de la mayoría de afecciones crónicas, como enfermedad coronaria, demencia, accidente cerebrovascular, las fracturas y el cáncer de mama, aumentan con la edad; sin embargo, el exceso de riesgo de estas condiciones que puede atribuirse solo a la menopausia es incierto. Desde la publicación de los hallazgos del Women Health Initiative (WHI) el uso la terapia hormonal fue asociado a graves efectos adversos para la salud en mujeres posmenopáusicas, y el uso de la hormonoterapia en la menopausia ha disminuido desde el 44% de las mujeres que usan o utilizaron la terapia

hormonal en 1988-1994 hasta el 4,7% de mujeres en 2010.¹

Beneficios de la medicación preventiva

Combinado de estrógeno y progestina

Muchos resultados de salud potencialmente asociados con el uso de la terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas han sido examinados. La USPSTF encontró pruebas convincentes de que el uso de estrógeno y progestina tiene un beneficio moderado en la reducción del riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas y evidencia adecuada de que tiene un pequeño beneficio para reducir el riesgo de diabetes.

Estrógeno solo

El uso de estrógeno sin progestina generalmente se ha restringido a las mujeres que han tenido una histerectomía, porque sin oposición el uso de estrógenos aumenta el riesgo de cáncer de endometrio en mujeres con un útero intacto. La USPSTF encontró evidencia convincente de que el uso de estrógeno solo tiene un beneficio moderado en la reducción de la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas.

LA USPSTF proporciona evidencia suficiente de que el uso de estrógeno solo tiene un beneficio moderado para reducir el riesgo de desarrollar o morir de cáncer de mama invasivo y un pequeño beneficio en la reducción del riesgo de diabetes. La USPSTF encontró pruebas convincentes de que el uso de estrógenos no tiene un efecto beneficioso sobre el riesgo de enfermedad coronaria.

Riesgos de la medicación preventiva

Combinado de estrógeno y progestina

La USPSTF encontró pruebas convincentes de que el uso de estrógenos combinados y la progestina se asocia con daños moderados, que incluyen mayor riesgo de cáncer de mama invasivo y tromboembolismo venoso, y un pequeño riesgo de cardiopatía coronaria. La USPSTF también encontró evidencia adecuada de otros daños moderados, como mayor riesgo de accidente cerebrovascular, demencia, enfermedad de vesícula biliar e incontinencia urinaria.

Figura 1. Grados y Niveles de Certeza de la Fuerza de Tarea de Servicios Preventivos de los Estados Unidos (USPSTF)

Qué significan las calificaciones de USPSTF y sugerencias para la práctica		
Grado	Definición	Sugerencias para la práctica
A	El USPSTF recomienda el servicio. Existe una gran certeza de que el beneficio neto es sustancial.	Ofrezca o brinde este servicio.
B	El USPSTF recomienda el servicio. Existe una gran certeza de que el beneficio neto es moderado o existe una certeza moderada de que el beneficio neto es de moderado a sustancial.	Ofrezca o brinde este servicio.
C	El USPSTF recomienda ofrecerlo o brindar este servicio de manera selectiva a pacientes individuales según el criterio profesional y las preferencias del paciente. Existe al menos una certeza moderada de que el beneficio neto es pequeño.	Ofrezca o brinde este servicio a pacientes seleccionados según las circunstancias individuales.
D	El USPSTF no recomienda el servicio. Existe una certeza moderada o alta de que el servicio no tiene un beneficio neto o que los daños superan los beneficios..	Desalentar el uso de este servicio.
Declaración I	El USPSTF concluye que la evidencia actual es insuficiente para evaluar el balance de beneficios y daños del servicio. La evidencia es deficiente, de mala calidad o conflictiva, y no se puede determinar el equilibrio de beneficios y daños.	Lea la sección <i>Consideraciones clínicas</i> de la declaración de la Recomendación USPSTF. Si se ofrece el servicio, los pacientes deben comprender la incertidumbre sobre el equilibrio de beneficios y daños.

Niveles de certeza de USPSTF con respecto al beneficio neto	
Descripción	
Nivel de certeza	
Alto	La evidencia disponible generalmente incluye resultados consistentes de estudios bien diseñados y bien realizados en poblaciones representativas de atención primaria. Estos estudios evalúan los efectos del servicio preventivo sobre los resultados. Por lo tanto, es poco probable que esta conclusión se vea fuertemente afectada por los resultados de estudios futuros.
Moderado	La evidencia disponible es suficiente para determinar los efectos del servicio preventivo en los resultados de salud, pero la confianza en la estimación está limitada por factores como la cantidad, el tamaño o la calidad de los estudios individuales. La inconsistencia de los hallazgos en los estudios individuales limita la generalización de los hallazgos a práctica de atención primaria de rutina. Falta de coherencia en la cadena de evidencia. A medida que haya más información disponible, la magnitud o dirección del efecto observado podría cambiar, y este cambio puede ser lo suficientemente grande como para alterar la conclusión.
Bajo	La evidencia disponible es insuficiente para evaluar los efectos en los resultados de salud. Esto se debe a la cantidad o tamaño limitado de los estudios, fallas importantes en el diseño o los métodos del estudio, inconsistencia de los hallazgos en los estudios individuales, brechas en la cadena de hallazgos de evidencia no generalizables a la práctica de atención primaria de rutina, falta de información sobre importantes resultados de salud. Más información puede permitir la estimación de los efectos en los resultados de salud.

El USPSTF define la "probabilidad de certidumbre de que la evaluación de USPSTF del beneficio neto del servicio preventivo es correcta". El beneficio neto se define como el beneficio menos el daño del servicio preventivo implementado en una población de atención primaria general. El USPSTF asigna un nivel de certeza basado en la naturaleza de la evidencia general disponible para evaluar el beneficio neto de un servicio preventivo.

Estrógeno solo

La USPSTF encontró evidencia adecuada de que el uso de estrógeno solo está asociado con daños moderados, incluidos un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, demencia, enfermedad de la vesícula biliar, incontinencia urinaria y tromboembolismo venoso.

Evaluación de USPSTF

La USPSTF concluye con una seguridad moderada que el uso del estrógeno y la progestina no tiene beneficio para la prevención primaria de condiciones crónicas en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas con un útero intacto.

La USPSTF concluye con moderada certeza que el uso del estrógeno solo no tiene beneficio neto para la prevención primaria de condiciones crónicas en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas que han tenido una histerectomía.

Consideraciones clínicas

Población de pacientes bajo consideración

Esta recomendación se aplica a pacientes asintomáticas, mujeres posmenopáusicas que están considerando la terapia hormonal para la prevención primaria de afecciones médicas crónicas (figura 2). No se aplica a las mujeres que están considerando la terapia hormonal para el manejo de los síntomas de la menopausia, tales como fogajes o sequedad vaginal.

Tampoco se aplica a los pacientes que han tenido una menopausia prematura (insuficiencia ovárica primaria) o menopausia quirúrgica.

Evaluación del riesgo

Esta declaración de recomendación se aplica a una población de riesgo promedio. Factores de riesgo para una condición crónica específica o características individuales que afectan la probabilidad de experimentar una terapia específica asociada a un evento adverso permiten inferir que los beneficios y daños de una mujer difieren de los de la población promedio.

