# *Uso de Estrógenos y Progestágenos en las mujeres peri y postmenopáusicas: posición de la North American Menopause Society, NAMS, Miami, septiembre 2003*

La suspensión del trabajo de estrógenosprogestágenos del estudio Women's Health Initiative (WHI), fue un hito en la historia de la terapia hormonal postmenopáusica. En respuesta, la North American Society of Menopause, NAMS, convocó un panel de expertos en terapia hormonal (TH) para que preparara un informe acerca de este tema.

Después de ser aprobado por el comité, el informe salió a la luz en octubre del 2002 en la reunión anual de la sociedad, esta vez en Chicago (Rev. Col. Menop. 2002;8:316).

Debido a la generación permanente de nuevos datos del estudio clínico acerca de la terapia hormonal postmenopáusica, el comité de la NAMS convoca a un segundo panel sobre TH para que preparara otro informe. El objetivo era presentar recomendaciones clínicas para el uso de terapia hormonal en las mujeres peri y postmenopáusicas. Como en el primer informe, toda la evidencia relevante fue considerada.

Después de ser aprobado por el comité de NAMS 2002-2003, este informe se liberó en septiembre 17 del 2003 en la reunión anual de la sociedad en Miami.

## Miembros del panel

El panel de expertos del 2003 se compuso de reconocidos expertos clínicos e investigadores (miembros y no miembros de NAMS) en relevantes áreas del conocimiento en la salud de la mujer en la menopausia, e incluyó intigadores del WHI y de otros ensayos clínicos.

Todos los miembros del panel presentaron conflictos de interés en los dos años anteriores (se presentan al final del documento). NAMS agradece a las siguientes personas que sirvieron como asesoras del panel de expertos:

Panel Chair: Wulf H. Utian, MD, PhD, FACOG – Arthur H. Bill Professor Emeritus of Reproductive Biology and Obstetric and Gynecology, The Cleveland Clinic Foundation: president, Rapid Medical Resarch Inc., Cleveland, OH; NAMS Executive Director and Honorary Founding President, NAMS President 1989-1992, NAMS Board of Trustess 1989 - Present.

Peter Collins, MD, FRCP – Professor of Clinical cardiology, Departament of Cardiac Medicine National Heart and lLung Institute, Faculty of Medicine, Imperial College London, London, UK.

Bruce Ettinger, MD, FACP – Senior Investigator, Division of Research, Kaiser Permanente Medical Care Programa, Okland, CA; NAMS president 1996-1997, NAMS Board of Trustees 1993-1998.

J. Chris Gallagher, MD-Profesor of Medicine, Creighton University; Departament of Metabolism, St. Joseph´s Hospital, Omaha, NE; NAMS President 1994-1995 NAMS Board of trustees 1990-1996 and 2002-Present.

Margery L. S Gass, MD- Professor of Clinical Obstetrics and Gynecology, University of Cincinnati, OH NAMS 2002-2003 President, NAMS Board of Trustees 1999- Present; WHI and WHIMS investigator.

Morrie M. Gelfand, CM, MD- Professor of Obstetrics and Gynecology, McGill University; Honarary Chief, Departament of Obstetrics and Gynecology, The Sir Montimer B. Davis Jewish General Hospital; Co-Director, McGill University Menopause Clinic, Montreal, QC, Canada; NAMS 2001-2002 President, NAMS board of Trustees 1997-2003.

Victor W. Herrington, MD, MHSProfessor of Internal Medicine/Cardiology, Associate in Public Health Sciences, Wake Forest University School of Medicine, Wiston-Salem, NC; WHI and HERS investigator.

Mariam C. Limacher, MD- Professor of Medicine, division of Cardiovascular Medicine, University of Florida College of Medicine, Gainesville,FL; WHI and WHIMS Investigator.

Rogerio A. Lobo, MD- Williard C. Rappleye Professor of Obstetrics and Gynecology, Columbia University College of Physicians and Surgeons, New York, NY; NAMS Board OF Trustees 1989-1994.

B Lawrence Riggs, MD- Consultant in Endocrinology and Metabolism, Mayo Clinic and Foundation, Professor of Medicine, Mayo Medical Scholl, Minneapolis , MN.

Meir Stampfer, MD, Dr, PH-Professor of Epidemiology and Nutrition, Chair, Departament of Epidemiology, Harvard School of Public Healt, Boston. MA.

Marcia L. Stefanick, PhD-Asocciate Professor of Medicine, Associate Professor Obstetrics and Gynecology (by courtesy), Stanford University, Stanford Center for Research in Disease Prevention, Palo Alto, CA; HERS, WHI and WHIMS

investigator, Chair, WHI Steering Committe.

Nancy Fuigate Woods, PhD, RN, FAANDean, School of nursing, Professor, Family and Child Nursing University of Washington, Seattle, WA; NAMS President 1999-2000, NAMS Board of Turstees 1997-2002; WHI Investigator.

## Metodología

El panel del 2003 utilizó el informe del panel de expertos del 2002 como punto de partida. Dos bloques de preguntas clínicas fueron desarrollados por el panel. El primero compuesto por aquellas en las que hubo completo acuerdo previo; el segundo relacionado con el área de no consenso. Cada panelista completó el cuestionario mediante un método ciego (desconocía las respuestas de los otros panelistas). Las respuestas fueron recibidas en la oficina central de la NAMS, de nuevo en dos listas; aquellas con consenso y las otras sin consenso. Todas las respuestas se repartieron a todo el panel.

El panel revisó todas las respuestas por conferencia telefónica intentando alcanzar un consenso en cada una. En el desarrollo posterior del informe se hicieron múltiples bosquejos a través de internet. Se indicaron recomendaciones clínicas cuando se alcanzó un consenso a pesar de que hubiera opiniones diferentes. Esto último claramente sugiere áreas en las que se necesita investigación futura.

La primera pregunta clínica apuntaba a diferenciar el riesgo-beneficio de la terapia postmenopáusica con estrógenos (TE) y con estrógenos-progestágenos (TEP) para prevención de enfermedad y tratamiento de síntomas relacionados con la menopausia. El panel reconoció que la disposición de una mujer para aceptar ciertos riesgos de la TH varía cuando la terapia se usa para tratar síntomas existentes, que cuando se usa para prevenir a largo plazo un futuro problema. Además de reconocer que el desarrollo de ciertas enfermedades está relacionado con la edad. Esto es, que la TH es más aceptada para reducir síntomas cuando se planea a corto plazo, en una población más joven con menos prevalencia de riesgo. En contraste, el riesgo absoluto del uso en mujeres más viejas o a más largo plazo puede hacer la TH menos aceptable. Al panel se le pidió que tomara en cuenta esas consideraciones cuando desarrollaran sus recomendaciones.

Esta posición se enfoca en los productos aprobados por el gobierno para la prescripción de TE/TEP disponibles en los Estados Unidos y Canadá y no en preparaciones caseras de TE/ TEP, moduladores selectivos de receptores estrogénicos, SERMs, u hormonas disponibles sin prescripción (fitoestrógenos).

Referencias claves de esas recomendaciones se dan al final del informe. Esta no es una referencia completa, pero incluye los más recientes estudios aleatorizados y controlados, meta análisis, y artículos de revisión. El nivel de evidencia indicado en cada estudio se basa en un sistema de gradación que evalúa el rigor científico del diseño del estudio, de acuerdo con la US Preventive Services Task Force. Se presenta una sinopsis de los niveles al final de la lista de referencias.

### *Recomendaciones para la Práctica Clínica:*

Áreas de Consenso

El panel está de acuerdo con las siguientes recomendaciones clínicas para la terapia hormonal postmenopáusica:

• Una fuerte recomendación fue hacer uniformes y consistentes las terminologías relacionadas con la terapia menopáusica, como se indica a continuación:

TE –Terapia estrogénica
TEP–Terapia combinada estrógenosprogestágenos
TH –Terapia hormonal (incluye ambas TE y TEP)
TEP-CC–Terapia estrógenos-progestágenos combinada-continua (administración diaria de ambos)
TEP-CS –Terapia estrógenos-progestágenos secuencial-continua (estrógenos diarios, progestágenos agregados secuencialmente)
TE/TEP–sistémica –Preparaciones TE/TEP con acciones sistémicas, no sólo vaginal TE Local –Preparaciones de TE con acción predominante vaginal y no sistémica progestágeno incluye progesterona y progestinas)

• El tratamiento de síntomas menopáusicos moderados y severos (síntomas vasomotores, trastornos del sueño por síntomas vasomotores) continúa como indicación primaria del tratamiento sistémico de la TE/TEP. Todos los productos de TE/TEP para tratamiento sistémico han sido aprobados por el gobierno para esta indicación.

• Todos los productos para tratamientos sistémicos y locales de TE/TEP han sido aprobados por el gobierno para los síntomas moderados y severos de la atrofia vaginal y vulvar, tales como sequedad vaginal, dispareunia y vaginitis atrófica. Cuando se consideren la hormonas únicamente para tal indicación, se recomienda generalmente el tratamiento local.

• La indicación primaria relacionada con menopausia para el uso de progestágenos es la protección endometrial del uso de estrógenos sin oposición. Para todas las mujeres con útero intacto quienes están usando la TRE, los clínicos son advertidos de prescribir el progestágeno adecuado, en regímenes

de TEP-CC o TEP-SC. A las mujeres sin útero, no se les debe prescribir progestágeno.

• Algunas mujeres con útero intacto que escogen TEP pueden experimentar efectos indeseables de un componente progestacional.

Sin embargo, no hay evidencia suficiente acerca de seguridad endometrial a largo plazo para recomendar el uso de progestágenos en ciclos largos (progestágenos cada 3-6 meses por 12-14 días), un dispositivo intrauterino con progestágeno (DIU), o bajas dosis de estrógenos sin progestágeno como una alternativa a los regímenes estándar de TEP. Si se utilizan cualquiera de esas opciones, se recomienda una vigilancia cuidadosa, hasta que haya investigación más definitiva.

• No se debe usar ningún régimen de TEP para prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiaca (ECV) o accidente cerebro vascular (ACV).