Tratamiento e intervención

La terapia hormonal en la menopausia se refiere al uso de estrógenos combinados y

progestina en mujeres con útero intacto o de estrógeno solo en mujeres que han tenido una histerectomía en o después del tiempo de la menopausia. Para esta recomendación, la USPSTF considera la evidencia sobre los beneficios y daños de la terapia hormonal sistémica para la menopausia (es decir, orales o transdérmicos), pero no de formulaciones locales (por ejemplo, anillos o cremas) de hormonoterapia, porque estas no son generalmente utilizadas para la prevención primaria de enfermedades crónicas.

Las indicaciones para la terapia hormonal aprobadas por la Administración de Drogas (FDA) de EE. UU. en mujeres menopáusicas se limitan al tratamiento de los síntomas de la menopausia y la prevención de la osteoporosis posmenopáusica. Una advertencia de caja negra emitida por la FDA indica que la terapia de estrógeno, con o sin progestina, debe ser prescrita a la dosis efectiva más baja y durante el tiempo más corto, en coherencia con los objetivos y riesgos del tratamiento de la paciente.²

Varias formulaciones diferentes de hormonoterapia hormonal están aprobados por la FDA para su uso en los Estados Unidos; la formulación específica utilizada en el ensayo WHI, el ensayo más grande revisado por el USPSTF, fue de 0,625 mg/d de estrógenos equinos conjugados orales, con o sin 2,5mg/d de acetato de medroxiprogesterona. En la actualidad, la evidencia para determinar si los diferentes tipos, dosis o modos de entrega de la terapia hormonal afectan su perfil de beneficio a daño para la prevención de enfermedades crónicas es limitada.¹

El uso de hormonoterapia en menopausia está asociado con beneficios y riesgos. Estrógenos y progestinas combinadas están asociados con menos riesgo de, diabetes y cáncer colorrectal; sin embargo, también están asociados con un aumento del riesgo de cáncer de mama invasivo, enfermedad cardíaca coronaria, eventos tromboembólicos, accidente cerebrovascular, demencia, enfermedad de la vesícula biliar e incontinencia urinaria autoinformada. El uso de estrógeno solo está asociado con disminución del riesgo de fracturas, cáncer invasivo de mama y diabetes. Sin embargo, también se asocia con un aumento del riesgo de

Figura 2. Resumen Clínico: Terapia Hormonal para la Prevención Primaria de las Enfermedades Crónicas en la Postmenopausia

Población	Mujeres postmenopáusicas	Mujeres posmenopáusicas que se han sometido a una histerectomía
Recomendación	No use estrógeno y progestina combinados para la prevención primaria de afecciones crónicas. Grado: D	No use estrógeno solo para la prevención primaria de enfermedades crónicas. Grado: D
Esta declaración de recomendación se aplica a las mujeres posmenopáusicas que están considerando la terapia hormonal para la prevención primaria de afecciones médicas crónicas. No se aplica a las mujeres que están considerando la terapia hormonal para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, ni a las mujeres que han tenido menopausia prematura (insuficiencia ovárica primaria) o menopausia quirúrgica.		
Evaluación de riesgos	Estas recomendaciones se aplican a una población de riesgo promedio. Los factores de riesgo para condiciones crónicas específicas o características individuales que afectan la probabilidad de experimentar un evento adverso asociado a una terapia específica pueden causar que el saldo neto de beneficios y daños de la mujer difiera del de la población promedio.	
Medicación preventiva	La terapia hormonal se refiere al uso de estrógeno y progestina combinados en mujeres con útero intacto, o estrógeno solo en personas que se han sometido a una histerectomía, tomadas en o después del momento de la menopausia. Para esta recomendación, el USPSH consideró evidencia en terapia hormonal menopáusica sistémica (es decir, oral o transdérmica) pero no en formulaciones locales (es decir, cremas o anillos), ya que no son generalmente usado para prevención primaria. Varias formulaciones diferentes de la terapia hormonal de la menopausia están aprobadas por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos para su uso en los Estados Unidos; la formulación específica utilizada en la Iniciativa de Salud de la Mujer, el ensayo más grande, fue de 0,625 mg / día de estrógenos equinos conjugados orales, con o sin 2,5 mg/día de acetato de medroxiprogesterona.	
Otras recomendaciones relevantes de USPSH	El USPSTF recomienda intervenciones de asesoramiento conductual para promover una dieta saludable y actividad física para la prevención de enfermedades cardiovasculares en mujeres que tienen sobrepeso u obesidad y que tienen factores de riesgo de enfermedad cardiovascular adicionales. El USPSTF recomienda el uso diario de dosis bajas de aspirina para disminuir el riesgo de cáncer colorrectal y enfermedad cardiovascular en los candidatos apropiados. El USPSTF recomienda ofrecer medicamentos como tamoxifeno y raloxifeno a mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama que no tiene contraindicaciones y tiene un bajo riesgo de efectos adversos del medicamento para disminuir el riesgo de cáncer de seno.	

Para obtener un resumen de la evidencia revisada sistemáticamente al hacer esta recomendación, la declaración de recomendación completa y los documentos de respaldo, vaya a <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org>

eventos tromboenergéticos, accidente cerebrovascular, demencia, enfermedad de la vesícula biliar e incontinencia urinaria autoinformada. La razón de la discordancia del efecto del estrógeno solo en comparación con el estrógeno combinado con la progestina en el riesgo de cáncer de mama invasivo no está clara. Las tablas 1 y 2 muestran las diferencias de frecuen-

cia absolutas de eventos estimados asociados con el uso de estrógeno y progestina combinados y estrógeno solo, en comparación con el placebo, para estos resultados de salud.¹

Otros enfoques para la prevención

Varias intervenciones y medicamentos preventivos para reducir el riesgo de condiciones

Tabla 1. Diferencia de frecuencia del evento estimada asociada con el uso combinado de estrógeno y progestina versus placebo en mujeres posmenopáusicas

Aparición	Diferencia de la tasa de eventos absolutos por 10.000 Mujeres/Años (95% CI)
Daños	
Cáncer de mama (invasivo)	9 (1 a 19)
Enfermedad coronaria	8 (0 a 18)
Demencia (probable) ^a	22 (4 a 53)
Enfermedad de la vesícula	21 (10 a 34)
Carrera	9 (2 a 19)
Tromboembolismo venoso ^b	21 (12 a 33)
Incontinencia urinaria	876 (606 a 1168)
Beneficios	
Diabetes	-14 (-24 a -3)
Todas las fracturas	-44 (-71 a -13)
Cáncer colorrectal	-6 (-9 a -1)

a Mujeres de 65 años en adelante.

b incluye trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

Tabla 2. Diferencia de frecuencia de evento estimulada asociada con el uso de estrógenos solo versus placebo en mujeres posmenopáusicas