• El efecto de TE sobre la ECV y el ACV no está claro. La TE no tiene un efecto significativo sobre el riesgo de ACV en mujeres postmenopáusicas con enfermedad cerebro vascular isquémica conocida, pero para mujeres mayores sanas, los efectos de la TE sobre el riesgo ACV no es claro. Sin embargo, a menos que hayan datos confirmatorios disponibles, la TE no se debe usar para prevención primaria o secundaria de esta patología.

• El riesgo de cáncer de mama se incrementa con la TE y a una escala mayor con la TEP usada por más de 5 años. Parece que el progestágeno contribuye sustancialmente a los efectos adversos. La TEP y en menor grado la TE, aumentan la proliferación celular en la mama, la mastodinia y la densidad mamográfica de la mama. La TH puede impedir la interpretación diagnóstica de la mamografía. Un estudio observacional reciente sugiere que el aumento en la incidencia de cáncer de mama con estrógenos orales, transdérmico e implantes varía poco entre estrógenos específicos y progestágenos y sus dosis, o entre regímenes secuenciales o continuos.

Datos observacionales también sugieren que la incidencia de cáncer de seno puede comenzar a incrementarse levemente con menos de 5 años de uso de TH. Datos observacionales de un estudio sugieren que la TH puede estar asociada con aumento en la mortalidad por cáncer, pero los datos son insuficientes para determinar si la TE o TEP, o la duración del uso de TE o TEP están asociadas con un aumento de la mortalidad.

• Hay evidencia definitiva de la eficacia de TEP en reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas postmenopáusicas. Hasta ahora no hay evidencia similar para TE.

Muchos productos de TE y TEP han sido aprobados por el gobierno para la prevención de osteoporosis postmenopáusica (pérdida de la densidad mineral ósea, DMO) a través de tratamientos prolongados. Debido al riesgo potencial asociado con TH, para las mujeres que requieren terapia para la disminución del riesgo de osteoporosis (incluyendo mujeres con alto riesgo de fracturas en los próximos 5-10 años), podrían ser consideradas otras alternativas diferentes a la TH, considerando los riesgos y beneficios de cada una. Se debe reconocer el hecho de que no hay datos publicados sobre el uso de drogas para la osteoporosis después de los 7 años.

• La iniciación de TEP después de los 65 años de edad no debe ser recomendado para prevención de demencia, puesto que se puede presentar un incremento de demencia en los siguientes 5 años en esta población. La evidencia es insuficiente para apoyar o refutar la eficacia o daño de la TE/TEP para prevención primaria de demencia cuando la terapia se inicia durante el periodo de transición o en la postmenopáusia temprana.

• Sin embargo, dados otros eventos adversos que se pueden presentar durante el uso a largo plazo de la TH, no se puede determinar bajo ninguna circunstancia que los beneficios teóricos sobre la demencia sobrepasen los riesgos conocidos. La TH no parece conllevar beneficios ni daños directos para prevención secundaria (tratamiento sintomático) de la demencia debida a la enfermedad de Alzheimer.

• Los efectos de la TH sobre el riesgo de cáncer de mama y fracturas osteoporóticas en mujeres sintomáticas perimenopáusicas no ha sido establecida en estudios aleatorizados. Los hallazgos de diferentes ensayos en diferentes poblaciones (WHI) deben ser extrapolados con cuidado. No hay sin embargo evidencia de que mujeres sintomáticas difieran de mujeres asintomáticas en el desarrollo de cáncer de mama o en el hueso.

• Datos de estudios como el WHI y el Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) sólo se puede extrapolar con cuidado, a mujeres más jóvenes de 50 años de edad quienes inicien TH. El WHI y el HERS incluyen mujeres de más de 50 años de edad (con promedio de edad entre 63 y 67, respectivamente) el HERS fue realizado sólo en mujeres con enfermedad arterial previa. Los datos no deben ser extrapolados a mujeres que presenten menopausia prematura (menor de 40 años de edad) y que estén iniciando TH en ese tiempo.

• La menopausia prematura y la falla ovárica precoz son condiciones asociadas con inicio temprano de osteoporosis y ECV, pero no hay datos claros de si la TE o TEP puede reducir la morbilidad o mortalidad en estas condiciones. La relación riesgo-beneficio puede ser más favorable para las mujeres más jóvenes.

• El uso de TE y TEP debe limitarse al más corto tiempo en que se alcancen los objetivos del tratamiento, beneficios, y riesgos para cada mujer individualmente, teniendo en cuenta

los síntomas dominantes (sexualidad, sueño) que puedan tener un impacto en la calidad de vida.

• Pueden considerarse dosis de TE o TEP más bajas que las estándar, dosis diarias de 0.3 mg de estrógenos equinos conjugados, EEC, tabletas de 0.25-0.5 mg de 17 b estradiol micronizado, 0.025 mg de 17b estradiol en parches, o sus equivalentes).

Muchos estudios han mostrado alivio equivalente de los síntomas vasomotores y los síntomas vulvo-vaginales y la preservación de la DMO. Dosis más bajas de TE son bien toleradas y pueden tener o no tener perfiles más positivos de seguridad que las dosis estándar; sin embargo, dosis más bajas no han sido probadas por objetivos (incluyendo seguridad endometrial) en estudios a largo plazo.

• Rutas no orales de administración de TE/TEP pueden ofrecer ventajas y desventajas, pero la relación riesgo-beneficio a largo plazo no ha sido demostrada. Las diferencias pueden estar relacionadas con el papel del efecto del primer paso hepático, la concentración de hormonas en la sangre en una ruta determinada, y la actividad biológica de los ingredientes del compuesto. Hay alguna evidencia que el 17 b estradiol transdérmico no aumenta los niveles de proteína-C reactiva, y también que puede estar asociado con más bajo riesgo de trombosis profunda que los estrógenos orales.

Un estudio observacional grande ha mostrado aumento similar para cáncer de mama con estrógenos orales y transdérmicos.

• El uso extendido de TE o TEP es aceptable bajo las siguientes circunstancias, enterando a la mujer que sea consciente de los riesgos y para que esté bajo estricta supervisión clínica:

- Para las mujeres que según su opinión se beneficien de la mejoría de sus síntomas y estos sobrepasen los riesgos, más notorio después de fallar en el intento de suspender la TH. Se deben hacer intentos, periódicos en el tiempo, de reducir o suspender la TH.

- Para mujeres con síntomas menopáusicos de moderados a severos que tengan un riesgo alto de fracturas osteoporóticas. Se debe intentar con el tiempo disminuir la dosis o suspenderla e introducir una terapia alternativa contra la pérdida ósea.

- Para prevención de osteoporosis en una mujer de alto riesgo cuando las terapias alternativas no son apropiadas para ella.

• Antes de considerar cualquier régimen terapéutico, incluyendo TH, todas las mujeres deben tener una evaluación completa de su estado de salud, incluyendo una historia clínica completa y un examen físico. Exámenes más específicos, tal como la osteodensitometría, deben considerarse con base en cada caso individual.

• El panel reconoce que los riesgos absolutos publicados no hace mucho con relación a la TE/TEP son pequeños (el brazo de la TEP del WHI), como lo son los beneficios sobre el hueso y la reducción del riesgo de cáncer de colon. Para mujeres menores de 50 años o aquellas con bajo riesgo de ECV, ACV, osteoporosis, cáncer de mama o cáncer de colon, en riesgo absoluto, el beneficio de la TEP parece ser más pequeño que el demostrado en el WHI, aunque el riesgo relativo puede ser similar. Un perfil individual del riesgo es esencial para cada mujer en que se contemple cualquier régimen de TEP o TE. Las mujeres deben ser informadas de los riesgos conocidos.

Áreas donde la evidencia insuficiente
o conflictiva impide el consenso

El panel no pudo tener consenso en los siguientes puntos:

• ¿Cuál es la definición actual aceptable de "corto plazo" y "largo plazo" de TH? El panel no pudo alcanzar consenso en la definición de esos términos, estando de acuerdo que fijarle un período de tiempo específico es arbitrario y que no se puede aplicar ampliamente un tiempo uniforme a todas las mujeres. El panel reconoció que esta pregunta es un intento de asignar una "ventana de seguridad" para la TH. El dilema es que los datos actuales sugieren que el riesgo para cáncer de mama aumenta significativamente después de 5 años de uso, con una más baja elevación del riesgo antes de los 5 años. Mientras, hay evidencia de potencial riesgo temprano para ECV y tromboembolismo dentro de los dos primeros años de uso y evidencia conflictiva de riesgo temprano de ACV isquémico. Además, están apareciendo datos que no muestran asociación de aumento temprano de eventos cardiovasculares en mujeres postmenopáusicas jóvenes y saludables (promedio de edad 53 años), con TH durante los dos primeros años de tratamiento. Sin embargo, la trombosis venosa profunda está ligeramente aumentada de una tasa anual esperada de 0.3 por 1000 a 0.9 por 1000. Es por lo tanto difícil definir cualquier "ventana de seguridad" y se necesita un perfil riesgobeneficio para cada mujer en que se considere el comienzo de TH.

• ¿Se asocia la TH con un riesgo temprano de ECV? Los panelistas se dividieron en el tema de si hay una evidencia definitiva del aumento temprano del riesgo de ECV con TH. Para mujeres similares a las participantes en el brazo de TEP del WHI (promedio de edad 63 años; rango de 50 a 79 años), los datos del WHI son los mejores estimativos de peligro temprano de la TEP. El WHI demostró que la TEP puede incrementar el riesgo de ECV entre, generalmente, mujeres postmenopáusicas sanas durante el primer año de iniciación del uso de hormonas. También hay evidencia de que el daño

temprano dentro de 2 años de uso puede no referirse a mujeres postmenopáusicas sanas que usan TE/TEP para el manejo de los síntomas menopáusicos.