Aparición	Diferencia de la tasa de eventos absolutos por 10.000 Mujeres/Años (95% CI)
Daños	
Demencia (probable) ^a	12 (-4 a 41)
Enfermedad de la vesícula	30 (16 a 48)
Carrera	11 (2 a 23)
Tromboembolismo venoso ^b	11 (3 a 22)
Incontinencia urinaria	1261 (880 a 1689)
Beneficios	
Cáncer de mama (invasivo)	-7 (-14 a 0.4)
Todas las fracturas	-53 (-69 a -39)
Diabetes	-19 (-34 a -3)

a Mujeres de 65 años en adelante.

b incluye trombosis venosa profunda y embolia pulmonar.

crónicas en mujeres han sido estudiados. Por ejemplo, el uso de medicamentos como tamoxifeno y raloxifeno en mujeres en mayor riesgo de cáncer de mama que no tienen contraindicaciones y tienen un bajo riesgo de efectos adversos del medicamento es una estrategia potencial para reducir el riesgo de cáncer de mama.³ El USPSTF recomienda asesoramiento del comportamiento e intervenciones para promover una dieta saludable y actividad física para la prevención de enfermedades cardiovasculares en adultas con sobrepeso y obesas y que tienen factores de riesgo de enfermedad cardiovascular adicional.⁴ La USPSTF también recomienda el uso diario de dosis baja de aspirina para disminuir el riesgo de cáncer colorrectal y enfermedad cardiovascular en candidatas apropiadas.⁵

Otras consideraciones

Necesidades y brechas de investigación

La evidencia es limitada en cuanto a si los beneficios y los daños de la terapia hormonal de la menopausia varían según la edad, la raza/etnia o el momento de la iniciación después de la menopausia. En el ensayo WHI, la prueba de tendencia por grupo de edad mostró una tendencia estadísticamente significativa hacia una menor mortalidad por todas las causas entre las mujeres más jóvenes (de 50 a 59 años en el momento de la aleatorización) asignadas a estrógeno solo pero no a mujeres asignadas al combinado de estrógeno y progestina. No hay evidencia de que las mujeres de diferentes razas/etnias experimenten un equilibrio diferente de beneficios y perjuicios con la terapia hormonal para la menopausia; sin embargo, la mayoría (aproximadamente el 80%) de las mujeres en el ensayo más grande (WHI) eran blancas, por lo que estos análisis pueden tener poco poder para detectar tales diferencias. Son conflictivos los datos con respecto a si el momento del inicio de la terapia hormonal después de la menopausia afecta el equilibrio de los beneficios y los riesgos. El análisis de metadatos de pacientes individuales puede ser útil para determinar si el balance de beneficios y riesgos de la terapia hormonal es diferente en cualquiera de estos subgrupos.

Discusión

Carga de enfermedad

La menopausia natural aparece en un promedio de 51,3 años.⁶ La prevalencia y la incidencia de la mayoría de las enfermedades crónicas aumenta con la edad, y se espera que la mujer promedio que se acerca a la menopausia va a vivir otros 30 años.⁷ Sin embargo, el exceso de riesgo para estas condiciones que se puede atribuir solo a la menopausia es incierto. La evidencia que apoya la menopausia como un factor de riesgo para la enfermedad crónica es más fuerte para las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis. Conforme al Centro Nacional de Estadísticas de Salud, la enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte entre mujeres en los Estados Unidos; en 2013, 289.758 mujeres murieron a causa de la enfermedad.⁸ En 2014, hubo más de 267.000 hospitalizaciones por fracturas de cadera en personas de 65 años y más, y en general, el 69% de las fracturas de cadera ocurrieron en mujeres.⁹ Para 2025, la incidencia anual estimada y los costos de las fracturas en los Estados Unidos aumentarán en un 50%.¹⁰

Alcance de la revisión

Para actualizar su recomendación de 2012, la USPSTF revisó la evidencia sobre los beneficios y riesgos de hormonoterapia sistémica (es decir, oral o transdérmica) para la prevención de condiciones crónicas en las mujeres posmenopáusicas y si los resultados varían entre las mujeres en diferentes subgrupos o mediante el ajuste de la intervención después de la menopausia. El uso de terapia hormonal, ya sea administrada por vía oral, transdérmica o localmente para el tratamiento de los síntomas de la menopausia (p. ej., vasomotor, sofocos o síntomas vulvovaginales) o para otras indicaciones está fuera del alcance de esta recomendación.

Beneficios y riesgos de la medicación preventiva

La USPSTF encontró 18 ensayos de buena o muy buena calidad que comparaban los efectos de estrógeno y progestina combinados o estrógeno solo versus placebo sobre la prevención de enfermedades crónicas de las mujeres

en la posmenopausia.¹ En estos ensayos el WHI fue el gran escenario, fue la única prueba diseñada y suficientemente potenciada para evaluar la efectividad de la terapia hormonal para la prevención primaria de las múltiples afecciones que son el foco de esta declaración de recomendación.

El ensayo WHI comparó 0,625 mg/d orales de estrógenos equinos conjugados, con y sin 2,5 mg/d de medroxiprogesterona acetato, frente a placebo. Otros ensayos utilizaron una variedad de agentes estrogénicos (estrógenos equinos conjugados, estradiol o estradiol transdérmico) y progestágenos (acetato de medroxiprogesterona, noretindrona o progesterona micronizada) como agentes de estudio activos. El ensayo WHI inscribió a mujeres de 50 a 79 años; la edad media era de 63 años.

El ensayo WHI proporcionó la mayoría de las estimaciones utilizadas para evaluar los beneficios y daños de la terapia hormonal de la menopausia. Incluyendo la fase de postratamiento, el ensayo WHI tuvo hasta 13 años de seguimiento para evaluar cómo los riesgos de enfermedades crónicas cambian después de que las mujeres suspenden la hormonoterapia. Datos sobre los efectos de la terapia hormonal en la menopausia sobre el riesgo de condiciones crónicas para todos los estudios pertinentes se presentan abajo. Cuando fue posible, los datos de prueba se combinaron en un metaanálisis. Si esto no fue posible, los datos de prueba se discuten por separado.

Enfermedad coronaria

La evidencia observacional ha sugerido que podría haber un efecto de protección de la terapia hormonal menopáusica en la enfermedad cardíaca coronaria; sin embargo, el WHI y otros ensayos no han demostrado tal efecto. Resultados agrupados de tres ensayos que informaron sobre el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria en mujeres aleatorizadas a estrógenos combinados y progestina versus placebo (N= 18.081) mostraron un mayor riesgo de eventos de enfermedad coronaria en mujeres que toman terapia (riesgo relativo [RR], 1,23) [IC 95%, 1,00-1,52] durante un seguimiento promedio de 5 años¹; sin embargo, esta diferencia no alcanzó significatividad estadística.

El seguimiento posintervención de las mujeres en el ensayo WHI mostró que 2,4 años después de suspender el estrógeno y la progestina combinados, el riesgo de la enfermedad coronaria no fue significativamente diferente entre mujeres que tomaron terapia hormonal durante el ensayo y aquellas que habían recibido placebo (hazard ratio [HR], 1,04 [IC 95%, 0,89-1,21]).¹¹

Resultados agrupados de 3 ensayos que informaron sobre el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria en mujeres aleatorizadas a estrógeno solo versus placebo (N = 11.310) no mostraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de eventos coronarios entre mujeres que tomaron terapia de estrógeno y aquellas que recibieron placebo (RR, 0,95 [IC 95%, 0,79-1,14])¹.