• ¿Qué tan largo podría prescribirse la TH para el alivio de los síntomas? No se pudo alcanzar consenso, aunque un principio general puede ser por el más corto tiempo y a la más baja dosis. El panel reconoció que los síntomas pueden recurrir cuando la terapia se descontinúe, independientemente de la edad y la duración de uso de la TH. Información útil acerca de la consideración de volver a usar la TH se anticipa del brazo de TEP terminado del WHI, puesto que las participantes en el estudio han sido seguidas para ver los resultados después de su terminación. El panel está de acuerdo en que la decisión de restablecer la TH debe individualizarse con base en la severidad de los síntomas, consideraciones actuales de riesgo-beneficio, y las preferencias de las mujeres. Reinstaurar la terapia a dosis bajas puede facilitar intentos futuros de suspenderla.

• ¿Hay una mejor manera de suspender la TH? Los panelistas dividieron sus recomendaciones: la suspensión abrupta de la terapia o ir disminuyendo la dosis. La historia de síntomas severos favorece la disminución progresiva de la dosis, pero no se puede recomendar un protocolo específico. Algunos disminuyen gradualmente la dosis, mientras otros espacian las dosis. Los parches transdérmicos de matriz pueden ajustarse para que provean dosis más pequeñas. No hay evidencia disponible para sugerir que un método sea superior al otro.

• ¿Es posible sacar conclusiones de todos los miembros de la familia estrógenos y progestágenos? La opinión mayoritaria es que no se pueden extrapolar conclusiones de un estudio de un compuesto, directamente a otro. Se reconoció que los agonistas de estrógenos y progesterona comparten más características y efectos comunes, y que la única manera de establecer definitivamente el efecto clínico neto de un agente dado (solo o en combinación) es a través de estudios clínicos aleatorizados. En ausencia de ensayos clínicos de cada estrógeno y progestágeno, los resultados de un estudio clínico de un agente probablemente deben ser generalizados a todos los agentes de la misma familia, especialmente con miras a sus efectos adversos.

• ¿Un régimen combinado-continuo de TEP (TEP-CC) tiene un efecto diferente que el de un continuo de estrógenos con progestágeno secuencial (TEP-CS)? Hay algunas indicaciones de que los progestágenos, en la dosis administrada en los estudios WHI y HERS, pueden estar relacionados con los efectos adversos en mamas y aparato cardiovascular en esos estudios, pero los datos tan conflictivos impiden un consenso.

• ¿Aumenta la TH la calidad de vida (CDV)? No hay consenso en el impacto de la TH en la CDV. Esto se debe en gran parte a la falta de acuerdo que tiene la comunidad científica acerca de cómo evaluar apropiadamente la CDV, incluyendo los aspectos que deben ser incluidos en un instrumento de búsqueda. Hay consenso en que los instrumentos validados al momento para determinar el impacto de la TH, o cualquier otra terapia relacionada con la menopausia, sobre la CDV deben ser incorporados en futuros estudios.

Investigaciones futuras necesarias

Con base en esta revisión los panelistas identificaron las siguientes áreas para futuras investigaciones. Dos dimensiones de la agenda son las siguientes:

Nuevo estudio de los efectos positivos y negativos de la terapia hormonal y los mecanismos por los cuales ocurren

• Relación beneficios/riesgos de la TH a largo plazo.

• Beneficios/riesgos a largo plazo de las preparaciones de estrógenos y progestágenos, dosis, regímenes y vías de administración diferentes a los EEC oral y el AMP oral.

• Riesgos/beneficios a largo plazo de dosis más bajas que las dosis estándar de TE y TEP expresadas en enfermedades resultantes.

• Mecanismos de peligro temprano de la TEP, incluyendo farmacogenomias, polimorfismos y pro trombosis.

• Causa del aumento en ECV, ACV y cáncer de mama como eventos adversos de la TEP con el fin de entender mejor la fisiopatología de esos eventos, identificar potenciales nuevos tratamientos y maneras de prevenir su ocurrencia, e identificar un subgrupo para quienes la TH podría ser menos tóxica.

• Efectos de los niveles endógenos de estradiol y/o estrona en los beneficios y en los riesgos.

• Mecanismos que soporten la diferencia en beneficios/riesgos de la TE vs. la TEP.

• Cómo participa el factor de CDV en el perfil de riesgos/beneficios de la TEP/TE.

• El perfil riesgo/beneficio de la terapia CSTEP comparada con la CC-TEP u otros regímenes de TH.

• Efectos endometriales de alternativas a los regímenes estándar de progestágenos, tales como dispositivos intrauterinos de liberación de progestinas o regímenes de ciclos largos de progestágenos.

• Efectos a largo plazo de los regímenes de TE/TEP sobre el riesgo de enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia, particularmente cuando la terapia se inicia antes de los 65 años.

• Efectos a corto y a largo plazo de la TE/ TEP sobre los desórdenes neurosiquiátricos como la enfermedad de Parkinson, depresión y esquizofrenia.

• Efectos a largo plazo en la prevención primaria y secundaria y progresión de desórdenes oftalmológicos tales como cataratas y degeneración muscular relacionada con la edad.

• Efectos en la salud con TE/TEP en mujeres que experimentan menopausia temprana o prematura.

• Resultados en la salud con drogas para la osteoporosis a largo término (mayor de 10 años).

• El efecto de la TE/TEP sobre el desarrollo y progresos de la ateromatosis, especialmente si se inicia inmediatamente después de la menopausia.

• Impacto de la terapia de TE/TEP sobre la relación riesgo/beneficio sobre el sistema cardiovascular y el cerebro cuando se inicia al tiempo de la menopausia.

• Papel de los progestágenos (tipo, régimen) en cáncer de mama y riesgo cardiovascular.

• Eficacia de métodos no farmacológicos en el manejo de los fogajes.

• Perfil riesgos/beneficios asociados con una descontinuación abrupta versus escalonada de los regímenes de TH.

Estudio de la historia natural de la transición menopáusica:

• El curso de los síntomas en menopausia espontánea versus el curso de los síntomas después de descontinuar la TH.

• Incidencia y curso de la enfermedad crónica en mujeres con menopausia temprana o prematura.

• Cómo las mujeres pueden identificar temprano el riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar así como la respuesta con hipercoagulabilidad a los estrógenos en general.

• Evaluación estricta de los campos de la CDV.

## Referencias

## *NAMS 2002 HT Advisory Panel Report*


The North American Menopause Society. Amended report from the NAMS Advisory Panel on Postmenopausal Hormone Therapy. Menopause 2003;10:6-12. Level of evidence: III.


***Efecto de la hormonas en los síntomas***
menopáusicos y la CDV

*1. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)*


Hiatky MA, Boothroyd D, Vittinghoff E, Sharp P, Whooley MA, for the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Quality-of-life and depressive symptoms in postmenopausal women after receiving hormone therapy: results from the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) trial. JAMA 2002;287:591-597. Level of evidence: I.


***2. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)***


Barnabei VM, Grady D, Stovall DW, et al. Menopausal symptoms in older women and the effects of treatment with hormone therapy. Obstet Gynecol 2002,100:1209-218. Level ofevidence: I.


***3. Women's Health Initiative (WHI)***


Hays J, Ockene JK, Brunner RL, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on healthrelated quality of life. N Engí J Med 2003;348:1839-1854. Level of evidence: I.


***4. Other Studies***


Utian WH, Janata JW, Kingsberg SA, Schiuchter M, Hamilton JC. The Utian Quality of Life (UQOL) Scale: development and validation of an instrument to quantify quality of life through and beyond menopause. Menopause 2002;9:402-410. Level ofevidence: II-3.


***5. Review Articles***


MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes (Cochrane Review). Cochrane Datábase Syst Rev

2001; 1:CD002978. Level of evidence: III.

Efectos de bajas dosis hormonales

***6. Women 's Health, Osteoporosis, Progestin, Estrogen trial (HOPE)***

Archer DF, Dorin M, Lewis V, Schneider DL, Pickar JH. Effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acétate on endometrial bleeding. Fertil Steril 2001;75:1080-1087. Level of evidence: I.

Lindsay R, Gallagher JC, Kleerekoper M, Pickar JH. Effect of lower doses of conjugated equine estrogens with and without medroxyprogesterone acetate on bone in early postmenopausal women. JAMA 2002,287:2668-2676. Level of evidence: I.

Pickar JH, Yeh I, Wheeler JE, Cunnane MF, Speroff L. Endometrial effects of lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. Fertil Steril 2001;76:25-31. Level of evidence: I. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G,

Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acétate. Fertil Steril 2001;75:1065-1079. Level of evidence: I.

***7. Other Studies***

Brynhildsen J, Hammar M. Low dose transdermal estradiol/norethisterone acetate treatment over 2 years does not cause endometrial proliferation in postmenopausal women. Menopause 2002;9:137-144. Level of evidence: I.

Hashimoto M, Miyao M, Akishita M, et al. Effects ofiong-term and reduced-dose hormone replacement therapy on endothelial function and intima-media thickness in postmenopausal women. Menopause 2002,9:58-64. Level of evidence: II-1.

Prestwood KM, Kenny AM, Kleppinger A, KulldorffM. Ultralow-dose micronized 17p-estradiol and bone density and bone metabolism in oider women: a randomized controlled trial. JAMA 2003;290:1042-1048. Level of evidence: I.

Speroff L, Whitcomb RW, Kempfert NJ, Boyd RA, Paulissen JB, Rowan JP. Efficacy and local tolerance of a lowdose, 7-day matrix estradiol transdermal system in the treatment of menopausal vasomotor symptoms. Obstet Gynecol 1996;88:587- 592. Level of evidence: I.

Utian WH, Burry KA, Archer DF, et al. Efficacy and safety of low, standard, and high dosages of an estradiol transdermal system (Esclim) compared with placebo on vasomotor symptoms in highly symptomatic menopausal patients: the Esclim Study Group. Am J Obstet Gynecol 1999;181:71-79. Level of evidence: I.

## *Adición de progestágenos a la TE*

***8. Review Articles***

The North American Menopause Society. Role of progestogen in hormone therapy for postmenopausal women: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2003, 10:113-132. Level of evidence: III.

Efecto de la hormonas en ECV y ACV

9. Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) study Scarabin P-Y, Oger E, Plu-Bureau G, for the EStrogen and THromboEmbolism Risk (ESTHER) Study Group. Differential association of oral and transdermal oestrogen-replacement therapy with venous thromboembolism risk. Lancet 2003; 362:428-432. Level of evidence: II-2.

10. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial (EPAT) Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al,

for Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. Ann Intern Med 2001; 135:939-953. Level of evidence: I.

11. Estrogen in the Prevention of Reinfarction Trial (ESPRIT)

Cherry N, Gilmour K, Hannaford P, et al, for The ESPRIT team. Oestrogen therapy for prevention of reinfarction in postmenopausal women: a randomized placebo controlled trial. Lancet 2002;360:2001-2008. Level ofevidence: I.

12. Estrogen Replacement and Atherosclerosis trial (ERA)

Herrington DM, Reboussin DM, Brosnihan KB, et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronaryartery atherosclerosis. N Engí J Med2000; 343:522-529. Level ofevidence: I.

13. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS)

Herrington DM, Vittinghoff E, Lin F, et al, for the HERS Study Group. Statin therapy, cardiovascular events, and total mortality in the Heart and Estrogen/ Progestin Replacement Study (HERS). Circulation 2002;105:2962-2967. Level of evidence: I.

Hsia J, Simón JA, Lin F, et al. Peripheral arterial disease in randomized trial ofestrogen with progestin in women with coronary heart disease: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study. Circulation 2000; 102:2228-2232. Level of evidence: I.

Hulley S, Grady D, Bush T, et al, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998;280:605-613. Level of evidence: I.

Simón JA, Hsia J, Cauley JA, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). Circulation 2001; 103:638-642. Level of evidence: I.

14.Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)

Grady D, Herrington D, Bittner V, et al, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). JAMA 2002;288:49-57. Level of evidence: I.

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the 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;288:58-66. Level of evidence: I.

Vittinghoff E, Shlipak MG, Varosy PD, et al, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study research group. Risk factors and secondary prevention in women with heart disease: the Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study. Ann Intern Med 2003;138:81-89. Level of evidence: I.

***15. Nurses' Health Study***

Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. Ann Intern Med 2000;133:933-941. Level of evidence: II-2.

Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. N Engí J Med 1996;335:453-461. Level of evidence: II-2.

16 .Papworth HRT Atherosclerosis study (PHASE)

Clarke SC, Kelleher J, Lloyd-Jones H, Slack M, Schofiel PM. A study of hormone replacement therapy in postmenopausal women with ischaemic heart disease: the Papworth HRT atherosclerosis study. Br J Obstet Gynaecol 2002;109:1056-1062. Level of evidence: I.

17.Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions study (PEPI)

Barrett-Connor E, Slone S, Greendale G, et al. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Study: primary outcomes in adherent women. Maturitas 1997;27:261-274. Level of evidence: I.

The 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 erratum in: JAMA 1995; 274:1676J. JAMA 1995;273:199-208. Level of evidence: I.

18.Women 's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE) trial

Waters DD, Alderman EL, Hsia J, et al. Effects of hormone replacement therapy and antioxidant vitamin supplements on coronary atherosclerosis in postmenopausal women: a randomized controlled trial. JAMA 2002;288:2432-2440. Level of evidence: I.

19. Women's Estrogen for Stroke Trial (WEST)

Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. NEngUMed 2001;345:1243-1249. Level of evidence: I.

20. Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial (WELLHART)

Hodis HN, Mack WJ, Azen SP, et al, for the Women's Estrogen-Progestin Lipid-Lowering Hormone Atherosclerosis Regression Trial Research Group. Hormone therapy and the progression of coronary artery atherosclerosis in postmenopausal women. N Engí J Med 2003;349:535-545. Level of evidence: I.

21. Women's Health Initiative (WHI)

Manson JE, Hsia J, Johnson KC, et al, for the Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. N Engí J Med 2003, 349:523-534. Level of evidence: I.

Wassertheil-Smoller S, Hendrix SL, Limacher M, et al, for the WHI Investigators. Effect of estrogen plus progestin on stroke in postmenopausal women: the Women's Health Initiative: a randomized trial. JAMA 2003,289:2673-2684. Level of evidence: I.

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002,288:321-333. Level of evidence: I.

22. Other Studies Angerer P, Kothny W, Stórk S, von Schacky C. Hormone replacement therapy and distensibility of carotid arteries in postmenopausal women: a randomized, controlled trial. J Am Coll Cardiol 2000; 36:1786-1796. Level of evidence: I.

Angerer P, Stórk S, Kothny W, Schmitt P, von Schacky C. Effect oforal postmenopausal hormone replacement on progression of atherosclerosis: a randomized, controlled trial. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001, 21:262-268. Level of evidence: I. Lobo RA, Pickar JH. Evaluation of cardiovascular-event rates with hormone replacement therapy in healthy postmenopausal women [abstract]. Obstet Gynecol 2003;101:95S. [Arch Intern Med, Full text in press]. Level of evidence: I.

Efecto de las hormonas en el esqueleto

23. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the 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;288:58-66. Level of evidence: I.

24.Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions study (PEPI)

Greendale GA, Espeland M, Slone S, Marcus R, Barrett-Connor E, for the PEPI Safety Follow-up Study (PSFS) Investigators. Bone mass response to discontinuation of long-term hormone replacement therapy: results from the Postmenopausal Estrogen/ progestin Interventions (PEPI) safety follow-up study. Arch Intern Med 2002; 162:665-672. Level of evidence: I.