El seguimiento posintervención de las mujeres en el ensayo WHI mostró que 3,9 años después de suspender el estrógeno solo, el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria no fue significativamente diferente entre las mujeres que tomaron terapia hormonal durante el ensayo y aquellas que recibieron placebo (HR, 0,97 [IC 95%, 0,75-1,25]).¹²

Cáncer de mama

Debido a que los estrógenos generalmente estimulan la proliferación de células mamarias, los ensayos de la terapia hormonal de la menopausia han informado sobre el riesgo de cáncer de mama como uno de los tratamientos adversos primarios tardíos. Seis ensayos compararon el estrógeno y la progestina combinados versus placebo e informaron sobre incidencia de cáncer de mama. Sin embargo, solo 2 de estos ensayos siguieron estas mujeres durante más de 4 años, y solo el ensayo WHI informó sobre el riesgo de cáncer de mama invasivo (versus cualquier cáncer de mama).

Durante la fase de intervención del WHI (duración mediana 5,6 años), mujeres asignadas a estrógeno y progestina combinados tuvieron un riesgo significativamente mayor de cáncer de mama invasivo frente a las mujeres asignadas a placebo (HR, 1,24 [IC 95%, 1,01-1,53]). El riesgo se mantuvo significativamente aumentado durante una mediana posintervención en seguimiento de 8,2 años (CRI, 1,32 [IC 95%,

1,08-1,61)].¹³ Según el Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS), más mujeres asignadas al azar a estrógenos combinados con progestágenos desarrollaron cáncer durante la fase de intervención de 4,1 años que las mujeres que recibían placebo, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos (HR, 1,38 [IC del 95%, 0,82 a 2,31]).¹⁴

En 3 ensayos más pequeños (The Estrogen Replacement and Atherosclerosis [ERA],¹⁵ Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions [PEPI], y Estonian Postmenopausal Hormone Therapy [EPHT]¹⁷), el riesgo de incidencia de cáncer de mama no fue significativamente diferente entre mujeres aleatorizadas para recibir estrógenos combinados y progestina y aquellas que recibieron placebo durante 3 a 4 años; sin embargo, pocos casos ocurrieron en general. El cuarto ensayo, The Women's International Study of Long Duration Estrogen After Menopause (WISDOM), se detuvo después de un año debido a los resultados de WHI en cuanto al exceso de riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben estrógenos combinados con progestina; la incidencia de cáncer de mama no fue significativamente diferente entre grupos en un año.¹⁸

Cinco ensayos que compararon estrógeno solo versus placebo informaron sobre incidencia de cáncer de mama; sin embargo, solo el WHI informó de incidencia de cáncer de mama invasivo. En el ensayo WHI, las mujeres asignadas a estrógeno solo tuvieron una disminución no significativa en el riesgo de cáncer de mama invasivo frente a mujeres asignadas a placebo durante la mediana de 7,2 años de la fase de intervención (HR, 0,79 [IC 95%, 0,61-1,02]).^{12,13} El riesgo permaneció más bajo durante la mediana de la fase posterior a la intervención de 6,6 años después de que el ensayo había sido detenido. La diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa durante el seguimiento acumulativo (incluye ensayo y fase posterior a la intervención; duración media de 13 años) (HR, 0,79 [95% CI, 0,65-0,97]).¹³

En el estudio Estrogen for the Prevention of Re-Infarction Trial (ESPRIT), el riesgo de cáncer de mama no fue significativamente diferente entre mujeres asignadas al azar a estrógenos

solos y aquellas que reciben placebo durante el período de intervención de 2 años (RR, 0,98 [IC 95%, 0,25-3,91]).¹⁹ En the ERA trial,¹⁵ PEPI trial¹⁶ y Estrogen in the Prevention del ensayo de aterosclerosis (EPAT),²⁰ hubo pocos casos de cáncer de mama, y los resultados no fueron concluyentes.

Eventos tromboembólicos

En el ensayo WHI, las mujeres que se asignaron al azar a estrógeno y progestina combinados tenían un mayor riesgo de embolia pulmonar (CRI, 1,98 [95% CI, 1,36-2,87]) y trombosis venosa profunda (CRI, 1,87 [IC 95%, 1,37] 2,54)) en comparación con las aleatorizadas a placebo durante una mediana de seguimiento de 5,6 años.¹³ No hubo diferencias significativas entre grupos en riesgo de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar durante el período de 2,4 años postintervención.¹¹ Las mujeres aleatorizadas de estrógeno solo tenían un aumento en el riesgo de trombosis durante la fase de intervención de 7,1 años (HR, 1,48 [IC 95%, 1,06 -2,07]); el riesgo de embolia pulmonar no fue significativamente más alto que en el grupo de placebo (HR, 1,35 [IC 95%, 0,89-2,05]).¹³ No hubo diferencia significativa entre grupos en riesgo de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar durante el período de 3,9 años posterior a la intervención.¹²

En 3 ensayos más pequeños (ERA,¹⁵ EPHT,¹⁷ y Estrogen Memory Study [EMS]²¹) de estrógeno y progestina combinados, que variaron en la duración del estudio y las medidas de resultados, no hubo diferencia en el riesgo de trombosis venosa entre mujeres aleatorizadas a la terapia hormonal versus placebo durante 2 a 3 años; sin embargo, la cantidad de eventos fue pequeña.

Un ensayo de estrógeno solo (EPAT20) no informó eventos tromboembólicos en ninguno de los grupos durante 2 años de seguimiento.

En el ensayo WHI, las mujeres que tomaron estrógeno solo tuvieron un riesgo estadísticamente significativo mayor de accidente cerebrovascular frente a las que recibieron placebo durante la fase de intervención (duración mediana, 5,6 años; HR, 1,37 [IC del 95%, 1,07 a 1,76]); durante el seguimiento posin-

intervención, el riesgo de accidente cerebrovascular no fue significativamente diferente entre los 2 grupos (HR, 1,04 [IC del 95%, 0,86-1,26]).¹³

Otros dos ensayos que comparan el estrógeno y la progestina combinados con el placebo informaron sobre la incidencia de diversos eventos de enfermedades cerebrovasculares. En el ensayo EPHT, las mujeres asignadas al azar al estrógeno combinado y progestina tenían un mayor riesgo de cualquier evento de enfermedad cerebrovascular frente a las asignadas al azar a placebo (HR, 2,46 [95% CI, 1,14-5,34]).¹⁷ En EMS, pocos eventos ocurrieron durante 2 años, y los resultados no fueron concluyentes.²¹

En el ensayo WHI, las mujeres que tomaron estrógeno solo tuvieron una estadísticamente significativo mayor riesgo de accidente cerebrovascular frente a aquellas que recibieron placebo durante la fase de intervención (duración mediana, 7,2 años; HR, 1,35 [IC 95%, 1,07-1,70]). Durante el seguimiento posintervención, el riesgo de accidente cerebrovascular no fue significativamente diferente entre los 2 grupos (HR, 0,92, [IC 95%, 0,71-1,19]).¹³ En las pruebas más pequeñas, EPAT²⁰ y theERA¹⁵, ocurrieron pocos eventos y los resultados no fueron concluyentes.

Deterioro cognitivo

La evidencia observacional ha sugerido que la terapia hormonal menopáusica podría estar asociada con un efecto protector contra la demencia o deterioro cognitivo; sin embargo, el estudio WHI Memory Study (WHIMS) no confirmó tal efecto. El estudio WHIMS y el ensayo WHIMS solo de estrógenos evaluó el riesgo de demencia probable o deterioro cognitivo leve en mujeres que toman estrógenos combinados con progestina o estrógeno solo frente a placebo. Ambos estudios fueron subconjuntos del ensayo WHI y se limitaron a mujeres de 65 a 79 años al inicio del estudio que estaban libres de probable demencia.

Las mujeres que tomaron estrógeno y progestina combinados tuvieron un mayor riesgo de probable demencia que las que recibieron placebo (HR, 2,05 [IC 95%, 1,21-3,48]) pero no deterioro cognitivo leve.²² Las mujeres que to-

maron estrógeno solo tenían un mayor riesgo de resultado compuesto (probable demencia o deterioro cognitivo leve) (HR, 1,38 [IC 95%, 1,01-1,89]) pero no probable demencia sola.²³

Enfermedad de la vesícula

En el ensayo WHI, las mujeres asignadas al azar a estrógenos combinados y la progestina o el estrógeno solos tienen un mayor riesgo de enfermedad de la vesícula biliar (RR 1,59 [IC del 95%, 1,28-1,97] y FC, 1,67 [IC del 95%, 1,35 a 2,06], respectivamente).²⁴ El riesgo de enfermedad de la vesícula biliar en el estrógeno combinado y el grupo de progestina disminuyó después de la intervención, pero continuó siendo mayor en el grupo de terapia hormonal que en el grupo placebo (duración mediana, 8,2 años; HR, 1,24 [IC 95%, 1,01-1,52]); el riesgo de enfermedad de la vesícula biliar ya no era significativamente diferente a los 6,6 años después de la intervención en el grupo de estrógeno solo (HR, 0,98 [IC 95%, 0,68-1,41])¹³.

Incontinencia urinaria

Tanto el estudio WHI como el HERS muestran un riesgo consistentemente mayor de incidentes de incontinencia urinaria autoinformada en todos los puntos de tiempo en mujeres que tomaron estrógeno y progestina combinados versus placebo. En el ensayo WHI, las mujeres que tomaron estrógeno y progestina combinados tuvieron mayor riesgo de incontinencia al año (RR, 1,39 [IC 95%, 1,27-1,52]) y a los 3 años (RR, 1,81 [IC 95%, 1,16 a 2,84]).²⁵ En el HERS, las mujeres que tomaron el estrógeno y la progestina combinados tenían un mayor riesgo de incontinencia en el seguimiento de 4,2 años (odds ratio, 1,6 [IC del 95%, 1,3-1,9])²⁶.

Dos ensayos, WHI²⁵ y Ultra Low Dose Transdermal Estrogen Assessment (ULTRA),²⁷ proporcionaron datos sobre el incidente autoinformado de incontinencia urinaria en mujeres que tomaron estrógeno solo frente a placebo.

En el ensayo WHI, las mujeres que tomaron estrógeno solo tuvieron un aumento del riesgo de incontinencia urinaria frente a las que recibieron placebo en un año (RR, 1,53 [IC del 95%, 1,37-1,71]); resultados basados en muestras más

pequeñas a 2 (ULTRA) y 3 (WHI) años de tratamiento no mostraron ninguna diferencia en la incontinencia urinaria incidental.

Fracturas

Los resultados agrupados de 5 ensayos (N = 20.499) mostraron una reducción significativa del riesgo de fracturas en mujeres asignadas al azar al estrógeno combinado con progestina versus placebo (RR, 0,80 [IC 95%, 0,68-0,94])¹.

El estudio WHI mostró un riesgo significativamente reducido de fracturas osteoporóticas en mujeres aleatorizadas a estrógeno solo versus placebo (HR, 0,72 [IC 95%, 0,64-0,80]).¹³ La diferencia no permaneció más tiempo estadísticamente significativo en la fase posterior a la intervención (duración, 10,7 años); sin embargo, este estudio solo informó fracturas anuales¹².

El ensayo ERA encontró menos fracturas de cualquier tipo en mujeres con estrógeno solo versus placebo, pero el hallazgo no fue estadísticamente significativo (RR, 0,42 [IC 95%, 0,17-1,04])¹⁵.

Diabetes

Dos ensayos proporcionaron información sobre el riesgo de desarrollar diabetes con estrógeno y progestina combinados (N = 17.903) en mujeres sin diabetes o sin recibir tratamiento para la diabetes al inicio del estudio.

El estrógeno y la progestina combinados redujeron el riesgo de incidentes de diabetes en el HERS (seguimiento medio, 4,1 años; HR, 0,65 [95% CI, 0,48-0,89])²⁸ y diabetes incidental autorreportada en el ensayo WHI (seguimiento medio, 5,6 años; HR, 0,81 [IC 95%, 0,70-0,94]). Esta reducción de riesgo ya no se observó 8,2 años después de la intervención en el ensayo WHI (HR, 1,19 [IC 95%, 1,05-1,34])¹³.

El estudio WHI fue la única prueba para proporcionar información sobre el riesgo de diabetes incidente autorreportada con el uso de estrógeno solo.

Durante una mediana de seguimiento de 7,2 años, menos mujeres que tomaron estrógeno solo frente a placebo informaron un nuevo diagnóstico de diabetes (HR, 0,86 [IC del 95%,

0,76 a 0,98]). La reducción general en el riesgo de diabetes no se observó más 6,6 años después de la intervención (HR, 1,07 [95% CI, 0,92-1,25]).¹³

Cáncer colorrectal

Cuatro ensayos informaron sobre la incidencia de cáncer colorrectal en mujeres recibiendo estrógeno y progestina combinados versus placebo. En la fase de intervención del WHI, mujeres que recibieron estrógenos combinados y progestina versus placebo tenían menos probabilidades de desarrollar cáncer colorrectal (HR, 0,62 [IC 95%, 0,43-0,89]). Sobre la media acumulada de 13,2 años del período de seguimiento, el riesgo de cáncer colorrectal se mantuvo numéricamente más bajo en el grupo de terapia hormonal, pero esta diferencia no alcanzó significación estadística (HR, 0,80 [95% CI, 0,63-1,01]).¹³ En HERS, hubo menos casos de cáncer colorrectal en mujeres asignadas al azar a estrógeno y progestina combinados (versus placebo) en una duración media de 4,1 años, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos (HR, 0,69 [IC 95%, 0,32-1,49]).¹⁴ El estudio EMS²¹ y el ensayo WISDOM¹⁸ no informaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de cáncer colorrectal. Sin embargo, las tasas de eventos en estos estudios fueron bajas, y la duración del seguimiento fue corta (menor de 2 años), lo que impidió que estos estudios se combinaran con los ensayos WHI y HERS en el metaanálisis.