Greendale GA, Wells B, Marcus R, Barrett-Connor E, for the Postmenopausal Estrogen/ progestin Interventions trial investigators.How many women lose bone mineral density while taking hormone replacement therapy? Results from the Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions trial. Arch Intern Med 2000,160:3065-3071. Level of evidence: I.

The Writing Group for the PEPI trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the Postmenopausal Estrogen/progestin Interventions (PEPI) trial. JAMA 1996;276:1389-1396. Level of evidence: I.

25. Women's Health Initiative (WHI) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-333. Level of evidence: I.

***26. Other Studies***

Gallagher JC, Rapuri PB, Haynatzki G, Detter JR. Effect of discontinuation of estrogen, calcitriol, and the combination of both on bone density and bone markers. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4914-4923. Level of evidence: I. Greenspan SL, Emkey RD, Bone HG, et al. Significant differential effects of alendronate, estrogen, or combination therapy on the rate of bone loss after discontinuation of treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. Ann Intem Med 2002; 137: 875-883. Level of evidence: I.

***27. Review Articles***

Delmas PD. Treatment of postmenopausal osteoporosis. Lancet 2002;359:2018-2026. Level of evidence: III. The North American Menopause Society. Management of postmenopausal osteoporosis: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2002;9:84-101. Level of evidence: III.

## Efecto hormonal en el cerebro

***28. Cache County Study***

Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, et al, for the Cache County Memory Study Investigators. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County Study. JAMA 2002;288:2123-2129. Level of evidence: II-3.

29. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Jollow-up (HERS II)

Grady D, Yaffe K, Kristof M, Lin F, Richards C, Barrett-Connor E. Effect of postmenopausal hormone therapy on cognitive function: the Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study. Am J Med 2002;113:543-548. Level of evidence: I.

30. Melbourne Women ‘ s Midlife Health Project

Henderson VW, Guthrie JR, Dudley EC, Burger HG, Dennerstein L. Estrogen exposures and memory at midlife: a population-based study of women. Neurology 2003;60:1369-1371. Level of evidence: II-2.

31.Women‘s Health Initiative Memory Study (WHIMS)

Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et al, for the WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial.

JAMA 2003;289:2663-2672. Level of evidence: I.

Shumaker SA, Legault C, Thal L, et al, for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women’s Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial.

JAMA 2003;289:2651-2662. Level of evidence: I.

32.Other Studies

Den Heijer T, Geerlings MI, Hofman A, et al. Higher estrogen levels are not associated with larger hippocampi and better memory performance. Arch Neurol 2003;60:213-220. Level of evidence: II-2. Thal LJ, Thomas RG, Mulnard R, Sano M, Grundman M, Schneider L. Estrogen levels do not correlate with improvement in cognition. Arch Neurol 2003;60:209-212. Level of evidence: II-2.

***Efecto hormonal en cáncer de seno***

33. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II)

Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, et al, for the 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;288:58-66. Level of evidence: I. 34. Million Women Study Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study.

Lancet 2003;362:419-427. Level of evidence: II-2.

35.Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions study (PEPI) Greendale GA, Reboussin BA, Sie A, et al.

Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Investigators. Ann Intern Med 1999,130:262-269. Level ofevidence: I.

36. Women’s Health Initiative (WHI) Chiebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, et al, for the WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on breast cáncer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women’s Health Initiative randomized trial. JAMA 2003; 289:3243-3253. Level of evidence: I.

Writing Group for the Women’s Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women’s Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288:321-333. Level of evidence: I.

37. Other Studies

Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimens of hormone therapy and risk of breast cáncer. JAMA 2003; 289:3254-3263. Level of evidence: 11-2.

Oisson HL, Ingvar C, Bladstróm A. Hormone replacement therapy containing progestins and

given continuously increases breast carcinoma risk in Sweden. Cancer 2003,97:1387-1392. Level of evidence: II-2.

Weiss LK, Burkman RT, Cushing-Hauger KL, et al. Hormone replacement therapy regimens and breast cancer risk. Obstet Gynecol 2002;100:1148-1158. Level of evidence: II-2.

***Efecto de las hormonas en el cáncer de colon***

38. Women's Health Initiative (WHI) Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's Health Initiative randomized controlled trial JAMA 2002, 288:321-333. Level of evidence: I.

39. Other Studies Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. Am J Med 1999;106:574-582. Level of evidence: III.

MacLennan SC, MacLennan AH, Ryan P. Colorectal cancer and oestrogen replacement therapy: a meta-analysis of epidemiological studies. Med J Aust 1995;162:491-493. Level of evidence: III.

Nanda K, Hastian LA, Hasselblad V, Simel DL. Hormone replacement therapy and the risk of colorectal cancer: a metaanalysis. Obstet Gynecol 1999;93:880-888. Level of evidence: III.

40. Reviews Articles Grodstein F, Clarkson TB, Manson JE. Understanding the divergent data on postmenopausal hormone therapy. New Engí J Med 2003;348:645-650. Level of evidence: III.