El ensayo WHI no informó diferencias significativas en la incidencia del cáncer colorrectal entre mujeres aleatorizadas a estrógeno solo y las aleatorizadas a placebo durante la fase de intervención (CRI, 1,15 [95% CI, 0,81-1,64]) o el período de seguimiento acumulado (HR, 1,13 [IC 95%, 0,85-1,51]).¹³

Otros tipos de cáncer

Tanto el WHI¹³ como el HERS¹⁴ no mostraron diferencias significativas en la incidencia de cáncer de pulmón en mujeres que recibieron estrógeno y progestina versus placebo durante la fase de intervención y en el seguimiento posintervención. El EMS²¹ informó de solo un caso de cáncer de pulmón, en el grupo de terapia hormonal, y su corto período de prueba impidió

que se combinara con los ensayos WHI y HERS en el metaanálisis.

El ensayo WHI no informó diferencias significativas en la incidencia del cáncer de pulmón entre mujeres que recibieron estrógeno solo y mujeres que recibieron placebo, tanto durante la fase de intervención como en el seguimiento después de la intervención.¹³

En el ensayo WHI¹³ y en el HERS,¹⁴ la incidencia de cáncer de endometrio durante la fase de intervención no difirió significativamente entre las mujeres que recibieron estrógeno y progestina combinados versus placebo. Durante el período posintervención WHI, fue estadísticamente significativo que pocas mujeres randomizadas a terapia hormonal desarrollaron cáncer de endometrio (HR, 0,58 [IC 95%, 0,40-0,86]) en comparación con las mujeres que recibieron el placebo.¹³ Dos ensayos adicionales, ERA¹⁵ y PEPI,¹⁶ no informaron casos de cáncer de endometrio; sin embargo, los ensayos fueron demasiado cortos para ser combinados con el WHI y el HERS en el metaanálisis.

En el ensayo WHI, no hubo diferencias significativas en la incidencia de cáncer invasivo uterino entre mujeres que recibieron combinado estrógeno y progestina versus placebo, ambos durante la fase de intervención y la fase de posintervención.¹³

El ESPRIT²⁹ informó que no hubo diferencias significativas en la incidencia de cáncer de ovario entre mujeres que recibieron estrógeno solo frente a placebo durante el seguimiento a largo plazo (que incluyó una fase de intervención de 2 años) y una fase de observación posensayo, para un promedio de 12,6 años.

No hubo diferencias significativas en la incidencia de cáncer cervical en mujeres con útero intacto que recibieron combinado estrógeno y progestina o placebo en el ensayo WHI³⁰.

Mortalidad por cualquier causa

Los resultados combinados de 3 ensayos (N = 19.580) no mostraron diferencias significativas en todas las causas de mortalidad entre las mujeres que reciben estrógenos combinados con progestina y las que recibieron placebo (RR, 1,01 [IC 95%] 0,88-1,17]) durante un se-

guimiento medio de 5,2 años. Del mismo modo, resultados agrupados de 3 ensayos que informaron la mortalidad por todas las causas en las mujeres aleatorizadas a estrógeno solo frente a placebo (N = 11.961) no mostraron diferencia entre los 2 grupos (RR, 1,01 [IC 95%, 0,88-1,17]) durante un seguimiento de hasta 6,8 años.¹ Un reciente análisis del WHI mostró que no hay diferencia significativa en la mortalidad por todas las causas entre las pacientes aleatorizadas a estrógeno y progestina combinados (HR, 1,02 [IC 95%, 0,96-1,08]) o estrógeno solo (HR, 0,94 [IC 95%, 0,88-1,01]) versus placebo durante 18 años de seguimiento acumulativo.³¹

Subgrupos de interés

Los subgrupos de interés para esta declaración de recomendación incluyen mujeres agrupadas por raza/etnia; años; duración de uso de la terapia hormonal; tipo, dosis y modo de administración de la terapia hormonal; y presencia de condiciones comórbidas.

Los ensayos no informaron resultados para la mayoría de estos subgrupos. Los análisis de subgrupos se limitaron a aquellos basados en raza/etnia, edad y un pequeño número de condiciones comórbidas o factores de riesgo. Para la mayoría de los resultados, no hubo un subgrupo estadísticamente significativo de efectos; sin embargo, es posible que los estudios no hayan tenido el poder suficiente para detectar tales efectos.

En el ensayo WHI con estrógeno solo, fueron detectadas interacciones estadísticamente significativas entre la edad y el riesgo de mortalidad por cualquier causa, cáncer colorrectal e infarto de miocardio, aunque no eventos de enfermedad coronaria total. Hubo tendencias significativas hacia menores riesgos de estos resultados en mujeres más jóvenes (50-59 años) y mayores riesgos en mujeres mayores (70-79 años) asignadas al azar a estrógenos solos en relación con el placebo.¹³ Sin embargo, la multiplicidad de resultados y comparaciones de subgrupos realizadas (en estos análisis, valores P para la tendencia por grupo de edad no se ajustaron para la gran cantidad de pruebas realizadas), así como la pequeña cantidad de eventos que ocurrieron para algunos de estos

resultados en los subgrupos de prueba de estrógeno solo, limitan la fuerza de estos hallazgos. Estas limitaciones, junto con la ausencia de efectos de subgrupo significativos para la mayoría de los resultados, llevaron al USPSTF a concluir que la evidencia era inadecuada para determinar que cualquier subgrupo tenía un saldo diferente de beneficios y daños.

Hasta la fecha, son limitadas las pruebas para determinar si los diferentes tipos, dosis o modos de administración de la terapia hormonal tienen un equilibrio diferente de beneficios y daños.

Momento de la medicación preventiva

Se ha propuesto que la terapia hormonal iniciada más cerca del tiempo de la menopausia puede tener un efecto más beneficioso, o menos perjudicial, sobre el riesgo de enfermedad coronaria (y posiblemente el resultado de salud) que la terapia hormonal iniciada más tarde; esta propuesta ha sido llamada la hipótesis de tiempo.

Los análisis de subgrupos específicos del ensayo WHI con respecto al efecto del tiempo de la iniciación de la terapia hormonal sobre el riesgo de eventos coronarios son contradictorios. En un análisis de subgrupos, las mujeres asignadas al azar a la combinación estrógeno y progestina dentro de los 10 años de la menopausia no tienen mayor riesgo de enfermedad cardíaca coronaria que el observado en mujeres asignadas al azar a la terapia hormonal más de 20 años después de la menopausia; sin embargo, tampoco hubo ningún efecto beneficioso en el grupo anterior. Por el contrario, un segundo análisis de subgrupos que considera el uso de la terapia hormonal (es decir, antes de la inscripción en el ensayo), que proporciona una evaluación más precisa del tiempo entre la menopausia y el inicio de la terapia hormonal, no encontró diferencias en el riesgo coronario entre la iniciación temprana (menor de 5 años) y la tardía (5 años) de la terapia hormonal. Es importante señalar que todos esos análisis post hoc deberían ser considerados exploratorios (formación de hipótesis) y no confirmatorios en la naturaleza, y también están sujetos a posibles sesgos.

Hasta la fecha, no hay ensayos aleatorios de buena calidad que evalúen prospectivamente el

efecto de la sincronización de la iniciación de terapia hormonal relativo al inicio de la menopausia en los beneficios y daños asociados.

Estimación de la magnitud del beneficio neto

Aunque el uso de la terapia hormonal para prevenir enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas se asocia con algunos beneficios, hay daños documentados al menos. La USPSTF determinó que la magnitud de los beneficios y los daños de la terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas es de pequeña a moderada. Por lo tanto, la USPSTF concluye con moderada certeza que el combinado de estrógeno y la progestina no tiene beneficio para la prevención primaria de condiciones crónicas en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas con útero intacto y que el estrógeno solo no tiene beneficio neto para la prevención primaria de enfermedades crónicas en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas que han tenido una histerectomía.

¿Cómo la evidencia se ajusta al entendimiento biológico?

Tradicionalmente, se ha visto que el estrógeno tiene efectos cardioprotectores. La incidencia de enfermedad coronaria en las mujeres premenopáusicas es más baja que en los hombres de la misma edad; pero esta diferencia disminuye cuando las mujeres envejecen más allá de la menopausia. El estrógeno disminuye los niveles de colesterol de lipoproteínas de baja densidad, aumenta los niveles de colesterol de lipoproteínas de alta densidad y tiene efecto vasodilatador. A pesar de estas observaciones, los datos de ensayos clínicos aleatorizados muestran una falta de beneficio, o incluso un efecto nocivo, de la terapia hormonal en el riesgo de enfermedad coronaria en mujeres posmenopáusicas. Varios factores potenciales, incluido el momento del inicio de la terapia hormonal con respecto a la menopausia, la edad avanzada y la presencia de ateroma, se han propuesto para explicar estos hallazgos discrepantes. Sin embargo, las causas subyacentes de esta falta de beneficio son inciertas.

Otro hallazgo discrepante es que el estrógeno combinado con progestina se asocia con un

pequeño aumento en el riesgo de cáncer mama, mientras que el estrógeno solo parece reducir ligeramente este riesgo.

Aunque el estrógeno generalmente estimula la proliferación de células mamarias, algunos estudios preclínicos han demostrado que puede inducir apoptosis de células mamarias si se administra en condiciones de privación de estrógenos, y que la progestina puede estimular la proliferación de células mamarias y la formación de nuevos vasos sanguíneos. Estos hallazgos han sido propuestos como una posible explicación de los aparentes efectos discrepantes de estrógeno y progestina combinados y estrógeno solo en el riesgo de cáncer de mama.³²

Respuesta al comentario público

Se publicó una versión preliminar de esta declaración de recomendación para el comentario público en el sitio web de USPSTF del 16 de mayo al 12 de junio de 2017. En respuesta al comentario público, la USPSTF modificó el título de la declaración de recomendación para aclarar que la población de pacientes bajo consideración consiste en mujeres posmenopáusicas.

USPSTF aclaró que revisó la evidencia sobre los beneficios y riesgos de la terapia hormonal menopáusica sistémica (es decir, administrada por vía oral o transdérmica), y no la terapia hormonal local (p. ej., cremas o anillos). La USPSTF también proporcionó detalles adicionales sobre el ensayo WHI, especificando la formulación de la terapia hormonal utilizada y la edad promedio de mujeres inscritas en el ensayo. La USPSTF agregó 2 tablas que muestran el aumento o disminución de riesgo absoluto de varios resultados de salud en mujeres que reciben estrógeno y progestina combinados o estrógeno solo (tablas 1 y 2).

En respuesta a los comentarios de que algunos subgrupos de mujeres (por ejemplo, mujeres de 50 a 59 años que toman solo estrógenos) experimentan un balance más provechoso de beneficios y riesgos que el grupo total de mujeres en el ensayo WHI, la USPSTF amplió su discusión en cuanto a la interacción entre la edad y la salud en el WHI en la sección «Discusión». La USPSTF también aclaró que en el

WHI el análisis que evaluó si el tiempo transcurrido entre la menopausia y el inicio de la terapia hormonal afecta los beneficios y los riesgos de la terapia hormonal se realizó Post Hoc.

La USPSTF agregó la palabra «primaria» al resumen de la recomendación para resaltar aún más que esta declaración de recomendación se enfoca en el uso de la hormonoterapia para la prevención primaria de condiciones crónicas en mujeres posmenopáusicas, no en su uso para el tratamiento de síntomas vasomotores, vulvovaginales u otros. La USPSTF tiene la tarea de evaluar los beneficios y riesgos de los servicios preventivos clínicos en poblaciones generalmente asintomáticas; por lo tanto, el tratamiento de los síntomas está fuera de su alcance.

La USPSTF está de acuerdo con los comentarios sobre la importancia de la toma de decisiones individualizada y compartida, y así lo establece en el preámbulo de cada declaración de recomendación. Por último, la USPSTF aclaró la definición de menopausia en la sección «Justificación» y agregó una referencia a las directrices de la Sociedad Endocrina sobre la hormonoterapia en la sección «Recomendaciones de otros».

Actualización de la Recomendación previa de USPSTF

Como en su recomendación de 2012 sobre el uso de la terapia hormonal de la menopausia para la prevención primaria de las enfermedades crónicas, la USPSTF continúa recomendando contra el uso de estrógenos combinados con progestina para la prevención primaria de enfermedades crónicas en mujeres posmenopáusicas y contra el uso de estrógeno solo en la posmenopausia en mujeres que han tenido una histerectomía.

Recomendaciones de otros

La American Heart Association³³ y el American College of Obstetricians and Gynecologists³⁴ no recomiendan el uso de la terapia hormonal para la prevención primaria o secundaria de enfermedad coronaria, y la mayoría de las guías clínicas, que incluyen Canadian Task Force on Preventive Health Care³⁵ y American Academy of Family

Physicians,³⁶ no recomiendan el uso de la terapia hormonal para la prevención de cualquier condición crónica.

La American Association of Clinical Endocrinologists^{37,38} recomienda que el riesgo cardiovascular, la edad y el tiempo de la menopausia sean considerados cuando se usa terapia hormonal en los síntomas de mujeres posmenopáusicas y señala que la terapia hormonal está aprobada por la FDA para su uso en mujeres con mayor riesgo de osteoporosis y fracturas. El American College of Obstetricians and Gynecologists menciona que el efecto de la terapia hormonal sobre el riesgo de la enfermedad cardiovascular puede diferir según la iniciación temprana o tardía de la terapia hormonal con relación al inicio de la menopausia. La North American Menopause Society³⁹ se enfoca principalmente en consideraciones para mujeres con síntomas; nota que la terapia hormonal ha demostrado prevenir las fracturas y ese tratamiento debería ser individualizado para equilibrar los posibles beneficios y riesgos de salud para cada mujer. La Endocrine Society⁴⁰ también se enfoca principalmente sobre el uso de la terapia hormonal para el tratamiento de los síntomas de la menopausia. Pero los resultados no fueron concluyentes.^{21,41}

Miembros de la US Preventive Services Task Force (USPSTF): David C. Grossman, MD, MPH; Susan J. Curry, PhD; Douglas K. Owens, MD, MS; Michael J. Barry, MD; Karina W. Davidson, PhD, MASC; Chyke A. Doubeni, MD, MPH; John W. Epling Jr, MD, MSED; Alex R. Kemper, MD, MPH, MS; Alex H. Krist, MD, MPH; Ann E. Kurth, PhD, RN, MSN, MPH; C. Seth Landefeld, MD; Carol M. Angione, MD, MSPH; Maureen G. Phipps, MD, MPH; Michael Silverstein, MD, MPH; Melissa A. Simon, MD, MPH; Chien-Wen Tseng, MD, MPH, MSEE.

Referencias

1. Gartlehner G, Patel S, Viswanathan M, et al. Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: An Evidence Review for the US Preventive Services Task Force: Evidence Synthesis No. 155. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2017. AHRQ publication 15-05227-EF-1.
2. Pfizer Inc. Premarin [package insert]. <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=131>. 2014. Accessed October 17, 2017.
3. U.S. Preventive Services Task Force. Medications to decrease the risk for breast cancer in women: recommendations from the U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2013; 159(10):698-708.
4. LeFevre ML; U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral counseling to promote a healthful diet (0.48-0.89) and self-reported incident diabetes in the WHI trial (mean follow-up, and physical activity for cardiovascular disease prevention in adults with cardiovascular risk factors: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2014;161(8):587-593.
5. Bibbins-Domingo K; U.S. Preventive Services Task Force. Aspirin use for the primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2016; 164(12):836-845.
6. McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas*. 1996; 23(2):137-145.
7. Social Security Administration. Actuarial life table: period life table, 2014. <https://www.ssa.gov/oact/STATS/table4c6.html>. Accessed October 17, 2017.
8. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Bastian BA. Deaths: final data for 2013. *Natl Vital Stat Rep*. 2016;64(2):1-119.
9. Healthcare Cost and Utilization Project. Total number of discharges by age group, by sex, for CCS principal diagnosis category 226, fracture of neck of femur. <https://hcupnet.ahrq.gov/>. 2014. Accessed February 14, 2017.
10. Ensrud KE. Epidemiology of fracture risk with advancing age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013; 68(10):1236-1242.
11. Heiss G, Wallace R, Anderson GL, et al; WHI Investigators. Health risks and benefits 3 years after stopping randomized treatment with estrogen and progestin. *JAMA*. 2008;299(9): 1036-1045.
12. La Croix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al; WHI Investigators. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among

- postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305(13):1305-1314.
13. 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(13): 1353-1368.
 14. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al; HERS Research Group. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*. 2002;288(1):58-66.
 15. Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343(8):522-529.
 16. Miller VT, La Rosa J, Barnabei V, et al; Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA*. 1995;273(3):199-208.
 17. Veerus P, Hovi SL, Fischer K, Rahu M, Hakama M, Hemminki E. Results from the Estonian Postmenopausal Hormone Therapy Trial [ISRCTN35338757]. *Maturitas*. 2006; 55(2): 162-173.
 18. Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B, et al; WISDOM Group. Main morbidities recorded in the Women's International Study of Long Duration Oestrogen After Menopause (WISDOM): a randomised controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ*. 2007;335(7613):239.
 19. Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, et al; ESPRIT Team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomised placebo controlled trial. *Lancet*. 2002;360(9350):2001-2008.
 20. Hodis HN, MackWJ, Lobo RA, et al; Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001;135 (11):939-953.
 21. Tierney MC, Oh P, Moineddin R, et al. A randomized double-blind trial of the effects of hormone therapy on delayed verbal recall in older women. *Psychoneuroendocrinology*. 2009;34(7): 1065-1074.
 22. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA*. 2003;289(20):2651-2662.
 23. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, et al; Women's Health Initiative Memory Study. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. *JAMA*. 2004;291(24):2947-2958.
 24. Cirillo DJ, Wallace RB, Rodabough RJ, et al. Effect of estrogen therapy on gallbladder disease. *JAMA*. 2005;293(3):330-339.
 25. Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, et al. Effects of estrogen with and without progestin on urinary incontinence. *JAMA*. 2005;293(8): 935-948.
 26. Steinauer JE, Waetjen LE, Vittinghoff E, et al. Postmenopausal hormone therapy: does it cause incontinence? *Obstet Gynecol*. 2005; 106(5, pt 1): 940-945.
 27. Waetjen LE, Brown JS, Vittinghoff E, et al. The effect of ultralow-dose transdermal estradiol on urinary incontinence in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 2005;106(5, pt 1):946-952.
 28. Kanaya AM, Herrington D, Vittinghoff E, et al; Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Glycemic effects of postmenopausal hormone therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2003;138 (1):1-9.
 29. Cherry N, McNamee R, Heagerty A, et al. Long-term safety of unopposed estrogen used by women surviving myocardial infarction: 14-year follow-up of the ESPRIT randomised controlled trial. *BJOG*. 2014;121(6):700-705.
 30. 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(13):1739-1748.
 31. Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, et al; WHI Investigators. Menopausal hormone

- therapy and long-term all-cause and cause-specific mortality: the Women's Health Initiative randomized trials. *JAMA*. 2017;318(10):927-938.
32. Chlebowski RT, Anderson GL. Changing concepts: menopausal hormone therapy and breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2012; 104(7):517-527.
 33. Mosca L, Benjamin EJ, Berra K, et al. Effectiveness-based guidelines for the prevention of cardiovascular disease in women—2011 update: a guideline from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(11):1243-1262.
 34. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 565: hormone therapy and heart disease. *Obstet Gynecol*. 2013;121(6):1407-1410.
 35. Wathen CN, Feig DS, Feightner JW, et al; Canadian Task Force on Preventive Health Care. Hormone replacement therapy for the primary prevention of chronic diseases: recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *CMAJ*. 2004;170(10):1535-1537.
 36. American Academy of Family Physicians. Clinical preventive service recommendation: hormone replacement therapy. <http://www.aafp.org/patient-care/clinical-recommendations/all/hrt.html>. 2012. Accessed October 17, 2017.
 37. Goodman NF, Cobin RH, Ginzburg SB, et al; American Association of Clinical Endocrinologists. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of menopause. *Endocr Pract*. 2011; 17(suppl 6):1-25.
 38. Cobin RH, Goodman NF; AACE Reproductive Endocrinology Scientific Committee. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on menopause—2017 update. *Endocr Pract*. 2017;23(7):869-880.
 39. NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel. The 2017 hormone therapy position statement of the North American Menopause Society. *Menopause*. 2017;24(7):728-753.
 40. Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):3975-4011.
 41. USPSTF Recommendation Statement: Hormone Therapy After Menopause US Preventive Services Task Force Clinical Review & Education. *JAMA*. 2017;318(22): 2224-2233. doi:10.1001/jama.2017.18261